

**E
M
R**

**EXPERIMENTAL
MEDICINE
REVIEWS**

Morphophysiological Remarks
in english and italian

Edited by

Aldo Gerbino
Giovanni Zummo
Giuseppe Crescimanno

"plumelia"
edizioni

Di.Me.S.

GLI ANEURISMI DELL'AORTA ADDOMINALE

Guido Bajardi¹, Felice Pecoraro², Annamaria Mauro³, Umberto Marcello Bracale¹

¹Cattedra di Chirurgia vascolare - ²Scuola di specializzazione in Chirurgia vascolare - ³Di.Me.S. Sezione di Istologia ed Embriologia, Università degli Studi di Palermo (IT)

Parole chiave: Aneurisma dell'Aorta Addominale, AAA, ACE, IL, MMPs, PAF, TIMP-2, Aterosclerosi, EVAR
Key words: Abdominal Aortic Aneurysm, ACE, IL, MMPs, PAF, TIMP-2, Atherosclerosis, EVAR

Riassunto. Nelle ultime due decadi si è registrato un incremento dell'incidenza dell'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) a causa di una maggiore aspettativa di vita nella popolazione, il fumo di sigaretta ed ai programmi di screening. Nei Paesi sviluppati l'AAA è responsabile dell'1.3% di tutte le morti negli uomini di età compresa tra 65 ed 85 anni. Sebbene l'AAA venga descritto come una massa pulsante nella regione dell'epicondrio od epigastrio, di solito resta misconosciuta fino alla rottura. L'AAA è comunemente definito quale incremento di 1.5 volte del diametro rispetto al normale. L'AAA è stato considerato come manifestazione tardiva del processo aterosclerotico. Studi recenti mostrano che, almeno parzialmente, il processo dilatativo differisce da quello ostruttivo: l'AAA è caratterizzato da un processo degenerativo trans murale localizzato in un segmento arterioso specifico. I principali fattori di rischio per l'AAA sono il fumo, il sesso maschile, l'ipertensione, la broncopatia cronica ostruttiva, l'iperlipemia e la litoria familiare di malattia. Anche l'infiammazione è stata coinvolta come uno dei principali protagonisti nel processo aneurismatico. L'aorta normale è un condotto fibro-elastico compliant, resistente e duraturo. Le principali caratteristiche di un'aorta normale sono legate all'elastina presente nella media ed al collagene presente nell'avventizia. Nello sviluppo ed evoluzione dell'AAA sia le fibre di elastina che di collagene vanno incontro ad un rimaneggiamento indirizzato verso la proteolisi. La riduzione delle cellule muscolari lisce è coinvolta nella formazione dell'AAA per quanto riguarda il rimodellamento vascolare. Anche la presenza costante del trombo endoluminale nell'AAA viene associato a condizioni di ipossia locale ed incremento dello stress parietale. Soalmnete il 30-40% degli AA viene diagnosticato all'esame obiettivo. L'eco-color-doppler è la metodica diagnostica più semplice ed economica per la valutazione della presenza dell'AAA ed è usata convenzionalmente nei programmi di screening. La tomografia computerizzata è l'esame con la migliore accuratezza e viene utilizzata nel periodo preoperatorio od in soggetti sintomatici. I programmi di screening riducono significativamente la mortalità per AAA (43% negli uomini con età tra 65 e 74 anni). Il tasso di crescita per AAA di piccole dimensioni (≤ 5.5 cm) è di 3.6-3.2 mm per anno ed incrementa al crescere dell'aneurisma. Solitamente gli AAA sono asintomatici fino alla rottura. Questa è caratterizzata da un improvviso dolore, shock, e presenza di massa pulsante. Il grado di shock dipende dalla localizzazione della rottura sulla parete aorica: una rottura antero-laterale è associata ad un'emorragia massiva in peritoneo. Differentemente una rottura posteriore può essere tamponata nello spazio retro peritoneale e permettere una riparazione urgente dell'AAA. Una rottura tamponata è sempre seguita da una rottura maggiore nel giro di poche ore. La decisione di trattare in elezione un paziente dipende dal rischio di rottura rispetto al rischio operatorio nel contesto dell'aspettativa di vita del paziente. Il diametro massimo di 5.5 cm è il limite per l'indicazione al trattamento: questo è inferiore di 5 mm nelle donne. Altri parametri da considerare nella riparazione sono la crescita rapida dell'AAA (≥ 1 cm/anno o ≥ 0.5 cm/6 mesi), la presenza di sintomi e la conformazione ana-

tomica (tortuosità ed asimmetria).

Il tasso di mortalità per la riparazione elettiva dell'AAA varia da 1.1% ad 8.0%. le ultime decadi hanno visto una riduzione della mortalità legata alla riparazione elettiva dell'AAA; tale tendenza però non si è registrata in quelli rotti. Il tasso di mortalità per AAA rotti varia dal 30% al 70% per i pazienti che giungono vivi in ospedale. Il trattamento medico viene usualmente proposto ai pazienti in regime followup. Sono in corso studi per la valutazione dell'efficacia di doxicilina, roxithromicina e delle statine. Il trattamento chirurgico tradizionale consiste in una aneurismectomia ed innesto di una protesi in Dacron. L'intervento chirurgico può essere complicato da problemi cardiaci, polmonari, renali ed emorragici. Il trattamento endovascolare (EVAR) è una metodica più recente che prevede il posizionamento di una endoprotesi dalle arterie femorali evitando l'apertura dell'addome. Questo trattamento seppur meno invasivo può essere complicato da endoleaks, endotension migrazione della protesi ed infezione delle ferite inguinali. Diversi trials randomizzati sono stati realizzati con l'intenzione di verificare quale sia il trattamento migliore. Attualmente questi studi hanno mostrato una mortalità perioperatoria più bassa dopo EVAR con risultati a lungo termine ancora da valutare. Alcuni aspetti come la prevenzione primaria con programmi di screening nella popolazione a rischio e l'identificazione di biomarkers predittivi di rottura dovrebbero essere investigati. Anche le indicazioni al trattamento open ed EVAR dovrebbero essere valutate specialmente in quei pazienti con AAA rotto.

Abstract. Last two decades have seen an increased incidence of abdominal aortic aneurysm (AAA) because of higher life-expectancy, smoking and screening program. In developing countries the AAA is responsible of 1.3% of all death in men between 65 and 85 years. Even if AAA has been defined as a pulsating mass in hypochondriac or epigastric region it usually remain asymptomatic until rupture. For AAA definition it has been proposed as a criterion that the infrarenal diameter should be 1.5 times the expected normal diameter.

AAA have been usually considered as a late manifestation of atherosclerotic disease. Recent studies show that aneurysm process differ, at least in part, from arterial obstructive disease: AAA is characterized by a transmural degenerative process usually localized in a specific arterial segment. Tobacco smoking, masculine sex, hypertension, chronic obstructive bronchopneumopathy, hyperlipemia and family history are the most important AAA risk factor. Also inflammation have been involved in AAA process as one of the most important aspect.

Normal aorta is a compliant, resistant and durable fibro-elastic conduit. The most important characteristics of normal aorta are linked to elastin in the tunica media and collagen in the tunica adventitia. In AAA development and evolution both elastin and collagen fibers turnover are dependent to proteolysis. The smooth muscle cells reduction play a relevant role in vessel remodeling and consequent AAA formation. Also the constant presence of thrombus into the AAA has been linked to local hypoxia and increased wall stress.

Only 30-40% of all AAA is diagnosed on physical examination. Echo-color-doppler is the simplest and cheapest diagnostic method to evaluate the presence of AAA and is conventionally used in screening programs. Computed tomography is the exam with the best accuracy and it is used in the preoperative period or in symptomatic patients. Screening programs significantly reduce AAA related death (43% in men between 65 and 74 years). Growth rate for small AAA (≤ 5.5 cm) is 3.6-3.2 mm/years and increase with AAA dimension. Usually AAA are asymptomatic until rupture. AAA rupture is characterized by sudden pain, shock and pulsating mass. Shock degree is dependent on the aortic wall rupture portion: an antero-lateral rupture is associated to a massive hemorrhage in peritoneal space. Differently a posterior rupture could be tamponade by the retroperitoneal space and give the opportunity for an urgent treatment of AAA. A tamponade rupture is always followed by a major rupture in hours.

The decision to electively operate a patient depend on the risk rupture versus the risk related to operation in the context of overall life expectancy. Maximum diameter of 5.5 cm remains the gold standard as cut-off

in the operation decision; this limit is 5 mm inferior in women. Other parameters involved in the decision to operate are rapid growth (≥ 1 cm/year or ≥ 0.5 cm/6 months), symptoms presence and anatomic details (tortuosity and asymmetry).

