

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA**



**FACOLTÀ DI INGEGNERIA**

*CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA*

*CURRICULUM INDUSTRIALE*

**PROGETTAZIONE DI UN CATETERE STEERABLE SENSORIZZATO PER**

**PIATTAFORMA DI NAVIGAZIONE ELETTROMAGNETICA DEDICATA**

**ALLA FENESTRAZIONE LASER IN-SITU DI ENDOPROTESI**

*TESI DI LAUREA MAGISTRALE*

**RELATORI**

*PROF.SSA FRANCESCA DI PUCCIO*

*ING. SARA CONDINO*

**CANDIDATO**

*ROBERTA PIAZZA*

**CONTRORELATORE**

*PROF. GIUSEPPE GALLONE*

ANNO ACCADEMICO 2014/2015

# INDICE

INDICE.....	I
INDICE FIGURE.....	IV
INTRODUZIONE.....	VIII
<b>1. EVAR. RIPARAZIONE ENDOVASCOLARE DI ANEURISMA.....</b>	<b>1</b>
1.1 COS'È UN ANEURISMA .....	1
1.2 ANEURISMA AORTICO .....	3
1.2.1 Sintomi e Diagnosi.....	6
1.2.2 Trattamento.....	9
1.3 RIPARAZIONE CHIRURGICA ENDOVASCOLARE .....	10
1.3.1 Storia della Chirurgia Endovascolare .....	10
1.3.2 Procedura.....	11
1.3.3 Sistemi di Navigazione Endovascolare .....	15
<b>2. FENESTRAZIONE DI ENDOPROTESI .....</b>	<b>18</b>
2.1 ENDOPROTESI .....	18
2.1.1 Criticità legate all'impianto di endoprotesi.....	22
2.2 ENDOPROTESI FENESTRATE .....	25
2.2.1 Fenestrazione In-Situ.....	28
2.2.2 Fenestrazione In-Situ Laser.....	36

2.2.3	<i>Procedura innovativa: Fenestrazione In-Situ Laser guidata con Piattaforma Elettromagnetica</i> .....	38
<b>3.</b>	<b>PROGETTAZIONE CATETERE PER FENESTRAZIONE LASER IN-SITU</b> .....	<b>42</b>
3.1	CATETERI ENDOVASCOLARI: CONSIDERAZIONI GENERALI _____	42
3.2	CONSIDERAZIONI MECCANICHE PER LA PROGETTAZIONE DI UN CATETERE _____	47
3.3	SPECIFICHE PER CATETERE DEDICATO ALLA FENESTRAZIONE IN-SITU LASER _____	53
3.4	ALTERNATIVE PROGETTUALI PROPOSTE _____	56
3.4.1	<i>Scelta dei materiali</i> .....	56
3.4.2	<i>Sistema di Steering</i> .....	58
3.4.2	<i>Sistema per la Stabilizzazione</i> .....	59
3.4.3	<i>Manipolo</i> .....	61
<b>4.</b>	<b>VALIDAZIONE IN-VITRO PRELIMINARE</b> .....	<b>68</b>
4.1	VALUTAZIONE DELLE DIVERSE SOLUZIONI PROGETTUALI _____	68
4.1.1	<i>Cateteri per i Test</i> .....	68
4.1.2	<i>Simulatore</i> .....	71
4.2	VALUTAZIONE QUALITATIVA PRELIMINARE _____	72
4.3	SET UP SPERIMENTALE IN-VITRO PER PROCEDURA DI FENESTRAZIONE LASER IN-SITU _____	73
<b>5.</b>	<b>CONCLUSIONI</b> .....	<b>76</b>
<b>6.</b>	<b>APPENDICE</b> .....	<b>79</b>
6.1	STENT-GRAFT "IDEALE" _____	79
6.1.1	<i>Graft</i> .....	81

6.1.2	<i>Stent</i> .....	85
6.2	TRACKING ELETTROMAGNETICO _____	87
6.2.1	<i>Sistema Aurora NDI: generatore di campo e sensori</i> .....	89
7.	REFERENCES .....	92
	RINGRAZIAMENTI .....	98

# INDICE FIGURE

Figura 1.1. Possibile evoluzione di un aneurisma aortico. A) Tratto dell'aorta sano; B) Formazione di un aneurisma dell'aorta addominale; C) Rottura dell'aneurisma.....	2
Figura 1.2. A) Aneurisma aorta addominale; B) Aneurisma cerebrale.....	3
Figura 1.3. Anatomia dell'aorta.....	3
Figura 1.4. Classificazione morfologico-topografica di AAA secondo Schumacher (4): TIPO I: aneurisma con colletto infra-renale di circa 15mm e con colletto distale di circa 10mm; TIPO II: aneurisma con interessamento delle arterie iliache (sottogruppi: IIA – IIB – IIC); TIPO III: aneurisma senza colletto prossimale .....	4
Figura 1.5. Vari tipi di aneurisma .....	5
Figura 1.6. Ecografia aneurisma addominale.....	7
Figura 1.7. Radiografia aneurisma toracico .....	7
Figura 1.8. Angio-TAC aneurisma addominale .....	8
Figura 1.9. Angio-RM aneurisma addominale.....	8
Figura 1.10. Diversi approcci chirurgici. Tradizionale, Extravascolare e Endovascolare.....	10
Figura 1.11. Tecnica di Seldinger.....	12
Figura 1.12. Fluoroscopio (C-arm).....	13
Figura 1.13. Example of stent deployment visible via 3D Roadmap.....	16
Figura 1.14. Navigatore endovascolare messo a punto da EndoCAS: a sinistra la scena reale di cannulazione dell'arteria renale in un simulatore vascolare; a destra la scena corrispondente del navigatore che riproduce la curvatura distale del catetere.....	17
Figura 2.1. GoreTAG stent-graft. (A) stent-graft caricato sul catetere 18F di poliuretano; (B) Stent-graft espanso (base di nitinol ricoperta da membrana).....	19
Figura 2.2. Schema di successione di impianto di protesi aortica per via femorale.....	20
Figura 2.3. Endoprotesi toraciche della Bolton Mediacal. In alto Relay® Plus (con stent scoperto prossimale); in basso Relay NBS® Plus (con terminale prossimale ricoperto).....	22
Figura 2.4. Diversi tipi di endoprotesi: (A) AneuRx® (Medtronic Inc); (B) Gore Excluder® (WL Gore & Associates Inc); (C) Powerlink® system (Endologix Inc); (D) Zenith® (Cook Inc).....	22

<i>Figura 2.5: Esempi di endoprotesi fenestrate e branched</i> .....	25
<i>Figura 2.6: Esempi di Stent-graft fenestrati</i> .....	27
<i>Figura 2.7: Stent-graft multi-fenestrato e con gli stent Palmaz P204 modificati posizionati in corrispondenza delle fenestrazioni per il fissaggio renale. Notare i marker radiopachi posti intorno a ogni fenestrazione</i> .....	28
<i>Figura 2.8: (A) Il graft è stato perforato con la parte finale di un filo guida coronarico dalla iliaca sinistra. La punta del filo è ora all'interno del lume dell'innesto. (B) Un cutting balloon è gonfiato per allargare il foro</i> .....	30
<i>Figura 2.9: (A) Una guaina è stata inserita nell'LSA. La protesi toracica è parzialmente posizionata. (B) Il tessuto dello stent-graft viene tagliato con un cutting balloon. (C) Uno stent-graft Jomed viene gonfiato attraverso la fenestrazione. (D) L'angiografia completa mostra il flusso anterogrado nell'LSA e nessun endoleak</i> .....	31
<i>Figura 2.10: Gli introduttori vengono inseriti nell'arterie anonima e carotide, lo stent toracico viene posizionato, e l'ago è in posizione per la prima fenestrazione</i> .....	32
<i>Figura 2.11: (A) La fluoroscopia mostra la fenestrazione della parte caudale del ramo destro dell'iliaca e il passaggio del filo guida e del balloon catheter. (B) Il palloncino viene gonfiato. (C) La DSA completa mostra il ripristino del flusso nell'arteria iliaca</i> .....	33
<i>Figura 2.12: Fenestrazione in-situ con un ago Brockenbrough (esperimento 2). (A) La prima perforazione coinvolge la porzione superiore e prossimale dell'arteria renale destra. (B-D) Perforazione con posizionamento intraluminale dell'ago, e cateterizzazione dell'arteria renale destra con un filo guida 0,014" seguita da angioplastica e stenting della fenestrazione. (E) Primo tentativo non riuscito di perforazione che coinvolge le porzioni superiore e prossimale dell'arteria renale sinistra. (50) Secondo tentativo riuscito. (I) Angiogramma completo dopo stenting bilaterale delle due fenestrazioni</i> .....	34
<i>Figura 2.13: (A) Posizionamento della sonda RF rispetto all'origine dell'arteria renale destra per la fenestrazione (freccia). (B) Fenestrazione riuscita</i> .....	35
<i>Figura 2.14: (A) L'angiogramma mostra l'occlusione dell'arteria iliaca interna sinistra di un innesto endoluminare Excluder (freccia). (B) Dopo la riuscita della fenestrazione in situ, l'angiogramma mostra il ripristino del flusso (freccia)</i> .....	36
<i>Figura 2.15: Rappresentazione schematica dell'architettura del navigatore EndoCas</i> .....	38
<i>Figura 2.16: Procedura di posizionamento di un'endoprotesi universale e sua fenestrazione in-situ laser</i> .....	41
<i>Figura 3.1: Esempio di struttura di un catetere guida</i> .....	45
<i>Figura 3.2: Alcune importanti caratteristiche in relazione con 4 materiali utilizzati per la costruzione di cateteri</i> .....	45
<i>Figura 3.3: dal catalogo della Cordis 2007: A) Straight; B) Multipurpose (5); C) Hockey stick; D) Renal Curve (adult); E) J-Curve; F) Contralateral I; G) Contralateral II; H) Vertebral; I) Modified Cerebral Burke (CBL); L) Headhunter YADAV (HY1); M) Headhunter (H1); N) Judkins right 4 (JR4); O) Internal Mammary</i> .....	47
<i>Figura 3.4: Schematizzazione setup per valutazione di rigidità (a) assiale, (b) flessionale e (c) torsionale (58)</i> ..	49
<i>Figura 3.5: Avanzamento ed orientamento del catetere all'interno dell'endoprotesi</i> .....	54

<i>Figura 3.6: A) Catetere steerable, B) Catetere con punta preformata</i> .....	54
<i>Figura 3.7: Posizione sensori EM all'interno del catetere</i> .....	55
<i>Figura 3.8: Interfaccia grafica CathCAD</i> .....	56
<i>Figura 3.9: Sistema di steering con filo di trazione parzialmente esterno al catetere</i> .....	59
<i>Figura 3.10: Piton GC (Medtronic)</i> .....	60
<i>Figura 3.11: Soluzione B</i> .....	61
<i>Figura 3.12: Soluzione C</i> .....	61
<i>Figura 3.13: Soluzione D</i> .....	61
<i>Figura 3.14: Manipolo 1 assemblato</i> .....	62
<i>Figura 3.15: Anello distale (manipolo 1)</i> .....	62
<i>Figura 3.16: Corpo centrale (manipolo 1)</i> .....	62
<i>Figura 3.17: Parte mobile (manipolo 1)</i> .....	63
<i>Figura 3.18: Corpo distale (manipolo 1)</i> .....	63
<i>Figura 3.19: Punta (manipolo 1)</i> .....	64
<i>Figura 3.20: Manipolo 2 assemblato</i> .....	64
<i>Figura 3.21: Anello distale (manipolo 2)</i> .....	65
<i>Figura 3.22: Corpo centrale (manipolo 2)</i> .....	65
<i>Figura 3.23: Parte mobile (manipolo 2)</i> .....	65
<i>Figura 3.24: Punta (manipolo 2)</i> .....	66
<i>Figura 3.25: Manipolo 3 assemblato</i> .....	66
<i>Figura 3.26: Corpo (manipolo 3)</i> .....	67
<i>Figura 3.27: Sistema di steering (manipolo 3)</i> .....	67
<i>Figura 3.28: Punta (manipolo 3)</i> .....	67
<i>Figura 4.1: Orienter Catheter (Angiologica)</i> .....	69
<i>Figura 4.2: Catetere A</i> .....	70
<i>Figura 4.3: Stampo e Catetere B</i> .....	70
<i>Figura 4.4: Stampo e Cateteri 1C e 2C</i> .....	71
<i>Figura 4.5: Stampo e Catetere D</i> .....	71
<i>Figura 4.6: Simulatore fisico in Plexiglas con all'interno un cilindro di tessuto in Dacron</i> .....	71
<i>Figura 4.7: Fibra laser sensorizzata</i> .....	74

