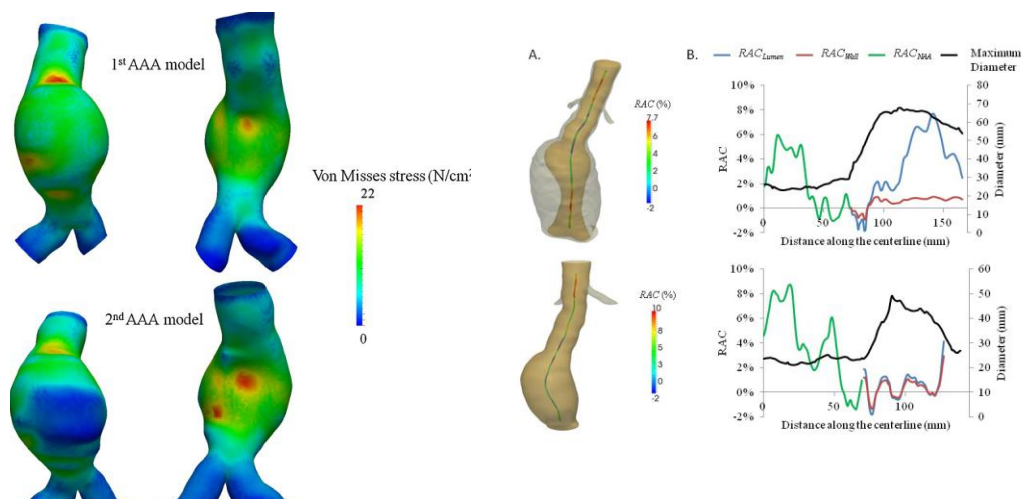


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ ΙΩΑΝΝΟΥ

*ΔΔ: Εκτίμηση των μορφομετρικών, εμβιομηχανικών παραμέτρων και των μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος για την εκτίμηση του κινδύνου ταχείας αύξησης ή ρήξης των μικρών ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής*



ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΝΤΟΠΟΔΗΣ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ  
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΥΠΕΒΛΗΘΗ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ ΤΟΝ 07/2016

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΘΩΡΑΚΟΣ-ΑΓΓΕΙΩΝ-ΚΑΡΔΙΑΣ  
ΑΓΓΕΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΜΟΝΑΔΑ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ ΙΩΑΝΝΟΥ**

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ :	ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΝΤΟΠΟΔΗΣ
ΘΕΜΑ ΔΔ:	<i>Εκτίμηση των μορφομετρικών, εμβιομηχανικών παραμέτρων και των μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος για την εκτίμηση του κινδύνου ταχείας αύξησης ή ρήξης των μικρών ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής</i>
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ:	12/07/2012

**Υπεβλήθη στο Τμήμα Ιατρικής της Σχολής επιστημών Υγείας, του  
Πανεπιστημίου Κρήτης**

**Ηράκλειο Ιούλιος 2016**

### **3-ΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Επιβλέπων: Χρήστος Ιωάννου, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Κρήτης.
2. Συνεπιβλεπων 1: Ιωάννης Παπαχαριλάου, Κύριος Ερευνητής Βαθμίδας Β', Ινστιτούτο Υπολογιστικών Μαθηματικών, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας
3. Συνεπιβλεπων 2: Δημήτριος Τσέτης Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Ακτινολογίας - Επεμβατικής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης.

### **7-ΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Χρήστος Ιωάννου, Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής Πανεπιστημίου Κρήτης.
2. Ιωάννης Παπαχαριλάου, Κύριος Ερευνητής Βαθμίδας Β, Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας
3. Δημήτριος Τσέτης Αναπληρωτής Καθηγητής Γενικής Ακτινολογίας - Επεμβατικής Ακτινολογίας Πανεπιστημίου Κρήτης.
4. Αθανάσιος Γιαννούκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
5. Οδυσσέας Ζωρας, Καθηγητής Χειρουργικής Ογκολογίας, Πανεπιστημίου Κρήτης.
6. Γεώργιος Χαλκιαδάκης, Καθηγητής Χειρουργικής, Πανεπιστημίου Κρήτης.
7. Αλεξία Παπαιωάννου, Επίκουρη Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας, Πανεπιστημίου Κρήτης.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

ΤΙΤΛΟΣ.....	1
3-ΜΕΛΗΣ ΚΑΙ 7-ΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ.....	2
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	3

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Κεφάλαιο 1ο – Ανευρύσματα γενικά.....	7
Κεφάλαιο 2ο – Ιστορική αναδρομή.....	15
Κεφάλαιο 3ο - Ιστοπαθολογία της αορτής και του ανευρύσματος.....	20
Κεφάλαιο 4ο - Θεραπευτική διαχείριση ασθενών με AAA – Σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες.....	27
Κεφάλαιο 5ο – Η εμβιομηχανική θεώρηση της ρήξης.....	32
Γενικά (Τα μειονεκτήματα της μέγιστης διαμέτρου και η εμβιομηχανική θεώρηση).....	32
Η τοιχωματική τάση.....	33
Η σχέση τάσεων και γεωμετρίας.....	36
Οι μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος.....	37
Βιβλιογραφία.....	41

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Κεφάλαιο 6ο – ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	45
Κεφάλαιο 7ο - Αστοχίες στον προσδιορισμό της μέγιστης διαμέτρου των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής λόγω των διαφορετικών μεθόδων μέτρησης με αξονική αγγειογραφία.....	51
Εισαγωγή.....	51

Υλικό και Μέθοδος.....	52
Αποτελέσματα.....	55
Συζήτηση.....	57
Συμπεράσματα.....	59
Βιβλιογραφία.....	59
<b>Κεφάλαιο 8ο - Η αξία της καταγραφής του όγκου του ανευρύσματος για την εκτίμηση της αύξησης των διαστάσεών του και την ανάγκη χειρουργικής θεραπείας.....</b>	<b>61</b>
Εισαγωγή.....	61
Υλικό και Μέθοδος.....	62
Αποτελέσματα.....	64
Συζήτηση.....	67
Συμπεράσματα.....	69
Βιβλιογραφία.....	69
<b>Κεφάλαιο 9ο - Αλλαγές στη γεωμετρία και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους μικρών ανευρυσμάτων με εξαιρετικά ταχεία αύξηση προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με την φυσική ιστορία της ανευρυσματικής νόσου.....</b>	<b>72</b>
Εισαγωγή.....	72
Υλικό και Μέθοδος.....	73
Αποτελέσματα.....	74
Συζήτηση.....	78
Συμπεράσματα.....	79
Βιβλιογραφία.....	79
<b>Κεφάλαιο 10ο - Κατανομή της παραμόρφωσης και της διατασιμότητας κατά μήκος της κοιλιακής αορτής όταν υπάρχει ανευρυσματική διάταση.....</b>	<b>81</b>
Εισαγωγή.....	81
Υλικό και Μέθοδος.....	82

Αποτελέσματα.....	86
Συζήτηση.....	89
Συμπεράσματα.....	90
Βιβλιογραφία.....	90
<b>Κεφάλαιο 11ο - Η επίδραση της ασύμμετρης κατανομής του ενδοαυλικού θρόμβου στον ρυθμό αύξησης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής.....</b>	<b>93</b>
Εισαγωγή.....	93
Υλικό και Μέθοδος.....	94
Αποτελέσματα.....	96
Συζήτηση.....	100
Συμπεράσματα.....	101
Βιβλιογραφία.....	101
<b>Κεφάλαιο 12ο – Αξιολόγηση του κινδύνου ρήξης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής με τη συνεκτίμηση κλινικών, βιοχημικών, μορφομετρικών και εμβιομηχανικών παραμέτρων.....</b>	<b>103</b>
Εισαγωγή.....	103
Υλικό και Μέθοδος.....	103
Αποτελέσματα.....	105
Συζήτηση.....	106
Συμπεράσματα.....	107
Βιβλιογραφία.....	107
<b>Χρονοδιάγραμμα.....</b>	<b>108</b>
Αγγλική Περίληψη.....	111

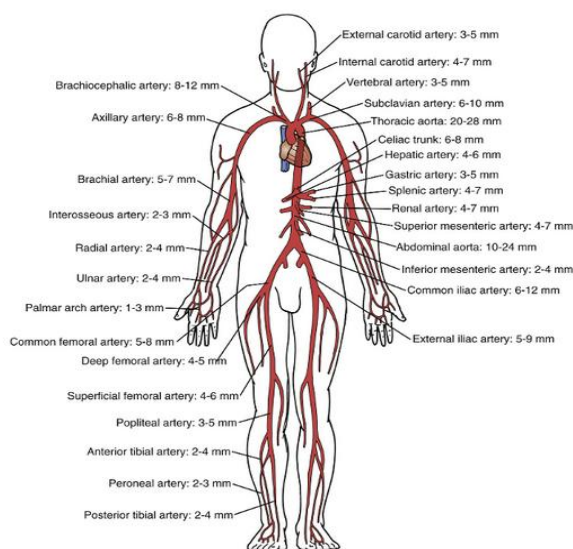
# Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο – Ανευρύσματα

## Γενικά

### Εισαγωγή

Τα αρτηριακά ανευρύσματα είναι από τις πιο συχνές παθολογίες του κυκλοφορικού συστήματος που ενέχουν σημαντικό κίνδυνο για την υγεία και τη ζωή των ασθενών. Μπορεί να παρουσιασθούν στις περισσότερες από τις αρτηρίες του σώματος ενώ η συχνότητα τους αυξάνει σημαντικά στις μεγαλύτερες ηλικίες. Τα ανευρύσματα έχουν ποικιλία μεγεθών, σχημάτων και εντοπίσεων. Προκειμένου να παράσχει ένα κοινό πλαίσιο για την ταξινόμηση τους η Ad Hoc Committee on Reporting Standards of the Society for Vascular Surgery έχει ορίσει το ανεύρυσμα ως **“Μια μόνιμη, εστιακή διάταση μιας αρτηρίας η οποία υπερβαίνει >50% την φυσιολογική της διάμετρο”**.<sup>[1]</sup> Φυσικά με βάση τον παραπάνω ορισμό είναι σημαντική η γνώση της φυσιολογικής διαμέτρου των αγγείων ώστε να προσδιοριστεί και το όριο πάνω από το οποίο θεωρούμε ότι υπάρχει ανεύρυσμα. **(Εικόνα 1)** Οι φυσιολογικές διαμέτροι των αρτηριών κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου έχουν προσδιορισθεί με διάφορες μεθόδους όπως νεκροτομικές ή απεικονιστικές μελέτες. Το μέγεθος της φυσιολογικής αορτής έχει φανεί ότι σχετίζεται με την ηλικία, το φύλο και την φάση του καρδιακού κύκλου (αύξηση των διαστάσεων κατά την καρδιακή συστολή).<sup>[2]</sup> Τα ανευρύσματα με βάση και τον ορισμό που αναφέρθηκε διακρίνονται από διάφορες παρόμοιες νοσολογικές οντότητες. Εκτασία είναι ένα ενδιάμεσο στάδιο στην αύξηση των διαστάσεων μιας αρτηρίας όταν η διάταση είναι <50% της φυσιολογικής διαμέτρου του αγγείου. Η αρτηριομεγαλία είναι η διάχυτη (και όχι εντοπισμένη όπως στο ανεύρυσμα) διάταση της αρτηρίας >50% της φυσιολογικής της διαμέτρου. Η ανευρυσμάτωση τέλος αφορά συνδυασμό ανευρυσμάτων και εκτασίας.<sup>[3]</sup>



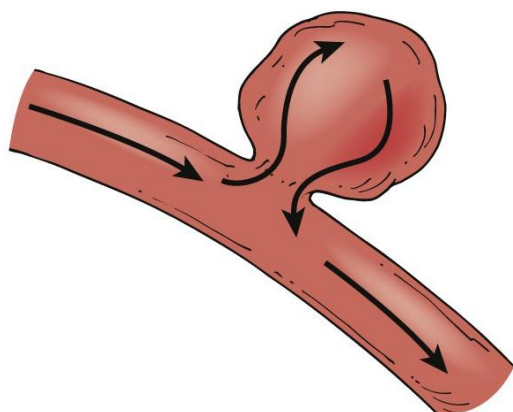
Εικόνα 1: Οι φυσιολογικές διαστάσεις των κυριότερων αρτηριών στο ανθρώπινο σώμα.



## Η Ταξινόμηση των ανευρυσμάτων

### Αληθή και ψευδή ανευρύσματα

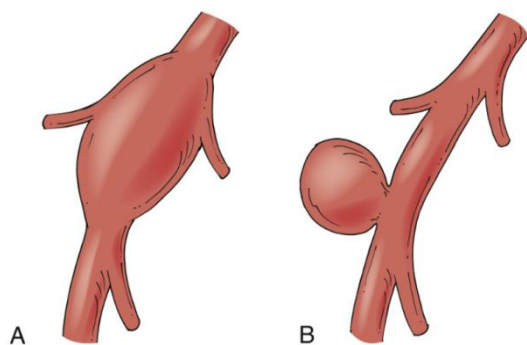
Αρχικά η διάκριση των ανευρυσμάτων γίνεται σε αληθή και ψευδή. Τα αληθή περιλαμβάνουν και τις 3 στοιβάδες του αρτηριακού τοιχώματος (έσω, μέσος και έξω χιτώνας) ενώ στα ψευδή υπάρχει αρτηριακή ροή εκτός του αυλού της αρτηρίας και το ανεύρυσμα δεν περιβάλλεται από το φυσιολογικό αρτηριακό τοίχωμα αλλά από μια ψευδοκάψα που σχηματίζουν οι πέριξ ιστοί. Η παθολογία των αληθών ανευρυσμάτων είναι όπως θα αναφερθεί στην συνέχεια πολύ-παραγοντική ενώ στα ψευδο-ανευρύσματα πρακτικά υπάρχει μια σπή στο αρτηριακό τοίχωμα και ροή εκτός του αγγείου. Αυτά συνηθέστερα παρουσιάζονται σαν αποτέλεσμα παρακέντησης, σε έδαφος προϋπάρχουσας αρτηριακής αναστόμωσης ή μετά από επιμόλυνση/λοίμωξη του αρτηριακού τοιχώματος. **(Εικόνα 2)**



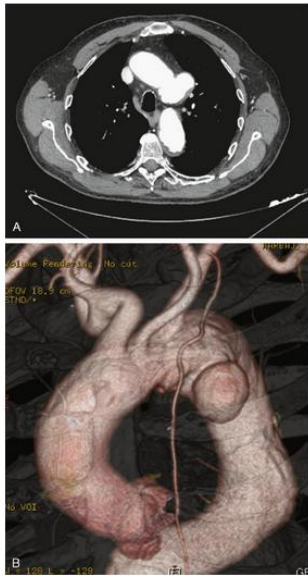
Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση ψευδο-ανευρύσματος με αρτηριακή ροή εκτός του αυλού του αγγείου

### Μορφολογική ταξινόμηση

Η μεγάλη πλειοψηφία των ανευρυσμάτων είναι ατρακτοειδή δηλαδή προκαλούν γενικευμένη διάταση ενός συγκεκριμένου τμήματος του αγγείου, στην οποία συμμετέχουν όλοι οι χιτώνες του τοιχώματος. Τα σακοειδή ανευρύσματα αφορούν μια συγκεκριμένη μορφολογία κατά την οποία μια εστιακή αποδυνάμωση του τοιχώματος προκαλεί ασύμμετρη προβολή του αγγειακού αυλού. **(Εικόνα 3)**. Η μορφολογία αυτή είναι συχνή σε ανευρύσματα που αναπτύσσονται μετά από τραύμα περιφερικά της AP υποκλειδίου αρτηρίας. **(Εικόνα 4)**. Τα σακοειδή ανευρύσματα γενικώς θεωρείται ότι ενδεχομένως διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ρήξης. **[4,5]**



Εικόνα 3: Σχηματική αναπαράσταση ατρακτοειδούς (A) και σακοειδούς (B) ανευρύσματος.



Εικόνα 4: Παράδειγμα σακοειδούς ανευρύσματος της ΑΡ υποκλειδίου αρτηρίας.

### **Αιτιολογική ταξινόμηση**

Η υποκείμενη ιστοπαθολογία καθορίζει και την αιτιολογία της παρουσίας ανευρύσματος, δηλαδή εάν αυτό οφείλεται σε εκφύλιση/αθηρωμάτωση του αρτηριακού τοιχώματος, σε φλεγμονή, σε διαχωρισμό, σε τραύμα, σε λοίμωξη ή σε συγγενείς ανωμαλίες.

#### Εκφυλιστικά

Η μεγάλη πλειοψηφία των ανευρυσμάτων και ειδικά αυτά της κοιλιακής αορτής οφείλονται σε μια πολύπλοκη εκφυλιστική διαδικασία η οποία επηρεάζει το αρτηριακό τοίχωμα. Πολύ συχνά τα ανευρύσματα αυτά αναφέρονται και ως αθηροσκληρυντικά αν και συνήθως δεν σχετίζονται με αρτηριακή αποφρακτική νόσο. Επομένως παρά το γεγονός ότι οι όροι εκφυλιστικά και αθηροσκληρυντικά συχνά χρησιμοποιούνται με τον ίδιο τρόπο, ο πρώτος είναι πιθανά πιο κατάλληλος για να περιγράψει την παθολογία που σχετίζεται με την εμφάνιση των ανευρυσμάτων. Ενώ είναι δεδομένο ότι στο τοίχωμα αρκετών ανευρυσμάτων υπάρχουν αθηρωματικές αλλοιώσεις/ασβεστώσεις και διάφορες μελέτες υποδεικνύουν μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση της αθηρωματικής νόσου με την ανάπτυξη ανευρύσματος (πχ πρωτεύοντα στα οποία χορηγήθηκε δίαιτα που προάγει την αθηρωμάτωση βρέθηκαν να είναι επιρρεπή στην εμφάνιση ανευρυσμάτων) υπάρχουν και άλλα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι οι αθηρωματικές αλλοιώσεις δημιουργούνται δευτερογενώς.[6] Σε αυτή την κατεύθυνση, διάφορες μελέτες δείχνουν ότι οι αθηρωματικές πλάκες εναποτίθενται κυρίως σε περιοχές μειωμένης διατμητικής τάσης και επανακυκλοφορίας του αρτηριακού αίματος όπως είναι οι αρτηριακοί διχασμοί αλλά και το εσωτερικό του ανευρυσματικού σάκου.[7] Σχετικά με την εκφυλιστική διαδικασία που επισυμβαίνει στο αρτηριακό τοίχωμα ισχυρή τεκμηρίωση έχει ο ρόλος των μεταλλοπρωτεασών, μιας οικογένειας ελαστασών που έχει φανεί ότι έχουν αυξημένη συγκέντρωση και δραστηριότητα στο τοίχωμα των ανευρυσμάτων σε σχέση με αυτό που παρατηρείται στα φυσιολογικά αγγεία.[8]

### Φλεγμονώδη

Τα φλεγμονώδη ανευρύσματα είναι μια ειδική κατηγορία ανευρυσμάτων όπου το αρτηριακό τοίχωμα παρουσιάζεται ιδιαίτερα παχυσμένο, με έντονη παρουσία φλεγμονωδών στοιχείων ενώ πολύ συχνά συνυπάρχει οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση η οποία περικλείει την κοιλιακή αορτή αλλά και άλλες ανατομικές δομές όπως τους ουρητήρες. Διάφοροι ερευνητές θεωρούν ότι τα ανευρύσματα γενικώς περιλαμβάνουν μια φλεγμονώδη διεργασία η οποία στην περισσότερο έκδηλη μορφή της παρουσιάζεται με οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση και φλεγμονώδες ανεύρυσμα. **(Εικόνα 5)** Στήριξη στις παραπάνω θεωρίες παρέχει και το γεγονός της παρουσίας όμοιων human leukocyte antigen (HLA) τόσο σε φλεγμονώδη όσο και σε μη-φλεγμονώδη ανευρύσματα. [9]



Εικόνα 5: Φλεγμονώδες ανεύρυσμα αορτής και κοινών λαγονίων αρτηριών.

### Ανευρύσματα μετά διαχωρισμό

Ανεύρυσμα μπορεί να αναπτυχθεί μετά από οξύ διαχωρισμό του αρτηριακού τοιχώματος κάτι που συχνά παρατηρείται στην θωρακική αορτή όπου στο 20% των ανευρυσμάτων έχει προηγηθεί διαχωρισμός. Το έξω τοίχωμα του ψευδοαυλού ενός οξέως διαχωρισμού μπορεί να είναι αρκετά αδύναμο ώστε να συγκρατήσει την αρτηριακή ροή και πίεση και με την πάροδο του χρόνου να διαταθεί σημαντικά με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανευρύσματος. Μία νοσολογική οντότητα που μπορεί να οδηγήσει σε διαχωρισμό και στη συνέχεια σε ανεύρυσμα είναι η κυστική νέκρωση του μέσου χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος όπου η υαλίνη του μέσου χιτώνα αντικαθίσταται από μια άναρχη διάμεση ουσία, κάτι που μπορεί συχνά να εμφανίζεται σε ασθενείς με νόσους του συνδετικού ιστού όπως σύνδρομο Marfan ή Ehlers-Danlos.

### Τραυματικά

Τα ανευρύσματα που προκύπτουν μετά από τραυματισμό του αρτηριακού τοιχώματος είναι συνήθως ψευδοανευρύσματα όπως έχει ήδη αναφερθεί.

### Λοιμώδη

Τα λοιμώδη (ή μυκωτικά) ανευρύσματα είτε είναι αποτέλεσμα αρτηριακής λοίμωξης (αορτίτιδα) που προκαλεί αποδυνάμωση του αγγειακού τοιχώματος και ανεύρυσμα, είτε

προκαλούνται από επιμόλυνση του τοιχώματος ενός προϋπάρχοντος εκφυλιστικού ανευρύσματος. Η ραγδαία αύξηση της χρήσης ενδοαγγειακών μεθόδων τόσο για τη διάγνωση όσο και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η αύξηση των ασθενών με ανοσοκαταστολή καθώς και η χρήση ενδοφλέβιων ουσιών, έχουν συμβάλει στην αύξηση της εμφάνισης λοιμωδών ανευρυσμάτων. Παλαιότερα η σύφιλη και η ενδοκαρδίτιδα ήταν τα συχνότερα αίτια της παρουσίας τέτοιων βλαβών.

## **Ταξινόμηση με βάση την ανατομική εντόπιση**

### Αορτή

Ανευρύσματα μπορεί να αναπτυχθούν καθ'όλο το μήκος της αορτής ξεκινώντας από την ανιούσα αορτή. Σε αυτήν την θέση τα ανευρύσματα είναι είτε εκφυλιστικά είτε ακολουθούν έναν οξύ διαχωρισμό τύπου A. Μεμονωμένα ανευρύσματα θωρακικής αορτής εντοπίζονται σε 0.9% νεκροτομικών μελετών και αντιπροσωπεύουν το 3% των χειρουργικών επεμβάσεων για ανεύρυσμα στις ΗΠΑ.[10,11] Το πιο συχνό πάντως ανεύρυσμα στο ανθρώπινο σώμα είναι μακράν το εκφυλιστικό ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής (Abdominal Aortic Aneurysm – AAA). Περίπου 32.000 εκλεκτικές επεμβάσεις πραγματοποιούνται κατ'έτος στις ΗΠΑ ενώ ο αριθμός των νέων διαγνώσεων φθάνει περίπου τις 105.000.[11,12] Τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής διακρίνονται σε υπο-, πάρα- και υπερ-νεφρικά ανάλογα με την θέση τους σχετικά με την έκφυση των νεφρικών αρτηριών. Τα θωρακοκοιλιακά ανευρύσματα είναι σαφώς λιγότερα και παρουσιάζονται σε 0.03% των νεκροτομικών παρασκευασμάτων.[10]

### Λαγόνιες

Τα ανευρύσματα των λαγονίων συχνά συνυπάρχουν με τα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής. Σε 40% των AAA ανευρίσκεται ταυτόχρονα και ετερόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο ανεύρυσμα λαγονίων. Μεμονωμένα ανευρύσματα των λαγονίων είναι αρκετά πιο σπάνια και έχουν ένδειξη επιδιόρθωσης όταν η διάμετρός τους υπερβεί τα 3.0cm. Τα ανευρύσματα αυτά συνήθως καταλαμβάνουν την κοινή λαγόνιο ενώ μπορεί να επεκτείνονται και στην έσω λαγόνιο. Ανευρύσματα της έξω λαγονίου αρτηρίας είναι εξαιρετικά σπάνια.[13]

### Μηριαίες

Τα ανευρύσματα της κοινής μηριαίας αρτηρίας είναι συχνότερα ιατρογενή ψευδοανευρύσματα μετά από παρακέντηση παρά αληθή ανευρύσματα. Παρόλα αυτά αληθή ανευρύσματα της κοινής μηριαίας αρτηρίας παρατηρούνται και μπορεί να συνυπάρχουν με AAA σε ποσοστό περί το 80%. Αυτά έχουν ένδειξη επιδιόρθωσης όταν η μέγιστη διάμετρος είναι >2.5cm.

### Ιγνυακή

Τα ανευρύσματα της ιγνυακής αρτηρίας είναι τα συχνότερα περιφερικά ανευρύσματα και πάντα θα πρέπει να ελέγχονται σε περιπτώσεις ασθενών με AAA λόγω της συχνής

συνύπαρξης τους. 10% περίπου των ασθενών με AAA θα παρουσιάζουν συγχρόνως ανεύρυσμα ιγνυακής αρτηρίας και το ποσοστό αυτό είναι σημαντικά μεγαλύτερο στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. Σε ποσοστό περί το 30% τα ανευρύσματα της ιγνυακής αρτηρίας είναι αμφοτερόπλευρα. [11,14]

### Σπλαγχνικά αγγεία

Τα συχνότερα ανευρύσματα των σπλαγχνικών αγγείων είναι αυτά των νεφρικών αρτηριών τα οποία αντιπροσωπεύουν το 0.3% του συνόλου των χειρουργικών επιδιόρθωσαν ανευρυσμάτων την στιγμή που όλα τα υπόλοιπα σπλαγχνικά ανευρύσματα αντιπροσωπεύουν το 0.1%. [11] Τα ανευρύσματα των νεφρικών αρτηριών μπορεί να σχετίζονται με ινομυική δυσπλασία, αρτηρίτιδα, διαχωρισμούς αν και συχνότερα είναι εκφυλιστικά. Η σπληνική και οι μεσεντέριες αρτηρίες είναι οι επόμενες σε συχνότητα προσβολής ενώ η ηπατική και η κοιλιακή αρτηρία ακολουθούν. Συνήθως τα σπλαγχνικά ανευρύσματα χρήζουν επιδιόρθωσης όταν η μέγιστη διάμετρος είναι >2cm ενώ για την αντιμετώπισή τους έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ανοικτές χειρουργικές και ενδοαγγειακές τεχνικές.

### Εγκεφαλικά

Τα ανευρύσματα της ενδοκράνιας κυκλοφορίας είναι σχετικά συχνά σε αντίθεση με αυτά της εξωκράνιας μοίρας των καρωτίδων τα οποία είναι πολύ σπάνια. Τα ανευρύσματα των καρωτίδων τυπικά περιλαμβάνουν σε μειούμενη συχνότητα τις έσω, κοινές και έξω καρωτίδες αρτηρίες και συχνότερα είναι αθηροσκληρωτικά ή σχετίζονται με ινομυική δυσπλασία Ο αριθμός των ετήσιων επεμβάσεων για ανευρύσματα καρωτίδων στις ΗΠΑ δεν ξεπερνάει τις 750. [11]

**Πίνακας 1:** Σχετική συχνότητα επιδιόρθωσης ανευρυσμάτων ανάλογα με την ανατομική τους θέση. Lawrence PF, Gazak C, Bhirangi L, et al. The epidemiology of surgically repaired aneurysms in the United States. J Vasc Surg. 1999;30:632-64

Type of Aneurysm	Total Number Repaired	Total Aneurysm Repairs (%)
Abdominal aortic	32,389	62.3
Lower extremity	8112	15.6
Ruptured abdominal aortic	6623	12.7
Thoracic	1471	2.8
Neck	746	1.4
Isolated iliac	667	1.3
Ruptured thoracic	374	0.7
Thoracoabdominal	362	0.7
Upper extremity	296	0.6
Subclavian	257	0.5
Renal artery	133	0.3
Visceral	47	0.1
Splenic	36	0.1
Other	436	0.8

## Βιβλιογραφία

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, et al.: Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. for the Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery J Vasc Surg. 13:452-458 1991
2. Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H: Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease. J Vasc Surg. 17:596-601 1993
3. Belardi P, Lucertini G, De Caro G: Type I aneurysmosis: complementary index for diagnosis. Vascular. 13:5-11 2005
4. Fillinger MF, Racusin J, Baker RK, et al.: Anatomic characteristics of ruptured abdominal aortic aneurysm on conventional CT scans: implications for rupture risk. J Vasc Surg. 39:1243-1252 2004
5. Ouriel K, Green RM, Donayre C, et al.: An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. J Vasc Surg. 15:12-18 1992
6. Zarins CK, Glagov S, Vesselinovitch D, Wissler RW: Aneurysm formation in experimental atherosclerosis: relationship to plaque evolution. J Vasc Surg. 12:246-256 1990
7. Xu C, Zarins CK, Glagov S: Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. J Vasc Surg. 33:91-96 2001
8. Brophy CM, Marks WH, Reilly JM, Tilson MD: Decreased tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) in abdominal aortic aneurysm tissue: a preliminary report. J Surg Res. 50:653-657 1991
9. Rasmussen TE, Hallett JW, Schutte S, et al.: Genetic similarity in inflammatory and degenerative abdominal aortic aneurysms: a study of human leukocyte antigen class II disease risk genes. J Vasc Surg. 34:84-89 2001
10. Svensjö S, Bengtsson H, Bergqvist D: Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm and dissection: an investigation based on autopsy. Br J Surg. 83:68-71 1996
11. Lawrence PF, Gazak C, Bhirangi L, et al.: The epidemiology of surgically repaired aneurysms in the United States. J Vasc Surg. 30:632-640 1999
12. Rigberg DA, Zingmond DS, McGory ML, et al.: Age stratified, perioperative, and one-year mortality after abdominal aortic aneurysm repair: a statewide experience. J Vasc Surg. 43:224-229 2006

13. Krupski WC, Selzman CH, Florida R, et al.: Contemporary management of isolated iliac aneurysms. *J Vasc Surg.* 28:1-13 1998
14. Diwan A, Sarkar R, Stanley JC, et al.: Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 31:863-869 2000.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> - Ιστορική Αναδρομή

---

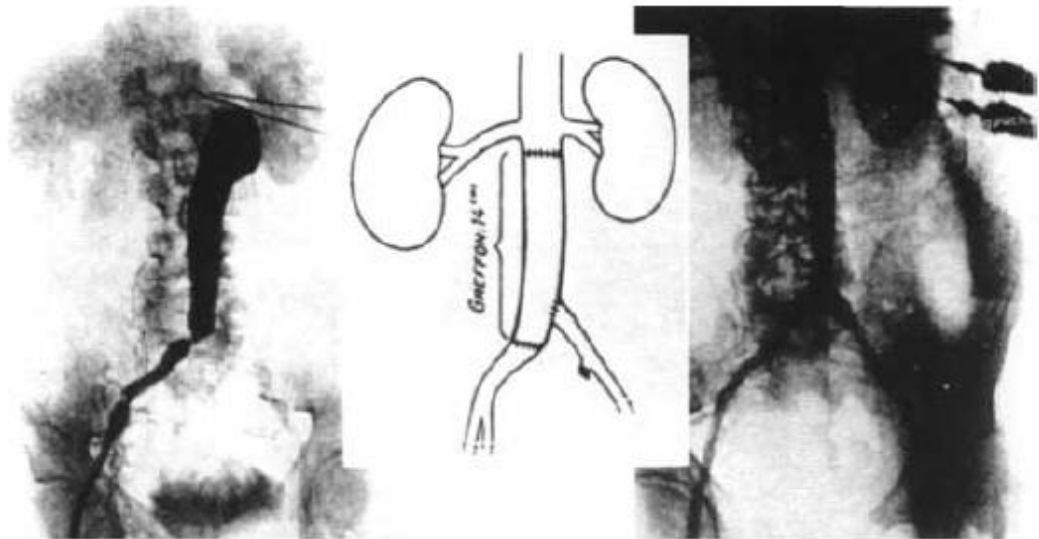
Μελέτες ακόμα και σε αιγυπτιακές μούμιες έχουν αποκαλύψει ότι η αρτηριοσκλήρυνση και η αρτηριακή αποτιτάνωση ήταν σχετικά κοινές ακόμα και πριν 3.500 χρόνια. Ο πάπυρος του Ebers είναι από τις πρώτες σχετικές ιατρικές αναφορές και πιστεύεται ότι έχει συνταχθεί γύρω στο 2000 π.Χ. Ο συγγραφέας αναφέρεται σαφώς στα αρτηριακά ανευρύσματα, πιθανώς τα περιφερικά και εισηγείται την ακόλουθη θεραπεία: «Αντιμετωπίστε το με μαχαίρι και κάψτε το με φωτιά, ώστε να αιμορραγεί όχι πάρα πολύ». [1,2] Ο Αντύλλος, Έλληνας χειρουργός του 2ου αιώνα μ.Χ., προσφέρει την 1η καταγεγραμμένη απόπειρα αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων. Σε αυτόν αποδίδεται η άποψη, "Δεν θα αντιμετωπίσουμε τα εξαιρετικά μεγάλα ανευρύσματα αλλά θα ασχοληθούμε με τα ανευρύσματα στα άκρα και το κεφάλι". Ο Αντύλλος εκτελούσε απολίνωση του ανευρύσματος κεντρικά και περιφερικά, άνοιγε τον ανευρυσματικό σάκο και γέμιζε την κοιλότητα με διάφορα υλικά. Σχετικά με την εκτομή του ανευρυσματικού σάκου μας λέει: «Εκείνοι που δένουν την αρτηρία, όπως εγώ θα συμβούλευα, σε κάθε άκρο, αλλά εξαιρούν το διατεταμένο μέρος, πραγματοποιούν μια επικίνδυνη επέμβαση. Η βίαιη ένταση της αρτηριακής ροής μπορεί συχνά να μετατοπίσει τις απολινώσεις". Αυτή η καλή συμβουλή δόθηκε 1800 χρόνια πριν. [1,3] Μετά από 1 χιλιετία ο Ambroise Pare (1510-1590) συμφωνώντας με την παραπάνω μέθοδο τάχθηκε υπέρ της τοποθέτησης απολίνωσης εγγύς του ανευρύσματος, προτρέποντας να μην ανοιχθεί ο σάκος λόγω του κινδύνου της σοβαρής και θανατηφόρας αιμορραγίας. Ο ίδιος περιέγραψε ρήξη ανευρύσματος της θωρακικής αορτής και έγραψε, «Η ρήξη ανευρύσματος που συμβαίνει στα εσωτερικά μέρη του σώματος είναι ανίατη». [2,3]

Ο John Hunter (1728-1793), ήταν ο πρώτος που συνειδητοποίησε τη σημασία που έχει η παράπλευρη κυκλοφορία και το 1785 απολίνωσε την επιτολής μηριαία αρτηρία ενός ασθενούς με ανεύρυσμα ιγνυακής στο ανατομικό σημείο που τώρα ονομάζεται τρήμα του Hunter. Ο ασθενής επιβίωσε της επέμβασης διατηρώντας βιώσιμο το αντίστοιχο κάτω μέλος. [4] Η επέμβαση του Hunter ήταν η πρώτη μεγάλη καινοτομία μετά τα χρόνια του Αντύλλου και παρέμεινε επίκαιρη έως το επόμενο βήμα στη χειρουργική των ανευρυσμάτων που έγινε από τον Robert Matas το 1888. Αυτός εισήγαγε την ενδο-ανευρυσματοραφή την οποία εφάρμοσε για να θεραπεύσει ένα ευμέγεθες ανεύρυσμα βραχιονίου αρτηρίας. Μετά την απολίνωση του ανευρύσματος κεντρικά και περιφερικά, πραγματοποίησε τομή στο τοίχωμα του ανευρύσματος, απομάκρυνε τον θρόμβο ενώ τα αγγεία που επικοινωνούσαν με τον ανευρυσματικό σάκο απολινώθηκαν από τα εντός, κάτι που επέτρεψε τη διατήρηση της παράπλευρης κυκλοφορία στο μέλος. [5] Από τότε διάφορες άλλες επεμβάσεις δοκιμάστηκαν κυρίως με στόχο την εισαγωγή υλικών που θεωρούνταν ότι θα προκαλούσαν την θρόμβωση του ανευρύσματος (σύρματα, υλικά από σίδηρο, ατσάλι κτλ) χωρίς ιδιαίτερη επιτυχία.

Στις 29 Μαρτίου 1951 ο Γάλλος χειρουργός Dubost πραγματοποιεί την 1η εκτομή ανευρύσματος κοιλιακής αορτής και αντικατάσταση με αλλομόσχευμα. Ο ασθενής ήταν 50ετών άνδρας και υπεβλήθη σε AP θωρακοκοιλιακή τομή δια μέσου της οποίας ένα αλλομόσχευμα θωρακικής αορτής που είχε μήκος 15εκ και είχε ληφθεί από μια 20χρονη γυναίκα που είχε καταλήξει 3εβδομάδες νωρίτερα αναστομώθηκε στην υπονεφρική

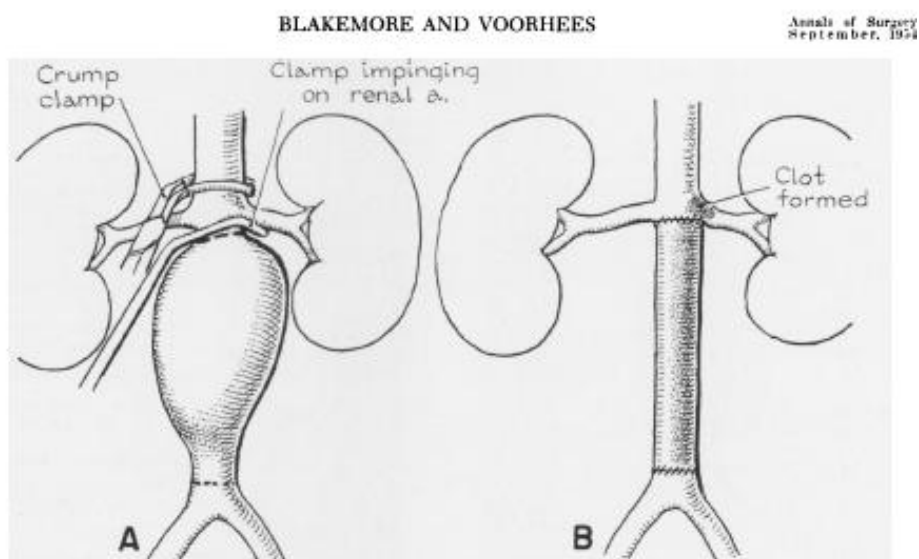


κοιλιακή αρτητή και τη ΔΕ κοινή λαγόνιο αρτηρία. Επίσης πραγματοποιήθηκε ενδαρτηρεκτομή της AP λαγόνιας αρτηρία πριν την αναστόμωση της με το μόσχευμα. Ο ασθενής επέζησε για 8 χρόνια και τελικά κατέληξε από έμφραγμα. Η επέμβαση αυτή συγκλόνισε τον ιατρικό κόσμο Ευρώπης και Αμερικής και ενέπνευσε πολλούς χειρουργούς που θα ακολουθούσαν (Εικόνα 1).[6]

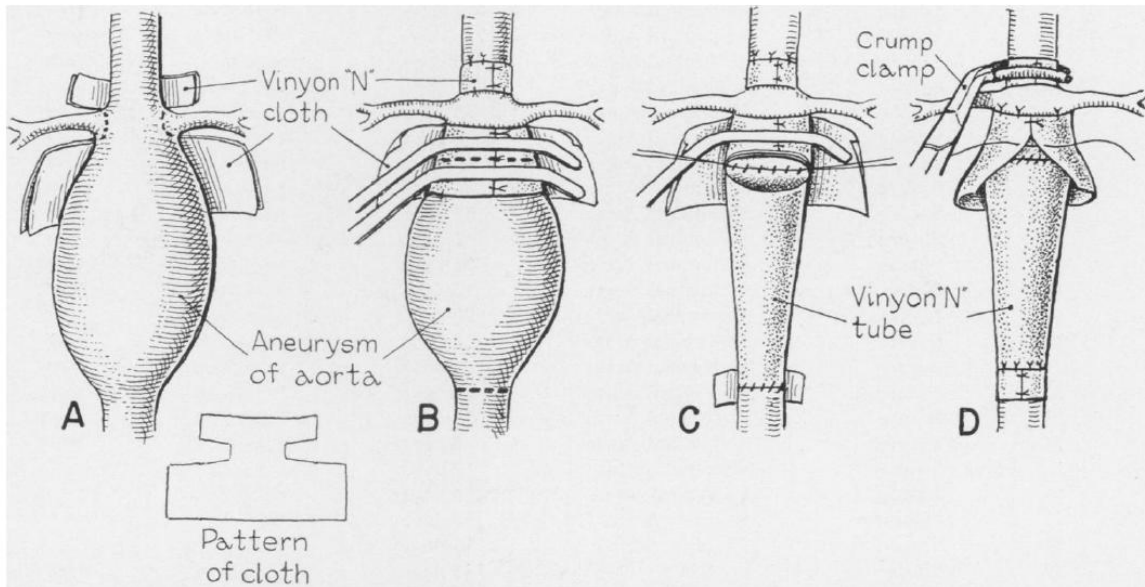


**Εικόνα 1:** Διάγραμμα του Dubost για την 1<sup>η</sup> εκτομή και αντικατάσταση ανευρύσματος με αλλομόσχευμα.

Το 1954 οι Blakemore και Voorhees δημοσιεύουν μια σειρά με 17 αορτικά ανευρύσματα που αποκαταστάθηκαν με τη χρήση υφάσματος. Αυτή η μελέτη αποτέλεσε τον προπομπό της σύγχρονης αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αρτηής με εκτομή και αντικατάσταση με συνθετικά μοσχεύματα. (Εικόνες 2,3).[7]

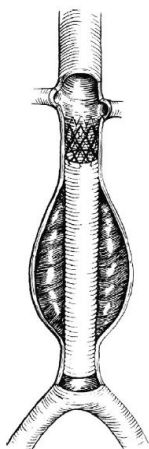


**Εικόνα 2:** Επιδιόρθωση ανευρύσματος αρτηής με χρήση υφάσματος.



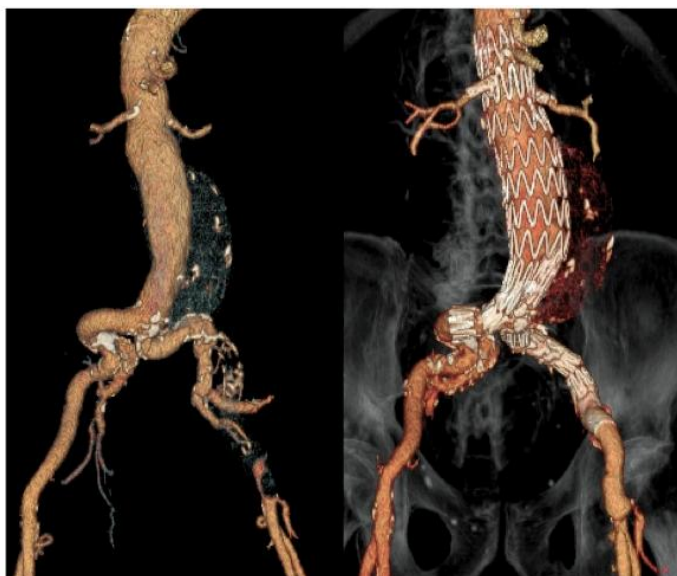
Εικόνα 3: Τεχνικές για την ενίσχυση της κεντρικής αναστόμωσης 60 χρόνια πριν.

Την ίδια χρονιά ο M.DeBeckey με την ομάδα του ξεκίνησε να εργάζεται πάνω σε διάφορα υλικά που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως μοσχεύματα και τα οποία κατέληξαν στο Dacron που χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα.[8] Η ανοικτή χειρουργική αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων εξελίχθηκε και βελτιώθηκε τις επόμενες τέσσερις δεκαετίες με αποτέλεσμα μια καταγεγραμμένη διεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική θνητότητα από 1.2% σε εξειδικευμένα κέντρα έως 3.8% συνολικά. Το 1991 οι Parodi and co-authors δημοσιεύουν την 1η σειρά ενδοαγγειακής αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής.[9] Οι συγγραφείς αυτοί περιγράφουν την αντιμετώπιση 5 ασθενών με την χρήση των κλασικών μοσχευμάτων dacron στα οποία κεντρικά και σε ορισμένες περιπτώσεις περιφερικά συρραπτόταν ένα αορτικό stent το οποίο χρησιμοποιούνταν αντί των αναστομών για τον αποκλεισμό του ανευρύσματος από την συστηματική κυκλοφορία (Εικόνες 3).



Εικόνα 3: Τεχνικές κατά την 1<sup>η</sup> απόπειρα ενδοαγγειακής αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής προ 25 ετών.

Αρχικά με τη δημιουργία custom-made και στη συνέχεια commercially available ενδομοσχευμάτων η ενδοαγγειακή αντιμετώπιση έγινε γρήγορα πολύ δημοφιλής με αποτέλεσμα επί του παρόντος περί το 80% όλων των επεμβάσεων αποκατάστασης ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής να γίνονται ενδοαγγειακά και το ποσοστό αυτό βαίνει συνεχώς αυξανόμενο.[10] Στη συνέχεια παρόμοια εξέλιξη υπήρξε με την ανάπτυξη ενδομοσχευμάτων για την αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της θωρακικής αορτής ενώ οι ταχείες εξελίξεις στον τομέα της ενδοαγγειακής χειρουργικής έχουν οδηγήσει στη δυνατότητα της θεραπείας των AAA διαδερμικά με τη χρήση μόνο τοπικής αναισθησίας αλλά και την αντιμετώπιση θωρακοκοιλιακών, υπερνεφρικών και παρανεφρικών ανευρυσμάτων με τη χρήση θυριδωτών και διακλαδωμένων ενδομοσχευμάτων και με άλλες τεχνικές (Εικόνες 4,5). [11,12]



Εικόνα 5: CT αγγειογραφία μετά από ενδοαγγειακή αντιμετώπισης υπερνεφρικού ανευρύσματος κοιλιακής αορτής.

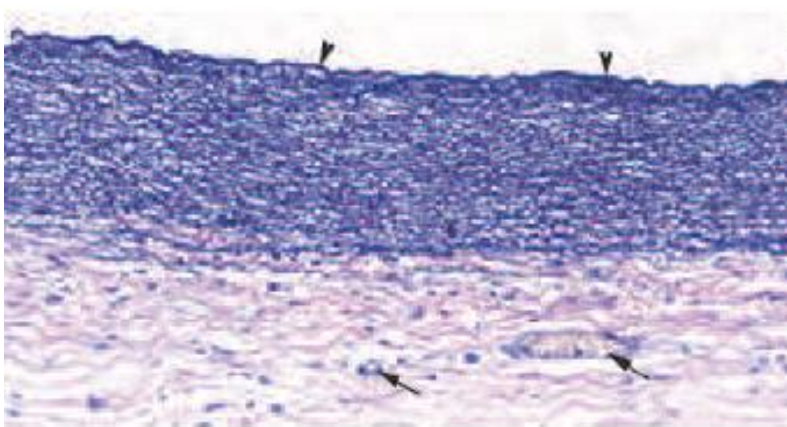
## Βιβλιογραφία

1. Thompson JE. Early history of aortic surgery. J Vasc Surg. 1998 Oct;28(4):746-52.
2. Barker WF. Clio: the arteries. Austin (TX): RG Landers; 1992. p. 2-502.
3. Crowe SJ. Halsted of Johns Hopkins: the man and his men. Springfield: Charles C. Thomas; 1957. p. 210-8.
4. Perry MO. John Hunter—triumph and tragedy. J Vasc Surg 1993;17:7-14.
5. Cordell AR: A lasting legacy: the life and work of Rudolph Matas. J Vasc Surg. 2:613-619 1985.
6. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. Arch Surg 1952;64:405-8.
7. Voorhees AB Jr, Jaretski A IV, Blakemore AH. The use of tubes constructed from

- Vinyon-“n” cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg* 1952;135:332-6.
8. DeBakey ME, Cooley DA, Crawford ES, Morris GC Jr. Clinical application of a new flexible knitted Dacron arterial substitute. *Am Surg* 1958;24:862-9.
  9. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5:491-9.
  10. Sachs T, Schermerhorn M, Pomposelli F, [Cotterill P](#), [O'Malley J](#), [Landon B](#). Resident and fellow experiences after the introduction of endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2011;54:881-8.
  11. Ioannou CV, Kontopodis N, Kehagias E, Papaioannou A, Kafetzakis A, Papadopoulos G, Pantidis D, Tsetis D. Endovascular aneurysm repair with the Ovation TriVascular Stent Graft System utilizing a predominantly percutaneous approach under local anaesthesia. *Br J Radiol*. 2015 Jul;88(1051):20140735.
  12. Hertault A, Haulon S, Lee JT. Debate: Whether branched/fenestrated endovascular aneurysm repair procedures are better than snorkels, chimneys, or periscopes in the treatment of most thoracoabdominal and juxtarenal aneurysms. *J Vasc Surg*. 2015 Nov;62(5):1357-65.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> – Ιστοπαθολογία της αορτής και του ανευρύσματος

Οι παθολογοανατομικές διαταραχές που συμβαίνουν στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής φαίνεται να προσομοιάζουν και να ακολουθούν κοινό μονοπάτι με την αθηρωματική νόσο, ενώ οι δύο αυτές νοσολογικές οντότητες διαφοροποιούνται σε μεταγενέστερα στάδια της φυσικής του εξέλιξης όπου οι παρατηρούμενες μεταβολές καταλήγουν είτε σε μια διατακτική είτε στην κλασσική αποφρακτική μορφή της παθολογίας της αορτής. [1] Η κοιλιακή αορτή είναι ελαστικού τύπου αρτηρία η οποία κατά την εμβρυική ζωή αποτελείται από μια ενδοθηλιακή μονοστοιβάδα και ένα λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού τα οποία επικάθονται στο έσω ελαστικό πέταλο. Η επικοινωνία μεταξύ του έσω και του μέσου χιτώνα γίνεται μέσω ανοιγμάτων στο έσω ελαστικό πέταλο (**Εικόνα 1**).

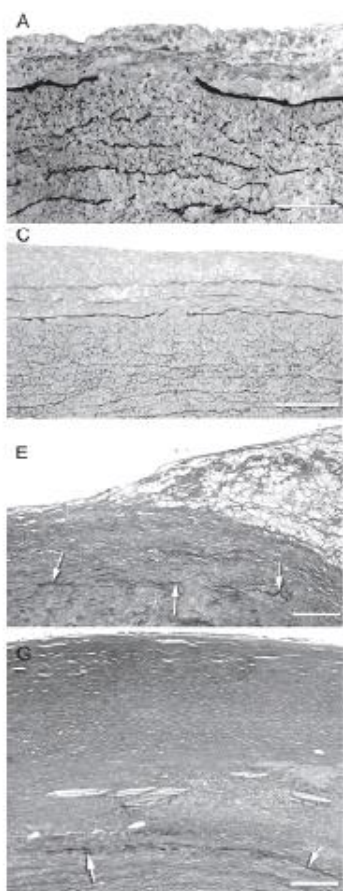


Εικόνα 1: Κοιλιακή αορτή σε έμβρυο 21 εβδομάδων. Ο έσω χιτώνας αποτελείται από μονοστοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων σε επαφή με το έσω ελαστικό πέταλο (κεφαλές βελών). Ένα δίκτυο vasa vasorum παρατηρείται στον έξω χιτώνα (βέλη) το οποίο δεν διαπερνά το μέσο ελαστικό πέταλο.

Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από περίπου 28-30 στοιβάδες, κάθε μια από τις οποίες περιλαμβάνει βασικά ελαστικές ίνες ενώ υποστηρίζεται και από πέριξ, κολλαγόνες ίνες και λεία μυϊκά κύτταρα. Το μέσο ελαστικό πέταλο που παρεμβάλλεται μεταξύ του μέσου και του έσω χιτώνα είναι περίπου τα 2/3 του πάχους του έσω ελαστικού πετάλου. Όσον αφορά στον έξω χιτώνα, εδώ ανευρίσκεται ένα δίκτυο vasa vasorum που εκπορεύεται βασικά από τις παρακείμενες μεσεντέριες και οσφυϊκές αρτηρίες. [2,3] Αυτά έχει φανεί ότι διαπερνούν τον μέσο χιτώνα μόνο σε αγγεία με περισσότερες από 30 στοιβάδες ελαστίνης (όπως για παράδειγμα συμβαίνει στην θωρακική αορτή όπου ο αντίστοιχος αριθμός είναι περί τα 70) και συνεπώς ο μέσος χιτώνας της κοιλιακής αορτής στον άνθρωπο είναι βασικά ανάγγειος, παρά την παρουσία vasa vasorum στον έξω χιτώνα. [4] Σε περίπτωση που η διάχυση του O<sub>2</sub> και των θρεπτικών συστατικών από τον αιματούμενο αυλό δεν επαρκεί, παρατηρείται επέκταση των vasa vasorum στον μέσο χιτώνα όμως τα αγγεία αυτά σε αντίθεση με τα κεντρικότερα τμήματα της αορτής, δεν είναι καλά ενσωματωμένα στην πέριξ θεμέλια ουσία και φαίνεται να διασπών την ακεραιότητα του τοιχώματος. [4]

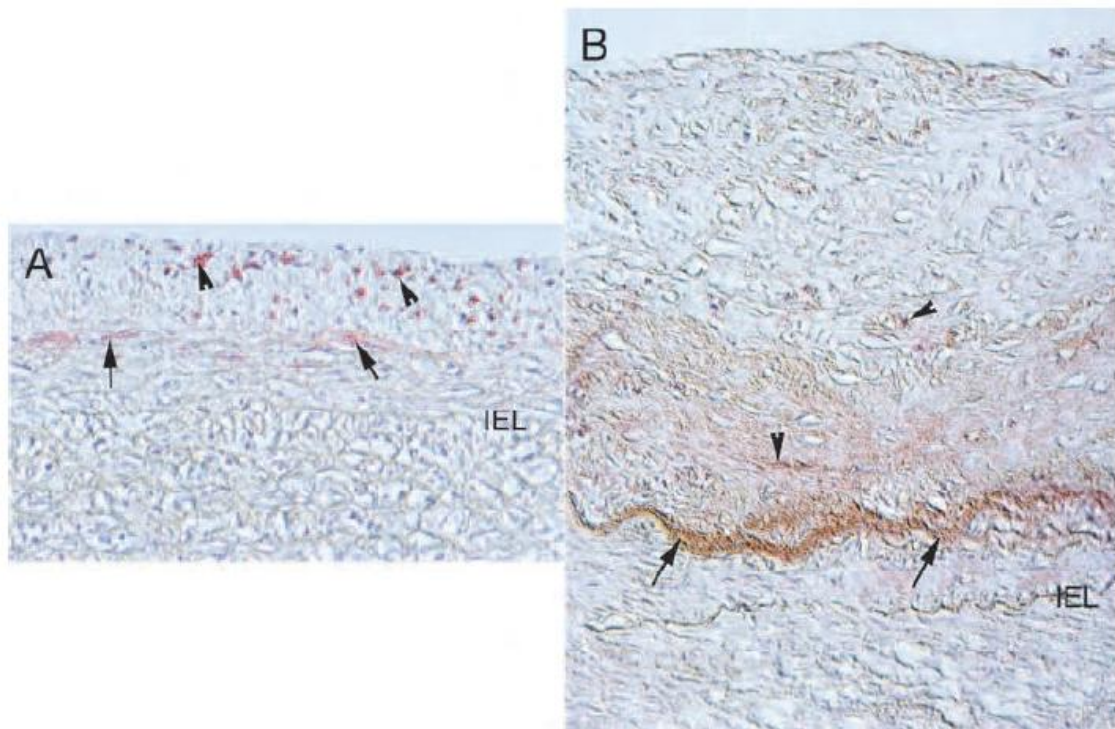
Συγκρινόμενη με την θωρακική αορτή και αυτή άλλων θηλαστικών η ανθρώπινη κοιλιακή αορτή περιέχει λιγότερες ελαστικές στοιβάδες, περί τις 30 όπως ήδη αναφέρθηκε. Συνεπώς το αγγείο εμφανίζεται πιο ανένδοτο λόγω ενός υψηλότερου λόγου κολλαγόνου-ελαστίνης. Αποτέλεσμα είναι και η εμφάνιση μεγαλύτερης τάσης ανά ελαστική μονάδα λόγω της συστηματικής κυκλοφορίας και πίεσης. Η τελευταία φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στο γεγονός ότι η κοιλιακή αορτή είναι μακράν η συχνότερη θέση ανάπτυξης ανευρύσματος στον άνθρωπο. Επιπλέον η ανάγγεια σύσταση του μέσου χιτώνα με την απουσία των vasa vasorum στην κοιλιακή αορτή φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στη συχνή εντόπιση των ανευρυσμάτων στην ανατομική αυτή θέση σε σχέση με άλλα σημεία του αρτηριακού δένδρου. [4,5]

Μετά τη γέννηση αυτό που παρατηρείται στο τοίχωμα της κοιλιακής αορτής είναι η διάσπαση του έσω ελαστικού πετάλου οπότε και εμφανίζονται εγκάρσια ελλείμματα κυρίως σε περιοχές όπου αργότερα στην ενήλικη ζωή είναι συχνή η εμφάνιση αθηρωματικών αλλοιώσεων (**Εικόνα 2**).



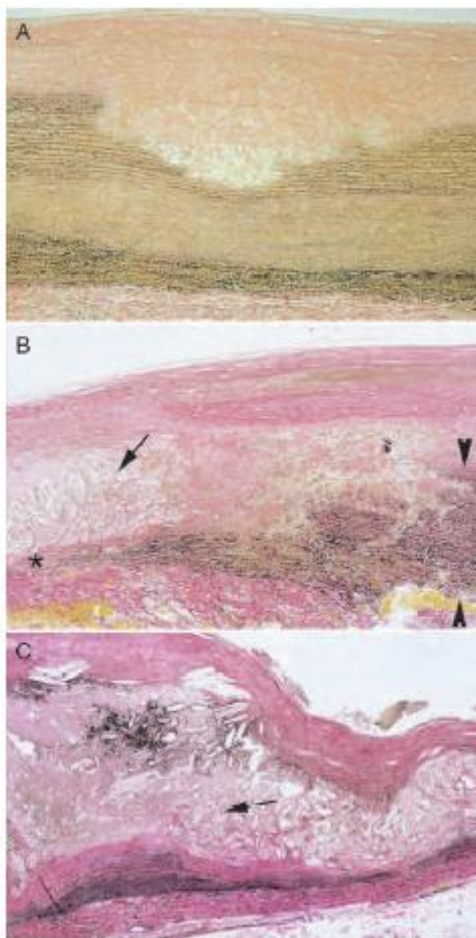
Εικόνα 2: Ελλείμματα του έσω ελαστικού πετάλου όπως φαίνονται σε άτομα ηλικίας 9, 35, 61 και 63 ετών.

Ο έσω χιτώνας επίσης παρουσιάζει εκφυλιστικές αλλοιώσεις με την εμφάνιση μιας στοιβάδας λείων μυϊκών κυττάρων μεταξύ του ενδοθηλίου και του έσω ελαστικού πετάλου. [6,7] Τα τελευταία το πιθανότερο είναι ότι προέρχονται από τον μέσο χιτώνα και μεταναστεύουν προς τον έσω, διαμέσου των ελλειμμάτων που έχουν αναπτυχθεί στο έσω ελαστικό πέταλο. Επιπλέον και παράλληλα με την εκφύλιση του ελαστικού πετάλου, παρατηρείται εναπόθεση νέου ελαστικού ιστού εντός του έσω χιτώνα ο οποίος κατά κύριο λόγο παράγεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα. [8,9] Ο ελαστικός αυτός ιστός παρουσιάζει αυξημένη συνάφεια για τις λιποπρωτείνες και προδιαθέτει στην εναπόθεση των τελευταίων στον έσω χιτώνα του αγγείου (**Εικόνα 3**).



Εικόνα 3: Εναπόθεση λιποειδών στον έσω χιτώνα ασθενών 37 ετών (A) και 84 ετών

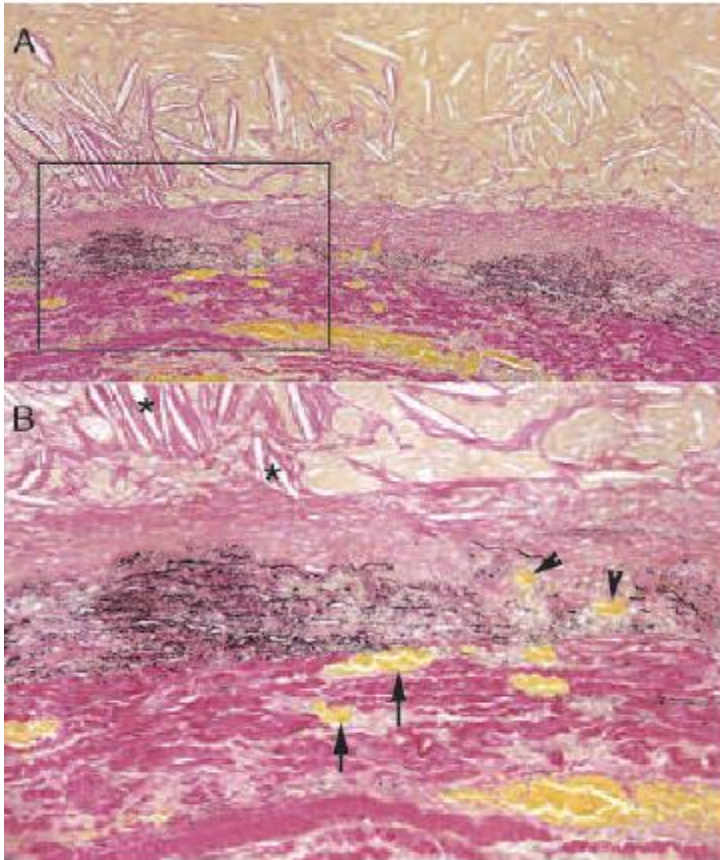
Η υπονεφρική κοιλιακή αορτή και οι κοινές λαγόνιες αρτηρίες είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση εκφυλιστικών αλλοιώσεων/διάσπασης του έσω ελαστικού πετάλου αλλά και εναπόθεσης ελαστικού ιστού στον έσω χιτώνα, δύο παράγοντες που φαίνεται ότι προδιαθέτουν ισχυρά στην εναπόθεση αθηρωματικών πλακών. Από την άλλη αιμοδυναμικές παράμετροι όπως τα κύματα ανάκλασης στους αρτηριακούς διχασμούς πιθανά προδιαθέτουν σε εμφάνιση αγγειακών νόσων καθώς πυροδοτούν μια συνεχή εκφυλιστική διαδικασία στο αρτηριακό τοίχωμα (Εικόνα 4). [10]



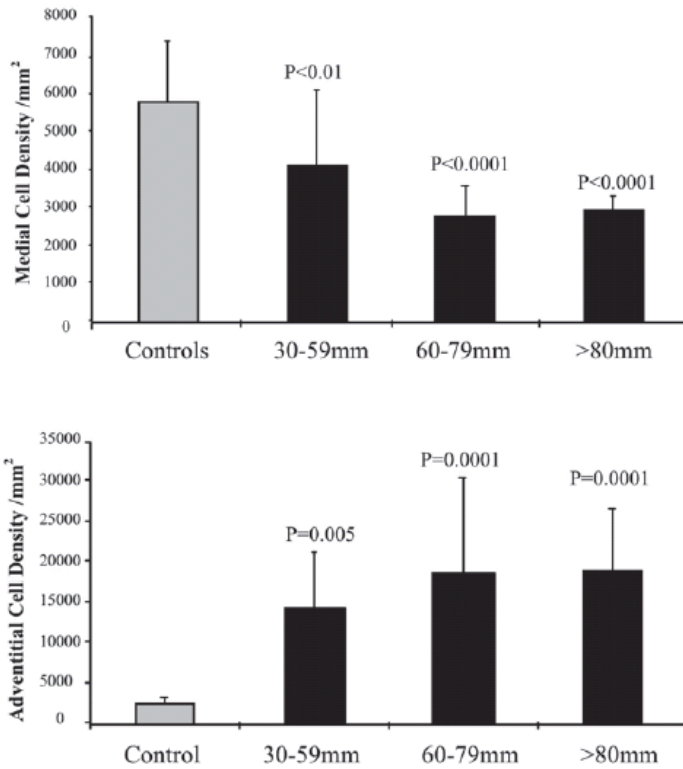
Εικόνα 4: Εκφύλιση του μέσου χιτώνα σε  
 Α. ασθενή 84 ετών με αθηρωμάτωση  
 Β. ασθενή 83 ετών με ανεύρυσμα αορτής  
 στον αυχένα του ανευρύσματος  
 C. ασθενή 69 ετών με ανεύρυσμα αορτής  
 κατά το μέσον του σάκου.

Όλες οι παραπάνω διεργασίες τελικά μπορεί να καταλήξουν στη δημιουργία ενός αρκούντως υποξικού περιβάλλοντος στον έσω-μέσο χιτώνα, καθώς η σημαντική πάχυνση του έσω χιτώνα δεν επιτρέπει την απρόσκοπτη διάχυση του  $O_2$  και των θρεπτικών συστατικών από τον αγγειακό αυλό στο τοίχωμα ενώ και τα vasa vasorum όπως έχει ήδη αναφερθεί απουσιάζουν από τον μέσο χιτώνα της κοιλιακής αορτής. Το αποτέλεσμα είναι τα vasa vasorum που βρίσκονται στον έξω χιτώνα του αγγείου να διεισδύουν στον μέσο χιτώνα σε μια διαδικασία μετανάστευσης και νεοαγγειογένεσης. Το αποτέλεσμα είναι η διάσπαση της δικτυωτής δομής του μέσου χιτώνα καθώς περιοχές με μεγάλη πυκνότητα νεοεμφανισθέντων vasa vasorum παρουσιάζουν σημαντικά ελαττωμένη περιεκτικότητα σε ελαστικές και λείες μυϊκές ίνες. Παράλληλα ο έξω χιτώνας ομοίως υπερπλάσσεται. Η αθηρωμάτωση του έσω χιτώνα (εναπόθεση λιποπρωτεϊνών) σε συνδυασμό με την υποξία και την νεοαγγειογένεση έσω και μέσου χιτώνα οδηγούν τελικά σε ατροφία του μέσου χιτώνα ο οποίος είναι και αυτός που φυσιολογικά δέχεται το πολύ μεγαλύτερο μέρος των τάσεων λόγω της συστηματικής κυκλοφορίας. Χαρακτηριστικό είναι ότι στα μεγάλα ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής συνήθως υπάρχουν <50% των λείων μυϊκών κυττάρων που ανευρίσκονται στα τοιχώματα των φυσιολογικών αγγείων (Εικόνες 5,6). [11,12]





Εικόνα 5: Νεοαγγειογένεση του μέσου χιτώνα.



Εικόνα 6: Πυκνότητες κυττάρων στον μέσο και έξω χιτώνα ατόμων με ή χωρίς ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής.