Mortality rate for elective AAA repair ranges between 1.1% and 8.0%. AAA management in the last decade have decreased elective aneurysm-related deaths differently this trend has not been registered in ruptured AAA. Mortality rate reported for ruptured AAA ranges between 30% and 70% for those who reach hospital alive. Medical treatment is usually administered for those patients who have AAA in the surveillance range. Further studies are required to evaluate the real action and activity of doxycycline, roxithromycin and statin therapy. Surgical treatment consists of an open surgery approach or an endovascular aneurysm repair (EVAR). The open surgical treatment contemplates an aneurysmectomy and Dacron interposition graft. The main complications of the open surgery are cardiac, pulmonary, renal and hemorrhagic. A totally laparoscopic surgical repair is a feasible option. EVAR treatment is a relatively more recent option that consists in the endovascular position of the prosthesis from femoral arteries avoiding abdominal incision and general anesthesia. Most frequent complications after EVAR are endoleaks, endotension, device migration and wound infection. To evaluate the superiority of the two surgical treatment many randomized control trials have been proposed. Actually these studies show no survival improvement for AAA repair less than 5.5 cm; lower perioperative death after EVAR with unknown long-term results; and no better results in patient considered unfit for open surgery.

Some aspects like primary prevention with screening programs in population at risk and the identification of biomarkers predictive of rupture should be investigated. Also better indication to open or EVAR treatment should be evaluated especially in those patients with ruptured AAA.

Introduzione

L'Aneurisma dell'Aorta Addominale (AAA) rappresenta una malattia cronica degenerativa con severe implicazioni per la vita. Si ritiene che gli AAA possano essere causati da una forma di danno della parete aortica a cui si sovrappone la presenza di fattori degenerativi legati all'età, l'emodinamica, fattori di rischio sistemici e genetici anche se la natura o la sequenza precisa di questi eventi non è nota.

Nei Paesi sviluppati l'AAA è responsabile dell'1.3% della mortalità tra gli uomini di età compresa tra 65 ed 85 anni. Nelle ultime due decadi si è assistito ad un incremento dell'incidenza dell'AAA causato dalla maggiore aspettativa di vita nella popolazione, l'incremento del numero dei soggetti fumatori ed anche per l'introduzione di programmi di screening ed il miglioramento delle apparecchiature diagnostiche¹. L'AAA rappresenta la tredicesima causa di morte negli Stati Uniti² ed è più frequente nei soggetti con storia di fumo [3].

Sebbene in alcuni casi l'AAA possa presentarsi con una sintomatologia vaga, caratterizzata da dolore dorsale od addominale, la maggior parte degli AAA restano asintomatici fino alla rottura³ ed è generalmente riferito come una massa pulsante localizzata all'ipocondrio sinistro od all'epigastrio [4].

Nel 1991, la Society for Vascular Surgery e l'International Society for Cardiovascular Surgery Ad Hoc Committee on Standards in Reporting hanno proposto come criterio di

definizione dell'AAA un'aorta sottorenale di almeno 1.5 volte rispetto al diametro normale⁵. L'AAA può presentarsi in una variante infiammatoria caratterizzata dalla presenza di una spessa parete, una marcata fibrosi perianeurismatica e retroperitoneale e dense adesioni che coinvolgono le strutture adiacenti [6].

Strategia di ricerca e criteri di selezione.

La ricerca è stata condotta su MEDLINE per la letteratura recente con le parole chiave 'Abdominal', 'Aortic', 'Aneurysm', 'Trial', 'Rupture', 'EVAR' and 'open repair'. Queste sono state utilizzate singolarmente ed in associazione. Sono state selezionate principalmente pubblicazioni degli ultimi 5 anni e quelle maggiormente referenziate, anche se antecedenti

Epidemiologia

Ogni anno circa 300.000 persone negli Stati Uniti improvvisamente muoiono senza una diagnosi certa, di queste il 4-5% per una rottura misconosciuta di un AAA [7]. Nel Regno Unito la rottura dell'AAA causa circa 8.000 morti ogni anno [8]. Il tasso di mortalità globale per i pazienti con AAA rotto è compresa tra il 65% e l' 85% [3,8], inoltre circa la metà delle morti attribuite alla rottura di AAA avviene prima che il paziente raggiunga la sala operatoria [9,10]. Per prevenire la rottura negli Stati Uniti ogni anno vengono eseguiti circa 40.000 trattamenti in elezione degli AAA asintomatici. Comunque queste procedure causano circa 1500 morti [11].

L'AAA risulta essere più frequente negli uomini che nelle donne con un rapporto maschi/femmine che varia da 3/1 ad 8/1 [12-16]. La settima decade di vita è la più colpita presentandosi raramente prima dei 50 anni [15-19]. Ciononostante, visto che il fumo rappresenta uno dei principali fattori di rischio per l'AAA e visto l'incremento sia delle donne fumatrici che dei giovani fumatori, le caratteristiche epidemiologiche legate all'età ed al sesso dell'AAA probabilmente cambieranno in futuro [14,15].

Etiologia e fattori di rischio

Anche se la reale causa della formazione dell'AAA rimane sconosciuta, questo è stato comunemente considerato una manifestazione terminale della patologia aterosclerotica [20]. Recenti studi clinici e di laboratorio indicano che il meccanismo patogenetico alla base degli AAA differisce, almeno in parte, da quello responsabile della patologia ostruttiva [21,22]. Infatti l'anatomia patologica degli AAA è caratterizzata da un processo degenerativo transmurale generalmente localizzato in uno specifico segmento arterioso, mentre la patologia ostruttiva è una malattia diffusa dell'intima che coinvolge i vasi lungo tutto l'albero arterioso. Defawe et al. sono giunti alle stesse considerazioni analizzando i livelli di due inibitori fisiologici delle proteasi (il Tissue inhibitor of metalloproteinase [TIMP-2] ed

il Plasminogen Activator Inhibitor-1 [PAI-1]) nel contesto della parete vasale responsabili di una diversa evoluzione verso una patologia dilatativa od ostruttiva [23].

Solo una limitata percentuale di AAA risulta essere in relazione a cause specifiche come traumi, infezioni (brucellosi, salmonellosi, tubercolosi), malattie infiammatorie (Behçet e Takayasu) [24,25] e malattie del tessuto connettivo (Sindrome di Marfan, Ehlers-Danlos tipo IV) [26].

Dal momento che non tutti i pazienti con aterosclerosi sviluppano un AAA, ulteriori fattori sono coinvolti nello sviluppo dell'aneurisma. Tra questi il fumo è responsabile dello sviluppo e della progressione aneurismatica [16,27-29] determinando nei soggetti fumatori una prevalenza di circa 4 volte superiore³. Altri fattori di rischio coinvolti sono il sesso maschile, l'età, l'ipertensione, la bronco pneumopatia cronica ostruttiva, l'iperlipemia e la storia familiare della malattia [14-16]. La componente genetica, secondo Shibamura H. et al, potrebbe contribuire al 70% o più nella genesi dell'AAA [31]: i loci coinvolti nello sviluppo sono stati individuati sui cromosomi 19q13 e 4q31 [32,33], che includono i geni della risposta immune e dell'apoptosi [32].

Anche la tendenza familiare dell'AAA non è dovuta esclusivamente ad un'unica causa: il background genetico gioca un ruolo principale in associazione con fattori esterni [34]. L'associazione tra antigeni dell' HLA di I [35] e di II [36] Classe è stata rilevata sia negli AAA di tipo infiammatorio che non infiammatorio [37], dando supporto all'ipotesi di una patogenesi comune immuno-mediata modulata da fattori HLA -indipendenti.

Oltre al PAI-1 ed al TIMP-2 sono numerosi i geni e le molecole chiamate in causa nel processo di formazione dell'AAA: l'Angiotensin Converting Enzyme (ACE); l'Interleukina(IL) 10; le metallo proteinasi (MMPs 2,7,9,12); la methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) ed il platelet activating factor (PAF) [38-45].

L'aneurisma dell'aorta addominale (AAA) è legato, tra gli altri fattori identificati, ad una eccessiva degradazione della matrice extracellulare (ECM) che rende la parete del vaso meno resistente alla dilatazione.

Si ritiene che questa de-regolazione della degradazione della ECM sia dovuta all'aumento dell'espressione e dell'attività delle metalloproteinasi di matrice (MMPs), un gruppo di enzimi collettivamente capaci di degradare praticamente qualsiasi componente della ECM [133].

Vari studi legano lo sviluppo dell'aneurisma dell'aorta addominale all'overespressione di diverse metalloproteinasi di matrice tra cui ricordiamo le MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12 e -13 [128,141,142].

Nella patogenesi della AAA si pensa sia coinvolta soprattutto la degradazione del collagene e delle fibre elastiche, per questo motivo, tra le varie MMPs, i primi candidati ad essere indagati come possibili responsabili della patologia sono state la MMP-9 e la MMP-

2, enzimi degradanti collagene ed elastina. Già da molti anni negli aneurismi aortici addominali è nota la presenza di livelli aumentati di MMP-9 [138] ed MMP-2 [129]. Altri studi riportano che la MMP-2 è la principale MMP espressa nei piccoli aneurismi mentre la MMP-9 è la principale espressa negli aneurismi di grandi dimensioni [131].