<i>Figura 4.8: Simulatore antropomorfo</i> .....	75
<i>Figura 6.1: Tessitura a maglia (knitted)</i> .....	81
<i>Figura 6.2: a destra, tessitura weft knitted; a sinistra, tessitura warp knitted</i> .....	82
<i>Figura 6.3: Tessitura woven</i> .....	83
<i>Figura 6.4: Sistema di Tracking EM Aurora NDI</i> .....	90
<i>Figura 6.5: Sensore Aurora a 5 DOF, 0,3x13 mm</i> .....	91



# ***INTRODUZIONE***

*L'inserimento di un'endoprotesi per la riparazione di un aneurisma dell'aorta addominale a livello delle arterie viscerali può non essere una soluzione vincente quando l'anatomia del paziente risulta complessa. Come infatti accade nel caso di aneurismi infrarenali con colletto corto, si può correre il rischio di andare ad occludere le diramazioni dell'aorta e quindi di bloccare il flusso di sangue ad organi vitali.*

*Una soluzione a questo problema è quella di utilizzare delle protesi fenestrate "custom made", la cui fabbricazione richiede un'importante imaging pre-operatorio per realizzare le aperture nell'endoprotesi in corrispondenza delle diramazioni anatomiche del paziente. La tecnica di impianto di tali dispositivi richiede una certa abilità del medico nel far navigare e posizionare il catetere di rilascio della protesi nella zona corretta ed è associata a lunghi tempi di esposizione fluoroscopica. Per eliminare i ritardi intrinseci nel processo di fabbricazione e superare il problema dell'occlusione, accidentale o intenzionale, dei rami collaterali dell'aorta, si può effettuare, con una tecnica percutanea, una fenestrazione in-situ intraoperatoria, che consente di modificare in vivo i dispositivi una volta impiantati. Attualmente, l'affidabilità di tale procedura è limitata dalla mancanza di un metodo sicuro per forare l'innesto e la difficoltà di identificare il sito di fenestrazione.*

*Il presente lavoro di tesi si inserisce all'interno di un'attività di ricerca svolta presso il centro EndoCAS dell'Università di Pisa ed è relativa allo sviluppo un catetere per applicazioni di chirurgia endovascolare assistita dal computer.*

*In particolare, l'obiettivo è quello di progettare un catetere endovascolare da utilizzare come guida di un sistema laser per effettuare la procedura di fenestrazione in-situ di endoprotesi per il trattamento di aneurismi aortici addominali con colletto corto. La procedura viene guidata con una piattaforma di navigazione elettromagnetica 3D, i cui strumenti (cateteri, fili guida e fibra ottica del laser) sono sensorizzati in modo da rendere possibile la loro localizzazione e visualizzazione in tempo reale. In questo modo è plausibile pensare ad una procedura di fenestrazione che non richieda l'utilizzo di fluoroscopia, con il vantaggio quindi di ridurre la dose di radiazione sia per il paziente sia per lo staff medico. Il sistema laser da integrare è un sistema in fase di sviluppo presso l'Istituto di Fisica Applicata "Nello Carrara" (CNR di Firenze) ed è stato studiato per poter fenestrare selettivamente solo il tessuto con cui sono realizzate le endoprotesi.*

*Una fenestrazione ottimale sarebbe quella ottenuta andando a forare la protesi nel punto corrispondente al centro dell'ostio del vaso occluso. Per raggiungere tale target deve essere garantita una certa manovrabilità del catetere.*

*Nel Capitolo 1 viene descritto cos'è un aneurisma, con riferimento particolare all'aneurisma aortico, come si forma, quali sono i sintomi e su quali esami si basa la diagnosi. Tra i possibili trattamenti chirurgici, è presa in considerazione la tecnica EVAR (riparazione endovascolare di aneurisma).*

*Il Capitolo 2 tratta la descrizione delle endoprotesi, il loro utilizzo e le problematiche legate al loro inserimento. Parte del capitolo è dedicata alle protesi fenestrate progettate in base allo studio dell'anatomia del paziente. Una sezione è riservata alla procedura di fenestrazione-in situ e i relativi approcci per effettuarla. Inoltre vengono proposte le fasi di un intervento*

*chirurgico di inserimento e fenestrazione di un'endoprotesi "universale" (standard), definite grazie alla consulenza di clinici esperti nella chirurgia endovascolare.*

*Nel Capitolo 3 vengono tracciate inizialmente le caratteristiche generali, quali aspetti biologici, chimici, fisici e meccanici, da prendere in considerazione durante la progettazione di un catetere endovascolare. Segue una descrizione più dettagliata relativa alle proprietà peculiari per un catetere da utilizzare per la procedura di fenestrazione proposta, definite in base ad un confronto con personale clinico. Tali caratteristiche sono quindi tradotte in specifiche tecniche e impiegate per la definizione di diverse alternative progettuali.*

*Nel Capitolo 4 sono descritti i test qualitativi per la valutazione delle soluzioni ideate per lo stabilizzazione del catetere e per il manipolo. Infine è stato messo a punto setup sperimentale in vitro per una validazione preliminare dell'intera procedura di fenestrazione.*

*In base allo studio effettuato, ai risultati ottenuti da simulazioni in CathCAD e alle valutazioni qualitative del personale medico competente, Capitolo 5 viene suggerita la soluzione finale per la realizzazione di un catetere guida multilume, steerable e sensorizzato.*

# ***1. EVAR: RIPARAZIONE***

## ***ENDOVASCOLARE DI ANEURISMA***

*Con il termine "endovascolare" si fa riferimento al lume interno di un vaso sanguigno, per cui un intervento chirurgico endovascolare consiste nell'utilizzare un vaso, tipicamente un'arteria o una vena, come via per poter raggiungere il punto in cui è presente la lesione da trattare. La chirurgia endovascolare rappresenta un'evoluzione della chirurgia vascolare e, tramite procedure minimamente invasive, permette di curare alcune delle patologie del sistema circolatorio, come ad esempio gli aneurismi.*

### **1.1 COS'È UN ANEURISMA**

L'*aneurisma* è una dilatazione progressiva e permanente di un segmento vascolare (1), generalmente un'arteria, che risulta indebolito e può dilatarsi fino rompersi, comportando così un copioso sanguinamento che può arrivare anche ad essere fatale.

Anche se non giunge a rottura, la presenza di un aneurisma ostacola la corretta circolazione di sangue, favorendo la formazione di coaguli e/o di trombi.

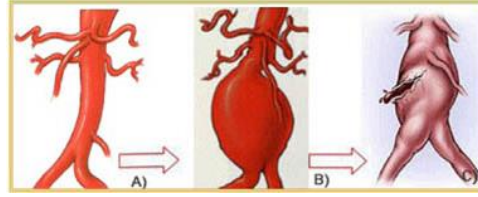


Figura 1.1: Possibile evoluzione di un aneurisma aortico. A) Tratto dell'aorta sano; B) Formazione di un aneurisma dell'aorta addominale; C) Rottura dell'aneurisma

La causa scatenante dell'aneurisma non è nota, tuttavia, sono stati individuati diversi fattori che possono contribuire alla manifestazione della patologia. In generale, con l'*invecchiamento*, i tessuti tendono a perdere elasticità e ad essere più facilmente soggetti a dilatazione (individui sopra i 65 anni hanno più probabilità di sviluppare aneurismi). È stato osservato anche che gli uomini sono più colpiti rispetto alle donne. La formazione di un aneurisma è favorita da *traumi* (ad esempio, lesioni pregresse all'aorta, lesioni traumatiche, malattie del tessuto connettivo) e *fattori* che promuovono l'indebolimento delle pareti vascolari. Le cause più frequenti sono legate all'*ipertensione*, cioè all'aumento della pressione arteriosa, e all'*aterosclerosi*, una patologia degenerativa legata a depositi di grassi sulle pareti delle arterie che si indeboliscono, perdendo elasticità, aumentano di volume e ostacolano il flusso sanguigno. Anche il *fumo*, sia attivo che passivo, oltre a danneggiare direttamente le arterie, favorisce anche la formazione di ateromi e l'innalzamento della pressione arteriosa. Anche la *predisposizione genetica* gioca un ruolo importante in quanto è stato osservato che individui che hanno una storia familiare di aneurisma addominale sono predisposti a sviluppare tali disturbi con maggiore facilità e prima del solito (cioè prima dell'età soglia di 65 anni).

Un aneurisma può svilupparsi in diverse zone del corpo, ma le sedi prevalentemente colpite sono l'aorta, le arterie cerebrali, le arterie degli arti e le arterie viscerali. Gli aneurismi più

pericolosi e che si sviluppano con maggior frequenza sono gli *aneurismi cerebrali*, che possono provocare ictus, e gli *aneurismi aortici*, che possono provocare la morte per emorragia entro pochi minuti.

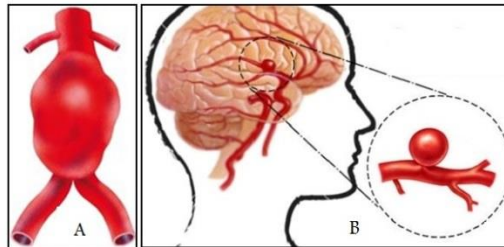


Figura 1.2: A) Aneurisma aorta addominale; B) Aneurisma cerebrale

## 1.2 ANEURISMA AORTICO

L'*aorta* è il vaso arterioso più grande del corpo umano. Il primo tratto è quello dell'*aorta ascendente*, che prende origine dal ventricolo sinistro del cuore, e si dirige verso l'alto fino a piegarsi a sinistra formando l'*arco aortico*, a cui fa seguito il tratto dell'*aorta discendente* che decorre lungo il torace fino all'addome. L'aorta discendente attraversa il diaframma: la porzione sopradiaframmatica dell'aorta discendente è detta *aorta toracica*, mentre quella sottodiaframmatica è detta *aorta addominale*.

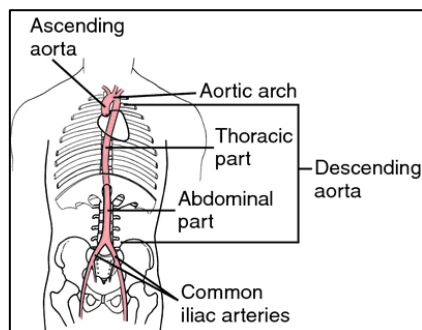


Figura 1.3: Anatomia dell'aorta

La parete dell'aorta è costituita da 3 strati dette *tonache*: la *tonaca intima* è quella più interna, a diretto contatto con il sangue; la *tonaca avventizia* è il rivestimento più esterno; la *tonaca media* è lo strato disposto in mezzo e la sua struttura elastica permette all'aorta di attenuare l'onda pressoria che si imprime ad ogni battito.

Quando la struttura della tonaca media degenera, si assottiglia e il tessuto elastico viene sostituito con tessuto fibroso, che non essendo elastico tende a dilatarsi sotto l'azione pressoria, andando a formare così un aneurisma.