Όπως προαναφέρθηκε η πάχυνση του έξω χιτώνα οδηγεί σε νεοαγγειογένεση από τον έξω προς τον έσω χιτώνα. Η παρουσία των νέων αυτών καναλιών προδιαθέτει και στην μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων όπως είναι τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα στο αρτηριακό τοίχωμα. Τα κύτταρα αυτά μέσω της έκκρισης

κυτταροτοξικών κυτοκινών οδηγούν στην απόπτωση των λείων μυϊκών κυττάρων. Επιπλέον εκκρίνοντας άλλες προ-φλεγμονώδεις ουσίες, με τη σειρά τους κινητοποιούν και νέα φλεγμονώδη κύτταρα με αποτέλεσμα τη διατήρηση μιας χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης. Με αυτόν τον τρόπο η νεοαγγειογένεση του μέσου χιτώνα οδηγεί σε μια χρόνια φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος με αποτέλεσμα τη συνεχή αποδόμηση της εξωκυττάριας ουσίας που με τη σειρά της προκαλεί τη διάταση του αγγείου και το σχηματισμό ανευρύσματος. Σε ένα μικρό αλλά υπαρκτό ποσοστό ασθενών αυτή η διαδικασία μπορεί να είναι τόσο εκτεταμένη που να καταλήξει σε έντονη πάχυνση του έξω χιτώνα αλλά ακόμα και σε οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση και δημιουργία συμφύσεων μα τα περικείμενα ενδοκοιλιακά όργανα. Αυτές οι περιπτώσεις αναφέρονται ως φλεγμονώδη ανευρύσματα τα οποία πιστεύεται ότι δεν αποτελούν ξεχωριστή νοσολογική οντότητα αλλά αντιπροσωπεύουν την πιο ακραία εκδήλωση στο φάσμα της φλεγμονώδους διεργασίας που αναφέρθηκε προηγουμένως. Και ενώ γενικώς η κυτταρική του αρτηριακού τοιχώματος σε ασθενείς με ανευρύσματα κοιλιακής αορτής μπορεί να ποικίλει, ο έξω χιτώνας συνήθως είναι έντονα κυτταροβριθής λόγω της συνδυασμένης επίδρασης της νεοαγγειογένεσης και της έντονης φλεγμονής. [13,14]

Τέλος αναφορά πρέπει να γίνει και στο γεγονός της δημιουργίας του ενδοαυλικού θρόμβου ο οποίος υπάρχει στην πολύ μεγάλη πλειοψηφία των AAA και φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην περαιτέρω εκφύλιση και εξασθένηση του ανευρυσματικού αρτηριακού τοιχώματος. Το σχήμα του ανευρύσματος οδηγεί στη δημιουργία 2-γενών και 3-γενών ροών εντός του ανευρυσματικού σάκου με αποτέλεσμα τη στάση του αίματος, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό του ενδοαυλικού θρόμβου ο οποίος είναι παρών στο 90% των ανευρυσμάτων. Ο τελευταίος αποτελείται από πολλές στοιβάδες, με αυτές που είναι πλησιέστερα στον αιματούμενο αυλό να παρουσιάζουν φρέσκο υλικό σε αντίθεση με αυτές που είναι πλησίον του εξωτερικού τοιχώματος του αγγείου όπου κυρίως παρατηρείται ινώδης θρόμβος. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία ο θρόμβος αυξάνει το πάχος του τοιχώματος και δυσχεραίνει την παροχή O<sub>2</sub> στους υποκείμενους ιστούς αλλά είναι και πηγή παραγωγής πρωτεασών που αποδομούν το αρτηριακό τοίχωμα. [15,16]

### Βιβλιογραφία

1. G T Jones. Diagnosis, Screening and Treatment of Abdominal, Thoracoabdominal and Thoracic Aortic Aneurysms: The Pathohistology of Abdominal Aortic Aneurysm.
2. Keech, M. K. (1960). Electron microscope study of the normal rat aorta. J Biophys Biochem Cytol 7: 533-538.
3. Wolinsky, H. & Glagov, S. (1964). Structural Basis for the Static Mechanical Properties of the Aortic Media. Circulation Research 14: 400-413.
4. Wolinsky, H. (1970). Comparison of medial growth of human thoracic and abdominal aortas. Circulation Research 27(4): 531-538.

5. Wolinsky, H. & Glagov, S. (1969). Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circulation Research* 25(6): 677-686.
6. Meyer, W. W. & Lind, J. (1972). Calcifications of iliac arteries in newborns and infants. *Arch Dis Child* 47(253): 364-372.
7. Meyer, W. W., Walsh, S. Z. & Lind, J. (1980). Functional morphology of human arteries during fetal and post-natal development. *Structure and function of the circulation*. C. J. Schwartz, N. T. Werthessen and S. Wolf. New York, Plenum Press. 1: 95-380.
8. Schwartz, S. M. (1997). Smooth muscle migration in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest* 100(11 Suppl): S87-89.
9. Willis, A. I., Pierre-Paul, D., Sumpio, B. E. & Gahtan, V. (2004). Vascular smooth muscle cell migration: current research and clinical implications. *Vasc Endovascular Surg* 38(1): 11-23.
10. Stehbens, W. E. (1995). *Atherosclerosis and degenerative diseases of blood vessels*. Vascular Pathology. W. E. Stehbens and J. T. Lie. London, Chapman & Hall: 175-270.
11. Moreno, P. R., Purushothaman, K. R., Sirol, M., Levy, A. P. & Fuster, V. (2006). Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation* 113(18): 2245-2252.
12. Robinet, A., Fahem, A., Cauchard, J. H., Huet, E., Vincent, L., Lorimier, S., Antonicelli, F., Soria, C., Crepin, M., Hornebeck, W. & Bellon, G. (2005). Elastin-derived peptides enhance angiogenesis by promoting endothelial cell migration and tubulogenesis through upregulation of MT1-MMP. *J Cell Sci* 118(Pt 2): 343-356.
13. Henderson, E. L., Geng, Y. J., Sukhova, G. K., Whittemore, A. D., Knox, J. & Libby, P. (1999). Death of smooth muscle cells and expression of mediators of apoptosis by T lymphocytes in human abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 99(1): 96-104.
14. Lindeman, J. H., Abdul-Hussien, H., Schaapherder, A. F., Van Bockel, J. H., Von der Thusen, J. H., Roelen, D. L. & Kleemann, R. (2008). Enhanced expression and activation of pro-inflammatory transcription factors distinguish aneurysmal from atherosclerotic aorta: IL-6- and IL-8-dominated inflammatory responses prevail in the human aneurysm. *Clin Sci (Lond)* 114(11): 687-697.
15. Michel, J. B., Martin-Ventura, J. L., Egido, J., Sakalihan, N., Treska, V., Lindholt, J., Allaire, E., Thorsteinsdottir, U., Cockerill, G. & Swedenborg, J. (2011). Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res* 90(1): 18-27.
16. Vorp, D. A., Wang, D. H., Webster, M. W. & Federspiel, W. J. (1998). Effect of intraluminal thrombus thickness and bulge diameter on the oxygen diffusion in abdominal aortic aneurysm. *J Biomech Eng* 120(5): 579-583.

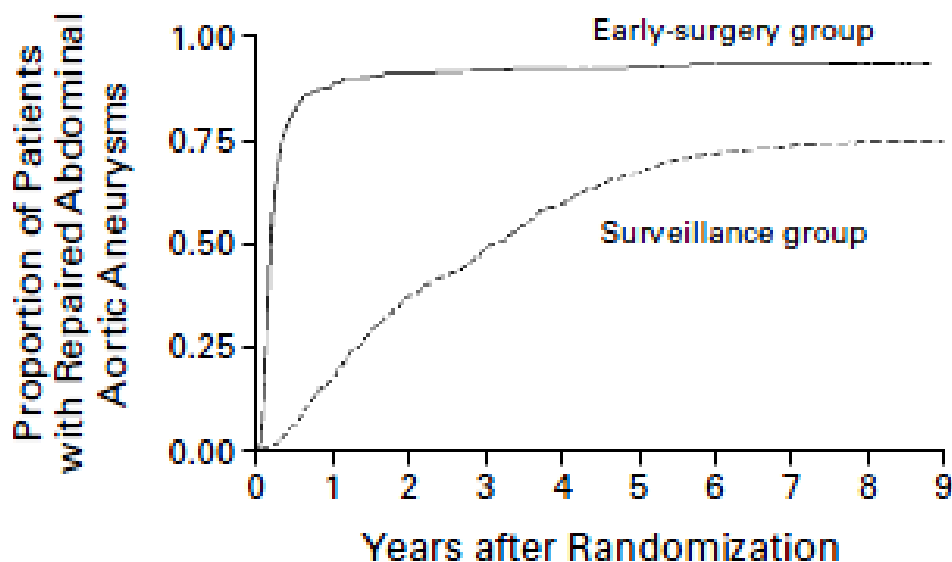
# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> - Θεραπευτική διαχείριση ασθενών με AAA – Σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες

---

Η διαχείριση των ασθενών με AAA βασίζεται στην εκτίμηση του κινδύνου ρήξης από την μια και του διεγχειρητικού κινδύνου της αποκατάστασης από την άλλη. Ο πιο κοινός ορισμός του ανευρύσματος περιλαμβάνει ένα κατώφλι μέγιστης διαμέτρου 3cm. Υπάρχει ομοφωνία ότι στα AAA διαμέτρου 3.0-3.9cm ο κίνδυνος ρήξης είναι πολύ μικρός, τέτοιος που δεν δικαιολογεί χειρουργική αποκατάσταση. Τα ανευρύσματα αυτά τίθενται σε πρωτόκολλα παρακολούθησης ανά τακτά χρονικά διαστήματα με σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση μεταβολών στις διαστάσεις τους. Η ορθή διαχείριση των AAA μέγιστης διαμέτρου 4.0-5.4cm έχει καθορισθεί με βάση τα αποτελέσματα 2 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν την παρακολούθηση με την ανοικτή χειρουργική αποκατάσταση. Οι μελέτες αυτές είναι η United Kingdom Small Aneurysm Trial (UKSAT) και η American Aneurysm Detection And Management study (ADAM).[1,2] Δύο ακόμα τυχαιοποιημένες μελέτες συνέκριναν την παρακολούθηση με την πρώιμη ενδοαγγειακή αποκατάσταση σε ανευρύσματα 4.0-5.4cm (Comparison of surveillance vs. Aortic Endografting for Small Aneurysm Repair - CAESAR) και σε ανευρύσματα 4.0-5.0cm (Positive Impact of Endovascular Options for treating Aneurysms Early - PIVOTAL).[3,4] Όλες οι μελέτες είχαν προσδιορίσει τις ενδείξεις χειρουργικής παρέμβασης στην ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης/τακτικής παρακολούθησης οι οποίες ήταν ταχεία αύξηση των διαστάσεων του σάκου (>1cm/year), συμπτωματικά ανευρύσματα καθώς και αύξηση της μέγιστης διαμέτρου >5.5cm. Στην UKSAT, 1090 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 69-76 ετών με ασυμπτωματικά ανευρύσματα 4.0-5.5cm τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες τακτικής παρακολούθησης και πρώιμης ανοικτής χειρουργικής αποκατάστασης. Στα μέσο- και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα δεν φάνηκε διαφορά στην θνησιμότητα μεταξύ των 2 ομάδων στα 5 και 12 έτη.[3,5] Ο ρυθμός ρήξης των AAA στην ομάδα της παρακολούθησης ήταν 1% κατ'έτος ενώ η άμεση μετεγχειρητική θνητότητα στην ομάδα της πρώιμης αποκατάστασης ήταν 5.6%. Οι περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της παρακολούθησης τελικά χειρουργήθηκαν κυρίως λόγω αύξησης της διαμέτρου >5.5cm (Εικόνα 1).

Η ανάλυση κόστους κατέδειξε ότι η τακτική της παρακολούθησης ήταν περισσότερο συμφέρουσα από την πρώιμη χειρουργική αποκατάσταση.[6] Η μελέτη ADAM τυχαιοποίησε 1136 ασθενείς, στην μεγάλη τους πλειοψηφία, άνδρες μεταξύ 50-79 ετών. Σε αυτήν τόσο τα ποσοστά ρήξης στην ομάδα της παρακολούθησης (0.6% κατ'έτος) όσο και της άμεσης μετεγχειρητικής θνητότητας (2.7%) ήταν χαμηλότερα από αυτά της UKSAT. Ομοίως και σε αυτή την μελέτη το 60% των ασθενών στην ομάδα της παρακολούθησης τελικά

υπεβλήθησαν σε χειρουργική αποκατάσταση του ανευρύσματος λόγω αύξησης των διαστάσεων του σάκου. Τα αποτελέσματα των δύο αυτών τυχαιοποιημένων μελετών αθροίστηκαν σε μια πρόσφατη ανασκόπηση (στα 6 έτη Hazard Ratio 1.11 [95%CI 0.91-1.34]), η οποία δείχνει ότι στην ομάδα των ανευρυσμάτων μεταξύ 4.0-5.4cm η τακτική παρακολούθηση είναι ασφαλής και αποτελεσματική.[7]



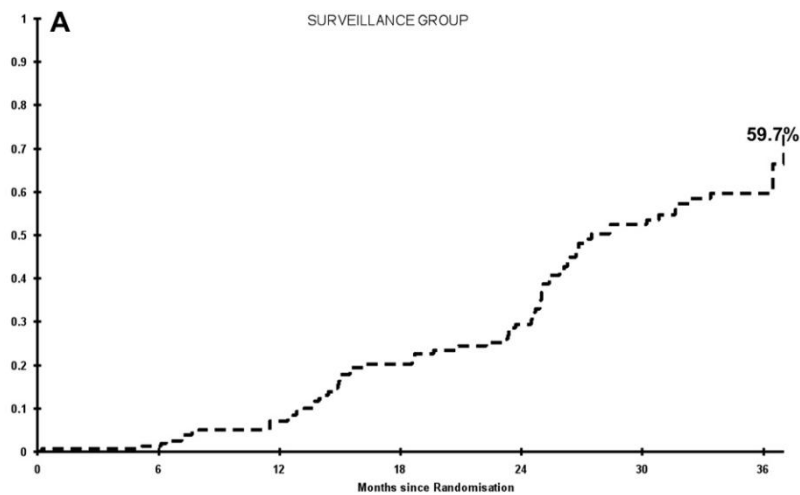
Εικόνα 1: Καμπύλη Kaplan Maier για το ποσοστό των ασθενών στην ομάδα της χειρουργικής και συντηρητικής αντιμετώπισης που τελικά υπεβλήθησαν σε παρέμβαση για τη θεραπεία του ανευρύσματος.

### Πρώιμη αποκατάσταση ενδοαγγειακά?

Στην UKSAT, η μετεγχειρητική θνητότητα στις εκλεκτικές επεμβάσεις ήταν 5.6% και στην ADAM 2.7%. Με την εισαγωγή και την ευρεία χρήση των ενδοαγγειακών μεθόδων εύλογα γεννήθηκε το ερώτημα εάν η πρώιμη ενδοαγγειακή αποκατάσταση των ανευρυσμάτων (Endovascular Aneurysm Repair – EVAR) θα υπερτερούσε της συντηρητικής αντιμετώπισης. Η βάση του ερωτήματος αυτού έγκειται στο γεγονός ότι η μετεγχειρητική θνητότητα μετά από EVAR ήταν 1-2% δηλαδή 3 φορές μικρότερη από αυτήν μετά από ανοικτή ανευρυσματεκτομή. [8,9]

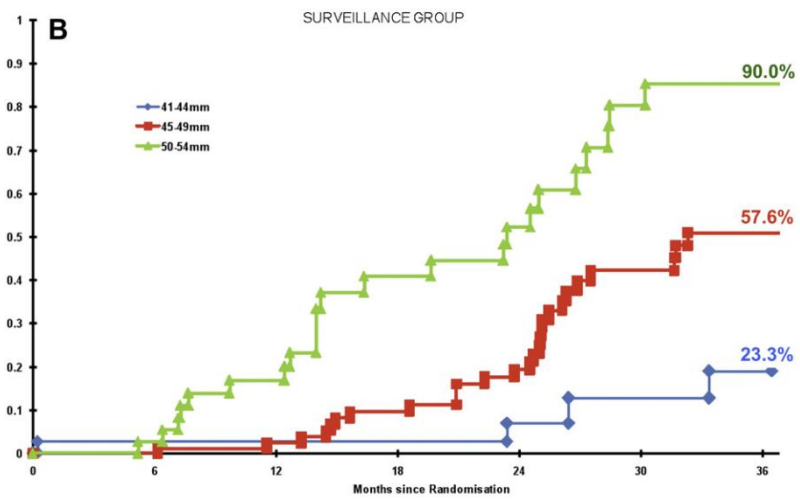
Δύο πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες επεδίωξαν να απαντήσουν στο παραπάνω ερώτημα. [3,4] Αυτές έδειξαν ότι λόγω του πολύ μικρού κινδύνου ρήξης των μικρών ανευρυσμάτων η πρώιμη ενδοαγγειακή αποκατάσταση δεν προσφέρει σημαντικό όφελος στα 3 χρόνια παρακολούθησης. Η PIVOTAL αναφέρει παρόμοια συνολική (Hazard Ratio: 0.99, 95%CI 0.14-7.06, P-Value 0.99) και σχετιζόμενη με τα ανεύρυσμα θνητότητα (Hazard Ratio 1.01, 95%CI 0.49-2.07, P-value 0.98). Η CAESAR αναφέρει παρόμοια ποσοστά επιβίωσης 3 έτη μετά την τυχαιοποίηση: 96.4% στην ομάδα της πρώιμης ενδοαγγειακής αποκατάστασης και 92.4% στην ομάδα της παρακολούθησης (P-value 0.6). Επίσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη σχετιζόμενη με το ανεύρυσμα θνητότητα, στη θνητότητα 30-ημέρες μετά την επέμβαση, στη συχνότητα ρήξης του ανευρύσματος και στις

επανεπεμβάσεις.[10] Σε 36 μήνες το 60% των ασθενών στην ομάδα της παρακολούθησης τελικά υπεβλήθησαν σε αποκατάσταση (Εικόνα 2). Επομένως οι μελέτες αυτές δεν άλλαξαν τις συστάσεις για την αντιμετώπιση των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής με διαστάσεις 4.0-5.4cm.



N° at Risk

MONTHS	0	6	12	18	24	30	36
SURVEILLANCE	178	159	143	117	94	67	38

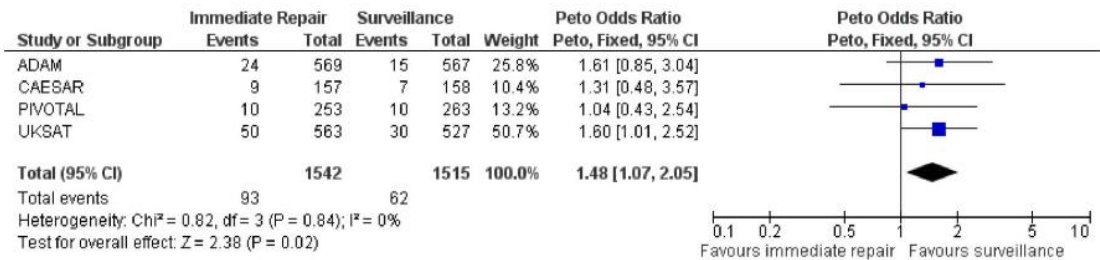


N° at Risk

MONTHS	0	6	12	18	24	30	36
41 - 44mm	39	35	29	25	23	16	14
45 - 49mm	99	87	78	64	54	35	20
50 - 54mm	40	37	33	23	15	10	3

Εικόνα 2: Καμπύλες Kaplan Maier για το ποσοστό των ασθενών στην ομάδα της ενδοαγγειακής και συντηρητικής αντιμετώπισης που τελικά υπεβλήθησαν σε παρέμβαση για τη θεραπεία του ανευρύσματος.

Τελικά μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η συντηρητική αντιμετώπιση και η προσεκτική αναμονή υπερτερεί έναντι οποιασδήποτε παρέμβασης για την θεραπεία των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής [11], (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Forest plot της θνητότητας σε διάστημα 1 έτους σε ασθενείς με μικρό ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής που είτε παρακολούθηθηκαν είτε αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά/ενδοαγγειακά.

Οι σύγχρονες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν:

1. A policy of ultrasonographic surveillance of small aneurysms (4.0-5.5 cm) is safe and advised for asymptomatic aneurysms. Level 1a, Recommendation A.
2. When the threshold diameter (5.5 cm, measured by ultrasonography, in males) is reached or symptoms develop or rapid aneurysm growth is observed (>1 cm/year) immediate referral to a vascular surgeon is recommended. Level 3a, Recommendation B.
3. To prevent interval rupture, it is recommended that a vascular surgeon review patients within 2 weeks of the aneurysm reaching 5.5 cm or more in diameter. Level 5, Recommendation D.
4. In some centers an earlier referral, at between 5.0 and 5.5 cm is an acceptable alternative practice.

Αβεβαιότητα παραμένει σχετικά με ειδικές υποομάδες του πληθυσμού όπως για τις γυναίκες, τους νέους ή τους πολύ επιβαρυσμένους ασθενείς. Καμία από τις μελέτες δεν ήταν σχεδιασμένη να αναδείξει σημαντικές διαφορές σε αυτές τις υποκατηγορίες ασθενών. Παρά ταύτα οι γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζουν ένα κίνδυνο ρήξης 3-4 φορές μεγαλύτερο από αυτόν των ανδρών ενώ και η διεγχειρητική θνητότητα και νοσηρότητα είναι σημαντικά μεγαλύτερες. [12] Προς το παρόν συστήνεται η αντιμετώπιση των γυναικών με AAA σε διάμετρο ελαφρά μικρότερη από την αντίστοιχη των ανδρών:

Females should be referred to vascular surgeons for assessment at a maximum aortic diameter of 5.0 cm as measured by ultrasonography. Aneurysm repair should be considered at a maximum aneurysm diameter of 5.2 cm in females. Level 3b, Recommendation C. [13]

## Βιβλιογραφία

1. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352:1649-55.
2. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437-44.
3. Cao P. Comparison of surveillance vs aortic endografting for small aneurysm repair (caesar) trial: study design and progress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:245-51.
4. Ouriel K. The pivotal study: a randomised comparison of endovascular repair versus surveillance in patients with smaller abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2009;49: 266-9.
5. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Ruckley CV, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the uk small aneurysm trial. *Br J Surg* 2007;94: 702-8.
6. Health service costs and quality of life for early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. UK small aneurysm trial participants. *Lancet* 1998;352:1656-60.
7. Ballard DJ, Filardo G, Fowkes G, Powell JT. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008. CD001835.
8. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg Jr FT, Matsumura JS, Kohler TR, et al. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomised trial. *JAMA* 2009;302:1535-42.
9. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (evar trial 1), 30- day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843-8.
10. Ouriel K, Clair DG, Kent KC, Zarins CK. Endovascular repair compared with surveillance for patients with small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*; 2010.
11. Filardo G, Powell JT, Martinez MA, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
12. Forbes TL, Lawlor DK, DeRose G, Harris KA. Gender differences in relative dilatation of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2006;20:564-8.
13. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41 Suppl 1:S1-S58.



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> – Η εμβιομηχανική θεώρηση της ρήξης

---

## Γενικά (Τα μειονεκτήματα της μέγιστης διαμέτρου και η εμβιομηχανική θεώρηση)

Η σύγχρονη στρατηγική αντιμετώπισης των AAA όπως αυτή καθορίζεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες βασίζεται στο μέγεθος του ανευρύσματος που εκφράζεται από την μέγιστη διάμετρό και τον ρυθμό αύξησης των διαστάσεων στον χρόνο.[1] Η προσέγγιση αυτή έχει σημαντικούς περιορισμούς και αδυναμίες. Νεκροτομικές και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα μικρά ανευρύσματα (κάτω από το όριο για χειρουργική παρέμβαση) διατρέχουν ένα μικρό αλλά πραγματικό κίνδυνο ρήξης. Μια κλασική νεκροτομική μελέτη δείχνει ότι το 9.5% των ανευρυσμάτων με διάμετρο <4cm παρουσίαζαν ρήξη ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στα ανευρύσματα με διάμετρο 4.1-5.0cm ήταν 23.4%.[2] Ακόμα και αν οι εκτιμήσεις αυτές ακούγονται υπερβολικές, στις κατευθυντήριες οδηγίες από την *Society for Vascular Surgery*, ο εκτιμώμενος ετήσιος κίνδυνος ρήξης σε ανευρύσματα διαμέτρου 4.0-5.0cm είναι 0.5-5%.[3] Από την άλλη άλλες μελέτες αναφέρουν ότι έως και 50% των μεγάλων ανευρυσμάτων, αρκετά πάνω από το όριο για χειρουργική παρέμβαση ποτέ δεν θα παρουσιάσουν ρήξη.[4] Γίνεται λοιπόν αντιληπτό ότι η χρήση ενός τόσο γενικού κριτηρίου όπως είναι η μέγιστη διάμετρος για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων οπωσδήποτε θα οδηγήσει στην καθυστερημένη θεραπεία κάποιων ασθενών (αν όχι στην ρήξη) αλλά και στην αντιμετώπιση άλλων οι οποίοι στην πραγματικότητα δεν χρειάζονται καμία παρέμβαση. Και ενώ συχνά ο νόμος του Laplace θεωρείται ότι αποτελεί την θεωρητική βάση για τη χρήση του κριτηρίου της μέγιστης διαμέτρου, αυτό αποτελεί μια υπεραπλούστευση. Ο νόμος αυτός αναφέρει ότι η τάση που ασκείται στο τοίχωμα ενός αγγείου είναι ανάλογη της διαμέτρου του κάτι όμως που σε πραγματικές συνθήκες δεν ισχύει στο κυκλοφορικό σύστημα για 2 λόγους. 1<sup>ο</sup>, η γεωμετρία ενός ανευρύσματος πολύ διαφέρει από αυτήν ενός απλού κυλίνδρου ή σφαίρας για τις οποίες ο νόμος του Laplace θα είχε ισχύ και συνήθως αφορά πολύπλοκα σχήματα με διαφορετικές καμπυλότητες. Η χρήση επομένως μόνο της μέγιστης διαμέτρου παραλείπει να λάβει υπόψη την ιδιαίτερη ανατομία/γεωμετρία του κάθε ανευρύσματος. 2<sup>ο</sup>, η εξέταση μόνο των τάσεων που ασκούνται στο αρτηριακό τοίχωμα δεν είναι επαρκής καθώς αυτές είναι ο ένας μόνο παράγοντας της εξίσωσης που καθορίζει τον κίνδυνο ρήξης. Ο άλλος είναι η αντοχή του αρτηριακού τοιχώματος. Όπως προαναφέρθηκε η αποτυχία ενός υλικού και κατ' αντιστοιχία η ρήξη του ανευρύσματος συμβαίνει όταν η τάση που ασκείται στο τοίχωμα υπερβεί την αντοχή του και άρα ο λόγος τάση/αντοχή είναι αυτός που καθορίζει τον κίνδυνο ρήξης, ενώ η διάμετρος δεν σχετίζεται απόλυτα με κανέναν από τους 2 αυτούς παράγοντες.[5]

## Η τοιχωματική τάση

Τάση είναι η δύναμη που ασκείται σε μια επιφάνεια ανά μονάδα επιφάνειας. Στην ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων (Finite Element Analysis – FEA) η υπό μελέτη επιφάνεια χωρίζεται σε έναν μεγάλο αριθμό στοιχειωδών τμημάτων και οι διάφορες παράμετροι (δηλαδή η τάση και η παραμόρφωση) υπολογίζονται για κάθε ένα από αυτά. Η τάση προσδιορίζεται με βάση τις καταστατικές εξισώσεις που χαρακτηρίζουν τη συμπεριφορά του υπό εξέταση υλικού (στην περίπτωση μας το αρτηριακό τοίχωμα) - δηλαδή τη σχέση μεταξύ τάσης και παραμόρφωσης και στις αρχές διατήρησης της ενέργειας και της ορμής. Η κατανομή των τάσεων τόσο για ομοιογενή (FEA) όσο και ανομοιογενή (Fluid Structure Interaction-FSI) φόρτιση του αρτηριακού τοιχώματος υπολογίζεται με τη χρήση του von Mises stress που εκφράζεται ως

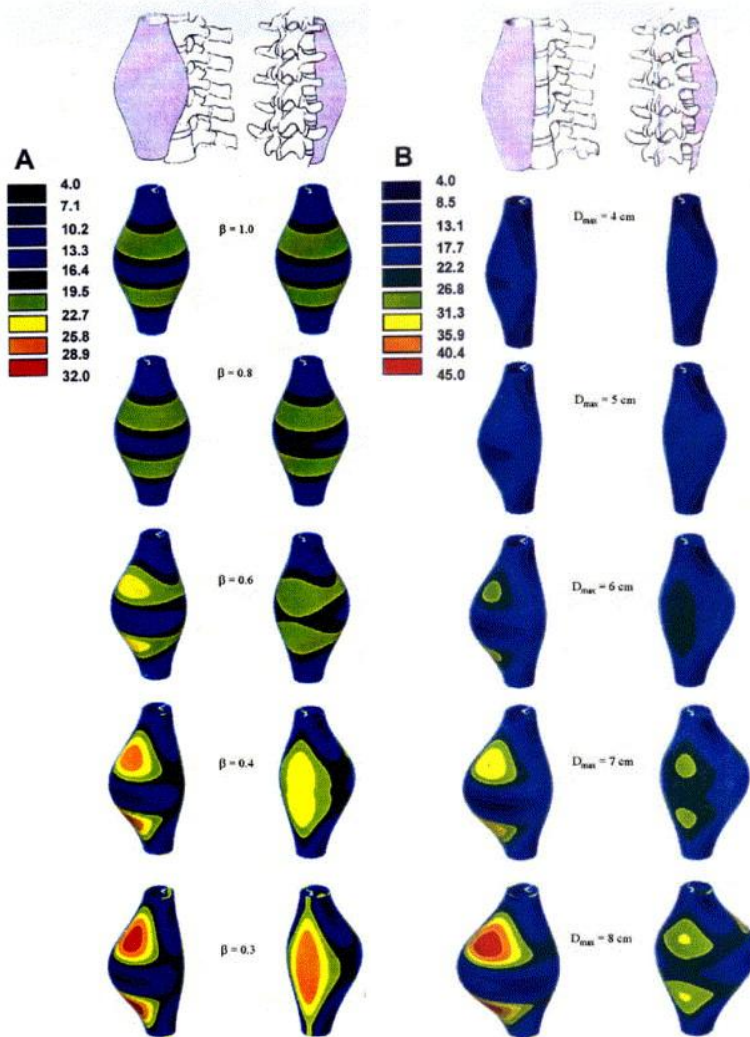
$$\sigma_{VM} = \sqrt{\frac{1}{2}[(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + (\sigma_1 - \sigma_3)^2 + (\sigma_2 - \sigma_3)^2]}$$

Equation 1

και όπου  $\sigma_1$ ,  $\sigma_2$ ,  $\sigma_3$  είναι οι πρωταρχικές τάσεις. Η μέγιστη τοιχωματική τάση (Peak Wall Stress- PWS) αναφέρεται στην μέγιστη φόρτιση που δέχεται το αρτηριακό τοίχωμα κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου δηλαδή κατά την μέγιστη συστολή. Η τιμή αυτή εξαρτάται από την αρτηριακή πίεση, τη συγκεκριμένη 3-διάστατη γεωμετρία κάθε ανευρύσματος και τις μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος.[5-7]

Οι αρχικές μελέτες που υπολόγισαν τις τάσεις που ασκούνται στο αρτηριακό τοίχωμα χρησιμοποίησαν εξιδανικευμένα AAA μοντέλα με σφαιρική ή κυλινδρική μορφολογία. Σε απλουστευμένα 2-διάστατα μοντέλα οι τάσεις ήταν ανάλογες του μεγέθους του ανευρύσματος και η μέγιστη τάση βρισκόταν πάντα στο σημείο της μέγιστης διαμέτρου.[8] Άλλοι έδειξαν ότι η παρουσία του ενδοαυλικού θρόμβου μπορεί να ελαττώσει τις τάσεις που υπολογίζονται στο τοίχωμα έως και 30%.[9,10] Αυτές οι μελέτες αποτυγχάνουν να καταγράψουν την πραγματική κατανομή των τάσεων στην επιφάνεια του ανευρύσματος καθώς η πραγματική 3-διάστατη ανατομία στην πραγματικότητα δεν έχει καμία σχέση με την απλοποιημένη ενός κυλίνδρου.[11]

Στη συνέχεια οι Vorp et al. πραγματοποίησαν ανάλυση των τάσεων σε υποθετικά 3-διάστατα AAA μοντέλα με σκοπό να εκτιμήσουν την επίδραση της μέγιστης διαμέτρου αλλά και της ασυμμετρίας στους υπολογισμούς. Αυτό που προέκυψε ήταν ότι οι τάσεις αυξάνονταν τόσο με το αυξημένο μέγεθος όσο και με την αυξημένη ασυμμετρία του ανευρύσματος αποδεικνύοντας ότι η τάση δεν καθορίζεται μόνο από τη διάμετρο. Επομένως ανευρύσματα όμοιου μεγέθους μπορεί να παρουσιάζουν μεγάλες διαφοροποιήσεις στις παρατηρούμενες τάσεις ανάλογα με την ιδιαίτερη γεωμετρία τους και άρα να διατρέχουν πολύ διαφορετικό κίνδυνο ρήξης (**Εικόνα 1**). [12]



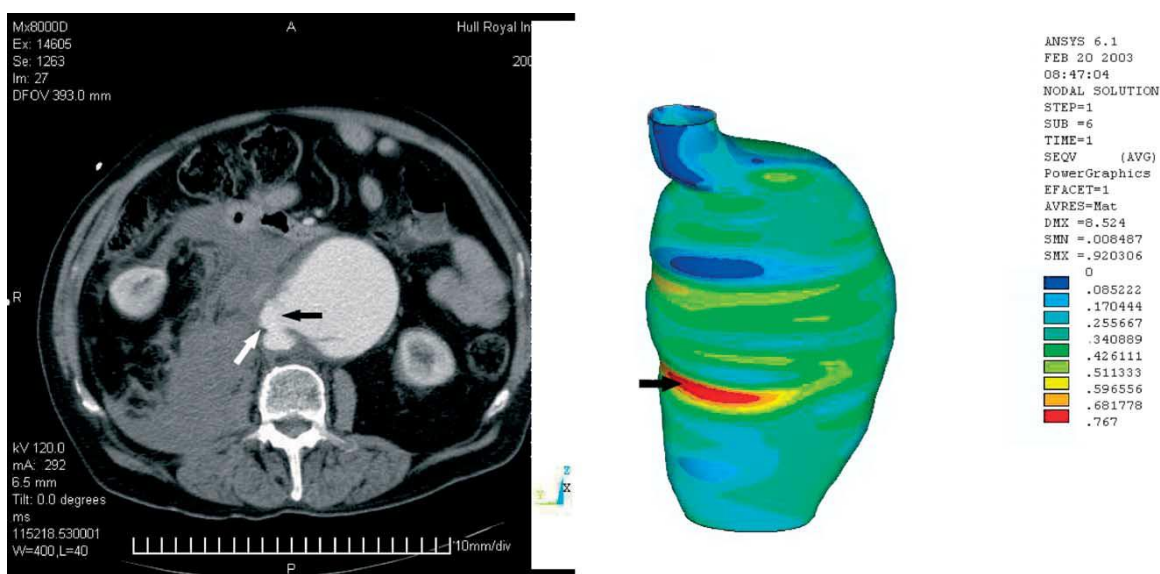
Εικόνα 1: Τόσο η μέγιστη διάμετρος όσο και η ασυμμετρία φαίνεται ότι έχουν σημαντική επίδραση στο μέτρο και την κατανομή των τάσεων στο ανευρυσματικό τοίχωμα.

Οι επόμενες μελέτες χρησιμοποίησαν ανατομίες/γεωμετρίες ανευρυσμάτων ασθενών όπως αυτές προέκυπταν από απεικόνιση με CT αγγειογραφία και επακόλουθη 3-διάστατη ανασύνθεση. Όσον αφορά την ανακατασκευή της 3-διάστατης γεωμετρίας του κάθε ανευρύσματος αυτή ξεκινάει με την λήψη δεδομένων από την CT αγγειογραφία. Η λήψη των εγκάρσιων τομών πάχους -1-2mm ακολουθείται από το σχεδιασμό του περιγράμματος της κάθε τομής τόσο για τον ανευρυσματικό σάκο όσο και για τον αληθί αυλό. Τελικά το σύνολο των περιγραμμάτων ανασυντίθεται για να παράγει το 3-διάστατο μοντέλο από τις νεφρικές αρτηρίες μέχρι και τον διχασμό των λαγονίων. Ειδικά λογισμικά έχουν αναπτυχθεί για την εκτέλεση αυτών των λειτουργιών τα οποία είναι σε θέση να πραγματοποιήσουν είτε χειροκίνητη είτε ήμι-αυτόματη είτε αυτόματη κατάτμηση του αρτηριακού τοιχώματος και αυλού.

Οι Fillinger et al. υπολόγισαν τις τάσεις σε ραγέντα, συμπτωματικά και σε AAA που αποκαταστάθηκαν εκλεκτικά και έδειξαν ότι το PWS ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στα ραγέντα και συμπτωματικά AAA. Διαφορές στη διάμετρο και την αρτηριακή πίεση μεταξύ αυτών των ομάδων δεν παρατηρήθηκαν. Σε αυτή τη σειρά το μικρότερο ραγέν AAA είχε μέγιστη διάμετρο 4.8cm παρουσίαζε όμως τάση ανάλογη ενός ανευρύσματος 6.3cm.[13] Η ίδια ερευνητική ομάδα σε επόμενη μελέτη έδειξε ότι για AAA υπό παρακολούθηση το PWS είναι πιο ακριβές από τη διάμετρο στο να εντοπίσει τους ασθενείς οι οποίοι θα

παρουσιάσουν ρήξη. Το PWS ήταν κατά 11% πιο ειδικό και 13% πιο ευαίσθητο συγκριτικά με τη μέγιστη διάμετρο.[14]

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οι παραπάνω μελέτες δεν έλαβαν υπόψιν τους την παρουσία του ενδοαυλικού θρόμβου (Intraluminal Thrombus – ILT) η οποία όπως ήδη αναφέρθηκε μπορεί να επηρεάζει σημαντικά τους υπολογισμούς.[9,10] Οι Venkatasubramaniam et al επίσης έδειξαν σημαντική αύξηση του PWS στα ραγέντα AAA αλλά επιπλέον προτείνουν ότι η θέση του PWS συμβαδίζει με την θέση της ρήξης (Εικόνα 2).



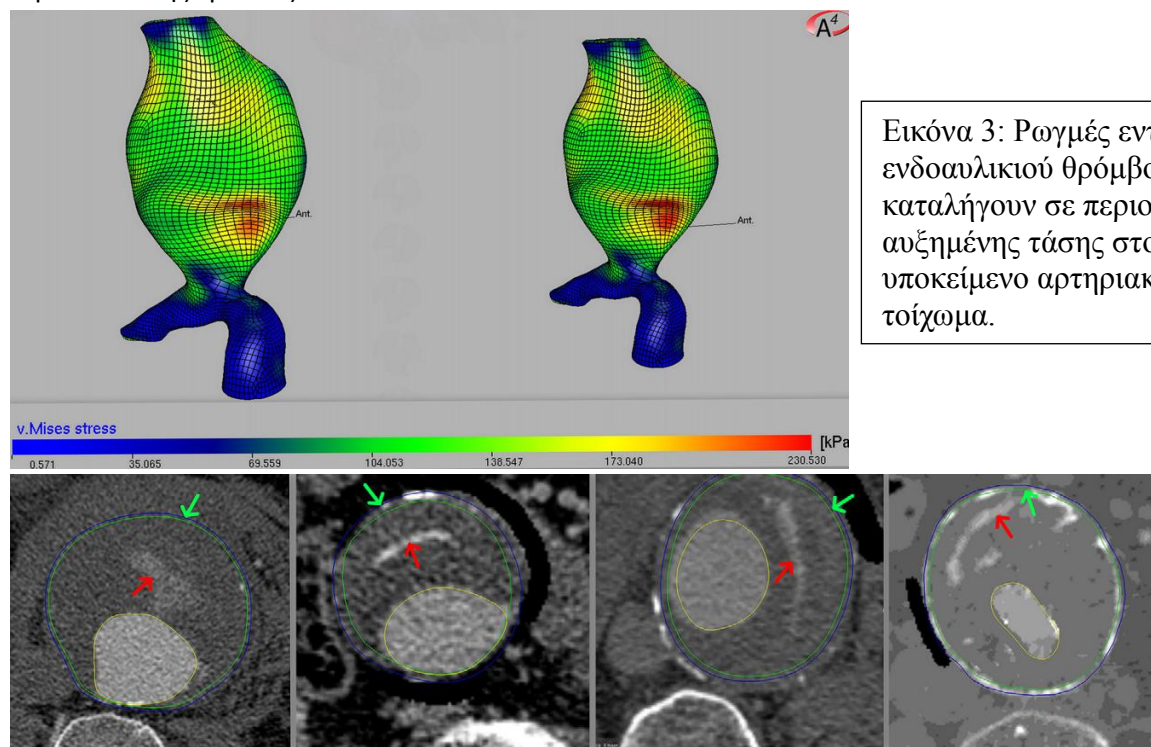
Εικόνα 2: Η θέση της μέγιστης τοιχωματικής τάσης μπορεί να υποδεικνύει την θέση της ρήξης.

Επιπλέον προσφάτως έχει φανεί ότι αυξημένες τοιχωματικές τάσεις στον ώμο του ανευρύσματος παρουσιάζονται σε AAA που παρουσιάζουν ταχύ ρυθμό αύξησης στο χρόνο, ενώ και οι τιμές του PWS εκτός από αυξημένο κίνδυνο ρήξης φαίνεται ότι μπορεί να υποδεικνύουν και αυξημένο κίνδυνο για ταχεία μεταβολή των διαστάσεων του ανευρύσματος. [15,16]. Αυτές οι μελέτες περιορίζονται από το γεγονός ότι λαμβάνουν υπόψιν τους υποθέσεις για τις μηχανικές ιδιότητες και το πάχος του τοιχώματος ενώ επίσης θεωρούν ως κατάσταση μηδενικής τάσης τη διαστολή του καρδιακού κύκλου κάτι που φυσικά δεν ισχύει.

Από την άλλη η ίδια ερευνητική ομάδα έδειξε ότι η ποσότητα του ενδοαυλικού θρόμβου εντός του ανευρυσματικού σάκου προβλέπει με μεγαλύτερη ακρίβεια εάν ένα ανεύρυσμα θα παρουσιάσει αυξημένο ρυθμό αύξησης, σε σχέση με τις τιμές PWS, υποδεικνύοντας ότι και άλλες παράμετροι έχουν σημασία στην εξέλιξη και τη φυσική ιστορία των ανευρυσμάτων.[17] Άλλες μελέτες ομοίως έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι αυξημένη ποσότητα ενδοαυλικού θρόμβου προδιαθέτει σε ταχεία αύξηση και ρήξη. [18,19] Από την άλλη μοντέλα FEA δείχνουν μια πολύ σημαντική επίδραση του θρόμβου στο μέτρο και την κατανομή των τάσεων στο αρτηριακό τοίχωμα, η οποία καταλήγει σε μια αξιοσημείωτη ελάττωση των παρατηρούμενων τάσεων και έχει οδηγήσει πολλούς να αποδίδουν στον

θρόμβο έναν ρόλο εμβιομηχανικού μαξιλαριού (ILT biomechanical cushioning effect). [20,21]

Την ίδια στιγμή, ο θρόμβος έχει φανεί ότι πιθανά επιτρέπει την μετάδοση της πίεσης στο αρτηριακό τοίχωμα ενώ και ρωγμές κατά μήκος του μπορεί να δημιουργούν περιοχές αυξημένης τάσης στο υποκείμενο αγγείο έως και 30% (Εικόνα 3). [22,23] Επομένως αν και υπάρχει γενική συμφωνία στο ότι ο ενδοαυλικός θρόμβος διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και την ρήξη των ανευρυσμάτων, η ακριβής επίδραση του παραμένει θέμα εντατικής έρευνας.



Εικόνα 3: Ρωγμές εντός του ενδοαυλικού θρόμβου καταλήγουν σε περιοχές αυξημένης τάσης στο υποκείμενο αρτηριακό τοίχωμα.

## Η σχέση τάσεων και γεωμετρίας

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι τάσεις που ασκούνται στο τοίχωμα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών ανευρυσμάτων λόγω διαφοροποιήσεων στην ιδιαίτερη γεωμετρία του καθενός από αυτά. Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ των συγκεκριμένων μορφομετρικών χαρακτηριστικών κάθε AAA και των τάσεων αλλά και του κινδύνου ρήξης σε μια προσπάθεια να προσδιοριστούν παράμετροι που πιθανά υποδεικνύουν ένα προφίλ υψηλού κινδύνου. [24-26] Οι Giannoglou et al. αναφέρουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ PWS και καμπυλότητας της κεντρογραμμής.[24] Οι Doyle et al. από την άλλη προτείνουν ότι η ασυμμετρία της κεντρογραμμής εν πολλοίς καθορίζει την κατανομή των τοιχωματικών τάσεων.[25] Παρά την προφανή σημασία των παραπάνω αποτελεσμάτων οι μελέτες αυτές αγνοούν την παρουσία του ενδοαυλικού θρόμβου η οποία όπως έχει ήδη αναφερθεί θα μπορούσε να έχει επηρεάσει τους υπολογισμούς. Οι Georgakarakos et al. αναφέρουν μια σημαντική σχέση μεταξύ της στρέβλωσης της κεντρογραμμής και του PWS σε AAA μοντέλα που λαμβάνουν υπόψιν τους την παρουσία

του θρόμβου.[26] Επιπλέον οι Xenos et al. συσχέτισαν την τοιχωματική τάση με μια αύξηση της γωνίας μεταξύ των κοινών λαγονίων αρτηριών κατά την έκφυσή τους στον αορτικό διχασμό. Συγκεκριμένα η αύξηση της γωνίας αυτής συσχετιζόταν με την εμφάνιση αυξημένων τοιχωματικών τάσεων στην περιοχή αυτή ενώ οι τάσεις στον υπόλοιπο ανευρυσματικό σάκο ήταν γενικά μειωμένες. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι πιθανά σε μια διαδικασία remodelling του τοιχώματος αυξάνεται η γωνία των λαγονίων ώστε οι τοιχωματικές τάσεις να μετακινηθούν σε σημεία του σάκου λιγότερο επιρρεπή στη ρήξη την ίδια στιγμή που οι τάσεις εντός του εκφυλισμένου και αδύναμου ανευρυσματικού τοιχώματος μειώνονται.[27]

## ΟΙ ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΑΡΤΗΡΙΑΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

### Ex vivo μελέτες για τον καθορισμό της φυσικής ιστορίας της δημιουργίας και της εξέλιξης των ανευρυσμάτων

Νωρίς είχε αναγνωρισθεί ότι η ανευρυσματική νόσος είναι βασικά μια εκφυλιστική διαδικασία που επηρεάζει το αρτηριακό τοίχωμα. Πολλές παθολογοανατομικές μελέτες έχουν καταδείξει την απώλεια της δομής του αρτηριακού τοιχώματος στα ανευρύσματα της αορτής. Οι Sumner et al. ήταν οι πρώτοι που υπέδειξαν ότι τα τμήματα του αγγείου που ήταν ανευρυσματικά ήταν περισσότερα ανένδοτα και περιείχαν λιγότερο κολλαγόνο και ελαστίνη από τα γειτονικά τμήματα όπου το αγγείο ήταν φυσιολογικό. [28] Σε συμφωνία με τα παραπάνω οι He and Roach έδειξαν ότι τόσο η σύσταση όσο και οι μηχανικές ιδιότητες του ανευρυσματικού τοιχώματος είναι διαφορετικές από αυτές τις φυσιολογικής αορτής καθώς παρουσιάζουν σημαντική μείωση της ελαστικότητας/ευενδοτότητας.[29] Οι ερευνητές αυτοί βρήκαν ότι η ποσότητα του κολλαγόνου στο τοίχωμα των ανευρυσμάτων είναι αυξημένη ενώ οι ελαστικές ίνες σημαντικά μειωμένες. [29] Επιπλέον οι Sakalihasan et al. αναφέρουν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αορτικής διαμέτρου, της αυξημένης εξαγωγιμότητας του κολλαγόνου και της μειωμένης ποσότητας ελαστίνης. Η μείωση της ελαστίνης νωρίς στην εξέλιξη της ανευρυσματικής νόσου χωρίς την ταυτόχρονη μείωση του κολλαγόνου πιθανά καταλήγει στην απώλεια της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος το οποίο όμως διατηρεί ακόμα την αντοχή του. Η αυξημένη εξαγωγιμότητα του κολλαγόνου η οποία παρατηρείται κυρίως στα μεγάλα και στα ραγέντα ανευρύσματα πιθανά υποδηλώνει μια αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα που καταλήγει στην αυξημένη αποδόμηση των κολλαγόνων ινών και την απώλεια των συνδέσεων μεταξύ τους. [30] Συμπερασματικά οι περισσότεροι συγγραφείς πιστεύουν ότι οι αλλαγές που σχετίζονται με την ανευρυσματική νόσο περιλαμβάνουν αρχικά αποδόμηση των ινών ελαστίνης που οδηγεί στην εμφάνιση της διάτασης του αγγείου και αποδόμηση του κολλαγόνου η οποία επισυμβαίνει σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου και οδηγεί σε απώλεια της αντοχής του τοιχώματος και ρήξη.[31] Πρόσφατα έρευνες καταδεικνύουν ότι στο αορτικό τοίχωμα γυναικών με ανεύρυσμα υπάρχει σημαντικά περισσότερη ελαστίνη και λιγότερο κολλαγόνο από ότι το αντίστοιχο σε άρρενες ασθενείς. Η αυξημένη ελαστίνη πιθανά εξηγεί τη

βραδύτερη αύξηση των ανευρυσμάτων σε γυναίκες ενώ το μειωμένο κολλαγόνο εξηγεί τα αυξημένα ποσοστά ρήξης.[32]

#### Η εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων για την FEA

Η γνώση των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος είναι βασική για την εκτίμηση του κινδύνου της ρήξης τόσο γιατί είναι απαραίτητες για τον υπολογισμό των τάσεων μέσω της FEA αλλά και γιατί σχετίζονται άμεσα με το 2ο εμβιομηχανικό παράγοντα που επηρεάζει τον κίνδυνο ρήξης δηλαδή την αντοχή του τοιχώματος. Οι ιδιότητες του τοιχώματος έχουν προσδιοριστεί από μηχανικές ex-vivo μελέτες και οι τιμές που χρησιμοποιούνται αντιπροσωπεύουν μέσες τιμές που έχουν προκύψει από την εξέταση ενός μεγάλου αριθμού παρασκευασμάτων. Στις περισσότερες μελέτες το τοίχωμα του ανευρύσματος θεωρείται υπερελαστικό, ασυμπίεστο και ισότροπο όπως έχει περιγραφεί από Ranghavan and Vorp.[12-17,21,29,33] Οι συγγραφείς αυτοί πρότειναν ότι προηγούμενα μοντέλα τα οποία θεωρούσαν το αρτηριακό τοίχωμα γραμμικά ελαστικό αποκλίνουν σημαντικά από την πραγματικότητα καθώς ex-vivo πειράματα έχουν δείξει ότι η συμπεριφορά του τοιχώματος είναι μη γραμμική και μπορεί να παρατηρηθεί μεγάλη παραμόρφωση της τάξης του 20-40% πριν την εμφάνιση ρήξης.[33] Επομένως ανέπτυξαν ένα νέο μοντέλο για τα ανευρύσματα βασισμένοι σε πειραματικά δεδομένα. Το τελευταίο εκφράζεται από την μαθηματική σχέση που ακολουθεί όπου W είναι η παραμόρφωση και IB ο πρώτος παράγοντας του τανιστή της επιμήκυνσης.

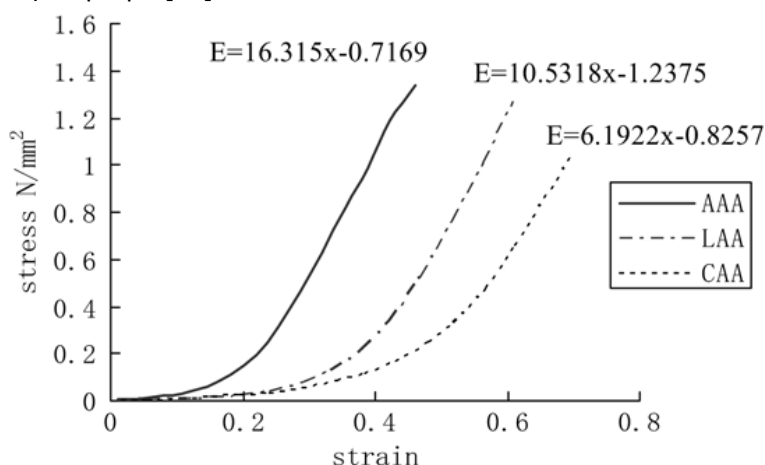
$$W = \alpha (IB - 3) + \beta (IB - 3)^2$$

Το μοντέλο έχει μόνο 2 παραμέτρους και είναι πρακτικό για τον προσδιορισμό των τάσεων. Πιο πρόσφατες μελέτες κατέγραψαν την συμπεριφορά του ιστού ασκώντας δύναμη προς τις 2 και όχι 1 μόνο διεύθυνση και έδειξαν ότι το τοίχωμα του ανευρύσματος παρουσιάζει ανισότροπη και όχι ισότροπη συμπεριφορά, που σημαίνει ότι η παραμόρφωση μπορεί να είναι διαφορετική σε διάφορες διευθύνσεις (πχ επιμήκως ή κυκλωτερώς). Η διαφορά στους υπολογισμούς λαμβάνοντας υπόψιν ισότροπη ή ανισότροπη συμπεριφορά του τοιχώματος μπορεί να είναι σημαντική κάτι που δείχνει τη σημασία της σωστής επιλογής των μηχανικών ιδιοτήτων.[34]

#### Ex vivo πειράματα για την εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων και της αντοχής του τοιχώματος.

Πολλές παθολογοανατομικές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων του τοιχώματος του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής και τη σύγκρισή τους με αυτές του φυσιολογικού αορτικού τοιχώματος ώστε να προσδιοριστούν οι αλλαγές που

συνοδεύουν την εμφάνιση και την εξέλιξη των ανευρυσμάτων. Οι Vorp et al βρήκαν ότι η αντοχή του ανευρυσματικού τοιχώματος ήταν κατά 50% μειωμένη σε σχέση με αυτήν του τοιχώματος της φυσιολογικής αορτής ενώ ταυτόχρονα το πρώτο ήταν και σημαντικά πιο ανένδοτο.[35] Ομοίως μια πιο πρόσφατη μελέτη από τους Xiong et al, έδειξε ότι η σταθερά ελαστικότητας των ανευρυσμάτων ήταν σημαντικά μεγαλύτερη (περισσότερο ανένδοτο τοίχωμα). Οι καμπύλες τάσης και παραμόρφωσης ήταν παρόμοιες μεταξύ AAA και φυσιολογικής αορτής αλλά οι πρώτες ήταν μετατοπισμένες προς τα αριστερά και παρουσίαζαν μεγαλύτερη κλίση. Με άλλα λόγια για μια δεδομένη τάση το ανευρυσματικό τοίχωμα παρουσιάζει μικρότερη παραμόρφωση από την φυσιολογική αορτή ενώ η αδυναμία του υλικού να συγκρατήσει την τάση (και συνεπώς η ρήξη) παρουσιάζεται σε χαμηλότερες τάσεις στην περίπτωση των AAA (Εικόνα 4).[36] Επιπλέον οι Di Martino et al συνέκριναν δείγματα από ανευρύσματα που χειρουργήθηκαν εκλεκτικά και άλλα που παρουσίασαν ρήξη. Οι συγγραφείς αυτοί έδειξαν ότι η ρήξη σχετίζεται με την αποδυνάμωση του αρτηριακού τοιχώματος όχι όμως με μειωμένη ελαστικότητα. Η μειωμένη αντοχή στα ραγέντα AAA σχετιζόταν με αυξημένο πάχος τοιχώματος και με ελαττωμένη ανενδοτότητα δηλαδή αυξημένη ελαστικότητα αλλά όχι με την μέγιστη διάμετρο. Συνεπώς το πάχος του τοιχώματος και η ελαστικότητά του πιθανά αντιπροσωπεύουν σημαντικούς παράγοντες που σχετίζονται με ρήξη στα μεγάλα AAA σε αντίθεση με την μέγιστη διάμετρο.[37]



Εικόνα 4. Ο ανευρυσματικός ιστός (AAA) είναι σημαντικά πιο ανένδοτος από το μη-ανευρυσματικό αορτικό τοίχωμα (CAA-circumferentially oriented abdominal aorta, LAA-longitudinally oriented abdominal aorta).

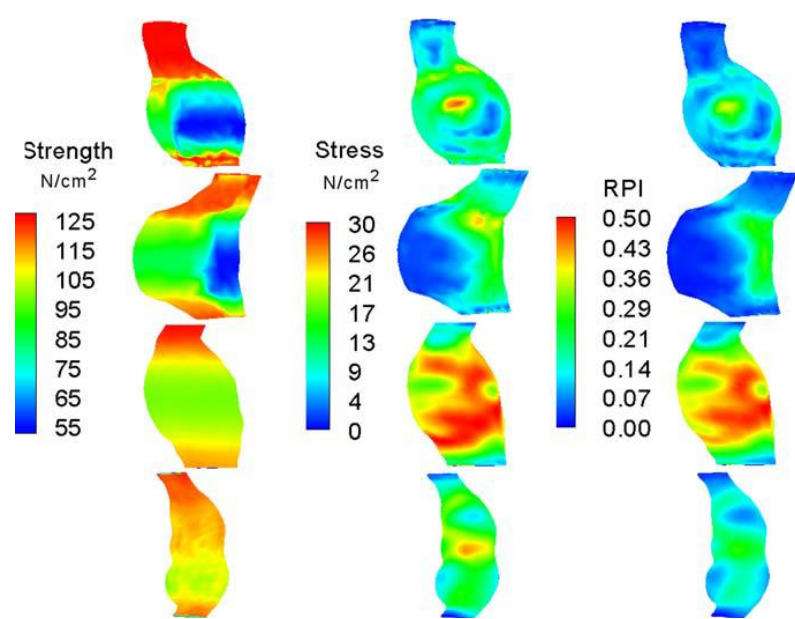
Όσον αφορά την αντοχή του αρτηριακού τοιχώματος έχει αναγνωρισθεί ότι υπάρχει χωρική διακύμανση κατά μήκος του ανευρυσματικού σάκου. Παθολογοανατομικές/νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι μεταξύ μικρών και μεγάλων AAA δεν υπάρχει μεταβολή ούτε στο πάχος ούτε στην αντοχή του τοιχώματος πιθανά λόγω μιας διαδικασίας remodelling που συμβαίνει στα μεγάλα ανευρύσματα. Η ρήξη επομένως είναι μάλλον μια τοπική διεργασία και η αναγνώριση των ευάλωτων σημείων μπορεί να είναι δύσκολη.[4] Επιπλέον πρέπει να αναφερθεί ότι ο ενδοαυλικός θρόμβος φαίνεται να ασκεί αρνητική επίδραση στην αντοχή του τοιχώματος προκαλώντας τοπική υποξία στις



περιοχές που καλύπτονται από ένα παχύ στρώμα θρόμβου.[38] Οι περιοχές αυτές παρουσιάζουν εντονότερη νέο-αγγειογένεση, φλεγμονή και τοπική αποδυνάμωση του τοιχώματος με τρόπο ανάλογο με το ποσοστό του θρόμβου.[38] Άλλοι υπογραμμίζουν ότι σημαντικό ρόλο έχει και η τοπική ενζυματική δραστηριότητα και υποδεικνύουν την αρνητική επίδραση της μεταλλοπρωτεϊνάσης-2 (MMP-2) η οποία προκαλεί αποδόμηση της ελαστίνης στα μικρά AAA οδηγώντας σε αύξηση των διαστάσεων ενώ η αυξημένη έκκριση και δραστηριότητα της MMP-9 φαίνεται ότι οδηγεί σε ρήξη των μεγαλύτερων ανευρυσμάτων.[39] Οι Vallabhaneni et al. ισχυρίστηκαν ότι οι χωρική κατανομή της αντοχής του τοιχώματος οφείλεται στη χωρική κατανομή της παραγωγής και δραστηριότητας των μεταλλοπρωτεασών.[40] Σε μια προσπάθεια να καταστεί δυνατή η μη-επεμβατική εκτίμηση της αντοχής του ανευρυσματικού τοιχώματος ένα μαθηματικό μοντέλο έχει προταθεί. Λαμβάνοντας υπόψιν εύκολα μετρίσιμες παραμέτρους όπως την τοπική διάμετρο, το πάχος του ενδοαυλικού θρόμβου, το φύλο του ασθενούς και το οικογενειακό ιστορικό η τοπική αντοχή του τοιχώματος υπολογίζεται με βάση τον ακόλουθο μαθηματικό τύπο:

$$\text{STRENGTH} = 71.9 - 37.9 \times (\text{ILT}1/2 - 0.81) - 15.6 \times (\text{NORD} - 2.46) - 21.3 \times \text{HIST} + 19.3 \times \text{SEX}$$

STRENGTH είναι η εκτιμώμενη αντοχή σε ένα συγκεκριμένο σημείο του ανευρυσματικού σάκου σε  $\text{N/cm}^2$ , ILT είναι το τοπικό πάχος του θρόμβου σε cm, NORD είναι η τοπική διάμετρος που έχει κανονικοποιηθεί με βάση τη διάμετρο της φυσιολογικής αορτής όπως αυτή καθορίζεται από την ηλικία και το φύλο του ασθενούς, HIST είναι η παρουσία/απουσία οικογενειακού ιστορικού (1/2=with, -1/2=without), SEX είναι το φύλο (1/2=male, -1/2=female).[41] Η προσέγγιση αυτή αντιπροσωπεύει ένα στατιστικό μοντέλο για την μη-επεμβατική εκτίμηση της κατανομής της αντοχής του τοιχώματος που έχει προκύψει από την σύγκριση των προβλεπόμενων τιμών με αυτές που προέκυψαν από δοκιμασίες εφελκυσμού δειγμάτων από χειρουργικά εξαιρεθέντα AAA. Με τη χρήση στατιστικών τεχνικών ώστε να ταυτοποιηθούν οι παράγοντες εκείνοι που έχουν σημασία για την πρόβλεψη της τοιχωματικής αντοχής έχει προκύψει το παραπάνω μοντέλο για την μη-επεμβατική εκτίμηση της αντοχής του τοιχώματος των ανευρυσμάτων (Εικόνα 5). [41]



Εικόνα 5: Χαρτογράφηση της κατανομής της τάσης, της αντοχής καθώς και του λόγου τάσης/αντοχή στην επιφάνεια ανευρυσμάτων.

## Βιβλιογραφία

1. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41 Suppl 1:S1-S58.
2. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation* 1977;56:161-164.
3. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003 May;37(5):1106-17. Review. PubMed PMID: 12756363
4. Raghavan ML, Kratzberg J, de Tolosa EMC. Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysms. *J Biomech* 2006;39:3010-3016.
5. Vorp DA. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech*. 2007;40(9):1887-902. Epub 2007 Jan 24. Review. PubMed PMID: 17254589; PubMed Central PMCID: PMC2692528.
6. Georgakarakos E, Ioannou CV, Papaharilaou Y, Kostas T, Katsamouris AN. Computational evaluation of aortic aneurysm rupture risk: what we have learned so far? *J Endovasc Ther* 2011;18:214-225.
7. Papaharilaou Y, Ekaterinaris J, Manousaki E, et al. A decoupled fluid structure approach of estimating wall stress in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech* 2005;40:367–377.
8. Stringfellow, M.M., Lawrence, P.F., Stringfellow, R.G. The influence of aorta-aneurysm geometry upon stress in the aneurysm Wall. *Journal of Surgical Research* 1987;42:425-433.
9. Inzoli, F., Boschetti, F., Zappa, M., Longo, T., Fumero, R. Biomechanical factors in abdominal aortic aneurysm rupture. *European Journal of Vascular Surgery* 1993;7:667-674.
10. Mower, W.R., Baraff, L.J., Sneyd, J. Stress distributions in vascular aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture. *Journal of Surgical Research* 1993;55:155–161
11. Sacks MS, Vorp DA, Raghavan ML, Federle MP, Webster MW. In vivo three-dimensional surface geometry of abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng* 1999;27:469-479.
12. Vorp, D.A., Raghavan, M.L., Webster, M.W. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: Influence of diameter and Asymmetry. *J Vasc Surg* 1998;27:632-639.
13. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, et al. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg* 2002;36:589-597.
14. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, et al. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg* 2003;37:724-732.

15. Li ZY, Sadat U, U-King-Im J et al. Association between aneurysm shoulder stress and abdominal aortic aneurysm expansion: a longitudinal follow-up study. *Circulation* 2010;122:1815-22.
16. Speelman L, Hellenthal FA, Pulinx B, et al. The influence of wall stress on AAA growth and biomarkers. *Eur J Vasc Surg* 2010;39:410-416.
17. Speelman L, Schurink GW, Bosboom EM, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2010;51:19-26.
18. Parr A, McCann M, Bradshaw B, Shahzad A, Buttner P, Golledge G. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in patients who have abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53:28-35
19. Hans SS, Jareunpoon O, Balasubramaniam M, Zelenock GB. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005;41:584-8
20. Wang DH, Makaroun MS, Webster MW, et al. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002;36:598-604 .
21. Georgakarakos E, Ioannou C, Volanis S, et al., The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Int Angiol* 2009;28:325-333.
22. Thubrikar M J, Robicsek F, Labrosse M, Chervenckoff V, Fowler BL. Effect of thrombus on abdominal aortic aneurysm wall dilation and stress. *J Cardiovasc. Surg.* 2003;44:67–77.
23. Polzer S., Gasser TC, Swedenborg J, Bursa J. The Impact of Intraluminal Thrombus Failure on the Mechanical Stress in the Wall of Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:467-473.
24. Giannoglou G, Giannakoulas G, Soulis J, et al. Predicting the risk of rupture of abdominal aortic aneurysms by utilizing various geometrical parameters: revisiting the diameter criterion. *Angiology* 2006;57:487-494.
25. Doyle BJ, Callanan A, Burke PE, et al. Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2009;49:443-454 .
26. Georgakarakos E, Ioannou CV, Kamarianakis Y, et al. The role of geometric parameters in the prediction of abdominal aortic aneurysm wall stress. *Eur J Vasc Surg* 2010;39:42-48.
27. Xenos M, Alemu Y, Zamfir D, et al. The effect of angulation in abdominal aortic aneurysms: fluid-structure interaction simulations of idealized geometries. *Med Biol Eng Comput* 2010;48:1175-1190.
28. Sumner, D.S., Hokanson, D.E., Strandness, D.E. Stress-strain characteristics and collagen-elastin content of abdominal aortic aneurysms. *Surgery Gynecology and Obstetrics* 2970;130:459-466.
29. He, C.M., Roach, M.R. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1994;20:6-13.