A sostegno di questi dati, esperimenti di delezione genica hanno mostrato che topi knock-out, privati del gene della MMP-9 o della MMP-2, non sviluppavano aneurismi dell'aorta addominale neanche dopo induzione con cloruro di calcio, al contrario di quanto avveniva in topi normali [135]. Inoltre la doxyciclina, un inibitore delle MMPs ad ampio spettro ha dimostrato in molti studi su modelli animali di ridurre l'incidenza di AAA [136,127].

L'overespressione della MMP-9 in particolare è stata spesso associata con una maggiore probabilità di rottura dell'aneurisma e con lo sviluppo di aneurismi di maggiori dimensioni [140,144].

È stata anche studiata la possibile associazione tra polimorfismi dei geni per le diverse MMPs e sviluppo dell'AAA, ed in alcuni casi si è visto che determinate varianti geniche aumentavano la predisposizione allo sviluppo della patologia [132,143].

Per questi motivi le MMPs possono essere dei buoni target per lo sviluppo di terapie per la prevenzione e la cura dell'AAA e alcuni tentativi e trial clinici sono già in corso [134].

Gli inibitori tissutali delle metalloproteinasi di matrice (TIMPs) regolano l'attività delle MMPs e possono influenzare l'equilibrio tra deposizione e degradazione della matrice extracellulare, ne consegue che anche l'espressione di queste molecole è stata ampiamente investigata come potenziale target di terapie contro l'aneurisma aortico addominale [139,130,137].

Anche il processo infiammatorio è oggetto di studio nella genesi dell'AAA per la presenza di cellule infiammatorie mononucleate nel tessuto aneurismatico che potrebbero intervenire nell'apoptosi delle cellule muscolari lisce (SMC) [46-50] e nella produzione di citochine pro infiammatorie (tumour necrosis factor- α [TNF- α], interferon- γ [IFN- γ], IL-5 ed IL-6) [39].

Recenti studi avanzano l'ipotesi che la formazione dell'AAA sia la conseguenza di una alterata e persistente risposta auto-immune [38,51] all'interno della parete aortica [50,52,53,54]. Ciò è supportato dal riscontro istologico di follicoli simil-linfoidi organizzati nel contesto della parete aortica [39] la cui presenza fa ipotizzare anche un'etiologia infettiva [55] oltre che autoimmune (verso peptidi derivanti dalla degradazione dell'elastina o lipoproteine ossidate a bassa densità) [56].

Fisiopatologia

L'aorta normale è un condotto fibroelastico i cui requisiti funzionali nei confronti della deformazione al continuo stress emodinamico sono la compliance (elasticità), la resistenza

e la durata. Queste particolari necessità vengono soddisfatte dalle proprietà biomeccaniche dell'elastina e del collagene, proteine fibrillari di matrice che si trovano nella tonaca media ed avventizia dell'aorta. Uno dei principali e precoci riscontri istologici del tessuto aneurismatico è la frammentazione delle fibre elastiche in associazione con la ridotta concentrazione dell'elastina durante la crescita aneurismatica fino al momento della rottura [57,58]. Il tessuto avventiziale, in cui il collagene è predominante, è responsabile della resistenza aortica in assenza dell'elastina contenuta nella media: la degradazione del collagene potrebbe rappresentare la causa finale di rottura [58]. Nell'AAA è stato descritto un incremento del turnover del collagene [59]: uno sbilanciamento tra la degradazione del collagene e la sua sintesi potrebbe creare la condizione catabolica che porta alla rottura [60]. Le cellule muscolari lisce della media ed i fibroblasti avventiziali producono le proteasi responsabili dell'alterazione dell'elastina e del collagene [61].

La parete aortica aneurismatica è caratterizzata da uno spesso strato di infiltrato di monociti, linfociti B, Plasmacellule e Linfociti T, indice di un processo infiammatorio cronico concomitante [62-65]. Pertanto l'immunità potrebbe giocare un ruolo anche nello sviluppo dell'AAA [66,67], con la produzione di enzimi proteolitici dell'elastina e del collagene [68-71] e conseguente sbilanciamento verso la proteolisi [23,72]. Un evento chiave nello sviluppo dell'AAA, è la riduzione delle densità delle SMC della media elastica [73] che partecipano nel rimodellamento della parete vascolare [74].

Lo sviluppo dell'AAA è anche associato alla presenza del trombo murale nella maggioranza dei pazienti. Diversamente dalla patologia ostruttiva, il flusso ematico è mantenuto per il continuo rimodellamento delle componenti del trombo. Sebbene il trombo possa ridurre significativamente lo stress della parete aneurismatica, il suo incremento continuo di spessore potrebbe condurre ad una condizione di ipossia locale nello strato interno della media e conseguente induzione della neovascolarizzazione ed infiammazione mediale [75,76]. Anche la relazione che il trombo murale possa avere con la quota figurata del sangue e con i fattori della coagulazione dovrebbe essere investigato.

Diagnosi

Solamente il 30-40% degli AAA viene riconosciuta all'esame obiettivo a seconda della dimensione [77] e di eventuale obesità addominale [78]. La sensibilità della palpazione bimanuale dell'area sopraombelicale incrementa con il diametro della lesione: 61% per AAA di diametro tra 3.0 e 3.9 cm, 69% per quelli tra 4.0 e 4.9, e del 76-82% per quelli superiori a 5 cm [78].

La radiografia standard addominale può incidentalmente essere diagnostica se sono presenti delle calcificazioni nella parete aortica che permettono la visualizzazione della dilatazione.

L'EcoColorDoppler (ECD) è la metodica diagnostica più semplice ed economica che può misurare l'aorta in tutte le sue dimensioni con un'accuratezza di 3 mm [79]. L'ECD è ampiamente utilizzato non solo per la diagnosi iniziale ed il follow-up, ma anche per studi o programmi di screening.

Quando il diametro dell'aneurisma è tale da richiedere l'intervento chirurgico, la Tomografia Computerizzata (TC) rappresenta l'indagine più idonea per determinare la tipologia di trattamento ed eventuali anomalie che possono essere di notevole impedimento durante l'accesso chirurgico al "colletto" (vena cava sinistra, vena renale sinistra posteriore) [80]. L'esame TC può anche visualizzare la presenza di sangue all'interno del trombo come segno predittivo di rottura imminente [81]. In caso di AAA di tipo infiammatorio, la TC evidenzia un importante spessore della parete e la presenza di fibrosi para-aortica [6]. Lo stravasamento del mezzo di contrasto è diagnostico per rottura dell'AAA. Attraverso la diagnostica tridimensionale, la TC spirale e l'angio-TC possono fornire ulteriori dettagli anatomici, fondamentali in caso di programmazioni di procedure endovascolari [82].

La Risonanza Magnetica (RM), combinata con l'angio-RM, è un'ulteriore metodica da considerare soprattutto per l'utilizzo di mezzo di contrasto non nefrotossico, a differenza dell'angiografia tradizionale, che può portare ad insufficienza renale ed embolizzazione distale. L'utilizzo dell'angiografia è attualmente indicato in caso di posizionamento di dispositivi endovascolari

Screening

Lo screening su uomini con età tra 65 e 74 anni riduce significativamente la mortalità correlata all'AAA [2]. Tradizionalmente, il diametro è stato utilizzato quale principale segno nella progressione dell'AAA. L'esame ECD addominale è stato dimostrato quale metodica diagnostica accurata e riproducibile per studi di screening per patologia aneurismatica [83]. La prevalenza di AAA asintomatici negli uomini e donne con età superiore a 60 anni è compresa tra il 4% e l'8% e tra lo 0.5% e l'1.5%, rispettivamente [84].

L'US Preventive Services Task Force ha concluso che l'ECD può ridurre la mortalità del 43% negli uomini con età compresa tra 65 e 75 anni [2]. Nel più grande studio di screening su popolazione statunitense il 90% degli AAA identificati era di dimensione inferiore a 5.5 cm di diametro [85]. La crescita media per piccoli AAA (≤ 5.5 cm di diametro) è di circa 2.6-3.2mm/anno, e tale tendenza incrementa al crescere del diametro [86,87]. L'espansione dell'AAA in 1743 pazienti con follow-up a 7 anni è stata significativamente associata al diametro di partenza. Differentemente non è stata riscontrata associazione per età o sesso. Il fumo di sigaretta è stato associato con un incremento addizionale di 0.4 mm per anno.

Presentazione Clinica

Gli aneurismi non rotti sono generalmente asintomatici nella maggioranza dei pazienti. Sono essenzialmente diagnosticati incidentalmente durante un attento esame clinico, specialmente in pazienti visitati per patologia coronarica, periferica o cerebrovascolare nonché durante screening su popolazione [10].