La parte dell'aorta più colpita da aneurisma è l'aorta addominale (2) e ciò si spiega se si vanno a considerare le condizioni emodinamiche che caratterizzano il flusso ematico attraverso l'aorta: il flusso di sangue è laminare nella aorta toracica e nel primo tratto dell'aorta addominale, ma distalmente alle arterie renali il flusso diventa turbolento a causa delle biforcazione delle renali stesse. Il flusso turbolento generato in prossimità delle arterie renali crea una pressione sulla parete dell'aorta di gran lunga superiore a quella dovuta al flusso laminare, determinando così lo sfiancamento delle pareti aortiche e quindi la formazione dell'aneurisma addominale (AAA) (3). Gli aneurismi addominali possono insorgere in *posizione sottorenale*, *sovrenale* e *pararenale* (rispettivamente sotto, sopra o allo stesso livello dei reni), e in prossimità della diramazione che porta alle arterie iliache.

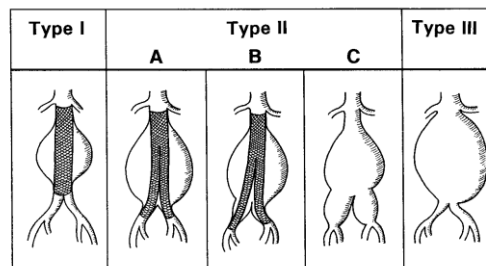


Figura 1.4. Classificazione morfologico-topografica di AAA secondo Schumacher (4). TIPO I. aneurisma con colletto infra-renale di circa 15mm e con colletto distale di circa 10mm; TIPO II. aneurisma con interessamento delle arterie iliache (sottogruppi: IIA – IIB – IIC); TIPO III. aneurisma senza colletto prossimale

Gli *aneurismi dell'aorta toracica (AAT)* sono meno frequenti rispetto a quelli che si formano nell'aorta addominale.

In base alla forma (*Figura 1.5*), gli aneurismi si distinguono in:

- *Aneurisma fusiforme*: interessa lunghi tratti (anche 20 cm), prodotto in seguito ad una progressiva ma graduale dilatazione dell'intera circonferenza del vaso;
- *Aneurisma sacciforme*: interessa brevi tratti (5-20 cm), per una parte della circonferenza ed è spesso occupato da trombi;
- *Aneurisma navicolare*: interessa brevi tratti, per tutta la circonferenza;
- *Aneurisma dissecante*: dilatazione dell'aorta dovuta allo scollamento della tonaca intima del vaso e alla formazione di una via di flusso sanguigno fra questa e le altre tonache di rivestimento del vaso;
- *Aneurisma cilindrico*: interessa lunghi tratti, per tutta la circonferenza del vaso.



*Figura 1.5. Vari tipi di aneurisma*

Le dimensioni degli aneurismi aumentano gradualmente e il rischio di una loro rottura è direttamente correlato con il loro diametro:

- < 4 cm: nessun rischio;
- 4-5 cm: aumenta dell'1% l'anno;
- 5-6 cm: aumenta dell'11% l'anno;
- > 6 cm: aumento del 25% l'anno.



### ***1.2.1 Sintomi e Diagnosi***

Gli aneurismi sono solitamente asintomatici almeno fino a quando non subentra la rottura o altre complicanze. La sintomaticità è legata alla grandezza e alla velocità di crescita dell'aneurisma stesso. Quando le dimensioni dell'aneurisma sono tali da comprimere i tessuti circostanti, possono comparire sintomi come dolore toracico o addominale, mal di schiena e percezione del battito cardiaco in prossimità dell'ombelico. Sintomi come raucedine, tosse, difficoltà di respiro o di deglutizione possono insorgere quando l'aneurisma si localizza in sede toracica.

L'esame obiettivo di aneurismi dell'aorta toracica ascendente può rivelare un forte tono di chiusura dell'aorta e un soffio diastolico. La palpazione del torace di un paziente magro inclinato in avanti può rivelare una pulsatilità lungo il margine sternale destro. Quando sono piccoli, gli aneurismi dell'arco aortico possono causare sintomi e segni di compressione mediastinica man mano che si allargano.

Gli aneurismi dell'aorta toracica discendente non presentano sintomi fino a che non sono molto grandi e possono anche erodere la colonna senza causare dolore.

I sintomi degli aneurismi addominali, quando presenti, consistono in una strana sensazione pulsante a livello dell'ombelico, accompagnata da dolore addominale persistente e dolore lombare.

Se il medico riscontra segni di un aneurisma dell'aorta, va ad investigare prescrivendo esami specifici per confermare la prognosi. Questi esami comprendono tecniche di imaging mediante ecografia, risonanza magnetica (5) e tomografia computerizzata (TC), a seconda delle varie fasi del decorso clinico della lesione. *L'ecografia addominale* consente di

visualizzare l'aneurisma, identificare l'eventuale presenza di una trombosi e di verificarne il suo sviluppo (Figura 1.6). La diagnosi può essere eseguita anche tramite lettura di *radiografia toracica/addominale*, attraverso cui si può osservare un'ombra a livello della lesione e l'eventuale compressione delle strutture adiacenti. Con la radiografia del torace, i piccoli aneurismi dell'arco aortico possono assomigliare a masse patologiche ed essere facilmente confusi con carcinomi (Figura 1.7).



Figura 1.6: Ecografia aneurisma addominale

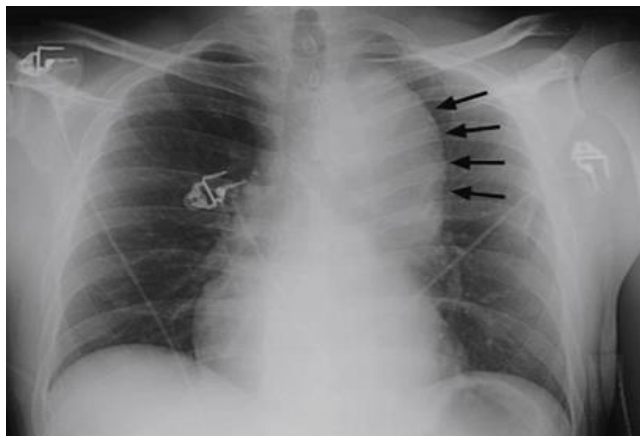


Figura 1.7: Radiografia aneurisma toracico

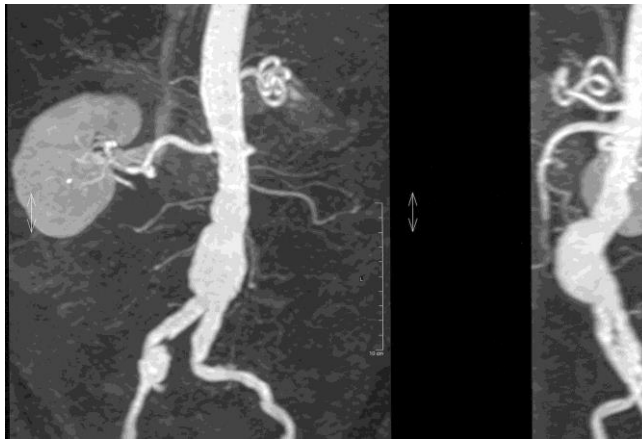
Se si sospetta un aneurisma dalla radiografia toracica, un'*angio tomografia assiale computerizzata (angio-TAC, con mezzo di contrasto)* può essere utile in quanto fornisce informazioni relative all'estensione dell'aneurisma, alla sua localizzazione, alla possibilità

che subentri una rottura e all'eventuale presenza di trombi che ostacolano o impediscono la normale circolazione del sangue (*Figura 1.8*). Un esame di *angio-risonanza magnetica (angio-RM)* permette di visualizzare il distretto vascolare in determinati punti dell'organismo (*Figura 1.9*).

L'angiografia deve essere eseguita solo se si prende in considerazione la riparazione chirurgica.



*Figura 1.8: Angio-TAC aneurisma addominale*



*Figura 1.9: Angio-RM aneurisma addominale*

## 1.2.2 *Trattamento*

La decisione di eseguire un intervento chirurgico si basa sul tipo, sulla localizzazione e sulle dimensioni dell'aneurisma, sulla presenza di sintomi e sulle condizioni generali del paziente; il trattamento viene praticato solo in caso di aneurismi di grandi dimensioni.

Se l'aneurisma è piccolo e non ci sono sintomi, il medico può raccomandare di sottoporsi a regolari controlli, per verificare come evolve l'aneurisma e per valutare un approccio chirurgico tempestivo, in modo da poter eseguire un intervento prima che si sviluppino gravi complicazioni. Se l'aneurisma è di piccole dimensioni o se l'aneurisma non tende a crescere, raramente il paziente è sottoposto a trattamento. Gli aneurismi dell'aorta che non sono espansivi, richiedono una terapia farmacologica che prevede la riduzione dell'ipertensione con farmaci che non aumentano la gittata cardiaca sistolica (vengono utilizzati  $\beta$ -bloccanti e calcioantagonisti; possono essere usati anche diuretici; i farmaci vasodilatatori devono essere evitati).

Quando si rende necessario l'intervento chirurgico, gli approcci possono essere i diversi.

- *Approccio Chirurgico Tradizionale*: l'aneurisma può essere rimosso chirurgicamente tramite incisione a "cielo aperto";
- *Approccio Chirurgico Extravascolare*: l'aneurisma può essere escluso dalla circolazione tramite "clipping" della sacca aneurismatica;
- *Approccio Chirurgico Endovascolare*: le pareti dell'aneurisma vengono rafforzate con l'inserimento di un'endoprotesi tramite un catetere che viene inserito attraverso i vasi sanguigni fino alla posizione dell'aneurisma.

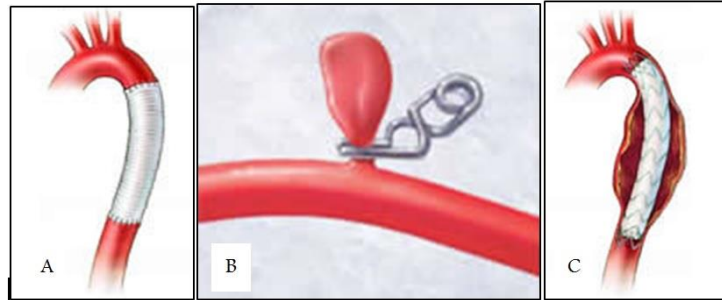


Figura 1.10. Diversi approcci chirurgici: Tradizionale, Extravascolare e Endovascolare

## 1.3 RIPARAZIONE CHIRURGICA ENDOVASCOLARE

L'intervento chirurgico di riparazione endovascolare di un aneurisma (*EVAR – Endovascular Aneurysm Repair*) prevede l'inserimento di un impianto endovascolare, detto *endoprotesi*, all'interno dell'aneurisma con lo scopo di rafforzare la parete del vaso per evitarne la rottura. Questo trattamento chirurgico risulta essere meno invasivo rispetto alla tradizionale chirurgia a "cielo aperto" in quanto l'endoprotesi viene inserita all'interno dell'aneurisma, e quindi all'interno dell'aorta, senza praticare grandi incisioni sull'addome e senza rimuovere tessuto; oltre a ciò, la riparazione endovascolare dell'aneurisma presenta anche vantaggi per il paziente che non deve subire un'anestesia totale, ha piccole incisioni e il suo tempo di recupero/ospedalizzazione è ridotto (6).

### 1.3.1 *Storia della Chirurgia Endovascolare*

Quello che risulta essere il primo intervento endovascolare è stato l'inserimento in un aneurisma di fili metallici attraverso un ago per provocare un coagulo capace di occludere l'aneurisma stesso (Moore, 1864). Per questo tipo di intervento era necessario vedere la

posizione dell'aneurisma per poter forare con l'ago il giusto vaso, il che richiedeva dei tagli chirurgici non indifferenti. Con la scoperta dei raggi X (W. Röntgen, 1895) e di un liquido di contrasto non tossico per il corpo umano (E. Moniz, 1927) è stato possibile eseguire la prima angiografia, con la quale si rendeva possibile la visualizzazione dei vasi sanguigni (7). Nel 1963 T. J. Fogarty sviluppò il primo catetere endovascolare per embolectomia arteriosa (8). La prima procedura di angioplastica transluminale percutanea fu eseguita un anno dopo da C. T. Dotter (9).