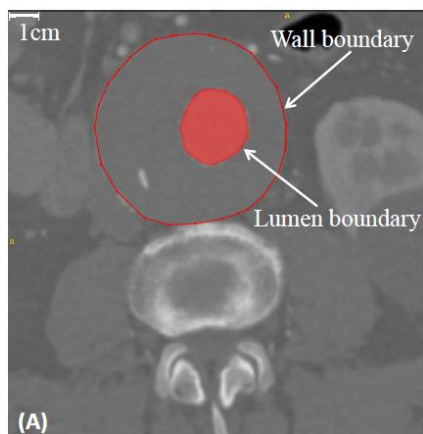
30. Sakalihan N, Heyeres A, Nusgens BV, Limet R, Lapiere CM.. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:633-637.
31. Dobrin, P.B. Pathophysiology and pathogenesis of aortic aneurysms. *The Surgical Clinics of North America* 1989;69:687–703.
32. [Tong J](#), [Schriefel AJ](#), [Cohnert T](#), [Holzapfel GA](#). Gender differences in biomechanical properties, thrombus age, mass fraction and clinical factors of abdominal aortic aneurysms. [Eur J Vasc Endovasc Surg](#). 2013 Apr;45:364-72.
33. Raghavan, M.L., Vorp, D.A. Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *Journal of Biomechanics* 2000;33:475-482.
34. Vande Geest JP, Schmidt D, Sacks M, and Vorp D, “The Effects of Anisotropy on the Stress Analyses of Patient-Specific Abdominal Aortic Aneurysms”, *Ann Biomed Eng*. 2008;36:921–932.
35. Vorp, D.A., Raghavan, M.L., Muluk, S.C. et al. Wall strength and stiffness of aneurysmal and nonaneurysmal abdominal aorta. In: *Proceedings in Volume 800 in the Annals of the New York Academy of Sciences, United States*.
36. Jiang Xiong, Shen Ming Wang, Wei Zhou, Jan Guo Wu J, “Measurement and analysis of ultimate mechanical properties, stress-strain curve fit, and elastic modulus formula of human abdominal aortic aneurysm and nonaneurysmal abdominal aorta”, *J Vasc Surg* 2008;48:189-95.
37. DiMartino, E.S., Bohra, A., VandeGeest, J.P., Gupta, N.Y., Makaroun, M.S., Vorp, D.A. Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue. *J Vasc Surg*, 2006;43:570–576.
38. Vorp, D.A., Lee, P.C., Wang, D.H.J., Makaroun, M.S., Ogawa, S., Webster, M.W. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001;34:291–299.
39. E. Choke, G. Cockerill, W.R.W. Wilson, S. et al. A Review of Biological Factors Implicated in Abdominal Aortic Aneurysm Rupture. *Eur J Vasc Surg* 2005;30:227-244.
40. Vallabhaneni, S.R., Gilling-Smith, G.L., How, T.V., Carter, S.D., Brennan, J.A., Harris, P.L., Heterogeneity of tensile strength and matrix metalloproteinase activity in the wall of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther*. 2004;11:494–502.
41. Vande Geest, J.P., Wang, D.H.J., Wisniewski, S.R., Makaroun, M.S., Vorp, D.A. A noninvasive method for determination of patient-specific wall strength distribution in abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng* 2006;34:1098–1106.

## Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

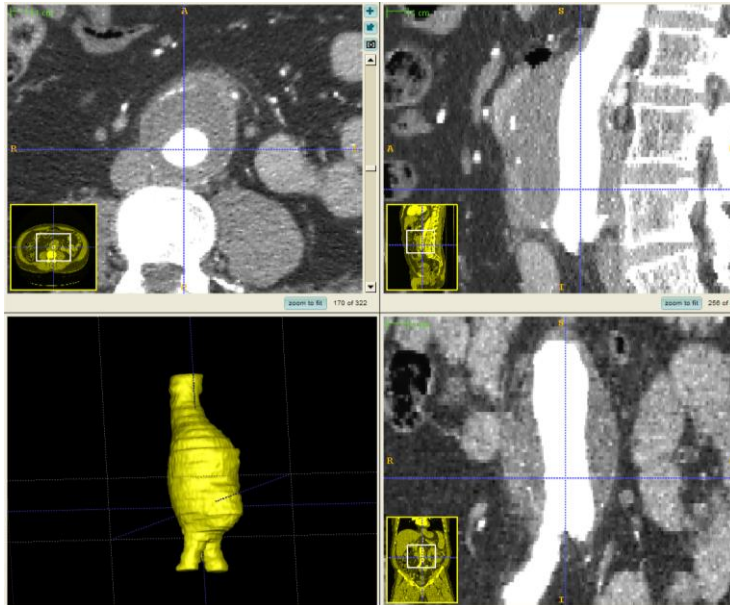
## Κεφάλαιο 6ο - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Όλοι οι ασθενείς με AAA που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη, αρχικά υπεβλήθησαν σε CT αγγειογραφία άνω και κάτω κοιλίας με έγχυση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού για την απεικόνιση του ανευρύσματος. Για να συμπεριληφθεί ο ασθενής στην μελέτη η αρχική εξέταση θα έπρεπε να γίνει με πάχος τομών  $<3\text{mm}$  ώστε να υπάρχει αρκετή λεπτομέρεια στην καταγραφή των εικόνων που να επιτρέπει την περαιτέρω κατάτμηση και επεξεργασία. Η CT αγγειογραφία ήταν απαραίτητο να περιλαμβάνει το τμήμα εκείνο της αορτής από την έκφυση των σπλαγγχνικών αγγείων έως τουλάχιστον το διχασμό των κοινών λαγονίων αρτηριών.

Μετά την λήψη της CT οι εικόνες DICOM επεξεργάστηκαν με το open source software ITK-SNAP.[1] Πρόκειται για μια εφαρμογή που επιτρέπει την κατάτμηση 2-διάστατων ιατρικών εικόνων και την ανασύνθεση της 3-διάστατης γεωμετρίας (Εικόνες 1,2). Αυτό μπορεί να γίνει είτε με αυτόματη κατάτμηση μέσω ενός ενεργού περιγράμματος που ο χρήστης τοποθετεί εντός της υπό εξέταση γεωμετρίας και το οποίο αυξάνεται με βάση κατώφλια έντασης σήματος τα οποία επίσης θέτει ο χρήστης, είτε ημι-αυτόματα ή χειροκίνητα. Στην ήμι-αυτόματη κατάτμηση ο χρήστης διορθώνει χειροκίνητα τυχόν λάθη που έχουν προκύψει κατά την αυτόματη κατάτμηση ενώ στη χειροκίνητη κατάτμηση ο χρήστης επιλέγει το περίγραμμα της περιοχής που ενδιαφέρει σημείο προς σημείο. Σε γενικές γραμμές και όσον αφορά στα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής η κατάτμηση του αιματούμενου αυλού είναι δυνατό να γίνει με την αυτόματη ή ημι-αυτόματη κατάτμηση αφού οι πυκνότητες του σκιαγραφικού και άρα η ένταση του σήματος είναι πολύ διαφορετικές και σαφώς διακριτές από αυτές των πέριξ δομών. Από την άλλη όσον αφορά το εξωτερικό τοίχωμα του ανευρύσματος η κατάτμηση έπρεπε να γίνει σε όλες τις περιπτώσεις χειροκίνητα λόγω της παρεμφερούς πυκνότητας σκιαγραφικού και έντασης σήματος μεταξύ του εξωτερικού τοιχώματος του ανευρύσματος, του ενδοαυλικού θρόμβου και των γύρω ιστών. Από αυτή τη διαδικασία και αφού έχει γίνει κατάτμηση όλων των αξονικών τομών, από την άθροιση των περιγραμμάτων γίνεται η ανασύνθεση του 3-διάστατου μοντέλου AAA τόσο για τον αυλό όσο και για το εξωτερικό τοίχωμα. Το μοντέλο αυτό είναι συνήθως αδρό και παρουσιάζει ανακρίβειες και σφάλματα τα οποία έχουν προκύψει από τη χειροκίνητη κατάτμηση. Το αρχείο το οποίο εξάγεται από το πρόγραμμα είναι του τύπου .stl ή .vtp.

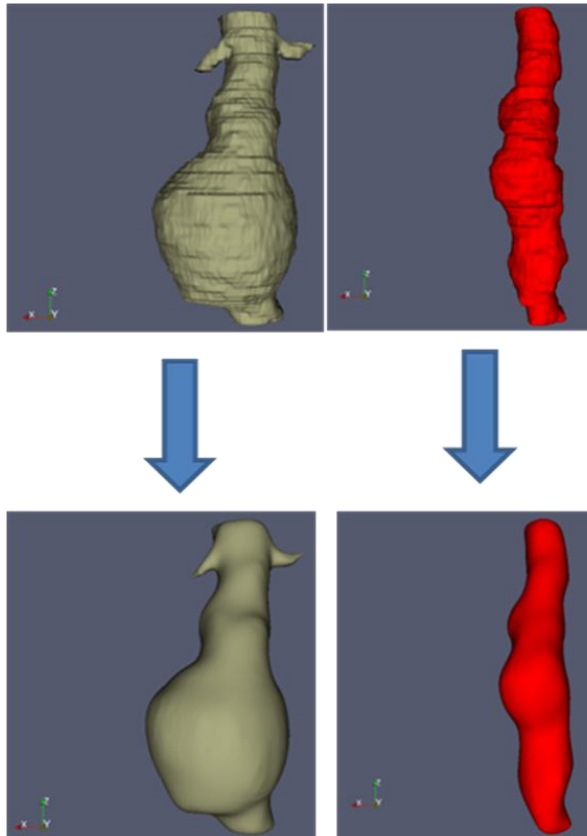


Εικόνα 1: Κατάτμηση αξονικής τομής ανευρύσματος με τη χρήση του ITK-SNAP



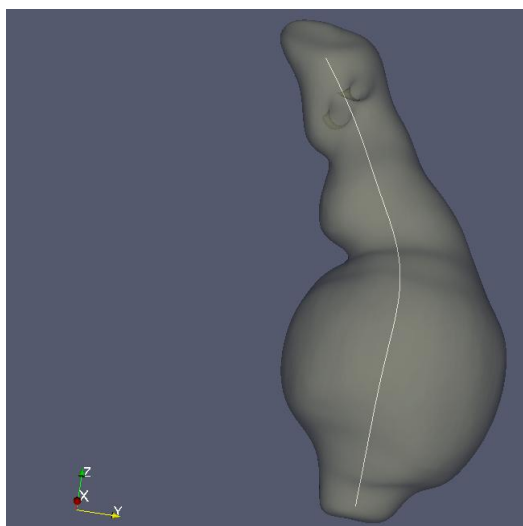
Εικόνα 2. Ανεύρυσμα αορτής σε εγκάρσια,οβελιαία και μετωπιαία τομή και το αντίστοιχο 3-διάστατο μοντέλο

Ακολούθως το παραπάνω αρχείο επεξεργάζεται με τη χρήση του open source software VMTK-Vascular Modeling Tool Kit.[2] Το λογισμικό αυτό καταρχήν επιτρέπει στο χρήστη να επισκοπήσει την υπό εξέταση γεωμετρία. Στη συνέχεια παρέχει τη δυνατότητα ομαλοποίησης των υπό επεξεργασία περιγραμμάτων και επιφανειών σε βαθμό τον οποίο επιλέγει ο χρήστης με σκοπό να προκύψει μια γεωμετρία η οποία θα προσομοιάζει στην πραγματική κατάσταση (Εικόνα 3).



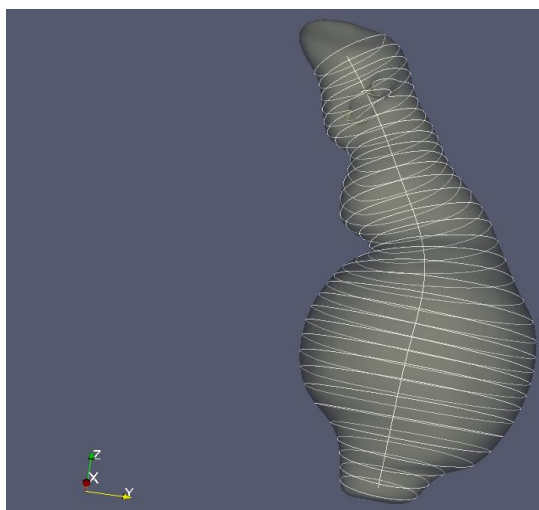
Εικόνα 3: Εξομάλυνση της επιφάνειας ανευρύσματος και αυλού με τη χρήση του VMTK.

Ακολουθώντας στο ομαλοποιημένο πλέον περίγραμμα του ανευρύσματος γίνεται ο υπολογισμός της κεντρογραμμής με ημι-αυτοματοποιημένη διαδικασία στην οποία ο χρήστης επιλέγει το σημείο εισόδου και εξόδου και το πρόγραμμα υπολογίζει την κεντρογραμμή βρίσκοντας για κάθε σημείο την ακτίνα της μέγιστης εγγεγραμμένης σφαίρας (maximum inscribed sphere) **(Εικόνα 4)**.



Το λογισμικό μπορεί αυτόματα να υπολογίσει την μέση και τις σημειακές τιμές της καμπυλότητας, της στρέψης και της στρέβλωσης σε κάθε σημείο της κεντρογραμμής. Αφού γίνει και αυτό ο χρήστης επιλέγει την δημιουργία τομών κάθετων στην κεντρογραμμή του ανευρύσματος για τις οποίες μπορεί να καταγράψει πληροφορίες όπως: η μέγιστη διάμετρος, η ελάχιστη διάμετρος, η ασυμμετρία, το εμβαδόν, η περιφέρεια **(Εικόνα 5A,B)**.

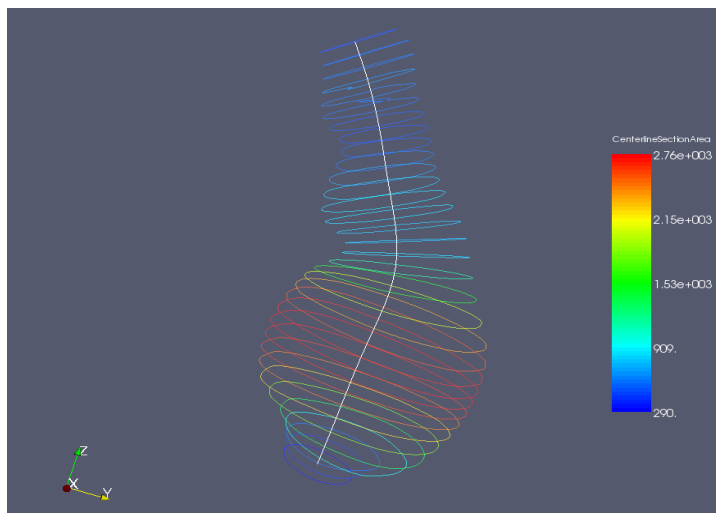
A.



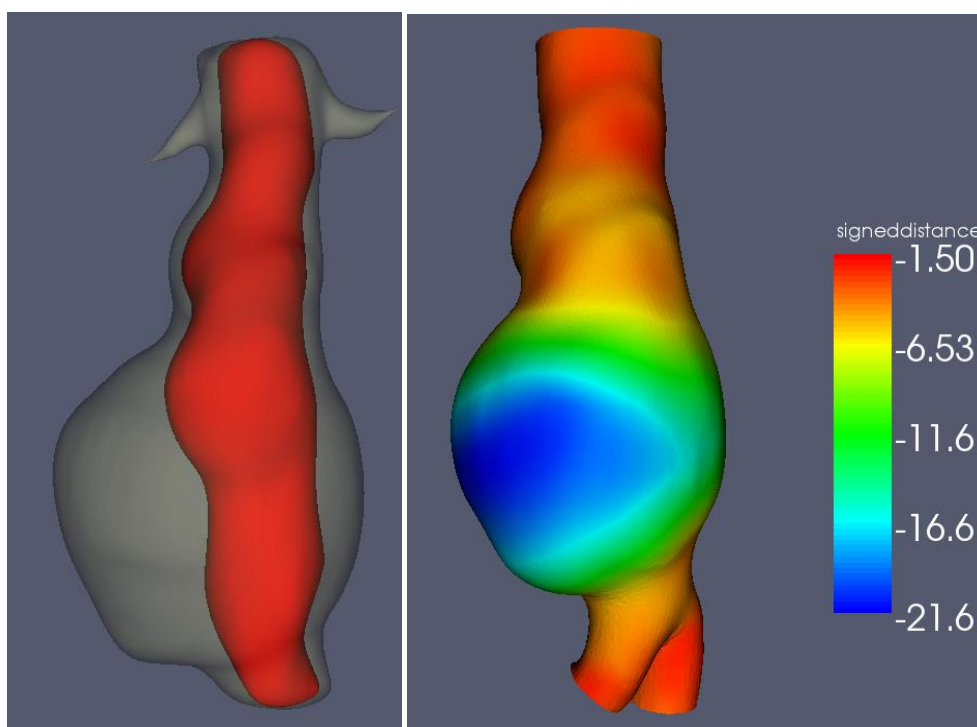
Εικόνα 5: Α-Φαίνεται το υπό εξέταση ανεύρυσμα, η κεντρογραμμή και οι κάθετες τομές με μεσοδιαστήματα 1mm. Β-Χρωματική κλίμακα της επιφάνειας διατομής των παραπάνω κάθετων τομών



B.

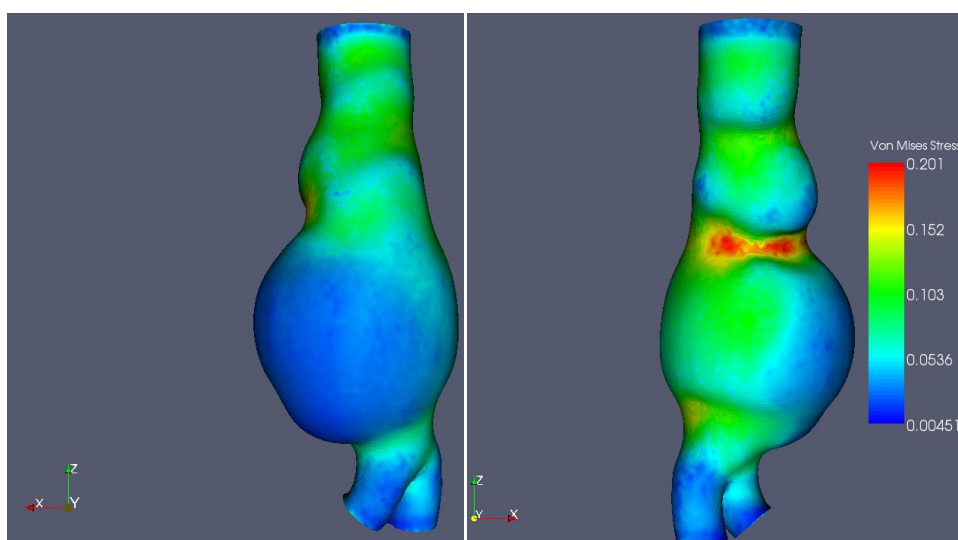


Το πρόγραμμα επίσης παρέχει τη δυνατότητα καταγραφής της απόστασης μεταξύ 2 επιφανειών όπως είναι για παράδειγμα η 3-διάστατη γεωμετρία του αιματούμενου αυλού και αυτής του ανευρύσματος αναπαριστώντας με αυτόν τον τρόπο το πάχος του ενδοαυλικού θρόμβου για κάθε σημείο της γεωμετρίας **(Εικόνα 6)**.



Εικόνα 6: Χρωματική κλίμακα της σημειακής απόστασης μεταξύ των δύο επιφανειών (ανευρύσματος και αυλού) που ουσιαστικά αναπαριστά το πάχος του ενδοαυλικού θρόμβου.

Όσον αφορά τον προσδιορισμό των εμβιομηχανικών παραμέτρων δηλαδή των τάσεων που ασκούνται στο τοίχωμα του ανευρύσματος αρχικά έγινε κατασκευή του 3-διάστατου πλέγματος του AAA-μοντέλου υποθέτοντας ένα ομοιόμορφο πάχος του τοιχώματος 2mm και λαμβάνοντας υπόψιν τόσο το εξωτερικό τοίχωμα του ανευρύσματος όσο και τον ενδοαυλικό θρόμβο. Το πλέγμα δημιουργήθηκε με τη χρήση του ICEM CFD (version 12.0.1; ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA) και αποτελούνταν από γραμμικά τετραεδρικά πεπερασμένα στοιχεία. Μια μέση πυκνότητα του πλέγματος  $2.4 \text{ elements/mm}^3$  χρησιμοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις. Ο σταθμός εργασίας ANSYS Inc. χρησιμοποιήθηκε για την FEA και τον υπολογισμό της κατανομής των τοιχωματικών τάσεων κατά την μέγιστη συστολή (**Εικόνα 7**).



Εικόνα 7: Ανάλυση της κατανομής των τάσεων που ασκούνται στο τοίχωμα του ανευρύσματος.

Για τους παραπάνω υπολογισμούς είναι απαραίτητο να ληφθούν υπόψιν οι ελαστικές ιδιότητες του ιστού. Αυτές υιοθετήθηκαν από τα μοντέλα που έχουν προτείνει οι Raghavan and Vorp για το τοίχωμα του ανευρύσματος και οι Vande Geest et al για τον ενδοαυλικό θρόμβο όπου το τοίχωμα και ο θρόμβος θεωρούνται υπερ-ελαστικά υλικά.[3,4] Μια ομοιόμορφη συστολική πίεση 120 mm Hg χρησιμοποιήθηκε για την φόρτιση όλων των μοντέλων. Τα αποτελέσματα της FEA επεξεργάστηκαν περαιτέρω με το open source visualization software (Paraview version 3.14).

## Βιβλιογραφία

1. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116-28.
2. Antiga L, Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Trans Med Imaging* 2004;23(6):704-713.
3. Raghavan ML, Vorp DA. Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *J Biomech.* 2000;33:475-482.
4. Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. A planar biaxial constitutive relation for the luminal layer of intra-luminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech.* 2006;39:2347-2354.

# Κεφάλαιο 7ο - Αστοχίες στον προσδιορισμό της μέγιστης διαμέτρου των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής λόγω των διαφορετικών μεθόδων μέτρησης με αξονική αγγειογραφία

---

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια η σύγχρονη στρατηγική εκτίμησης του κινδύνου ρήξης των AAA και η λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων βασίζεται αποκλειστικά στα κριτήρια της μέγιστης διαμέτρου και του ρυθμού αύξησης των διαστάσεων του αγγείου. Το όριο πάνω από το οποίο συστήνεται χειρουργική παρέμβαση είναι 5.5cm όσον αφορά τη διάμετρο και >1cm/year όσον αφορά τον ρυθμό αύξησης. Τα όρια αυτά έχουν προκύψει από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την παρακολούθηση με την αντιμετώπιση (χειρουργική ή ενδοαγγειακή) των ανευρυσμάτων.[1-3]

Η ταχεία πρόοδος της τεχνολογίας όσον αφορά την ιατρική απεικόνιση έχει καταστήσει δυνατή την 3-διάστατη ανακατασκευή των ανευρυσμάτων μετά από CT αγγειογραφία με λήψη πολύ λεπτών τομών (πάχος έως και 0.3mm). Συνεπώς με τη χρήση των σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων είναι εφικτή η καταγραφή της γεωμετρίας των ανευρυσμάτων με πολύ μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με τις μεθόδους που είχαν χρησιμοποιηθεί ακόμα και στο πρόσφατο παρελθόν (US ή/και CT χωρίς τη δυνατότητα 3-διάστατης ανασύνθεσης). Συνεπώς οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον προσδιορισμό της Dmax συστήνουν προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις, αυτή να προσδιορίζεται κάθετα στην κεντρογραμμή του αγγείου και όχι κάθετα στο σύστημα συντεταγμένων του αξονικού τομογράφου, αφού οι αξονικές τομές μπορεί να παρουσιάζονται ελλειπτικές και να υπερ-εκτιμούν τις πραγματικές διαστάσεις του αγγείου.[4] Εφόσον η 3-διάστατη ανασύνθεση του ανευρύσματος δεν είναι πάντα και σε όλα τα κέντρα διαθέσιμη ενώ η εκτίμηση της μέγιστης διαμέτρου και του ρυθμού αύξησης συνήθως γίνεται με τη χρήση αδιάκριτα κάθετων ή αξονικών τομών, είναι πιθανό κατά τον προσδιορισμό αυτών των παραμέτρων να προκύψουν αστοχίες οι οποίες ενδεχόμενα θα οδηγήσουν σε αντίστοιχες αστοχίες στην λήψη των θεραπευτικών

αποφάσεων. Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να προσδιοριστούν οι διαφορές ανάμεσα στις δύο μεθόδους μέτρησης και να ταυτοποιηθούν γεωμετρικά χαρακτηριστικά που διαφοροποιούν τα ανευρύσματα εκείνα στα οποία θα πρέπει να αναμένονται σημαντικές αποκλίσεις και άρα θα πρέπει να γίνεται μια πιο προσεκτική αξιολόγηση από εκείνα στα οποία η απλή CT αγγειογραφία μπορεί να παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα και άρα μια πιο πολύπλοκη ανάλυση δεν είναι απαραίτητη.

## **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

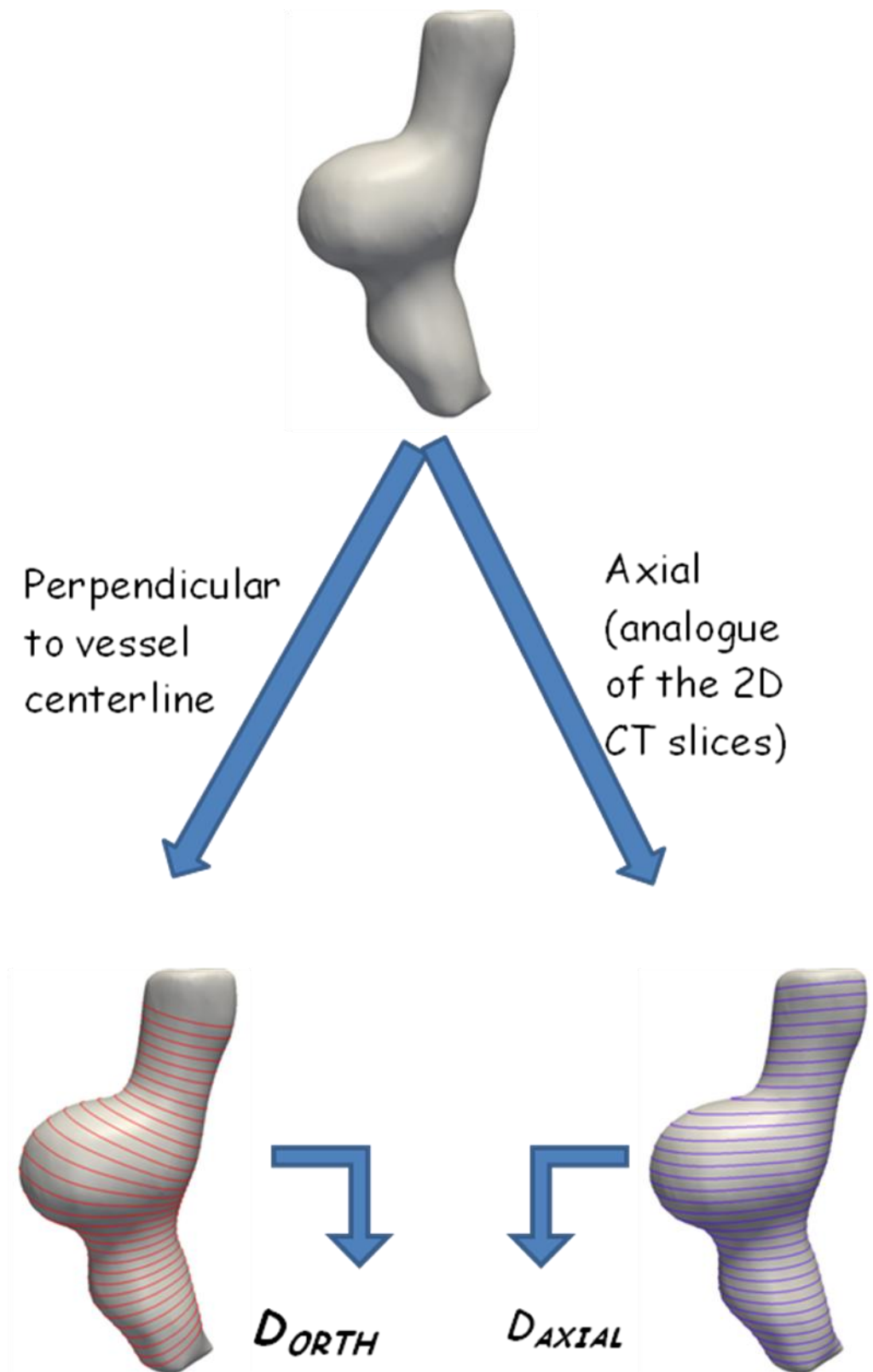
### Πληθυσμός μελέτης

Τριάντα-εννέα ασθενείς με AAA συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Όλοι είχαν υποβληθεί σε CT για τη διάγνωση ή την παρακολούθηση του ανευρύσματος. Η μέγιστη διάμετρος κάθετα στην κεντρογραμμή του αγγείου ( $D_{\max}$  orthogonal –  $D_{ORTH}$ ) ήταν μεταξύ 32mm και 65mm. Ασθενείς με  $D_{\max} > 65\text{mm}$  αποκλείστηκαν από την μελέτη καθώς ο στόχος ήταν να εξετάσουμε περιπτώσεις όπου οι διαφορές στις μετρήσεις μεταξύ των δύο μεθόδων θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις θεραπευτικές αποφάσεις και τη γενικότερη διαχείριση του ασθενούς. Είκοσι-ένας ασθενείς είχαν τουλάχιστον δύο διαδοχικές απεικονίσεις με CT δηλαδή εκτός από την αρχική είχαν ακόμα μία ή περισσότερες για την παρακολούθηση των διαστάσεων του ανευρύσματος. Συνεπώς στην μελέτη συνολικά συμπεριλήφθησαν 60 CTs οι οποίες εξετάστηκαν αναδρομικά με σκοπό την καταγραφή των διαφορών μεταξύ αξονικών και κάθετων μετρήσεων στον προσδιορισμό της μέγιστης διαμέτρου και του ρυθμού αύξησης.

### Επεξεργασία των εικόνων και μέθοδος των μετρήσεων

Όλες οι αξονικές τομογραφίες εξετάστηκαν και επεξεργάστηκαν με το open source software ITK-SNAP.[5] Από τις CT εικόνες (DICOM files) κατασκευάστηκαν 3-διάστατα AAA μοντέλα. Σε γενικές γραμμές το περίγραμμα του αγγειακού τοιχώματος σχεδιάστηκε με χειροκίνητη κατάτμηση σε κάθε τομή από το επίπεδο των νεφρικών αρτηριών έως και τον αορτικό διχασμό και η επιφάνεια του ανευρύσματος ανακατασκευάστηκε από το σύνολο των περιγραμμάτων. Το 3-διάστατο μοντέλο που προέκυπτε επεξεργάστηκε με τη χρήση του vascular modeling tool kit (VMTK) open source software. [6] Μετά από την εξομάλυνση του τοιχώματος έγινε εξαγωγή της κεντρογραμμής του ανευρύσματος η οποία και χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή τομών κάθετων σε αυτήν σε μεσοδιαστήματα 1mm. Η μέγιστη διάμετρος κάθε κάθετης τομής υπολογίστηκε και η μέγιστη διάμετρος για το σύνολο του ανευρύσματος καταγράφηκε ( $D_{ORTH}$ ). Επιπρόσθετα το 3-διάστατο AAA μοντέλο χωρίστηκε και σε αξονικές τομές, κάθετες στον z-άξονα του συστήματος συντεταγμένων του αξονικού τομογράφου. Η μέγιστη διάμετρος κάθε

αξονικής τομή υπολογίσθηκε και η μέγιστη διάμετρος για το σύνολο του ανευρύσματος καταγράφηκε ( $D_{AXIAL}$ ) (Εικόνα 1).

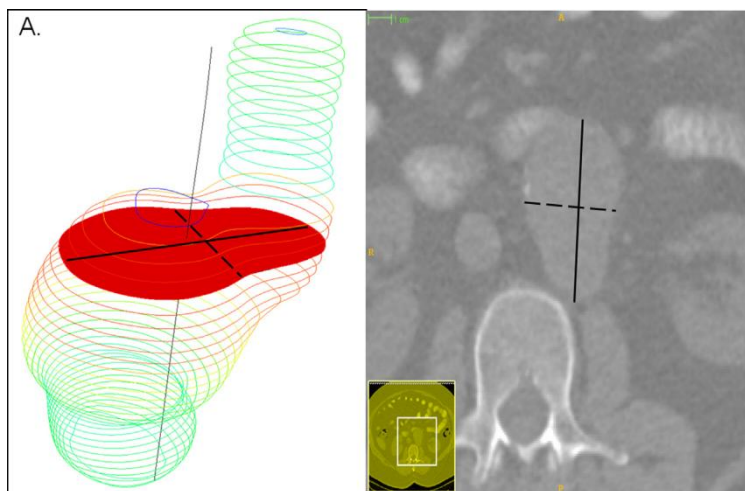


Εικόνα 1: Εξαγωγή τομών κάθετων στην κεντρογραμμή του ανευρύσματος και στον z-άξονα του συστήματος συντεταγμένων το αξονικού τομογράφου.

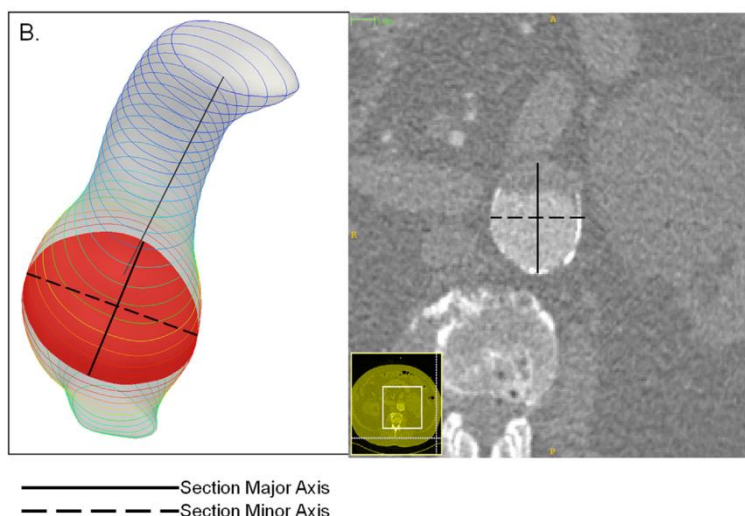
Λαμβανόντας υποψιν την αξονική τομή του ανευρύσματος όπου ανευρίσκεται η μέγιστη διάμετρος, εισάγουμε έναν όρο που περιγράφει/ποσοτικοποιεί την ασυμμετρία της τομής χρησιμοποιώντας τον μέγιστο και τον ελάχιστο άξονα της έλλειψης. Συγκεκριμένα ορίζουμε

$$\text{ShapeIndex (SI)} = \text{SectionMinorAxis} / \text{SectionMajorAxis} \text{ (Εικόνα 2)}.$$

Προφανώς για εντελώς συμμετρικές τομές  $SI \rightarrow 1$ , ενώ για μεγάλη ασυμμετρία της τομής  $SI \rightarrow 0$ .



Εικόνα 2: Τρόπος υπολογισμού του SI.  
Α. Ανεύρυσμα με μεγάλη ασυμμετρία ( $SI=0.6$ ),  
Β. Συμμετρικό ανεύρυσμα ( $SI=0.9$ ).



### Επεξεργασία των δεδομένων

Η διαφορά της μέγιστης διαμέτρου όπως αυτή προσδιορίστηκε με τη χρήση αξονικών και κάθετων στη κεντρογραμμή μετρήσεων ( $D_{AXIAL} - D_{ORTH}$ ), καταγράφηκε για τις 60 CTs που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Οι διαφορές που παρατηρήθηκαν συσχετίστηκαν με τον SI. Ένα όριο  $SI > 0.8$  εξετάστηκε όσον αφορά την ακρίβεια για την πρόβλεψη των ανευρυσμάτων που θα παρουσίαζαν αποκλίσεις μεταξύ των μετρήσεων  $> 5\text{mm}$ .

### Υπολογισμός του ρυθμού αύξησης με τη χρήση διαφόρων ειδών μετρήσεων

Σε ότι αφορά τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε  $> 1$  απεικόνιση (mean follow up time: 11.9 months with a range of 3-52 months) εκτός της Dmax, υπολογίστηκε και ο ρυθμός αύξησης των διαστάσεων του ανευρύσματος (Growth Rate – GR). Υπήρχαν διαθέσιμα 21 ζεύγη που χρησιμοποιήθηκαν για το σκοπό αυτό. Ο GR υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τις μετρήσεις τις μέγιστης διαμέτρου σε αξονικές και κάθετες τομές σε όλους του δυνατούς συνδυασμούς:

1.  $GR_{AXIAL} = D2_{AXIAL} - D1_{AXIAL}$
2.  $GR_{ORTH} = D2_{ORTH} - D1_{ORTH}$
3.  $GR_{AXIAL-ORTH} = D2_{AXIAL} - D1_{ORTH}$
4.  $GR_{ORTH-AXIAL} = D2_{ORTH} - D1_{AXIAL}$

(GR: Growth Rate, D1: maximum diameter at initial CT, D2: maximum diameter at follow up)

### Στατιστική ανάλυση

Η διαφορά μεταξύ  $D_{AXIAL}$  και  $D_{ORTH}$  εκφράστηκε σαν mean  $\pm$  standard deviation. Η στατιστική σημαντικότητα εξετάστηκε με τη χρήση του paired samples t-test. Οι GR εκφράζονται ως medians και interquartile range (IQR). Εφόσον ο  $GR_{ORTH}$  είναι ο ενδεικνυόμενος τρόπος να εκφραστεί ο ρυθμός αύξησης, οι υπόλοιπες μέθοδοι εκτίμησης συγκρίθηκαν με αυτόν με τη χρήση του Wilcoxon-rank sum test.

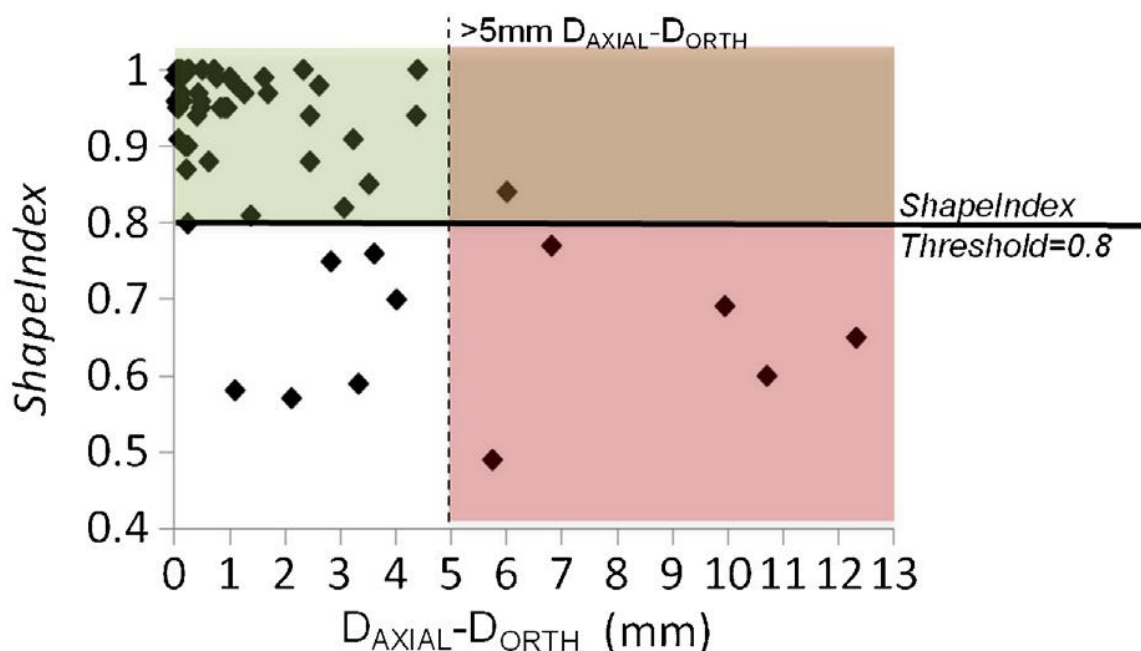
## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Οι αξονικές τομές ήταν συστηματικά μεγαλύτερες από αυτές που γίνονταν κάθετα στην κεντρογραμμή του ανευρύσματος. Η μέση διαφορά ήταν  $D_{AXIAL} - D_{ORTH} = 2\text{mm} \pm 2.7$  και ήταν στατιστικά σημαντική ( $P < 0.001$ ). Το εύρος των παρατηρούμενων διαφορών ήταν 0 - 12.3mm. Συνολικά υπήρχαν 12/60 (20%) περιπτώσεις κατά τις οποίες παρατηρήθηκε  $D_{AXIAL} > 5.5\text{mm}$  και  $D_{ORTH} < 5.5\text{mm}$ . Σε αυτήν την περίπτωση η διαφορά μεταξύ των διαφορετικών μετρήσεων θα επηρέαζε την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων και θα άλλαζε την ένδειξη της χειρουργικής αντιμετώπισης.

Ο SI σε γενικές γραμμές ήταν χαμηλός (μεγάλη ασυμμετρία) σε περιπτώσεις που



παρουσίαζαν μεγάλες διαφοροποιήσεις μεταξύ  $D_{AXIAL}$  και  $D_{ORTH}$ . Αντίθετα οι διαφορές πολύ σπάνια ήταν σημαντικές σε ανευρύσματα με μικρή ασυμμετρία. Μια τιμή  $SI=0.8$  εξετάστηκε σχετικά με το πόσο καλά μπορεί να προβλέψει την ακρίβεια του κριτηρίου αυτού οπότε η ευαισθησία και η ειδικότητα που καταγράφηκαν ήταν 83.3% και 98% αντίστοιχα (**Εικόνα 3**).



Εικόνα 3: Ο SI μπορεί με καλή ευαισθησία και ειδικότητα να ταυτοποιήσει τις περιπτώσεις εκείνες όπου σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ Dorth και Daxial πρέπει να αναμένονται.

Για ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 11.9 μηνών, ο μέσος ρυθμός αύξησης ήταν  $GR_{ORTH} = 2.3(3.5)$ mm. Η αντίστοιχη τιμή  $GR_{AXIAL}$  ήταν  $3.3(4.5)$ mm. Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η αξονικές τομές συστηματικά υπερεκτιμούν την μέγιστη διάμετρο του ανευρύσματος ο προσδιορισμός του ρυθμού αύξησης  $GR_{ORTH-AXIAL}$  έδινε την μικρότερη και ο  $GR_{AXIAL-ORTH}$  την μεγαλύτερη τιμή  $0.9(3.2)$ mm και  $4.9(4.8)$ mm αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ  $GR_{ORTH}$  και  $GR_{AXIAL}$  δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.2$ ) ενώ αντίθετα οι διαφορές μεταξύ  $GR_{ORTH}$  από την μία και  $GR_{ORTH-AXIAL}$  και  $GR_{AXIAL-ORTH}$  από την άλλη παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα ( $P<0.001$ ) (**Πίνακας 1**).

**Table 1**

Growth rates of AAAs as calculated using axial and orthogonal measurements in all possible combinations. Medians are provided. With reference to GR<sub>ORTH</sub> statistical significance of differences between measurements is evaluated and P values are reported. (D1: maximum diameter at initial CT; D2: maximum diameter at follow up; ORTH: Orthogonal measurements; AXIAL: axial measurements; GR: growth rate).

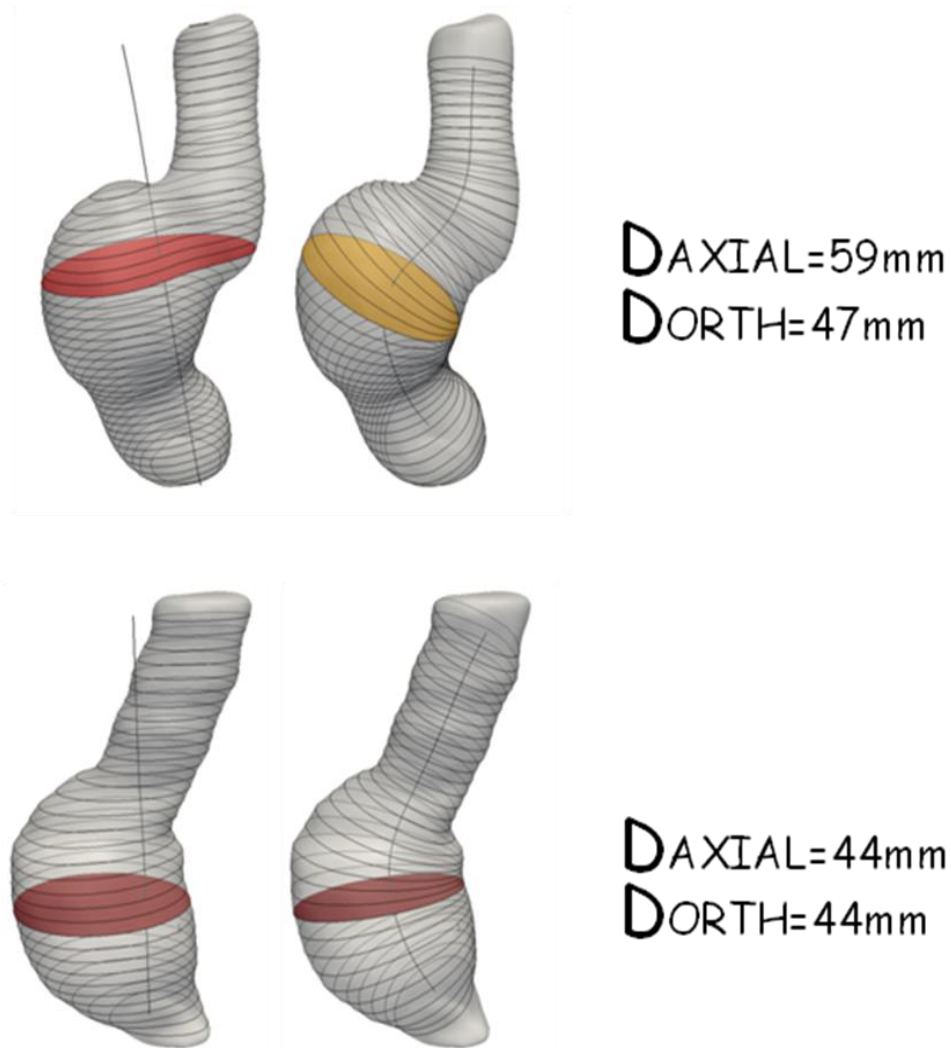
Pt #	D1(mm)		D2(mm)		GR <sub>ORTH-ORTH</sub>	GR <sub>AXIAL-AXIAL</sub>	GR <sub>AXIAL-ORTH</sub>	GR <sub>ORTH-AXIAL</sub>
	ORTH	AXIAL	ORTH	AXIAL	(D2 <sub>ORTH</sub> - D1 <sub>ORTH</sub> )	(D2 <sub>AXIAL</sub> - D1 <sub>AXIAL</sub> )	(D2 <sub>AXIAL</sub> - D1 <sub>ORTH</sub> )	(D2 <sub>ORTH</sub> - D1 <sub>AXIAL</sub> )
1	35.1	35.3	35.1	41.8	0	6.5	6.7	-0.2
2	41.9	44.8	45.7	51.5	3.8	6.7	9.6	0.9
3	42.8	44.9	44.9	48.3	2.1	3.4	5.5	0
4	44.7	45.2	44.9	45.4	0.2	0.2	0.7	-0.3
5	44.7	48.3	45.6	48.7	0.9	0.4	4	-2.7
6	44.9	45.4	64.5	64.7	19.6	19.3	19.8	19.1
7	45.6	45.8	47.3	47.4	1.7	1.6	1.8	1.5
8	45.7	46.7	48	50.4	2.3	3.7	4.7	1.3
9	47.2	59.5	50	60	2.8	0.5	12.8	-9.5
10	47.3	47.4	60.2	60.5	12.9	13.1	13.2	12.8
11	48.7	49.6	49.5	50.5	0.8	0.9	1.8	-0.1
12	49.5	50.5	51.9	53.6	2.4	3.1	4.1	1.4
13	49.8	49.8	53.1	53.9	3.3	4.1	4.1	3.3
14	49.9	54.3	50.6	56.6	0.7	2.3	6.7	-3.7
15	50.4	50.5	51.8	51.9	1.4	1.4	1.5	1.3
16	52.5	52.6	53.4	53.5	0.9	0.9	1	0.8
17	53.2	53.3	59.5	60.6	6.3	7.3	7.4	6.2
18	56.7	64.1	64.2	64.3	7.5	0.2	7.6	0.1
19	57.6	57.8	60.7	61.1	3.1	3.3	3.5	2.9
20	58.1	59.5	60.1	63	2	3.5	4.9	0.6
21	59.8	61	64.8	64.9	5	3.9	5.1	3.8
Median					2.3 (reference)	3.3 (P=0.2)	4.9 (P<0.001)	0.9 (P<0.001)

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ανευρύσματα της αορτής πιθανά αντιπροσωπεύουν την πιο χαρακτηριστική περίπτωση χειρουργικής παθολογίας στην οποία το μέγεθος είναι τόσο κρίσιμο για την λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επί του παρόντος η διαχείριση των ανευρυσμάτων βασίζεται αποκλειστικά στην μέγιστη διάμετρο και τον ρυθμό αύξησης. [1] Το κρίσιμο όριο της μέγιστης διαμέτρου πάνω από το οποίο συστήνεται χειρουργική αντιμετώπιση είναι 5.5cm και αυτό έχει καθορισθεί από 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες παρεμπιπτόντως έχουν χρησιμοποιήσει είτε υπέρηχο (UKSAT) είτε αξονική τομογραφία με αξονικές (και όχι κάθετες στην κεντρογραμμή) μετρήσεις (ADAM). [7,8] Από την άλλη η ραγδαία τεχνολογική πρόοδος στην ιατρική απεικόνιση που καθιστά δυνατή την λήψη πολύ λεπτών τομών και την 3-διάστατη ανασύνθεση του ανευρύσματος από τις εικόνες της CT αγγειογραφίας κάνουν δυνατή την περισσότερο ακριβή καταγραφή της γεωμετρίας και του μεγέθους των ανευρυσμάτων. Συνεπώς οι σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν οι μετρήσεις να γίνονται κατ' αυτόν τον τρόπο.[4] Πρόσφατα έχουν δημοσιευθεί αναφορές στη βιβλιογραφία που εξετάζουν το ζήτημα των αποκλίσεων στον προσδιορισμό της μέγιστης διαμέτρου όπως αυτή προσδιορίζεται με τους διάφορους τρόπους μέτρησης. Αυτές δείχνουν ότι οι αξονικές τομές υπερεκτιμούν σημαντικά την πραγματική μέγιστη διάμετρο του ανευρύσματος.

[9,10]. Από τα δικά μας δεδομένα προέκυψε μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ  $D_{AXIAL}$  και  $D_{ORTH}$  η οποία ήταν  $2 \pm 2.7$  mm ( $P < 0.001$ ) κάτι που είναι σε συμφωνία και με άλλες μελέτες που υποδεικνύουν μια διαφορά της τάξης των  $\sim 3$ mm.[9] Αν και το μέτρο αυτής της διαφοράς δεν είναι πολύ μεγάλο, το εύρος της μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να ξεπεράσει τα 10mm και άρα να οδηγήσει σε αστοχίες στην διαχείριση αυτών των ασθενών. Τέτοιες αστοχίες παρατηρήθηκαν σε 20% των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη.

Με βάση τα ευρήματα μας, η ασυμμετρία του ανευρύσματος όπως αυτή εκφράζεται από τον SI μπορεί να διαφοροποιήσει τις περιπτώσεις εκείνες όπου μεγάλες διαφοροποιήσεις θα πρέπει να αναμένονται. Τιμές  $SI > 0.8$  είχαν αρνητική προγνωστική αξία για διαφορές  $> 5$ mm 98%. Συνεπώς σε περίπτωση  $SI > 0.8$  σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ των μετρήσεων πρακτικά αποκλείονται ενώ σε αντίθετη περίπτωση ( $SI < 0.8$ ) θα πρέπει να αναμένονται σε περίπου 50% των ασθενών (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Χαρακτηριστικές περιπτώσεις ανευρυσμάτων με μεγάλες ή καθόλου διαφορές μεταξύ των μετρήσεων.

Έτσι η χρήση ενός απλού κριτηρίου όπως ο SI μπορεί να καταδείξει τις περιπτώσεις εκείνες όπου η προσεκτική μελέτη του ανευρύσματος με 3-διάστατη ανασύνθεση είναι απαραίτητη για την εκτίμηση του μεγέθους του και να τις διαφοροποιήσει από εκείνες όπου αυτό μπορεί με ασφάλεια να εκτιμηθεί από απλές τομές αξονικής τομογραφίας χωρίς την ανάγκη μιας πιο πολύπλοκης επεξεργασίας, με αποτέλεσμα την εξοικονόμηση χρόνου και πόρων.

Τέλος όσον αφορά τον ρυθμό αύξησης ομοίως παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των διαφορετικών μετρήσεων. Εάν η μέγιστη διάμετρος τόσο στην αρχική όσο και στην τελική κατάσταση είχε μετρηθεί με τον ίδιο τρόπο (είτε σε αξονικές τομές, είτε κάθετα στην κεντρογραμμή του ανευρύσματος) ο ρυθμός αύξησης δεν παρουσίαζε σημαντική διαφοροποίηση. Το αντίθετο παρατηρήθηκε σε περίπτωση που οι μετρήσεις εναλλάσσονταν μεταξύ  $D_{ORTH}$  και  $D_{AXIAL}$  οπότε καταγράφηκαν στατιστικά σημαντικές αποκλίσεις.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Σε περίπτωση μέτρησης της μέγιστης διαμέτρου των AAA σε αξονικές τομές, χωρίς 3-διάστατη ανασύνθεση παρατηρείται μια συστηματική υπερεκτίμησή της τιμής της σε σχέση με τις πραγματικές τιμές. Παρά το γεγονός ότι η μέση τιμή της απόκλισης αυτής είναι μικρή, καταγράφεται ένα μεγάλο εύρος τιμών το οποίο σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσει τη διαχείριση των ασθενών και να οδηγήσει σε θεραπευτικές αστοχίες. Αυτό παρατηρείται κυρίως στα ανευρύσματα με μεγάλη ασυμμετρία όπως αυτή εκφράζεται από τον SI. Ο ρυθμός αύξησης των διαστάσεων του ανευρύσματος πρέπει να προσδιορίζεται με την ίδια μέθοδο μέτρησης τόσο στην αρχική όσο και στην τελική απεικόνιση προκειμένου να αποφευχθούν σημαντικές αποκλίσεις.

## Βιβλιογραφία

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation* 2006; 113(11): 463-654.
2. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352(9141):1649-1655.
3. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE et al, and the Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program: validation cohort and final results. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1425–1430.

4. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35(5):1048-1060.
  5. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116-28.
  6. Antiga L, Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Trans Med Imaging* 2004;23(6):704-713.
  7. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR et al. Design of the abdominal aortic Aneurysm Detection and Management Study. ADAM VA Cooperative Study Group. *J Vasc Surg* 1994;20(2):296-303.
  8. The U.K. Small Aneurysm Trial: design, methods and progress. The UK Small Aneurysm Trial participants. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;9(1):42-48.
  9. Manning BJ, Kristmundsson T, Sonesson B, Resch T. Abdominal aortic aneurysm diameter: A comparison of ultrasound measurements with those from standard and three-dimensional computed tomography reconstruction. *J Vasc Surg* 2009;50(2):263-268.
  10. Sprouse R, Meier G, LeSar C et al. Comparison of abdominal aortic aneurysm diameter measurements obtained with ultrasound and computed tomography: Is there a difference? *J Vasc Surg* 2003;38(3):466-472.
-

# Κεφάλαιο 8ο - Η αξία της καταγραφής του όγκου του ανευρύσματος για την εκτίμηση της αύξησης των διαστάσεών του και την ανάγκη χειρουργικής θεραπείας

---

## Εισαγωγή

Όπως έχει προαναφερθεί η εκτίμηση της ένδειξης για τη χειρουργική θεραπεία των AAA βασίζεται στην εξισορρόπηση του κινδύνου από την ενδεχόμενη παρέμβαση από την μια και την πιθανότητα της ρήξης από την άλλη. Είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος της ρήξης σχετίζεται με το μεγάλο μέγεθος του ανευρύσματος και την ταχεία αύξηση των διαστάσεων του. Επομένως γίνεται αντιληπτό ότι είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός μιας παραμέτρου η οποία θα εκφράζει το μέγεθος και την αύξηση των AAA και με βάση την οποία θα οριστούν και τα όρια πάνω από τα οποία ενδείκνυται η χειρουργική αντιμετώπιση. Το παραπάνω, κλασσικά γίνεται με τη χρήση του κριτηρίου της μέγιστης διαμέτρου (Dmax). Η κρίσιμη τιμή πάνω από την οποία ενδείκνυται χειρουργική αντιμετώπιση είναι 5.5cm για την μέγιστη διάμετρο και 1cm/year για τον ρυθμό αύξησης (GR). **[1-5]**

Από την άλλη οι νέες δυνατότητες στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης με την 3-διάστατη ανασύνθεση των ανευρυσμάτων μετά από CT αγγειογραφία έχουν κάνει δυνατό τον προσδιορισμό 3-διάστατων παραμέτρων όπως είναι ο όγκος του ανευρύσματος, οι οποίες ενδεχόμενα θα μπορούσαν να είναι χρήσιμες στην εκτίμηση του μεγέθους και της αύξησής των διαστάσεων στον χρόνο. Ένα Transatlantic Debate που έχει αναπτυχθεί γύρω από αυτό το θέμα έχει δημοσιευθεί πρόσφατα, με κάποιους συγγραφείς να τίθενται υπέρ της χρήσης του παραδοσιακού κριτηρίου της μέγιστης διαμέτρου και άλλους να υποστηρίζουν ότι η μέτρηση του όγκου πλεονεκτεί και πρέπει να ενσωματωθεί στην κλινική πράξη.**[6-8]** Ενώ οι μελέτες που έχουν καταγράψει τις μεταβολές του όγκου των ανευρυσμάτων έχουν κυρίως πραγματοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε EVAR με σκοπό να αξιολογηθούν οι μεταβολές που παρατηρούνται μετεγχειρητικά, η αξία των ογκομετρικών δεικτών στην παρακολούθηση των μικρών AAA δεν έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. **[9-14]**

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε μια σειρά μικρών AAA, κάτω από τα όρια για χειρουργική παρέμβαση και τα παρακολουθήσαμε ώστε να καταγράψουμε την μεταβολή των διαστάσεών τους στο χρόνο. Κάποια από τα ανευρύσματα αυτά παρέμειναν κάτω από τα όρια για παρέμβαση και επομένως συνέχισαν να βρίσκονται υπό τακτική παρακολούθηση, ενώ κάποια άλλα μεγάλωσαν αρκετά ώστε να απαιτήσουν χειρουργική

αντιμετώπιση. Σκοπός μας είναι να εξετάσουμε εάν οι 3-διάστατες ογκομετρικές παράμετροι είναι αξιόπιστες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καταγραφή της αλλαγής των διαστάσεων του ανευρύσματος στο χρόνο, εάν μπορεί να σχετίζονται με την ανάγκη για χειρουργική παρέμβαση και να συγκρίνουμε τις παραμέτρους αυτές με το παραδοσιακό κριτήριο της μέγιστης διαμέτρου. Εκτός από τον ανευρυσματικό όγκο και την μέγιστη διάμετρο, δύο ακόμα παράγοντες εξετάστηκαν οι οποίοι σχετίζονται με την ποσότητα του ενδοαυλικού θρόμβου (Intraluminal Thrombus - ILT), η 2-διάστατη παράμετρος του μέγιστου πάχους και η 3-διάστατη παράμετρος του όγκου του θρόμβου. [15-18]

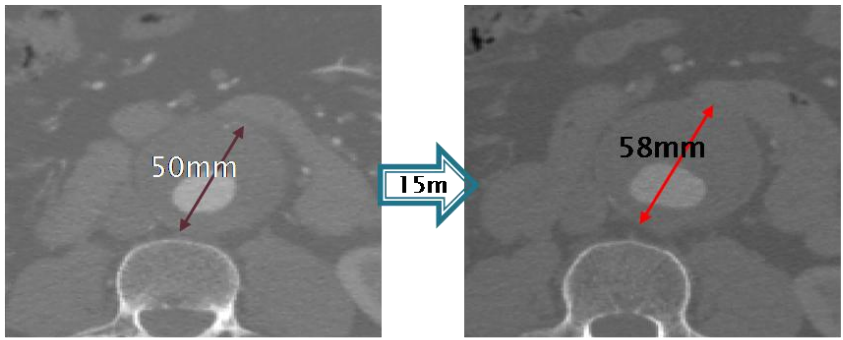
## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### Πληθυσμός μελέτης

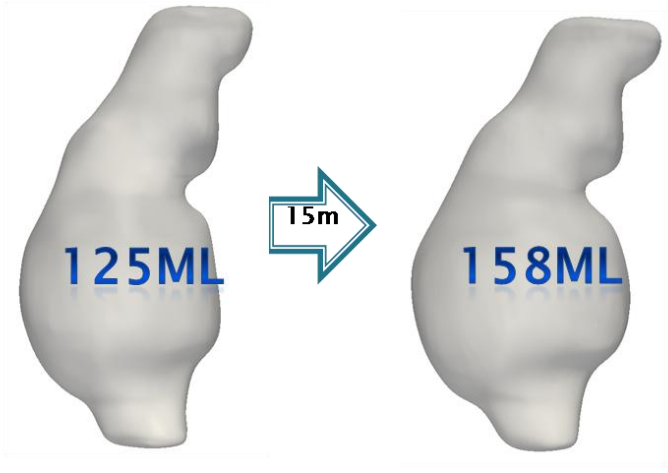
Τριάντα-τέσσερις ασθενείς με AAA συμπεριλήφθησαν στην παρούσα μελέτη. Όλα τα ανευρύσματα ήταν αρχικά κάτω από το όριο για χειρουργική παρέμβαση (αρχική μέγιστη διάμετρος μεταξύ 4.0 και 5.3cm) και επομένως υπεβλήθησαν σε τουλάχιστον μία ακόμα CT απεικόνιση στα πλαίσια της τακτικής παρακολούθησης. Τα ανευρύσματα που κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης υπερέβησαν τα 5.5cm υπεβλήθησαν σε χειρουργική αντιμετώπιση, ενώ σε αντίθετη περίπτωση παρέμειναν υπό παρακολούθηση με επόμενες απεικονίσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

### Απεικόνιση με CT και επεξεργασία των εικόνων

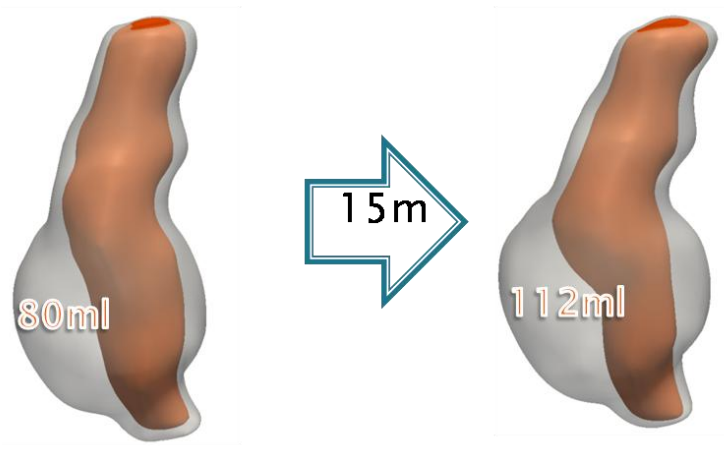
Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μια αρχική CT που είτε έθεσε τη διάγνωση είτε έγινε στα πλαίσια της παρακολούθησης ενός γνωστού AAA. Επιπλέον μία ακόμα CT πραγματοποιήθηκε σε διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών. Όλες οι αξονικές τομογραφίες έγιναν με τη χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού ενώ το πάχος των τομών ήταν <3mm. Από τις 2-διάστατες εικόνες της CT αγγειογραφίας (DICOM files) έγινε ανακατασκευή των 3-διάστατων μοντέλων AAA με τη χρήση του open source software ITK-SNAP όπως περιγράφηκε και προηγουμένως. Για την ανασύνθεση του αγγειακού τοιχώματος έγινε χειροκίνητη κατάτμηση ενώ για τον αυλό έγινε αυτόματη κατάτμηση με βάση όριο πυκνότητας το οποίο ορίζει ο χρήστης.[19] Για κάθε AAA μοντέλο 4 παράμετροι υπολογίστηκαν για την αρχική και την τελική απεικόνιση: η μέγιστη διάμετρος (Dmax), ο συνολικός όγκος του ανευρύσματος (AAA\_Vol), το μέγιστο πάχος του τοιχωματικού θρόμβου (ILT\_Thick) και ο όγκος του θρόμβου (ILT\_Vol) (**Εικόνα 1**). Οι όγκοι του ανευρύσματος και του θρόμβου υπολογίστηκαν από το κατωφερέστερο όριο της κατώτερης νεφρικής αρτηρίας έως και τον αορτικό διχασμό όπως προτείνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. [20]. Η Dmax μετρήθηκε κάθετα στην κεντρογραμμή του ανευρύσματος. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από δύο παρατηρητές ώστε να υπολογισθεί η επαναληψιμότητα.



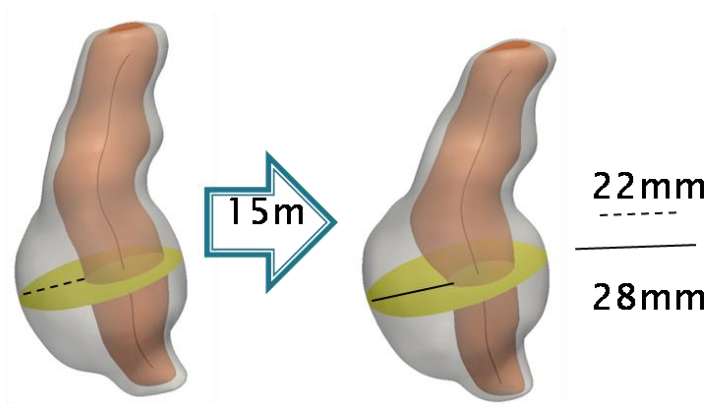
Dmax



AAA volume



ILT volume



ILT thickness

Εικόνα 1: Χαρακτηριστικό παράδειγμα ανευρύσματος όπου παρουσιάζονται οι 4 παράμετροι που καταγράφηκαν



### Σχεδιασμός και στατιστική ανάλυση

Ο ετήσιος ρυθμός αύξησης με βάση και τις 4 παραμέτρους που προαναφέρθηκαν (GR\_Dmax, GR\_AAA\_Vol, GR\_ILT\_Thick, GR\_ILT\_Vol) υπολογίστηκε και η μέση τιμή για το σύνολο των ασθενών καταγράφηκε. Η επί τις εκατό ετήσια αύξηση ομοίως υπολογίστηκε.

Η μέση διαφορά μεταξύ των διαφορετικών παρατηρητών υπολογίστηκε για όλες τις παραπάνω παραμέτρους ενώ και η σταθερά μεταβλητότητας (coefficient of variation) καθώς και τα 95% όρια συμφωνίας (limits of agreement) υπολογίστηκαν κατά Bland and Altman.[21]

Επιπλέον η συσχέτιση μεταξύ των GR\_AAA\_Vol, GR\_ILT\_Thick και GR\_ILT\_Vol με τον κλασσικό GR\_Dmax εξετάστηκε. Η σταθερά Spearman's rho χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογηθεί ο βαθμός συσχέτισης καθώς και η στατιστική σημαντικότητα των συσχετίσεων αυτών.

Τέλος τα AAAs που συμπεριλαμβάνονται χωρίστηκαν σε ομάδες με 2 τρόπους.

1. Αναλόγως της έκβασης (παρακολούθηση/Group I vs εκλεκτική χειρουργική αντιμετώπιση/Group II μετά την τελική CT απεικόνιση) και
2. Αναλόγως το GR σε ομάδες ταχείας και βραδείας αύξησης με βάση κάθε μια από τις υπό εξέταση παραμέτρους (GR\_Dmax, GR\_AAA\_Vol, GR\_ILT\_Thick and GR\_ILT\_Vol).

Συνεπώς τα ανευρύσματα με  $GR < \text{median}$  ταξινομήθηκαν στην ομάδα βραδείας (low growth rate group - LGR) και αυτά με  $GR > \text{median}$  στην ομάδα ταχείας αύξησης (high growth rate group - HGR). Προκειμένου να διερευνησουμε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ έκβασης και ρυθμού αύξησης η συνάφεια μεταξύ των Groups I/II από την μία και των HGR/LGR από την άλλη εξετάστηκε. Το Pearson's  $\chi^2$  test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας ενώ για κάθε παράμετρο υπολογίστηκαν η ειδικότητα, η ευαισθησία και το likelihood ratio σχετικά με την πρόβλεψη της ανάγκης για χειρουργική αποκατάσταση.