La rottura dell'AAA è fortemente correlata alla triade dolore improvviso (al centro dell'addome o al fianco con possibilità di irradiazione allo scroto), shock e presenza di massa addominale pulsante. L'appendicite e la colecistite acuta possono determinare una sintomatologia simile alla rottura dell'AAA [88]. Il grado di shock varia a seconda della localizzazione, della dimensione e del tempo intercorso dalla rottura. La rottura della parete anterolaterale nella cavità peritoneale è usualmente un evento drammatico associato a morte repentina. La maggioranza dei pazienti che giungono in ospedale vivi presentano, invece, una rottura della parete posterolaterale nello spazio retro peritoneale; una rottura tamponata determina una perdita ematica limitata. Tale evento è sistematicamente seguito da una rottura maggiore entro poche ore. L'evoluzione bifasica della rottura dell'AAA enfatizza l'importanza del periodo che intercorre tra le due rotture, che dovrebbe essere utilizzato per il trasferimento e l'intervento urgente. Solo raramente l'AAA si rompe spontaneamente nel duodeno [89]: la fistola aorto-duodenale si realizza di solito dopo un precedente intervento di riparazione per AAA [88,90]. Anche la rottura dell'AAA in vena cava è un evento che può realizzarsi con quadro di edema apparente agli arti inferiori [91].

Indicazioni per il trattamento

L'indicazione al trattamento viene posta in considerazione delle dimensioni dell'AAA, del rischio peri-operatorio e dell'aspettativa di vita del paziente. [92,93] In una review di 32 articoli di Norman et al. ha rilevato che la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti ad intervento per AAA rispetto alla popolazione generale è del 70% [94].

La chiave è naturalmente come incorporare le comorbidità del paziente rispetto all'aspettativa di vita [15,87]. Il diametro massimo dell'AAA resta la miglior metodica per la stima del rischio di rottura: l'United Kingdom Small Aneurysm Trial (UK SAT) e l'Aneurysm Detection and Management study (ADAM) suggeriscono quale limite per l'intervento di riparazione aneurismatica un diametro di 5.5 cm negli uomini [87,96] e 5 mm meno nelle donne [97]. Il rischio di rottura aneurismatica è significativo quando il diametro trasverso è superiore a 5.5 cm ed incrementa esponenzialmente al crescere della dimensione [98,99].

Anche se il diametro aneurismatico è il principale indice per la rottura, in taluni pazienti può fallire: alcuni AAA vanno incontro a rottura anche a dimensioni inferiori [92]. Infatti ad un anno il rischio è del 9.4% per AAA tra 5.5 e 5.9 cm, 10.2% per AAA tra 6.0 e 6.9 cm. e

del 32.5% per AAA superiori a 7.0 cm ed un tasso del 25.7% a 6 mesi per diametri superiori ad 8 cm [98].

La metodica 'finite element analysis of AAA wall stress' che usa ricostruzioni tridimensionali TC si è rilevata migliore sia nel differenziare gli AAA sintomatici prossimi alla rottura che nel predirne il rischio di rottura [93].

La crescita rapida di AAA (≥ 1 cm/annuo o ≥ 0.5 cm in 6 mesi) e l'insorgenza di sintomi sono fattori indipendenti per l'indicazione all'intervento. Alcuni criteri anatomici possono incrementare il rischio di rottura come l'asimmetria e la tortuosità vasale [97,100]. Aneurismi eccentrici, sacciformi o con blisters parietali hanno un rischio di rottura maggiore [101].

La familiarità rappresenta un fattore di rischio per l'AAA con un tasso di rottura precoce 4 volte superiore rispetto a casi sporadici [101].

Vi è stata ed è presente una costante ricerca per l'identificazione, di altri fattori che possano predire il rischio di rottura. Tre questi la MMP-9, che è stata direttamente correlata nella degradazione proteolitica della matrice extracellulare della parete aortica [102], potrebbe essere un utile marker misurandone i livelli plasmatici [103].

Dati preliminari ottenuti alla tomografia ad emissione di positroni per l'AAA hanno mostrato un maggiore captazione focale di 18-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) nel contesto della parete aortica in pazienti con AAA di grandi dimensioni, ad espansione rapida o sintomatici. La captazione di 18F-FDG rappresenta l'immagine funzionale dell'infiltrato infiammatorio e quindi potenziale tecnica non invasiva per l'identificazione di AAA instabili in fase di rottura [104].

La mortalità correlata alla riparazione dell'AAA varia in relazione all'ospedale ed alla equipe operatoria [88-105]. La mortalità media a 30 giorni risulta essere compresa tra l'1.1% e l'8.0% nel trattamento in elezione [88,106-109] e dovrebbe essere contenuta al di sotto del 2% nella maggioranza degli ospedali [108,109]. Nelle ultime decadi il miglioramento dei risultati nel trattamento elettivo non è stato seguito da risultati sovrapponibili nel trattamento per rottura, con una mortalità tra il 30% ed il 70% [3,10]. E, se considerata la mortalità combinata alla rottura, durante il trasferimento, all'ammissione ospedaliera ed all'intervento, solamente il 18% dei pazienti con AAA rotto sopravvive. Prance et al hanno suggerito cinque fattori di rischio preoperatori per la stima della mortalità legata all'AAA: (1) età superiore a 76 anni; (2) livelli di creatinemia superiori a 190 $\mu\text{mol/L}$; (3) emoglobina inferiore a 8g/dl; (4) perdita di coscienza; (5) ECG con evidenza di ischemia. Nel loro studio il tasso di mortalità fu del 100% quando il paziente presentava tre o più fattori di rischio decrescendo al 48%, 28% e 18% se i fattori di rischio presenti erano rispettivamente due, uno o nessuno [110]. Attualmente particolare importanza viene conferita alla 'emostasi ipotensiva', che consiste nell'infusione di liquidi limitatamente al raggiungimento di

valori pressori sistolici di 90 mmHg, ed al riconoscimento della sindrome compartimentale addominale specialmente in relazione al trattamento endovascolare [88,111].

Trattamento medico

La diagnosi di AAA è solitamente occasionale in corso di indagini per altre patologie o durante programmi di screening. Alla diagnosi il 90% di questi AAA risulta essere all'interno della zona di sorveglianza [84]. In tale periodo viene usualmente somministrata una terapia medica adiuvante. In particolare la terapia con statina ha dimostrato un effetto biologico pleiotropico inclusa la riduzione dei livelli di proteina C-reattiva circolante, che potrebbe essere rilevante nella patogenesi dell'AAA [112]. Ad oggi, comunque, non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare la terapia con statina alla diagnosi di AAA. La somministrazione del propanololo è di beneficio controverso nell'AAA. Evidenze di Livello A dall'American College of Cardiology/ American Heart Association clinical practice guidelines indicano che il propanololo non inibisce la crescita aneurismatica [113]. Dati provenienti da studi su animali dimostrano che l'utilizzo degli ACE-inibitori o del losartan riducono il tasso di espansione aneurismatica [84]. L'utilizzo di roxitromicina, in caso di riscontro sierico di infezione da *Chlamydia pneumoniae*, e delle tetracicline è stato associato ad una riduzione del tasso di espansione aneurismatica [114,115]. Un'interessante target terapeutico nella farmacoterapia degli aneurismi potrebbe essere la risposta infiammatoria interferendo con la via delle MMPs. Anti-infiammatori non steroidei, come l'indometacina, sono stati in grado di inibire la crescita aneurismatica in modelli animali [116]. Risultati da studi clinici hanno suggerito che la doxiciclina previene la crescita aneurismatica negli uomini [117]. Ciononostante sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo potenziale della doxiciclina, della roxitromicina e della terapia con statine nella progressione della patologia aneurismatica [88].

Trattamento chirurgico

Per la riparazione chirurgica dell'AAA sono disponibili due forme di trattamento. La riparazione chirurgica 'open' viene utilizzata ampiamente da più di 50 anni. Più recentemente, la riparazione endovascolare aneurismatica (EVAR) è stata sviluppata per offrire un'alternativa meno invasiva e sta superando in frequenza di utilizzo la metodica 'open' [11].

Il primo trattamento chirurgico dell'AAA fu realizzato da Charles Dubost il 29 Marzo 1951 mediante un'aneurismectomia ed interposizione di homograft [118]. Il trattamento odierno deriva da Creech, del gruppo di DeBakey, che ha pubblicato nel 1966 una semplificazione dell'intervento mediante un'endoaneurismectomia ed interposizione protesica divenendo quello ad oggi più utilizzato [119].