Nel 1990, J. C. Parodi trattò per la prima volta un aneurisma dell'aorta addominale, escludendolo dalla circolazione con un innesto in Dacron che veniva ancorato al colletto infrarenale prossimale tramite uno stent in acciaio espandibile con palloncino (10).

I continui progressi tecnologici hanno contribuito significativamente allo sviluppo delle procedure endovascolari per trattare svariate patologie vascolari in modo minimamente invasivo; tali trattamenti vengono ad oggi utilizzati in campi diversi da quello vascolare (radiologia interventistica, cardiologia, neurochirurgia).

### ***1.3.2 Procedura***

La chirurgia endovascolare viene condotta per via endoluminale effettuando una puntura transcutanea o una mini-incisione attraverso la quale vengono inseriti i fili guida, i cateteri e le protesi.

Per mantenere sicuro l'accesso al sistema vascolare, durante la procedura si inserisce un introduttore in un'arteria che viene così *incannulata*. Per la maggior parte delle procedure

endovascolari, si preferisce l'arteria femorale, ma possono anche essere utilizzate le arterie brachiali, carotidi comuni, succlavie, ed iliache.

Per l'inserimento degli introduttori si utilizza la *tecnica di Seldinger* (11): si inserisce un ago (A), detto *trocar*, nel vaso che si vuole incannulare; si fa avanzare un filo guida attraverso il trocar fino all'interno del vaso (B) e solo a questo punto viene rimosso l'ago (C); si allarga il foro cutaneo con un dilatatore (D) che segue il filo guida; una volta allargato il foro, il dilatatore viene rimosso e attraverso il filo guida che è ancora in sede viene fatto scorrere un catetere all'interno del vaso (E-F); il catetere avanza verso la lesione attraverso movimenti coassiali tra filo guida e catetere.

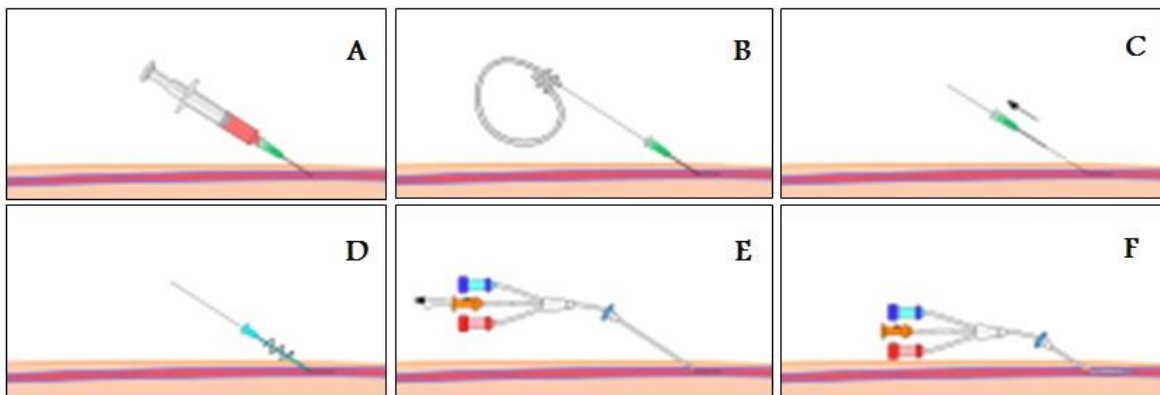


Figura 1.11: Tecnica di Seldinger

Per l'esecuzione dell'intervento di riparazione endovascolare, il chirurgo deve operare sotto la guida di un *dispositivo di imaging* intra-operatorio che fornisce in tempo reale le immagini della struttura vascolare del paziente e permette di visualizzare la posizione degli strumenti chirurgici al suo interno. Oggi l'intervento viene comunemente eseguito sotto *fluoroscopia* ed *angiografia digitale a sottrazione (DSA)*.

La fluoroscopia è una modalità di imaging basata su raggi X: il fluoroscopio supporta il chirurgo durante l'inserimento dello strumentario e permette la navigazione all'interno dei

vasi, fino al raggiungimento della sede dell'intervento. Gli strumenti endovascolari sono visualizzabili in modalità fluoroscopica grazie a degli inserti radioopachi, mentre per la visualizzazione delle strutture vascolari è necessaria l'iniezione di un mezzo di contrasto (angiografia).

La DSA è una tecnica fluoroscopica utilizzata in radiologia interventistica e le immagini sono ottenute sottraendo elettronicamente una radiografia senza mezzo di contrasto da una serie di radiografie eseguite dopo iniezione del mezzo di contrasto. In questo modo si evidenziano solo le arterie, mentre il segnale del tessuto osseo viene eliminato. È l'esame che oggi permette la migliore visualizzazione dei vasi e una localizzazione e rappresentazione esatta dei processi arteriosclerotici, in quanto il mezzo di contrasto viene iniettato direttamente nelle arterie e può causare spasmi vascolari, embolie o reazioni allergiche.



*Figura 1.12: Fluoroscopio (C-arm)*

Attualmente vi sono delle problematiche legate alle procedure endovascolari, prime tra tutte la questione riguardante l'esposizione continua a radiazioni ionizzanti del paziente e dello staff medico (12) e l'effetto nefrotossico del mezzo di contrasto utilizzato (13). Inoltre la fluoroscopia è una tecnica proiettiva che fornisce immagini bidimensionali e richiede all'operatore di effettuare una complicata operazione di ricostruzione mentale della struttura



tridimensionale dei vasi. La mancanza della percezione della profondità rende difficile riconoscere la posizione e l'orientamento degli strumenti chirurgici all'interno del vaso del paziente e diventa dunque rischioso poterli guidare e controllare poiché potrebbero insorgere complicazioni come dissezioni e perforazioni del vaso. La navigazione all'interno delle strutture vascolari, basata su una serie di proiezioni bidimensionali delle stesse, può inoltre implicare inesattezze nella determinazione della corretta direzione da seguire per raggiungere l'area su cui intervenire e richiede un continuo riposizionamento del punto di vista del C-arm e l'acquisizione di nuove serie di immagini. Angoli di proiezione non adeguati possono causare diversi problemi quali l'oscuramento di tratti vascolari a causa di vasi e ossa sovrastanti e falsi "accorciamenti" (*foreshortening*) dei vasi. Per poter eseguire correttamente la procedura, l'operatore necessita quindi di una notevole esperienza, acquisita dopo aver svolto un lungo periodo di addestramento sotto la supervisione di un chirurgo esperto.

L'introduzione di un sistema robotico teleoperato, ovvero un sistema che può essere manipolato lontano dal punto di esercizio, permettere di risolvere alcuni dei problemi sopracitati, come ad esempio quello legato all'irradiazione di raggi X al chirurgo che si trova lontano dalla sorgente di raggi X. Con il robot, il controllo dello strumentario risulta più preciso (viene eliminato il tremore fisiologico delle mani del chirurgo) all'interno dei vasi del paziente, grazie anche all'utilizzo di sensori integrati al sistema che permettono di ricevere informazioni di diverso tipo (forza applicata, flusso, posizione strumenti, ecc.).

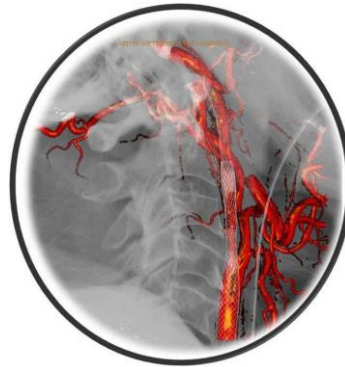
Restano comunque i problemi legati all'esposizione di radiazioni ionizzanti, all'impiego di mezzo di contrasto nefrotossico e le difficoltà tecniche per il chirurgo correlate alla perdita della percezione tridimensionale delle strutture coinvolte nell'intervento; tutto ciò potrebbe

essere risolto utilizzando sistemi di navigazione 3D, basati su strategie alternative ai raggi X per la guida in tempo reale dell'intervento.

### ***1.3.3 Sistemi di Navigazione Endovascolare***

Per ripristinare la percezione della profondità che viene persa in fluoroscopia, sono stati sviluppati sistemi di navigazione basati sull'integrazione multimodale di immagini radiologiche. Le immagini fluoroscopiche, che permettono di visualizzare in tempo reale la posizione dello strumentario chirurgico, possono ad esempio essere fuse (*registrate*) con modelli 3D dell'anatomia, acquisiti direttamente in sede intraoperatoria, ad esempio grazie all'impiego dei moderni C-ARM rotazionali basati su tecnologia "*cone beam*". Durante una scansione *cone beam*, lo scanner ruota attorno al paziente, ottenendo fino a quasi 600 immagini distinte; il software di scansione raccoglie i dati e ricostruisce le immagini, producendo un volume digitale composto da voxel di dimensione isotropica dei dati anatomici del paziente, che possono poi essere manipolati e visualizzati con software appropriati (14). Tali sistemi di navigazione (un esempio è il *Dynamic 3D Roadmap*, Philips Electronics) forniscono una "mappa 3D" per guidare l'intervento, non comportano un incremento della dose radiogena totale e permettono di ridurre la dose di mezzo di contrasto intra-procedurale (poiché le strutture vascolari possono essere visualizzate grazie al modello 3D iniziale) (15). Tuttavia tali sistemi richiedono l'impiego di immagini fluoroscopiche live per monitorare la posizione degli strumenti.

Per questo sono in fase di studio metodiche alternative ai raggi-X per il tracking degli strumenti. Ad esempio sono stati proposti metodi di navigazione all'interno di ambienti di Risonanza Magnetica, ma tuttora non esistono strumenti endovascolari RM-compatibili con adeguate caratteristiche meccaniche e il tracking risulta estremamente complicato (16).



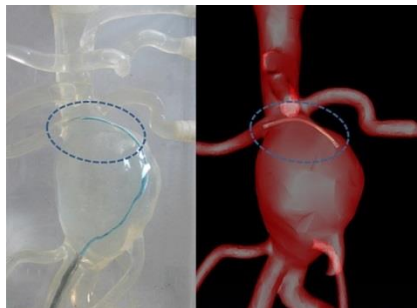
*Figura 1.13. Example of stent deployment visible via 3D Roadmap*

Infine, sono state sviluppate metodiche volte a sostituire la fluoroscopia con sistemi basati sulla localizzazione elettromagnetica (EM). La precisione di tale tecnologia è già stata validata per procedure guidate da immagini quali il targeting di tumori (17, 18), la broncoscopia (19-21), l'ablazione termica (22, 23), etc.

Per quanto concerne le procedure endovascolari, nel 2004 Pujol ha sviluppato un navigatore basato sulla registrazione tra immagini TAC, immagini ecografiche 2D e il tracking EM di un catetere modificato (24). In un altro importante studio, Sidhu ha valutato in vitro l'efficacia di un sistema EM per la cannulazione arteriosa, usando lo *StealthStation Guidance System* (Medtronic) per visualizzare la punta di un filo guida all'interno di un modello 3D dell'anatomia vascolare (25). Quest'ultimo studio ha fornito un'ulteriore prova della validità delle tecniche di tracking EM che permettono di ridurre la dose di fluoroscopia senza un incremento del tempo totale dell'intervento. Inoltre, nuovi studi clinici hanno confermato in

vivo l'efficacia e la sicurezza della navigazione elettromagnetica per la guida di procedure EVAR (26).

Nonostante i risultati promettenti, tutti i sistemi esistenti consentono di monitorare esclusivamente la punta distale del filo guida o in alternativa la punta del catetere. Non permettono quindi di evitare la fluoroscopia: per eseguire correttamente la procedura il chirurgo ha infatti bisogno di conoscere in tempo reale la posizione di entrambi gli strumenti. Questa è appunto la peculiarità del navigatore sviluppato e brevettato dal centro EndoCAS. Tale sistema è già stato valutato in vitro ottenendo un'accuratezza di  $1.2 \pm 0.3$ mm (27). Inoltre i test condotti hanno dimostrato l'efficacia del navigatore per guidare il cannulamento di arterie viscerali con una dose ridotta di radiazioni e mezzo di contrasto (28).