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### I.Χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης από την αρχική έως την τελική απεικόνιση με CT ήταν 12 μήνες (range: 6-36). Μετά και την τελευταία CT αγγειογραφία 19 ασθενείς παρέμειναν υπό παρακολούθηση (Group I) ενώ 15 χειρουργήθηκαν εφόσον έφτασαν τα κρίσιμα όρια της διαμέτρου ή του ρυθμού αύξησης (5.5cm ή 1cm/year αντίστοιχα – Group II). Ο ρυθμός αύξησης όπως προκύπτει από την καταγραφή των 2-διάστατων και 3-διάστατων παραμέτρων παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**.

**Table 1**

Median values and interquartile range (IQR) of growth rate based on measurements of maximum diameter (GR\_Dmax), AAA volume (GR\_AAA\_Vol), ILT thickness (GR\_ILT\_Thick) and ILT volume (GR\_ILT\_Vol) are presented. Moreover percentile annual increase of these parameters (median and interquartile range are presented).

Index	Median (IQR) growth rate	(%) Annual increase (IQR)
$D_{max}$	3.1 mm/year (1.9)	7.0% (5%)
AAA_Vol	17 ml/year (21)	15.5% (15%)
ILT_Thick	2.2 mm/year (3.7)	18% (37%)
ILT_Vol	10 ml/year (21)	28.5% (37%)

### II. Συμφωνία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών

Η διαφορά μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών στις μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2**. Συνολικά 25/34 AAA παρουσίασαν ρυθμό αύξησης του συνολικού τους όγκου > από το 95% ανώτερο όριο συμφωνίας (upper 95% limit of agreement), ενώ το αντίστοιχο ποσοστό όσον αφορά την μέγιστη διάμετρο ήταν 19/34. Αυτό σημαίνει ότι 6/34 (18%) περιπτώσεις παρουσίαζαν με βάση τις ογκομετρικές παραμέτρους αύξηση μεγαλύτερη από τη διακύμανση μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών χωρίς να παρουσιάζουν αντίστοιχη αύξηση της μέγιστης διαμέτρου.

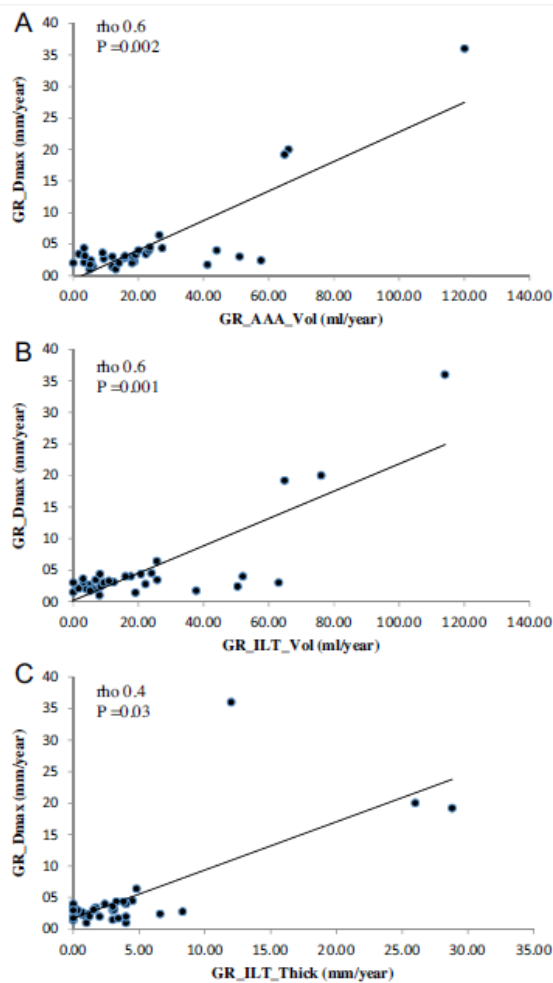
**Table 2**

Agreement between 2 observers outlining AAAs with regard to all four indices under evaluation. 18% of AAAs presented a growth beyond inter-observer variability according to volume but not according to diameter measurements. CV: co-efficient of variation, CI: confidence interval.

	Mean difference	95% CI	CV
GR_Dmax (mm/year)	-0.8	(-4.7, 3.1)	3.9
GR_AAA_Vol (ml/year)	-1.3	(-9.3, 6.7)	8
GR_ILT_Thick (mm/year)	-0.5	(-3.8, 2.8)	3.4
GR_ILT_Vol3 (ml/year)	-1	(-9.6, 7.6)	8.6

### III. Συσχέτιση μεταξύ του ρυθμού αύξησης Dmax με τον ρυθμό αύξησης AAA volume, ILT thickness και ILT volume

Ανιχνεύσαμε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του GR\_AAA\_Vol και GR\_Dmax η οποία ήταν στατιστικά σημαντική (Spearman's rho 0.6, P=0.002). Ομοίως μεταξύ GR\_ILT\_Vol και GR\_Dmax (Spearman's rho 0.6, P=0.001). Τέλος μέτρια συσχέτιση ανιχνεύθηκε μεταξύ GR\_ILT\_Thick και GR\_Dmax (Spearman's rho 0.4, P=0.04). Τα αποτελέσματα αυτή παρουσιάζονται στις **(Εικόνα 2)**.



Εικόνα 2: Σχέση μεταξύ των ρυθμών αύξηση των διαφορετικών υπό εξέταση μορφομετρικών παραμέτρων

#### IV. Συνάφεια μεταξύ των ομάδων ταχείας/βραδείας αύξησης και αυτών της παρακολούθησης/παρέμβασης

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η παρακολούθηση (Group I) θα έπρεπε θεωρητικά τουλάχιστον να συμβαδίζει με βραδεία αύξηση (LGR) και η ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης (Group II) με ταχεία μεταβολή των διαστάσεων (HGR), η συνάφεια μεταξύ των ομάδων LGR/HGR από την μία και των Group I/Group II από την άλλη διερευνήθηκε με τη δημιουργία πίνακα συνάφειας 2x2 και το Pearson's  $\chi^2$  test. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον **Πίνακα 3**. Λαμβάνοντας υπόψιν τον GR\_Dmax, 10/15 AAAs που χρειάστηκαν παρέμβαση ήταν στο HGR και 5/15 στο LGR (P=0.17). Σχετικά με τον GR\_AAA\_Vol 12/15 από τα AAAs στην ομάδα της παρέμβασης ήταν στο HGR και μόνο 3/15 στο LGR (P=0.005). Όσον αφορά το GR\_ILT\_Thick, 10 AAAs στο HGR και 5 στο LGR χρειάστηκαν χειρουργική παρέμβαση (P=0.17) ενώ λαμβάνοντας υπόψιν τον GR\_ILT\_Vol από τα ανευρύσματα που χειρουργήθηκαν 12 ήταν στο HGR και 3 στο LGR group (P=0.005). Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανάγκης για χειρουργική παρέμβαση και του ρυθμού αύξησης τεκμηριώθηκε μόνο για τον όγκο του ανευρύσματος και τον όγκο του θρόμβου (3-διάστατες μεταβλητές), όχι όμως για την μέγιστη διάμετρο και το πάχος του θρόμβου (2-διάστατες μεταβλητές). Το Likelihood ratio για την ανάγκη παρέμβασης μεταξύ των ομάδων HGR και LGR ήταν 10 για τις 3-διάστατες μεταβλητές και μόνο 3 για τις 2-διάστατες. Αυτό σημαίνει ότι ένα ανεύρυσμα που παρουσιάζει ταχύ ρυθμό αύξησης όγκου, έχει 10-πλάσιες πιθανότητες να χρειαστεί χειρουργική παρέμβαση από ένα άλλο που παρουσιάζει βραδεία

μεταβολή των διαστάσεων. Ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος όταν ο ρυθμός αύξησης καθορίζεται από την μέγιστη διάμετρο είναι 3. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ογκομετρικών παραμέτρων στην πρόβλεψη της ανάγκης παρέμβασης ήταν 80% και 74%. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τη διάμετρο και το πάχος του θρόμβου ήταν 66% και 63%.

## Συζήτηση

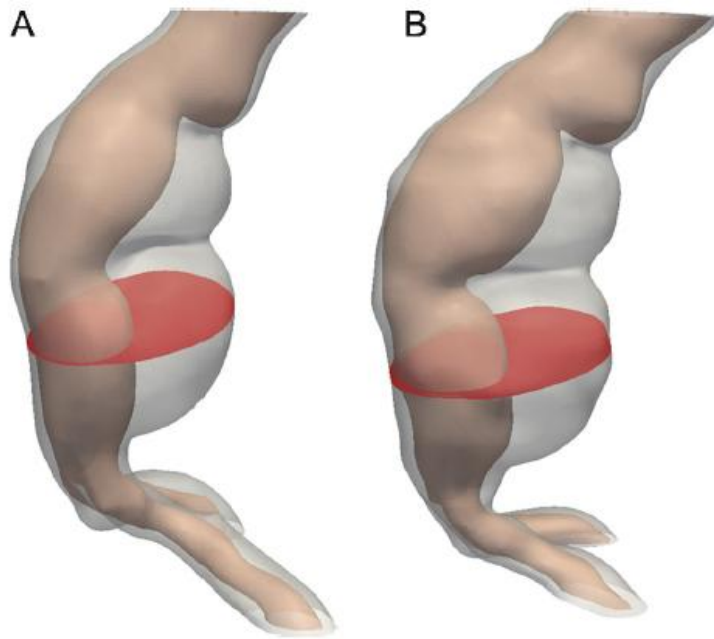
Παρά το γεγονός ότι επί του παρόντος το μέγεθος και ο ρυθμός αύξησης των AAA αξιολογείται με την καταγραφή της μέγιστης διαμέτρου, η χρήση αυτής της παραμέτρου εδραιώθηκε όταν η απεικονιστικές μέθοδοι ήταν περιορισμένες σε US ή CT χωρίς δυνατότητα ανασύνθεσης. Η τεχνολογική πρόοδος που έχει συντελεστεί τελευταία στην ιατρική απεικόνιση και η οποία έχει καταστήσει την 3-διάστατη ανασύνθεση των AAAs δυνατή, έχει εισαγάγει νέα μεγέθη τα οποία πιθανόν πλεονεκτούν της μέγιστης διαμέτρου στην καταγραφή της μεταβολής των διαστάσεων του σάκου, όπως είναι ο όγκος του ανευρύσματος.

Προηγούμενες μελέτες έχουν εξετάσει την αξία της μέτρησης του όγκου για την αξιολόγηση της αύξησης των ανευρυσμάτων. **[9-14]** Οι Prinsen et al εξέτασαν τις μεταβολές του όγκου μετά από EVAR και έδειξαν ότι οι ογκομετρικές παράμετροι φαίνεται να ανιχνεύουν με μεγαλύτερη ευαισθησία τις αλλαγές των διαστάσεων του σάκου σε σχέση με την μέγιστη διάμετρο και να μειώνουν τις μη αναγκαίες διαγνωστικές και θεραπευτικές πράξεις. **[9]** Επιπλέον οι Kritpracha et al αναφέρουν παρόμοια ευρήματα με τον όγκο να είναι η πιο ευαίσθητη παράμετρος για την ανίχνευση αύξησης των ανευρυσμάτων μετά EVAR. Συγκεκριμένα σε 27% των ασθενών τους με σταθερή μέγιστη διάμετρο παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του όγκου. **[10]** Άλλοι συγγραφείς προτείνουν ότι με τη χρήση της μέγιστης διαμέτρου μπορεί να διαφύγει το 14% των ανευρυσμάτων που παρουσιάζουν μείωση και το 19% που παρουσιάζουν αύξηση του όγκου, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι η μέτρηση του όγκου ανιχνεύει αλλαγές του μεγέθους που οι οποίες θα διέφευγαν με τη χρήση μόνης της μέγιστης διαμέτρου. **[11,12]** Και ενώ οι περισσότερες μελέτες που έχουν ασχοληθεί με τέτοιου είδους μετρήσεις μελετούν αλλαγές στον ανευρυσματικό σάκο μετά από EVAR, τα δεδομένα που αφορούν την παρακολούθηση των μικρών ανευρυσμάτων είναι πολύ περιορισμένα. Πρόσφατα οι Parr et al υπογράμμισαν τη σημασία της παρακολούθησης των ογκομετρικών παραμέτρων σε ασθενείς με μικρά AAA καθώς βρήκαν ότι περίπου το 50% των ασθενών που παρουσίασαν σημαντική αύξηση του όγκου, δεν παρουσίασαν αντίστοιχη αύξηση της μέγιστης διαμέτρου. **[13]** Άλλοι ερευνητές μελέτησαν μια ομάδα 28 ασθενών με μικρά AAA και κατέγραψαν μια αύξηση του όγκου της τάξης του 17.3% σε μια μέση διάρκεια παρακολούθησης 14 μηνών η οποία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την ποσοστιαία αύξηση της διαμέτρου (8.0%) ( $P < 0.001$ ). **[14]** Φυσικά αυτό είναι αναμενόμενο αφού ο όγκος και η διάμετρος είναι μεγέθη υψωμένα σε διαφορετική δύναμη, αλλά την ίδια στιγμή το γεγονός ότι ο όγκος περιγράφει το σύνολο του ανευρυσματικού σάκου ενώ η διάμετρος μία μόνο συγκεκριμένη περιοχή του, ενδεχομένως κάνει τον όγκο πιο ευαίσθητο δείκτη ανίχνευσης μεταβολής των διαστάσεων. **[22]** Στην παρούσα μελέτη το 74% των ασθενών είχε αύξηση του όγκου πάνω από το upper limit of agreement ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τη διάμετρο ήταν μόλις 56%.

Επιπρόσθετα πρέπει να αναφερθεί ότι καταγράφηκαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ του GR\_Dmax από την μία και των GR\_AAA\_Vol και GR\_ILT\_Vol από την άλλη πράγμα το οποίο υποδεικνύει ότι και αυτές οι παράμετροι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την αξιόπιστη περιγραφή της αύξησης του ανευρύσματος. Από την άλλη η συσχέτιση αυτή μπορεί να ήταν ισχυρή (Spearman's rho 0.6) δεν ήταν όμως πολύ ισχυρή και η σταθερά συσχέτισης απείχε πολύ από το 1 πράγμα που δηλώνει ότι ενώ η αύξηση όγκου και διαμέτρου σχετίζονται, δεν είναι ταυτόσημες και διαφορές πρέπει να αναμένονται.

Προκειμένου να προσδιορίσουμε ποιες από τις παραμέτρους που εξετάστηκαν είναι περισσότερο κατάλληλες για να εκφράσουν την αύξηση του μεγέθους του ανευρύσματος, αξιολογήσαμε τη συσχέτιση μεταξύ των αντίστοιχων ρυθμών αύξησης και της ανάγκης χειρουργικής παρέμβασης. Στην ανάλυσή μας η ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης ήταν το τελικό σημείο αναφοράς. Ένα περισσότερο ισχυρό σημείο όπως για παράδειγμα η παρουσία ρήξης μπορεί να ισχυροποιούσε τα συμπεράσματά μας αλλά θα ήταν αδύνατο να χρησιμοποιηθεί αφού η ρήξη στην σύγχρονη εποχή των αυστηρών πρωτοκόλλων παρακολούθησης είναι σπάνια σε διαγνωσμένα ανευρύσματα που ήδη βρίσκονται υπό παρακολούθηση ενώ συχνότερα παρατηρείται σε μεγάλα ανευρύσματα που διαγιγνώσκονται την στιγμή της ρήξης. Επομένως η ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης όπως αυτή τεκμηριώνεται από τα γνωστό κριτήριο Dmax>5.5cm είναι αυτή που συσχετίστηκε με τον ρυθμό αύξησης των 2-διάστατων και 3-διάστατων μεταβλητών. Σχετικά με την μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε αρχικά έγινε κριτική ότι δεν μπορεί να γίνει σύγκριση μιας ογκομετρικής μεθόδου με μια άλλη που καταγράφει την μέγιστη διάμετρο όταν η μέγιστη διάμετρος είναι και αυτή που καθορίζει την έκβαση (την ανάγκη δηλαδή χειρουργικής παρέμβασης). Η απάντηση στο παραπάνω είναι ότι η σύγκριση που κάνουμε αφορά ρυθμούς αύξησης ενώ η έκβαση αφορά τη στατική τιμή της μέγιστης διαμέτρου σε ένα χρονικό σημείο (τελική CT απεικόνιση) μεγέθη σαφώς διακριτά μεταξύ τους. Αναφέρουμε ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα δύο AAAs. Το AAA#1 παρουσίασε αύξηση της διαμέτρου από 45mm σε 52mm (GR\_Dmax:7mm/year) σε μεσοδιάστημα 12 μηνών και παρέμεινε υπό παρακολούθηση. Το AAA#2 παρουσίασε μικρότερο ρυθμό αύξησης με βάση την μέγιστη διάμετρο (από 51mm σε 55mm σε 12 μήνες – GR\_Dmax:4mm/year) φθάνοντας το όριο για χειρουργική παρέμβαση. Όσον αφορά την μέτρηση των όγκων το AAA#2 παρουσίασε μεγαλύτερη αύξηση από το AAA#1 (27ml/year vs 12ml/year).

Επομένως μελετήσαμε τη συσχέτιση του ρυθμού αύξησης των διαφόρων υπό εξέταση παραμέτρων με την ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης δημιουργώντας πίνακες συνάφειας 2x2 μεταξύ των ομάδων γρήγορης/βραδείας αύξησης και χειρουργικής/συντηρητικής αντιμετώπισης. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ρυθμού αύξησης και έκβασης βρέθηκε μόνο για τις 3-διάστατες μεταβλητές του συνολικού όγκου και του όγκου του θρόμβου και όχι για τις 2-διάστατες μεταβλητές της μέγιστης διαμέτρου και του πάχους του θρόμβου. Τα likelihood ratio ήταν 10 και 3 αντίστοιχα πράγμα το οποίο σημαίνει ότι AAA με ταχεία αύξηση του συνολικού όγκου και του όγκου του θρόμβου ήταν 10 φορές πιθανότερο να χειρουργηθούν από ότι αυτά που παρουσίαζαν βραδεία αύξηση. Όταν ο ρυθμός αύξησης καθοριζόταν από την μέγιστη διάμετρο ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος ήταν μόνο 3. Χαραριστικό παράδειγμα ανευρύσματος με μεγάλη αύξηση του όγκου χωρίς αντίστοιχη μεταβολή της μέγιστης διαμέτρου παρουσιάζεται στην **Εικόνα 3**.



Εικόνα 3: Περίπτωση ανευρύσματος που παρουσίασε μικρό ρυθμό αύξησης της διαμέτρου (2.6mm/year) μεγάλο όμως ρυθμό αύξησης του όγκου (42ml/year)

## Συμπέρασμα

Ο ρυθμός αύξησης της 3-διάστατης μεταβλητής του όγκου του ανευρύσματος είναι πιο ευαίσθητος δείκτης μεταβολής των διαστάσεων του και παρουσιάζει καλύτερη συσχέτιση με την ανάγκη χειρουργικής αντιμετώπισης σε σχέση με τη 2-διάστατη μεταβλητή της μέγιστης διαμέτρου.

## Βιβλιογραφία

1. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al; the Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346(19):1437-44.
2. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW Jr. Prognosis of abdominal aortic aneurysms: a population-based study. *N Engl J Med* 1989;321(15):1009-14.
3. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Björck CG, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J VascSurg* 1991;5(2):125-30.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular

- Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113(11):463-654.
5. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352(9141):1649-55.
  6. von Allmen RS, Powell JT. Part two: Against the motion. External diameter for AAA size. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2013;46(1):6-8.
  7. Kitagawa A, Mastracci TM. Part one: For the motion. External diameter for AAA size. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2013;46(1):1-5.
  8. Ricco JB, Forbes TL. Trans-Atlantic debate: External diameter for abdominal aortic aneurysm (AAA) size versus volume. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2013;46(1):1.
  9. Wever J, Blankensteijn JD, MaliWPTM, Eikelboom EC. Maximal Aneurysm Diameter Follow-up is Inadequate after Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair *Eur J VascEndovascSurg* 2000;20(2):177–182.
  10. Kritpracha B, Beebe HG, Comerota AJ. Aortic Diameter Is an Insensitive Measurement of Early Aneurysm Expansion After Endografting *J EndovascTher* 2004;11(2):184–190.
  11. van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, Moll FL, van Herwaarden JA. Potential Value of Aneurysm Sac Volume Measurements in Addition to Diameter Measurements After Endovascular Aneurysm Repair *J EndovascTher* 2009;16(4):506–513.
  12. Prinssen M, Verhoeven ELG, Verhagen HJM and Blankensteijn JD. Decision-making in Follow-up After Endovascular Aneurysm Repair Based on Diameter and Volume Measurements: a Blinded Comparison *Eur J VascEndovascSurg* 2003;26(2):184-187.
  13. Parr A, Jayaratne C, Buttner P, Golledg J. Comparison of volume and diameter measurement in assessing small abdominal aortic aneurysm expansion examined using computed tomographic angiography. *European Journal of Radiology* 2011;79(1):42–47.
  14. Kauffmann C, Tang A, Therasse I, Giroux MF, Elkouri S, Melanson P, et al. Measurements and detection of abdominal aortic aneurysm growth: Accuracy and reproducibility of a segmentation software. *European Journal of Radiology* 2012; 81(8):1688–1694.
  15. Speelman L, Schurink GW, Bosboom EM, Buth J, Breeuwer M, van de Vosse FN, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J VascSurg* 2010;51(1):19-26.
  16. Parr A, McCann M, Bradshaw B, Shahzad A, Buttner P, Golledge G. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in

- patients who have abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53(1):28-35
17. Hans SS, Jareunpoon O, Balasubramaniam M, Zelenock GB. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005;41(4):584-8.
  18. Stenbaek J, Kalin B, Swedenborg J. Growth of Thrombus may be a Better Predictor of Rupture than Diameter in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J VascEndovascSurg* 2000;20(5):466–469.
  19. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al: User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116-28
  20. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):1048–1060.
  21. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between twomethods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
  22. Kitagawa A, Mastracci TM, von Allmen R, Powell JTThe role of diameter versus volume as the bestprognostic measurement of abdominal aorticaneurysms. *J VascSurg* 2013;58:258-65.



# Κεφάλαιο 9ο - Αλλαγές στη γεωμετρία και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους μικρών ανευρυσμάτων με εξαιρετικά ταχεία αύξηση προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με την φυσική ιστορία της ανευρυσματικής νόσου.

---

## Εισαγωγή

Η πιο καταστροφική επιπλοκή της ανευρυσματικής νόσου είναι η ρήξη η οποία όταν αναφερόμαστε στην κοιλιακή αορτή συνοδεύεται από ποσοστά θνητότητας περί το 80%. Από την άλλη η εκλεκτική χειρουργική παρέμβαση παρουσιάζει διεγχειρητική και άμεση μετεγχειρητική θνητότητα της τάξης του 3%. Ο πιο διαδεδομένος παράγοντας που θεωρείται ότι σχετίζεται άμεσα με τον κίνδυνο της ρήξης είναι το μέγεθος του ανευρύσματος. Έτσι, η σύγχρονη στρατηγική αντιμετώπισης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής στηρίζεται κατ' αποκλειστικότητα στην αξιολόγηση του κριτηρίου της μέγιστης διαμέτρου και του ρυθμού αύξησης με τις κρίσιμες τιμές πάνω από τις οποίες συστήνεται χειρουργική αποκατάσταση να είναι 5.5cm και 1cm/year αντίστοιχα. Από την άλλη είναι καλά τεκμηριωμένο ότι τα μικρότερα AAA αντιμετωπίζουν έναν λιγότερο σημαντικό αλλά υπαρκτό κίνδυνο ρήξης ενώ κάποιες νεκροτομικές μελέτες υποστηρίζουν ότι έως και 10% των ραγέντων ανευρυσμάτων μπορεί να παρουσιάζουν μέγιστη διάμετρο < 5cm. **[1-5]**

Εφόσον η μέγιστη διάμετρος και ο ρυθμός αύξησης συχνά αποδεικνύονται ανεπαρκή στο να προβλέψουν την εξέλιξη και τον κίνδυνο ρήξης ενός συγκεκριμένου AAA, έχει αναπτυχθεί εντατική έρευνα για την αναζήτηση άλλων δεικτών ώστε να καταστεί δυνατή η εξατομικευμένη πρόβλεψη.**[6,7]** Η μέγιστη τοιχωματική τάση (Peak Wall Stress - PWS) έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε ραγέντα από παρόμοιας διαμέτρου μη-ραγέντα ανευρύσματα, ενώ επιπλέον φαίνεται ότι ταυτοποιεί ικανοποιητικά τα ανευρύσματα με μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης στην πορεία του χρόνου. Τέλος το σημείο της ρήξης φαίνεται ότι συχνά ταυτίζεται με το σημείο όπου εμφανίζεται το PWS. **[8-10]**

Τα μικρά ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής αναφέρεται ότι αυξάνονται με έναν μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 0.2-0.3cm. [3,11] Αντιμετωπίσαμε έναν ασθενή με ασυνήθιστα γρήγορο ρυθμό αύξησης του AAA, το οποίο μεγάλωσε κατά 1cm σε διάστημα 6 μηνών κάτι που θα αντιστοιχούσε σε ετήσια αύξηση της τάξης των 2cm οπότε και φυσικά τέθηκε η ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης. Η ανάλυση αυτής της σπάνιας περίπτωσης πιθανά θα παράσχει χρήσιμες πληροφορίες για την φυσική ιστορία της ανευρυσματικής νόσου και την εκτίμηση του κινδύνου ρήξης.

## Υλικό και Μέθοδος

### Δημογραφικές-Κλινικές πληροφορίες

Σε ασθενή 75 ετών διαγνώσθηκε ανεύρυσμα κοιλιακής αορτής κατά τη διάρκεια US κοιλίας το οποίο διενεργήθηκε για άλλο ιατρικό λόγο. Από το ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται κάπνισμα καθώς και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία υπό φαρμακευτική αγωγή. Δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό ανευρυσματικής νόσου. Το διαγνωσθέν ανεύρυσμα εξετάσθηκε επιπλέον με CT αγγειογραφία και βρέθηκε να έχει αρχική μέγιστη διάμετρο 4.5cm. Μετά από μεσοδιάστημα 6 μηνών διενεργήθηκε νέα CT στα πλαίσια της τακτικής παρακολούθησης. Η μέγιστη διάμετρος μετρήθηκε στα 5.5cm. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ο ασθενής υπεβλήθη σε χειρουργική εκτομή του ανευρύσματος και αντικατάσταση με σωληνωτό συνθετικό μόσχευμα.

### Γεωμετρική διαμόρφωση

Για την αρχική και την τελική απεικόνιση του ανευρύσματος χρησιμοποιήθηκε CT αγγειογραφία με λεπτές τομές (πάχος τομής 1mm) και ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Η 3-διάστατη ανασύνθεση και η ανάλυση της γεωμετρίας έγινε με τη χρήση των λογισμικών ITK-SNAP και VMTK όπως έχει περιγραφεί στα προηγούμενα κεφάλαια. Τόσο για το αρχικό όσο και για το τελικό μοντέλο-AAA ο συνολικός όγκος του σάκου, ο όγκος του αυλού και ο όγκος του ενδοαυλικού θρόμβου καταγράφηκαν. Μετά την εξαγωγή των κεντρογραμμών η επιφάνεια του ανευρύσματος χωρίστηκε σε κάθετες τομές με μεσοδιαστήματα 1mm. Προκειμένου να χαρακτηρισθεί ο τρόπος αύξησης του ανευρύσματος, η επιφάνεια των παραπάνω κάθετων τομών καταγράφηκε σε σχέση με την απόσταση από τον αορτικό διχασμό. Το πάχος του θρόμβου επίσης καταγράφηκε κατά την αρχική και τελική κατάσταση. Η έκκεντρη κατανομή του θρόμβου ποσοτικοποιήθηκε με τη εισαγωγή του Eccentricity Index (EI), ο οποίος προσδιορίστηκε στην τομή με τη μέγιστη διάμετρο ως  $1 - (\text{Minor Distance} / \text{Major Distance})$  όπου Minor και Major Distance είναι η ελάχιστη και η μέγιστη απόσταση μεταξύ της κεντρογραμμής του αυλού και του ανευρυσματικού τοιχώματος. Προφανώς ο δείκτης αυτός τείνει στο 0 σε απολύτως συμμετρική κατανομή του θρόμβου (όπου  $\text{Minor distance} / \text{Major distance} = 1$ ) και τείνει στο 1 σε μεγάλη ασυμμετρία (όπου  $\text{Minor distance} / \text{Major distance} = 0$ ). Τέλος η καμπυλότητα της κεντρογραμμής στο 1<sup>ο</sup> και 2<sup>ο</sup> AAA-μοντέλο υπολογίστηκε.

### Εμβιομηχανικές Παράμετροι

Για την ανάλυση των τάσεων ένα 3D πλέγμα κατασκευάσθηκε με τη χρήση του ICFM CFD

(ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA) και ο υπολογισμός των τάσεων έγινε με το ANSYS 12.0 Workbench (ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA). Για το αρτηριακό τοίχωμα και τον θρόμβο ένα, neo-Hookean υπερελαστικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε λαμβάνοντας υπόψιν τις παρακάτω καταστατικές εξισώσεις αντίστοιχα:

$$W_{WALL} = \alpha(I - 3) + \beta(I - 3)^2, W_{ILT} = c_1(II - 3) + c_2(II - 3)^2$$

όπου  $\alpha = 0.174$  MPa και  $\beta = 1.881$  MPa [12],  $c_1 = c_2 = 0.026$  MPa [13], είναι οι ιδιότητες του υλικού,  $I, II$  είναι η πρώτη και δεύτερη σταθερά του τανιστή Left Cauchy-Green  $C$ ,  $J^2 = \det C$ . Το μοντέλο AAA φορτίστηκε με την αρτηριακή πίεση του ασθενούς. Το PWS (με βάση την εξίσωση von Mises) καταγράφηκε.

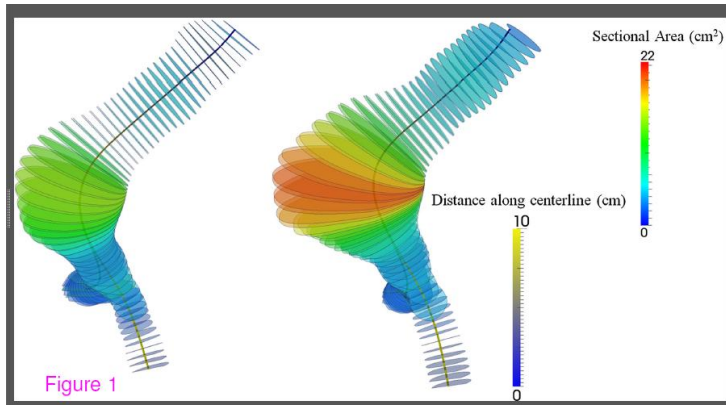
Επιπλέον η ανευρυσματική επιφάνεια που ήταν εκτεθειμένη σε υψηλή τοιχωματική τάση υπολογίστηκε. Για το σκοπό αυτό ένα όριο ορίστηκε για να προσδιοριστεί η υψηλή τάση. Η μέση φυσιολογική τάση υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας ένα ιδανικό μοντέλο υπονεφρικής αορτής διαμέτρου 20.9mm (μέση διάμετρος με βάση το φύλο και την ηλικία του ασθενούς) που φορτίστηκε με τη συστολική πίεση [14]. Αύξηση 100% θεωρήθηκε ότι ορίζει την υψηλή τοιχωματική τάση.

Με τη χρήση του open source software ParaView 3.14 (A. Henderson, ParaView Guide, A Parallel Visualization Application. Kitware Inc., 2007), το όριο αυτό εφαρμόστηκε ώστε να υπολογιστεί η επιφάνεια που υπόκειται σε υψηλές τάσεις. Τέλος με σκοπό να καταγραφεί η ανακατανομή των τοιχωματικών τάσεων από την μία φάση στην άλλη, η πρόσθια και η οπίσθια επιφάνεια του AAA διαχωρίστηκαν με βάση το επίπεδο z-γ των συντεταγμένων του αξονικού τομογράφου. Η πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια που υπόκειται σε υψηλές τάσεις τόσο στην αρχική όσο και στην τελική κατάσταση υπολογίστηκαν.

## Αποτελέσματα

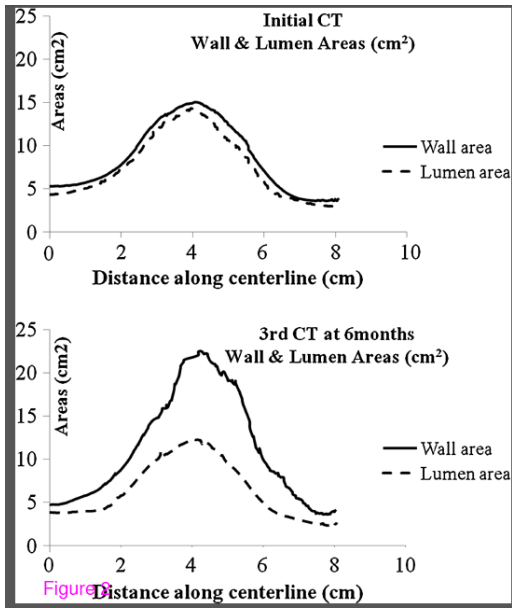
### Γεωμετρική διαμόρφωση του ανευρύσματος

Ο συνολικός ανευρυσματικός όγκος αυξήθηκε από 85ml σε 120ml. Η αύξηση αυτή αντανακλά την εναπόθεση του ενδοαυλικού θρόμβου αφού ο όγκος του αυλού παρέμεινε σταθερός (72ml στην πρώτη και 71ml στη δεύτερη CT) ενώ ο όγκος του θρόμβου αυξήθηκε από 14ml σε 50ml. Για να εξετάσουμε τον τρόπο αύξησης του AAA στο χρόνο χωρίσαμε την ανευρυσματική επιφάνεια σε κάθετες τομές. Στο σημείο της μέγιστης διαμέτρου η επιφάνεια της αντίστοιχη κάθετης τομής του ανευρύσματος αυξήθηκε από  $15.0 \text{ cm}^2$  σε  $22.5 \text{ cm}^2$ . Την ίδια στιγμή η επιφάνεια του αυλού στο ίδιο σημείο παρουσίασε ελαφρά μείωση (από  $14.3 \text{ cm}^2$  σε  $12.4 \text{ cm}^2$ ) ενώ αυτή του θρόμβου εμφάνισε αξιοσημείωτη αύξηση (από  $0.7 \text{ cm}^2$  σε  $10.1 \text{ cm}^2$ ) (Εικόνα 1).



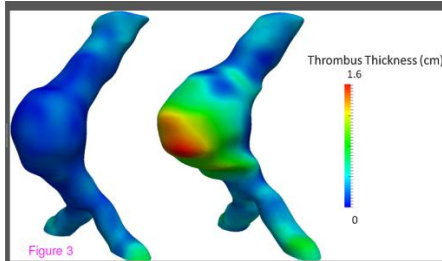
Εικόνα 1: Παρουσιάζεται η εξαγωγή κάθετων στην κεντρογραμμή τομών με μεσοδιαστήματα 1 mm καθώς και η επιφάνεια (εμβαδόν) διατομής σε χρωματική κλίμακα.

Οι μέγιστες τιμές επιφάνειας στις προαναφερθείσες κάθετες τομές εμφανίστηκαν σε σταθερή απόσταση από τον αορτικό διχασμό και στα 2 AAA μοντέλα, η οποία είναι 4cm (Εικόνα 2).



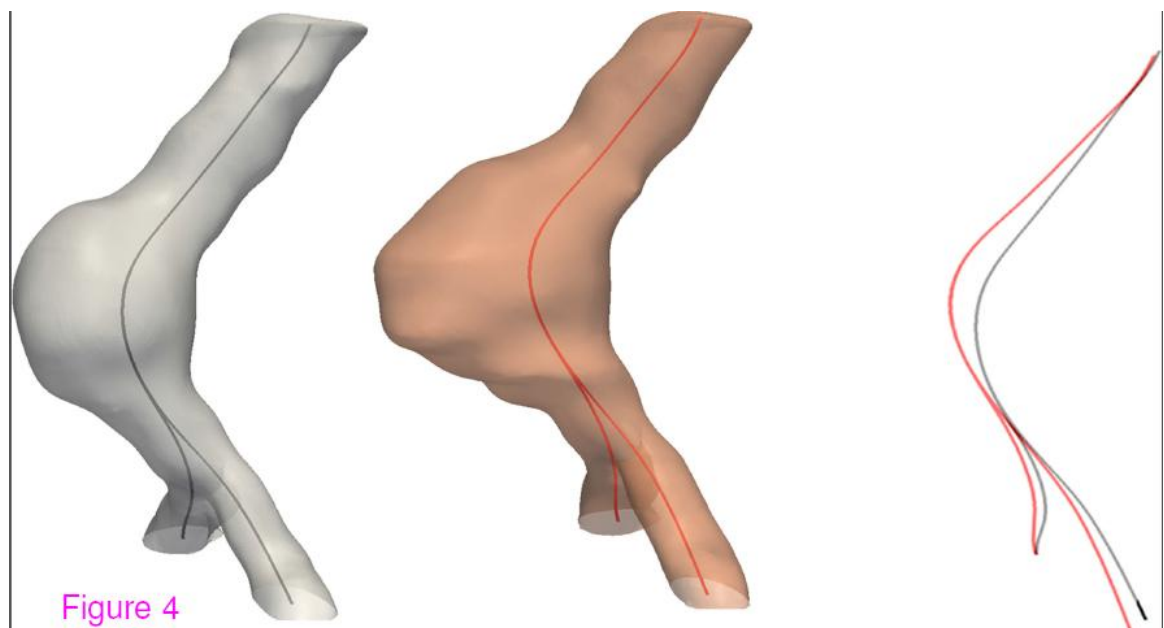
Εικόνα 2: Γραφική αναπαράσταση της επιφάνειας διατομής σε σχέση με την απόσταση από τον αορτικό διχασμό. Η μέγιστη διατομή παρατηρείται σε σταθερή απόσταση (4cm) από το διχασμό.

Το μέγιστο πάχος του θρόμβου αυξήθηκε από 0.3cm σε 1.6cm και αυτό συνέβη στο πρόσθιο τμήμα του ανευρύσματος όπως παρουσιάζεται στην (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Αναπαράσταση του πάχους του ενδοαυλικού θρόμβου σε χρωματική κλίμακα κατά την αρχική και τελική κατάσταση.

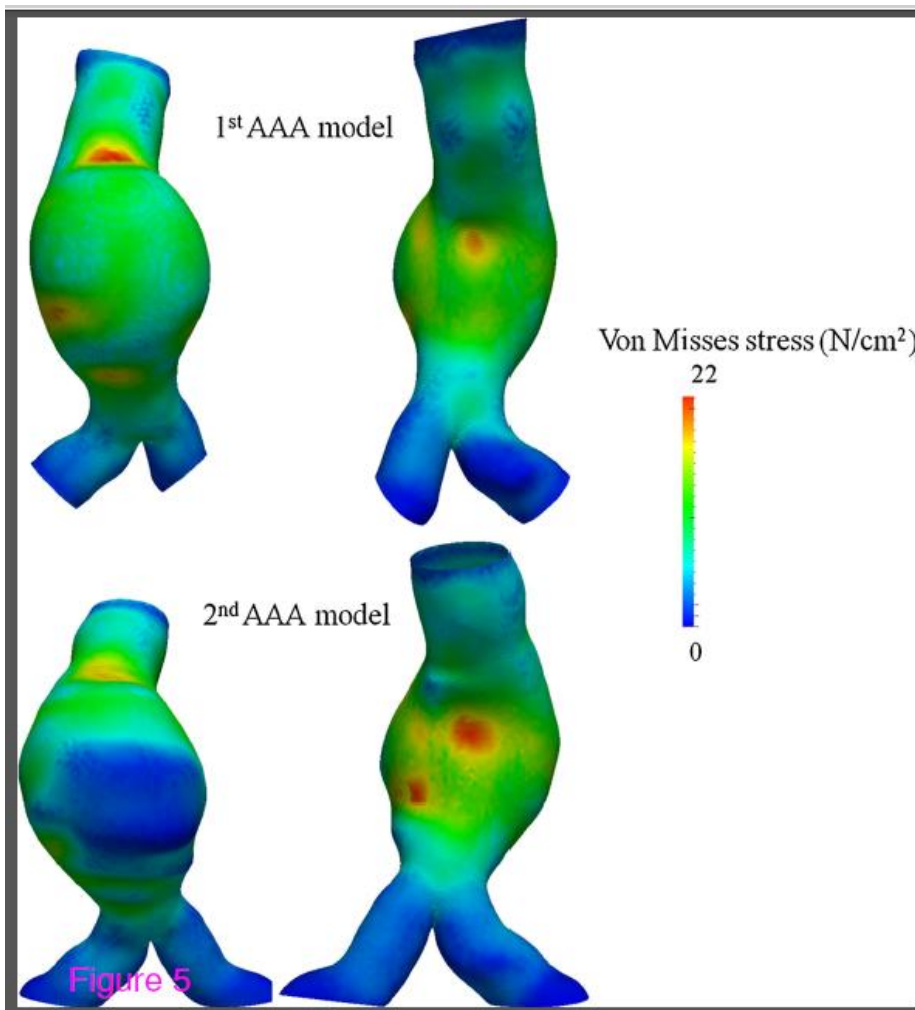
Ο EI στην αρχική κατάσταση ήταν 0.2 ενώ στην τελική ήταν 0.6 κάτι που δείχνει την έκκεντρη αναπόθεση του θρόμβου με την πάροδο του χρόνου. Η μέγιστη καμπυλότητα της κεντρογραμμής αυξήθηκε από  $0.4 \text{ cm}^{-1}$  σε  $0.5 \text{ cm}^{-1}$ , δείχνοντας μια ασύμμετρη διόγκωση του ανευρύσματος προς τα εμπρός (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Η μεταβολή της καμπυλότητας της κεντρογραμμής δείχνει μια προβολή του ανευρύσματος προς τα εμπρός με την πάροδο του χρόνου.

### Εμβιομηχανικές παράμετροι

Η τιμή του PWS πρακτικά παρέμεινε σταθερή ( $22 \text{ N/cm}^2$  αρχικά και  $21 \text{ N/cm}^2$  τελικά). Η κατανομή των τάσεων και για τα 2 AAA μοντέλα φαίνεται στην **Εικόνα 5**. Η μέση τάση στην φυσιολογική αορτή υπολογίσθηκε σε  $10 \text{ N/cm}^2$  οπότε ένα όριο  $20 \text{ N/cm}^2$  χρησιμοποιήθηκε για να ορίσουμε τις υψηλές τάσεις. Η επιφάνεια του ανευρύσματος που υπόκειται σε υψηλές τάσεις δεν μεταβλήθηκε σημαντικά αφού αρχικά ήταν  $9.9 \text{ cm}^2$  ενώ τελικά υπολογίσθηκε  $9.7 \text{ cm}^2$ . Από την άλλη, παρατηρήθηκε μια αξιοσημείωτη μεταβολή της κατανομής των τάσεων στην πορεία του χρόνου. Συγκεκριμένα ενώ οι υψηλές τάσεις αρχικά εντοπιζόνταν στο πρόσθιο τοίχωμα και τον αυχένα του ανευρύσματος, στο 2ο μοντέλο συγκεντρώνονται αποκλειστικά στο οπίσθιο τοίχωμα. Έτσι, η συνολική οπίσθια επιφάνεια του ανευρύσματος που υπόκειται σε υψηλές τάσεις από  $0 \text{ cm}^2$  που ήταν αρχικά και έγινε  $9.7 \text{ cm}^2$  τελικά.



Εικόνα 5: Ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της τιμής του PWS κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, υπήρξε μια σημαντική ανακατανομή των τάσεων εις βάρος του οπίσθιου τοιχώματος.

## Συζήτηση

Σε αυτήν την μελέτη παρουσιάζουμε μια πολύ σπάνια περίπτωση ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής το οποίο παρουσιάζει εξαιρετικά ταχεία αύξηση του μεγέθους του η οποία προσδιορίστηκε σε 1cm σε 6μήνες παρακολούθησης οπότε και υπεβλήθη σε χειρουργική αποκατάσταση για να αποφευχθεί ο κίνδυνος ρήξης. **[3,15]** Όμοια με τα περισσότερα AAA που παρουσιάζουν η οποία αφορά το πρόσθιο τμήμα του σάκου, η αύξηση ήταν προς τα εμπρός και στην παρούσα περίπτωση. **[16]** Ένα ενδιαφέρον εύρημα της ανάλυσης ήταν το γεγονός της μη μεταβολής τις τιμές του PWS από την αρχική στην τελική κατάσταση, κάτι που έρχεται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ PWS και ρυθμού αύξησης. **[17]** Επιπλέον η επιφάνεια του ανευρύσματος η οποία υπόκειται σε υψηλές τάσεις ομοίως παρέμεινε πρακτικά σταθερή μεταξύ αρχικής και τελικής κατάστασης. Από την άλλη υπήρξε μια αξιοσημείωτη μεταβολή της κατανομής των τοιχωματικών τάσεων με την πάροδο του χρόνου. Συγκεκριμένα αρχικά η περιοχή του ανευρύσματος η οποία παρουσίαζε υψηλές τάσεις εντοπιζόταν στο πρόσθιο τοίχωμα του σάκου και στον αυχένα, περιοχές όπου η ρήξη είναι πολύ σπάνια σύμφωνα με δεδομένα νεκροτομικών μελετών. **[18,19]** Αντίθετα μετά την πάροδο 6 μηνών οι υψηλές τάσεις είχαν συγκεντρωθεί στο οπίσθιο αρτηριακό τοίχωμα όπου είναι και η θέση της ρήξης στην πλειοψηφία των ραγέντων ανευρυσμάτων. Υποθέτουμε ότι η αύξηση της επιφάνειας στο οπίσθιο τοίχωμα η οποία είναι εκτεθειμένη σε υψηλές τοιχωματικές τάσεις ενδεχόμενα αυξάνει τον κίνδυνο ρήξης. Το οπίσθιο τοίχωμα φαίνεται ότι είναι περισσότερο λεπτό και λιγότερο ανένδοτο από το πρόσθιο κάτι που πιθανόν σχετίζεται με μειωμένη μηχανική αντοχή. Το παραπάνω συμβαδίζει με τα αποτελέσματα παθολογοανατομικών μελετών που δείχνουν ότι η ρήξη συνήθως συμβαίνει στο οπίσθιο τοίχωμα του ανευρυσματικού σάκου. **[18-21]** Επιπλέον όπως προτείνουν οι Mower et al τα vasa vasorum σε περιοχές αυξημένης τάσης μπορεί να συμπιέζονται οπότε και η παροχή O<sub>2</sub> και θρεπτικών συστατικών στο αρτηριακό τοίχωμα παρεμποδίζεται. **[22]** Αυτό ενδεχόμενα προκαλεί εξασθένηση του τοιχώματος και επηρεάζει την εξέλιξη του ανευρύσματος.

Φυσικά ο υπολογισμός των τοιχωματικών τάσεων επί του παρόντος δεν είναι άμεσα διαθέσιμος για χρήση στην κλινική πράξη. Επομένως θα ήταν πιο πρακτικό να προσδιοριστούν εύκολα μετρήσιμοι μορφομετρικοί παράγοντες οι οποίοι θα μπορούσαν έμμεσα να καταδείξουν την ανακατανομή των τάσεων στη διάρκεια της παρακολούθησης των ανευρυσμάτων. Ένας τέτοιος δείκτης θα μπορούσε να είναι η καμπυλότητα της κεντρογραμμής η οποία έχει φανεί από προηγούμενες μελέτες ότι έχει σημαντική επίδραση στις τάσεις που ασκούνται στο αρτηριακό τοίχωμα συνήθως καταπονώντας περισσότερο την οπίσθια επιφάνεια. **[7,23]** Επιπλέον ο ενδοαυλικός θρόμβος έχει φανεί ότι παίζει ρόλο εμβιομηχανικού μαξιλαριού, αποσβένοντας μέρος των τάσεων που φθάνουν στο αρτηριακό τοίχωμα. **[13]** Η έκκεντρη κατανομή του θρόμβου εντός του ανευρυσματικού σάκου μπορεί σύμφωνα και με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης να υποδεικνύει την ανομοιόμορφη ανακατανομή των τοιχωματικών τάσεων εις βάρος του οπίσθιου τοιχώματος. Ένα μέτρο ώστε να ποσοτικοποιηθεί το παραπάνω είναι ο EI που προτείνουμε, και ο οποίος είναι ένας δείκτης εύκολα προσβάσιμος στον κλινικό γιατρό αφού μπορεί να υπολογισθεί από 2-διάστατες τομές CT αγγειογραφίας χωρίς την ανάγκη 3-διάστατης ανασύνθεσης και πολύπλοκων υπολογισμών τάσεων.

## Συμπέρασμα

Κατά την ανάλυση μιας περίπτωσης AAA που παρουσιάζει έναν ασυνήθιστα ταχύ ρυθμό αύξησης παρατηρήθηκε διόγκωση του ανευρύσματος προς τα εμπρός και έκκεντρη εναπόθεση του ενδοαυλικού θρόμβου. Αυτά οδήγησαν σε μια αξιοσημείωτη ανακατανομή των τοιχωματικών τάσεων εις βάρος του οπίσθιου τοιχώματος του σάκου, το οποίο είναι και η περισσότερο συχνή θέση της ρήξης. Τέτοιου είδους πληροφορίες είναι χρήσιμες για την εξέταση των παραγόντων που δημιουργούν αυξημένο κίνδυνο ρήξης και στον καθορισμό της φυσικής ιστορίας των ανευρυσμάτων

## Βιβλιογραφία

1. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD: Deaths: final data for 2004. *National Vital Stat Rep* 2007, 55:1–119.
2. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD: A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002, 89:714–730.
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, ACC/AHA 2005: Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006, 113:463–654.
4. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT: Participants UKSAT: Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004, 110:16–21.
5. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen KH: Rupture in small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1998, 28:884–888.
6. Vorp DA: Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *J Biomech* 2007, 40:1887–1902.
7. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW: Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg* 1998, 27:632–639.
8. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE: In vivo analysis



- of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg* 2002, 36:589–597.
9. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE: Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg* 2003, 37:724–732.
  10. Venkatasubramaniam AK, Fagan MJ, Mehta T, Mylankal KJ, Ray B, Kuhan G, Chetter IC, McCollum PT: A comparative study of aortic wall stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Surg* 2004, 28:168–176.
  11. Stonebridge PA, Draper T, Kelman J, Howlett J, Allan PL, Prescott R, Ruckley CV: Growth rate of infrarenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, 11:70–73.
  12. Raghavan ML, Vorp DA: Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *J Biomech* 2000, 33:475–482.
  13. Wang DH, Makaroun M, Webster MW, Vorp DA: Mechanical properties and microstructure of intraluminal thrombus from abdominal aortic aneurysm. *J Biomech Eng* 2001, 123:536–539.
  14. Johnston KW, Ruitherford RB, Tilson MD, Shah MD, Hollier L, Stanley JC: Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991, 13:444–450.
  15. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B: The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg* 2003, 37:280–284.
  16. Cronin P, Upchurch GR Jr, Patel HJ, Deeb GM, Kelly AM, Williams DM: Asymmetric expansion of aortic aneurysms on computed tomography imaging. *J Vasc Surg* 2013, 57:390–398.
  17. Speelman L, Hellenthal FA, Pulinx B, Bosboom EMH, Breeuwer M, van Sambeek MR, van de Vosse FN, Jacobs MJ, Wodzig WKWH, Schurink GWH: The influence of wall stress on AAA growth and biomarkers. *Eur J Vasc Surg* 2010, 39:410–416.
  18. da Silva S, Rodrigues AJ, Magalhaes Castro de Tolosa E, Villas Boas do Prado G, Nakamoto JC: Morphology and diameter of infrarenal aortic aneurysms: a prospective autopsy study. *Cardiovasc Surg* 2000, 8:526–532.
  19. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW: Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation* 1977, 56:161–164.
  20. Thubrikar MJ, Labrosse M, Robicsek F, Al-Soudi J, Fowler B: Mechanical properties of abdominal aortic aneurysm wall. *J Med Eng Technol* 2001, 25:133–142.
  21. Raghavan ML, Kratzberg J, de Tolosa EMC: Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysms. *J Biomech* 2006, 39:3010–3016.
  22. Mower WR, Baraff LJ, Sneyd J: Stress distributions in vascular aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture. *J Surg Res* 1993, 55:155–161.
  23. Giannoglou G, Giannakoulas G, Soulis J, Chatzizisis Y, Perdikides T, Melas N,

Parcharidis G, Louridas G: Predicting the risk of rupture of abdominal aortic aneurysms by utilizing various geometrical parameters: revisiting the diameter criterion. *Angiology* 2006, 57:487–494.

# Κεφάλαιο 10ο - Κατανομή της παραμόρφωσης και της διατασιμότητας κατά μήκος της κοιλιακής αορτής όταν υπάρχει ανευρυσματική διάταση

---

## Εισαγωγή

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια, στην προσπάθεια προσδιορισμού παραγόντων που σχετίζονται με τον κίνδυνο ρήξης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής πέρα και πάνω από το καθολικό κριτήριο της μέγιστης διαμέτρου, έντονο ενδιαφέρον υπάρχει για τις εμβιομηχανικές παραμέτρους. Η ανευρυσματική νόσος είναι βασικά μια εκφυλιστική διαδικασία η οποία επηρεάζει το αρτηριακό τοίχωμα με αποτέλεσμα την απώλεια της δομικής του ακεραιότητας. Συνεπώς η απώλεια της ελαστικής και η αποδόμηση του κολλαγόνου που συνοδεύουν τη δημιουργία και την εξέλιξη των ανευρυσμάτων, φαίνεται ότι σχετίζονται με την μεταβολή των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος και τη μείωση της αντοχής του. [1,2] Επιπλέον τα αποτελέσματα *ex vivo* μηχανικής δοκιμασίας ανευρυσματικού ιστού δείχνουν μια θετική συσχέτιση της ανενδοτότητας του αρτηριακού τοιχώματος με την αντοχή του, προτείνοντας ότι μείωση της ανενδοτότητας (ή αύξηση της διατασιμότητας) πιθανά υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο ρήξης. [3,4] Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι ο προσδιορισμός των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος έχει μεγάλη σημασία στην καταγραφή και ερμηνεία της απώλειας της δομικής του ακεραιότητας και την εξατομικευμένη πρόβλεψη του κινδύνου ρήξης.

Η πρόσφατη πρόοδος που έχει συντελεστεί στις μεθόδους ιατρικής απεικόνισης και συγκεκριμένα η χρήση της ηλεκτροκαρδιογραφικά καθοδηγούμενης CT (ectrocardiographically-gated computed tomography - ECG-gated CT) έχει επιτρέψει την καταγραφή της παλμικής κίνησης του αρτηριακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Με τη χρήση τέτοιων μεθόδων οι περιοχικές μηχανικές ιδιότητες της αορτής θα μπορούσαν να εκτιμηθούν *in vivo*. [5] Εφόσον προηγούμενες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει US έχουν δείξει ότι μια αύξηση της διατασιμότητας του ανευρύσματος στο χρόνο πιθανά σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης, η αξιοποίηση των σύγχρονων προηγμένων απεικονιστικών μεθόδων αναμένεται να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες που θα συμβάλλουν στην εξατομικευμένη πρόβλεψη της ρήξης. [6] Προηγούμενες μελέτες έχουν υπολογίσει τις μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος, μη-επεμβατικά, με τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων. Αυτές είτε καταγράφουν την αλλαγή της επιφάνειας μιας τομής κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου, είτε την μεταβολή του ανευρυσματικού όγκου και συσχετίζοντάς τα με την αρτηριακή πίεση υπολογίζουν τη

διατασιμότητα του αρτηριακού τοιχώματος. [7-9] Παρά την αξία των μετρήσεων αυτών, καμία από τις προ-αναφερόμενες μεθοδολογίες δεν παρέχει πληροφορίες για τη χωρική διακύμανση των μηχανικών ιδιοτήτων. [10]

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ECG-gated CT με σκοπό να καταγράψουμε την παραμόρφωση κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου και να εκτιμήσουμε τη διακύμανση της διατασιμότητας του αρτηριακού τοιχώματος και του ενδοαυλικού θρόμβου στην φυσιολογική και την ανευρυσματική αορτή σε μια προσπάθεια να ανιχνεύσουμε τις μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη δημιουργία και εξέλιξη των ανευρυσμάτων.

## Υλικό και Μέθοδος

### Πληθυσμός Μελέτης

Δέκα ασθενείς με AAA συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν διαγνωστεί με ανεύρυσμα και υπεβλήθησαν σε απεικόνιση στα πλαίσια της τακτικής τους παρακολούθησης. Τρεις ασθενείς στη συνέχεια υπεβλήθησαν σε χειρουργική αποκατάσταση του ανευρύσματος με βάση τις σύγχρονες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Η μέση ηλικία ήταν 71.7 έτη με εύρος από 59 έως 82. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (αναλογία 9:1). Η μέγιστη διάμετρος του ανευρύσματος ήκυμαινόταν από 32 mm έως 68 mm με μέση τιμή 49 mm. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και διαστάσεις των ανευρυσμάτων συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**.

### Πρωτόκολλο απεικόνισης

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε Multi-Detector ECG-gated CT. Η λήψη των εικόνων έγινε σε αξονικό τομογράφο Somatom Definition Flash, Dual source-Dual energy CT scanner (Siemens, Erlangen, Germany), πριν και μετά την ενδοφλέβια λήψη σκιαγραφικού μέσου με ηλεκτροκαρδιογραφικά καθοδηγούμενη ακολουθία. Το πάχος τομής ήταν 0.625 mm. Οι υπόλοιπες παράμετροι ήταν: image matrix size 512x512, temporal resolution was 83 ms, in plane spatial resolution was 0.33 mm, total effective dose 5.5 mSv στα 80 bpm. Δύο σειρές ECG-gated series αξονικών τομών καταγράφηκαν, μία στην μέγιστη συστολή και μια στην τελική διαστολή εντός του R-R διαστήματος. Μη επεμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με τη χρήση πιεσόμετρου έγινε στον ίδιο χρόνο.

### Επεξεργασία εικόνων

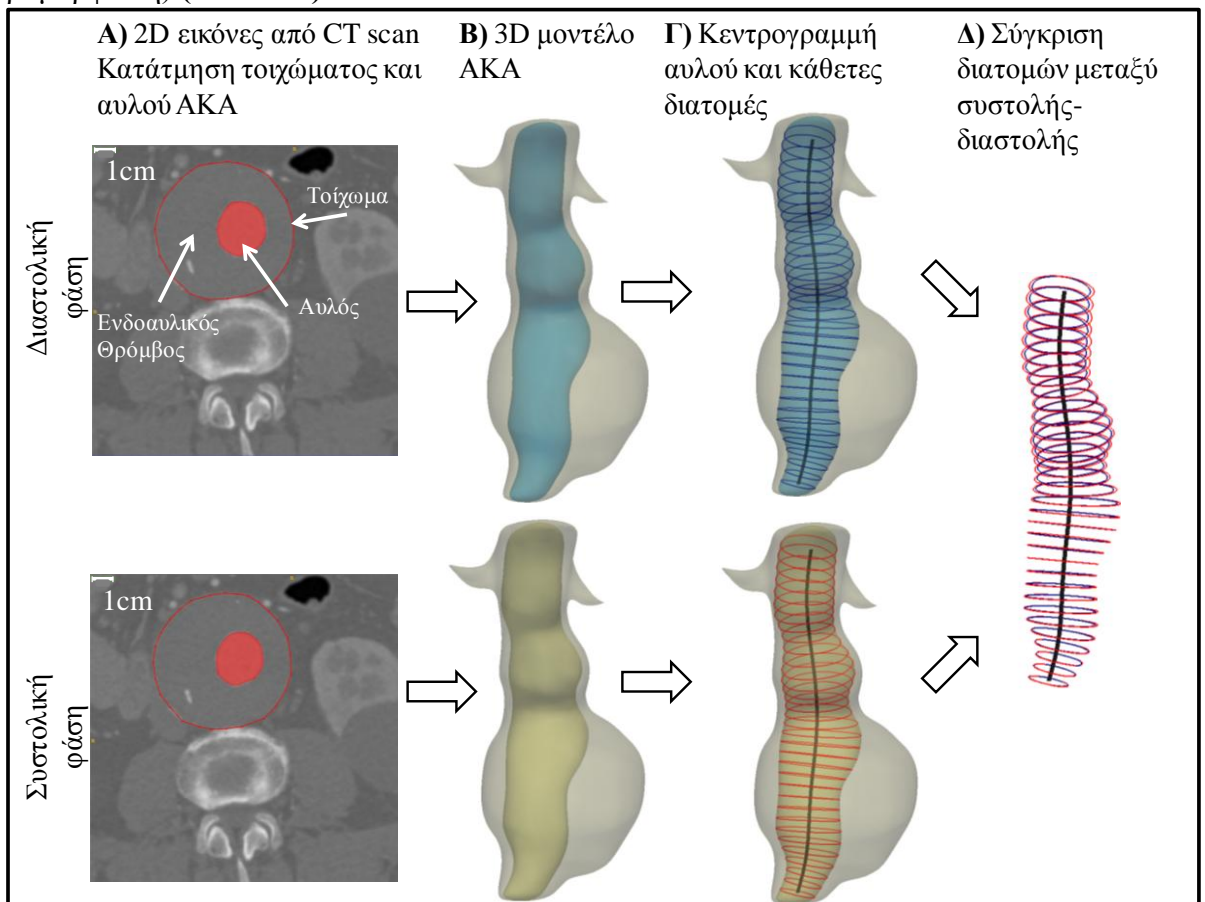
#### *Κατάτμηση και 3-διάστατη ανασύνθεση*

Η κατάτμηση και η 3-διάστατη ανασύνθεση των εικόνων έγινε με το γνωστό μας πια ΙTK-SNAP, ενώ η επεξεργασία των τελευταίων με το VMTK. Η διαδικασία αυτή έγινε τόσο για την μέγιστη συστολή όσο και για την τελική διαστολή. Κατά τη διάρκεια της κατάτμησης η αντίστοιχες τομές των δύο φάσεων του καρδιακού κύκλου τοποθετούνταν η μία δίπλα στην άλλη (blinded) ώστε να αποφευχθούν μικρές αναντιστοιχίες που κυρίως οφείλονταν σε παράπλευρα αγγεία ή ασβεστώσεις του αρτηριακού τοιχώματος. Η κατάτμηση περιελάμβανε το υπερνεφρικό τμήμα της κοιλιακής αορτής ώστε να υπάρχει καταγραφή πληροφορίας για ένα φαινομενικά υγιές τμήμα, έως τον αορτικό διχασμό. Λόγω του ενδοφλέβιου σκιαγραφικού η παλμική κίνηση του αληθούς αυλού ήταν δυνατό να καταγραφεί με ακρίβεια σε

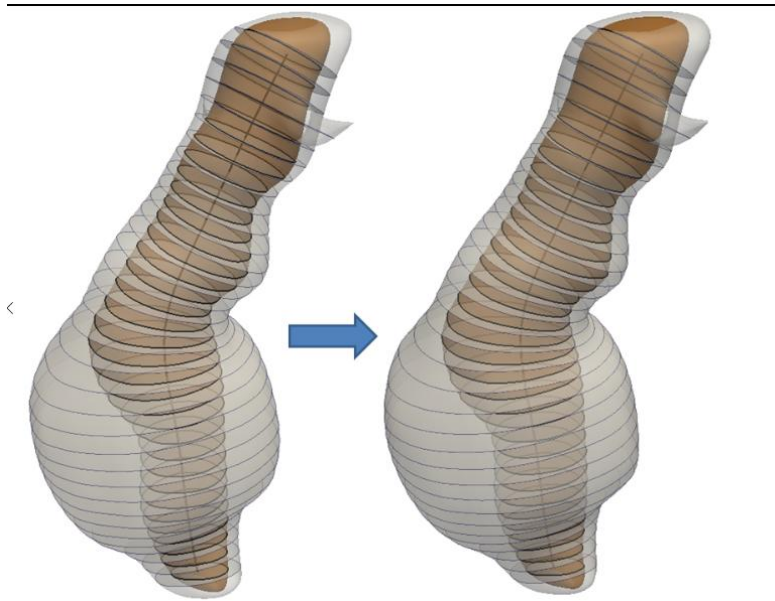
όλους τους ασθενείς. Από την άλλη όσον αφορά το εξωτερικό τοίχωμα του αγγείου, η παλμική κίνηση μπορούσε να καταγραφεί με ακρίβεια σε 6/10 ασθενείς ενώ στους υπόλοιπους υπήρχε σημαντική αβεβαιότητα. Συνεπώς 3-διάστατα AAA-μοντέλα κατασκευάστηκαν για τον αυλό σε μέγιστη συστολή (systolic-lumen) και τελική διαστολή (diastolic-lumen) και για το εξωτερικό τοίχωμα στην τελική διαστολή (diastolic-wall). Ανασύνθεση του εξωτερικού τοιχώματος κατά την μέγιστη συστολή έγινε για τις 6 περιπτώσεις όπου αυτή μπορούσε να γίνει με ακρίβεια (systolic-wall).

*Εξαγωγή των κεντρογραμμών και εκτίμηση των γεωμετρικών παραμέτρων*

Σε όλα τα 3-διάστατα AAA-μοντέλα έγινε εξαγωγή της κεντρογραμμής του αυλού και με βάση αυτήν η επιφάνεια του ανευρύσματος χωρίστηκε σε κάθετες τομές σε διαστήματα 1mm. Σε κάθε μία από τις τομές αυτές αντιστοιχεί ένας αύξων αριθμός που χρησιμοποιήθηκε για την αντιστοίχιση των τομών των διαφορετικών φάσεων του καρδιακού κύκλου μεταξύ τους και τη σύγκριση της επιφάνειας τους (παραμόρφωση) (**Εικόνα 1**).



Εικόνα 1: Παρουσιάζεται η διαδικασία της κατάτμησης, της δημιουργίας 3-διάστατων μοντέλων και η σύγκριση τομή προς τομή μεταξύ μέγιστης συστολής και τελικής διαστολής για τον αιματούμενο αυλό και το εξωτερικό τοίχωμα του αγγείου.



Όσον αφορά στην εξωτερική επιφάνεια του ανευρύσματος, επιπλέον η μέγιστη διάμετρος της κάθε τομής επίσης καταγράφηκε. Η επιφάνεια του ενδοαυλικού θρόμβου υπολογίστηκε αφαιρώντας σε κάθε τομή την επιφάνεια του αυλού από την αντίστοιχη του εξωτερικού τοιχώματος.

#### Προσδιορισμός των περιοχών ενδιαφέροντος

Δύο περιοχές ορίστηκαν με βάση την αλλαγή της διαμέτρου του αγγείου. Η πρώτη ήταν η μη-ανευρυσματική αορτή (non aneurysmal aorta – NAA) όπου η διάμετρος δεν άλλαξε σημαντικά κατά μήκος του αγγείου ενώ η δεύτερη ήταν η ανευρυσματική αορτή όπου η διάμετρος αυξανόταν σημαντικά με την απόσταση, η οποία και κατέληγε στον αορτικό διχασμό.

#### Ποσοτικοποίηση της παραμόρφωσης και της διατασιμότητας

Με σκοπό να καταγράψουμε την κατανομή της παραμόρφωσης της αορτής κατά μήκος του υγιούς και του ανευρυσματικού τμήματός της, η σχετική αλλαγή της επιφάνειας (relative area change - RAC) τόσο για τον αυλό όσο και για το εξωτερικό αρτηριακό τοίχωμα υπολογίστηκε για όλες τις κάθετες τομές που απαρτίζουν το ανεύρυσμα με βάση την εξίσωση (Eq. 1):

$$RAC = \frac{Area_{Systole} - Area_{Diastole}}{Area_{Diastole}} \quad \text{Equation 1}$$

Για όλους του ασθενείς καταγράφηκαν οι μέσες τιμές των  $RAC_{Wall}$ ,  $RAC_{Lumen}$  και  $RAC_{NAA}$ .