Durante il trattamento chirurgico, l'addome è aggredito, di norma, mediante una lunga

incisione mediana. Un approccio retro peritoneale viene raccomandato per pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva. Gli svantaggi di tale approccio includono sia l'impossibilità all'esplorazione del contenuto intraperitoneale che la difficoltà d'accesso all'arteria iliaca destra. Una volta aperta la cavità addominale deve essere identificato il colletto aneurismatico per permettere il controllo dello stesso. In caso di colletto soprarenale od infrarenale potrebbe essere necessario posizionare una clamp al di sopra delle arterie renali. Le arterie iliache vengono controllate in maniera analoga. In taluni casi si rende necessario il reperire l'arteria mesenterica inferiore per il suo successivo reimpianto nella protesi aortica mediante patch di Carrell al fine di garantire un flusso soddisfacente al sigma ed al retto. Comunemente vengono utilizzate protesi in Dacron a 'zero porosità' rese impermeabili dall'impregnazione con collagene, albumina o gelatina [88]. L'anastomosi prossimale è del tipo termino-terminale e la distale può essere realizzata alla biforcazione aortica, alla biforcazione iliaca o sull'arteria femorale comune a seconda dell'estensione aneurismatica ed alla pervietà delle arterie iliache esterne. Viene posta molta cura nel mantenere almeno un'arteria iliaca interna pervia ed nel diagnosticare preoperatoriamente una potenziale ischemia colica sinistra o del retto. Talvolta può rendersi necessario l'impianto di un corto 'side arm graft' per riperfondere un'arteria iliaca interna. Negli uomini sessualmente attivi, la raccomandazione è di non disseccare la parete aortica sinistra e l'arteria iliaca comune sinistra. Le principali complicanze dopo trattamento chirurgico 'open' dell'AAA sono quelle cardiache, polmonari, renali ed emorragiche [120]. La paraplegia postoperatoria, una complicanza rilevante nella chirurgia per aneurismi toraco-addominali, è infrequente negli AAA. L'incidenza della paraplegia dopo trattamento EVAR o chirurgico viene riportata tra lo 0.21%¹²¹ e lo 0.25-0.9% rispettivamente [122].

Coggia et al hanno dimostrato, in uno studio preliminare, la fattibilità della riparazione chirurgia per via totalmente laparoscopica. Anche se tale tecnica risulta meno invasiva e riduce il trauma chirurgica, sono richieste più esperienza e miglioramento delle conoscenze per assicurare un beneficio reale di questa tecnica rispetto alla riparazione tradizionale [123].

Il trattamento EVAR, introdotto per la prima volta da Parodi nel 1991 [124], prevede il posizionamento di un'endoprotesi (stentgraft) all'interno dell'AAA e il suo fissaggio sulla parete sana dell'aorta e delle iliache. Non è necessaria una laparotomia, bensì la protesi endovascolare viene impiantata attraverso piccole incisioni femorali. Dall'epoca del primo impiego di un'endoprotesi, l'uso delle tecniche endovascolari per gli AAA ha avuto larga diffusione e ad oggi sono stati impiantati migliaia di dispositivi in tutto il mondo. La tecnica è stata ampiamente studiata in diversi trial randomizzati, multicentrici, in Europa (DREAM, EVAR) e negli USA (OVER) che ne hanno dimostrato la fattibilità e l'efficacia [125]. Non tutti i pazienti portatori di AAA possono essere sottoposti ad un intervento endovascolare,

ma sono necessarie caratteristiche anatomiche specifiche. La TC spirale e l'angioTC sono metodiche indispensabili per la scelta del più idoneo stentgraft. Lo stentgraft è composto, quindi, da tessuto e stents di metallo già premontati su un sistema di rilascio. Sotto guida fluoroscopia, il sistema è inserito attraverso le arterie femorali su guide angiografiche fino al corretto posizionamento dello stentgraft al di sopra ed al di sotto del segmento aneurismatico. Il rilascio dello stentgraft in corretta posizione esclude il flusso ematico dalla sacca aneurismatica con conseguente eliminazione della pressione sulla parete. La principale complicanza dopo EVAR è l'endoleak ossia l'incompleta esclusione dell'aneurisma dalla circolazione. Vi è la possibilità che l'endoleak possa risolversi spontaneamente, ma una parte di essi persistono e sono associati ad un rischio tardivo di rottura. Altre complicanze sono rappresentate dall'endotension, dalla migrazione del device e dalle infezioni delle ferite inguinali [88]. Le controindicazioni all'EVAR consistono in aspetti anatomico-morfologici attentamente valutati alla TC preoperatoria..

Sono stati pubblicati diversi trials controllati randomizzati (RCTs) per la valutazione del migliore trattamento dell'AAA. Lederle et al. hanno recentemente rivisto la letteratura analizzando solo RCTs per riparazione versus sorveglianza di AAA di piccole dimensioni, trattamento chirurgico 'open' versus EVAR e trattamento EVAR versus controllo per pazienti non candidabili a riparazione 'open'. Nel gruppo riparazione versus sorveglianza di AAA di piccole dimensioni né l'ADAM né l'UKSAT trial hanno raggiunto una differenza statisticamente significativa per mortalità legata a tutte le cause (rischio relativo [RR] 1.1 [95% da 0.77-1.32]) o per mortalità legata all'AAA (RR 0.78 [95% CI; 0.56-1.10]). In entrambi gli RCTs le differenze della qualità di vita rilevate furono modeste tendendo a favorire, ad un anno, la riparazione chirurgica, sebbene la maggioranza degli AAA monitorati erano asintomatici. Nel gruppo trattamento chirurgico 'open' versus EVAR il Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management trial (DREAM), l'Eindhoven Stent Prothesis for Aneurysm Study (ESPAS), l'Endovascular Aneurysm Repair trial (EVAR)-1 ed il Montreal trial hanno rilevato che il trattamento EVAR riduce la mortalità legata a tutte le cause a 30 giorni rispetto al trattamento chirurgico 'open' (RR 1.6% vs. 4.8%; 0.33 [95%CI, 0.17-0.64]). La differenza nella mortalità precoce però scompare entro 2 anni nel DERAM e nell'EVAR-1 trial, risultando in nessuna differenza statisticamente significativa nella mortalità a medio termine. Gli RCTs pubblicati hanno mostrato una ridotta mortalità operatoria e un miglioramento nella qualità di vita precoce dopo trattamento EVAR ma non hanno rilevato alcuna differenza statisticamente significativa in termini di qualità di vita o mortalità relata a tutte le cause nel medio termine. Nel gruppo trattamento EVAR versus controllo per pazienti non candidabili a riparazione tradizionale solamente l'EVAR-2 trial è stato considerato. Lo studio non ha riportato alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause. Il trend fu rilevato favorevole per i soggetti sottoposti ad osservazione



Fig 1: Foto intraoperatoria: AAA infiammatorio.



Fig 2: TC di AAA infiammatorio con caratteristica 'cuff' perianeurismatica.

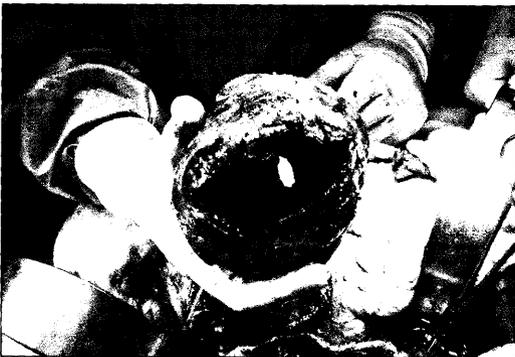


Fig 3: Foto intraoperatoria: voluminoso trombo endoaneurismatico.



Fig 4: AAA di grandi dimensioni che deforma il profilo della parete addominale.

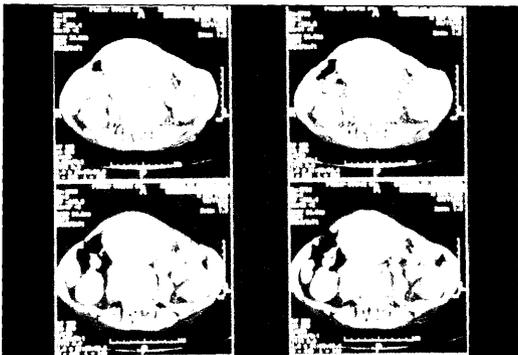


Fig 5: TC addominale di AAA di grandi dimensioni che deforma il profilo della parete addominale.



Fig 6: AAA rotto: voluminoso ematoma retro ed intra-peritoneale.



Fig 7. Foto intraoperatoria: AAA di grandi dimensioni isolato con posizionamento di clamps ed apertura della parete.

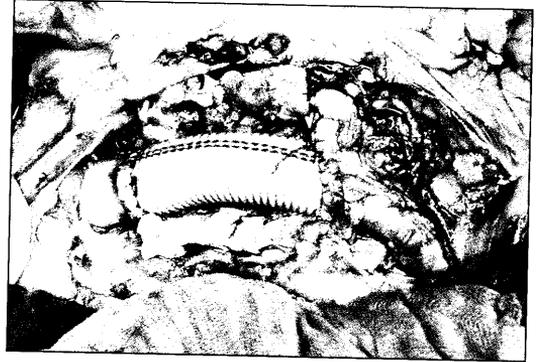


Fig 8. Protesi in Dacron retta 20mm aorto-aortica.