*Figura 1.14. Navigatore endovascolare messo a punto da EndoCAS: a sinistra la scena reale di cannulazione dell'arteria renale in un simulatore vascolare; a destra la scena corrispondente del navigatore che riproduce la curvatura distale del catetere*

## ***2. FENESTRAZIONE DI ENDOPROTESI***

### **2.1 ENDOPROTESI**

Per quasi quarant'anni, la sola opzione terapeutica per un paziente con aneurisma dell'aorta addominale è stata l'intervento chirurgico tradizionale a cielo aperto di rimozione dell'aneurisma (29). Una delle principali limitazioni di questa tecnica era la capacità del paziente, che nella maggior parte dei casi è una persona anziana, di sostenere l'intervento. L'operazione chirurgica dunque poteva essere effettuata solo ad un numero ristretto di individui.

Tramite le procedure endovascolari e mininvasive è aumentato il numero di pazienti che risultano essere adatti alla riparazione dell'AAA. Oggi, si può scegliere tra diverse alternative terapeutiche e personalizzare il trattamento sulla base del quadro clinico del paziente e delle caratteristiche della lesione aneurismatica.

La procedura mininvasiva comporta l'inserimento di una *endoprotesi*, attraverso una piccola incisione a livello dell'inguine. L'endoprotesi è un dispositivo tubulare composto da una membrana flessibile, detta *graft*, fissata ad una struttura rigida detto *stent*. Il graft forma un nuovo condotto che protegge l'arteria malata dalla pressione arteriosa pulsatile.

La maggior parte degli innesti sono fatti di politetrafluoroetilene espanso (PTFE) o di poliestere (PET, Dacron), ma alcune eccezioni prevedono l'utilizzo di schiuma poliuretanica (per esempio il graft Quantum Lp della Cordis). Lo stent fornisce supporto strutturale sia all'innesto sia al segmento vascolare da trattare, e il materiale più utilizzato per realizzarlo è il Nitinol, una lega di nichel e titanio. Esistono comunque stent realizzati in acciaio inossidabile. Il fissaggio degli stent agli innesti può essere eseguito sia con processi termici o tramite suture di poliestere o polipropilene. Per garantire la radiopacità, alcuni dispositivi hanno dei marker radiopachi in platino, platino-iridio, tantalio e oro.

Il dispositivo viene posizionato grazie all'utilizzo di un *catetere di rilascio* (un sottile tubo di gomma che deve trasportare l'endoprotesi stessa) che viene rimosso al termine dell'intervento.

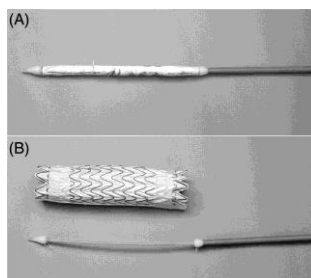
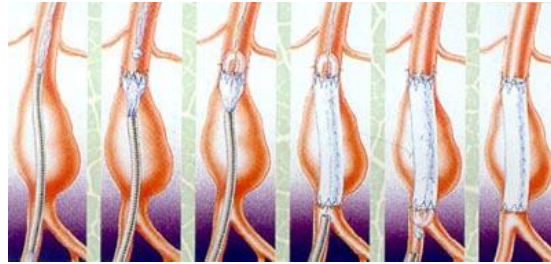


Figura 2.1. GoreTAG stent-graft. (A) stent-graft caricato sul catetere 18F di poliuretano; (B) Stent-graft espanso (base di nitinol ricoperta da membrana)

In *Figura 2.2* è illustrata la procedura semplificata di inserimento della protesi endovascolare all'interno dell'aneurisma aortico.

1. il catetere viene inserito in un'arteria della gamba in prossimità dell'inguine; il catetere di rilascio viene fatto scorrere all'interno dell'arteria fino a risalire in aorta;
2. grazie a guida fluoroscopica bidimensionale, il chirurgo dirige il catetere di rilascio contenente l'endoprotesi fino all'area interessata dall'aneurisma aortico addominale;

3. una volta raggiunta l'area da trattare, l'endoprotesi viene rilasciata in sede dal chirurgo e il catetere viene rimosso;
4. l'endoprotesi viene posizionata all'interno dell'aorta addominale per evitare la rottura dell'aneurisma.



*Figura 2.2. Schema di successione di impianto di protesi aortica per via femorale*

L'impianto di un'endoprotesi non richiede l'accesso chirurgico addominale, né la rimozione di un tratto dell'aorta. Tuttavia esiste un rischio ridotto, ma leggermente più elevato di quello associato a una riparazione a cielo aperto, di rottura dell'aneurisma a distanza di anni.

Altre possibili complicazioni associate all'impianto di una protesi endovascolare includono:

- perdite ematiche attorno al sito di impianto dell'endoprotesi;
- blocco del flusso ematico all'interno dell'endoprotesi;
- dislocamento (migrazione) dell'endoprotesi rispetto al sito di impianto originario;
- rottura dell'endoprotesi;
- infezione;
- rottura dell'aneurisma o lacerazione dell'aorta.

Per monitorare queste possibili complicazioni, il medico disporrà un programma di visite periodiche dopo l'intervento al quale sarà importante attenersi per garantire il corretto funzionamento dell'endoprotesi.

In tabella è riportata una classificazione degli stent-graft in base a diverse caratteristiche come la forma, il diametro, tecnica di posizionamento, ecc....

Tabella 2.1: Classificazione grafts

<b>CARATTERISTICHE</b>	<b>CLASSIFICAZIONE</b>
<b>Posizione</b>	<i>Toracica</i> <i>Addominale</i> <i>Periferica</i>
<b>Forma</b>	<i>Tubulare</i> <i>Biforcata</i> <i>Fenestrata (custom-made)</i>
<b>Diametro</b>	<i>Tapered (conico)</i> <i>Flared (svasato)</i> <i>Non Tapered</i>
<b>Tecnica di Posizionamento</b>	<i>Self-expanding</i> <i>Balloon inflated</i>
<b>Sistema di Rilascio</b>	<i>Expansion from end to end</i> <i>Expansion from middle to end</i>
<b>Ancoraggio</b>	<i>Forza radiale</i> <i>Con hooks e barbs</i>
<b>Modello Stent</b>	<i>Sinusoidal (wave shape)</i> <i>M-shaped</i> <i>Diamond</i> <i>Multiple rings</i> <i>Spiral winding</i>
<b>Fabbricazione Graft</b>	<i>Knitted (a maglia)</i> <i>Woven (tessuto)</i> <i>Extruded</i>

Le protesi per l'aorta addominale possono essere costituite da uno, due o tre pezzi a seconda del numero di componenti minimi da utilizzare per completare la procedura di esclusione dell'aneurisma.

Esistono endoprotesi *tubulari* per l'aorta toracica costituite da un pezzo principale cilindrico e possibili estensioni. Endoprotesi addominali e toraciche possono essere posizionate in segmenti di aorta da cui non originino vasi che irrorano gli organi principali altrimenti li andrebbero a chiudere.



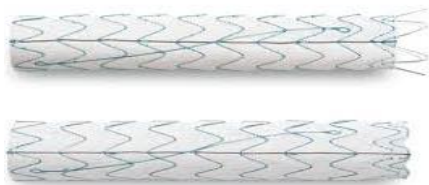


Figura 2.3. Endoprotesi toraciche della Bolton Mediacal. In alto Relay® Plus (con stent scoperto prossimale); in basso Relay NBS® Plus (con terminale prossimale ricoperto)

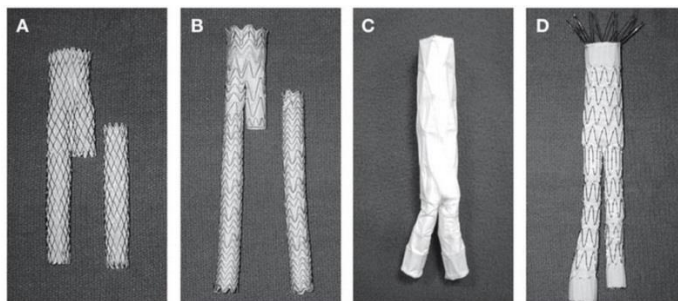


Figura 2.4. Diversi tipi di endoprotesi. (A) AneuRx® (Medtronic Inc); (B) Gore Excluder® (WL Gore & Associates Inc); (C) Powerlink® system (Endologix Inc); (D) Zenith® (Cook Inc)

### 2.1.1 Criticità legate all'impianto di endoprotesi

Con la tecnica EVAR si riescono a riparare diversi aneurismi addominali, tuttavia l'aneurisma dell'aorta può non avere una conformazione adeguata e può coinvolgere l'emergenza delle arterie viscerali che portano sangue al fegato, intestino, reni, milza, pancreas, ecc. Quando la lunghezza del sito di ancoraggio prossimale della protesi risulta non sufficientemente lunga da garantire un'adeguata tenuta della protesi, la riparazione endovascolare può essere considerata non idonea (30, 31).

Il principale fattore limitante per l'eleggibilità del paziente alla riparazione endovascolare è dunque la conveniente anatomia dell'aneurisma che permetta il giusto ancoraggio dello stent-graft. Un criterio per l'eleggibilità quindi può basarsi esclusivamente sulla

configurazione anatomica dell'aorta addominale interessata dall'aneurisma e dei sui rami, come riportato nella seguente tabella:

Tabella 2.2: Anatomia ideale per riparazione endovascolare

Neck diameter:	< 27 mm
Neck length:	> 10 mm
Neck angulation:	Minimal
Iliac diameter:	> 7 mm, < 22 mm
Iliac arteries:	Non-redundant, minimally ectatic, minimal tortuosity
Characteristics of AAA sac:	Aneurysm transverse diameter does not matter
	IMA: occluded
	Lumbar arteries: small or absent

Sebbene gli aneurismi aortici coinvolgono prevalentemente l'aorta nel segmento infra-renale, nella maggior parte dei casi il segmento iuxta-renale (sotto-renale) viene risparmiato dalla dilatazione. Per garantire un attaccamento prossimale sicuro e una lunga durata della riparazione, è necessario poter utilizzare un tratto di aorta sano.

Idealmente, il colletto prossimale dovrebbe avere una lunghezza di 10-15 mm. Inoltre, anche se si trovano lunghezza e diametro soddisfacenti, eventuali angolazioni del colletto rendono il posizionamento del dispositivo molto difficile.

Un altro aspetto importante riguarda le caratteristiche intraluminali del vaso: la presenza, ad esempio, di un trombo interposto tra la parete aortica e il dispositivo impedisce la completa apposizione dell'endoprotesi alla parete arteriosa, trasmette la pressione e la pulsazione nel sacco dell'aneurisma, favorendo la formazione di *endoleaks* (la persistenza di sangue all'interno del lume aneurismatico nonostante la presenza di una protesi) che possono compromettere un sito ideale di attaccamento al collo aortico prossimale (32, 33).

Una valutazione sui criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a riparazione dell'AAA con endoprotesi biforcate Zenith (Cook Medical) è stata condotta nel 2001 da *Stanley et. al* (34).

Nello studio sono state analizzate diverse complicazioni associate alla riparazione endovascolare, come la formazione di endoleaks, la migrazione dell'endoprotesi, l'attorcigliamento del dispositivo e il suo errato posizionamento. In particolare, è stato osservato che le dimensioni (lunghezza e diametro) e il contorno prossimale (forma e angolazione) del colletto sono importanti nello sviluppo di endoleaks.