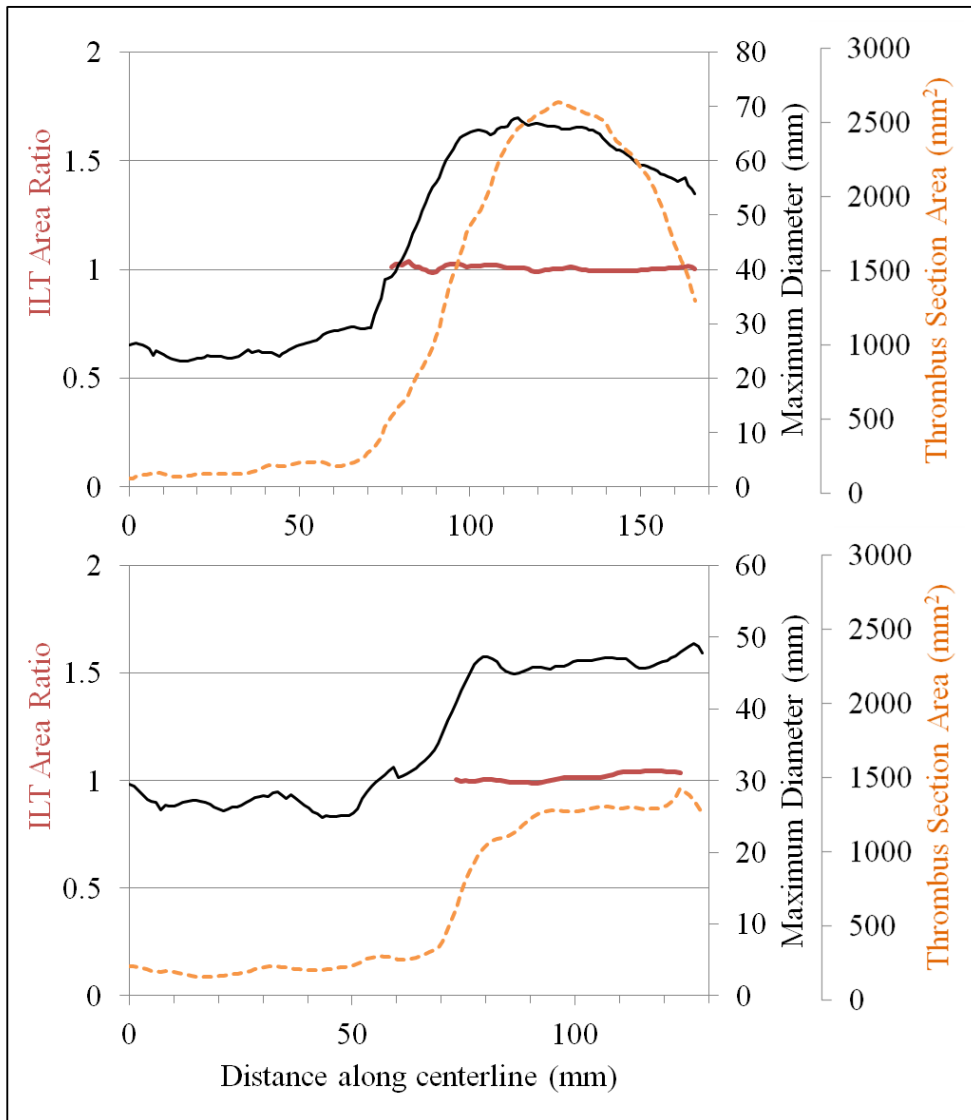
Για να παρακάμψουμε την αβεβαιότητα στην κατάτμηση του εξωτερικού αγγειακού τοιχώματος για τις 4 περιπτώσεις όπου δεν υπήρχε σαφής διαφοροποίηση από τους περιβάλλοντες ιστούς, η παραμόρφωση του τοιχώματος εκτιμήθηκε έμμεσα από την παραμόρφωση του αυλού. Συγκεκριμένα υποθέτοντας ότι ο ενδοαυλικός θρόμβος είναι ασυμπίεστος η αλλαγή της επιφάνειας του αυλού προσεγγίζει αυτήν του αρτηριακού τοιχώματος σύμφωνα με την εξίσωση (Eq. 2):

$$T_s = T_d \Rightarrow W_s - L_s = W_d - L_d \Rightarrow W_s - W_d = L_s - L_d$$

Equation 2

(thrombus area, wall area,  $L$  = lumen area, systole,  $d$  = diastole)

Η ασυμπίεστικότητα του θρόμβου έχει τεκμηριωθεί με προηγούμενες παθολογοανατομικές και απεικονιστικές μεθόδους και χρησιμοποιείται ευρέως κατά τη διάρκεια του υπολογισμού των τοιχωματικών τάσεων που ασκούνται στα ανευρύσματα. [11-13] Επιπλέον αυτό επιβεβαιώθηκε και στους δικούς μας ασθενείς συγκρίνοντας της επιφάνειες του θρόμβου σε συστολή και διαστολή στους ασθενείς με σαφή κατάτμηση του αυλού και του εξωτερικού τοιχώματος και στις δύο φάσεις του καρδιακού κύκλου (Εικόνα 2). [14]



Εικόνα 2: Η επιφάνεια του θρόμβου μένει σταθερή κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου (ILT Area Ratio= DiastolicArea/SystolicArea).

Επιπλέον με την ταυτόχρονη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης η διατασιμότητα  $D$  υπολογίσθηκε. Αυτή ορίζεται ως η σχετική αλλαγή της επιφάνειας της κάθε τομής από την τελική διαστολή έως την μέγιστη συστολή, διαιρεμένη με την πίεση που

προκάλεσε αυτήν την αλλαγή (Eq.3). [15,16]

$$D = \frac{\text{Area}_{\text{Systole}} - \text{Area}_{\text{Diastole}}}{\text{Area}_{\text{Diastole}} * \Delta P} = \frac{RAC}{\Delta P} \quad \text{Equation 3}$$

Εφόσον η πίεση παλμού που ασκείται στο αρτηριακό τοίχωμα της NAA και στην εσωτερική επιφάνεια του θρόμβου στο AAA είναι η φόρτιση που προκαλεί την παραμόρφωση του αγγείου, χρησιμοποιήσαμε την καταγραφή της πίεσης μαζί με τα δεδομένα παραμόρφωσης ώστε να υπολογίσουμε τη διατασιμότητα της NAA και αυτήν του AAA που αφορά το σύμπλοκο αρτηριακού τοιχώματος και ενδοαυλικού θρόμβου ( $D_{NAA}$  and  $D_{AAA}$  αντίστοιχα). Εφόσον η φόρτιση που δέχεται το αρτηριακό τοίχωμα στο σημείο του ανευρύσματος απορροφάται/μειώνεται λόγω της παρουσίας του θρόμβου, η διατασιμότητα μόνο του ανευρυσματικού τοιχώματος δεν μπορεί να υπολογισθεί αξιόπιστα με τη χρήση της πίεσης σφυγμού.

Τέλος η κανονικοποιημένη διατασιμότητα ( $D_{NORM}$ ), που ορίστηκε ως ο λόγος μεταξύ της διατασιμότητας του AAA και αυτής της NAA χρησιμοποιήθηκε ώστε να εξαλειφθεί τυχόν αβεβαιότητα λόγω της μη-επεμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (Eq. 4).

$$D_{NORM} = \frac{D_{AAA}}{D_{NAA}} = \frac{RAC_{Lumen}/\Delta P}{RAC_{NAA}/\Delta P} = \frac{RAC_{Lumen}}{RAC_{NAA}} \quad \text{Equation 4}$$

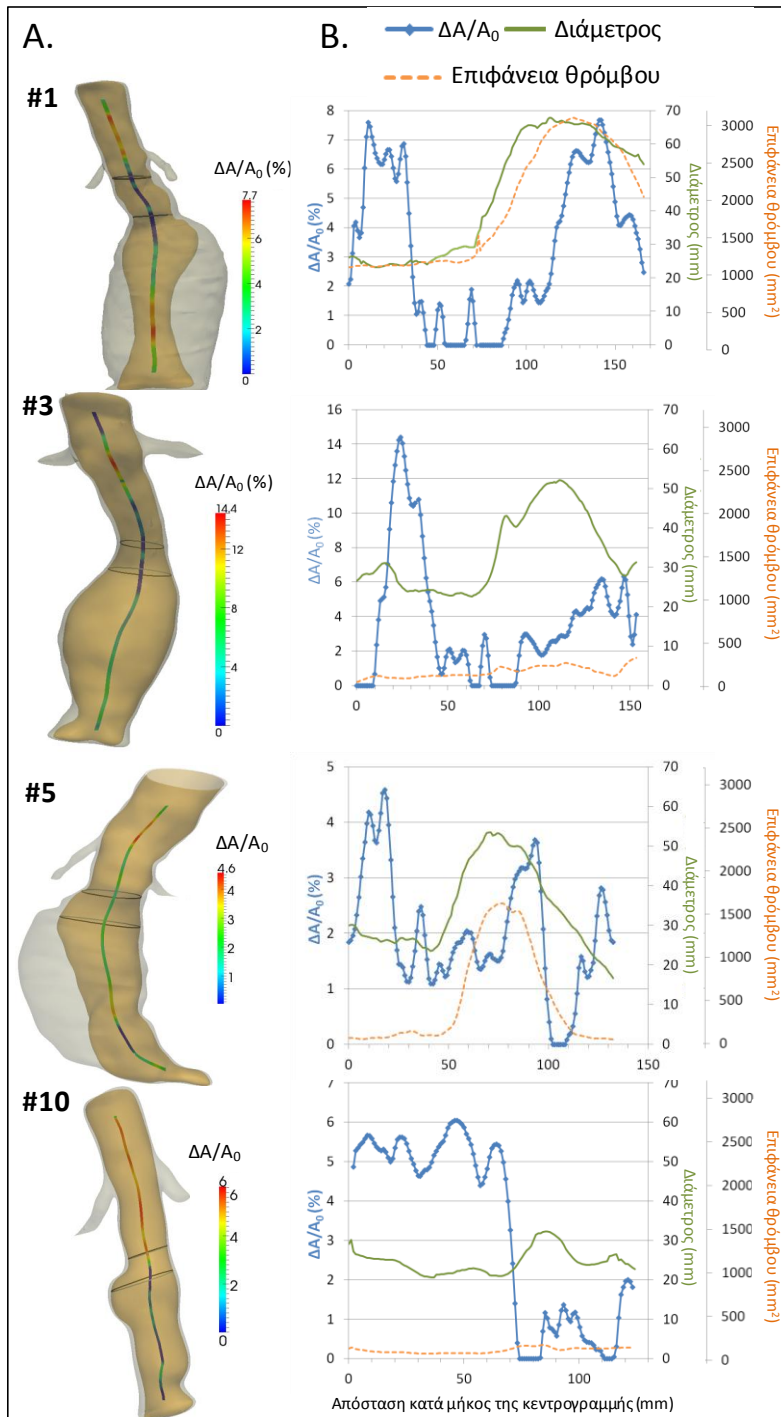
#### Στατιστική επεξεργασία

Για τις ακόλουθες παραμέτρους:  $RAC_{NAA}$ ,  $RAC_{Wall}$ ,  $RAC_{Lumen}$ ,  $D_{NAA}$ ,  $D_{AAA}$ ,  $D_{NORM}$ , η μέση τιμή και το εύρος υπολογίσθηκαν. Η στατιστική σημαντικότητα τυχόν διαφορών εξετάστηκε με το Wilcoxon-rank sum test. Επιπλέον αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ  $D_{NORM}$  και μέγιστης διαμέτρου του ανευρύσματος καθώς και της επιφάνειας που καταλαμβάνεται από τον ενδοαυλικό θρόμβο (Spearman's rho test).

## Αποτελέσματα

Η καταγραφή της διακύμανσης της παραμόρφωσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου καθ' όλο το μήκος της κοιλιακής αορτής είναι εφικτή με τη χρήση της ECG-gated CT. Χαρακτηριστικές περιπτώσεις παρουσιάζονται στην **Εικόνα 3**.

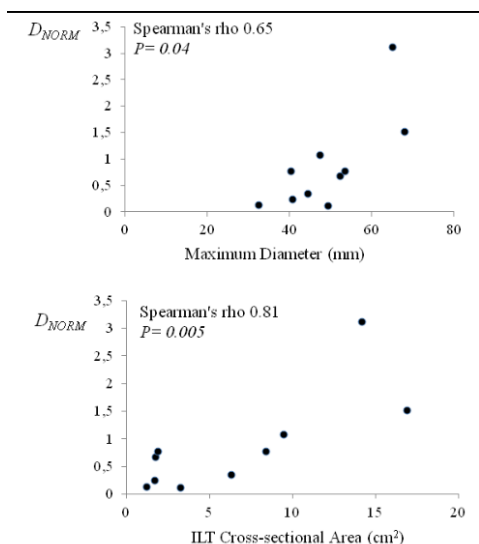




Εικόνα 3: Καταγραφή της παραμόρφωσης κατά μήκος της κοιλιακής αρτηρίας σε 4 ασθενείς.

Σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε μειωμένη παραμόρφωση του τοιχώματος του AAA σε σχέση με την NAA ενώ η παλμική κίνηση του αυλού προσέγγιζε αυτήν της φυσιολογικής αρτηρίας. Συγκεκριμένα η  $RAC_{Wall}$  ήταν 0.7% (0.3-2.1%), η  $RAC_{Lumen}$  1.8% (0.5-3.4%) και η  $RAC_{NAA}$  2.8% (0.9-4.8%). Στατιστικά σημαντική ήταν η διαφορά μεταξύ  $RAC_{Wall}$  και  $RAC_{Lumen}$  ( $P=0.007$ ) καθώς και  $RAC_{Wall}$  και  $RAC_{NAA}$  ( $P=0.005$ ). Η διαφορά μεταξύ  $RAC_{NAA}$  και  $RAC_{Lumen}$  δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.12$ ).

$H D_{NAA}$  ήταν  $0.43 (0.16 - 0.83) \cdot 10^{-5} \text{ Pa}^{-1}$  ενώ η  $D_{AAA}$  ήταν  $0.30 (0.05 - 0.64) \cdot 10^{-5} \text{ Pa}^{-1}$ . Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.12$ ). Η  $D_{NORM}$  ήταν  $0.73 (0.1-3.1)$ . Στη συνέχεια διερευνήθηκε εάν αυτή η μεταβλητή σχετίζεται με την μέγιστη διάμετρο και το περιεχόμενο του ενδοαυλικού θρόμβου. Προέκυψε ισχυρή συσχέτιση της  $D_{NORM}$  με το μέγεθος του ανευρύσματος (Spearman's rho 0.65,  $P=0.04$ ) και την μέση επιφάνεια του θρόμβου (Spearman's rho 0.81,  $P=0.005$ ) που ήταν στατιστικά σημαντική (**Εικόνα 5**).



Εικόνα 5: Βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ  $D_{norm}$  και μέγιστης διαμέτρου, επιφάνεια ενδοαυλικού θρόμβου.

Τα παραπάνω συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**.

Patient	$RAC_{NAA}$	$RAC_{Lumen}$	$RAC_{Wall}$	$D_{NAA}$ ( $\text{Pa}^{-1} \cdot 10^{-5}$ )	$D_{AAA}$ ( $\text{Pa}^{-1} \cdot 10^{-5}$ )	$D_{NORM}$
#1	2.2%	3.4%	0.5%	0.39	0.59	1.5
#2	1.6%	1.7%	0.5%	0.20	0.22	1.1
#3	3.7%	2.5%	2.1%	0.59	0.40	0.7
#4	2.2%	1.7%	0.8%	0.42	0.32	0.8
#5	0.9%	2.8%	0.9%	0.16	0.49	3.1
#6	4.8%	1.7%	0.8%	0.72	0.25	0.4
#7	2.8%	2.2%	1.7%	0.81	0.64	0.8
#8	4.4%	0.6%	0.5%	0.83	0.11	0.1
#9	3.9%	0.5%	0.3%	0.39	0.05	0.1
#10	2.3%	0.6%	0.3%	0.42	0.10	0.3
<b>MEDIAN</b>	<b>2.9%#</b>	<b>1.8%*</b>	<b>0.7%*#</b>	<b>0.43</b>	<b>0.30</b>	<b>0.73</b>

\*Difference between  $RAC_{Wall}$  and  $RAC_{Lumen}$  was statistical significant ( $P=0.007$ )

# Difference between  $RAC_{Wall}$  and  $RAC_{NAA}$  was statistical significant ( $P=0.005$ )

## Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί με τη χρήση σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων να καταγράψει την παραμόρφωση της φυσιολογικής και της ανευρυσματικής κοιλιακής αορτής κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Με τη χρήση τέτοιων μεθόδων ενδεχόμενα είναι εφικτός ο προσδιορισμός των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος *in vivo* με τη χρήση μη-επεμβατικών μεθόδων. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η παραμόρφωση του τοιχώματος του ανευρύσματος είναι σημαντικά μικρότερη από αυτήν του αληθούς αυλού και της παρακείμενης φυσιολογικής κοιλιακής αορτής. Δύο είναι οι παράγοντες που πιθανά σχετίζονται με αυτό το φαινόμενο. Πρώτον οι αλλοιωμένες μηχανικές ιδιότητες του τοιχώματος στην περιοχή του ανευρύσματος λόγω της εκφυλιστικής διαδικασίας που συνοδεύει την εμφάνιση και την εξέλιξη των ανευρυσμάτων. Παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει ότι το τοίχωμα του ανευρύσματος είναι γενικά περισσότερο ανένδοτο από αυτό του φυσιολογικού αγγείου κάτι που συμβαδίζει και με τα δικά μας ευρήματα. [1,3,4]. Δεύτερον η φόρτιση του εξωτερικού τοιχώματος του ανευρύσματος η οποία προκαλεί και την παραμόρφωσή του, είναι μειωμένη σε σχέση με αυτήν που δέχεται η παρακείμενη φυσιολογική αορτή αλλά και η εσωτερική επιφάνεια του ενδοαυλικού θρόμβου. Πράγματι υπάρχουν αρκετά δεδομένα στην βιβλιογραφία που δείχνουν έναν αποσβεστικό ρόλο του θρόμβου ο οποίος δρα σαν εμβιομηχανικό “μαξιλάρι” που μειώνει την τάση που ασκείται στο τοίχωμα του ανευρύσματος, κάτι που με τη σειρά του συμβάλλει στην μειωμένη παραμόρφωση που εμείς παρατηρούμε. [17,18] Επομένως η χρήση της πίεσης σφυγμού για τον υπολογισμό της διατασιμότητας είναι αξιόπιστη μόνο όταν αναφερόμαστε στην μη ανευρυσματική αορτή καθώς και στο σύμπλοκο ανευρυσματικού τοιχώματος και ενδοαυλικού θρόμβου (Wall-ILT composite). Αντίθετα όταν αναφερόμαστε στο τοίχωμα του ανευρύσματος και στην περίπτωση παρουσίας θρόμβου εντός του σάκου, η χρήση της πίεσης σφυγμού εμπεριέχει ένα σημαντικό σφάλμα. Παρά το γεγονός αυτό, το παραπάνω απαντάται πολύ συχνά στην βιβλιογραφία. [7,8] Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η διατασιμότητα του Wall-ILT composite είναι μειωμένη σε σχέση με την φυσιολογική κοιλιακή αορτή όμως η διαφορά αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Εφόσον η αρχική διατασιμότητα της αορτής για κάθε ασθενή μπορεί να είναι διαφορετική εξαιτίας διαφόρων παραγόντων όπως η ηλικία και οι συνοσυρότητες προκειμένου να παρέχουμε ένα μέτρο της μεταβολής της διατασιμότητας που οφείλεται στην παρουσία του ανευρύσματος, εισάγουμε την  $D_{NORM}$ . [19,20] Οι διαφορές στη  $D_{NORM}$  μεταξύ διαφορετικών ασθενών μπορούν να αποδοθούν στην έκταση της εκφύλισης του τοιχώματος λόγω της ανευρυσματικής νόσου αφού η αρχική διατασιμότητα αναφοράς έχει ήδη ληφθεί υπ' όψιν. Στον πληθυσμό που μελετήσαμε υπήρχε ένα μεγάλο εύρος τιμών. Επιπλέον φάνηκε ότι η παράμετρος αυτή παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με το μέγεθος του ανευρύσματος και με την ποσότητα του ενδοαυλικού θρόμβου. Αυτό επιβεβαιώνει τον αποσβεστικό ρόλο του θρόμβου ο οποίος μέσω της παραμόρφωσής του όπως αυτή φαίνεται από την αυξημένη παλμική κίνηση του αυλού του ανευρύσματος απορροφά σημαντικό μέρος της πίεσης μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την φόρτιση του εκφυλισμένου εξωτερικού ανευρυσματικού τοιχώματος.

Προηγούμενες μελέτες με τη χρήση US έδειξαν ότι η υψηλή διατασιμότητα του ανευρύσματος και η αύξηση της διατασιμότητας με την πάροδο του χρόνου πιθανά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ρήξης. [6] Επιπλέον παθολογοανατομικές μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική αρνητική συσχέτιση της διατασιμότητας με την αντοχή

του ανευρυσματικού τοιχώματος. [3,4] Λαμβάνοντας υπόψιν τα παραπάνω δεδομένα καθώς και την θετική συσχέτιση της  $D_{NORM}$  με το μέγεθος του ανευρύσματος, μπορεί να υποθεθεί ότι υψηλές τιμές της παραμέτρου αυτής υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο ρήξης. Ανάμεσα στους ασθενείς που μελετήσαμε υπήρχε μεγάλο εύρος τιμών της  $D_{NORM}$  ακόμα και μεταξύ ανευρυσμάτων παρόμοιου μεγέθους κάτι που δείχνει ότι η παράμετρος αυτή ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας επιπλέον δείκτης για την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου ρήξης.

## Συμπεράσματα

Η καταγραφή της παραμόρφωση της φυσιολογικής και της ανευρυσματικής κοιλιακής αορτής με τη χρήση σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων είναι εφικτή. Το τοίχωμα του ανευρύσματος παραμορφώνεται σημαντικά λιγότερο σε σχέση με τον αληθή αυλό και την παρακείμενη φυσιολογική αορτή. Αυτό οφείλεται στις επηρεασμένες μηχανικές ιδιότητες του εκφυλισμένου ανευρυσματικού σάκου αλλά και στην μειωμένη φόρτισή του λόγω της παρουσίας του ενδοαυλικού θρόμβου. Τα μεγάλα ανευρύσματα που περιέχουν μεγάλη ποσότητα θρόμβου παρουσιάζουν μεγαλύτερη διατασιμότητα του Wall-ILT composite. Η υψηλή τιμή  $D_{NORM}$  πιθανά προβλέπει έναν αυξημένο κίνδυνο ρήξης.

## Βιβλιογραφία

1. He, C.M., Roach, M.R. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1994;20:6-13.
2. Sakalihan N, Heyeres A, Nusgens BV, Limet R, Lapiere CM.. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:633-637.
3. Di Martino ES, Bohra A, Vande Geest JP, Gupta N, Makaroun MS, Vorp DA. Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue. *J Vasc Surg* 2006;43:570-6.
4. Vorp DA, Raghavan ML, Muluk SC, Makaroun MS, Steed DL, Shapiro R, et al. Wall strength and stiffness of aneurysmal and nonaneurysmal abdominal aorta. *Ann N Y Acad Sci* 1996;800:274-6.
5. Ganten M, Krautter U, Hosch W, Hansmann J, von Tengg-Kobligk H, Delorme S, et al. Age related changes of human aortic distensibility: evaluation with ECG-gated CT. *Eur Radiol* 2007;17:701-8.
6. Wilson KA, Lee AJ, Hoskins PR, Fowkes FG, Ruckley CV, Bradbury AW. The relationship between aortic wall distensibility and rupture of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;37:112-7.
7. Molacek J, Baxa J, Houdek K, Treska V, Ferda J. Assessment of abdominal aortic aneurysm wall distensibility with electrocardiography-gated computed tomography. *Ann Vasc Surg* 2011;25:1036-42.
8. Ganten MK, Krautter U, von Tengg-Kobligk H, Bockler D, Schumacher H, Stiller W, et al. Quantification of aortic distensibility in abdominal aortic aneurysm using

- ECG-gated multi-detector computed tomography. *Eur Radiol* 2008;18:966-73.
9. van 't Veer M, Buth J, Merckx M, Tonino P, van den Bosch H, Pijls N, et al. Biomechanical properties of abdominal aortic aneurysms assessed by simultaneously measured pressure and volume changes in humans. *J Vasc Surg* 2008;48:1401-7.
  10. Brekken R, Bang J, Odegard A, Aasland J, Hernes TA, Myhre HO. Strain estimation in abdominal aortic aneurysms from 2-D ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:33-42.
  11. Vorp D, Mandarino W, Webster M, Gorcsan J. Potential influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysms as assessed by a new non-invasive method. *Cardiovascular Surgery* 1996;4:732-739.
  12. Hinnen JW, Rixen DJ, Koning OH, van Bockel JH, Hamming JF. Development of fibrinous thrombus analogue for in-vitro abdominal aortic aneurysm studies. *J Biomech* 2007;40:289-95.
  13. Georgakarakos E, Ioannou CV, Papaharilaou Y, Kostas T, Katsamouris AN. Computational evaluation of aortic aneurysm rupture risk: what have we learned so far? *J Endovasc Ther* 2011;18:214-25.
  14. Kontopodis N, Metaxa E, Pagonidis K, Ioannou CV, Papaharilaou Y. Aneurysm Intraluminal Thrombus Compressibility Estimated in vivo Using Electrocardiographically Gated Computed Tomography: A Feasibility Study, *EJVES Extra* (2013).
  15. Malina M, Lanne T, Ivancev K, Lindblad B, Brunkwall J. Reduced pulsatile wall motion of abdominal aortic aneurysms after endovascular repair. *J Vasc Surg* 1998;27:624-31.
  16. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood flow in arteries. London: Hodder Arnold; 1990:96.
  17. Wang DH, Makaroun MS, Webster MW, Vorp D. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002;36:598-604 .
  18. Georgakarakos E, Ioannou C, Volanis S, Papaharilaou Y, Ekaterinaris J, Katsamouris NA. The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Int Angiol* 2009;28:325-333.
  19. Turkbey EB, Redheuil A, Backlund JY, Small AC, Cleary PA, Lachin JM. Aortic Distensibility in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Mar 8. [Epub ahead of print]
  20. Lanne T, Sonesson B, Bergqvist D, Bengtsson H, Gustafsson D Diameter and Compliance in the Male Human Abdominal Aorta: Influence of Age and Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:178-184.

# Κεφάλαιο 11ο - Η επίδραση της ασύμμετρης κατανομής του ενδοαυλικού θρόμβου στον ρυθμό αύξησης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής

---

## Εισαγωγή

Όπως έχει ήδη αναφερθεί η μέγιστη διάμετρος του ανευρύσματος πολλές φορές μπορεί να είναι αναξιόπιστος δείκτης κινδύνου ρήξης στα ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής κι έτσι να οδηγήσει σε θεραπευτικές αστοχίες δηλαδή τη χειρουργική αντιμετώπιση ανευρυσμάτων που δε διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο ρήξης παρά το μεγάλο μέγεθος τους αλλά και τη συντηρητική παρακολούθηση-αναμονή μικρότερων ανευρυσμάτων που όμως διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο. Στην προσπάθεια προσδιορισμού πιο ευαίσθητων δεικτών που εξατομικευμένα να προβλέπουν τον κίνδυνο ρήξης κάθε ξεχωριστού AAA, ο ενδοαυλικός θρόμβος είναι μια από τις περισσότερο μελετημένες παραμέτρους η οποία έχει προταθεί ότι σχετίζεται με την αύξηση των ανευρυσμάτων ενώ είναι παρών σε ποσοστό >75% των περιπτώσεων. [1] Έχει φανεί από προηγούμενες μελέτες ότι η αυξημένη ποσότητα ενδοαυλικού θρόμβου πιθανά σχετίζεται με μεγαλύτερη πιθανότητα ταχείας αύξησης των διαστάσεων του ανευρύσματος. [2] Επιπλέον η αύξηση της επιφάνειας του θρόμβου μπορεί με μεγαλύτερη ακρίβεια να προβλέψει την πιθανότητα της ρήξης από ότι η αύξηση της μέγιστης διαμέτρου. [3] Ακόμα μια θετική συσχέτιση έχει φανεί μεταξύ του κινδύνου ρήξης και του πάχους του θρόμβου, ενώ τα ραγέντα ανευρύσματα περιέχουν περισσότερο θρόμβο από αυτά τα οποία διορθώνονται εκλεκτικά. [4,5] Ενώ ο αριθμός των δημοσιεύσεων που ερευνούν τον ρόλο του ενδοαυλικού θρόμβου στην ρήξη των ανευρυσμάτων είναι μεγάλος, οι περισσότερες επικεντρώνονται σε παραμέτρους που χαρακτηρίζουν την ποσότητα του (πχ πάχος, επιφάνεια, απόλυτος ή σχετικός όγκος, ρυθμός αύξησης/εναπόθεσης), ενώ τα δεδομένα που αφορούν τη χωρική κατανομή του θρόμβου εντός του ανευρυσματικού σάκου είναι πολύ περιορισμένα.[1,4-6]

Θα μπορούσε η κατανομή του θρόμβου να επηρεάζει την εξέλιξη των ανευρυσμάτων? Στις περισσότερες περιπτώσεις ο θρόμβος είναι ασύμμετρα κατανεμημένος εντός του σάκου συνήθως στο πρόσθιο τμήμα του. [5] Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι υπάρχουν διαφορές στην ιστολογία/βιοχημεία της αορτής μεταξύ διαφορετικών τμημάτων της.[7,8] Με βάση το παραπάνω υποθέτουμε ότι η επίδραση του θρόμβου πιθανά είναι διαφορετική ανάλογα με την κατανομή του. Επιπλέον έχει φανεί ότι η αύξηση του ανευρύσματος είναι μεγαλύτερη στο πρόσθιο από ότι στο οπίσθιο τμήμα του καθώς η περιοχή μεταξύ των

οσφυϊκών αρτηριών παρουσιάζει την μικρότερη μεταβολή στο χρόνο. [9] Κι ενώ ο μηχανισμός της ασύμμετρης αύξησης του ανευρύσματος δεν είναι πλήρως κατανοητός, είναι πιθανό το οπίσθιο τοίχωμα να είναι καλύτερα προστατευμένο από την ισχαιμία, να λαμβάνει περισσότερο O<sub>2</sub> και θρεπτικά συστατικά καθώς τα vasa vasorum που αιματώνουν το αρτηριακό τοίχωμα ξεκινούν από τις οσφυϊκές αρτηρίες οι οποίες εκφύονται από το οπίσθιο τοίχωμα της αορτής. [9] Ο κύριος σκοπός της μελέτης αυτής είναι να μελετήσει την επίδραση που μπορεί να έχει η ασύμμετρη κατανομή του θρόμβου στον ρυθμό αύξησης των AAA. Επιπλέον να μελετήσουμε την επίδραση αυτού του φαινομένου στις εμβιομηχανικές παραμέτρους που χαρακτηρίζουν τα ανευρύσματα.

## Μέθοδοι

### Πληθυσμός μελέτης

Τριάντα-τέσσερις διαδοχικοί ασθενείς με μικρά ανευρύσματα της κοιλιακής αορτής συμπεριλήφθησαν στην μελέτη (μέση ηλικία 71.7έτη, εύρος 59-82, 32 άνδρες-2 γυναίκες). Σε αυτούς είχαν γίνει τουλάχιστον δύο απεικονίσεις με CT αγγειογραφία.

### Επεξεργασία εικόνων και μετρήσεις

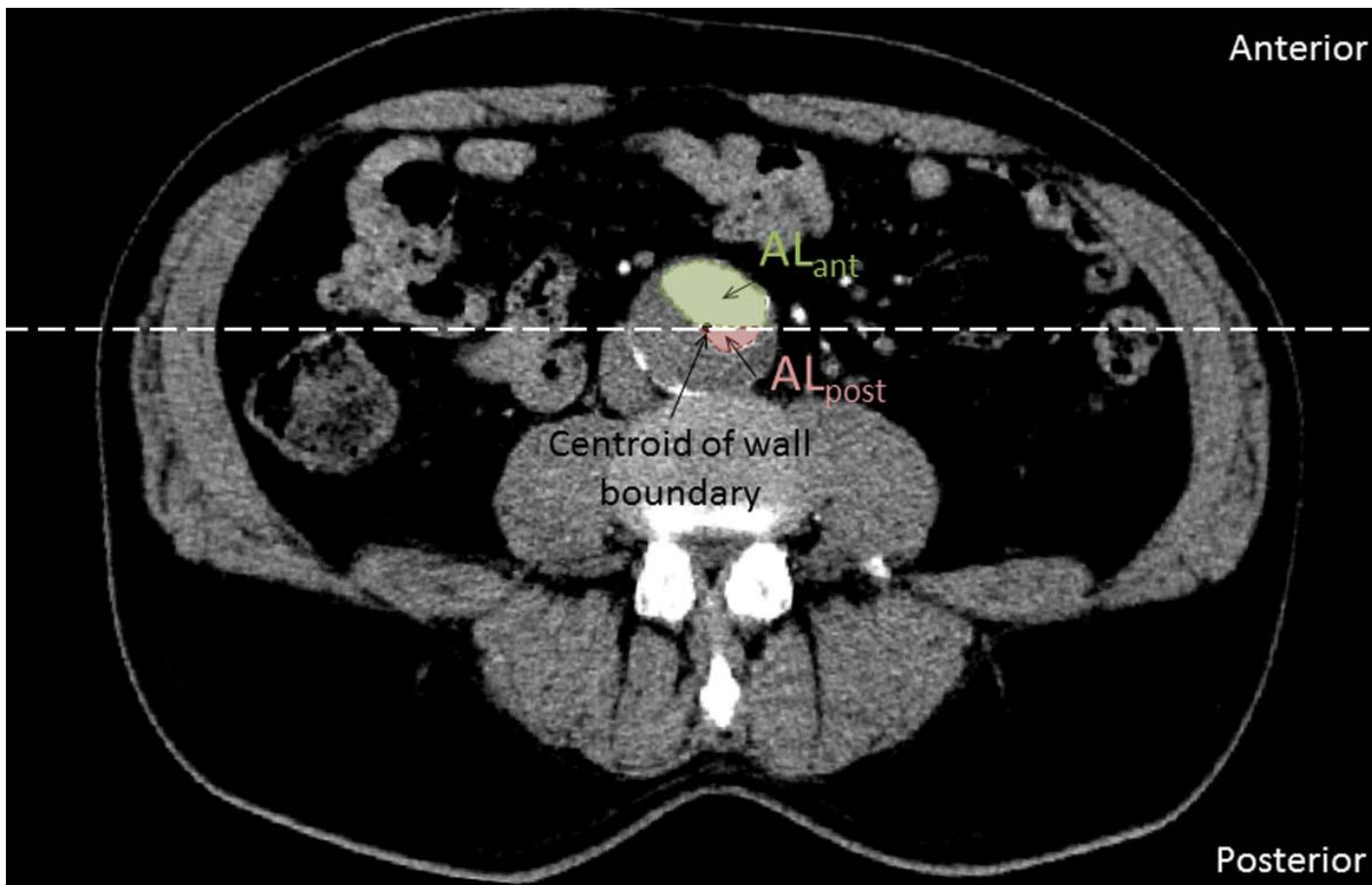
Όλες οι CT επεξεργάστηκαν με το ITK-SNAP όπως έχει περιγραφεί προηγουμένως με σκοπό την 3-διάστατη ανασύνθεση και την κατασκευή AAA-μοντέλων για όλους του ασθενείς κατά την αρχική και την τελική κατάσταση. Τα μοντέλα αυτά συμπεριελάμβαναν την κοιλιακή αορτή από το σπλαγγικό της τμήμα έως και τον διχασμό των κοινών λαγονίων αρτηριών. Η περαιτέρω επεξεργασία έγινε με το VMTK όπως έχει προαναφερθεί. Ο ρυθμός αύξησης των ανευρυσμάτων καθορίστηκε με την αναγωγή της διαφοράς της μέγιστης διαμέτρου κατά την αρχική και τελική κατάσταση στο χρόνο ώστε να υπολογιστεί ο ρυθμός αύξησης κατ'έτος ( $D_{max1}$  και  $D_{max2}$ ).

Από τις ομαλοποιημένες 3-διάστατες επιφάνειες AAA που αφορούσαν την αρχική CT αγγειογραφία και υποθέτοντας ένα ομοιογενές πάχος τοιχώματος 2mm το εξωτερικό τοίχωμα μεταφέρθηκε 2mm εντός ώστε να έχουμε μια εκτίμηση της εσωτερικής επιφάνειας. Το 3-διάστατο πλέγμα δημιουργήθηκε με ICEM CFD (version 12.0.1; ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA) από τετραεδρικά στοιχεία. Το αρτηριακό τοίχωμα και ο θρόμβος θεωρήθηκαν υπερελαστικά υλικά όπως έχει περιγραφεί από Ragavan-Vorp και Vande Geest et al αντίστοιχα. Μια ομοιογενής φόρτιση 120 mm Hg χρησιμοποιήθηκε στο όριο του ανευρυσματικού αυλού. Τα αποτελέσματα της FEA επεξεργάστηκαν με το open source visualization software (Paraview version 3.14). Το PWS ορίστηκε ως το 99-percentile stress στον ανευρυσματικό σάκο, ενώ η μέση οπίσθια τοιχωματική τάση Posterior Mean Wall Stress – PMWS) που ορίστηκε ως το 99-percentile stress στο οπίσθιο τοίχωμα του σάκου επίσης καταγράφηκε. [10,11]

Το μέγιστο πάχος του θρόμβου ( $ILT_{thick}$ ) ορίστηκε ως η μέγιστη απόσταση μεταξύ της εσωτερικής επιφάνειας του τοιχώματος και του εξωτερικού ορίου του αληθούς αυλού στην κάθετη τομή με την μέγιστη διάμετρο. Ο όγκος του σάκου ( $V_{AAA}$ ), του αυλού και του ενδοαυλικού θρόμβου ( $V_{ILT}$ ) από την κατωφερέστερη νεφρική αρτηρία έως και το αορτικό διχασμό καταγράφηκαν με το open source λογισμικό GNU Triangulated Surface Library

(version 0.7.6; <http://gts.sourceforge.net/>).

Προκειμένου να αξιολογήσουμε τη κατανομή του θρόμβου χρησιμοποιήσαμε το λογισμικό, ImageJ software (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>). [12] Συγκεκριμένα υπολογίσαμε τη σχετική επιφάνεια του αυλού που εντοπίζεται στο πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του ανευρύσματος στην τομή της μέγιστης διαμέτρου. Το πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα ορίστηκαν με βάση το σύστημα συντεταγμένων του αξονικού τομογράφου με το όριο να ορίζεται ως η γραμμή που διέρχεται από το κέντρο του ορίου του εξωτερικού τοιχώματος κάθετα στον προσθιοπίσθιο άξονα (**Εικόνα 1**). Με σκοπό να ποσοτικοποιήσουμε την ασυμμετρία στην κατανομή του θρόμβου εισάγουμε τον asymmetrical thrombus deposition index (ATDI) που ορίστηκε ως:  $ATDI = [A_{p} - A_{a}] / AL$ , όπου AL είναι η επιφάνεια του αυλού και  $A_{p}$  και  $A_{a}$  είναι οι επιφάνειες του αυλού στο πρόσθιο και οπίσθιο τμήμα του ανευρύσματος. Ο ATDI είναι θετικός όταν το γεωμετρικό κέντρο του αυλού είναι στο οπίσθιο (επικρατεί η πρόσθια εντόπιση του ILT) και αρνητικό όταν είναι στο πρόσθιο τμήμα του σάκου (επικρατεί η



οπίσθια κατανομή του ILT) (**Εικόνα 1**). Σε περίπτωση που δεν υπάρχει ενδοαυλικός θρόμβος ή η κατανομή του εντός του σάκου είναι τελείως συμμετρική ο ATDI είναι 0. Αντίθετα ο ATDI είναι 1 or -1 όταν ο ILT εναποτίθεται μόνο οπίσθια ή πρόσθια αντίστοιχα ( $-1 < ATDI < 1$ ).

Εικόνα 1: Τρόπος καταγραφής της ασυμμετρίας στην κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου με τη χρήση του ATDI



### Στατιστική επεξεργασία

Τα ανευρύσματα που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη ταξινομήθηκαν σε κατηγορίες ταχείας και βραδείας αύξησης με βάση τον μέσο ρυθμό αύξησης όλων των ασθενών. Οι τιμές  $D_{max}$ ,  $V_{ILT}$ ,  $ILT_{thick}$ ,  $ATDI$ ,  $V_{AAA}$ ,  $PWS$ , και  $PMWS$  καταγράφηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ αυτών των ομάδων. Επιπλέον τα ανευρύσματα χωρίστηκαν και σε ομάδες πρόσθιας και οπίσθιας εναπόθεσης του θρόμβου (δηλαδή αρνητικού και θετικού  $ATDI$  αντίστοιχα) και οι διαφορές σε ότι αφορά τον ρυθμό αύξησης και τις εμβιομηχανικές παραμέτρους  $PWS$  και  $PMWS$  καταγράφηκαν.

Η κανονικότητα των κατανομών για τα συνεχή δεδομένα εξετάστηκε με το Shapiro-Wilk test. Τα κανονικά κατανομημένα δεδομένα αναφέρονται ως mean και συγκρίνονται με το independent  $t$  test; τα μη-κανονικά κατανομημένα αναφέρονται ως median και συγκρίνονται με το Mann-Whitney test. Η στατιστική σημαντικότητα ορίζεται ως  $p < 0.05$ . Η στατιστική επεξεργασία έγινε με το SPSS (version 20; IBM Corporation, Somers, NY, USA).

## Αποτελέσματα

### ATDI και ρυθμός αύξησης

Σε ένα μέσο διάστημα παρακολούθησης 11.5 μηνών (interquartile range 11 months), καταγράφηκε μέσος ρυθμός αύξησης 3.0 mm/y. Η πλειοψηφία των AAA παρουσίαζαν πρόσθια έκκεντρη κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου κατά την αρχική κατάσταση ( $ATDI > 0$ ,  $n=22$ ) (**Πίνακας 1**). Τα ανευρύσματα στις ομάδες ταχείας και βραδείας αύξησης δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά την  $D_{max}$  (mean 46.1 vs 47.53 mm,  $p=0.53$ ), τον  $V_{AAA}$  (median 96 vs. 91 mL,  $p=0.55$ ), τον  $V_{ILT}$  (median 36 vs. 35 mL,  $p=0.62$ ), και την maximum  $ILT_{thick}$  (mean 14.4 vs. 12.5 mm,  $p=0.57$ ). Από την άλλη τα ανευρύσματα στην ομάδα της βραδείας αύξησης είχαν σημαντικά χαμηλότερο  $ATDI$  συγκρινόμενα με αυτά που παρουσίαζαν ταχεία αύξηση (mean  $-0.032$  vs.  $0.336$ ,  $p=0.035$ ).

Επιπλέον τα AAA με οπίσθια κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου ( $ATDI < 0$ ) παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερο ρυθμό αύξησης σε σχέση με αυτά που είχαν πρόσθια κατανομή ( $ATDI > 0$ ) (median 2.1 vs. 3.4 mm/y,  $p=0.029$ ). Η ειδικότητα και η ευαισθησία του κριτηρίου  $ATDI < 0$  στην πρόβλεψη βραδείας αύξησης ήταν 89% και 47% αντίστοιχα. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα αναφέρονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1

Case	$D_{max1r}$ mm	$D_{max2r}$ mm	Growth Rate, mm/y	$V_{AAA}$ mL	$V_{ILT}$ mL	Max $ILT_{thick}$ mm	ATDI
1	32	40	4.4	62	10	4	-0.05
2	37	42	2.1	50	5	1	-0.03
3	38	41	3.6	61	21	6	0.75
4	40	42	3.4	121	1	4	0.02
5	40	41	1.7	64	7	1	-0.01
6	42	43	1.5	86	42	17	-0.46
7	42	48	3.3	71	9	7	0.29
8	42	44	3.0	74	20	5	0.01
9	43	44	1.0	53	0	1	0
10	44	53	4.5	84	5	10	0
11	44	48	2.4	61	26	13	0.42
12	45	55	20.0	69	1	1	0.01
13	45	47	3.4	87	47	21	0.72
14	45	50	4.0	98	70	22	1.00
15	45	52	3.1	81	1	4	0.06
16	46	47	1.0	53	6	4	0.18
17	46	47	3.0	180	36	8	0.25
18	46	47	2.0	79	36	20	1.00
19	47	51	4.4	101	22	15	0.46
20	48	52	2.7	99	0	2	0
21	48	49	2.0	91	74	27	-1.00
22	49	51	1.4	125	50	11	0.04
23	49	57	3.1	71	37	21	0.27
24	50	52	2.0	97	45	20	0.26
25	50	53	2.8	98	30	12	0.33
26	51	60	3.0	96	44	17	-0.60
27	51	52	4.0	112	85	29	0.01
28	52	60	6.4	104	59	20	0.52
29	52	53	4.0	136	42	19	0.71
30	54	57	2.3	147	68	25	-1.00
31	54	62	19.2	121	83	25	1.00
32	56	57	1.7	134	35	12	-0.02
33	56	62	36.0	179	125	36	1.00
34	60	62	2.4	225	113	22	-0.19

ATDI και κατανομή των τοιχωματικών τάσεων

Μεταξύ των ομάδων ταχείας και βραδείας αύξησης δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο PWS (mean 19.8 vs 20.5 N/cm<sup>2</sup>,  $p=0.69$ ). Από την άλλη υπήρχε σημαντική διαφορά στην

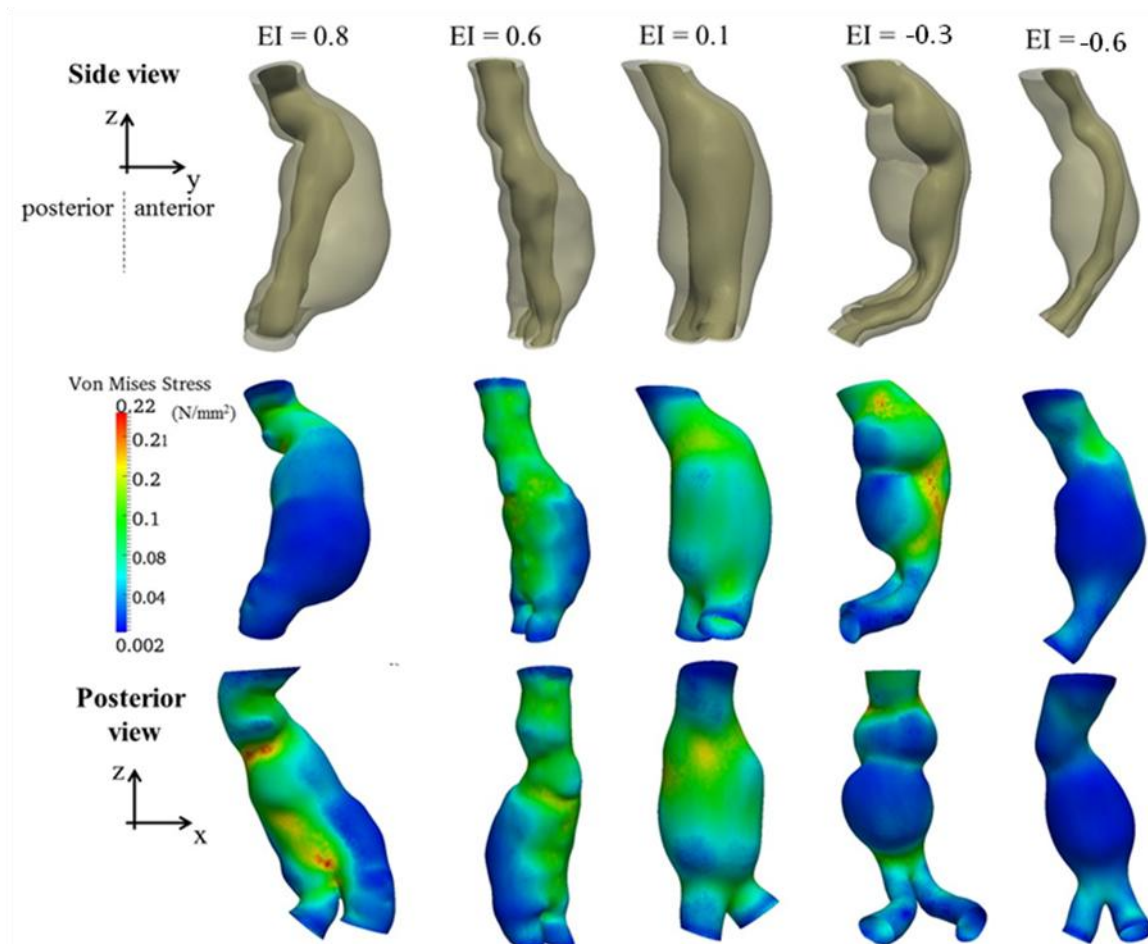
κατανομή των τάσεων μεταξύ των ομάδων πρόσθιας και οπίσθιας κατανομής του θρόμβου. Τα AAA με ATDI>0 παρουσίαζαν συγκέντρωση των τάσεων στο οπίσθιο τοίχωμα ενώ αυτά με ATDI<0 κυρίως στο πρόσθιο τοίχωμα του σάκου. Το μέσο PMWS ήταν σημαντικά μικρότερο στα ανευρύσματα με οπίσθια κατανομή συγκρινόμενο με αυτά με πρόσθια κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου (mean 12.8 vs 17.4 N/cm<sup>2</sup>, p=0.04) ενώ οι τιμές του PWS δεν διέφεραν σημαντικά (mean 15.9 N/cm<sup>2</sup> vs 16.1 p=0.91). Οι **πίνακες 2 και 3** συνοψίζουν τις διαφορές στις διάφορες παραμέτρους μεταξύ των ομάδων ταχείας και βραδείας αύξησης και αυτών πρόσθιας και οπίσθιας κατανομής του θρόμβου. Χαρακτηριστικά παραδείγματα ανευρυσμάτων παρουσιάζονται στην **Εικόνα 2**.

Πίνακας 2

	<b>High GR (&gt;3.0 mm/year) n=17</b>	<b>Low Growth rate (&lt;3.0 mm/year) n=17</b>	<b>P-Value</b>
<b>Maximum Diameter</b>	<b>46mm</b>	<b>47mm</b>	<b>0.53</b>
<b>AAA Volume</b>	<b>96ml</b>	<b>91ml</b>	<b>0.62</b>
<b>ILT Volume</b>	<b>36ml</b>	<b>35ml</b>	<b>0.62</b>
<b>ILT Maximum Thickness</b>	<b>14mm</b>	<b>12mm</b>	<b>0.57</b>
<b>Eccentricity Index</b>	<b>0.3</b>	<b>-0.03</b>	<b>0.03*</b>

Πίνακας 3

	Anterior ILT (EI $\geq$ 0) n=22	Posterior ILT (EI<0) n=12	P-Value
Growth Rate	3.4mm/year	2.1mm/year	0.03*
PWS	17.4Nt/cm <sup>2</sup>	16.1Nt/cm <sup>2</sup>	0.9
Posterior_PWS	15.9Nt/cm <sup>2</sup>	12.8Nt/cm <sup>2</sup>	0.04*



Εικόνα 2: Παραδείγματα AAA με διάφορες τιμές ATDI και οι αντίστοιχες κατανομές των τάσεων.

## Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη εξετάζουμε την πιθανή επίδραση της κατανομής του ενδοαυλικού θρόμβου στον ρυθμό αύξησης του ανευρύσματος. Το κύριο εύρημα ήταν ότι σε περίπτωση οπίσθιας κατανομής του θρόμβου (ATDI<0) παρατηρείται χαμηλότερος ρυθμός αύξησης σε σχέση με τις περιπτώσεις πρόσθιας κατανομής (ATDI>0). Η υψηλή ειδικότητα αλλά μέτρια ευαισθησία ενός κριτηρίου ATDI<0 μας δείχνει ότι παρά το γεγονός ότι η πρόσθια κατανομή του θρόμβου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης κινδύνου για ταχεία αύξηση, η οπίσθια κατανομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προβλέψει αξιόπιστα ένα χαμηλό ρυθμό αύξησης. Αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο από κλινική άποψη καθώς η πληροφορία αυτή παρέχεται από τις 2-διάστατες εικόνες της CT αγγειογραφίας χωρίς την ανάγκη πολύπλοκων αναλύσεων. Η ταυτοποίηση ενός δείκτη χαμηλού κινδύνου θα μπορούσε θεωρητικά να αυξήσει τα μεσοδιαστήματα της παρακολούθησης και το οικονομικό και ψυχολογικό βάρος που αυτή συνεπάγεται για σύστημα υγείας και ασθενείς. Ο ρόλος του ενδοαυλικού θρόμβου στην εξέλιξη και την ρήξη των AAA παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστος. Την ίδια στιγμή που έχει φανεί ότι μεγάλες ποσότητες θρόμβου ελαττώνουν τις τάσεις τις τάσεις που ασκούνται στο τοίχωμα, ο θρόμβος είναι ένα βιολογικά ενεργό συστατικό που μπορεί να παρεμποδίσει την διάχυση του O<sub>2</sub> και να προκαλέσει την εκφύλιση του υποκείμενου αρτηριακού τοιχώματος. **[13-15]** Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ότι η οπίσθια κατανομή του θρόμβου σχετίζεται με χαμηλότερο ρυθμό αύξησης μπορεί ενδεχόμενα να εξηγηθεί από το γεγονός ότι το οπίσθιο τοίχωμα φαίνεται να είναι περισσότερο προστατευμένο από το πρόσθιο μια που παρουσιάζει καλύτερη οξυγόνωση μέσω των vasa vasorum τα οποία εκφύονται από τις οσφυϊκές αρτηρίες. **[16-18]** Είναι επομένως πιθανό το οπίσθιο τοίχωμα να επηρεάζεται λιγότερο από το πρόσθιο τοίχωμα από την παρουσία ενός παχέως στρώματος θρόμβου.

Συνολικά το PWS δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των ομάδων ταχείας και βραδείας αύξησης αλλά ούτε και μεταξύ των ομάδων πρόσθιας και οπίσθιας εναπόθεσης του θρόμβου. Από την άλλη το PMWS ήταν σημαντικά μικρότερο στις περιπτώσεις εκείνες με ATDI<0. Εφόσον το 83% των περιπτώσεων της ρήξης αναφέρονται στο οπίσθιο τοίχωμα και ο ρόλος του τάσεων που ασκούνται στο οπίσθιο τοίχωμα του σάκου έχει προταθεί ότι πιθανά είναι κρίσιμος στην εξέλιξη των ανευρυσμάτων. **[19,20]**

Η ασύμμετρη κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην εξέλιξη των ανευρυσμάτων τόσο από βιολογικής όσο και από εμβιομηχανικής σκοπιάς. Όταν εντοπίζεται πρόσθια προκαλεί περαιτέρω εκφύλιση του ήδη αδυνατισμένου τοιχώματος αλλά και μια ανακατανομή των τάσεων εις βάρος του οπίσθιου τοιχώματος. **[20]** Από την άλλη εάν ο θρόμβος είναι οπίσθια κατανεμημένος το οπίσθιο τοίχωμα προστατεύεται από τη συγκέντρωση περιοχών υψηλής τάσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αυτή η τελευταία διαμόρφωση σχετίζεται με χαμηλότερο ρυθμό αύξησης και άρα ενδεχόμενα με χαμηλότερο κίνδυνο ρήξης. Αξίζει να αναφερθεί ότι δεν μπορέσαμε να βρούμε σημαντική επίδραση της διαμέτρου, του όγκου του ανευρύσματος και του θρόμβου καθώς και του μέγιστου πάχους του θρόμβου στον ρυθμό αύξησης του ανευρύσματος, πράγμα που δείχνει ότι εκτός από την ποσότητα σημασία έχει και η κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου στην εξέλιξη των ανευρυσμάτων.

## Συμπέρασμα

Η ασύμμετρη οπίσθια εναπόθεση του θρόμβου εντός του ανευρυσματικού σάκου πιθανά σχετίζεται με χαμηλότερο ρυθμό αύξησης και ο ATDI ενδεχόμενα να αποτελείσει ένα επιπλέον δείκτη εκτίμησης του κινδύνου ρήξης.

## Βιβλιογραφία

1. Harter LP, Gross BH, Callen PW, et al. Ultrasonic evaluation of abdominal aortic thrombus. *J Ultrasound Med.* 1982;1:315-318.
2. Wolf YG, Thomas WS, Brennan FJ, et al. Computed tomography scanning findings associated with rapid expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1994;20:529-535.
3. Stenbaek J, Kalin B, Swedenborg J. Growth of thrombus may be a better predictor of rupture than diameter in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20:466-469.
4. Satta J, Läärä E, Juvonen T. Intraluminal thrombus predicts rupture of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 1996;23:737-739.
5. Hans SS, Jareunpoon O, Balasubramaniam M, et al. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2005;41:584-588.
6. Golledge J, Iyer V, Jenkins J, et al. Thrombus volume is similar in patients with ruptured and intact abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2014;59:315-320.
7. Ailawadi G, Knipp BS, Lu G, et al. A nonintrinsic regional basis for increased infrarenal aortic MMP-9 expression and activity. *J Vasc Surg.* 2003;37:1059-1066.
8. Sinha I, Bethi S, Cronin P, et al. A biologic basis for asymmetric growth in descending thoracic aortic aneurysms: a role for matrix metalloproteinase 9 and 2. *J Vasc Surg.* 2006;43:342-348.
9. Cronin P, Upchurch GR Jr, Patel HJ, et al. Asymmetric expansion of aortic aneurysms on computed tomography imaging. *J Vasc Surg.* 2013;57:390-398 e393.
10. Raghavan ML, Vorp DA. Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *J Biomech.* 2000;33:475-482.
11. Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. A planar biaxial constitutive relation for the luminal layer of intra-luminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech.* 2006;39:2347-2354.
12. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9:671-675.
13. Wang DH, Makaroun MS, Webster MW, et al. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2002;36:598-604.
14. Folkesson M, Silveira A, Eriksson P, et al. Protease activity in the multi-layered

- intra-luminal thrombus of abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis*. 2011;218:294-299.
15. Vorp DA, Lee PC, Wang DH, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg*. 2001;34:291-299.
  16. Clarke JA. An x-ray microscopic study of the postnatal development of the vasa vasorum in the human aorta. *J Anat*. 1965;99:877-889.
  17. Heistad DD, Marcus ML. Role of vasa vasorum in nourishment of the aorta. *Blood Vessels*. 1979;16:225-238.
  18. Raghavan ML, Kratzberg J, Castro de Tolosa EM, et al. Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysm. *J Biomech*. 2006;39:3010-3016.
  19. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, et al. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation*. 1977;56:II161-164.
  20. Doyle BJ, Callanan A, Burke PE, et al. Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2009;49:443-454.

---

# Κεφάλαιο 12ο – Αξιολόγηση του κινδύνου ρήξης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής με τη συνεκτίμηση κλινικών, βιοχημικών, μορφομετρικών και εμβιομηχανικών παραμέτρων.

---

## Εισαγωγή

Στην προσπάθεια να βελτιωθεί ο τρόπος αξιολόγησης του κινδύνου της ρήξης των AAA, πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση διαφόρων παραμέτρων όπως δημογραφικών, γεωμετρικών, σχετιζόμενων με την παρουσία του ενδοαυλικού θρόμβου, βιολογικών και εμβιομηχανικών στην εξέλιξη των ανευρυσμάτων. Ενώ είναι τεκμηριωμένο ότι διάφορες μεταβλητές από διαφορετικά πεδία πιθανά επηρεάζουν την φυσική ιστορία και τον κίνδυνο ρήξης των ανευρυσμάτων, η ενσωμάτωση τους σε ένα στατιστικό μοντέλο που ενδεχόμενα θα αντιστοιχούσε καλύτερα με την πολύ-παραγοντική φύση της ανευρυσματικής νόσου και θα προέβλεπε την εξέλιξη του κάθε ξεχωριστού ανευρύσματος δεν έχει πραγματοποιηθεί. Σκοπός μας λοιπόν είναι η δημιουργία ενός μοντέλου που θα περιλαμβάνει διάφορα χαρακτηριστικά από διαφορετικά παθοφυσιολογικά πεδία προκειμένου να βελτιώσουμε την πρόβλεψη του κινδύνου ταχεία αύξησης ή ρήξης των ανευρυσμάτων.

Η δημιουργία ενός δένδρου-απόφασης (decision tree) είναι ελκυστική και μπορεί να είναι χρήσιμη στους κλινικούς ιατρούς για την λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων.[1] Συνεπώς σκοπεύουμε να δημιουργήσουμε ένα decision tree που θα ταξινομεί τα AAA σε ομάδες ταχείας και βραδείας αύξησης με βάση δημογραφικά, μορφομετρικά, σχετιζόμενα με τον θρόμβο, βιολογικά και εμβιομηχανικά χαρακτηριστικά τα οποία μπορούν να προσδιοριστούν από τρισδιάστατη απεικόνιση και απλή ανάλυση αίματος.

## Μέθοδοι

Τριάντα τέσσερις ασθενείς με γνωστό AAA και τουλάχιστον 2 απεικονίσεις με CT αγγειογραφία συμπεριλήφθησαν στην μελέτη. Συνολικά εξετάστηκαν 24 μεταβλητές από 5 διαφορετικά παθοφυσιολογικά πεδία (μορφομετρικά, σχετιζόμενα με τον ενδοαυλικό θρόμβο, εμβιομηχανικά, βιολογικά και δημογραφικά) (**Πίνακας 1**). Ο ρυθμός αύξησης



καταγράφηκε με βάση τη διαφορά μεταξύ αρχικής και τελικής τιμής της μέγιστης διαμέτρου και οι ασθενείς χωρίστηκαν σε ομάδες ταχείας και βραδείας αύξησης με βάση τον μέσο ρυθμό αύξησης που καταγράψαμε (3.2 mm/year). Οι μορφομετρικές μεταβλητές και οι παράμετροι σχετιζόμενες με την παρουσία του θρόμβου προσδιορίστηκαν με την τη χρήση του ITK-SNAP και του VMTK. Η γωνίες μεταξύ του σπλαγχνικού τμήματος της αορτής και του αυχένα του ανευρύσματος καθώς και μεταξύ του αυχένα και του σάκου μετρήθηκαν με το Evorad Workstation (Evorad SA, Athens, Greece). Η μέγιστη τοιχωματική τάση προσδιορίστηκε με το ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA φορτίζοντας τις 3-διάστατες γεωμετρίες των ανευρυσμάτων με ομοιόμορφη πίεση 120mmHg και υιοθετώντας υπερελαστικά μοντέλα τόσο για το αγγειακό τοίχωμα όσο και για τον ενδοαυλικό θρόμβο.[2,3]

**Πίνακας 1.**

<b>Morphometric</b>	<b>Thrombus</b>	<b>Biomechanical</b>
14. Max Diameter ( $D_{max}$ ) 15. Neck Diameter ( $D_{neck}$ ) 16. Normalized diameter ( $D_{max}/D_{neck}$ ) 17. Tortuosity (L/H) 18. Length of AAA ( $L_{AAA}$ ) 19. Saccular Index ( $D_{max}/L_{AAA}$ ) 20. Surface Area of AAA (S) 21. Volume of AAA (V) 22. Aorta-Neck Angulation 23. Neck-AAA Angulation	15. Volume of ILT ( $V_{ILT}$ ) 16. Relative ILT volume ( $V_{ILT}/V$ ) 17. Max ILT thickness 18. ATDI 19. ("+1" anterior, "-1" posterior deposition)	1. Peak Wall Stress (PWS) 2. Neck vs. body PWS location 3. Anterior vs. posterior PWS location 4. Max Rupture Potential Index (RPI)
<b>Biological</b>	<b>Demographic</b>	
17. Creatinine 18. Platelets 3. Cholesterol	1. Gender 2. Age 3. Family History 4. Smoking status	

Η στατιστική επεξεργασία έγινε στο WEKA [4] που είναι λογισμικό για στατιστική ανάλυση και συνδυασμό δεδομένων. Οι μεταβλητές με την υψηλότερη επίδραση επιλέχθηκαν και ένα J48 decision tree χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία του μοντέλου (Εικόνα 1).

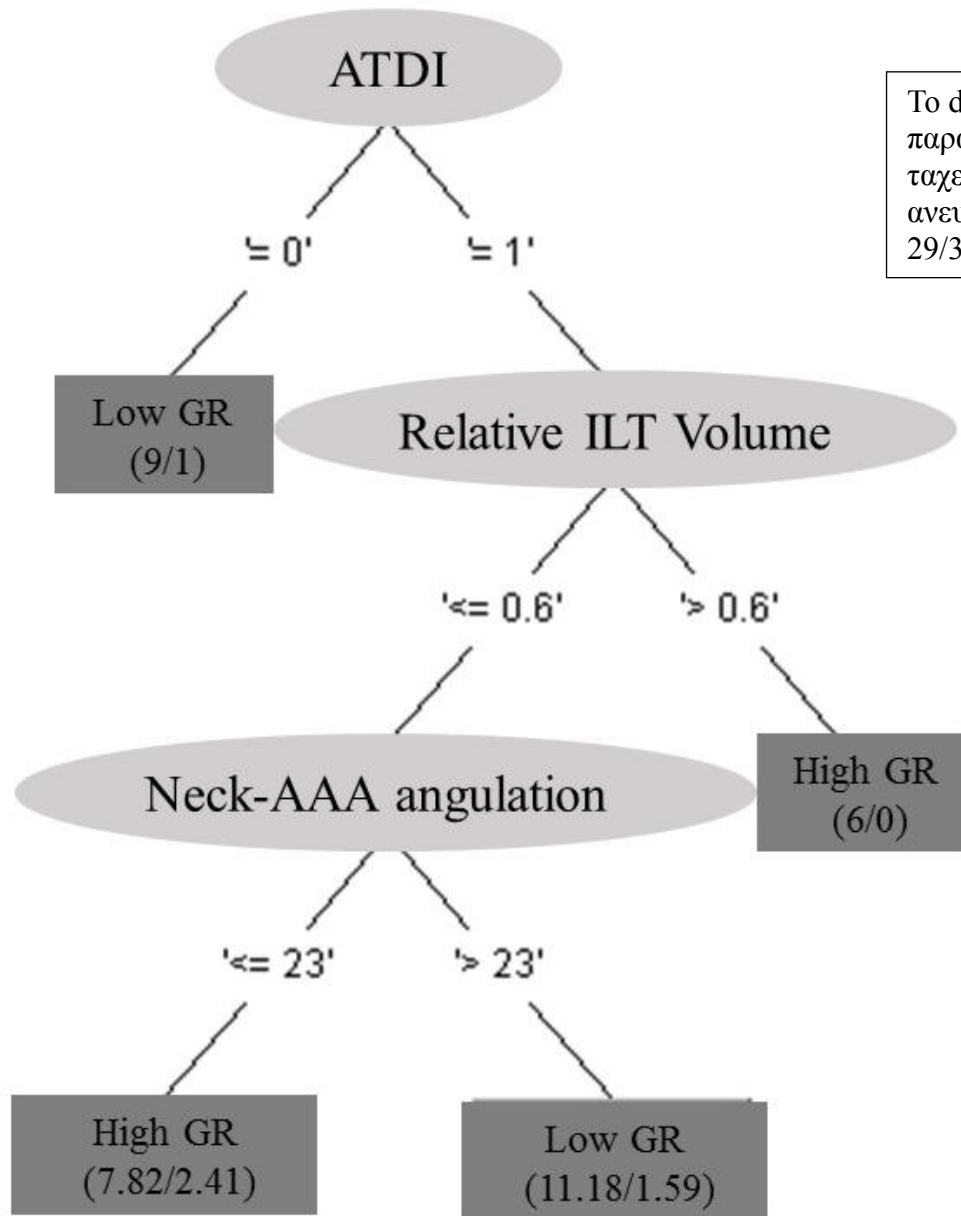
# Classification – decision tree

Right click on the highlighted line in Result list and choose Visualize tree

Δημιουργία ενός decision tree στο WEKA.