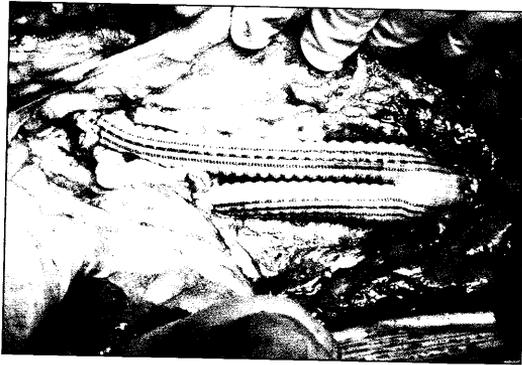


Fig 9. Protesi in Dacron biforcata 18-9mm aorto-bisiliaco.



Fig 10. Rx addome: controllo EVAR.

(hazard ratio [HR] 1.21 [95% CI, 0.87-1.69]). Non è stata rilevata inoltre, alcuna differenza statisticamente significativa nella mortalità per AAA (HR 1.01 [95% CI; 0.55-1.84]). Le conclusioni degli Autori furono che la sopravvivenza non migliora operando AAA inferiori a 5.5 cm; il trattamento EVAR è associato ad una minore mortalità operatoria ma con risultati a lungo termine sconosciuti rispetto al trattamento chirurgico 'open' e l'EVAR non ha mostrato miglioramenti in pazienti che hanno controindicazioni mediche al trattamento chirurgico 'open' [126].

Conclusioni

La sopravvivenza non ha mostrato miglioramenti per riparazioni di AAA inferiori a 5.5 cm; l'EVAR è associata a minore mortalità operatoria, re interventi più frequenti e risultati a lungo termine sconosciuti rispetto al trattamento chirurgico 'open'. L'EVAR non ha mostrato miglioramenti in termini di sopravvivenza in pazienti che presentano controindicazioni mediche al trattamento chirurgico 'open'. I risultati a lungo termine degli RCTs che valutano il trattamento chirurgico 'open' rispetto all'EVAR sono necessari e si attendono. Per gli uomini un valore appropriato di AAA per considerare l'intervento è un diametro di 5,5 cm e tale valore deve essere ridotto a 5 cm per le donne. Gli AAA inferiori a tale dimensioni dovrebbero essere sorvegliati mediante esame ECD con un intervallo di 6 mesi e corretti chirurgicamente nel caso in cui dovessero raggiungere le dimensioni appropriate oppure se la crescita durante l'intervallo tra due esami sia superiore a 0.5 cm o insorgano dei sintomi legati all'AAA.

Le ultime 5 decadi sono state caratterizzate da un progressivo miglioramento nella diagnosi, terapia e prognosi nel trattamento dell'AAA. Sicuramente alcuni aspetti dovranno essere approfonditi da future ricerche riferendoci in particolare alla prevenzione primaria mediante programmi di screening, al riconoscimento della popolazione a rischio ed all'identificazione di eventuali biomarcatori predittivi di rottura. Si auspica, inoltre, una migliore definizione delle indicazioni al trattamento 'open' e d EVAR al fine di migliorare i risultati specialmente nei pazienti con AAA rotto.

Bibliografia

- [1] Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005; 365:1577–89.
- [2] Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005; 142: 203-11.
- [3] Kniemeyer HW, Kessler T, Reber PU, Ris HB, Hakki H, Widmer MK. Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm, a permanent challenge or a waste of resources? Prediction of outcome using a multi-organ-dysfunction score. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 190–96.
- [4] Gray H. "Gray's Anatomy: Descriptive and Surgical". 15th ed. London: Chancellor Press; 1994. p. 526.
- [5] Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. 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* 1991; 13: 452–58.
- [6] Tang T, Boyle JR, Dixon AK, Varty K. Inflammatory abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 353-62.
- [7] Kent KC, Zwolak RM, Jaff MR, Hollenbeck ST, Thompson RW, Schermerhorn ML, et al; Society for Vascular Surgery; American Association of Vascular Surgery; Society for Vascular Medicine and Biology. Screening for abdominal aortic aneurysm: a consensus statement. *J Vasc Surg* 2004 Jan;39(1): 267-9.
- [8] Thompson MM. Controlling the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2003; 90: 897–98.
- [9] Scott RA, Ashton HA, Kay DN. Abdominal aortic aneurysm in 4237 screened patients: prevalence, development and management over 6 years. *Br J Surg* 1991; 78: 1122–25.
- [10] Wilmink TB, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 30: 203–08.
- [11] Nowygrod R, Egorova N, Greco G, Anderson P, Gelijns A, Moskowitz A, et al. Trends, complications, and mortality in peripheral vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006; 43: 205-16.
- [12] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1425–30.
- [13] Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 369–73.
- [14] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg* 2001; 34: 122–26.
- [15] Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 236–44.
- [16] Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000; 87: 195–200.
- [17] Huber TS, Wang JG, Derrow AE, Dame DA, Ozaki CK, Zelenock GB, et al. Experience in the United States with intact abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001;33:304-10; discussion 310-1.
- [18] Johnston KW. Influence of sex on the results of abdominal aortic aneurysm repair. Canadian Society for Vascular Surgery Aneurysm Study Group. *J Vasc Surg* 1994;20:914-23; discussion 923-6.
- [19] Steickmeier B. Epidemiology of aortic disease: Aneurysm, dissection, occlusion. *Radiologe* 2001;41:624-32.
- [20] Reed D, Reed C, Stemmermann G, Hayashi T. Are aortic aneurysms caused by atherosclerosis? *Circulation* 1992; 85: 205–11.
- [21] Tilson MD. Aortic aneurysms and atherosclerosis. *Circulation* 1992; 85: 378–79.

- [22] Xu C, Zarins CK, Glagov S. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 33: 91–96.
- [23] Defawe OD, Colige A, Lambert CA, Munaut C, Delvenne P, Lapière CM, et al. TIMP-2 and PAI-1 mRNA levels are lower in aneurysmal as compared to athero-occlusive abdominal aortas. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 205–13.
- [24] Erentu V, Bozbua N, Omerolu SN, Ardal H, Eren E, Güçlü M, et al. Rupture of abdominal aortic aneurysms in Behçet's disease. *Ann Vasc Surg* 2003; 17: 682–85.
- [25] Matsumura K, Hirano T, Takeda K, Matsuda A, Nakagawa T, Yamaguchi N, et al. Incidence of aneurysms in Takayasu's arteritis. *Angiology* 1991; 42: 308–15.
- [26] Towbin JA, Casey B, Belmont J. The molecular basis of vascular disorders. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 678–84.
- [27] Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg* 1999; 230: 289–96; discussion 296–97.
- [28] Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 575–83.
- [29] Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004; 110: 16–21.
- [30] Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1289–98.
- [31] Powell JT, Greenhalgh RM. Multifactorial inheritance of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1987; 1: 29–31.
- [32] Shibamura H, Olson JM, van Vlijmen-Van Keulen C, Buxbaum SG, Dudek DM, Tromp G, et al. Genome scan for familial abdominal aortic aneurysm using sex and family history as covariates suggests genetic heterogeneity and identifies linkage to chromosome 19q13. *Circulation* 2004;109: 2103–2108.
- [33] Van Vlijmen-Van Keulen CJ, Rauwerda JA, Pals G. Genome-wide linkage in three Dutch families maps a locus for abdominal aortic aneurysms to chromosome 19q13. 3. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 29–35.
- [34] Powell JT. Familial clustering of abdominal aortic aneurysm-smoke signals, but no culprit genes. *Br J Surg* 2003; 90: 1173–74.
- [35] Sugimoto T, Sada M, Miyamoto T, Yao H. Genetic analysis on HLA loci in Japanese patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26: 215–218.
- [36] Rasmussen TE, Hallett JW Jr, Tazelaar HD, Miller VM, Schulte S, O'Fallon WM, et al. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002; 35: 988–993.
- [37] Rasmussen TE, Hallett JW Jr, Schulte S, Harmsen WS, O'Fallon WM, Weyand CM. Genetic similarity in inflammatory and degenerative abdominal aortic aneurysms: a study of human leukocyte antigen class II disease risk genes. *J Vasc Surg* 2001; 34: 84–89.
- [38] Juvonen J, Surcel HM, Satta J, Teppo AM, Bloigu A, Syrjälä H, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2843–2847.
- [39] Forester ND, Cruickshank SM, Scott DJ, Carding SR. Functional characterization of T cells in abdominal aortic aneurysms. *Immunology* 2005; 115: 262–270
- [40] Lucarini L, Sticchi E, Sofi F, Pratesi G, Pratesi C, Pulli R, Gensini GF, Abbate R, Pepe G, Fatini C. ACE and TGFBR1 genes interact in influencing the susceptibility to abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2009 Jan;202(1):205-10.
- [41] Wallinder J, Bergqvist D, Henriksson AE. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine balance in