- un colletto di lunghezza maggiore di 20 mm ha molto meno probabilità di produrre un endoleak prossimale rispetto a colletti più corti (ogni millimetro al di sotto di questa soglia aumenta il rischio di endoleaks);
- un diametro del colletto di 28 mm è la soglia oltre alla quale è associata la migrazione della protesi: all'aumentare del diametro dell'innesto, aumenta anche lo sforzo sul sito di attaccamento prossimale; studi che utilizzano fluidodinamica computazionale hanno dimostrato che la forza di trascinamento verso il basso su una protesi con diametro di 30 mm è 2 volte superiore a quella di un dispositivo di 24 mm di diametro (35).
- angolazioni del colletto superiori a 30° non aumentano il rischio di endoleak, e inoltre, se sono rispettati i limiti sulla lunghezza e sul diametro sopracitati, è possibile utilizzare una endoprotesi Zenith standard fino ad angolazioni di 60°.

Per poter trattare un aneurisma anche in quei pazienti che presentano un'anatomia complessa (come aorta molto tortuosa o aneurismi con colletto corto) sono state sviluppate nuove endoprotesi estremamente versatili. Esistono infatti endoprotesi dette *fenestrate* e *branched* (ramificate) che possono ricoprire segmenti dell'aorta da cui emergono i vasi che irrorano gli organi poiché posseggono aperture attraverso le quali inserire delle prolunghie che permettono il passaggio di sangue.

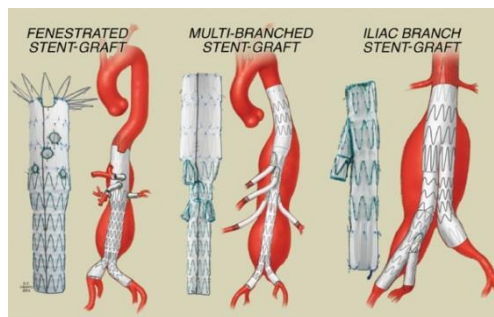


Figura 2.5: Esempi di endoprotesi fenestrate e branched

## 2.2 ENDOPROTESI FENESTRATE

Una delle principali spinte per lo sviluppo di endoprotesi fenestrate è stata la necessità di trattare aneurismi aortici con colletti infra-renali corti e di poter collegare l'aorta toracica con l'aorta sotto-renale mantenendo la perfusione dei vasi viscerali e renali che si originano da essa.

Le attuali endoprotesi fenestrate sono dei dispositivi “*custom*”, ovvero personalizzati, in quanto progettati ad hoc per l'anatomia specifica del paziente, sulla base delle informazioni ricavate dalle immagini radiologiche 3D pre-operatorie. Da queste immagini infatti viene studiata in dettaglio l'anatomia del paziente eseguendo delle precise misurazioni così da realizzare le aperture nell'endoprotesi in corrispondenza dei vasi che si diramano dall'aorta. La fenestrazione aumenta la difficoltà tecnica della procedura di impianto dell'endoprotesi e richiede una notevole abilità del chirurgo nel guidare e posizionare il catetere di rilascio nella zona corretta. Le protesi standard hanno una simmetria cilindrica, e per il rilascio è importante verificare il loro posizionamento lungo l'asse longitudinale, mentre l'orientamento, ovvero la rotazione intorno al loro asse, risulta ininfluenza. Per posizionare correttamente le protesi fenestrate invece è necessario allineare perfettamente i fori

dell'endoprotesi con gli osti dei vasi viscerali e questo richiede una verifica non solo dell'allineamento in direzione longitudinale ma anche il controllo della rotazione. Tutto ciò è molto difficile da realizzare con guida bidimensionale.

Per facilitare tale procedura di posizionamento, le fenestrate vengono rese in qualche modo visibili, generalmente con marker radiopachi.

In un continuo sforzo per superare alcuni dei problemi più volte citati, diversi autori hanno condotto esperienza con stent-grafts fenestrati in questi ultimi anni (36-41).

I primi incoraggianti risultati sull'utilizzo di endoprotesi fenestate per preservare i rami viscerali nella riparazione di AAA sono stati mostrati nello studio di *Park et al.* nel 1996 (36).

Tale studio ha dimostrato per la prima volta che uno stent-graft può essere utilizzato in pazienti che presentano criticità nell'anatomia, purché sia fenestrato. Gli stent-grafts utilizzati in tale lavoro sono stati assemblati a mano a partire da stents auto-espandibili di tipo Gianturco, composti da un filo d'acciaio inossidabile di 0,35 mm di spessore e da una copertura con PTFE; l'estremità prossimale della parete laterale sinistra della protesi è stata marcata con dei riferimenti radiopachi per ottenere un posizionamento corretto. La fenestrazione, ovvero un foro laterale in corrispondenza dei vasi di cui va garantita la perfusione di sangue è stata eseguita dopo lo studio delle immagini del paziente ottenute tramite CT angiografica.

Anche gli studi *in vitro* e *in vivo* (su cani) eseguiti da *Browne et al.* hanno previsto l'utilizzo di stents di tipo Gianturco ricoperti con Dacron e fenestrati per preservare il flusso sanguigno renale e viscerale; i fori sono stati marcati con 4 pallini radiopachi (37).

Variazioni della tecnica di posizionamento di endoprotesi fenestate utilizzata da Browne sono state presentate nel lavoro di *Stanley et al.* nel 2001 (40).



Figura 2.6: Esempi di Stent-graft fenestrati

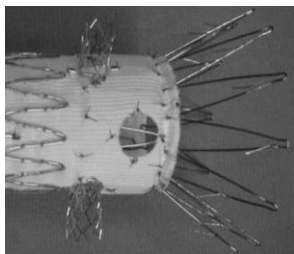
Un approccio promettente è stato esaminato in un modello canino da *Wisselink et al.*; in esperimenti su animali, le fenestrazioni sono state create nei principali stent-graft attraverso anelli di metallo cuciti su fori laterali attraverso i quali vengono fatti passare degli innesti supplementari nelle arterie renali. Per allineare i fori ai corrispondenti orifizi delle arterie renali, sono stati utilizzati punti di riferimento ossei, roadmapping e immagini ecografiche a sezione trasversale (38).

Per escludere uno pseudoaneurisma in una paziente di 55 anni, mantenendo il flusso nelle arterie celiaca e mesenterica superiore, *Kinney et al.* hanno utilizzato un'endoprotesi costituita da stent Gianturco e ricoperta da un graft di PTFE. L'endoprotesi è stata incisa per creare la fenestrazione e i bordi dell'apertura sono stati suturati alle maglie dello stent metallico; anelli coronarici sono stati cuciti al margine della protesi in modo che la fenestrazione possa essere identificata fluoroscopicamente (39).

Il posizionamento preciso di una fenestrazione sopra l'orifizio di un vaso "target" è fattibile, ma il mantenimento della posizione a lungo termine dipende da come è stata fissata la protesi.

*Anderson et al.* hanno sviluppato endoprotesi multi-fenestrate utilizzando segmenti aortici sopra- e sotto-renali per l'ancoraggio del dispositivo in pazienti con un colletto corto. Nello studio sono descritti dei metodi per incorporare degli innesti per le arterie renali e viscerali

nell'endoprotesi attraverso l'allineamento di fenestrate con l'ostio dei vasi interessati, in modo da mantenere la pervietà, garantire una soddisfacente tenuta ed evitare la migrazione dell'endoprotesi dopo l'impianto (41).



*Figura 2.7: Stent-graft multi-fenestrato e con gli stent Palmaz P204 modificati posizionati in corrispondenza delle fenestrazioni per il fissaggio renale. Notare i marker radiopachi posti intorno a ogni fenestratura*

Nonostante i risultati positivi di tutte questi lavori, è possibile incorrere in complicazioni quando vengono utilizzati stent-graft fenestrati, come un'incompleta esclusione dell'aneurisma dovuta a perdite attraverso la finestra laterale, un'occlusione accidentale dei principali rami a causa di mal posizionamento oppure la migrazione dello stent-graft.

### ***2.2.1 Fenestrazione In-Situ***

Dato che le endoprotesi fenestate sono dispositivi personalizzati che richiedono una pianificazione avanzata e accurata, la loro progettazione prevede settimane o mesi e un costo associato abbastanza elevato. Inoltre il posizionamento del dispositivo richiede che le fenestrate pianificate siano accuratamente allineate con gli osti dei vasi prima che l'impianto sia completamente rilasciato, e questo spesso allunga i tempi della procedura interventistica. Per eliminare i ritardi intrinseci nel processo di fabbricazione e superare il problema dell'occlusione accidentale dei rami laterali dell'aorta, una soluzione è quella di

effettuare, con una tecnica percutanea, una *fenestrazione in-situ* intraoperatoria, che consente di modificare in vivo i dispositivi una volta impiantati.

Per ripristinare il flusso nei vasi ostruiti, la fenestrazione in-situ può essere compiuta in due modalità:

- ✓ *Fenestrazione Retrograda*: è necessario disporre di un accesso al vaso occluso per creare il foro dalla parete esterna verso il lume dell'endoprotesi. È una tecnica che richiede l'allineamento dell'orifizio del vaso target con l'endoprotesi, una fenestrazione del tessuto dell'innesto, la dilatazione della fenestrazione, e il posizionamento di uno stent espandibile a palloncino nel vaso target attraverso l'apertura creata nell'endoprotesi;
- ✓ *Fenestrazione Anterograda*: il foro viene creato dall'interno del lume della protesi in corrispondenza del vaso occluso. La procedura è più complicata in quanto è difficile creare una fenestrazione dall'interno dello stent-graft ed essere sicuri che questa sia allineata con l'ostio del vaso target.

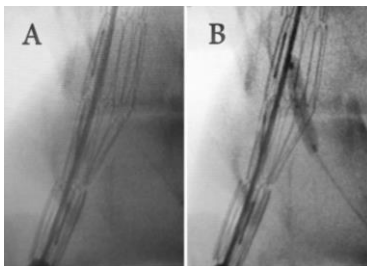
In questo modo si rende possibile l'uso di un "*graft universale*" invece di aspettare di dispositivi su misura, con una conseguente riduzione dei costi e dei tempi di attesa. Ciò fa aumentare la percentuale di pazienti che possono essere sottoposti alla riparazione dell'aneurisma. La tecnica di fenestrazione in-situ è stata studiata in diverse varianti, sia in studi sperimentali che clinici.

### 2.2.1.1 Fenestrazione Retrograda

*McWilliams et al.* per primi hanno descritto la fenestrazione in-situ retrograda di un'endoprotesi Zenith attraverso le arterie renali e iliache in un modello canino



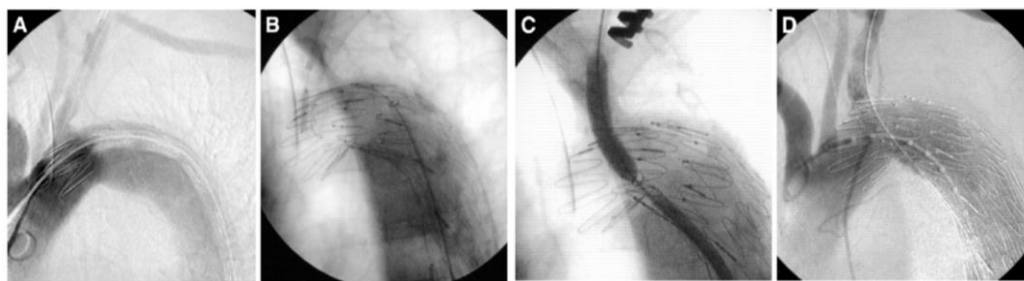
sperimentale. La protesi è stata forata utilizzando l'estremità rigida di un filo guida 0,014 pollici (stabilizzato da un palloncino) all'interno del vaso target. Con di un ago di 20 G, fatto scorrere sul filo guida, è stato allargato il foro; successivamente è stato utilizzato un cutting balloon per creare una fenestrazione delle dimensioni giuste per l'inserimento di uno stent (42).