## Αποτελέσματα

Οι παράμετροι που είχαν την μεγαλύτερη επίδραση ήταν ο δείκτης ασυμμετρίας στην εναπόθεση του θρόμβου (ATDI), το φύλο, η εντόπιση του PWS και ο σχετικός όγκος του θρόμβου. Στο μοντέλο που τελικά προέκυψε, ο ATDI ήταν και η μεταβλητή με την μεγαλύτερη περιεχόμενη πληροφορία και συνεπώς η πρώτη μεταβλητή του decision tree. Δύο ακόμα παράμετροι συμπεριλαμβάνονται, δηλαδή ο σχετικός όγκος του ενδοαυλικού θρόμβου και η γωνίωση μεταξύ αυχένα και σάκου του ανευρύσματος (**Εικόνα 2**). Με βάση το προτεινόμενο μοντέλο 29/34 ανευρύσματα ταξινομήθηκαν με ακρίβεια στις ομάδες τραχείας και βραδείας αύξησης (ακρίβεια πρόβλεψης 85%).



To decision tree περιλαμβάνει 3 παραμέτρους και προβλέπει την ταχεία ή βραδεία αύξηση του ανευρύσματος με ακρίβεια σε 29/34 περιπτώσεις (85%).

### Συζήτηση

Με δεδομένη την ταχεία εξέλιξη στις μεθόδους απεικόνισης και επεξεργασίας εικόνων και τη διάδοση των προγραμμάτων διάγνωσης και παρακολούθησης των ανευρυσμάτων της κοιλιακής αορτής, η συλλογή δεδομένων έχει αυξηθεί εντυπωσιακά σε βαθμό που σημαντικός όγκος από την πληροφορία που μπορεί να αποκτηθεί μένει ανεκμετάλλευτος. Προκειμένου να αμβλυνθεί το κενό μεταξύ της συλλογής δεδομένων από την μια και της αξιοποίησής τους με σκοπό την κλινική εφαρμογή από την άλλη, έχουν δημιουργηθεί διάφοροι αλγόριθμοι για την ανάπτυξη μοντέλων που συνδυάζουν πολλές πληροφορίες για

την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Οι Shum et al. πρόσφατα χρησιμοποίησαν ένα τέτοιο μοντέλο για να προβλέψουν την ρήξη των AAA.[5] Στο μοντέλο αυτό συμπεριλαμβάνονταν διάφορες γεωμετρικές παράμετροι από 76 ασθενείς. Η διαγνωστική ακρίβεια που επιτεύχθηκε ήταν 86.6%. Παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούμε μια παρόμοια προσέγγιση, πιστεύουμε ότι η εξέταση πολλών παραμέτρων από διαφορετικά παθοφυσιολογικά πεδία (δηλ. όχι μόνο γεωμετρικά δεδομένα) πλεονεκτεί καθώς βρίσκεται σε αντιστοιχία με την πολύ-παραγοντική φύση της ανευρυσματικής νόσου. Με άλλα λόγια η εκφύλιση του τοιχώματος της αορτής και η επίδραση που πιθανά έχουν σε αυτήν δημογραφικοί παράγοντες όπως το οικογενειακό ιστορικό και το κάπνισμα, αλλά και επιπλέον χαρακτηριστικά όπως ο όγκος και η κατανομή του ενδοαυλικού θρόμβου, σε συνδυασμό με την επίδραση των τοιχωματικών τάσεων που ασκούνται λόγω της συστηματικής πίεσης έχουν συμπληρωματικό ρόλο στην εξέλιξη των AAA και άρα πρέπει να εξετάζονται μαζί.

Με βάση τα αποτελέσματα μας η ταχεία ή βραδεία αύξηση ενός συγκεκριμένου ανευρύσματος μπορεί να προβλεφθεί αν γνωρίζουμε την έκκεντρη κατανομή του θρόμβου εντός του ανευρυσματικού σάκου, το σχετικό όγκο του θρόμβου και τη γωνίωση μεταξύ αυχένα και σάκου του ανευρύσματος με ακρίβεια 85%. Καθώς νέα δεδομένα προστίθενται στο μοντέλο (πχ CRP, d-Dimer κ.α) η ακρίβεια αναμένεται να αυξηθεί. Αν και το δείγμα μας είναι σχετικά μικρό η μελέτη αυτή συμβάλλει στην υιοθέτηση ενός παραγοντικού μοντέλου πρόβλεψης της εξέλιξης των AAA.

## Συμπέρασμα

Μετά από την ανάλυση 24 χαρακτηριστικών από 5 διαφορετικά παθοφυσιολογικά πεδία προέκυψε ένα μοντέλο που μπορεί να ταξινομήσει τα AAA σε κατηγορίες ταχείας και βραδείας αύξησης με ακρίβεια 85%.

## Βιβλιογραφία

1. Grobman WA, Stamilio DM. Methods of clinical prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194:888–894.
2. Raghavan ML, Vorp DA. Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *J Biomech.* 2000;33:475-482.
3. Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. A planar biaxial constitutive relation for the luminal layer of intra-luminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech.* 2006;39:2347-2354.
4. Hall M, Frank E, Holmes G, Pfahringer B, Reutemann P, Witten IH. The WEKA data mining software: an update. *SIGKDD Explor.* 2009; 11:10–18.
5. Shum J, Martufi G, Di Martino E, Washington CB, Grisafi J, Muluk SC, Finol EA. Quantitative assessment of abdominal aortic aneurysm geometry. *Ann Biomed Eng.* 2011 Jan;39:277-86.

## Χρονοδιάγραμμα μελέτης

**12/07/2012:** Έγκριση της ΔΔ από τη γενική συνέλευση τμήματος – Έναρξη

**10/2012:** Παρουσίαση προκαταρκτικών αποτελεσμάτων σχετικά με τη χρήση της ECG-gated CT scan στο 16<sup>ο</sup> παγκρήτιο συνέδριο.

*Νικόλαος Κοντοπόδης, Ελένη Μεταξά, Κωνσταντίνος Παγωνίδης, Ιωάννης Παπαχαριλάου, Χρήστος Ιωάννου. Μη επεμβατική, in vivo εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος του ανευρύσματος της κοιλιακής αορτής για την ανάπτυξη ενός εξατομικευμένου μοντέλου πρόβλεψης της ρήξης. 16<sup>ο</sup> ΠΑΓΚΡΗΤΙΟ ιατρικό συνέδριο, Αγ.Νικόλαος 25-28/10/2012. Η εργασία απέσπασε το 1<sup>ο</sup> βραβείο καλύτερης παρουσίασης Οδυσσέα Καλλιγιάννη.*

**03/2013:** Τα αποτελέσματα σχετικά με τις μηχανικές ιδιότητες του ενδοαυλικού θρόμβου όπως αυτές προκύπτουν από ανάλυση δεδομένων μετά ECG-gated CT scan δημοσιεύονται στο European Journal for Vacular and Endovascular Journal Extra.

*Kontopodis N, Metaxa E, Pagonidis K, Ioannou CV, Papaharilaou Y. Aneurysm Intraluminal Thrombus Compressibility Estimated in vivo Using Electrocardiographically Gated Computed Tomography: A Feasibility Study, EJVES Extra. 2013;26:4-6.*

**04/2013:** Τα συνολικά αποτελέσματα σχετικά με τη χρήση της ECG-gated CT scan για την εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του τοιχώματος της αορτής παρουσιάζονται στο ESCVS 2013.

*Kontopodis N. Elastic properties of abdominal aortic aneurysm wall and intraluminal thrombus, estimated in-vivo by electrocardiographically gated computed tomography. 62st ESCVS, Apr 2013 Regensburg Germany. Honored with the European Society for Cardiovascular and endoVascular Surgery (ESCVS) Silver Prize for Young Surgeon Award.*

**04/2013:** Ομοίως τα προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του ενδοαυλικού θρόμβου παρουσιάζονται στο ίδιο συνέδριο.

*Nikolaos Kontopodis, Eleni Metaxa, Michalis Gionis, Dimitris Pantides, Christos Ioannou, Yannis Papaharilaou. Abdominal aortic aneurysm expansion and asymmetric deposition of intraluminal thrombus. Implications for rapid growth predictions. 62st ESCVS, Apr 2013 Regensburg Germany*

**04/2013:** Ομοίως τα προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με τον ακριβή τρόπο υπολογισμού της μέγιστης διαμέτρου του ανευρυσματικού σάκου παρουσιάζονται στο ίδιο συνέδριο.

*Nikolaos Kontopodis, Eleni Metaxa, Michalis Gionis, George Papadopoulos, Yannis Papaharilaou, Christos Ioannou. Computed tomography measurements of abdominal aortic aneurysms maximum diameter on axial plane can result in therapeutic inaccuracies for asymmetric and tortuous vessels. 62st ESCVS, Apr 2013 Regensburg Germany.*

**06/2013:** Μέρος των αποτελεσμάτων που έχουν προκύψει από τις απεικονίσεις με ECG-gated CT scan στα πλαίσια της ΔΔ παρουσιάστηκε στο ASME 2013.

*Eleni Metaxa, Vasileios Vavourakis, Nikolaos Kontopodis, Konstantinos Pagonidis, Christos V. Ioannou, Yannis Papaharilaou. ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM RUPTURE RISK ASSESSMENT EXPLOITING DYNAMIC (4D) CT BASED WALL MOTION DATA AND FINITE ELEMENT ANALYSIS. Proceedings of the ASME 2013 Summer*

*Bioengineering Conference SBC2013 June 26-29, 2013, Sunriver, Oregon, USA.*

**09/2013.** Τα τελικά αποτελέσματα όσον αφορά τον ακριβή υπολογισμό της μέγιστης διαμέτρου των ανευρυσμάτων και τις διαφορές μεταξύ των διαφορετικών μετρήσεων δημοσιεύονται στο *European Journal of Radiology*.

*Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, Papaharilaou Y, Ioannou CV. Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements. Eur J Radiol. 2013 Sep;82(9):1398-403.*

**12/2013:** Η μελέτη των μεταβολών στα μορφομετρικά χαρακτηριστικά και το εμβιομηχανικό προφίλ ενός ανευρύσματος που παρουσίασε εξαιρετικά ταχεία αύξηση δημοσιεύονται στο περιοδικό *Theoretical Biology and Medical Modelling*

*Kontopodis N, Metaxa E, Papaharilaou Y, Georgakarakos E, Tsetis D, Ioannou CV. Changes in geometric configuration and biomechanical parameters of a rapidly growing abdominal aortic aneurysm may provide insight in aneurysms natural history and rupture risk. Theor Biol Med Model. 2013 Dec 5;10:67.*

**12.2013** Τα τελικά αποτελέσματα όσον αφορά την εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος με τη χρήση ECG-gate CT scan δημοσιεύονται στο *The Journal of CardioVascular Surgery*.

*Kontopodis N, Metaxa E, Pagonidis K, Ioannou C, Papaharilaou Y. Deformation and distensibility distribution along the abdominal aorta in the presence of aneurysmal dilatation. J Cardiovasc Surg (Torino). 2013 Dec 10. [Epub ahead of print].*

**04/2014:** Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα σχετικά με τη σημασία του προσδιορισμού των ογκομετρικών μεθόδων κατά την παρακολούθηση των μικρών ανευρυσμάτων παρουσιάσθηκε στο ESCVS 2014.

*N Kontopodis, E Metaxa, Y Papaharilaou, D Pantidis, G Papadopoulos, CV Ioannou. Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth rate and need for surgical treatment. 63rd ESCVS Apr 2014 Nice France.*

**04/2014.** Επιπλέον αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του ενδοαυλικού θρόμβου στον κίνδυνο ταχείας αύξησης των ανευρυσμάτων παρουσιάζονται στο ίδιο συνέδριο.

*N Kontopodis, E Metaxa, Y Papaharilaou, CV Ioannou. Posterior Eccentric Deposition of Intraluminal Thrombus in abdominal aortic aneurysms may correlate with slow enlargement and foretell a low rupture risk. 63rd ESCVS Apr 2014 Nice France.*

**07/2014:** Τα αποτελέσματα σχετικά με την αξία των ογκομετρικών παραμέτρων στην αξιολόγηση της αύξησης και της πιθανότητας ένδειξης για χειρουργική αποκατάσταση δημοσιεύονται στο *European Journal of Radiology*.

*Kontopodis N, Metaxa E, Papaharilaou Y, Georgakarakos E, Tsetis D, Ioannou CV. Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth*

*rate and need for surgical treatment. Eur J Radiol. 2014 Jul;83(7):1051-6.*

**03/2015:** Ένα νέο στατιστικό μοντέλο που θα διακρίνει τα ανευρύσματα εκείνα τα οποία έχουν σημαντικό κίνδυνο να αυξηθούν ταχέως, συνδυάζοντας κλινικές, εργαστηριακές, γεωμετρικές και εμβιομηχανικές πληροφορίες, παρουσιάζεται στο ESCVS 2015.

*Nikolaos Kontopodis, Eleni Metaxa, Christos Ioannou, Yannis Papaharilaou. Integration of morphologic, biomechanic, molecular and clinical risk factors to develop a prediction model that identifies AAAs with rapid growth potential. 64<sup>th</sup> ESCVS, 26-29 March 2015, Istanbul Turkey.*

**04/2015:** Δημοσίευση των αποτελεσμάτων σχετικά με την μείωση της φόρτισης του αρτηριακού τοιχώματος λόγω της παρουσίας του ενδοαυλικού θρόμβου στο περιοδικό Medical Biology and Engineering Computing.

*Metaxa E, Kontopodis N, Vavourakis V, Tzirakis K, Ioannou CV, Papaharilaou Y. The influence of intraluminal thrombus on noninvasive abdominal aortic aneurysm wall distensibility measurement. Med Biol Eng Comput. 2015 Apr;53(4):299-308.*

**06/2015:** Τα τελικά αποτελέσματα σχετικά με τη επίδραση της κατανομής του ενδοαυλικού θρόμβου στον ρυθμό αύξησης των διαστάσεων τους στο χρόνο δημοσιεύονται στο Journal of Endovascular Therapy.

*Kontopodis N, Metaxa E, Tzirakis K, Ioannou CV, Papaharilaou Y. Effect of intraluminal thrombus asymmetrical deposition on abdominal aortic aneurysm growth rate. J Endovasc Ther. 2015;22:406-12.*

# STUDY LAYOUT - ABSTRACT

---

## **The evaluation of geometric and biomechanical factors to develop a patient-specific model to accurately predict risk of rupture of small abdominal aortic aneurysms**

### *Introduction*

---

Abdominal aortic aneurysms (AAAs) represent a focal, balloon-like dilation of the aorta exceeding 1.5 times its normal diameter.<sup>1,2</sup> Therefore in clinical practice a 3cm maximum diameter can be used to set the diagnosis of AAA. It is reported that 4-8% of men and 0.5-1% of women above 50 years of age bear an AAA.<sup>3,4</sup> Rupture represents the most catastrophic complication of the aneurysmal disease that is accompanied by a striking overall mortality of 80%.<sup>5-8</sup> Diagnostic and therapeutic protocols that regard AAAs aim in the prevention of such a disastrous scenario. Elective repair with open surgical intervention is being performed for decades with a continuously declining operative mortality.<sup>9,10</sup> Moreover the advent of endovascular aneurysm repair seems to offer further advantages in terms of reduced adverse operative outcomes.<sup>11,12</sup> On the other hand, despite the technological progress and accumulated experience, current repair techniques are not without complications and taking into account that most AAA patients are elderly with several co morbidities the clinicians often have to answer the question when the risk of rupture and subsequent mortality justifies the risk of surgical intervention.<sup>13-15</sup> Current guidelines for AAA management consider aneurysm size, as it is defined by its maximum diameter as well as aneurysm growth rate as the only variables to determine the need for elective repair. Therefore cut-off points have been set by the European Society for Vascular Surgery (ESVS), the American Heart Association (AHA) and the Society for Vascular Surgery (SVS) (maximum diameter $\geq$ 5.5cm, growth rate $\geq$ 1cm/year) that are generally thought appropriate for intervention to be recommended. Nevertheless these certain cut-off points represent mean values that have emerged by large randomized trials and even though they can provide a general estimation of AAA risk of rupture they often have been proven unreliable and misleading for the treating physician. This is underscored by autopsy studies which indicate that small AAAs can rupture while some larger, well above the threshold for surgical repair remain intact for long time intervals that often exceed life expectancy of patients.<sup>18-20</sup> In fact, in the literature it is reported that up to 13% of AAAs with maximum diameter <5cm can



rupture whereas the 50% of large AAAs never proceed to rupture.<sup>21,22</sup> Subsequently the use of “one-size fits all” variables to evaluate AAAs often fails since it does not take into account each AAAs unique characteristics that may play a significant role in its evolution.

Currently with the use of modern imaging modalities and image post-processing with 3D-reconstruction, the maximum diameter can be accurately and reproducibly recorded on an orthogonal plane (meaning perpendicular to the vessel centerline) therefore avoiding inaccuracies due to tortuosity when examining 2D, axial CT slices. Moreover other indices like the AAA volume have become assessable, which may be more appropriate to describe aneurysm size and expansion over time. The difference between axial and orthogonal maximum diameter measurements as well as the value of volumetric indices during AAA diagnosis and follow-up have not yet been definitively answered in the literature. Furthermore, according to the biomechanical approach rupture occurs when the stress exerted on the aneurysmal wall overwhelms its strength. Therefore wall stress may be a better predictor of rupture than the maximum diameter, an argument which has been supported by many studies in the literature. The aneurysm geometry as well as thrombus load and distribution and aortic wall mechanical properties, have been proposed to significantly affect wall stresses but also strength and therefore may be related to the risk of rupture. The aim of the current analysis is to examine the value of orthogonal in contrast to axial diameter measurements and those of volumetric variables during AAAs examination. More importantly to investigate the role of biomechanic and geometric parameters to AAAs rupture risk and hopefully develop a model which could accurately estimate the risk of AAA rupture on an individualized, patient specific level, beyond the “one-size fits all” maximum diameter criterion.

*Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements*

---

*Purpose:* Maximum diameter and growth rate of abdominal aortic aneurysms (AAAs) which are currently used as the only variables to set the indication for elective repair are recorded through computed tomography (CT) measurements on an axial plane or on an orthogonal plain that is perpendicular to vessel centerline, interchangeably. We will attempt to record possible discrepancies between the two methods, identify whether such differences could influence therapeutic decisions and determine in which cases this should be expected.

*Materials and methods:* We retrospectively reviewed sixty CT-scans performed in thirty-nine patients. Three-dimensional reconstruction of AAAs has been performed and differences in maximum diameter measured on axial and orthogonal planes were recorded. A measure for asymmetry was introduced termed ShapeIndex defined as the value of section minor over major axis and was related with differences in maximum diameter recordings. Growth rates were also determined using both axial and orthogonal measurements.

*Results:* Axial measurements overestimate maximum diameter by  $2\pm 2.7$  mm ( $P < 0.001$ ) with a range of 0-12.3mm. Overall, 20% of the CTs had an axial maximum diameter  $>5.5$ cm indicating the need for intervention whereas, orthogonal diameter was below that threshold. Asymmetry of the axial sections with  $\text{ShapeIndex} \leq 0.8$  was found to be related to an overestimation of maximum diameter by  $>5$ mm. There were no significant differences in growth rates when determined using orthogonal or axial measurements in both examinations (median growth rate: 2.3mm and 3.3mm respectively  $P=0.2$ ). However there were significant differences when orthogonal measurements were used at initial and axial measurements used at follow-up examination or vice versa (median growth rate: 4.9mm and 0.9mm respectively  $P < 0.001$ ).

*Conclusions:* Although the mean difference between measurements is low there is a wide range among cases, mainly observed in asymmetrical AAAs. ShapeIndex may identify those which are more likely to be misestimated. CT measurements performed to establish AAA growth rates should consistently use either the axial or orthogonal technique to avoid inaccuracies from occurring.

### *Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth rate and need for surgical treatment*

---

*Purpose:* To examine whether indices other than the traditionally used abdominal aortic aneurysm (AAA) maximum diameter, such as AAA volume, intraluminal thrombus (ILT) thickness and ILT volume, may be superior to evaluate aneurismal enlargement.

*Materials and methods:* Thirty-four small AAAs (initially presenting a maximum diameter < 5.5cm which is the threshold for surgical repair) with an initial and a follow-up CT were examined. Median increase and percentile annual change of these variables was calculated. Correlation between growth rates as determined by the new indices under evaluation and those of maximum diameter were assessed. AAAs were divided according to outcome (surveillance vs elective repair after follow-up which is based on the maximum diameter criterion) and according to growth rate (high vs low) based on four indices. Contingency between groups of high/low growth rate regarding each of the four indices on one hand and those regarding need for surgical repair on the other was assessed.

*Results:* A strong correlation between growth rates of maximum diameter and those of AAA and ILT volumes could be established. Evaluation of contingency between groups of outcome and those of growth rate revealed significant associations only for AAA and ILT volumes. Subsequently AAAs with a rapid volumetric increase over time had a likelihood ratio of 10 to be operated compared to those with a slower enlargement. Regarding increase of maximum diameter, likelihood ratio between AAAs with rapid and those with slow expansion was only 3.

*Conclusion:* Growth rate of aneurysms regarding 3Dimensional indices of AAA and ILT volumes is significantly associated with the need for surgical intervention while the same does not hold for growth rates determined by 2Dimensional indices of maximum diameter and ILT thickness.

*Changes in geometric configuration and biomechanical parameters of a rapidly growing abdominal aortic aneurysm may provide insight in aneurysms natural history and rupture risk*

---

*Purpose:* Abdominal aortic aneurysms (AAA) are currently being treated based on the maximum diameter criterion which has often been proven insufficient to determine rupture risk in case of every AAA. We analyzed a rare case of an AAA which presented an extremely fast growth focusing on biomechanical determinants that may indicate a high risk profile. The examination of such a case is expected to motivate future research towards patient-specific rupture risk estimations.

*Methods:* An initially small AAA (maximum diameter: 4.5 cm) was followed-up and presented a growth of 1 cm in only 6-months of surveillance becoming suitable for surgical repair. Changes of morphometric characteristics regarding AAA, thrombus and lumen volumes, cross-sectional areas, thrombus maximum thickness and eccentricity, and maximum centerline curvature were recorded. Moreover biomechanical variables concerning Peak Wall Stress, AAA surface area exposed to high stress and redistribution of stress during follow-up were also assessed.

*Results:* Total aneurysm volume increased from 85 to 120 ml which regarded thrombus deposition since lumen volume remained stable. Thrombus deposition was eccentric regarding anterior AAA segment while its thickness increased from 0.3 cm to 1.6 cm. Moreover there was an anterior bulging over time as depicted by an increase in maximum centerline curvature from 0.4 cm<sup>-1</sup> to 0.5 cm<sup>-1</sup>. Peak Wall Stress (PWS) exerted on aneurysm wall did not change significantly over time, slightly decreasing from 22 N/cm<sup>2</sup> to 21 N/cm<sup>2</sup>. At the same time the area under high wall stress remained practically constant (9.9 cm<sup>2</sup> at initial vs 9.7 cm<sup>2</sup> at final examination) but there was a marked redistribution of wall stress against the posterior aneurysmal wall over time.

*Conclusion:* Aneurysm area under high stress and redistribution of stress against the posterior wall due to changes in geometric configuration and thrombus deposition over time may have implications to aneurysms natural history and rupture risk.

## *Deformation and distensibility distribution along the abdominal aorta in the presence of aneurysmal dilatation*

---

*Purpose:* In order to evaluate the elastic behavior of the abdominal aortic aneurysm (AAA), the distribution of aortic deformation during the cardiac cycle is measured. Moreover, the distensibility of the AAA composite structure consisting of the AAA wall and the intraluminal thrombus (ILT), as well as that of the adjacent non-aneurysmal aortic segment (NAA), are calculated.

*Methods:* Ten patients underwent electrocardiographically-gated computed tomography. 3D-surfaces of aortic wall and lumen were reconstructed during peak-systole and end-diastole and cross-sections perpendicular to the centerline were extracted 1mm apart. Comparison of cross-sectional areas between peak-systole and end-diastole provided the relative area change ( $RAC$ ). Mean values were calculated for NAA ( $RAC_{NAA}$ ), aneurysmal wall ( $RAC_{Wall}$ ), and aneurysmal lumen ( $RAC_{Lumen}$ ). Distensibility of aneurysmal and unaffected aorta was calculated using brachial blood pressure measurements ( $D_{AAA}$  and  $D_{NAA}$  respectively). Normalized distensibility ( $D_{NORM}$ ) of the AAA was calculated with respect to normal aortic segment distensibility and related to aneurysm size and thrombus content.

*Results:* A map of aortic deformation during the cardiac cycle was obtained. Differences between  $RAC_{Wall}$  (median=0.7%, range=0.3-2.1%) and both  $RAC_{NAA}$  (median=2.8%, range=0.9-4.8%) and  $RAC_{Lumen}$  (median=1.8%, range=0.5-3.4%) were statistically significant.  $D_{AAA}$  (median= $0.30 \cdot 10^{-5} \text{ Pa}^{-1}$ , range=  $0.05-0.64 \cdot 10^{-5} \text{ Pa}^{-1}$ ) was lower than  $D_{NAA}$  (median= $0.43 \cdot 10^{-5} \text{ Pa}^{-1}$ , range=  $0.16-0.83 \cdot 10^{-5} \text{ Pa}^{-1}$ ) but difference was not statistically significant. Median  $D_{NORM}$  was 0.73 (range=0.1-3.1) and presented a significant positive correlation with AAA size and thrombus content.

*Conclusion:* Aneurysmal wall deforms significantly less than non-aneurysmal wall and aneurysmal lumen, due to altered elastic properties and reduced loading. In large AAAs with larger amounts of ILT, the lumen deformation is comparable or even exceeds that of NAA and subsequently so does the distensibility of the Wall-ILT composite, an observation suggesting a thrombus cushioning effect.  $D_{NORM}$  may provide insight in the estimation of AAA evolution and assist in rupture risk assessment.

## *Effect of Intraluminal Thrombus Asymmetrical Deposition on Abdominal Aortic Aneurysm Growth Rate*

---

*Purpose:* To determine the relationship between asymmetrical intraluminal thrombus (ILT) deposition in abdominal aortic aneurysm (AAA) and growth rate and to explore its biomechanical perspective.

*Methods:* Thirty-four AAA patients underwent at least two computed tomography (CT) scans during surveillance. The volumes of the AAA (VAAA) and thrombus (VILT) and the maximum thrombus thickness (ILTthick) were computed. Thrombus distribution was evaluated by introducing the asymmetrical thrombus deposition index (ATDI), with positive and negative values ( $-1 < \text{ATDI} < 1$ ) associated with anterior and posterior ILT deposition, respectively. Finite element analysis was applied to estimate wall stress. Aneurysms were divided into high and low growth rate groups based on the cohort's median growth rate, and abovementioned parameters were compared between groups.

*Results:* Most AAAs had asymmetrical anterior thrombus deposition. The high and low growth rate groups did not present significant differences in maximum diameter, VAAA, VILT, or maximum ILTthick. However, the high growth rate group had significantly higher ATDI ( $p=0.02$ ). The ATDI  $< 0$  group (posterior ILT distribution) presented a significantly lower median growth rate compared to that of ATDI  $\geq 0$  group (anterior or symmetrical ILT deposition;  $p=0.029$ ). The specificity of an ATDI  $< 0$  criterion for identifying AAAs with a growth rate below the cohort median was 89%. The ATDI  $< 0$  group had a significantly lower posterior maximum wall stress compared to that of the ATDI  $\geq 0$  group ( $p=0.03$ ). Overall peak wall stress did not differ between groups.

*Conclusion:* Posterior thrombus deposition in AAAs is associated with significantly lower growth rate and lower posterior maximum wall stress compared to that of AAAs with anterior thrombus deposition and could potentially indicate a lower rupture risk.

## *Integration of morphologic, biomechanic, molecular and clinical risk factors to develop a prediction model that identifies AAAs with rapid growth potential*

---

*Purpose:* To develop a prediction model that encompasses a multi-factorial approach, integrating risk factors from different pathophysiological fields, in order to identify AAAs which are in a greater risk for rapid growth and therefore may need to be repaired in a lower threshold.

*Methods:* Thirty-four patients bearing an AAA, with at least one follow-up examination, were included. Overall, 24 variables representing 5 different fields (demographic, biological, morphometric, thrombus related, biomechanic) were analyzed (Table I). The growth rate was linearly extrapolated from the difference in maximum AAA diameter between the first and last CT scans. Cases were divided into groups of high and low growth rate based on the cohort's median growth rate (3.2 mm/year). Morphometric and thrombus related markers were measured using vascular modeling toolkit after reconstructing the 3-Dimensional image by segmenting the external and lumen surface of the aorta using ITK-snap software. Estimation of wall stress distribution at peak systole (120 mmHg) was performed in Workbench (ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA), after tetrahedral mesh generation in ICEM CFD v.12.0.1 (ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA). Statistical analysis was performed in WEKA, an open source machine learning software used for data mining. The highest ranked attributes were selected with chi-square statistics with respect to growth rate class and a J48 decision tree algorithm with ten-fold cross validation was used to develop a model based on the data. A kappa statistics ( $\kappa$ ) was also calculated.

*Results:* The highest ranked attributes were Asymmetry thrombus deposition index (ATDI), gender, anterior vs. posterior PWS location, neck vs. body PWS location, and relative ILT volume. The lowest ranked attribute was Dmax.. ATDI was the feature with the highest information gain thus making it the first in the decision tree. This consisted of 3 variables namely ATDI, relative ILT volume, and neck-AAA angulation (Figure 1). Twenty-six out of the 34 cases were correctly classified yielding a prediction accuracy of 76.5% with  $\kappa=0.53$ .

*Conclusion:* AAAs susceptible to rapid enlargement and therefore a higher rupture risk can be identified using a prediction model that takes into account thrombus eccentric deposition and relative volume along with neck-AAA angulation with an accuracy of 76.5%. When a larger patient cohort is acquired, and more risk markers from different categories are incorporated in the model, the decision tree may have more or different leaves and potentially increase its accuracy.

## References

---

1. Ouriel, K., Green, R.M., Donayre, C., Shortell, C.K., Elliott, J., DeWeese, J.A. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. *J Vasc Surg* 1992;15:12–20.
2. Bengtsson, H., Sonesson, B., Bergqvist, D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. In: *Proceedings, Volume 800 of the Annals of the New York Academy of Sciences, United States, 1996.*
3. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg* 2001;34:122–6.
4. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al, and the Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program: validation cohort and final results. *Arch Intern Med* 2000;160:1425–30.
5. Thomas PR, Stewart RD. Abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1988;75:733-6.
6. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. *J Vasc Surg* 1993;18:74–80.
7. Adam D, Mohan I, Stuart W, Bain M, Bradbury A, “Community and hospital outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm within the catchment area of a regional vascular surgical service. *J Vasc Surg* 1999;30:922–8.
8. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*, 2002;89:714–30.
9. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352:1649-55.
10. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346:1437-44.
11. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair vs. open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomized control trial. *Lancet* 2005;365:2179-86.



12. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, et al, DREAM Study Group. Long term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl* 2010;362:1881-9.
13. Brewster, D.C. Presidential address: what would you do if it were your father? Reflections on endovascular abdominal aortic aneurysm Repair. *J Vasc Surg* 2001;33:1139–1147.
14. Zarins, C.K., White, R.A., Fogarty, T.J. Aneurysm rupture after endovascular repair using the aneurx stent graft. *J Vasc Surg* 2000;31:960–970.
15. Moore, W.S., Rutherford, R.B. Transfemoral endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: results of the North American EVT Phase I Trial. *J Vasc Surg* 1996;23:543–553.
16. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:463-654.
17. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41 Suppl 1:S1-S58.
18. Choksy, S.A., Wilmink, A.B., Quick, C.R. Ruptured abdominal aortic aneurysm in the Huntingdon district: a 10-year experience. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1999;82:27-31
19. Hall, A.J., Busse, E.F.G., McCarville, D.J., Burgess, J.J. Aortic wall tension as a predictive factor for abdominal aortic aneurysm rupture: improving the selection of patients for abdominal aortic aneurysm repair. *Annals of Vascular Surgery* 2000;14:152-157.

20. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen KH. Rupture in small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1998;28:884-888.
21. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation* 1977;56:161-164.
22. Lederle, F.A., Johnson, G.R., Wilson, et al Veterans Affairs Cooperative Study. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *Journal of the American Medical Association* 2002;287:2968-2972.



## Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements



Nikolaos Kontopodis<sup>a</sup>, Eleni Metaxa<sup>b</sup>, Michalis Gionis<sup>a</sup>, Yannis Papaharilaou<sup>b</sup>, Christos V. Ioannou<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Vascular Surgery, University of Crete Medical School, Heraklion, Greece

<sup>b</sup> Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology-Hellas, Heraklion, Crete, Greece

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 29 November 2012

Received in revised form 6 April 2013

Accepted 27 April 2013

#### Keywords:

Aortic aneurysm

Computed tomography imaging

Follow-up

Aneurysm enlargement

### ABSTRACT

**Purpose:** Maximum diameter and growth rate of abdominal aortic aneurysms (AAAs) which are currently used as the only variables to set the indication for elective repair are recorded through computed tomography (CT) measurements on an axial plane or on an orthogonal plane that is perpendicular to vessel centerline, interchangeably. We will attempt to record possible discrepancies between the two methods, identify whether such differences could influence therapeutic decisions and determine in which cases this should be expected.

**Materials and methods:** We retrospectively reviewed sixty CT-scans performed in thirty-nine patients. Three-dimensional reconstruction of AAAs has been performed and differences in maximum diameter measured on axial and orthogonal planes were recorded. A measure for asymmetry was introduced termed *ShapeIndex* defined as the value of section minor over major axis and was related with differences in maximum diameter recordings. Growth rates were also determined using both axial and orthogonal measurements.

**Results:** Axial measurements overestimate maximum diameter by  $2 \pm 2.7$  mm ( $P < 0.001$ ) with a range of 0–12.3 mm. Overall, 20% of the CTs had an axial maximum diameter  $> 5.5$  cm indicating the need for intervention whereas, orthogonal diameter was below that threshold. Asymmetry of the axial sections with *ShapeIndex*  $\leq 0.8$  was found to be related to an overestimation of maximum diameter by  $> 5$  mm. There were no significant differences in growth rates when determined using orthogonal or axial measurements in both examinations (median growth rate: 2.3 mm and 3.3 mm respectively  $P = 0.2$ ). However there were significant differences when orthogonal measurements were used at initial and axial measurements used at follow-up examination or vice versa (median growth rate: 4.9 mm and 0.9 mm respectively  $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** Although the mean difference between measurements is low there is a wide range among cases, mainly observed in asymmetrical AAAs. *ShapeIndex* may identify those which are more likely to be misestimated. CT measurements performed to establish AAA growth rates should consistently use either the axial or orthogonal technique to avoid inaccuracies from occurring.

© 2013 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

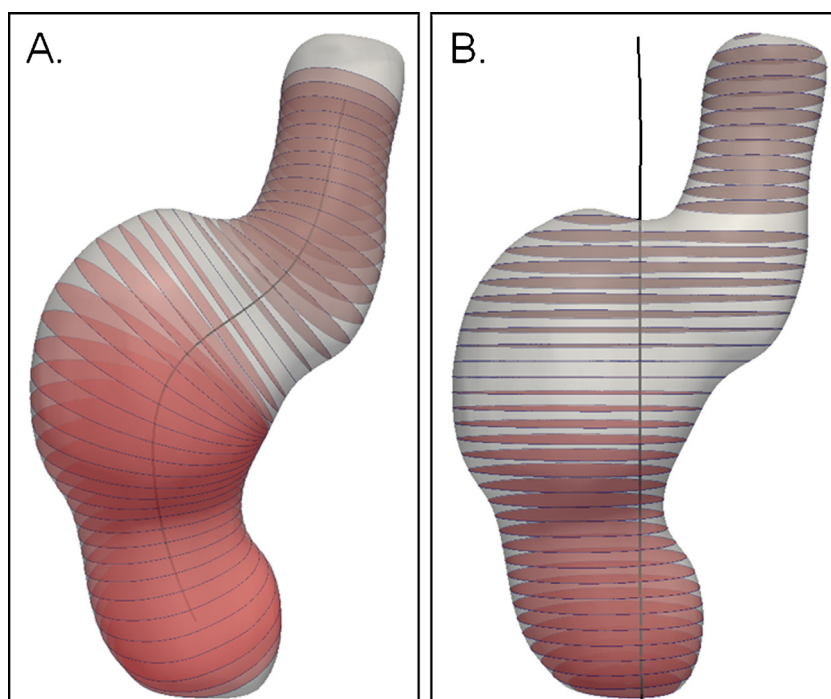
Abdominal aortic aneurysms (AAAs) are a common cause of mortality in western societies especially with aging of the population [1]. Left untreated all aneurysms will eventually rupture

with associated high morbidity and mortality [2]. Elective repair of AAAs aims in the prevention of this catastrophe and is currently based on the criteria of aneurysm size and expansion rate. Surgical intervention by either open or endovascular means is considered appropriate when maximum diameter  $\geq 5.5$  cm or growth rate  $\geq 1$  cm/year [3]. Current thresholds have been set by large scale randomized trials which indicated that beyond these, the risk of rupture and subsequent death exceeds the operative mortality, currently considered to be  $< 3\%$  [3–5].

The advents of thin-slice computed tomography (CT), digital imaging as well as technological advances that have made feasible the three-dimensional (3D) reconstruction of AAA surface allow more accurate measurements of AAA size parameters. Therefore

\* Corresponding author at: Department of Vascular Surgery, University of Crete Medical School, PO Box 1352, 711 10 Heraklion, Greece. Tel.: +30 2810 392 379/676; fax: +30 2810 542 063.

E-mail addresses: [kontopodis@yahoo.gr](mailto:kontopodis@yahoo.gr) (N. Kontopodis), [emmetaxa@gmail.com](mailto:emmetaxa@gmail.com) (E. Metaxa), [gkionismichalis@yahoo.gr](mailto:gkionismichalis@yahoo.gr) (M. Gionis), [yannisp@iacm.forth.gr](mailto:yannisp@iacm.forth.gr) (Y. Papaharilaou), [ioannou@med.uoc.gr](mailto:ioannou@med.uoc.gr), [xioannou@hotmail.com](mailto:xioannou@hotmail.com) (C.V. Ioannou).



**Fig. 1.** 3D AAA models of one case with (A) the actual centerline and (B) a representation of the z-axis of CT scanner coordinate system, which are used to extract orthogonal and axial cross-sections respectively. The orthogonal and axial cross-sections of the AAA surface are displayed.

maximum diameter is currently recommended to be measured on an orthogonal plane that means perpendicular to vessel centerline with 3D reconstructed CT images, since aneurysm cross sections often appear elliptic on axial images making the measurements uncertain [6]. Since AAAs 3D reconstruction is not always available and maximum diameter as well as growth rate between follow ups are estimated using axial or orthogonal measurements indiscriminately, the current study examined the presence and extend of discrepancies between the two methods. Others that attempted to address this issue indicate significant differences in the determination of maximum diameter. On the other hand they do not relate these differences to any AAA characteristics that could indicate the cases in which remarkable discrepancies should be expected and do not take into account inaccuracies with regard to growth rate that is also used as a significant variable to define therapeutic strategies [7]. In the current study differences of maximum diameter as well as growth rate as determined by axial or orthogonal measurements were assessed. Moreover we attempted to identify AAAs characteristics that foretell possible inaccuracies in measurements and should raise suspicion toward misleading results.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Patient population

Thirty-nine patients with AAA were included in the current study. They all had undergone CT imaging for diagnosis or surveillance of AAA. Maximum diameter measured on an orthogonal plane as currently recommended [6] was  $\leq 6.5$  cm for all patients, varying from 32 to 65 mm. Patients with initial maximum diameter  $>65$  mm were excluded in order to examine only cases where discrepancies in measurements could have therapeutic implications. Twenty-one patients had more than one CT scans meaning that except from the initial diagnostic imaging they had at least one follow up for detection of aneurysm expansion (mean follow up

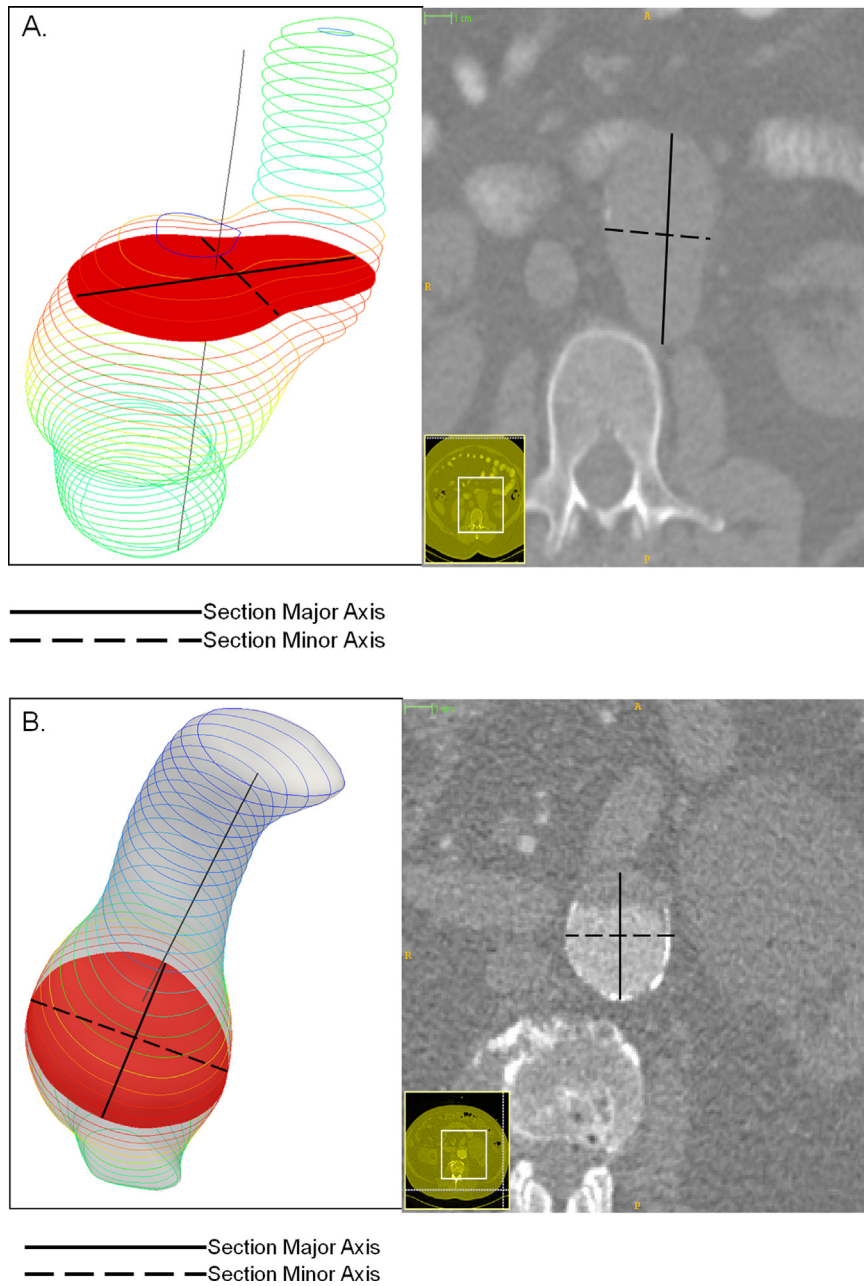
time: 11.9 months range: 3–52 months). This resulted in totally sixty CT scans, which were retrospectively reviewed to record discrepancies of maximum diameter and growth rate determined by axial and orthogonal measurements.

### 2.2. Image post processing, maximum diameter measurements, sectional shape determination

All CT scans were reviewed and processed using open source software ITK-SNAP [8]. From CT images, 3D AAA models were reconstructed as it has been described elsewhere [9]. Briefly, outlines of the outer surface of the AAA wall were manually obtained slice by slice and the 3D surfaces were reconstructed from the stack of contours. The reconstructed 3D wall surfaces of each case were processed using the vascular modeling tool kit (VMTK) open source software [10]. After smoothing the surface, the centerline was computed and was used to extract perpendicular cross sections at 1 mm intervals (Fig. 1A). Maximum size of each perpendicular section was computed and maximum diameter of the AAA on an orthogonal plane was recorded ( $D_{\text{ORTH}}$ ). The AAA wall surface was also cut in axial cross sections, vertically to the z-axis of the CT scanner coordinate system (Fig. 1B). These axial cross sections were equivalent to axial sections of CT scan. Maximum size of each section was again computed and maximum diameter of the AAA using axial measurements was recorded ( $D_{\text{AXIAL}}$ ). With regard to the axial section that presented maximum AAA diameter a measure for section asymmetry was introduced termed the shape index (*ShapeIndex*) using the major and minor axis on an ellipse shape. Specifically *ShapeIndex* is defined as the value of section minor over major axis as depicted in Fig. 2.

$$\text{ShapeIndex} = \frac{\text{Section minor axis}}{\text{Section major axis}}$$

(*ShapeIndex* approaches unity for symmetric sections while tends to be low for asymmetric sections)



**Fig. 2.** *ShapeIndex* that is a measure of asymmetry as it is computed from 3D reconstruction and its equivalent in 2D CT slices. (A) An asymmetrical AAA with *ShapeIndex* = 0.68. (B) A symmetrical AAA with *ShapeIndex* = 0.98.

Fig. 2A displays an asymmetrical AAA with low *ShapeIndex*, while in Fig. 2B a symmetrical AAA with *ShapeIndex* that approaches unity is presented.

2.3. Data analysis

The difference between axial and orthogonal measurements of maximum diameter ( $D_{AXIAL} - D_{ORTH}$ ), was recorded for all sixty CT scans under review.

Differences in maximum diameter between axial and orthogonal measurements were related to *ShapeIndex*. A threshold of  $ShapeIndex \leq 0.8$  was tested for identification of cases that presented differences  $\geq 5$  mm. AAAs with  $ShapeIndex > 0.8$  were considered negative for having differences  $> 5$  mm (true negative

(TN) if difference  $< 5$  mm, false negative (FN) if difference  $> 5$  mm), whereas those with  $ShapeIndex \leq 0.8$  were considered positive (true positive (TP) if difference  $> 5$  mm, false positive (FP) if difference  $< 5$  mm). Sensitivity was calculated as:

$$Sensitivity = \frac{TP}{TP + FN} = \text{probability of } ShapeIndex \leq 0.8$$

given that difference is  $\geq 5$  mm

Negative predictive value was calculated as:

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} = \text{probability of difference } < 5 \text{ mm}$$

given that *Shapeindex* is  $> 0.8$

2.4. Growth rate determination using different measurements

With regard to patients with at least one follow up (mean follow up time: 11.9 months with a range of 3–52 months) the growth rate of the AAA was calculated. There were twenty-one pairs of sequential CTs from which growth rates (GR) were determined using both axial and orthogonal measurements in all plausible combinations. Subsequently growth rates were calculated as:

$$GR_{AXIAL} = D2_{AXIAL} - D1_{AXIAL} \tag{1}$$

$$GR_{ORTH} = D2_{ORTH} - D1_{ORTH} \tag{2}$$

$$GR_{AXIAL-ORTH} = D2_{AXIAL} - D1_{ORTH} \tag{3}$$

$$GR_{ORTH-AXIAL} = D2_{ORTH} - D1_{AXIAL} \tag{4}$$

(GR: growth rate; D1: maximum diameter at initial CT; D2: maximum diameter at follow up). Differences between various measurements were recorded.

2.5. Statistical analysis

Differences between  $D_{AXIAL}$  and  $D_{ORTH}$  are expressed in mean  $\pm$  standard deviation. A paired samples *t*-test was used to detect significant differences. Growth rates as determined from axial and orthogonal measurements are expressed as medians and interquartile range (IQR).  $GR_{ORTH}$  represents the recommended way to determine growth rate of AAAs and the rest of methods are compared with the latter using a Wilcoxon-rank sum test.

3. Results

Axial measurements of AAA maximum diameter were consistently higher than orthogonal measurements. A mean  $D_{AXIAL} - D_{ORTH}$  of  $2\text{ mm} \pm 2.7$  was found and this was statistically significant ( $P < 0.001$ ). The range of this difference was 0–12.3 mm. In total there were twelve out of sixty CT scans where maximum diameter using axial measurements exceeded 5.5 cm that is the threshold for surgical repair, in the same time that orthogonal measurements were under this critical value. Therefore discrepancies between measurements due to overestimation of maximum diameter using axial cross sections, would have lead to surgical intervention in 20% (12 out of 60 CTs) of the subjects examined that would be inappropriate according to current guidelines.

*ShapeIndex* tended to be low (high asymmetry) for AAAs that presented large discrepancies between  $D_{AXIAL}$  and  $D_{ORTH}$ . By plotting  $D_{AXIAL} - D_{ORTH}$  against *ShapeIndex* it was noticed that for cases without significant asymmetry, differences rarely were remarkable. On the other hand when there was increased asymmetry larger differences between the two measurements could be observed. Specifically setting a threshold of  $ShapeIndex \leq 0.8$ , cases with  $D_{AXIAL} - D_{ORTH} \geq 5\text{ mm}$  could be identified with a sensitivity of 83.3% whereas the negative predictive value was 98% as it is represented in Fig. 3.

Mean follow up period of patients was 11.9 months. For this time interval median(IQR)  $GR_{ORTH}$  was measured 2.3(3.5)mm.  $GR_{AXIAL}$  presented a median value of 3.3(4.5)mm. Due to consistent overestimation of maximum diameter using axial measurements,  $GR_{ORTH-AXIAL}$  provided the lower values of growth rate with a median of 0.9(3.2)mm, while  $GR_{AXIAL-ORTH}$  was higher presenting a median of 4.9(4.8)mm. The difference between  $GR_{ORTH}$  and  $GR_{AXIAL}$  was not statistically significant ( $P = 0.2$ ). On the other hand differences between  $GR_{ORTH}$  and  $GR_{ORTH-AXIAL}$  as well as  $GR_{AXIAL-ORTH}$  were statistically significant ( $P < 0.001$ ). The growth rate as it was

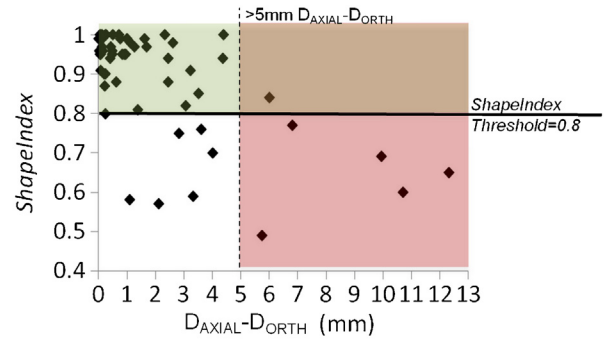


Fig. 3.  $D_{AXIAL} - D_{ORTH}$  is displayed against *ShapeIndex*. A *ShapeIndex*  $> 0.8$  accurately predicted cases with differences between the two methods below 5 mm, whereas in only one case a larger difference would have been missed. Except this case, all AAAs presenting differences that exceeded 5 mm had a *ShapeIndex*  $\leq 0.8$ .

determined for each sequential pair of CTs using axial or orthogonal measurements is displayed in Table 1.

4. Discussion

AAA probably represents the only surgical condition in which size is such a critical determinant of the need for intervention. Currently aneurysm size, as determined by its maximum diameter, as well as growth rate, are used as the only variables for the recommendation of elective repair [3]. The importance of these parameters is reflected by the large randomized trials that have been conducted to elicit the appropriate cutoff point beyond which the risk of rupture probably outweighs the morbidity and mortality associated with treatment [4,5]. These landmark studies either use ultrasound (UKSAT) to define aneurysm size or CT, but without the use of 3D reconstruction (ADAM) [11,12]. Both suggest a threshold of 5.5 cm to consider open elective repair of AAA appropriate.

The advents of endovascular aneurysm repair, thin-slice CT, digital imaging as well as technological advances that have made the 3D reconstruction of CT images of AAAs feasible, have changed the standards for reporting in aneurysm size. Currently measurements that use 3D reconstruction to record maximum AAA diameter perpendicular to vessel centerline are considered more accurate since they are not sensitive to errors due to tortuosity, extensive angulation or high regional curvature of the vessel, which can influence measurements on an axial plane. Although the current Society of Vascular Surgery recommendations require 3D reconstruction to produce a view of the aorta perpendicular to its centerline, this reconstruction is not always available and measurements in both axial and orthogonal planes are being used indiscriminately [6].

Recently there are data reported in the literature, with regard to discrepancies between recordings of maximum diameter using US and CT measurements on various planes which do not take into consideration discrepancies of the second determinant of the need for surgical intervention that is growth rate [7,13]. Our goal was to record mismatch between axial and perpendicular CT measurements with concern to maximum diameter and growth rate as calculated using recordings on different planes of the vessel. Moreover since this was performed for AAAs under or close to the thresholds for elective repair we attempted to define if there are any significant implications of such discrepancies in terms of therapeutic decisions. Furthermore we related sectional shape of AAA on an axial plane, to differences between  $D_{AXIAL}$  and  $D_{PERP}$  in an attempt to define a threshold of asymmetry beyond which large differences should be expected. Sectional shape of AAA on an axial plane as it is proposed here can be easily determined from 2D CT slices.

**Table 1**  
Growth rates of AAAs as calculated using axial and orthogonal measurements in all possible combinations. Medians are provided. With reference to  $GR_{ORTH}$  statistical significance of differences between measurements is evaluated and  $P$  values are reported. (D1: maximum diameter at initial CT; D2: maximum diameter at follow up; ORTH: Orthogonal measurements; AXIAL: axial measurements; GR: growth rate).

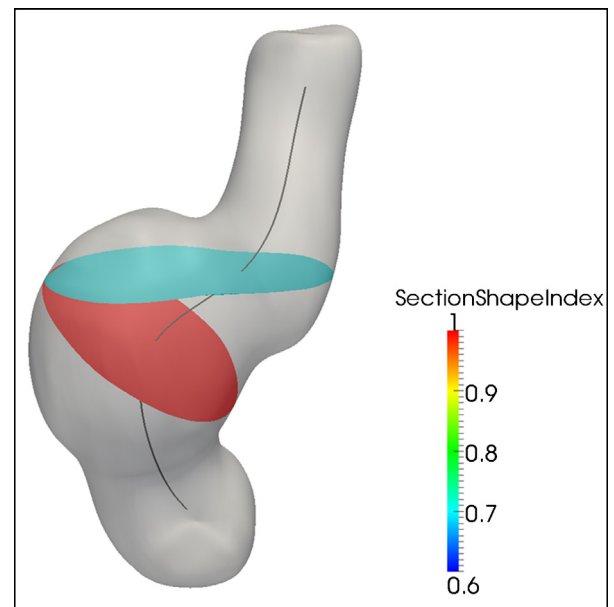
Pt #	D1(mm)		D2(mm)		$GR_{ORTH}$ (D2 <sub>ORTH</sub> – D1 <sub>ORTH</sub> )	$GR_{AXIAL-AXIAL}$ (D2 <sub>AXIAL</sub> – D1 <sub>AXIAL</sub> )	$GR_{AXIAL-ORTH}$ (D2 <sub>AXIAL</sub> – D1 <sub>ORTH</sub> )	$GR_{ORTH-AXIAL}$ (D2 <sub>ORTH</sub> – D1 <sub>AXIAL</sub> )
	ORTH	AXIAL	ORTH	AXIAL				
1	35.1	35.3	35.1	41.8	0	6.5	6.7	-0.2
2	41.9	44.8	45.7	51.5	3.8	6.7	9.6	0.9
3	42.8	44.9	44.9	48.3	2.1	3.4	5.5	0
4	44.7	45.2	44.9	45.4	0.2	0.2	0.7	-0.3
5	44.7	48.3	45.6	48.7	0.9	0.4	4	-2.7
6	44.9	45.4	64.5	64.7	19.6	19.3	19.8	19.1
7	45.6	45.8	47.3	47.4	1.7	1.6	1.8	1.5
8	45.7	46.7	48	50.4	2.3	3.7	4.7	1.3
9	47.2	59.5	50	60	2.8	0.5	12.8	-9.5
10	47.3	47.4	60.2	60.5	12.9	13.1	13.2	12.8
11	48.7	49.6	49.5	50.5	0.8	0.9	1.8	-0.1
12	49.5	50.5	51.9	53.6	2.4	3.1	4.1	1.4
13	49.8	49.8	53.1	53.9	3.3	4.1	4.1	3.3
14	49.9	54.3	50.6	56.6	0.7	2.3	6.7	-3.7
15	50.4	50.5	51.8	51.9	1.4	1.4	1.5	1.3
16	52.5	52.6	53.4	53.5	0.9	0.9	1	0.8
17	53.2	53.3	59.5	60.6	6.3	7.3	7.4	6.2
18	56.7	64.1	64.2	64.3	7.5	0.2	7.6	0.1
19	57.6	57.8	60.7	61.1	3.1	3.3	3.5	2.9
20	58.1	59.5	60.1	63	2	3.5	4.9	0.6
21	59.8	61	64.8	64.9	5	3.9	5.1	3.8
Median					2.3 (reference)	3.3 ( $P=0.2$ )	4.9 ( $P<0.001$ )	0.9 ( $P<0.001$ )

To the best of our knowledge, this is the first study that attempted to evaluate discrepancies in the method used to evaluate AAA diameters using computational model analysis. Our results indicated a consistent overestimation of aortic diameter when measured on an axial plane compared to perpendicular measurements. This was observed in almost all AAAs and the mean value of this difference was  $2 \pm 2.7$  mm that was found statistically significant ( $P<0.001$ ) and which is in agreement with others that indicate an overestimation of maximum diameter using axial measurements  $\sim 3$  mm [7]. Although this difference is low so that therapeutic decisions should not be influenced, there was a wide variance among cases. Frequently differences were high enough to cause deficiencies in management and in particular cases exceeding 10 mm. Therefore with regard to the same AAA, based on axial measurements someone would have proposed surgical intervention at the same time that orthogonal measurements would have lead to conservative management and surveillance. Specifically this was observed in 20% of CTs under evaluation in the current study.

Moreover AAAs asymmetry as it was depicted by *ShapeIndex* could differentiate between cases where axial measurements would overestimate maximum diameter and cases where such measurements did not significantly differ from those on an orthogonal plane. A *ShapeIndex*  $\leq 0.8$  predicted  $D_{AXIAL} - D_{ORTH} \geq 5$  mm with a sensitivity of 83.3%, whereas it presented a negative prognostic value of 98%. Conversely a *ShapeIndex*  $> 0.8$  practically excludes the possibility of differences between the two measurements that exceed 5 mm and for these AAAs axial measurements probably determine maximum diameter and thus aneurysm size accurately. On the other hand high regional asymmetry (*ShapeIndex*  $\leq 0.8$ ) should raise suspicion for significant overestimation of maximum diameter. For these AAAs orthogonal measurements should be obtained because an overestimation of more than 5 mm is likely to occur which might mislead the treating physician. As it can be seen in Fig. 4, sections perpendicular to vessel centerline are usually symmetrical representing the actual size of the vessel while axial sections can be asymmetrical resulting in a significant overestimation. Therefore the use of the *ShapeIndex* is expected to reduce uncertainty when determining aneurysm size without the use of 3D reconstruction, and furthermore diminish the time needed by

the radiologist to evaluate an AAA since it will not be necessary to perform perpendicular measurements in every case.

Furthermore growth rate of AAAs that also serves as a determinant for elective repair also varied among different measurements. When growth rates were estimated using orthogonal or axial measurements consistently, differences were not statistical significant (median  $GR_{ORTH} = 2.3$  mm, median  $GR_{AXIAL} = 3.3$  mm,  $P=0.2$ ). On the other hand, there were important discrepancies when these methods were used indiscriminately. Compared to growth rates determined using orthogonal measurements in both initial and follow up CTs as currently recommended ( $GR_{ORTH}$ ),  $GR_{AXIAL-ORTH}$  significantly



**Fig. 4.** An AAA with its centerline and the cross sections presenting the maximum diameter on an axial plane and perpendicular to vessel centerline. It can be seen that orthogonal sections are usually symmetrical (*ShapeIndex*: 1 – red color) representing the actual size of the vessel while axial section can overestimate the latter significantly due to high asymmetry (*ShapeIndex*: 0.6 – blue color).

overestimated (median 4.9 mm,  $P < 0.001$ ) and  $GR_{\text{ORTH-AXIAL}}$  underestimated (median 0.9 mm,  $P < 0.001$ ) the actual growth rate of AAAs, which is a possible scenario when different examiners from different diagnostic centers evaluate the initial and next CTs. Since this is commonly encountered in the clinical practice, deficiencies in terms of therapeutic strategies may arise.

## 5. Conclusion

There is a consistent overestimation of AAAs maximum diameter when measured on an axial plane compared to orthogonal measurements. Although the mean difference between measurements is low there is a wide range among cases that frequently can influence therapeutic decisions. This is mainly observed in AAAs with high regional asymmetry and in such cases orthogonal measurements should be pursued to determine actual aneurysm size. The proposed *ShapeIndex* may offer an initial easy diagnostic tool to identify those AAAs most likely to be overestimated and are in need of a more focused evaluation. Growth rates of AAAs should be calculated using the same method of measurements in both CTs otherwise there can be significant discrepancies.

## Role of the funding source

The research project was partially supported by the Action “Supporting Postdoctoral Researchers” of the Operational Program “Education and Lifelong Learning” (Action’s Beneficiary: General Secretariat for Research and Technology), and is co-financed by the European Social Fund (ESF) and the Greek State. The funding source had no involvement in study design, collection, analysis and interpretation of data, writing the report and decision to submit the paper for publication.

## References

- [1] Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD. Deaths: final data for 2004. *National Vital Statistics Reports* 2007;55(19):1–119.
- [2] Adam D, Mohan I, Stuart W, Bain M, Bradbury A. Community and hospital outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm within the catchment area of a regional vascular surgical service. *Journal of Vascular Surgery* 1999;30(5):922–8.
- [3] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation* 2006;113(11):463–654.
- [4] The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352(9141):1649–55.
- [5] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(10):1425–30.
- [6] Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery* 2002;35(5):1048–60.
- [7] Manning BJ, Kristmundsson T, Sonesson B, Resch T. Abdominal aortic aneurysm diameter: a comparison of ultrasound measurements with those from standard and three-dimensional computed tomography reconstruction. *Journal of Vascular Surgery* 2009;50(2):263–8.
- [8] Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116–28.
- [9] Georgakarakos E, Ioannou CV, Volanis Y, Papaharilaou J, Ekaterinaris, Kat-samouris AN. The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *International Angiology* 2009;28(4):325–33.
- [10] Antiga L, Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2004;23(6):704–13.
- [11] Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Design of the abdominal aortic aneurysm detection and management study. ADAM VA cooperative study group. *Journal of Vascular Surgery* 1994;20(2):296–303.
- [12] The UK small aneurysm trial: design, methods and progress. The UK small aneurysm trial participants. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1995;9(1):42–8.
- [13] Sprouse R, Meier G, LeSar C, et al. Comparison of abdominal aortic aneurysm diameter measurements obtained with ultrasound and computed tomography: Is there a difference? *Journal of Vascular Surgery* 2003;38(3):466–72.



Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Radiology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ejrad](http://www.elsevier.com/locate/ejrad)

## Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth rate and need for surgical treatment



Nikolaos Kontopodis<sup>a</sup>, Eleni Metaxa<sup>b</sup>, Yannis Papaharilaou<sup>b</sup>, Efstratios Georgakarakos<sup>c</sup>, Dimitris Tsetis<sup>d</sup>, Christos V. Ioannou<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Vascular Surgery, University of Crete Medical School, Heraklion, Greece

<sup>b</sup> Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology-Hellas, Heraklion, Crete, Greece

<sup>c</sup> Vascular Surgery Department, "Demokritos" University of Thrace Medical School, Alexandroupolis, Greece

<sup>d</sup> Interventional Radiology Unit, Department of Radiology, University of Crete Medical School, Heraklion, Crete, Greece

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 14 December 2013

Received in revised form 14 March 2014

Accepted 19 March 2014

#### Keywords:

AAA diameter

AAA volume

Intraluminal thrombus thickness

Intraluminal thrombus volume

Rupture risk

AAA expansion

### ABSTRACT

**Purpose:** To examine whether indices other than the traditionally used abdominal aortic aneurysm (AAA) maximum diameter, such as AAA volume, intraluminal thrombus (ILT) thickness and ILT volume, may be superior to evaluate aneurysmal enlargement.

**Materials and methods:** Thirty-four small AAAs (initially presenting a maximum diameter <5.5 cm which is the threshold for surgical repair) with an initial and a follow-up CT were examined. Median increase and percentile annual change of these variables was calculated. Correlation between growth rates as determined by the new indices under evaluation and those of maximum diameter were assessed.

AAAs were divided according to outcome (surveillance vs. elective repair after follow-up which is based on the maximum diameter criterion) and according to growth rate (high vs. low) based on four indices. Contingency between groups of high/low growth rate regarding each of the four indices on one hand and those regarding need for surgical repair on the other was assessed.

**Results:** A strong correlation between growth rates of maximum diameter and those of AAA and ILT volumes could be established. Evaluation of contingency between groups of outcome and those of growth rate revealed significant associations only for AAA and ILT volumes. Subsequently AAAs with a rapid volumetric increase over time had a likelihood ratio of 10 to be operated compared to those with a slower enlargement. Regarding increase of maximum diameter, likelihood ratio between AAAs with rapid and those with slow expansion was only 3.

**Conclusion:** Growth rate of aneurysms regarding 3Dimensional indices of AAA and ILT volumes is significantly associated with the need for surgical intervention while the same does not hold for growth rates determined by 2Dimensional indices of maximum diameter and ILT thickness.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Abdominal aortic aneurysms (AAAs) represent a significant cause of mortality in western societies, becoming more evident with ageing of the population [1]. Rupture is the main complication

of aneurysmal disease and despite progress in surgical techniques is still reported to bear a striking mortality of approximately 80% [2,3]. On the other hand, elective repair is currently performed with a perioperative mortality of 3%, thus qualifying aneurysmal disease as one of the more representative pathologies where early detection and intervention reserve such a great gain for patients [4–6].

The need for AAAs surgical repair is determined based on the balance between risk of rupture on one hand and that of surgical intervention on the other. It has long been recognized that rupture risk coincides with aneurysm size, meaning that large AAAs are more rupture prone than small ones [7,8]. Moreover aneurysms tend to increase in size over time with differing growth rates, and if

\* Corresponding author. Tel.: +30 281 340 2379/+30 281 039 2379; fax: +30 2810 375365.

E-mail addresses: [kontopodisn@yahoo.gr](mailto:kontopodisn@yahoo.gr) (N. Kontopodis), [emmetaxa@gmail.com](mailto:emmetaxa@gmail.com) (E. Metaxa), [yannisp@iacm.forth.gr](mailto:yannisp@iacm.forth.gr) (Y. Papaharilaou), [efstratiosgeorg@gmail.com](mailto:efstratiosgeorg@gmail.com) (E. Georgakarakos), [tsetis@med.uoc.gr](mailto:tsetis@med.uoc.gr) (D. Tsetis), [ioannou@med.uoc.gr](mailto:ioannou@med.uoc.gr), [xioannou@hotmail.com](mailto:xioannou@hotmail.com) (C.V. Ioannou).

left untreated all AAAs would ultimately move towards rupture [9]. Subsequently a means to quantify aneurysm size and growth rate is needed in order to determine appropriate cut-off values for surgical intervention to be recommended. This is traditionally performed using the AAAs maximum diameter criterion. Accordingly large scale randomized clinical trials have set the abovementioned cut-off points which are  $\geq 5.5$  cm of maximum diameter and  $\geq 1$  cm/year growth rate [4,10,11].

However, the recent advent of 3-dimensional (3D) reconstruction of AAAs from 2-dimensional (2D) computed tomography (CT) images has given access to other variables that quantify their size, raising queries about whether those may be more appropriate to express aneurysm size and growth. Aortic volume is the main index that has been examined in this regard. Subsequently, a Transatlantic debate on the matter was reported with some authors standing for and others against the motion [12–14]. Many authors suggest that maximum diameter represents an adequate measure of AAA size which also predicts adverse cardiovascular outcomes [15]. On the other hand, various study groups indicate that aneurysm volume may be superior in pointing out changes of AAA size and such research has mainly been performed to evaluate changes in AAAs' dimensions after endovascular repair [16–19]. Data as to whether such indices may be useful to evaluate enlargement of small AAAs during follow-up and determine the need for surgical repair are very scarce in the literature [20,21].