- patients with abdominal aortic aneurysm and the impact of aneurysm size. *Vasc Endovascular Surg* 2009 Jun-Jul;43(3):258-61.
- [42] Reeps C, Pelisek J, Seidl S, Schuster T, Zimmermann A, Kuehnl A, Eckstein HH. Inflammatory infiltrates and neovessels are relevant sources of MMPs in abdominal aortic aneurysm wall. *Pathobiology* 2009;76(5):243-52.
- [43] Thompson AR, Drenos F, Hafez H, Humphries SE. Candidate gene association studies in abdominal aortic aneurysm disease: a review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 Jan;35(1):19-30.
- [44] Sandford RM, Bown MJ, London NJ, Sayers RD. The genetic basis of abdominal aortic aneurysms: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007 Apr;33(4):381-90.
- [45] Unno N, Nakamura T, Mitsuoka H, Uchiyama T, Yamamoto N, Saito T, Sugatani J, Miwa M, Nakamura S. Association of a G994-T missense mutation in the plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene with risk of abdominal aortic aneurysm in *Japanese Ann Surg* 2002 Feb;235(2):297-302.
- [46] Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich JA, Pope RM, Robinson PG, *et al.* Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol* 1990; 137: 1199-1213.
- [47] Brophy CM, Reilly JM, Smith GJ, Tilson MD. The role of inflammation in nonspecific abdominal aortic aneurysm disease. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 229-233.
- [48] Galle C, Schandené L, Stordeur P, Peignois Y, Ferreira J, Wautrecht JC, *et al.* Predominance of type 1 CD4+ T cells in human abdominal aortic aneurysm. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 519-527.
- [49] Ocana E, Bohórquez JC, Pérez-Requena J, Brieva JA, Rodríguez C. Characterisation of T and B lymphocytes infiltrating abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 2003; 170: 39-48.
- [50] Yen HC, Lee FY, Chau LY. Analysis of the T cell receptor V β repertoire in human aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1997;135: 29-36.
- [51] Forester ND, Cruickshank SM, Scott DJ, Carding SR. Increased natural killer cell activity in patients with an abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2006; 93: 46-54.
- [52] Kuivaniemi H, Platsoucas CD, Tilson MD 3rd. Aortic aneurysms: an immune disease with a strong genetic component. *Circulation* 2008; 117: 242-252.
- [53] Bobryshev YV, Lord RS. Vascular-associated lymphoid tissue (VALT) involvement in aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2001; 154: 15-21.
- [54] Caligiuri G, Rossignol P, Julia P, Groyer E, Mouradian D, Urbain D, *et al.* Reduced immunoregulatory CD31+ T cells in patients with atherosclerotic abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 618-623.
- [55] Ozsvath KJ, Hirose H, Xia S, Tilson MD. Molecular mimicry in human aortic aneurysmal diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 800: 288-293.
- [56] Platsoucas CD, Lu S, Nwaneshiudu I, Solomides C, Agelan A, Ntaoula N, *et al.* Abdominal aortic aneurysm is a specific antigen-driven T cell disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085: 224-235
- [57] Sakalihasan 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: 633-37.
- [58] Dobrin PB, Mrkvicka R. Failure of elastin or collagen as possible critical connective tissue alterations underlying aneurysmal dilatation. *Cardiovasc Surg* 1994; 2: 484-88.
- [59] Satta J, Juvonen T, Haukipuro K, Juvonen M, Kairaluoma MI. Increased turnover of collagen in abdominal aortic aneurysms, demonstrated by measuring the concentration of the aminoterminal propeptide of type III procollagen in peripheral and aortal blood samples. *J Vasc Surg* 1995; 22: 155-60.
- [60] Huffman MD, Curci JA, Moore G, Kerns DB, Starcher BC, Thompson RW. Functional importance of connective tissue repair during the development of experimental abdominal aortic aneurysms. *Surgery*

2000; 128: 429–38.

- [61] Herron GS, Unemori E, Wong M, Rapp JH, Hibbs MH, Stoney RJ. Connective tissue proteinases and inhibitors in abdominal aortic aneurysms: involvement of the vasa vasorum in the pathogenesis of aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1667–77.
- [62] Shah PK. Inflammation, metalloproteinases, and increased proteolysis: an emerging pathophysiological paradigm in aortic aneurysm. *Circulation* 1997; 96: 2115–17.
- [63] Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994; 90: 11224–27.
- [64] Walton LJ, Franklin IJ, Bayston T, Brown LC, Greenhalgh RM, Taylor GW, et al. Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1999; 100: 48–54.
- [65] Hance KA, Tataria M, Ziporin SJ, Lee JK, Thompson RW. Monocyte chemotactic activity in human abdominal aortic aneurysms: role of elastin degradation peptides and the 67-kD cell surface elastin receptor. *J Vasc Surg* 2002; 35: 254–61.
- [66] Hirose H, Tilson MD. Abdominal aortic aneurysm as an autoimmune disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947: 416–18.
- [67] Curci JA, Thompson RW. Adaptive cellular immunity in aortic aneurysms: cause, consequence, or context? *J Clin Invest* 2004; 114: 168–71.
- [68] Carrell TW, Burnand KG, Wells GM, Clements JM, Smith A. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2002; 105: 477–82.
- [69] Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002; 110: 625–32.
- [70] Tromp G, Gatalica Z, Skunca M, Berguer R, Siegel T, Kline RA, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-13 in abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2004; 18: 414–20.
- [71] Eriksson P, Jones KG, Brown LC, Greenhalgh RM, Hamsten A, Powell JT. Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2004; 91: 86–89.
- [72] Knox JB, Sukhova GK, Whittemore AD, Libby P. Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation* 1997; 95: 205–12.
- [73] Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol* 1997; 150: 993–1007.
- [74] Allaire E, Muscatelli-Groux B, Mandet C, Guinault AM, Bruneval P, Desgranges P, et al. Paracrine effect of vascular smooth muscle cells in the prevention of aortic aneurysm formation. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1018–26.
- [75] Lindholt JS, Jorgensen B, Fasting H, Henneberg EW. Plasma levels of plasmin-antiplasmin-complexes are predictive for small abdominal aortic aneurysms expanding to operation-recommendable sizes. *J Vasc Surg* 2001; 34: 611–15.
- [76] 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: 291–99.
- [77] Kiev J, Eckhardt A, Kerstein MD. Reliability and accuracy of physical examination in detection of abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovasc Surg* 1997; 31: 143.
- [78] Fink HA, Lederle FA, Roth CS, Bowles CA, Nelson DB, Haas MA. The accuracy of physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med* 2000; 160: 833–6.

- [79] Quill DS, Colgan MP, Sumner DS. Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 713–20.
- [80] Bajardi G, Vitale G, Mirabella D, Bracale UM. Retroaortic left renal vein and inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* (2010) 58: in press.
- [81] Arita T, Matsunaga N, Takano K, Nagaoka S, Nakamura H, Katayama S, *et al*. Abdominal aortic aneurysm: rupture associated with the high-attenuating crescent sign. *Radiology* 1997; 204: 765–68.
- [82] Sprouse LR 2nd, Meier GH 3rd, Parent FN, DeMasi RJ, Stokes GK, LeSar CJ, *et al*. Is three-dimensional computed tomography reconstruction justified before endovascular aortic aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2004; 40: 443–47.
- [83] Wilmink AB, Forshaw M, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. Accuracy of serial screening for abdominal aortic aneurysms by ultrasound. *J Med Screen*. 2002; 9: 125–127.
- [84] Baxter TB, Terrin MC, Dalman RL. Medical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation* 2008; 117: 1883-1889
- [85] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, *et al*. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med* 1997; 126:441-449.
- [86] United Kingdom Small Aneurysm Trial Participants. Long-term outcomes of immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1445-1452.
- [87] Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, *et al*. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1437-1444.
- [88] Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, *et al*. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg* 2009 Oct; 50(4 Suppl): S2-49.
- [89] Parry DJ, Waterworth A, Kessel D, Robertson I, Berridge DC, Scott DJ. Endovascular repair of an inflammatory abdominal aortic aneurysm complicated by aortoduodenal fistulation with an unusual presentation. *J Vasc Surg* 2001; 33: 874-79.
- [90] Lemos DW, Raffetto JD, Moore TC, Menzoian JO. Primary aortoduodenal fistula: a case report and review of the literature. *J Vasc Surg* 2003; 37: 686-89
- [91] Davis PM, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Toomey BJ, Stanson AW, Bower TC, *et al*. Aorto-caval and ilio-iliac arteriovenous fistulae. *Am J Surg* 1998; 176: 115–18.
- [92] Fillinger M. Who should we operate on and how do we decide: predicting rupture and survival in patients with aortic aneurysm. *Semin Vasc Surg* 2007; 20:121-127.
- [93] 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.
- [94] Norman PE, Semmens JB, Lawrence-Brown MM. Long-term relative survival following surgery for abdominal aortic aneurysm: a review. *Cardiovasc Surg* 2001; 9: 219–24.
- [95] Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998; 352: 1649-1655.
- [96] Fillinger MF, Racusin J, Baker RK, Cronenwett JL, Teutelink A, Schermerhorn ML, *et al*. Anatomic characteristics of ruptured abdominal aortic aneurysm on conventional CT scans: implications for rupture risk. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1243-1252.
- [97] Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard DJ, Jordan WD Jr, Blebea J, *et al*. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA* 2002; 287: 2968-2972.