*Figura 2.8: (A) Il graft è stato perforato con la parte finale di un filo guida coronarico dalla iliaca sinistra. La punta del filo è ora all'interno del lume dell'innesto. (B) Un cutting balloon è gonfiato per allargare il foro*

La terapia endovascolare degli aneurismi che coinvolgono l'arco aortico e l'aorta toracica (*TEVAR: Riparazione Endovascolare di Aorta Toracica*) è limitata dalla necessità di mantenere la perfusione nei tronchi sovra-aortici. Ad esempio, l'arteria succlavia sinistra (5), può essere occlusa per estendere la zona di tenuta prossimale di un'endoprotesi toracica, o per consentire l'ancoraggio dell'innesto in una posizione relativamente dritta dell'arco, oppure ancora per facilitare la capacità emostatica dell'innesto. Anche se in passato l'occlusione di questa arteria era considerata un'operazione di routine, recenti studi suggeriscono che per ridurre al minimo il rischio di complicanze neurologiche, deve essere preservato il flusso sanguigno attraverso di essa. Dopo il posizionamento di uno stent-graft toracico, la perfusione cerebrale viene mantenuta con un bypass cardio-polmonare extracorporeo collegato alle arterie carotidee e la vena femorale. Tale bypass risulta dunque invasivo e la una circolazione del sangue extracorporea fa aumentare i tempi della procedura.

Diversi autori hanno descritto tecniche per la riparazione endovascolare dell'arco aortico che garantiscono la pervietà dell'LSA e la perfusione cerebrale: una volta posizionata l'endoprotesi toracica, le fenestrazioni vengono eseguite dalle diramazioni dell'arco aortico. Nel primo caso clinico pubblicato da *McWilliams* (43), è stata ottenuta una fenestrazione retrograda in-situ di uno stent-graft toracico che occludeva la LSA. Con un'incisione sopra-clavicolare sinistra è stata esposta la LSA attraverso la quale la protesi è stata perforata in modo analogo descritto nel lavoro precedente (prima con un filo guida, dopo con un ago e successivamente il foro è stato dilatato con un cutting balloon). Nel lavoro è messa in evidenza l'importanza di non creare la fenestrazione vicino all'apice delle maglie dello stent, che potrebbero causare la compressione estrinseca dello stent-graft e provocare stenosi e trombosi.



*Figura 2.9: (A) Una guaina è stata inserita nell'LSA. La protesi toracica è parzialmente posizionata. (B) Il tessuto dello stent-graft viene tagliato con un cutting balloon. (C) Uno stent-graft Jomed viene gonfiato attraverso la fenestrazione. (D) L'angiografia completa mostra il flusso anterogrado nell'LSA e nessun endoleak.*

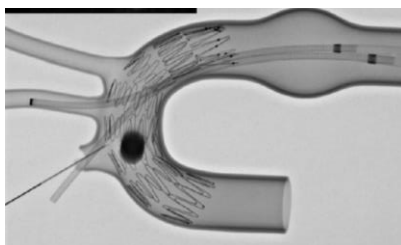
Nel 2009, *Sonesson et al.* hanno descritto la sostituzione totale di arco aortico attraverso tecnica endovascolare utilizzando la fenestrazione in-situ di una endoprotesi toracica. Le fenestrazioni sono state effettuate attraverso guaine situate nelle arterie carotidi comuni utilizzando aghi 20-G ed impiego di stent con palloncino espandibile (44).

Già nell'anno precedente, in uno studio sperimentale condotto da *Numan et al.* (45), è stata valutata la fattibilità della tecnica endovascolare per la completa riparazione dell'arco

aortico con fenestrazione in-situ retrograda utilizzando simultaneamente un supporto per la circolazione cerebrale per diminuire i possibili danni neurologici.

Invece di posizionare un palloncino nell'ostio della LSA, e pungere l'innesto con l'estremità posteriore di un filo guida, come precedentemente descritto, nello studio di *Manning et al.* (46) si è cercato di utilizzare una guaina rigida per dirigere un ago nella protesi. Inoltre, lo stent-graft è stato completamente posizionato solo dopo il completamento della fenestrazione in-situ, mantenendo la perfusione alla LSA in ogni momento.

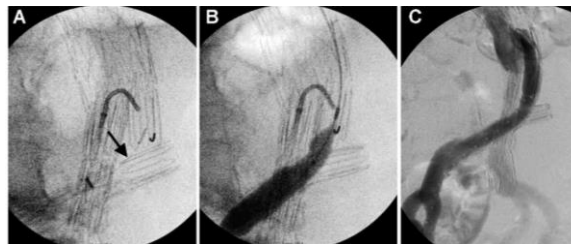
In prove di laboratorio eseguite da *Sonesson* (47), sono stati utilizzati temporanei introduttori 10F che forniscono un sufficiente flusso cerebrale durante la procedura di fenestrazione in-situ di endoprotesi posizionata nell'arco aortico. Ciò ha permesso sostanzialmente di minimizzare il tempo della procedura che, essendo meno invasiva, non necessita dell'utilizzo di un bypass con circolazione extracorporea.



*Figura 2.10: Gli introduttori vengono inseriti nell'arterie anonima e carotide, lo stent toracico viene posizionato, e l'ago è in posizione per la prima fenestrazione.*

Una delle complicazioni che possono insorgere durante una procedura EVAR è la formazione di endoleak dovuti alla separazione dei componenti di uno stent-graft. Aneurismi con questo tipo di endoleak sono a rischio di rottura e quindi richiedono una riparazione urgente: tipicamente la riparazione consiste nel posizionare un ulteriore stent-graft che fa ricongiungere il componente che si è staccato al corpo principale dell'endoprotesi. La separazione dei componenti può comportare lo spostamento relativo tra

le due parti; può accadere, come nel caso riportato da *Kassavin et al.* (48), che il componente disconnesso vada ad occludere l'ostio del corpo principale stent-graft, bloccando tutte le tecniche endovascolari convenzionali per attraversare l'innesto. Per superare il problema, è stato fenestrato il componente che occludeva con un ago endoscopico. In questo lavoro, viene dimostrato che la tecnica di fenestrazione in-situ non solo facilita la riparazione di un aneurisma aortico, preservando le arterie viscerali che sono inavvertitamente coperte, ma permette di gestire complicazioni dovute alla formazione di endoleak.



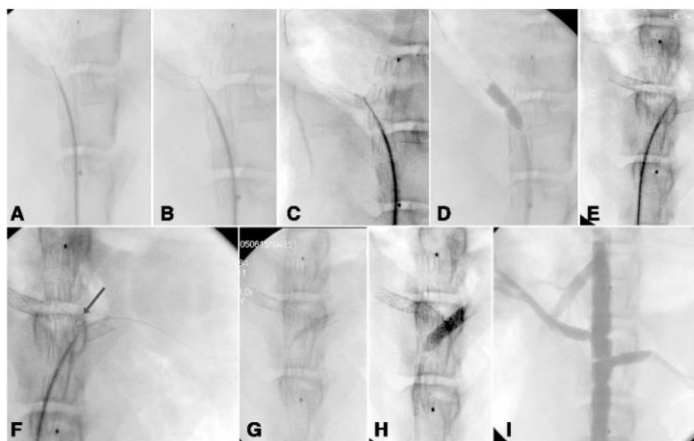
*Figura 2.11. (A) La fluoroscopia mostra la fenestrazione della parte caudale del ramo destro dell'iliaca e il passaggio del filo guida e del balloon catheter. (B) Il palloncino viene gonfiato. (C) La DSA completa mostra il ripristino del flusso nell'arteria iliaca.*

### 2.2.1.2 Fenestrazione Anterograda

La fenestrazione in-situ di endoprotesi può essere effettuata in altri distretti anatomici: la tecnica descritta da McWilliams richiede l'accesso percutaneo al vaso target, che nel caso dell'LSA è facile da ottenere, ma diventa più problematico in altri siti, come nel caso delle arterie renali. Le arterie renali e mesenteriche infatti non possono essere raggiunte facilmente senza laparotomia, per cui la fenestrazione anterograda sarebbe un metodo ideale per preservare la pervietà.

In un esperimento in vivo su cani, *Tse et al.* (49) hanno dimostrato con successo la fattibilità di una fenestrazione in-situ anterograda di endoprotesi addominali per preservare il flusso nelle arterie renali. Per perforare dall'interno l'endoprotesi sono stati utilizzati un ago

Brockenbrough in combinazione con un dilatatore e una guaina Mullins; prima della deposizione della protesi, nelle arterie renali sono stati inseriti degli stent per permettere la loro visualizzazione durante la fluoroscopia. Una volta forata la protesi con l'ago, un filo guida è stato fatto avanzare attraverso il foro nell'arteria renale e sono stati utilizzati dei palloncini per dilatare ulteriormente il foro. In questo caso non sono stati utilizzati cutting balloon.



*Figura 2.12: Fenestrazione in-situ con un ago Brockenbrough (esperimento 2). (A) La prima perforazione coinvolge la porzione superiore e prossimale dell'arteria renale destra. (B-D) Perforazione con posizionamento intraluminale dell'ago, e cateterizzazione dell'arteria renale destra con un filo guida 0,014" seguita da angioplastica e stenting della fenestratura. (E) Primo tentativo non riuscito di perforazione che coinvolge le porzioni superiore e prossimale dell'arteria renale sinistra. (F) Secondo tentativo riuscito. (I) Angiogramma completo dopo stenting bilaterale delle due fenestrature.*

Anche se la procedura è risultata possibile con questo approccio, le principali limitazioni sono state la difficoltà nell'ottenere la netta perforazione del tessuto della protesi, la inadeguata guida per la fenestrazione, la frattura dello stent durante il follow-up a causa della forza meccanica indotta dai puntoni metallici dell'endoprotesi stent e anche l'inserimento preliminare di stent nelle renali per facilitare la guida fluoroscopica. Per superare questi vincoli, nel 2010, *Tse et al.* (51) hanno valutato la possibilità di utilizzare una sonda a radiofrequenza (5) per fare fenestrazione anterograda in stent-graft.

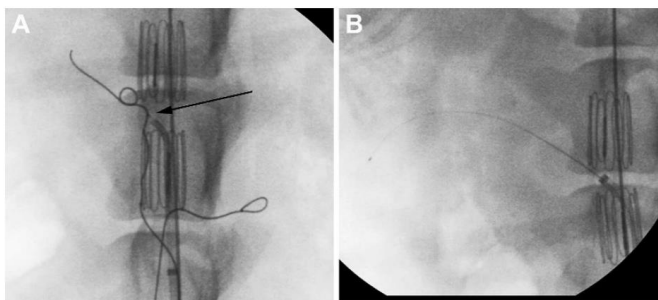


Figura 2.13: (A) Posizionamento della sonda RF rispetto all'origine dell'arteria renale destra per la fenestrazione (freccia). (B) Fenestrazione riuscita.

Il foro ottenuto con la sonda RF è stato ottenuto più facilmente e con meno sforzo rispetto all'esperienza. Di contro, la sonda RF risulta più difficile da controllare, essendo troppo rigida per consentire una cateterizzazione sicura dell'arteria renale, e gli autori suggeriscono di trovare una soluzione per avere una sonda più soft o in combinazione con un catetere guida con migliorata manovrabilità e torqueability per facilitare la cateterizzazione dell'arteria renale.

Nel 2009, *Riga et al.* (52) hanno pubblicato la loro esperienza di fenestrazione in-situ con il braccio robotico Sensei (Hansel Medical) combinato con il loro catetere steerable Artisan. Nei loro esperimenti, sono state eseguite perforazioni di graft con un ago diatermico di 20-G che consentivano il passaggio di un filo guida di 0,014 pollici. Gli autori hanno dichiarato di aver ottenuto un solo successo tecnico in un modello suino, dopo una serie di test in-vitro e in-vivo.

Il primo caso di fenestrazione in-situ anterograda in ambiente clinico pubblicato è quello di *Wheatley* (53) in cui viene descritta tale procedura che è stata scelta per preservare il flusso nell'arteria iliaca interna coperta inavvertitamente da un'endoprotesi impiegata per la riparazione di un aneurisma che coinvolge la biforcazione aortica.



Figura 2.14: (A) L'angiogramma mostra l'occlusione dell'arteria iliaca interna sinistra di un innesto endoluminare Excluder (freccia). (B) Dopo la riuscita della fenestrazione in situ, l'angiogramma mostra il ripristino del flusso (freccia).