In the current study, we examined a cohort of aneurysms, initially being under the threshold for surgical repair and evaluated their growth at a follow-up examination. Some of those aneurysms reached the above-mentioned maximum diameter threshold for intervention to be recommended and consequently underwent elective repair whereas the rest remained under surveillance. We aim to examine if 3D volumetric measurements during assessment of AAA expansion, associate with the need for surgical repair, and compare to the traditionally used maximum diameter measurements.

Moreover taking into account that the great majority of AAAs have a considerable amount of intraluminal thrombus (ILT) which has been suggested to have a critical role in aneurysms natural history and rupture risk, we investigated if changes in ILT related indices such as thrombus maximum thickness and volume may accurately display changes in AAA size over time and associate with the need for repair, as well [22–25].

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study population

Thirty-four patients bearing an AAA were included in this single center retrospective study. All aneurysms were initially under the threshold for surgical repair (initial maximum diameter between 4.0 and 5.3 cm) and subsequently underwent a follow-up examination to evaluate aneurysm enlargement. AAAs under examination either underwent surgical repair after the follow-up CT scan due to reaching 5.5 cm of maximum diameter, or remained under observation with serial imaging if they did not reach the above-mentioned thresholds.

### 2.2. Data acquisitions and Image post-processing

All patients had undergone an initial CT scan that either set the diagnosis or was performed during follow-up of a known AAA. Additionally, a follow-up examination at least 6 months apart was obtained. All CTs used in the current analysis were contrast enhanced using intravenous contrast agents. There was a slice

thickness of at least 3 mm in order to retrieve required accuracy for diameter, thickness and volume measurements.

From 2D CT images, realistic 3D AAA models were reconstructed using both manual and automatic segmentation for initial and follow up CT scan. For the segmentation process the open source software ITK-SNAP was used [26]. For contrast enhanced aortic lumen a semi-automated algorithm could be used. Initially the user identified AAA lumen entry and exit points while the rest of the procedure was automated and the segmentation was based on identification of intensity regions with an active contour based process. Manual corrections were performed by the user, if needed. For aortic wall however the segmentation was manual due to poor discrimination from surrounding tissues. Briefly, outlines of the outer surface of the AAA and the luminal surface were manually obtained slice by slice and the 3D surfaces were reconstructed from the stack of contours as we have described elsewhere [27]. The whole process lasted about 20 min for each case. For each model four variables were calculated with regard to both initial and follow-up examination: the maximum diameter ( $D_{max}$ ), total AAA volume (AAA\_Vol), ILT maximum thickness (ILT\_Thick) and ILT volume (ILT\_Vol). AAA and ILT volumes were recorded from the inferior border of the more caudal renal artery to the last slice before the aortic bifurcation. This is preferable than only including the aneurysmal sac in order to accurately record changes during follow-up, since for the latter one should use standard anatomic landmarks, such as the renal arteries and the aortic bifurcation. Moreover this is in accordance with the current guidelines and the reported standards for measuring changes in aneurysm size [28]. Additionally, AAA maximum diameter was obtained using orthogonal measurements which according to guidelines and our previously published data, more accurately display aneurysm size than axial measurements [28,29]. All recordings were performed by two independent observers to assess repeatability of measurements.

### 2.3. Study design and statistical analysis

Annual growth rates (GR) with regard to all four indices used to assess aneurysm expansion (GR\_ $D_{max}$ , GR\_AAA\_Vol, GR\_ILT\_Thick, GR\_ILT\_Vol, respectively) were recorded and median values for the whole cohort were calculated. Percentile annual increase was also calculated.

Median values of differences between the two observers obtaining measurements, was assessed for all indices under evaluation. Coefficient of variation was calculated as well as 95% limits of agreement according to Bland and Altman [30].

Furthermore the correlation between growth rates as calculated using the new indices under evaluation and those of the most widely used GR\_ $D_{max}$  was investigated. Spearman's rho determined the correlation coefficient and statistical significance was recorded.

Moreover AAAs consisting our study cohort were divided in two ways:

- According to outcome (surveillance/Group I vs. elective repair/Group II after follow-up) and
- According to growth rate (high vs. low) based on four indices under evaluation (GR\_ $D_{max}$ , GR\_AAA\_Vol, GR\_ILT\_Thick and GR\_ILT\_Vol).

For the latter, aneurysms with GR < median were allocated to the low growth rate group (LGR) whereas those with GR > median to the high growth rate group (HGR).

In order to investigate agreement between outcome and growth rate as it is determined using various indices, contingency between HGR and LGR groups on one hand and Groups I and II on the other, was evaluated. Pearson's  $\chi^2$  test was used for this

**Table 1**

Median values and interquartile range (IQR) of growth rate based on measurements of maximum diameter (GR.Dmax), AAA volume (GR.AAA.Vol), ILT thickness (GR.ILT.Thick) and ILT volume (GR.ILT.Vol) are presented. Moreover percentile annual increase of these parameters (median and interquartile range are presented).

Index	Median (IQR) growth rate	(%) Annual increase (IQR)
$D_{max}$	3.1 mm/year (1.9)	7.0% (5%)
AAA.Vol	17 ml/year (21)	15.5% (15%)
ILT.Thick	2.2 mm/year (3.7)	18% (37%)
ILT.Vol	10 ml/year (21)	28.5% (37%)

purpose. Moreover likelihood ratios and sensitivity/specificity of each variable to predict need for repair were calculated.

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of the whole study group

For this study, ethics approval was obtained by the institutional review board and all subjects provided informed consent. The median follow-up period between initial and final CT examination was 12 months (range: 6–36). After follow-up there were 19 AAAs that did not reach appropriate thresholds for surgical repair to be recommended and subsequently continued their surveillance program (Group I). Accordingly there were 15 AAAs that required elective repair (Group II). Regarding the whole study group median and interquartile range (IQR) of the growth rates and percentile annual change as determined using the four indices under evaluation are presented in Table 1.

#### 3.2. Agreement between observers and measurements

The agreement of measurements between observers is presented in Table 2. Our results are similar to those of others also evaluating AAA diameter and volume change over time [20,21]. Moreover regarding volume increase we found that 25/34 AAAs presented growth rates above the respective upper 95% level of agreement. On the other hand the same applied to 19/34 AAAs with respect to diameter measurements. This means that 6/34 (18%) of AAAs, according to volume measurements presented a growth beyond inter-observer variability while they did not display significant change regarding diameter measurements.

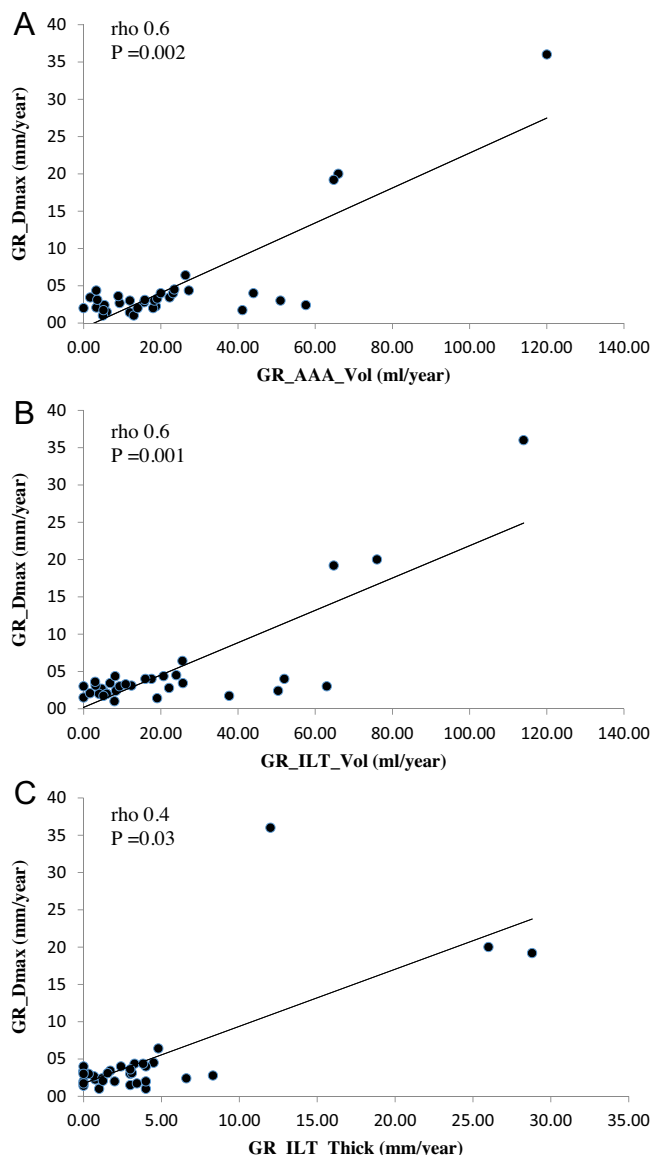
#### 3.3. Correlation of the traditionally used $D_{max}$ growth rate to those of AAA volume, ILT thickness and ILT volume

There was a strong correlation between GR.AAA.Vol and GR.Dmax which was statistically significant (Spearman's rho 0.6,  $P=0.002$ ). Similarly correlation between GR.ILT.Vol and GR.Dmax was strong and statistically significant (Spearman's rho 0.6,  $P=0.001$ ). Finally only a moderate correlation could be established between GR.ILT.Thick and GR.Dmax (Spearman's rho 0.4,  $P=0.04$ ). These results are summarized in Fig. 1A–C.

**Table 2**

Agreement between 2 observers outlining AAAs with regard to all four indices under evaluation. 18% of AAAs presented a growth beyond inter-observer variability according to volume but not according to diameter measurements. CV: co-efficient of variation, CI: confidence interval.

	Mean difference	95% CI	CV
GR.Dmax (mm/year)	-0.8	(-4.7, 3.1)	3.9
GR.AAA.Vol (ml/year)	-1.3	(-9.3, 6.7)	8
GR.ILT.Thick (mm/year)	-0.5	(-3.8, 2.8)	3.4
GR.ILT.Vol3 (ml/year)	-1	(-9.6, 7.6)	8.6



**Fig. 1.** There were strong correlations between growth rates of maximum diameter on one hand and those of AAA and ILT volumes on the other which were statistical significant (A and B). The correlation for ILT thickness was moderate and of borderline statistical significance (C). (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

#### 3.4. Contingency between groups of high/low growth rate and those of surveillance/surgery: Sensitivity and specificity of measurements to predict need for intervention

Considering that surveillance (Group I) should ideally coincide with slow enlargement (LGR), while need for intervention (Group II) should coincide with rapid expansion (HGR), contingency between HGR and LGR using each one of the indices on one hand and groups I and II on the other was assessed using the Pearson's  $\chi^2$  test. These results are summarized in Table 3. With regard to GR.Dmax 10 of the 15 AAAs that underwent intervention were in the HGR and 5 in the LGR group ( $P=0.17$ ). Taking into account GR.AAA.Vol 12 of the 15 AAAs having undergone surgical correction were in the HGR and only 3 in the LGR group ( $P=0.005$ ). Regarding GR.ILT.Thick 10 AAAs in the HGR and 5 in the LGR were operated ( $P=0.17$ ) whereas for GR.ILT.Vol the corresponding values were 12 AAAs in the HGR and 3 in the LGR ( $P=0.005$ ). Significant

**Table 3**  
 2 × 2 contingency tables for high and low growth rates as determined using maximum diameter ( $D_{max}$ ), AAA volume (AAA.Vol), ILT thickness (ILT.Thick) and ILT volume (ILT.Vol) on one hand and the outcome (surveillance vs. need for surgical repair) on the other. There were 19 AAAs that were observed while other 15 underwent surgery. Moreover for each variable there were 17 cases of low and 17 of high growth rate. Statistically significant association between groups of growth rate and outcome could be established only for AAA and ILT volumes ( $P$ -values are reported). With regard to need for surgical repair, likelihood ratios between AAAs in the high and low growth rate groups for all indices under evaluation were calculated as well as sensitivity/specificity of median growth rates.

		Surveillance ( $n = 19$ )	Surgery ( $n = 15$ )	
$D_{max}$ ( $P = 0.17$ )	Low GR ( $n = 17$ )	12	5	Likelihood ratio = 3 Sensitivity = 66% Specificity = 63%
	High GR ( $n = 17$ )	7	10	
AAA.Vol ( $P = 0.005$ )	Low GR ( $n = 17$ )	14	3	Likelihood ratio = 10 Sensitivity = 80% Specificity = 74%
	High GR ( $n = 17$ )	5	12	
ILT.Thick ( $P = 0.17$ )	Low GR ( $n = 17$ )	12	5	Likelihood ratio = 3 Sensitivity = 66% Specificity = 63%
	High GR ( $n = 17$ )	7	10	
ILT.Vol ( $P = 0.005$ )	Low GR ( $n = 17$ )	14	3	Likelihood ratio = 10 Sensitivity = 80% Specificity = 74%
	High GR ( $n = 17$ )	5	12	

association with need for surgical repair could only be established for AAA and ILT volumes but not for maximum diameter and ILT thickness. With regard to outcome, likelihood ratios between HGR and LGR groups were 10 for 3D indices of AAA and ILT volumes and only 3 for 2D variables of  $D_{max}$  and ILT thickness. Subsequently, an AAA that was assigned to the HGR group according to aneurysmal and ILT volume increase, presented a 10-fold risk to having reached appropriate thresholds for surgical repair compared to an AAA in the LGR group. The risk was only 3-fold when HGR and LGR were determined using  $D_{max}$  and ILT.Thick. With regard to the observed median growth rates, sensitivity and specificity of each variable to predict need for surgical intervention was calculated. For both 2D indices of maximum diameter and ILT thickness Sensitivity was 66% and Specificity 63%. Superior results were obtained for 3D indices of AAA and ILT volumes with a sensitivity of 80% and a specificity of 74%.

#### 4. Discussion

Aneurysmal size as determined by maximum diameter is considered the most significant predictor of rupture with a threshold of 5.5 cm having been identified as the critical value where rupture risk outweighs procedural risks [10]. Although there is wide acceptance and much evidence to support the use of maximum diameter in evaluating aneurysms risk profile, this was mainly established when ultrasound and later CT scan without the advent of 3D reconstruction were used for the diagnosis and surveillance of AAAs [4,11]. Nevertheless, recent advances in imaging allow for the accurate recording of other indices to express AAA size and expansion which may be superior to the traditionally used maximum diameter.

Previous studies have evaluated the possible value of AAA volume measurements for the determination of changes in aneurysm size [16–21]. Prinssen et al. examined volume and diameter changes in aneurysms having undergone endovascular repair and suggested that those regarding sac volume appear to provide earlier reassurance and reduce unnecessary interventions compared to maximum diameter measurements alone [19]. Additionally, Kritpracha et al. indicated that diameter measurements were not sensitive in detecting enlarging AAAs after endografting while volume measurements may be the preferred method for early diagnosis of sac enlargement. Specifically in 27% of their studies with stable maximum diameter, significant AAA volume increase was observed [17]. Similarly, other research groups postulated that using maximum diameter a decrease in aneurysm size can

be missed in 14% and an increase in 19% of cases, thus suggesting that volumetry detects sac size changes that are not reflected in diameter measurements [16,18]. These studies examined the role of volume measurements in AAAs after endovascular repair indicating its superiority compared to maximum diameter. To our knowledge there are only scarce data in the literature to address value of volume measurements in evaluating small AAAs enlargement. Recently, Parr et al. highlighted the importance of volumetric measurements in patients undergoing surveillance for AAAs. In their series almost half of the patients with volumetric growth did not have corresponding diameter increases above their respective limit of agreement [20]. Others, studying a group of 28 AAAs recorded a volume growth of 17.3% during a median follow up of 14 months which was significantly higher than  $D_{max}$  progression of 8.0% between baseline and follow-up examinations ( $P < 0.0001$ ) [21]. This may be expected since diameter and volume are related through a power law but in the same time may indicate that since diameter measurements only reflect a single aneurysm dimension in one single cross-section, while volume measurements also take into account the gradual changes of aneurysm morphology, these may detect changes in aneurysm size earlier [31]. Furthermore our results, in accordance to others indicate that overall volumetric measurements have a higher sensitivity for aneurysm growth. In our study cohort a 74% of patients had a volumetric increase above the respective upper 95% level of agreement while the corresponding proportion for diameter measurements was only 56%.

Additionally, it should be mentioned that there were strong correlations which were statistical significant between GR. $D_{max}$  on one hand and GR.AAA.Vol as well as GR.ILT.Vol on the other which implies that AAA and ILT volume change over time may be used to evaluate aneurysms' enlargement. Nevertheless and although correlation between volume and maximum diameter increase is expected since the former is a function of the latter, the correlation observed is strong (Spearman's rho 0.6) but still far away from 1 or even 0.8 which would indicate a very strong correlation. Subsequently while volume and diameter growth rates are related, they are not identical and differences do exist.

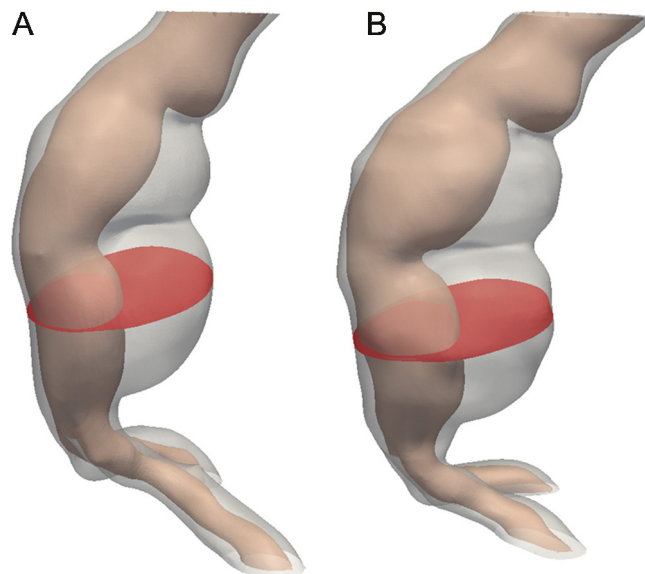
In order to identify which of the indices under examination may be more appropriate from a clinical point of view, to express AAAs enlargement, we examined the association of the corresponding growth rates with outcome as it is expressed by the subsequent need for surgical intervention. In this analysis the need for surgical intervention is being utilized as the adverse event to which association of volume and diameter measurements is evaluated. This occurs when appropriate diameter thresholds are reached as

proposed by current guidelines. Obviously, a harder endpoint i.e. rupture would be desirable and could provide more robust evidence to support our results or even indicate a relevant threshold that would foretell increased rupture risk and indicate need for repair. However in the modern era of strict surveillance protocols for patients bearing small AAAs, rupture is an uncommon event mainly complicating AAAs diagnosed at that time and not those being under observation and having undergone serial imaging. Subsequently, a study that would include a series of AAAs being under surveillance that finally ruptured, to assess their volumetric expansion would be interesting but very unlikely to take place. Alternatively we use an indirect measure to assess aneurysms rupture risk which is the currently used maximum diameter criterion which indicates the need for repair, in order to design the current analyses in a way that meaningful conclusions could be drawn.

Regarding our study methodology, one could argue that a volumetric method used to quantify AAA expansion could not be compared to another using diameter measurements if the maximum diameter is also the variable that defines outcome. Nevertheless this is not the case here since comparisons are being made between growth rates of volumes and diameters while the need for intervention is based on the static value of maximum diameter at one time point (the follow-up CT scan) which is a completely distinct parameter. In other words aneurysm size as expressed by the maximum diameter is used to determine need for repair while comparisons regard increase of diameter and volume over time (growth rates) and their association with the former. To make this more comprehensive we report an example of 2 AAAs from our study cohort. AAA#1 presented a diameter increase from 45 mm to 52 mm (GR.Dmax:7 mm/year) in 12-months' time and remained under surveillance. AAA#2 presented a lower diameter increase from 51 mm to 55 mm during the same time interval (GR.Dmax:4 mm/year) and underwent elective repair. Nevertheless AAA.Vol.GR of AAA#2 exceeded that of AAA#1 (27 ml/year vs. 12 ml/year) which is in accordance with what is suggested by the current analysis.

For this purpose we evaluated contingency between groups of low and high growth rate on one hand and those of outcome on the other. These groups were used to create a  $2 \times 2$  contingency table for each one of the examined variables compared with outcome. *P*-values obtained indicate that the results are likely if the null hypothesis of no association between the rows (high and low growth rate) and columns (surveillance and surgery) of the contingency table is true for  $D_{\max}$  ( $P=0.17$ ) and ILT.Thick ( $P=0.17$ ). On the other hand the null hypothesis of no association could be rejected and therefore a statistically significant association between growth rates and outcome could be established for AAA.Vol ( $P=0.005$ ) and ILT.Vol ( $P=0.005$ ). More importantly with regard to AAA and ILT volumes a 10-fold risk of AAAs in the HGR group to require surgical intervention was found. The corresponding risk of AAAs in the HGR group when growth rate was determined using  $D_{\max}$  and ILT thickness was only 3-fold. Therefore AAAs with a rapid volumetric increase were more likely to exceed appropriate threshold of 5.5 cm and be considered suitable for surgical intervention compared to AAAs with rapid increase of  $D_{\max}$ . A representative case of an AAA which presented discrepancies between growth rates of maximum diameter and aneurysmal volume is presented in Fig. 2.

Finally it should be noted that several authors have postulated a critical role of ILT in AAAs natural history and rupture risk. In this regard ILT has been reported to correlate with an increased enzymatic activity as well as decreased arterial wall strength and subsequently an increased risk for rapid AAA growth and rupture [22–24,32]. More importantly an increase in thrombus deposition over time has been suggested to foretell a high risk profile [25]. Therefore it could be suggested that ILT volume besides being



**Fig. 2.** A representative case of an AAA that underwent surgical repair after follow-up, which presented low growth rate (<median) according to the maximum diameter but high growth rate (>median) according to the AAA volume. (A) Displays initial, while (B) presents follow-up examination. This aneurysm presented an initial maximum diameter of 52 mm which after 14 months became 55 mm making it amenable to surgical repair. Growth rate according to maximum diameter was 2.6 mm/year. Aneurysm volume on the other hand presented a growth rate of 42 ml/year (>median). Opaque gray color represents aneurysmal wall, opaque orange color represents aortic lumen, cross-section with red color represents maximum AAA cross-section for initial and follow-up AAA models.

critical in terms of AAA mechanisms of progression and rupture also provides an accurate measure of aneurysm expansion over time.

## 5. Conclusion

Three-dimensional indices of AAA and ILT volumes are superior to 2D indices of maximum diameter and ILT thickness regarding their association with outcome in terms of reaching appropriate thresholds to require surgical repair. Therefore from a clinical point of view these may represent more appropriate means to express aneurysm enlargement over time.

## Conflicts of interest

The authors would like to state that they have no conflicts of interest.

## Role of the funding source

The research project was partially supported by the Action «Supporting Postdoctoral Researchers» of the Operational Program «Education and Lifelong Learning» (Action's Beneficiary: General Secretariat for Research and Technology), and is co-financed by the European Social Fund (ESF) and the Greek State.

## References

- [1] Bengtsson H, Sonesson B, Bergqvist D. Incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms, estimated by necropsy studies and population screening by ultrasound. In: Proceedings, Volume 800 of the Annals of the New York Academy of Sciences, United States. 1996.
- [2] Adam D, Mohan I, Stuart W, Bain M, Bradbury A. Community and hospital outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm within the catchment area of a regional vascular surgical service. *J Vasc Surg* 1999;30(5):922–8.
- [3] Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002;89(6):714–30.

- [4] Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. The Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346(19):1437–44.
- [5] EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair vs. open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomized control trial. *Lancet* 2005;365(9478):2179–86.
- [6] De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al., DREAM Study Group. Long term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362(20):1881–9.
- [7] Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett Jr JW. Prognosis of abdominal aortic aneurysms: a population-based study. *N Engl J Med* 1989;321(15):1009–14.
- [8] Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Björck CG, et al. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1991;5(2):125–30.
- [9] Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg* 2003;37(2):280–4.
- [10] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113(11):463–654.
- [11] The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998;352(9141):1649–55.
- [12] von Allmen RS, Powell JT. Part two: Against the motion. External diameter for AAA size. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(1):6–8.
- [13] Kitagawa A, Mastracci TM. Part one: For the motion. External diameter for AAA size. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(1):1–5.
- [14] Ricco JB, Forbes TL. Trans-Atlantic debate: external diameter for abdominal aortic aneurysm (AAA) size versus volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;46(1):1.
- [15] Norman P, Le M, Pearce C, Jamrozik K. Infrarenal aortic diameter predicts all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(7):1278–82.
- [16] Wever J, Blankensteijn JD, ThM Mali WP, Eikelboom BC. Maximal aneurysm diameter follow-up is inadequate after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20(2):177–82.
- [17] Kritpracha B, Beebe HG, Comerota AJ. Aortic diameter is an insensitive measurement of early aneurysm expansion after endografting. *J Endovasc Ther* 2004;11(2):184–90.
- [18] van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, Moll FL, van Herwaarden JA. Potential Value of Aneurysm Sac Volume Measurements in Addition to Diameter Measurements After Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther* 2009;16(4):506–13.
- [19] Prinssen M, Verhoeven ELG, Verhagen HJM, Blankensteijn JD. Decision-making in follow-up after endovascular aneurysm repair based on diameter and volume measurements: a blinded comparison. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26(2):184–7.
- [20] Parr A, Jayaratne C, Buttner P, Golledg J. Comparison of volume and diameter measurement in assessing small abdominal aortic aneurysm expansion examined using computed tomographic angiography. *Eur J Radiol* 2011;79(1):42–7.
- [21] Kauffmann C, Tang A, Therasse I, Giroux MF, Elkouri S, Melanson P, et al. Measurements and detection of abdominal aortic aneurysm growth: accuracy and reproducibility of a segmentation software. *Eur J Radiol* 2012;81(8):1688–94.
- [22] Speelman L, Schurink GW, Bosboom EM, Buth J, Breeuwer M, van de Vosse FN, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2010;51(1):19–26.
- [23] Parr A, McCann M, Bradshaw B, Shahzad A, Buttner P, Golledge G. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in patients who have abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53(1):28–35.
- [24] Hans SS, Jareunpoon O, Balasubramaniam M, Zelenock GB. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005;41(4):584–8.
- [25] Stenbaek J, Kalin B, Swedenborg J. Growth of thrombus may be a better predictor of rupture than diameter in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20(5):466–9.
- [26] Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31(3):1116–28.
- [27] Georgakarakos E, Ioannou CV, Volanis Papaharilaou Y, Ekaterinaris J, Katsamouris AN. The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Int Angiol* 2009;28(4):325–33.
- [28] Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;35(5):1048–60.
- [29] Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, Papaharilaou Y, Ioannou CV. Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements. *Eur J Radiol* 2013;82(9):1398–403.
- [30] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–10.
- [31] Kitagawa A, Mastracci TM, von Allmen R, Powell JT. The role of diameter versus volume as the best prognostic measurement of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2013;58:258–65.
- [32] Vorp DA, Lee PC, Wang DHJ, Makaroun MS, Ogawa S, Webster MW. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001;34(2):291–9.

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

**Changes in geometric configuration and biomechanical parameters of a rapidly growing abdominal aortic aneurysm may provide insight in aneurysms natural history and rupture risk**

*Theoretical Biology and Medical Modelling* 2013, **10**:67 doi:10.1186/1742-4682-10-67

Nikolaos Kontopodis (kontopodisn@yahoo.gr)  
Eleni Metaxa (emmetaxa@gmail.com)  
Yannis Papaharilaou (yannisp@iacm.forth.gr)  
Efstratios Georgakarakos (efstratiosgeorg@gmail.com)  
Dimitrios Tsetis (tsetis@med.uoc.gr)  
Christos V Ioannou (ioannou@med.uoc.gr)

**ISSN** 1742-4682

**Article type** Research

**Submission date** 12 October 2013

**Acceptance date** 25 November 2013

**Publication date** 5 December 2013

**Article URL** <http://www.tbiomed.com/content/10/1/67>

This peer-reviewed article can be downloaded, printed and distributed freely for any purposes (see copyright notice below).

Articles in *TBioMed* are listed in PubMed and archived at PubMed Central.

For information about publishing your research in *TBioMed* or any BioMed Central journal, go to

<http://www.tbiomed.com/authors/instructions/>

For information about other BioMed Central publications go to

<http://www.biomedcentral.com/>

© 2013 Kontopodis *et al.*

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



# Changes in geometric configuration and biomechanical parameters of a rapidly growing abdominal aortic aneurysm may provide insight in aneurysms natural history and rupture risk

Nikolaos Kontopodis<sup>1,2</sup>  
Email: kontopodisn@yahoo.gr

Eleni Metaxa<sup>2</sup>  
Email: emmetaxa@gmail.com

Yannis Papaharilaou<sup>2</sup>  
Email: yannisp@iacm.forth.gr

Efstratios Georgakarakos<sup>3</sup>  
Email: efstratiosgeorg@gmail.com

Dimitrios Tsetis<sup>4</sup>  
Email: tsetis@med.uoc.gr

Christos V Ioannou<sup>1\*</sup>  
\* Corresponding author  
Email: ioannou@med.uoc.gr

<sup>1</sup> Vascular Surgery Department, University Hospital of Heraklion & University of Crete Medical School, PO Box 1352, Heraklion, Crete 711 10, Greece

<sup>2</sup> Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology-Hellas, Heraklion, Greece

<sup>3</sup> Vascular Surgery Department, “Demokritus” University of Thrace Medical School, Alexandroupolis, Greece

<sup>4</sup> Interventional Radiology Unit, University of Crete Medical School, Heraklion, Crete, Greece

## Abstract

### Background

Abdominal aortic aneurysms (AAA) are currently being treated based on the maximum diameter criterion which has often been proven insufficient to determine rupture risk in case of every AAA. We analyzed a rare case of an AAA which presented an extremely fast growth focusing on biomechanical determinants that may indicate a high risk profile. The examination of such a case is expected to motivate future research towards patient-specific rupture risk estimations.

## **Methods**

An initially small AAA (maximum diameter: 4.5 cm) was followed-up and presented a growth of 1 cm in only 6-months of surveillance becoming suitable for surgical repair. Changes of morphometric characteristics regarding AAA, thrombus and lumen volumes, cross-sectional areas, thrombus maximum thickness and eccentricity, and maximum centerline curvature were recorded. Moreover biomechanical variables concerning Peak Wall Stress, AAA surface area exposed to high stress and redistribution of stress during follow-up were also assessed.

## **Results**

Total aneurysm volume increased from 85 to 120 ml which regarded thrombus deposition since lumen volume remained stable. Thrombus deposition was eccentric regarding anterior AAA segment while its thickness increased from 0.3 cm to 1.6 cm. Moreover there was an anterior bulging over time as depicted by an increase in maximum centerline curvature from  $0.4 \text{ cm}^{-1}$  to  $0.5 \text{ cm}^{-1}$ . Peak Wall Stress (PWS) exerted on aneurysm wall did not change significantly over time, slightly decreasing from  $22 \text{ N/cm}^2$  to  $21 \text{ N/cm}^2$ . At the same time the area under high wall stress remained practically constant ( $9.9 \text{ cm}^2$  at initial vs  $9.7 \text{ cm}^2$  at final examination) but there was a marked redistribution of wall stress against the posterior aneurysmal wall over time.

## **Conclusion**

Aneurysm area under high stress and redistribution of stress against the posterior wall due to changes in geometric configuration and thrombus deposition over time may have implications to aneurysms natural history and rupture risk.

## **Keywords**

Peak wall stress, AAA Morphometrics, AAA biomechanics, Rupture risk

## **Background**

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a major health problem, becoming more common with ageing of the population and aneurysmal disease is the 13th leading cause of death in Western societies [1]. The most catastrophic complication of this condition is rupture, which in the past occurred in up to a third of patients left untreated with an overall mortality of 80% [2]. To prevent this devastating outcome, elective AAA repair has been performed successfully for several decades and is currently associated with mortality rates  $< 3\%$  [3]. According to current guidelines, large aneurysm size as represented by a maximum diameter  $\geq 5.5 \text{ cm}$  and rapid growth rate  $\geq 1 \text{ cm/year}$  foretells a high risk of rupture and therefore sets the indication for surgical intervention. On the other hand small aneurysms should be followed with ultrasound or computed tomography (CT) to detect expansion [3,4]. Nevertheless it is well established that such patients may also experience the catastrophic results of rupture with some studies postulating that as high as 10% of all ruptured AAAs have a maximum diameter less than 5 cm [5].

Since aneurysm size and growth rate have often been proven inaccurate to predict each AAA's evolution there is a considerable effort for other markers to be found to assist in rupture risk estimation. According to the biomechanical approach rupture represents a material failure of the degenerated AAA wall to withstand the stress exerted on it due to systemic pressurization [6]. Wall stress depends on each AAA unique geometric configuration and therefore it might provide a more accurate rupture risk estimation compared to the universal maximum diameter criterion [7]. It has been proposed that Peak Wall Stress (PWS) exerted on the aneurysmal wall not only is significantly different between diameter-matched ruptured and non-ruptured AAAs but also differentiates aneurysms with a higher rupture risk over time better than the maximum diameter. Furthermore, the site of rupture has been suggested to correlate with the location of PWS in ruptured AAAs [8-10].

Small AAAs are reported to grow with a mean annual rate of 0.2-0.3 cm [3,11]. We came across a case that presented a far faster enlargement of 1 cm within a 6 month interval that equals an annual growth rate of 2 cm/year making it amenable to surgical repair. The analysis of the geometric and biomechanical profile of such a case is expected to provide insight into AAAs mechanisms of growth and rupture and identify possible predictors of a high risk potential to assist in rupture risk estimations.

## **Materials and methods**

### **Patient demographic and clinical information**

A 75 years old Caucasian male patient was diagnosed with AAA during an abdominal ultrasound that was performed for other medical reasons. From the lifestyle risk factors and medical history, the patient was a smoker and he was under medication for chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus and arterial hypertension. He had no family history of aneurysmal disease. The incidentally discovered AAA was evaluated with abdominal CT scan and was measured to have an initial maximum diameter of 4.5 cm. After an interval of 6 months a second CT scan was performed to detect aneurysm expansion. A maximum diameter of 5.5 cm was recorded. In order to ensure accurate expansion rate determination, AAA maximum diameter and growth rate were determined using orthogonal measurements at both CTs, avoiding possible uncertainties that could have arisen if axial measurements were obtained [12]. According to current guidelines the patient underwent open surgical repair of the AAA to eliminate risk of rupture. The postoperative course was uncomplicated and the patient was discharged from hospital six days after surgery presenting no complications during follow-up.

Ethical approval for this research was obtained from the institutional review board (reference number 12275/15.01.2013). Written informed consent was obtained from the patient for the publication of this report and any accompanying images.

### **Data acquisition and geometry configuration**

Contrast-enhanced high-resolution spiral CT angiography was used for AAA evaluation. From 2D images, 3D AAA models were reconstructed using both manual and automatic segmentation for initial and follow up CT scan [13]. For the segmentation process the open source software ITK-SNAP [14] was used. For each model the total aneurysm volume, the lumen and intraluminal thrombus (ILT) volumes were recorded from the most caudal renal

artery to the last slice before the aortic bifurcation according to reporting standards on measuring changes in aneurysms size [15]. The open source software *GNU Triangulated Surface Library* 0.7.6 was used for volume measurements. Geometric configuration of the AAA models was assessed using the open source software *Vascular Modeling Tool Kit (VMTK)* [16]. Centerlines of the aneurysmal wall as well as lumen surfaces were created and used to extract perpendicular cross sections every 1 mm as it can be seen in Figure 1. To determine the aneurysm's pattern of expansion, cross-sectional area change from initial to follow-up examination was plotted against the distance from aortic bifurcation which is being presented in Figure 2. ILT thickness was also recorded along the aneurysm for both AAA models (Figure 3). Eccentricity of ILT deposition was assessed at the cross section of maximum size, by introducing the Eccentricity Index (EI), which is defined as  $1 - (\text{Minor Distance} / \text{Major Distance})$  where the Minor and Major Distance refers to the minimum and maximum distance, respectively, between the lumen centerline and the aneurysmal wall boundary. Apparently the zero value would represent a concentric ILT distribution whereas the unity would represent a profoundly eccentric ILT deposition. Finally maximum curvature of the centerline was recorded to evaluate bulging of the AAA wall at both initial and final examination and this is being shown in Figure 4.

---

**Figure 1 Cross-sections perpendicular to the centerline with regard to cross-sectional areas for 1st AAA-model (initial examination) and 2nd AAA-model (follow-up).**

Maximum sectional areas take values of  $22.5 \text{ cm}^2$  and  $15 \text{ cm}^2$  respectively. Color scale on the centerlines depicts distance along the centerline with 8 cm representing aortic bifurcation.

**Figure 2 Surface areas of sections vertical to the centerline for total aneurysm wall and lumen for 1st (initial examination) and 2nd AAA-model (follow-up) in relation to distance along the centerline (aortic bifurcation at 8 cm).**

**Figure 3 Thrombus thickness as it is represented for 1st (initial examination) and 2nd AAA-model (follow-up).** The reference values and color scale have been taken with respect to the 2nd model. The corresponding maximum values of ILT thickness are 0.3 cm and 1.6 cm. It is observed that ILT locates anteriorly.

**Figure 4 Increase of maximum centerline curvature during follow-up suggests an anterior bulging of AAA over time.** Centerline at **A.** 1st CT, **B.** 2nd CT, and **C.** Overlapping of the two centerlines.

---

## Biomechanical parameters

For the wall stress analysis, a 3D mesh was generated using ICEM CFD (ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA). The wall stress analysis was performed with ANSYS 12.0 Workbench (ANSYS Inc., Berkeley, CA, USA) and its static structural analysis. For the wall and ILT, neo-Hookean hyperelastic material models were adopted, with the following strain-energy functions respectively:

$$W_{WALL} = \alpha(I - 3) + \beta(I - 3)^2, W_{ILT} = c_1(II - 3) + c_2(II - 3)^2$$

where  $\alpha = 0.174 \text{ MPa}$  and  $\beta = 1.881 \text{ MPa}$  [17],  $c_1 = c_2 = 0.026 \text{ MPa}$  [18], are material parameters,  $I$ ,  $II$  are the first and second invariants of the Left Cauchy-Green tensor  $C$ ,  $J^2 = \det C$ . The AAA model was loaded with the patient's systolic pressure

The PWS (based on the von Misses criterion) was recorded.

Moreover the aneurysmal surface area exposed to high wall stress was also calculated. For this purpose, a threshold of wall stress was defined. The mean physiological wall stress was computed using an idealized model of infrarenal aorta loaded with intraluminal pressure of 120 mmHg and a diameter of 20.9 mm, which is the mean aortic diameter based on the patient's age and gender [19]. A 100% increase of the physiological stress was used as a threshold to define high wall stress.

By using the open source software ParaView 3.14 (A. Henderson, ParaView Guide, A Parallel Visualization Application. Kitware Inc., 2007), this threshold was then applied to identify the wall regions exposed to high wall stress, and by integrating their areas, to obtain the total wall surface area under high wall stress. Finally to evaluate the redistribution of wall stress during follow-up, the anterior and posterior site of each AAA were defined by using the z-y plane of the CT scanner coordinates system, and the area under high wall stress located anteriorly and posteriorly were calculated for the initial and final state.

## Results

### AAA geometric characterization

Total aneurysm volume increased between initial and follow-up examination from 85 ml to 120 ml. This volume change matched the increase in ILT deposition since lumen volume remained constant (72 ml and 71 ml for initial and follow up examination respectively) while ILT increased from 14 ml to 50 ml. To spatially examine the aneurysm pattern of expansion, cross sections perpendicular to the centerline were extracted and their surface area was measured. The cross-sectional area of the aneurysm wall progressively grew over time, while the lumen area did not increase but showed slightly greater values in the first model. At the site of maximum size, AAA cross-sectional area was 15.0 cm<sup>2</sup> for initial and 22.5 cm<sup>2</sup> for follow-up examination. Corresponding values of lumen cross-sectional areas were 14.3 cm<sup>2</sup> and 12.4 cm<sup>2</sup> while those of ILT were 0.7 cm<sup>2</sup> and 10.1 cm<sup>2</sup>. Cross-sections of the two AAA models are displayed in Figure 1 whereas a graphical representation of the cross-sectional areas with regard to the distance from bifurcation is presented in Figure 2. Maximum AAA and ILT cross-sectional areas were observed at the same distance from aortic bifurcation that was 4 cm for both AAA models. Apparently, maximum ILT thickness was markedly increased during follow-up from 0.3 cm to 1.6 cm and this regarded the anterior AAA portion as shown in Figure 3. EI was initially 0.2 while a value of 0.6 was found for final state representing the eccentric anterior deposition of ILT during follow-up. Maximum curvature of the AAA centerline also increased from 0.4 cm<sup>-1</sup> to 0.5 cm<sup>-1</sup>, suggesting an anterior bulging over time as represented in Figure 4.

### AAA biomechanical parameters

PWS throughout the aneurysmal surface remained practically constant presenting a slight decrease from 22 N/cm<sup>2</sup> to 21 N/cm<sup>2</sup>. Wall stress distribution for the two AAA models is presented in Figure 5. Mean wall stress on the idealized aorta was 10 N/cm<sup>2</sup> and therefore a threshold of 20 N/cm<sup>2</sup> was used as a cut-off value to define high wall stress. The aneurysmal surface area under high wall stress did not change considerably over time presenting a value of 9.9 cm<sup>2</sup> during initial and 9.7 cm<sup>2</sup> during final evaluation. On the other hand a marked

redistribution of wall stress throughout the aneurysmal surface over time could be established. Specifically, initially area under high stress was located at the anterior site and the AAA neck, while at final state high stress areas are only present at the posterior AAA wall. Subsequently, total posterior wall area exposed to high stress, was 0 cm<sup>2</sup> and 9.7 cm<sup>2</sup> at initial and final states respectively.

---

**Figure 5 Anterior and posterior views of wall stress distribution throughout the AAA surface for the 1st (upper row) and 2nd AAA-model (lower row).** A redistribution of wall stress against the posterior aortic wall is noticed.

---

## Discussion

We present a rare case of a small AAA that grew unexpectedly fast presenting an increase in maximum diameter of 1 cm in only 6 months of surveillance and becoming eligible for surgical correction. It is well established that rapid AAA expansion indicates a high risk of rupture [3,20]. Similarly to most AAAs that present a preferential anterior expansion of the aneurysmal wall due to limitation of posterior expansion from the vertebral column presence, enlargement was also anterior in our case [21]. By studying this rare case of rapid growth rate, which otherwise presented a rather common geometrical pattern of growth, hypotheses on new potential morphological and biomechanical markers may arise that will give direction to future studies.

An interesting finding is that regarding the AAA under evaluation the PWS did not increase during follow-up, in contrast to previous studies that suggest an association between PWS and growth rate [22]. Furthermore the AAA surface area exposed to high stress did not considerably change as well. On the other hand the location of high stress showed a marked redistribution over time. At the initial AAA state, area under high wall stress was mainly located at the aneurysmal neck which is a very unlikely site of rupture according to autopsy studies [23,24]. On the contrary at the final AAA state, the area exposed to high wall stress was concentrated at the posterior AAA portion, which is the site of rupture for the majority of ruptured AAAs. We hypothesize that augmentation of posterior aneurysmal surface area exposed to high wall stress may increase the likelihood of rupture. Posterior AAA wall regions have been suggested to be thinner and less stiff than those located anteriorly which may lead to a decreased mechanical endurance. This is supported by the results of several autopsy studies that indicate a posterior rupture site for the majority of ruptured AAAs [23-26]. Subsequently a larger aneurysmal surface area located posteriorly needs to be reinforced through arterial wall remodeling to withstand the high stresses and it is therefore more likely for a weak wall spot to be exposed to high stress. Additionally, as pointed out by Mower et al., vasa vasorum and other small blood vessels in regions of increased stress may tend to be compressed and not provide nutrition to the vessel wall [27]. This may cause weakening of the aneurysmal wall with impaired repair or remodeling mechanisms which would have an influence on AAAs evolution.

However, the wall stress computation is currently not practical in a clinical setting. It might therefore be more useful to identify relevant morphological markers that would capture the stress redistribution. Such a marker could be the centerline maximum curvature, which has been suggested to greatly influence stresses on the AAA wall usually against the posterior segment [7,28]. Additionally, the thrombus deposition has been proposed to have a biomechanical cushioning effect reducing the stress exerted on the arterial wall [13].

Eccentric anterior deposition of ILT over time could display the non-uniform stress redistribution against the posterior wall and a means to quantify the former could be the EI as introduced in the current analysis. More importantly EI could be easily calculated on a two dimensional plane of the CT data without the need for 3D reconstruction that is not always available in a clinical setting. More studies are needed to establish importance of such observations.

## Conclusion

In this single case of a small AAA with rapid expansion, anterior bulging and eccentric anterior ILT deposition were noticed. These have lead to marked redistribution of wall stress against the posterior wall which has been shown to be the most common site of rupture. It is expected that such information could be useful towards determining AAAs natural history and obtaining an accurate patient-specific AAA rupture risk estimation. Larger scale studies are needed to validate the significance of these findings.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Authors' contributions

NK participated in the conception of research, contributed to data analysis and performed writing. EM also contributed to design, performed measurements and assisted writing the manuscript. YP have contributed to interpretation of data and critically revised manuscript. EG contributed to the analysis and interpretation of data and critically revised manuscript. DT have been involved in drafting the manuscript. CI participated in the design, critically revised manuscript and had overall responsibility. All authors have given final approval of the version to be published.

## Acknowledgement

## Funding

The research project was partially supported by the Action «Supporting Postdoctoral Researchers» of the Operational Program "Education and Lifelong Learning" (Action's Beneficiary: General Secretariat for Research and Technology), and is co-financed by the European Social Fund (ESF) and the Greek State.

## References

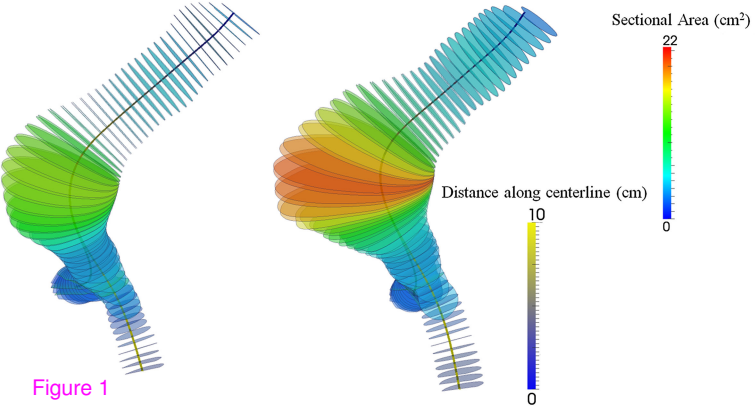
1. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD: **Deaths: final data for 2004.** *National Vital Stat Rep* 2007, **55**:1–119.
2. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD: **A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair.** *Br J Surg* 2002, **89**:714–730.

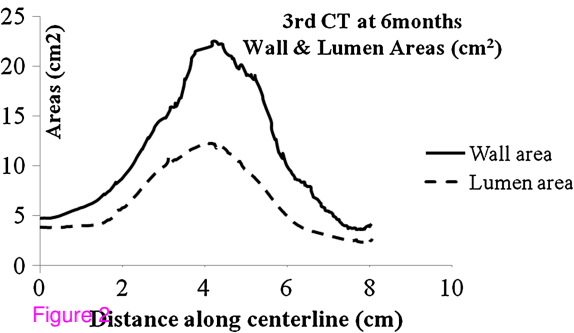
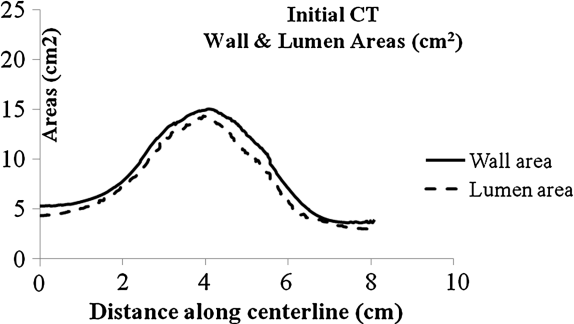
3. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, ACC/AHA 2005: **Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation.** *Circulation* 2006, **113**:463–654.
4. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT: **Participants UKSAT: Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance.** *Circulation* 2004, **110**:16–21.
5. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen KH: **Rupture in small abdominal aortic aneurysms.** *J Vasc Surg* 1998, **28**:884–888.
6. Vorp DA: **Biomechanics of abdominal aortic aneurysm.** *J Biomech* 2007, **40**:1887–1902.
7. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW: **Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry.** *J Vasc Surg* 1998, **27**:632–639.
8. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE: **In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk.** *J Vasc Surg* 2002, **36**:589–597.
9. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE: **Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter.** *J Vasc Surg* 2003, **37**:724–732.
10. Venkatasubramaniam AK, Fagan MJ, Mehta T, Mylankal KJ, Ray B, Kuhan G, Chetter IC, McCollum PT: **A comparative study of aortic wall stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms.** *Eur J Vasc Surg* 2004, **28**:168–176.
11. Stonebridge PA, Draper T, Kelman J, Howlett J, Allan PL, Prescott R, Ruckley CV: **Growth rate of infrarenal aortic aneurysms.** *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, **11**:70–73.
12. Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, Papaharilaou Y, Ioannou CV: **Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements.** *Eur J Radiol* 2013, **82**:1398–1403.

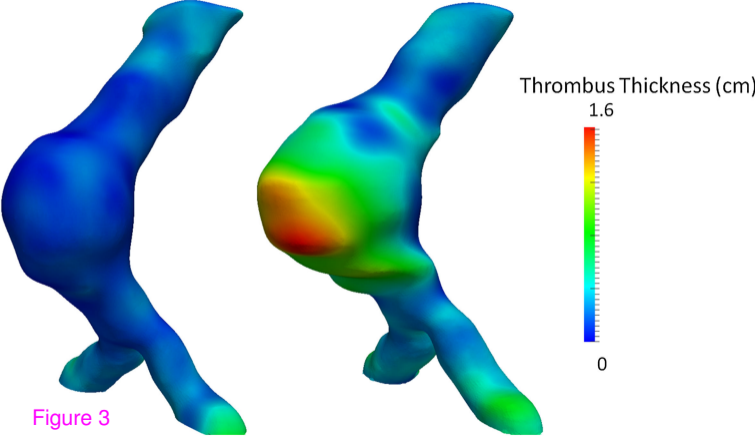


13. Georgakarakos E, Ioannou CV, Volanis S, Papaharilaou Y, Ekaterinaris J, Katsamouris AN: **The Influence of Intraluminal Thrombus on Abdominal Aortic Aneurysm Wall Stress.** *Int Angiol* 2009, **28**:325–333.
14. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, Gerig G: **User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability.** *Neuroimage* 2006, **31**:1116–1128.
15. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, Matsumura JS, May J, Veith FJ, Fillinger MF, Rutherford RB, Kent KC: **Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair.** *J Vasc Surg* 2002, **35**:1048–1060.
16. Antiga L, Steinman DA: **Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels.** *IEEE Trans Med Imaging* 2004, **23**:704–713.
17. Raghavan ML, Vorp DA: **Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability.** *J Biomech* 2000, **33**:475–482.
18. Wang DH, Makaroun M, Webster MW, Vorp DA: **Mechanical properties and microstructure of intraluminal thrombus from abdominal aortic aneurysm.** *J Biomech Eng* 2001, **123**:536–539.
19. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah MD, Hollier L, Stanley JC: **Suggested standards for reporting on arterial aneurysms.** *J Vasc Surg* 1991, **13**:444–450.
20. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B: **The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate.** *J Vasc Surg* 2003, **37**:280–284.
21. Cronin P, Upchurch GR Jr, Patel HJ, Deeb GM, Kelly AM, Williams DM: **Asymmetric expansion of aortic aneurysms on computed tomography imaging.** *J Vasc Surg* 2013, **57**:390–398.
22. Speelman L, Hellenthal FA, Pulinx B, Bosboom EMH, Breeuwer M, van Sambeek MR, van de Vosse FN, Jacobs MJ, Wodzig WKWH, Schurink GWH: **The influence of wall stress on AAA growth and biomarkers.** *Eur J Vasc Surg* 2010, **39**:410–416.
23. da Silva S, Rodrigues AJ, Magalhaes Castro de Tolosa E, Villas Boas do Prado G, Nakamoto JC: **Morphology and diameter of infrarenal aortic aneurysms: a prospective autopsy study.** *Cardiovasc Surg* 2000, **8**:526–532.
24. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW: **Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection.** *Circulation* 1977, **56**:161–164.
25. Thubrikar MJ, Labrosse M, Robicsek F, Al-Soudi J, Fowler B: **Mechanical properties of abdominal aortic aneurysm wall.** *J Med Eng Technol* 2001, **25**:133–142.
26. Raghavan ML, Kratzberg J, de Tolosa EMC: **Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysms.** *J Biomech* 2006, **39**:3010–3016.

27. Mower WR, Baraff LJ, Sneyd J: **Stress distributions in vascular aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture.** *J Surg Res* 1993, **55**:155–161.
28. Giannoglou G, Giannakoulas G, Soulis J, Chatzizisis Y, Perdikides T, Melas N, Parcharidis G, Louridas G: **Predicting the risk of rupture of abdominal aortic aneurysms by utilizing various geometrical parameters: revisiting the diameter criterion.** *Angiology* 2006, **57**:487–494.







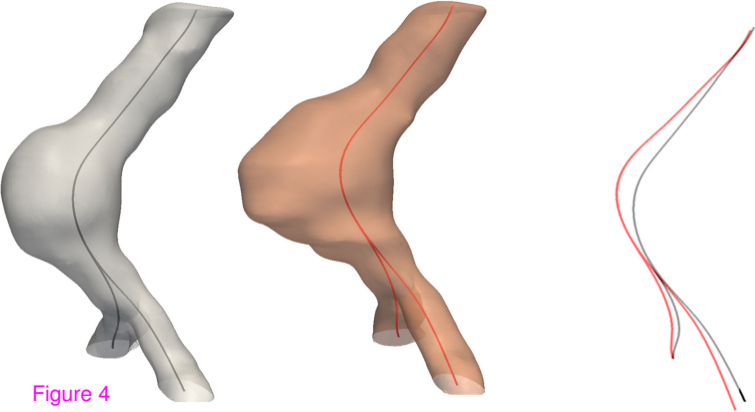
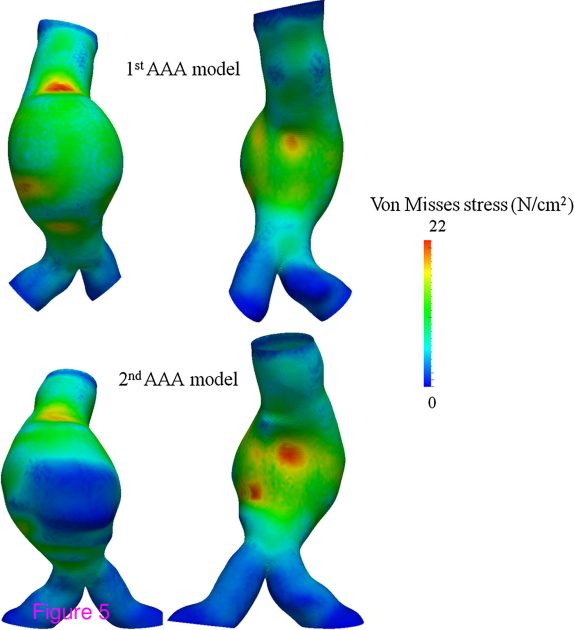


Figure 4



# Aneurysm Intraluminal Thrombus Compressibility Estimated *in vivo* Using Electrocardiographically Gated Computed Tomography: A Feasibility Study

N. Kontopodis <sup>a</sup>, E. Metaxa <sup>b</sup>, K. Pagonidis <sup>c</sup>, E. Georgakarakos <sup>d</sup>, Y. Papaharilaou <sup>b</sup>, C.V. Ioannou <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Vascular Surgery Department, University of Crete Medical School, PO Box 1352, 711 10 Heraklion, Crete, Greece

<sup>b</sup> Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology — Hellas, Heraklion, Greece

<sup>c</sup> Asklepios Diagnostic Radiology Center, Heraklion, Greece

<sup>d</sup> Vascular Surgery Department, "Demokritus" University of Thrace Medical School, Alexandroupolis, Greece

**Introduction:** We attempt to investigate if the mechanical properties of an intraluminal thrombus (ILT) could be assessed non-invasively through modern imaging techniques. Thrombus compressibility and deformation are evaluated *in vivo*.

**Report:** Five patients underwent electrocardiographically (ECG) gated computed tomography scan during surveillance of their abdominal aortic aneurysm (AAA). ILT volumes and cross-sectional areas during peak systole and end diastole were recorded and found to remain constant.

**Discussion:** ILT elastic behaviour can be estimated non-invasively. Under physiologic arterial pressure, an ILT is incompressible and does not deform longitudinally.

© 2013 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Article history: Received 22 October 2012, Accepted 5 March 2013

**Keywords:** ILT compressibility, ILT mechanical properties, ECG-gated CT

## INTRODUCTION

Intraluminal thrombus (ILTs) is found in the majority of the abdominal aortic aneurysms (AAAs) and its size varies strongly between patients. The amount of thrombus has been shown to influence growth rate and rupture risk.<sup>1</sup> A possible protective role of the ILT through a biomechanical cushioning effect has been previously suggested whereas others reported that larger amounts of thrombus indicate a potential for rapid expansion and a higher risk of rupture.<sup>1–3</sup> Therefore, identification of ILT mechanical properties is of paramount importance to better understand its influence in AAA evolution and such properties have been mainly assessed *ex vivo* through mechanical testing.<sup>4</sup> *In vivo* estimation of these variables, if possible, would provide useful information about the biomechanical features of ILT and further insight into its role in the fate of the AAA. Subsequently, the current study investigates the feasibility to assess the elastic behaviour of ILT non-invasively using electrocardiographically (ECG) gated computed tomography (CT). In this context we estimate ILT compressibility and deformation.

## MATERIALS AND METHODS

Five patients underwent ECG-gated CT scanning. Image acquisitions were performed with a Somatom Definition Flash, Dual source-Dual energy CT scanner (Siemens, Erlangen, Germany), before and after contrast media administration with retrospective ECG-gated spiral acquisition. Non-ionic contrast media was used. Slice thickness was 0.625 mm and image matrix size 512 × 512. No beta-blocker was administered. The maximum diameter of AAAs ranged from 4.4 to 6.8 cm with a mean of 5.0 cm. Three-dimensional (3D) reconstruction of CT images was performed by two independent observers using the software ITK-SNAP<sup>5</sup> and this resulted in four, 3D AAA models for each case representing the aortic wall and lumen at peak systole and end diastole. The reconstructed 3D-AAA models were processed using the vascular modelling tool kit (VMTK) software.<sup>6</sup> Centerlines were semi-automatically extracted and were used to extract cross sections at 1-mm intervals.

ILT volume was calculated for both phases:  $ILTVolume = WallVolume - LumenVolume$ . The quotient:

$$ILTVolumeRatio = \frac{ILTVolumeSystole}{ILTVolumeDiastole}$$

was recorded to determine if ILT volume remains constant and thus whether the thrombus is incompressible.

To examine if there is longitudinal deformation of the ILT during the cardiac cycle, its area change in each cross section obtained perpendicular to the AAA centerline was measured. Specifically, cross-sectional areas of the ILT were

DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.03.011>

\* Corresponding author. Tel.: +30 281 340 2379; fax: +30 2810 375365.

E-mail addresses: [ioannou@med.uoc.gr](mailto:ioannou@med.uoc.gr); [xioannou@hotmail.com](mailto:xioannou@hotmail.com) (C.V. Ioannou).

1533-3167/\$ — see front matter © 2013 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvsextra.2013.03.004>



calculated:  $ILTArea = WallArea - LumenArea$  (Fig. 1) and were compared between peak systole and end diastole. The quotient:

$$ILTAreaRatio = \frac{ILTAreaSystole}{ILTAreaDiastole}$$

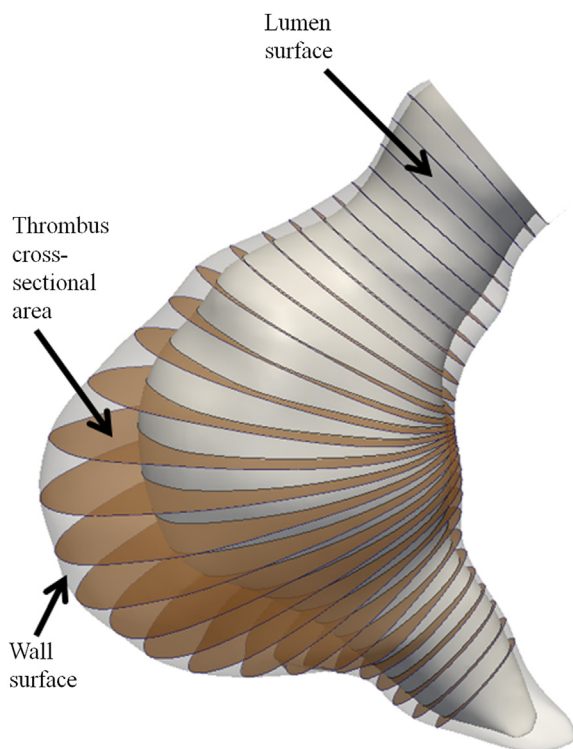
was recorded for each cross section.

Median values and interquartile range are presented. ILT volumes and areas are compared between systole and diastole using the Wilcoxon rank sum test;  $p$ -values  $<0.05$  were considered significant.

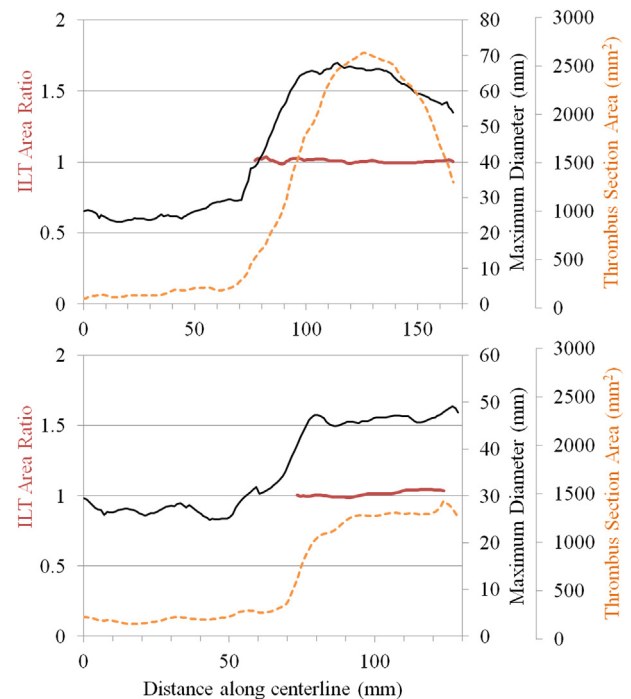
## RESULTS

Due to low sample size, median and interquartile range were calculated for  $ILTVolumeRatio$  and  $ILTAreaRatio$ . Median  $ILTVolumeRatio$  was 1.004 (0.03), indicating that the ILT is incompressible *in vivo*. Furthermore, the ILT volume change between systole and diastole was not statistically significant ( $p$ -value: 0.5).

Accordingly, the  $ILTAreaRatio$  was calculated for each cross section. Two representative cases are displayed in Fig. 2. The  $ILTAreaRatio$  approached unity for all cross sections irrespective of local thrombus thickness. Median  $ILTAreaRatio$  for the five patients was 1.001 (0.03). Apparently ILT cross-sectional area remains practically constant. ILT area change between systole and diastole was not statistically significant ( $p$ -value: 0.35). Inter-observer difference of  $ILTAreaRatio$  was 1% and was thus too small to influence results.



**Figure 1.** 3D-reconstruction of the AAA wall/lumen surfaces. ILT cross-sectional areas are represented with an orange surface. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)



**Figure 2.** Graph of  $ILTAreaRatio$  (red line) with distance along the centerline for two cases. Maximum diameter (black line) and thrombus sectional area (orange line) are plotted.  $ILTAreaRatio$  approaches unity irrespective of thrombus area. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

## DISCUSSION

There is a longstanding debate with regard to ILT influence on AAA evolution with some studies proposing a protective while others indicating a harmful effect.<sup>1–3</sup> Pathology studies indicate that the thrombus reduces oxygen supply to the arterial wall inducing wall weakening.<sup>7</sup> Others suggest faster growth of AAAs containing large amounts of thrombus.<sup>3</sup> Recent studies indicate however that ILT reduces PeakWallStress exerted on the AAA wall.<sup>1</sup> Moreover a possible thrombus cushioning biomechanical effect due to its increased compliance has also been described.<sup>2</sup> Assessment of ILT mechanical properties is essential to better understand its effect on AAA biomechanics, wall strength and overall behaviour and to incorporate these parameters into future AAA computational models. Until recently such properties could only be assessed through *ex vivo* mechanical testing.

Here we investigate whether advanced imaging techniques such as ECG-gated CT can be used to assess ILT elastic properties non-invasively. Specifically we evaluated thrombus compressibility and deformation *in vivo* in five patients undergoing imaging for AAA surveillance. Both ILT volume and cross-sectional area remain relatively constant throughout the cardiac cycle and along the entire length of the AAA. Therefore our results indicate that the ILT is incompressible and does not deform longitudinally during the cardiac cycle. On the other hand, as reported by Vorp et al., as the aneurysm wall and lumen both expand during

the cardiac cycle and the ILT is found incompressible thus retaining its area, there is a thinning of the thrombus layer from systole to diastole.<sup>2</sup> Therefore, the thrombus may deform circumferentially but not longitudinally throughout the cardiac cycle and, in the normal range of arterial pressure, is incompressible which is in agreement with previous *ex vivo* mechanical studies and ultrasound-based imaging studies.<sup>2,4</sup>

In conclusion, advanced imaging techniques can be used to assess non-invasively ILT mechanical properties. Such measurements indicate that the thrombus is incompressible and does not deform longitudinally but only circumferentially during the cardiac cycle.

#### FUNDING

The research project was partially supported by the Action 'Supporting Postdoctoral Researchers' of the Operational Program; 'Education and Lifelong Learning' (Action's Beneficiary: General Secretariat for Research and Technology) and is co-financed by the European Social Fund (ESF) and the Greek State.

#### CONFLICTS OF INTEREST

None.

#### REFERENCES

- 1 Georgakarakos E, Ioannou CV, Volanis, Papaharilaou Y, Ekaterinaris J, Katsamouris AN. The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Int Angiol* 2009;**28**:325–33.
- 2 Vorp D, Mandarino W, Webster M, Gorcsan J. Potential influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysms as assessed by a new non-invasive method. *Cardiovasc Surg* 1996;**4**:732–9.
- 3 Speelman L, Schurink GW, Bosboom EM, Buth J, Breeuwer M, van de Vosse FN, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2010;**51**:19–26.
- 4 Hinnen JW, Rixen DJ, Koning OH, van Bockel JH, Hamming JF. Development of fibrinous thrombus analogue for in-vitro abdominal aortic aneurysm studies. *J Biomech* 2007;**40**:289–95.
- 5 Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;**31**:1116–28.
- 6 Antiga L, Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Trans Med Imaging* 2004;**23**:704–13.
- 7 Vorp DA, Lee PC, Wang DH, Makaroun MS, Nemoto EM, Ogawa S, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001;**34**:291–9.

## Deformation and distensibility distribution along the abdominal aorta in the presence of aneurysmal dilatation

N. KONTOPODIS <sup>1\*</sup>, E. METAXA <sup>2\*</sup>, K. PAGONIDIS <sup>3</sup>, G. IOANNOU <sup>1</sup>, Y. PAPAHRILAOU <sup>2</sup>

**Aim.** In order to evaluate the elastic behavior of the abdominal aortic aneurysm (AAA), the distribution of aortic deformation during the cardiac cycle is measured. Moreover, the distensibility of the AAA composite structure consisting of the AAA wall and the intraluminal thrombus (ILT), as well as that of the adjacent non-aneurysmal aortic segment (NAA), are calculated.