- [98] Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 2187-2192.
- [99] Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS, *et al*. 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; 37: 1106-1117.
- [100] Tanquillut EM, Veith FJ, Ohki T, Lipsitz EC, Shaw PM, Suggs WD, *et al*. Nonoperative management with selective delayed surgery for large abdominal aortic aneurysms in patients at high risk. *J Vasc Surg* 2002; 36:41-46.
- [101] Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE). Linee Guida per la Diagnosi ed il Trattamento degli Aneurismi Dell'aorta Addominale 2009.
- [102] Sakalihasan N, Delvenne P, Nussgens BV, Limet R, Lapiere CM. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 24: 127-33.
- [103] Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms: a preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 281-85.
- [104] Sakalihasan N, Van Damme H, Gomez P, Rigo P, Lapiere CM, Nussgens B, *et al*. Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 431-36.
- [105] Dueck AD, Kucey DS, Johnston KW, Alter D, Laupacis A. Longterm survival and temporal trends in patient and surgeon factors after elective and ruptured abdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 2004; 39: 1261-67.
- [106] Kieffer E, Koskas F, Dewailly J, Gouny P. Mortalite peroperative de l'aneurysme de l'aorte abdominale: etude multicentrique de l'AURC. In: Kieffer E, ed. "Les aneurysmes de l'aorte abdominale sous-renale". Paris, France: AERCV, 1990: 235-243.
- [107] Brady AR, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT, Ruckley CV, Thompson SG. Risk factors for postoperative death following elective surgical repair of abdominal aortic aneurysm: results from the UK Small Aneurysm Trial. *Br J Surg* 2000; 87: 742-49.
- [108] Elkouri S, Gloviczki P, McKusick MA, Panneton JM, Andrews J, Bower TC, *et al*. Perioperative complications and early outcome after endovascular and open surgical repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2004; 39: 497-505.
- [109] Hertzner NR, Mascha EJ, Karafa MT, O'Hara PJ, Krajewski LP, Beven EG. Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1145-54.
- [110] Prance SE, Wilson YG, Cosgrove CM, Walker AJ, Wilkins DC, Ashley S. Ruptured abdominal aortic aneurysms: selecting patients for surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 129-32.
- [111] Bajardi G, Pecoraro F, Mirabella D, Bracale UM, Bellisi MG. Abdominal Compartment Syndrome (ACS) After Surgical Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Repair. *Ann Ital Chir* 2009 in press.
- [112] Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 718-725.
- [113] Gibbons RJ, Smith S, Antman E. American College of Cardiology/ American Heart Association clinical practice guidelines: part I: where do they come from? *Circulation*. 2003; 107: 2979-2986.
- [114] Lindholt JS, Ashton HA, Scott RA. Indicators of infection with Chlamydia pneumoniae are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2001;34:212-215.
- [115] Mosorin M, Juvonen J, Biancari F, Satta J, Surcel HM, Leinonen M, *et al*. Use of doxycycline to decrease

- the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebocontrolled pilot study. *J Vasc Surg* 2001;34:606–610.
- [116] Holmes DR, Petrinesc D, Wester W, Thompson RW, Reilly JM. Indomethacin prevents elastase-induced abdominal aortic aneurysms in the rat. *J Surg Res* 1996; 63: 305–09
- [117] Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, Littooy FN, Hallett JW Jr, Kent KC, *et al*. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1–12.
- [118] Dubost C, Allary M, Oeconomos N. A' propos du traitement des anevrysmes de l'aorte. Ablation de l'Anevrysmes. Retablisement de la continuité par greffe d'aorte humain conservée. *Men Acad Chir* 1951; 77: 381-3.
- [119] Creech O Jr. Endo-aneurysmorrhaphy and treatment of aortic aneurysm. *Ann Surg* 1966 Dec; 164(6): 935-46.
- [120] Rutherford RB, editor. "Vascular Surgery". 6th ed. Philadelphia Elsevier Saunders; 2005. p. 1431.
- [121] Berg P, Kaufmann D, van Marrewijk CJ, Buth J. Spinal cord ischaemia after stent-graft treatment for infra-renal abdominal aortic aneurysms: analysis of the Eurostar database. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 342–47.
- [122] Picone AL, Green RM, Ricotta JR, May AG, DeWeese JA. Spinal cord ischemia following operations on the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 1986; 3: 94–103.
- [123] Coggia M, Javerliat I, Di Centa I, Colacchio G, Cerceau P, Kitzis M, *et al*. Total laparoscopic infrarenal aortic aneurysm repair: preliminary results. *J Vasc Surg* 2004; 40: 448–54.
- [124] Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491–99.
- [125] Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Kohler TR, *et al*; Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA* 2009 Oct 14; 302(14): 1535-42.
- [126] Lederle FA, Kane RL, MacDonald R, Wilt TJ. Systematic Review: Repair of Unruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Intern Med* 2007; 146: 735-741.
- [127] Bartoli MA, Parodi FE, Chu J, Pagano MB, Mao D, Baxter BT, Buckley C, Ennis TL, Thompson RW. Localized administration of doxycycline suppresses aortic dilatation in an experimental mouse model of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2006 Mar; 20(2): 228-36.
- [128] Cho BS, Roelofs KJ, Ford JW, Henke PK, Upchurch GR Jr. Decreased collagen and increased matrix metalloproteinase-13 in experimental abdominal aortic aneurysms in males compared with females. *Surgery* 2009 Sep 18.
- [129] Davis V, Persidskaia R, Baca-Regen L, Itoh Y, Nagase H, Persidsky Y, Ghorpade A, Baxter BT. Matrix metalloproteinase-2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 Oct; 18(10): 1625-33.
- [130] Eskandari MK, Vijungco JD, Flores A, Borensztajn J, Shively V, Pearce WH. Enhanced abdominal aortic aneurysm in TIMP-1-deficient mice. *J Surg Res* 2005 Feb; 123(2): 289-93.
- [131] Freestone T, Turner RJ, Coady A, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995 Aug; 15(8): 1145-51.
- [132] Jones GT, Phillips VL, Harris EL, Rossaak JI, van Rij AM. Functional matrix metalloproteinase-9 polymorphism (C-1562T) associated with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003 Dec; 38(6): 1363-7.
- [133] Kadoglou NP, Liapis CD. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance-

- ce and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Curr Med Res Opin* 2004 Apr; 20(4): 419-32.
- [134] Lindeman JH, Abdul-Hussien H, van Bockel JH, Wolterbeek R, Kleemann R. Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aneurysm: doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells. *Circulation* 2009 Apr 28; 119(16): 2209-16.
- [135] Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002 Sep; 110(5): 625-32.
- [136] Manning MW, Cassis LA, Daugherty A. Differential effects of doxycycline, a broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor, on angiotensin II-induced atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Mar 1; 23(3): 483-8.
- [137] Mateos-Cáceres PJ, López-Farré AJ, Morata PC, Ramos-Mozo P, Macaya C, Serrano FJ, Moñux G. Pravastatin increases the expression of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and the oncogene Bax in human aortic abdominal aneurysms. *Can J Physiol Pharmacol*. 2008 Jul;86(7):431-7.
- [138] McMillan WD, Pearce WH. Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999 Jan; 29(1): 122-7.
- [139] Nishimura K, Ikebuchi M, Kanaoka Y, Ohgi S, Ueta E, Nanba E, Ito H. Relationships between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol* 2003 Sep; 22(3): 229-38.
- [140] Petersen E, Gineitis A, Wågberg F, Angquist KA. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 in abdominal aortic aneurysms. Relation to size and rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 Nov; 20(5): 457-61.
- [141] Reeps C, Pelisek J, Seidl S, Schuster T, Zimmermann A, Kuehnl A, Eckstein HH. Inflammatory infiltrates and neovessels are relevant sources of MMPs in abdominal aortic aneurysm wall. *Pathobiology* 2009; 76(5): 243-52.
- [142] Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MD 3rd. Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Rev* 2009 Sep-Oct; 17(5): 201-10.
- [143] Smallwood L, Allcock R, van Bockxmeer F, Warrington N, Palmer LJ, Iacopetta B, Golledge J, Norman PE. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase 9 gene and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2008 Oct; 95(10): 1239-44.
- [144] Wilson WR, Anderton M, Choke EC, Dawson J, Loftus IM, Thompson MM. Elevated plasma MMP1 and MMP9 are associated with abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 May; 35(5): 580-4.