**Methods.** Ten patients underwent electrocardiographically-gated computed tomography. 3D-surfaces of aortic wall and lumen were reconstructed during peak-systole and end-diastole and cross-sections perpendicular to the centerline were extracted 1 mm apart. Comparison of cross-sectional areas between peak-systole and end-diastole provided the relative area change (RAC). Mean values were calculated for NAA ( $RAC_{NAA}$ ), aneurysmal wall ( $RAC_{wall}$ ), and aneurysmal lumen ( $RAC_{lumen}$ ). Distensibility of aneurysmal and unaffected aorta was calculated using brachial blood pressure measurements ( $D_{AAA}$  and  $D_{NAA}$  respectively). Normalized distensibility ( $D_{NORM}$ ) of the AAA was calculated with respect to normal aortic segment distensibility and related to aneurysm size and thrombus content.

**Results.** A map of aortic deformation during the cardiac cycle was obtained. Differences between  $RAC_{wall}$  (median=0.7%, range=0.3-2.1%) and both  $RAC_{NAA}$  (median=2.8%, range=0.9-4.8%) and  $RAC_{lumen}$  (median=1.8%, range=0.5-3.4%) were statistically significant.  $D_{AAA}$  (median= $0.30 \cdot 10^{-5} Pa^{-1}$ , range= $0.05-0.64 \cdot 10^{-5} Pa^{-1}$ ) was lower than  $D_{NAA}$  (median= $0.43 \cdot 10^{-5} Pa^{-1}$ , range= $0.16-0.83 \cdot 10^{-5} Pa^{-1}$ ) but difference was not statistically significant. Median  $D_{NORM}$  was 0.73 (range=0.1-3.1) and presented a significant positive correlation with AAA size and thrombus content.

\*NK and EM equally contributed to this study and both qualify for first authorship.

Corresponding author: Y. Papaharilaou, PhD, Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology, Hellas, Greece. E-mail: yannis.p@iacm.forth.gr

<sup>1</sup>Department of Vascular Surgery, University of Crete Medical School, Heraklion, Greece

<sup>2</sup>Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology-Hellas, Heraklion, Greece

<sup>3</sup>Department of Radiology, University of Crete Medical School, Heraklion, Greece

**Conclusion.** Aneurysmal wall deforms significantly less than non-aneurysmal wall and aneurysmal lumen, due to altered elastic properties and reduced loading. In large AAAs with larger amounts of ILT, the lumen deformation is comparable or even exceeds that of NAA and subsequently so does the distensibility of the Wall-ILT composite, an observation suggesting a thrombus cushioning effect.  $D_{NORM}$  may provide insight in the estimation of AAA evolution and assist in rupture risk assessment.

**KEY WORDS:** Aortic aneurysm, abdominal - Risk factors - Electrocardiography.

Abdominal aortic aneurysm (AAA) represents a major health problem that affects increasing number of individuals with aging of the population.<sup>1,2</sup> Its major complication is rupture followed by a striking overall mortality of 80-90%.<sup>3,4</sup> All the relevant screening and therapeutic protocols attempt to prevent this catastrophic outcome indicating immediate surgical repair or watchful waiting and intervention when this is considered appropriate. According to current guidelines elective repair of AAAs is based on size and growth rate with surgical intervention recommended at maximum diameter  $\geq 5.5$  cm or enlargement  $\geq 1$  cm/year respectively.<sup>5</sup> However, it is well established that such universal

criteria can not accurately predict AAA evolution on a patient specific basis. Even small AAAs, well under the threshold for surgical repair, may rupture, while almost 50% of larger aneurysm will never proceed to rupture.<sup>6,7</sup>

In an effort to identify additional aneurysm rupture risk markers that will assist in the management of these patients, there is increasing interest in the role of AAA biomechanical parameters. Aneurysmal disease is mainly a degenerative process affecting the arterial wall leading to loss of structural integrity. Therefore, reduced elastin and collagen that accompanies AAA formation and evolution have been shown to be related to altered elastic properties as well as reduced strength of aortic wall.<sup>8,9</sup> Moreover results of *ex vivo* mechanical testing indicate a positive correlation of aneurysmal wall stiffness with its strength suggesting that reduced stiffness may foretell a higher rupture risk.<sup>10,11</sup> It has, therefore, become apparent that additional knowledge on AAA wall mechanical properties could provide insight in the regional loss of wall integrity and lead to more sensitive, patient-specific rupture risk estimations.

Recent advances in medical imaging and specifically the use of electrocardiographically-gated computed tomography (ECG-gated CT) allowed the documentation of aortic wall deformation throughout the cardiac cycle. Using advanced imaging techniques, the aortic wall regional elastic properties, could directly be estimated *in vivo*.<sup>12</sup> Since previous imaging ultrasound based studies indicate that an increase in aneurysm distensibility over time is related to a higher rupture risk profile, the exploitation of such modern imaging techniques is expected to assist in rupture risk assessment.<sup>13</sup> Various research groups that estimate elastic wall properties, non-invasively using imaging modalities, either record the change of vessel cross-sectional area during the cardiac cycle, taking into account predefined CT slices, or the volume of the vessel, and relate it to the arterial pressure.<sup>14-16</sup> However, both recordings provide only a global estimation of wall properties not taking into account regional variations that may be present along the vessel.<sup>17</sup>

In the current study we use ECG-gated CT to capture aortic deformation throughout the cardiac cycle and estimate the distribution of aortic wall and intraluminal thrombus (ILT) distensibility along the normal aorta and AAA in an effort to detect changes that accompany aneurysm formation and evolution.

Moreover, we attempt to compare elastic properties of the aneurysmal and the unaffected aortic segment and provide an intra-patient measure of differences which could be of value for rupture risk estimations.

## Materials and methods

### Study population

Ten patients with AAA were included in this study, which was approved by the Institutional Review Board of the University Hospital of Crete, and all subjects gave informed consent. The patients were under surveillance and underwent CT imaging for follow-up. After CT imaging, 3 patients underwent elective repair, based on the current guidelines of AAA management. Mean age was 71.7 years ranging from 59 to 82 years. The majority was of male gender with a male: female ratio of 9:1. Maximum diameter of the studied AAAs ranged from 32 mm to 68 mm with an average of 49 mm. Demographics and clinical characteristics of patients, as well as aneurysm size, are presented in Table I.

### Data acquisition

All patients underwent Multi-Detector ECG-gated CT scan. Image acquisitions were performed with a Somatom Definition Flash, Dual source-Dual energy CT scanner (Siemens, Erlangen, Germany), before and after contrast media administration with retrospectively ECG gated spiral acquisition. Non-ionic contrast media was used. Slice thickness was 0.625 mm and image matrix size 512x512. The temporal resolution was 83 ms and in plane spatial resolution 0.33 mm. The total effective dose was 5.5 mSv at 80 bpm. Two ECG-gated series of axial images were reconstructed, at peak-systole and end-diastole during the R-R interval. Non-invasive blood pressure measurements at the time of the CT scan were also obtained.

### Image post processing

#### SEGMENTATION AND THREE DIMENSIONAL (3D) RECONSTRUCTION

Segmentation and 3D surface reconstruction of the aortic wall and lumen was performed using the

TABLE I.—Demographic and clinical information of patients under examination. Maximum diameter of AAAs and blood pressure measurements at the time of CT scan are also presented.

Patient	Age	Gender	Smoking	Comorbidities	Blood pressure (mmHg)	Max diameter (mm)
1	65	M	Y	-	140/90	68
2	72	M	N	Hypertension Dislipidemia	150/80	50
3	73	M	N	Hypertension	140/85	52
4	64	M	N	-	130/85	65
5	78	F	N	-	130/80	54
6	82	M	N	-	130/90	44
7	78	M	Y	Diabetes	140/90	40
8	64	M	N	Hypertension	126/77	32
9	59	M	Y	Hypertension Dislipidemia	195/109	49
10	82	M	Y	Hypertension Dislipidemia Lung cancer	140/80	40
Average	71.7					49.4

software ITK-SNAP.<sup>18</sup> Briefly, outlines of the outer surface of the AAA ("wall") and the luminal surface ("lumen") were manually obtained slice by slice and the 3D surfaces were reconstructed from the stack of contours. This was performed for peak-systole and end-diastole. During segmentation, each slice of one phase (systole or diastole) was placed side-by-side with the respective slice of the other phase (blinded) in order to exclude minor artifacts mainly caused by branching vasculature or wall calcification. The segmentation included the visceral segment of the abdominal aorta to obtain information of a seemingly healthy vessel, to the last slice just before the aortic lumen splits to the common iliac arteries. Due to contrast enhancement, lumen displacement between peak-systole and end-diastole could be detected for all cases. For aortic wall, however, because of poor discrimination from surrounding tissues, displacement could be accurately detected in 6 out of 10 cases while there was significant uncertainty in 4 cases. Therefore, three 3D surfaces were reconstructed for each case: diastolic-lumen, systolic-lumen, and diastolic-wall surfaces. Systolic-wall surfaces were reconstructed for those 6 cases that allowed confident wall boundary detection.

#### EXTRACTION OF LUMEN CENTERLINE AND ESTIMATION OF GEOMETRIC PARAMETERS

The reconstructed 3D lumen and wall surfaces of each case were processed using the vascular mode-

ling tool kit (VMTK) software.<sup>19</sup> After smoothing the surfaces, the centerline of the lumen was created, and was used to extract cross-sections of the AAA surfaces at 1 mm intervals along the centerline, and assign them the same number for direct comparison of their cross-sectional area (Figure 1).

With regard to the wall surfaces, the maximum diameter of each section was also recorded. The ILT cross-sectional area was calculated by subtracting the section area of the lumen surface from that of the wall.

#### Identification of the two aortic regions of interest

Two aortic regions were defined based on the diameter change. The first was the non-aneurysmal aortic (NAA) region, where the diameter did not change with distance monotonically, had minor fluctuations, and the vessel was not tortuous appearing overall healthy from the CT images. The second was the AAA region, which started where the diameter increased with distance and ended at the aortic bifurcation.

#### Deformation and distensibility quantification

To provide a map of aortic deformation along the healthy and aneurysmal vessel for both aortic wall and lumen, the relative area change (RAC) was calculated for every cross-section of the AAA wall and lumen as well as the NAA (Eq. 1):

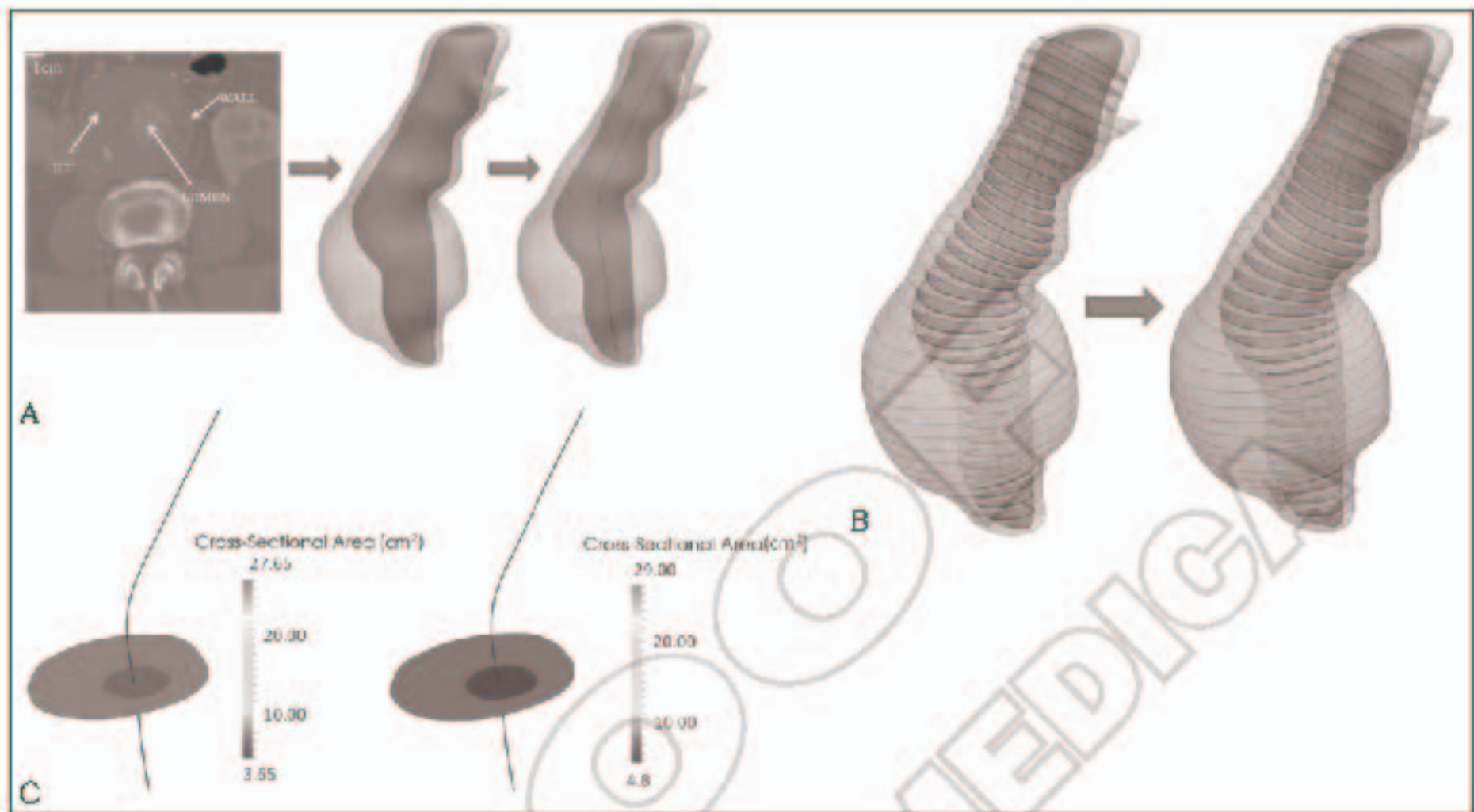


Figure 1.—A) 3D-reconstruction of AAA models from 2D CT images and creation of centerlines; B) perpendicular cross-sections 1mm apart for both aortic wall and lumen at end-diastole and peak-systole. Direct comparison of cross-sectional areas provides a map of aortic deformation; C) a representative cross-section and its area change during the cardiac cycle. Such information was recorded for all cross-sections.

$$RAC = \frac{Area_{Systole} - Area_{Diastole}}{Area_{Diastole}} \quad \text{Equation 1}$$

For each case under examination mean values of  $RAC_{Wall}$ ,  $RAC_{Lumen}$  and  $RAC_{NAA}$  were recorded.

To override the uncertainty in aortic wall displacement detection for those cases with poor demarcation of AAA wall boundary from surrounding tissues, aortic lumen displacement was used for the quantification of vessel elastic properties. Specifically, by assuming ILT incompressibility, the area change of the lumen closely represents the area change of the wall (Eq. 2):

$$T_s = T_d \Rightarrow W_s - L_s = W_d - L_d \Rightarrow W_s - W_d = L_s - L_d \quad \text{Equation 2}$$

( $T$  = thrombus area,  $W$  = wall area,  $L$  = lumen area,  $s$  = systole,  $d$  = diastole)

Thrombus incompressibility has been proposed by previous mechanical and imaging studies and is widely used in computational models that estimate wall stress.<sup>20-22</sup> This was also verified in our study population by recording ILT systolic and diastolic

areas in those cases where both lumen and aortic wall displacement could be recorded.<sup>23</sup>

Moreover, by using brachial blood pressure measurements the distensibility  $D$  was calculated. This is defined as the relative change in the vessel cross-sectional area during the cardiac cycle divided by the corresponding change in blood pressure (Eq. 3).<sup>24, 25</sup>

$$D = \frac{Area_{Systole} - Area_{Diastole}}{Area_{Diastole} \cdot \Delta P} = \frac{RAC}{\Delta P} \quad \text{Equation 3}$$

Since pulse pressure exerted on the arterial wall of the NAA and luminal surface of ILT represents the loading that causes aortic deformation, we used the observed expansion data along with blood pressure measurements to calculate distensibility that regarded the NAA and the whole AAA composite structure consisting of the wall and ILT ( $D_{NAA}$  and  $D_{AAA}$ , respectively). On the other hand the loading on the AAA wall alone is reduced due the presence of ILT and therefore its distensibility cannot be accurately determined directly using pulse pressure.

Furthermore the normalized distensibility ( $D_{NORM}$ ), defined as the ratio of distensibility between AAA and normal aorta is calculated to reduce uncertainty due to non-invasive blood pressure measurements. Specifically it has been proposed that the brachial blood pressure can underestimate intra-aortic pressure to almost 15% but  $D_{NORM}$  as defined here is not sensitive to this error (Eq. 4).<sup>16</sup>

$$D_{NORM} = \frac{D_{AAA}}{D_{NAA}} = \frac{RAC_{Lumen} / \Delta P}{RAC_{NAA} / \Delta P} = \frac{RAC_{Lumen}}{RAC_{NAA}} \quad \text{Equation 4}$$

### Statistical analysis

For  $RAC_{NAA}$ ,  $RAC_{Wall}$  and  $RAC_{Lumen}$  as well as  $D_{NAA}$  and  $D_{AAA}$  and  $D_{NORM}$ , median and range are reported. Statistical significance of differences was tested using Wilcoxon-rank sum test. Correlation between  $D_{NORM}$  and AAA maximum diameter as well as average ILT cross-sectional area was assessed by Spearman's rho test. Correlation coefficient is reported.

## Results

Determination of the distribution of aortic deformation throughout the cardiac cycle is feasible using

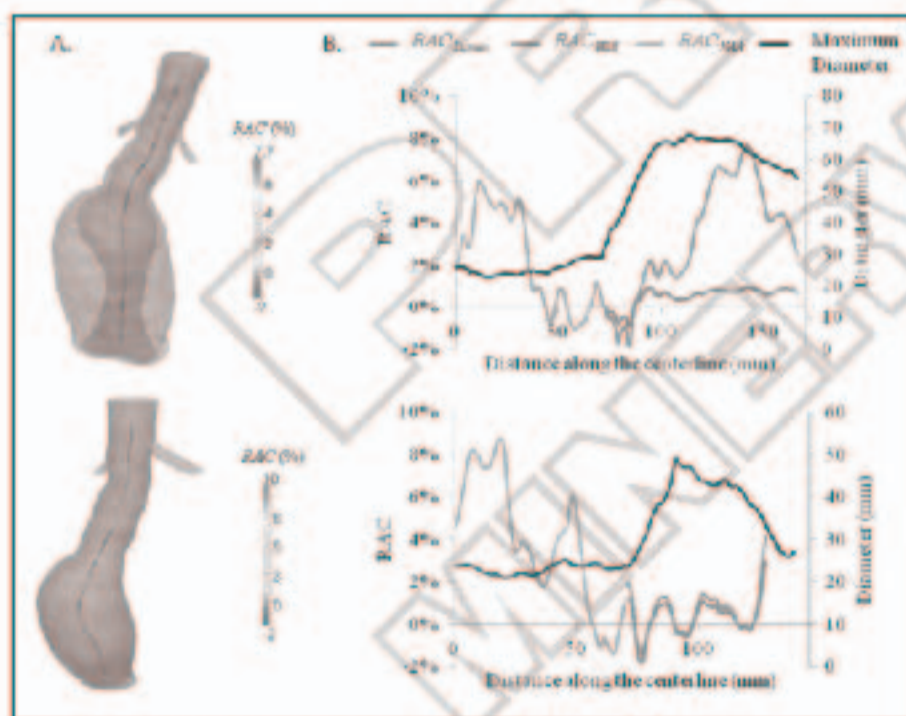


Figure 2.—RAC of cross sections along the aorta for two representative AAA cases. A. Mapping of  $RAC_{Lumen}$  on the 3D reconstruction of the aorta (light opaque grey surface) where the renal arteries can be located, and the lumen is shown with a yellow, darker surface.  $RAC_{Lumen}$  is represented with a colored scale on the centerline of the lumen. B. Graph of  $RAC_{NAA}$  (green line),  $RAC_{Wall}$  (red line) and  $RAC_{Lumen}$  (blue line) with distance along the centerline, where the starting point is above the renal arteries and last at the aortic bifurcation. Data of maximum diameter (black, continuous line) are presented.

ECG-gated CT scan. Two representative cases are presented in Figure 2. All cases presented a reduced deformation of AAA wall compared to that of NAA while AAA lumen expansion approximated that of the non-aneurysmal segment. Specifically  $RAC_{Wall}$  was 0.7% (0.3-2.1%),  $RAC_{Lumen}$  was 1.8% (0.5-3.4%) and  $RAC_{NAA}$  was 2.8% (0.9-4.8%). There were statistical significant differences between  $RAC_{Wall}$  and  $RAC_{Lumen}$  ( $P=0.007$ ) as well as  $RAC_{Wall}$  and  $RAC_{NAA}$  ( $P=0.005$ ). Differences between  $RAC_{NAA}$  and  $RAC_{Lumen}$  were not statistically significant ( $P=0.12$ ).

In some cases there was a consistent finding of negative values in  $RAC_{Wall}$  and  $RAC_{Lumen}$  in the AAA shoulder region (at the entrance of the aneurysm expansion where the aortic diameter increases) that was verified by independent observers. This could be explained by the AAA expansion pattern during the cardiac cycle which is both circumferential and longitudinal. Subsequently in regions of steep change of vessel size, such as the shoulder region, cross-sections during systole may be compared to slightly distal parts of the vessel which are anatomically larger, during diastole and therefore present negative values of area change.

$D_{NAA}$  was  $0.43 (0.16 - 0.83) \cdot 10^{-5} Pa^{-1}$  while  $D_{AAA}$  was  $0.30 (0.05 - 0.64) \cdot 10^{-5} Pa^{-1}$ . Differences between values were not statistically significant ( $P=0.12$ ).  $D_{NORM}$  was  $0.73 (0.1-3.1)$ . To identify if this index correlates with maximum diameter and thrombus content, it was presented versus the aforementioned parameters (Figure 3). There was a strong positive correlation of  $D_{NORM}$  with aneurysm size (Spearman's rho 0.65,  $P=0.04$ ) and average thrombus cross-sectional area (Spearman's rho 0.81,  $P=0.005$ ).

The values of the indexes representing aortic deformation and distensibility ( $RAC_{NAA}$ ,  $RAC_{Lumen}$ ,  $RAC_{Wall}$ ,  $D_{NAA}$ ,  $D_{AAA}$ ,  $D_{NORM}$ ) for all cases under examination as well as statistical significance of differences are presented in Table II.

## Discussion

The current study utilizes modern imaging techniques to record vessel deformation during the cardiac cycle along the normal and aneurysmal abdominal aorta. Such methodology provides data for the *in vivo* determination of aortic elastic properties and their regional variations through direct measurements from non-invasive imaging techniques.

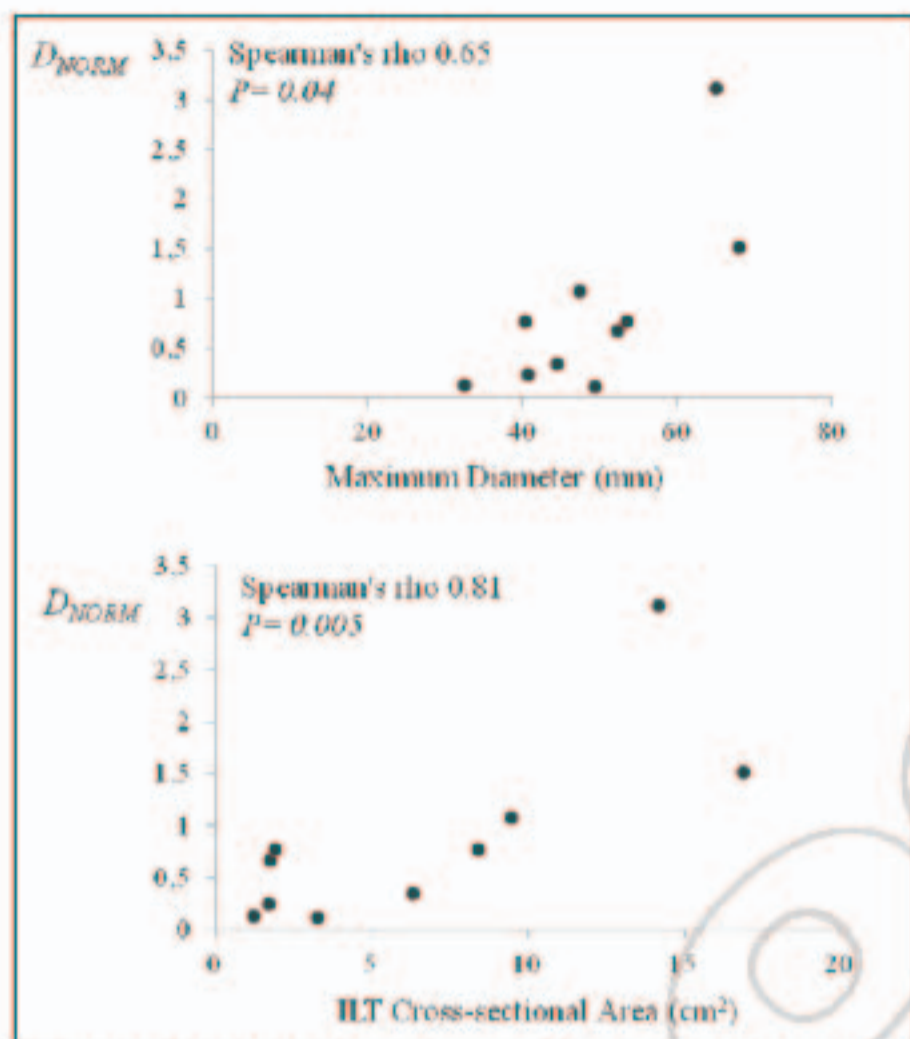


Figure 3.—Correlation of AAA  $D_{NORM}$  with (A) aneurysm size (maximum diameter) and (B) thrombus content (average ILT cross-sectional area). A strong positive correlation was found for both variables which is compatible with an ILT cushioning effect as explained in the text.

Our results indicate that AAA wall expansion during the cardiac cycle is significantly less than that of the adjacent non-aneurysmal segment and the aneu-

rysmal lumen. Two factors may be implicated to this phenomenon. Firstly, the altered mechanical properties of the aneurysmal wall compared to the NAA wall, due to the degeneration that aneurysmal disease causes, could have significantly contributed to the reduced deformation of the former. Mechanical studies indicate that AAA wall becomes stiffer than that of the unaffected aortic segment and this is consistent with the present findings.<sup>8, 10, 11</sup> Secondly, the loading on the aneurysmal wall causing its deformation may be reduced compared to that acting on the NAA wall and the luminal surface of ILT. Specifically the pulse pressure represents the loading force that causes deformation of the non-aneurysmal wall as well as the whole AAA structure consisting of the Wall-ILT composite. However, many computational studies indicate a cushioning effect of ILT that significantly reduces stress exerted on the aneurysmal wall which also could have contributed to the observed reduced deformation.<sup>26, 27</sup> Therefore, the use of measured arterial pulse pressure to calculate distensibility of the aneurysmal wall, when ILT is present, which is the case in most AAAs, although extensively used in the literature, may represent an oversimplification leading to inaccurate conclusions.<sup>14, 15, 26, 27</sup> Pulse pressure can be used however to calculate the distensibility of NAA and aneurysmal Wall-ILT composite. Our results show reduced AAA distensibility compared to the unaffected segment but differences were not statistical significant. The wide range of  $D_{AAA}$  values indicates the presence of large differences between cases.

Since each patient's baseline aortic distensibility may be different due to several factors such as age

TABLE II.—The variables that represent deformation ( $RAC_{NAA}$ ,  $RAC_{wall}$  and  $RAC_{LUMEN}$ ) as well as distensibility of the vessel ( $D_{NAA}$ ,  $D_{AAA}$  and  $D_{NORM}$ ) are presented for all cases under examination. Statistical significant differences are reported.

Patient	$RAC_{NAA}$	$RAC_{LUMEN}$	$RAC_{wall}$	$D_{NAA}$ ( $Pa^{-1} \cdot 10^{-5}$ )	$D_{AAA}$ ( $Pa^{-1} \cdot 10^{-5}$ )	$D_{NORM}$	Max diameter (mm)
#1	2.2%	3.4%	0.5%	0.39	0.59	1.5	68
#2	1.6%	1.7%	0.5%	0.20	0.22	1.1	50
#3	3.7%	2.5%	2.1%	0.59	0.40	0.7	52
#4	0.9%	2.8%	0.9%	0.16	0.49	3.1	65
#5	2.2%	1.7%	0.8%	0.42	0.32	0.8	54
#6	4.8%	1.7%	0.8%	0.72	0.25	0.4	44
#7	2.8%	2.2%	1.7%	0.81	0.64	0.8	40
#8	4.4%	0.6%	0.5%	0.83	0.11	0.1	32
#9	3.9%	0.5%	0.3%	0.39	0.05	0.1	49
#10	2.3%	0.6%	0.3%	0.42	0.10	0.3	40
MEDIAN	2.9% <sup>#</sup>	1.8% <sup>*</sup>	0.7% <sup>#*</sup>	0.43	0.30	0.73	49.4

\*Difference between  $RAC_{wall}$  and  $RAC_{LUMEN}$  was statistical significant ( $P=0.007$ ); # Difference between  $RAC_{wall}$  and  $RAC_{NAA}$  was statistical significant ( $P=0.005$ ). All other differences were not statistically significant.



or comorbidities,<sup>26, 29</sup> in order to obtain a measure of distensibility change due to AAA disease,  $D_{NORM}$  was introduced. Differences in  $D_{NORM}$  found between patients, can possibly be attributed to the extent of degeneration caused by AAA disease, since the baseline of aortic distensibility for each patient has been taken into account. There was a wide range of  $D_{NORM}$  values in our study population. Moreover a strong positive correlation of this parameter with aneurysm size and more importantly with ILT content, as measured by average ILT cross-sectional area, was established. This indicates the mechanical cushioning effect of ILT which, through its deformation, represented by the increased lumen expansion, absorbs a significant part of the arterial pulse pressure thus reducing the mechanical loading on the weakened aneurysmal wall.

The increased lumen expansion and subsequent ILT deformation does not contradict ILT incompressibility, which is suggested by others and also confirmed in our study population.<sup>20-23</sup> Specifically, since aortic wall and lumen both expand during the cardiac cycle and ILT is incompressible thus retaining its area, there must be a thinning of ILT from diastole to systole.<sup>20</sup>

Previous ultrasound based studies suggest a positive predictive role of AAA distensibility for rupture risk estimation with higher baseline values and an increase of distensibility over time being associated with a higher rupture rate.<sup>13</sup> Moreover, mechanical testing suggests a significant negative correlation of stiffness with aneurysmal wall strength.<sup>10, 11</sup> Taking into account these findings and the significant positive correlation of  $D_{NORM}$  with aneurysm size found here, a higher rupture risk could be expected for AAAs with increased  $D_{NORM}$ . Our study population presented a wide range of  $D_{NORM}$  values even between same sized AAAs. The possible value of this index in assessing susceptibility to rupture should be explored through larger scale studies that will also examine follow-up of such patients.

### Conclusions

Recording of abdominal aortic deformation during the cardiac cycle for both the unaffected and aneurysmal aortic segments is feasible using current non-invasive imaging techniques. Our results indicate that AAA wall is less deformable than both

adjacent non-aneurysmal aortic segment and aneurysmal lumen. This could be due to both altered mechanical properties of the aneurysmal wall and reduced loading due to the presence of ILT. Larger AAAs with high level of thrombus accumulation are significantly more distensible than those of smaller size indicating an ILT cushioning effect.  $D_{NORM}$  may be of value in assessing susceptibility to rupture but this should be verified by larger scale studies.

### References

1. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg* 2001;34:122-6.
2. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS *et al*. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med* 2000;160:1425-30.
3. Adam DJ, Mohan IV, Stuart WP, Bain M, Bradbury AW. Community and hospital outcome from ruptured abdominal aortic aneurysm within the catchment area of a regional vascular surgical service. *J Vasc Surg* 1999;30:922-8.
4. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002;89:714-30.
5. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL *et al*. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease: a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) - Summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1383-97.
6. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen HK. Rupture in small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1998;28:884-8.
7. Lederle FA, Johnson GR, Wilson Ballard D, Jordan W, Blebea J *et al*. Veterans Affairs Cooperative Study. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002;287:2968-72.
8. He CM, Roach MR. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1994;20:6-13.
9. Sakalihan N, Heyeres A, Nussgens BV, Limet R, Lapiere CM. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:633-7.
10. Di Martino ES, Bohra A, Vande Geest JP, Gupta N, Makaroun MS, Vorp DA. Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue. *J Vasc Surg* 2006;43:570-6.
11. Vorp DA, Raghavan ML, Muluk SC, Makaroun MS, Steed DL, Shapiro R *et al*. Wall strength and stiffness of aneurysmal and nonaneurysmal abdominal aorta. *Ann N Y Acad Sci* 1996;800:274-6.
12. Ganten M, Krautter U, Hosch W, Hansmann J, von Tengg-Koblick H, Delorme S *et al*. Age related changes of human aortic distensibility: evaluation with ECG-gated CT. *Eur Radiol* 2007;17:701-8.

13. Wilson KA, Lee AJ, Hoskins PR, Fowkes FG, Ruckley CV, Bradbury AW. The relationship between aortic wall distensibility and rupture of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;37:112-7.
14. Molacek J, Baxa J, Houdek K, Treska V, Ferda J. Assessment of abdominal aortic aneurysm wall distensibility with electrocardiography-gated computed tomography. *Ann Vasc Surg* 2011;25:1036-42.
15. Ganten MK, Krautter U, von Tengg-Koblick H, Bockler D, Schumacher H, Stiller W *et al*. Quantification of aortic distensibility in abdominal aortic aneurysm using ECG-gated multi-detector computed tomography. *Eur Radiol* 2008;18:966-73.
16. van 't Veer M, Buth J, Merks M, Tonino P, van den Bosch H, Pijls N *et al*. Biomechanical properties of abdominal aortic aneurysms assessed by simultaneously measured pressure and volume changes in humans. *J Vasc Surg* 2008;48:1401-7.
17. Brekken R, Bang J, Odegard A, Aasland J, Hernes TA, Myhre HO. Strain estimation in abdominal aortic aneurysms from 2-D ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:33-42.
18. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, Smith RG, Ho S, Gee JC *et al*. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage* 2006;31:1116-28.
19. Antiga L, Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Trans Med Imaging* 2004;23:704-13.
20. Vorp D, Mandarino W, Webster M, Gorcsan J. Potential influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysms as assessed by a new non-invasive method. *Cardiovascular Surgery* 1996;4:732-9.
21. Hinnen JW, Rixen DJ, Koning OH, van Bockel JH, Hamming JF. Development of fibrinous thrombus analogue for in-vitro abdominal aortic aneurysm studies. *J Biomech* 2007;40:289-95.
22. Georgakarakos E, Ioannou CV, Papaharilaou Y, Kostas T, Katsamouris AN. Computational evaluation of aortic aneurysm rupture risk: what have we learned so far? *J Endovasc Ther* 2011;18:214-25.
23. Kontopodis N, Metaxa E, Pagonidis K, Ioannou CV, Papaharilaou Y. Aneurysm Intraluminal Thrombus Compressibility Estimated in vivo Using Electrocardiographically Gated Computed Tomography: A Feasibility Study. *EJVES Extra* (2013). [cited 2013 November 25]. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvsextra.2013.03.004>
24. Malina M, Lanne T, Ivancev K, Lindblad B, Brunkwall J. Reduced pulsatile wall motion of abdominal aortic aneurysms after endovascular repair. *J Vasc Surg* 1998;27:624-31.
25. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. Properties of the arterial wall. In: McDonald's Blood flow in arteries. London: Hodder Arnold; 1990. p. 96.
26. Wang DH, Makaroun MS, Webster MW, Vorp D. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002;36:598-604.
27. Georgakarakos E, Ioannou C, Vblanis S, Papaharilaou Y, Ekaterinaris J, Katsamouris NA. The influence of intraluminal thrombus on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Int Angiol* 2009;28:325-33.
28. Turkbey EB, Redheuil A, Backlund JY, Small AC, Cleary PA, Lachin JM. Aortic Distensibility in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2013 [Epub ahead of print].
29. Lanne T, Sonesson B, Bergqvist D, Bengtsson H, Gustafsson D. Diameter and compliance in the male human abdominal aorta: influence of age and aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:178-84.

This study was presented at the 62nd ESCVS Congress (11-13 April 2013, Regensburg, Germany) and was honored with the Young Surgeon Award Silver Prize.

*Funding.*—The research project was partially supported by the Action «Supporting Postdoctoral Researchers» of the Operational Program «Education and Lifelong Learning» (Action's Beneficiary: General Secretariat for Research and Technology), and is co-financed by the European Social Fund (ESF) and the Greek State.

Received on October 3, 2013.

Accepted for publication on November 25, 2013.

# Effect of Intraluminal Thrombus Asymmetrical Deposition on Abdominal Aortic Aneurysm Growth Rate

Journal of Endovascular Therapy

1–7

© The Author(s) 2015

Reprints and permissions:

sagepub.com/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1526602815584018

www.jevt.org



Eleni Metaxa, PhD<sup>1\*</sup>, Nikolaos Kontopodis, MD<sup>1,2\*</sup>, Konstantinos Tzirakis, PhD<sup>1</sup>, Christos V. Ioannou, MD, PhD<sup>2</sup>, and Yannis Papaharilaou, PhD<sup>1</sup>

## Abstract

**Purpose:** To determine the relationship between asymmetrical intraluminal thrombus (ILT) deposition in abdominal aortic aneurysm (AAA) and growth rate and to explore its biomechanical perspective. **Methods:** Thirty-four patients with AAA underwent at least 2 computed tomography scans during surveillance. The volumes of the AAA ( $V_{AAA}$ ) and thrombus ( $V_{ILT}$ ) and the maximum thrombus thickness ( $ILT_{thick}$ ) were computed. Thrombus distribution was evaluated by introducing the asymmetrical thrombus deposition index (ATDI), with positive and negative values ( $-1 < ATDI < 1$ ) associated with anterior and posterior ILT deposition, respectively. Finite element analysis was applied to estimate wall stress. Aneurysms were divided into high and low growth rate groups based on the cohort's median growth rate, and the abovementioned parameters were compared between groups. **Results:** Most AAAs had asymmetrical anterior thrombus deposition. The high and low growth rate groups did not present significant differences in maximum diameter,  $V_{AAA}$ ,  $V_{ILT}$ , or maximum  $ILT_{thick}$ . However, the high growth rate group had significantly higher ATDI ( $p=0.02$ ). The  $ATDI < 0$  group (posterior ILT distribution) presented a significantly lower median growth rate compared to that of  $ATDI \geq 0$  group (anterior or symmetrical ILT deposition;  $p=0.029$ ). The specificity of an  $ATDI < 0$  criterion for identifying AAAs with a growth rate below the cohort median was 89%. The  $ATDI < 0$  group had a significantly lower posterior maximum wall stress compared with that of the  $ATDI \geq 0$  group ( $p=0.03$ ). Overall peak wall stress did not differ between groups. **Conclusion:** Posterior thrombus deposition in AAAs is associated with significantly lower growth rate and lower posterior maximum wall stress compared with that of AAAs with anterior thrombus deposition and could potentially indicate a lower rupture risk.

## Keywords

abdominal aortic aneurysm, intrasac thrombus, intraluminal thrombus, biomechanics, volumetric analysis, stress analysis, sac growth rate, rupture risk, asymmetrical thrombus deposition index

## Introduction

Since autopsy data showed that nearly 13% of abdominal aortic aneurysms (AAAs) with a maximum diameter  $\leq 5$  cm were ruptured and 60% of the AAAs  $> 5$  cm in diameter never ruptured,<sup>1</sup> the “maximum diameter criterion,” as a single parameter that fits all patients, has been questioned. In the search for more reliable rupture risk markers, intraluminal thrombus (ILT) is one of the most studied AAA features, which has been postulated as a driving force in AAA expansion and is present in 75% of all AAAs.<sup>2</sup> It has been shown that ILT load is associated with a higher likelihood for rapid AAA expansion,<sup>3</sup> while an increase of thrombus cross-sectional area may better predict AAA rupture than the increase in the maximum diameter.<sup>4</sup> In addition, a positive correlation between rupture risk and ILT thickness has been demonstrated,<sup>5</sup> and ruptured AAAs have a greater ILT volume compared with selectively repaired AAAs.<sup>6</sup>

While the list of publications on ILT effect on rupture risk is extensive, the majority focus on ILT size-related characteristics, such as volume/area growth,<sup>2,7</sup> relative sac volume,<sup>6</sup> and maximum thickness<sup>5</sup>; only a few details are provided regarding the effect of ILT spatial distribution on AAA rupture risk.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology–Hellas, Heraklion, Crete, Greece

<sup>2</sup>Vascular Surgery Department, University of Crete Medical School, Heraklion, Crete, Greece

\*Eleni Metaxa and Nikolaos Kontopodis contributed equally to this work and have shared first authorship.

### Corresponding Author:

Yannis Papaharilaou, Institute of Applied and Computational Mathematics, Foundation for Research and Technology–Hellas, Nikolaou Plastira 100, Vassilika Vouton, GR 700 13 Heraklion, Crete, Greece.  
 Email: yannispl@iacm.forth.gr

Could the spatial distribution of ILT have an effect on AAA progression? Most AAAs actually present an asymmetrical ILT deposition favoring the anterior side.<sup>6</sup> Studies in animal and other models have suggested site-specific regional differences in wall biochemistry in the aorta.<sup>8,9</sup> We thus hypothesized that ILT may have a different effect on AAA progression depending on its deposition pattern. Additionally, while AAA expansion is asymmetrical, probably due to spatial restriction caused by the vertebral column, recent studies have also shown that wall growth, “feeding” the expansion, is also asymmetrical.<sup>10</sup> Specifically, aneurysmal growth is greater in the anterior wall, sparing for the most part the aortic wall region between the intercostal and lumbar arteries. While the mechanism of asymmetrical growth has not been fully understood,<sup>9</sup> it is possible that posterior aneurysm wall regions are protected from ischemia, better oxygenated and nourished than other regions because vasa vasorum is supplied by the lumbar arteries, which arise from the back of the aorta.<sup>10</sup> This regional difference in AAA growth, as well as the site-specific differences in wall biochemistry in the aorta, have driven our hypothesis that ILT distribution in the AAA sac may have an effect on growth rate. The primary aim of this study was to determine the relationship between asymmetrical ILT deposition and growth rate.

Furthermore, we attempted to explore the biomechanical perspective of asymmetrical ILT deposition. Rupture represents the mechanical failure of the arterial wall to withstand wall stresses, which has been shown to be dependent on the amount of ILT<sup>11</sup> and on the shape of the sac.<sup>12,13</sup> Subsequently, we examined in a patient-specific cohort how the wall stress is affected by the asymmetrical ILT deposition, usually coincident with an asymmetrical AAA shape.

## Methods

### Study Population

Thirty-four consecutive AAA patients (mean age 71.7 years, range 59–82; 32 men) with at least 2 computed tomography (CT) scans performed between 2010 and 2013 as part of a formal study protocol gave informed consent to participate in this study, which was approved by the local institutional ethics committee. Three of these patients had an initial AAA diameter >5.5 cm, but their surgery was postponed due to comorbidities, leading to further imaging for AAA surveillance. Initial maximum diameter ranged from 32 to 60 mm (mean 46.7; Table 1).

### Image Postprocessing and Measurements

All CT scans were processed using the open source ITK-SNAP application<sup>14</sup> (<http://www.itksnap.org/>) as previously

described.<sup>15</sup> Three-dimensional (3D) AAA models from the visceral segment of the abdominal aorta to ~4 cm below the aortic bifurcation were reconstructed from the stack of manually obtained contours of the outer wall and lumen surfaces. The reconstructed 3D wall surfaces were processed using the vascular modeling tool kit.<sup>16</sup> After smoothing the surface using the volume preserving Taubin algorithm, the maximum transverse diameter was measured. The growth rate was determined by linear extrapolation from the difference in maximum AAA diameter between the first and last CT scans ( $D_{max1}$  and  $D_{max2}$ , respectively).

From the smoothed 3D reconstructed surfaces extracted from the first CT scan and assuming a uniform wall thickness of 2 mm, the outer wall surface was offset 2 mm inward to obtain an estimate of the inner wall surface. Maximum ILT thickness ( $ILT_{thick}$ ) was defined as the maximum distance between the inner wall and lumen boundary surfaces at the cross section of maximum diameter. The sac ( $V_{AAA}$ ), lumen, and ILT ( $V_{ILT}$ ) volumes from the most caudal renal artery to the last slice before the aortic bifurcation were computed with the open source GNU Triangulated Surface Library (version 0.7.6; <http://gts.sourceforge.net/>) using the inner wall and lumen surfaces.

To evaluate ILT distribution, ImageJ software<sup>17</sup> (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) was used to determine the relative lumen area that lies on the posterior and anterior segments of the maximum diameter cross section. The segmentation of the lumen into anterior and posterior regions was based on the CT scanner coordinate system with the boundary defined by a line passing through the centroid of the outer wall boundary perpendicular to the anteroposterior axis (Figure 1).

To obtain a measure of the degree of asymmetrical ILT distribution, the asymmetrical thrombus deposition index (ATDI) was defined as follows:  $ATDI = [AL_{post} - AL_{ant}] / AL$ , where AL is lumen area and  $AL_{post}$  and  $AL_{ant}$  are areas of the posterior and anterior lumen regions, respectively. ATDI is positive when the lumen geometrical center lies on the posterior section of the sac (ie, dominant anterior ILT distribution) and negative when it lies on the anterior section (ie, dominant posterior ILT distribution) (Figure 1). In the absence of ILT or if ILT deposition is anteroposteriorly balanced in the maximum diameter cross section, then ATDI becomes zero. ATDI is 1 or –1 when ILT is deposited only posteriorly or anteriorly in the cross section, respectively ( $-1 < ATDI < 1$ ).

### Wall Stress Estimation

Using the outer wall and lumen surfaces and assuming a uniform thickness of 2 mm, the AAA model for finite element analysis (FEA) was reconstructed including both AAA wall and ILT, as previously described.<sup>18,19</sup> The 3D

**Table 1.** Aneurysm Size, Growth Rate, and ILT Characteristics for All Cases.

Case	$D_{\max 1}$ , mm	$D_{\max 2}$ , mm	Growth Rate, mm/y	$V_{AAA}$ , mL	$V_{ILT}$ , mL	Max ILT <sub>thick</sub> , mm	ATDI
1	32	40	4.4	62	10	4	-0.05
2	37	42	2.1	50	5	1	-0.03
3	38	41	3.6	61	21	6	0.75
4	40	42	3.4	121	1	4	0.02
5	40	41	1.7	64	7	1	-0.01
6	42	43	1.5	86	42	17	-0.46
7	42	48	3.3	71	9	7	0.29
8	42	44	3.0	74	20	5	0.01
9	43	44	1.0	53	0	1	0
10	44	53	4.5	84	5	10	0
11	44	48	2.4	61	26	13	0.42
12	45	55	20.0	69	1	1	0.01
13	45	47	3.4	87	47	21	0.72
14	45	50	4.0	98	70	22	1.00
15	45	52	3.1	81	1	4	0.06
16	46	47	1.0	53	6	4	0.18
17	46	47	3.0	180	36	8	0.25
18	46	47	2.0	79	36	20	1.00
19	47	51	4.4	101	22	15	0.46
20	48	52	2.7	99	0	2	0
21	48	49	2.0	91	74	27	-1.00
22	49	51	1.4	125	50	11	0.04
23	49	57	3.1	71	37	21	0.27
24	50	52	2.0	97	45	20	0.26
25	50	53	2.8	98	30	12	0.33
26	51	60	3.0	96	44	17	-0.60
27	51	52	4.0	112	85	29	0.01
28	52	60	6.4	104	59	20	0.52
29	52	53	4.0	136	42	19	0.71
30	54	57	2.3	147	68	25	-1.00
31	54	62	19.2	121	83	25	1.00
32	56	57	1.7	134	35	12	-0.02
33	56	62	36.0	179	125	36	1.00
34	60	62	2.4	225	113	22	-0.19

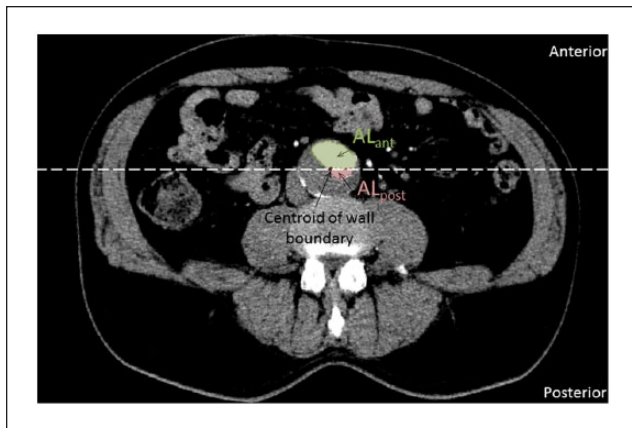
Abbreviations: ATDI, asymmetrical thrombus deposition index;  $D_{\max 1}$ , maximum diameter at the first computed tomography (CT) scan;  $D_{\max 2}$ , maximum diameter at the last CT scan; ILT, intraluminal thrombus; Max ILT<sub>thick</sub>, maximum thickness of thrombus at the cross section of maximum diameter;  $V_{AAA}$ , volume of the aneurysm sac;  $V_{ILT}$ , volume of the intraluminal thrombus in the sac.

mesh was generated using ICEM CFD (version 12.0.1; ANSYS Inc, Berkeley, CA, USA) and consisted of linear tetrahedral elements. Based on the results of the mesh independence analysis performed using the 99-percentile stress of the first principal stress as the reference metric, an average mesh density of 2.4 elements/mm<sup>3</sup> was used in all cases considered. Workbench (ANSYS Inc) was used for FEA and estimation of wall stress distribution at peak systole. Hyperelastic material models as described by Raghavan and Vorp<sup>20</sup> for the wall and Vande Geest et al<sup>21</sup> for ILT were adopted. A uniform 120 mm Hg systolic pressure wall loading was applied to the lumen boundary for all cases. FEA results were postprocessed with open source visualization

software (Paraview version 3.14). The peak wall stress (PWS) defined as the 99-percentile stress of the sac wall, and the posterior maximum wall stress (PMWS), defined as the 99-percentile stress of the posterior section of the sac wall, were calculated from the distribution of the first-principle stress.

### Statistical Analysis

The AAA cases were assigned to high and low growth rate groups based on the median value of the AAA cohort. The values of  $D_{\max}$ ,  $V_{ILT}$ , ILT<sub>thick</sub>, ATDI,  $V_{AAA}$ , PWS, and PMWS were compared between the groups. Additionally, the AAA



**Figure 1.** Definition of asymmetrical thrombus deposition index (ATDI). In this example, ATDI is negative (case 6). The dashed white line determines the anterior and posterior sides, and the luminal areas at the anterior ( $AL_{ant}$ ) and the posterior ( $AL_{post}$ ) sides are measured.

cases were classified into negative and positive ATDI groups based on the sign of the ATDI; their differences in growth rate, PWS, and PMWS were evaluated.

Furthermore, apart from the median growth rate of the cohort, a mean growth rate of 3.2 mm/y from the larger cohort in the ADAM (Aneurysm Detection and Management) trial<sup>22</sup> was also used to divide AAA cases into high and low growth rate groups. AAAs in the study cohort with  $ATDI < 0$  were tested to determine if they had a lower growth rate than the ADAM trial mean.

Normality was tested using the Shapiro-Wilk test. Parametric data are given as the mean and compared with an independent  $t$  test; nonparametric data are given as the median and compared with the Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at  $p < 0.05$ . Statistical analysis was performed with SPSS (version 20; IBM Corporation, Somers, NY, USA).

## Results

### ATDI and Growth Rate

Median follow-up in the study cohort was 11.5 months (interquartile range 11 months). The majority of AAAs had an asymmetrical anterior ILT deposition ( $ATDI > 0$ ,  $n=22$ ) (Table 1). The median growth rate was 3.0 mm/y. Aneurysms in the high and low growth rate groups did not have significantly different  $D_{max}$  (mean 46.1 vs 47.53 mm,  $p=0.53$ ),  $V_{AAA}$  (median 96 vs 91 mL,  $p=0.55$ ),  $V_{ILT}$  (median 36 vs 35 mL,  $p=0.62$ ), or maximum  $ILT_{thick}$  (mean 14.4 vs 12.5 mm,  $p=0.57$ ). However, the low growth rate group had significantly lower ATDI compared with the high growth rate group (mean  $-0.032$  vs  $0.336$ ,  $p=0.035$ ).

The group of AAAs with  $ATDI < 0$  presented a significantly lower median growth rate compared with that of AAAs with  $ATDI > 0$  (median 2.1 vs 3.4 mm/y,  $p=0.029$ ). The specificity of a negative ATDI criterion for identifying AAAs with a growth rate below the group median was 89% and the sensitivity 47%. When the AAA cases were divided into high and low growth rate groups based on the mean growth rate of the ADAM trial (3.2 mm/y), the specificity was 93% and the sensitivity 42%.

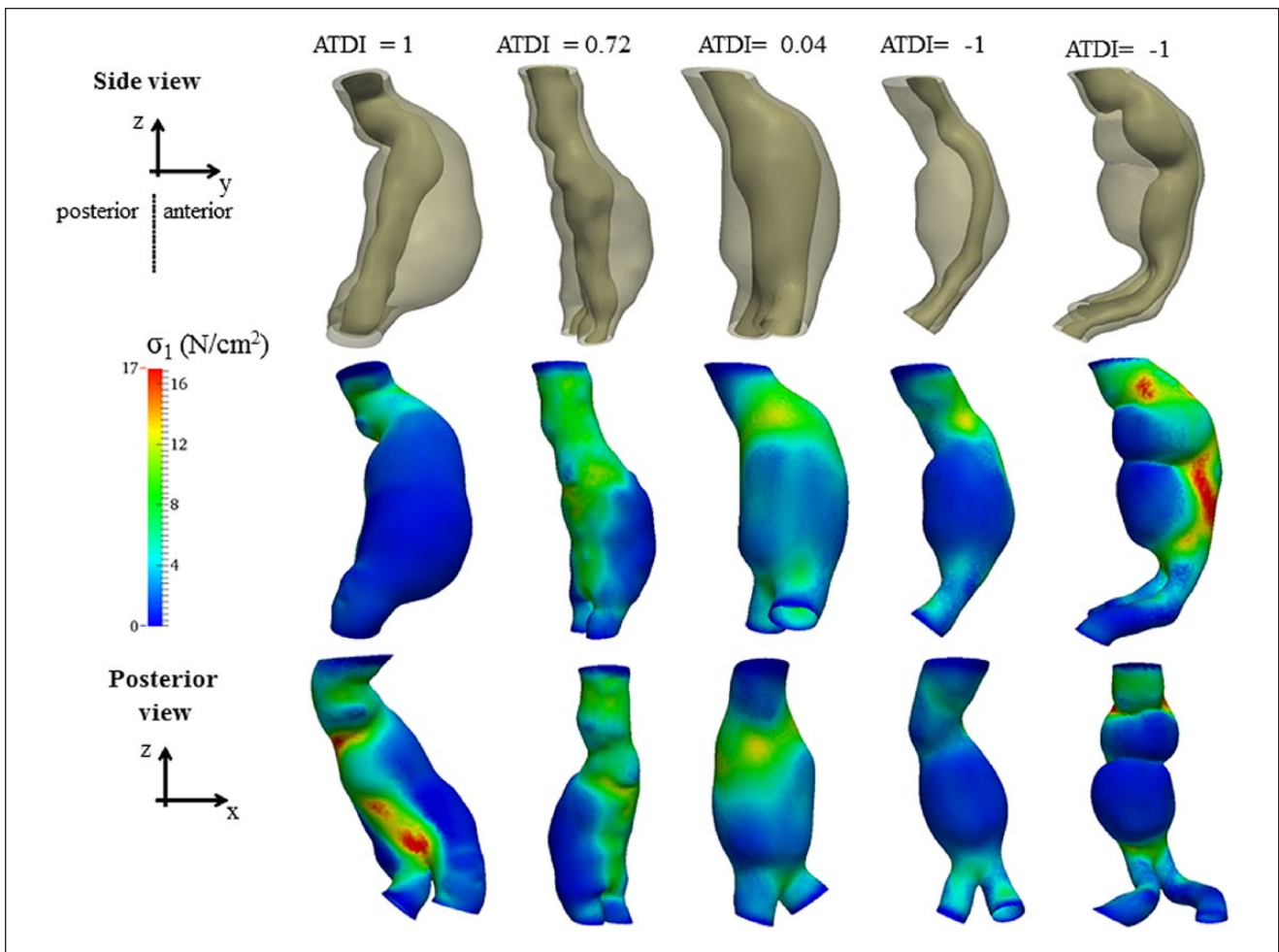
### ATDI and Wall Stress Distribution

Between high and low growth rate AAAs, there was no difference in PWS (mean 19.8 vs 20.5 N/cm<sup>2</sup>,  $p=0.69$ ). However, as expected, there was a difference in the distribution of wall stresses between positive and negative ATDI groups. Representative cases for a span of different degrees and directions of asymmetrical ILT deposition are presented in Figure 2. Aneurysms with positive ATDI experienced PWS primarily on the posterior wall, apart from cases with high surface curvature regions on the anterior wall. Aneurysms with negative ATDI experienced PWS on the anterior wall. A significantly lower PMWS was found in the negative ATDI group compared with that of the positive ATDI group (mean 12.8 vs 17.4 N/cm<sup>2</sup>,  $p=0.04$ ). However, PWS magnitude did not differ between groups (mean 15.9 N/cm<sup>2</sup> vs 16.1  $p=0.91$ ).

## Discussion

In clinical practice, the perceived relationship between size and rupture risk guides the decision for surgical intervention. However, because of the multifactorial nature of AAAs, the integration of several markers would probably be more appropriate for patient-specific rupture risk stratification. Toward this goal, distinct AAA characteristics that could potentially identify AAAs with either high or low growth rate potential could be exploited.

In this study, we examined whether asymmetrical ILT deposition is associated with growth rate. We found that aneurysms with negative ATDI had a significantly lower growth rate compared to those with positive ATDI. Furthermore, the high specificity but moderate sensitivity of a negative ATDI marker in detecting AAAs of low growth rate suggests that while anterior ILT deposition cannot be used as a marker for rapid expansion, posterior ILT deposition can potentially be used as a marker of low growth rate. This result could be useful in clinical practice as asymmetrical posterior ILT deposition can be easily determined qualitatively from a CT scan. A low rupture risk marker could increase the time intervals between CT scans, which incur costs to health providers and additional anxiety to patients. It could also potentially reduce the unnecessary interventions and associated cost, as well as the perioperative morbidity and mortality, to which AAAs with a diameter  $> 5.5$



**Figure 2.** Asymmetrical thrombus deposition index (ATDI) and wall stress ( $\sigma_1$ ) distribution. Aneurysms with  $ATDI \geq 0$  have higher values of wall stress at the posterior side than those with  $ATDI < 0$ .

cm are currently being subjected. Additionally, the degree of asymmetrical ILT deposition, measured by the ATDI, could be integrated in a multimodal rupture risk model to improve rupture risk stratification.

The role of ILT on AAA expansion remains unclear. Thrombus has been shown to lower wall stress,<sup>13</sup> but at the same time it is a biologically active laminated structure that can influence proteolysis in the underlying wall.<sup>23</sup> While thick ILT depositions may not directly harm adjacent AAA wall regions since ILT's proteolytic activity is predominantly located in the luminal layer,<sup>23</sup> thick ILT depositions could cause local hypoxia to the AAA sac wall.<sup>24</sup> Our finding that posterior, compared with anterior, ILT deposition is associated with lower growth rate may potentially be explained by the fact that at least part of the posterior AAA wall is oxygenated via the vasa vasorum that originates from the lumbar arteries.<sup>25,26</sup> It is therefore possible that the posterior wall is less affected by the presence of a thick ILT layer compared to the anterior wall.

Overall PWS was not found to be significantly different between high and low growth rate groups nor between AAAs with posterior and anterior ILT deposition. However, the former, as expected, had significantly lower PMWS. Since the majority of ruptures occur on the posterior and posterolateral wall regions (83%),<sup>1</sup> and the posterior wall is thinner, with the midsection also weaker than the neck region,<sup>27,28</sup> the role of posterior wall stress has been highlighted recently as potentially significant in rupture risk estimation.<sup>12,19</sup>

It is worth noting that although most AAAs with positive ATDI presented PWS on the posterior wall, there were, however, cases where PWS was located at a region of high surface curvature on the anterior wall. This supports results of other studies that identified a relationship between surface curvature, wall stress concentration,<sup>29</sup> and rupture risk.<sup>30</sup> Surface curvature has also been shown to offer potentially accurate (85.5%) classification between electively and emergently repaired AAAs.<sup>31</sup> It is therefore

evident that although ATDI is associated with growth rate and wall stress distribution and can be easily extracted from medical images, integration of other size and shape indices is necessary for accurate patient-specific rupture risk assessment.

The nonuniform ILT distribution may have a substantial influence on AAA evolution from a biological and also a biomechanical point of view. If it is mainly deposited anteriorly then, it may not only cause a substantial anterior wall degeneration but also a nonuniform redistribution of wall stress against the posterior wall.<sup>19</sup> On the other hand, if it is primarily deposited posteriorly, our results indicate that the AAA growth rate is slower and the posterior wall is protected from high wall stresses. It is worth noting that, in contrast to ATDI, the ILT thickness and volume were not significantly different between the low and high growth rate groups. It therefore appears that ILT size-based metrics are not sufficient to describe its effect on AAA evolution, as they cannot provide information on regional biological and biomechanical effects of ILT on AAA wall. Therefore, ATDI may be a valuable marker that complements the complex role of ILT presence in the sac.

### Limitations

In our FEA, tissue prestress was not considered. This is likely to cause underestimation of computed wall stress and overestimation of wall deformation.<sup>32</sup> However, it is unlikely that this would alter the main conclusion of our work regarding the association between thrombus deposition pattern and growth rate.

We applied 120 mm Hg peak systolic pressure as uniform wall loading in our FEA for all subjects. Although this approach may be appropriate to assess the effect of thrombus deposition pattern on wall stress distribution, applying patient-specific pressure may have been better to evaluate the association between wall stress and growth rate.

A uniform 2-mm wall thickness was assumed because accurate extraction of the inner wall boundary was not possible due to lack of sufficient wall ILT contrast in the CT images available. Shum et al<sup>33</sup> have proposed a semiautomatic methodology that could be exploited to address this limitation. Although this simplifying assumption is expected to affect the pattern of the computed stress distribution, it is not expected to alter the main findings of our study regarding the association between ILT deposition, stress distribution pattern, and growth rate.

### Conclusion

Asymmetrical posterior ILT deposition in AAAs was found to be associated with lower growth rate compared to that in AAAs with anterior ILT deposition. Therefore,

asymmetrical posterior ILT deposition, as quantified by ATDI, may potentially assist in improved patient-specific rupture risk estimation.

### Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Financial support was received from the Action Supporting Postdoctoral Researchers, cofinanced by the European Social Fund and the Greek State (Grant LS7 2224).

### References

1. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, et al. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. The case for early resection. *Circulation*. 1977;56:II161-II164.
2. Harter LP, Gross BH, Callen PW, et al. Ultrasonic evaluation of abdominal aortic thrombus. *J Ultrasound Med*. 1982;1:315-318.
3. Wolf YG, Thomas WS, Brennan FJ, et al. Computed tomography scanning findings associated with rapid expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1994;20:529-535.
4. Stenbaek J, Kalin B, Swedenborg J. Growth of thrombus may be a better predictor of rupture than diameter in patients with abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;20:466-469.
5. Satta J, Läärä E, Juvonen T. Intraluminal thrombus predicts rupture of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 1996;23:737-739.
6. Hans SS, Jareunpoon O, Balasubramaniam M, et al. Size and location of thrombus in intact and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2005;41:584-588.
7. Golledge J, Iyer V, Jenkins J, et al. Thrombus volume is similar in patients with ruptured and intact abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2014;59:315-320.
8. Ailawadi G, Knipp BS, Lu G, et al. A nonintrinsic regional basis for increased infrarenal aortic MMP-9 expression and activity. *J Vasc Surg*. 2003;37:1059-1066.
9. Sinha I, Bethi S, Cronin P, et al. A biologic basis for asymmetric growth in descending thoracic aortic aneurysms: a role for matrix metalloproteinase 9 and 2. *J Vasc Surg*. 2006;43:342-348.
10. Cronin P, Upchurch GR Jr, Patel HJ, et al. Asymmetric expansion of aortic aneurysms on computed tomography imaging. *J Vasc Surg*. 2013;57:390-398.e3.
11. Wang DH, Makaroun MS, Webster MW, et al. Effect of intraluminal thrombus on wall stress in patient-specific models of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2002;36:598-604.
12. Doyle BJ, Callanan A, Burke PE, et al. Vessel asymmetry as an additional diagnostic tool in the assessment of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2009;49:443-454.



13. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg.* 1998;27:632–639.
14. Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage.* 2006;31:1116–1128.
15. Kontopodis N, Metaxa E, Pagonidis K, et al. Deformation and distensibility distribution along the abdominal aorta in the presence of aneurysmal dilatation [published online December 10, 2013]. *J Cardiovasc Surg (Torino).*
16. Antiga L, Steinman DA. Robust and objective decomposition and mapping of bifurcating vessels. *IEEE Trans Med Imaging.* 2004;23:704–713.
17. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods.* 2012;9:671–675.
18. Kontopodis N, Metaxa E, Gionis M, et al. Discrepancies in determination of abdominal aortic aneurysms maximum diameter and growth rate, using axial and orthogonal computed tomography measurements. *Eur J Radiol.* 2013;82:1398–1403.
19. Kontopodis N, Metaxa E, Papaharilaou Y, et al. Changes in geometric configuration and biomechanical parameters of a rapidly growing abdominal aortic aneurysm may provide insight in aneurysms natural history and rupture risk. *Theor Biol Med Model.* 2013;10:67.
20. Raghavan ML, Vorp DA. Toward a biomechanical tool to evaluate rupture potential of abdominal aortic aneurysm: identification of a finite strain constitutive model and evaluation of its applicability. *J Biomech.* 2000;33:475–482.
21. Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. A planar biaxial constitutive relation for the luminal layer of intra-luminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. *J Biomech.* 2006;39:2347–2354.
22. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med.* 2000;160:1425–1430.
23. Folkesson M, Silveira A, Eriksson P, et al. Protease activity in the multi-layered intra-luminal thrombus of abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis.* 2011;218:294–299.
24. Vorp DA, Lee PC, Wang DH, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg.* 2001;34:291–299.
25. Clarke JA. An x-ray microscopic study of the postnatal development of the vasa vasorum in the human aorta. *J Anat.* 1965;99:877–889.
26. Heistad DD, Marcus ML. Role of vasa vasorum in nourishment of the aorta. *Blood Vessels.* 1979;16:225–238.
27. Raghavan ML, Kratzberg J, Castro de Tolosa EM, et al. Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysm. *J Biomech.* 2006;39:3010–3016.
28. Simão da Silva E, Rodrigues AJ, Magalhães Castro de Tolosa E, et al. Morphology and diameter of infrarenal aortic aneurysms: a prospective autopsy study. *Cardiovasc Surg.* 2000;8:526–532.
29. Sacks MS, Vorp DA, Raghavan ML, et al. In vivo three-dimensional surface geometry of abdominal aortic aneurysms. *Ann Biomed Eng.* 1999;27:469–479.
30. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg.* 2005;102:355–362.
31. Lee K, Zhu J, Shum J, et al. Surface curvature as a classifier of abdominal aortic aneurysms: a comparative analysis. *Ann Biomed Eng.* 2013;41:562–576.
32. Gee MW, Reeps C, Eckstein HH, et al. Prestressing in finite deformation abdominal aortic aneurysm simulation. *J Biomech.* 2009;42:1732–1739.
33. Shum J, DiMartino ES, Goldhamme A, et al. Semiautomatic vessel wall detection and quantification of wall thickness in computed tomography images of human abdominal aortic aneurysms. *Med Phys.* 2010;37:638–648.