### 2.2.2 Fenestrazione In-Situ Laser

I vincoli imposti dall'anatomia dei pazienti possono precludere opzioni endovascolari o richiedere la copertura del foro dell'LSA per ottenere un'adeguata lunghezza del collo per l'ancoraggio corretto di un'endoprotesi. Questa pratica, come già detto, è associata ad un aumentato rischio di disturbi neurologici. La fenestrazione in-situ di endoprotesi può fornire un mezzo per il trattamento di questi pazienti senza sacrificare la LSA, eliminando la necessità di operazioni chirurgiche aperte per la sua rivascolarizzazione.

La *fenestrazione in-situ laser* può fornire un mezzo per estendere la tecnologia di endografting ad un maggior numero di pazienti, eliminando la necessità di un'importante pianificazione preoperatoria, utilizza un'endoprotesi universale, e riducendo il rischio di morbidità neurologica.

Nel lavoro di *Murphy et al.* (54) viene impiegato un laser per fenestrare, in modo retrogrado, una protesi toracica. In particolare, un catetere per ablazione laser (*Turbo Elite Laser Catheter, Spectranetics*) viene fatto avanzare attraverso un introduttore inserito nell'LSA e posizionato contro la parete della protesi (endoprotesi Talent, poliestere). Il laser va a creare

un foro adeguato che permette il passaggio di palloni e stent attraverso la fenestrazione. La procedura richiede solo una minima pianificazione preoperatoria ed è stata ben tollerata dal paziente, senza rivelare conseguenze neurologiche o endoleak agli esami di follow-up.

La fattibilità della fenestrazione laser in-situ per preservare l'LSA viene confermata nel lavoro di *Ahanchi et al.* (55), in cui lo stesso tipo di catetere laser dello studio di Murphy è stato utilizzato per fenestrare con successo una protesi toracica in Dacron. Per creare il foro, l'energia del laser è stata applicata in combinazione con una leggera pressione del laser a contatto con la parete del graft per un tempo da 3 a 5 secondi.

Nel 2013, la fenestrazione laser retrograda attraverso l'accesso brachiale è stata eseguita con successo da *Redlinger et al.* (56).

Recentemente, *Lin et al.* (57) hanno eseguito, in vitro e in soluzione fisiologica, fenestrazioni laser su tre tipi di stent toracico: *Cook Zenith TX2* (stent in acciaio inox e graft con multifilamento intrecciato), *Medtronic Valiant* (stent in nitinol e graft con monofilamento intrecciato), e *Vascutek Anaconda* (stent in nitinol e graft con multifilamento intrecciato). Ciascun dispositivo ha mostrato un diverso grado di sfilacciamento o di strappo. Il tessuto monofilamento della protesi Valiant si è strappato in due direzioni, mentre l'intreccio multifilamento degli altri due dispositivi si è sfilacciato.

L'utilizzo della tecnologia laser fornisce un metodo rapido e riproducibile per fenestrare, e rappresenta un modo relativamente semplice per modificare intraoperativamente un'endoprotesi, creando una fenestrazione pulita.

L'integrità complessiva del dispositivo dopo qualsiasi tipo di fenestrazione deve comunque essere sempre valutata.



### 2.2.3 Procedura innovativa: Fenestrazione In-Situ

#### Laser guidata con Piattaforma Elettromagnetica

La diffusione della procedura di fenestrazione in-situ è attualmente limitata dall'assenza di un metodo sicuro per forare la protesi e dalla difficoltà nell'identificare il corretto sito di fenestrazione: dopo l'inserimento dell'endoprotesi, le arterie collaterali in corrispondenza dell'aneurisma sono occluse e non possono essere più visualizzate in angiografia poiché è interrotto il flusso di mezzo di contrasto al loro interno.

Il presente progetto risolverà tali problematiche attraverso lo sviluppo di uno strumento laser sensorizzato per forare la protesi e di un navigatore che mostra la posizione di tale strumento all'interno di un modello 3D dell'aorta, acquisito prima del rilascio della protesi, dove è chiaramente identificabile il corretto sito di fenestrazione.

Per la procedura di fenestrazione in-situ laser proposta in questo lavoro di tesi è stata scelto come sistema di navigazione la piattaforma sviluppata dal Centro di Ricerca EndoCAS.

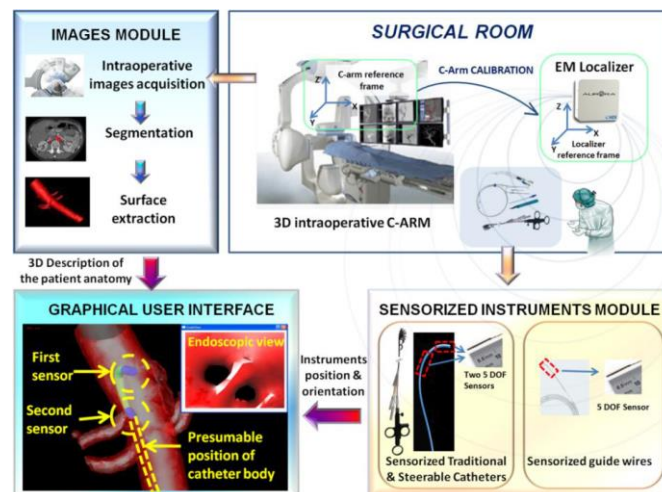


Figura 2.15. Rappresentazione schematica dell'architettura del navigatore EndoCas

Tale sistema si basa sull'elaborazione di immagini mediche per estrarre un modello vascolare 3D del paziente e sulla localizzazione elettromagnetica in tempo reale degli strumenti endovascolari. Nello specifico si utilizzano sensori elettromagnetici a 5 gdl opportunamente calibrati e utilizzati per il monitoraggio in tempo reale della posizione e l'orientamento dei cateteri endovascolari e dei fili guida, mentre un C-Arm 3D viene utilizzato per acquisire, intraoperativamente, il modello 3D dell'anatomia del paziente, in modo da garantire una corrispondenza precisa tra le immagini volumetriche e l'anatomia. L'acquisizione del dataset 3D poco prima dell'intervento permette anche di ridurre l'errore di registrazione, comune nei sistemi di navigazione tradizionali, tra le immagini pre-operatorie (acquisite diversi giorni prima dell'intervento) e le informazioni intra-operatorie.

L'utilizzo di tale navigatore elettromagnetico risulta vantaggioso in quanto facilita l'esecuzione di procedure endovascolari e permette di superare gli inconvenienti legati alla guida in modalità fluoroscopica. Con un'immagine fluoroscopica 2D si può visualizzare solo l'anatomia del paziente da un unico punto di vista, e la visualizzazione vascolare in una direzione diversa richiede un'altra iniezione del mezzo di contrasto e una maggiore esposizione a raggi x. Il sistema di navigazione EndoCas propone al chirurgo una scena 3D che mostra la relazione spaziale tra gli strumenti chirurgici e i vasi, permettendogli di recuperare l'orientamento spaziale, fornendo una migliore conoscenza di come gestire un catetere per raggiungere il punto desiderato all'interno dell'albero vascolare, nel nostro caso gli osti delle arterie renali.

L'idea è quella di ricorrere ad un catetere ed una fibra laser, opportunamente sensorizzati, insieme alla ricostruzione 3D dell'anatomia del paziente per eseguire la fenestrazione dell'endoprotesi esattamente in corrispondenza del centro dell'ostio occluso.

L'utilizzo di tale navigatore elettromagnetico risulta vantaggioso in quanto facilita l'esecuzione di procedure endovascolari e permette di superare gli inconvenienti legati alla guida in modalità fluoroscopica. Con un'immagine fluoroscopica 2D si può visualizzare solo l'anatomia del paziente da un unico punto di vista, e la visualizzazione vascolare in una direzione diversa richiede un'altra iniezione del mezzo di contrasto e una maggiore esposizione a raggi x. Il sistema di navigazione EndoCas propone al chirurgo una scena 3D che mostra la relazione spaziale tra gli strumenti chirurgici e i vasi, permettendogli di recuperare l'orientamento spaziale, fornendo una migliore conoscenza di come gestire un catetere per raggiungere il punto desiderato all'interno dell'albero vascolare.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di trovare delle soluzioni per la progettazione di un catetere endovascolare da utilizzare come guida per un sistema laser da utilizzare per fenestrare un'endoprotesi.

Tuttavia, prima di stilare una lista delle caratteristiche e delle proprietà che tale dispositivo deve possedere, è stato necessario consultare dei clinici esperti nella chirurgia endovascolare per stabilire quali dovessero essere le fasi di un intervento chirurgico di inserimento e fenestrazione in-situ di un'endoprotesi universale. Il confronto con i clinici ha quindi portato alla definizione dei seguenti step:

- I. *Acquisizione intraoperatoria di Dataset 3D*: tramite C-Arm rotazionale;
- II. *Incannulazione arterie renali mediante fili guida sensorizzati (in Figura 2.16 RIFdx e RIFsx)*: tramite sistema di navigazione EM. I fili guida rimangono in sede sino alla fine della procedura; permettono di ricavare un modello dinamico dello spostamento delle renali dovuto alla respirazione;

- III. *Inserimento e rilascio endoprotesi "universale":* tramite catetere di rilascio, in fluoroscopia (in futuro tramite guida EM);
- IV. *Procedura di fenestrazione in-situ laser:* sistema composto da catetere guida e dispositivo laser entrambi sensorizzati;
- V. *Dilatazione foro:* tramite fluoroscopia;
- VI. *Rimozione di RIFdx e RIFsx.*

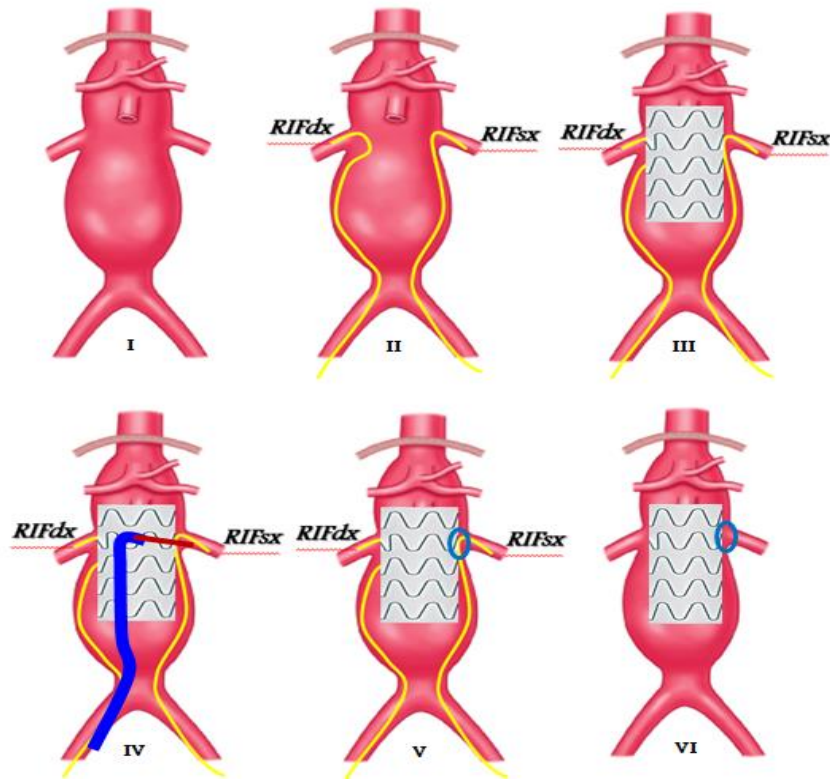


Figura 2.16. Procedura di posizionamento di un'endoprotesi universale e sua fenestrazione in-situ laser

Il sistema laser utilizzato è un dispositivo in via di sviluppo fornito dall'IFAC (Istituto di Fisica Applicata, CNR di Firenze ).

### ***3. PROGETTAZIONE CATETERE PER FENESTRAZIONE LASER IN-SITU***

*In questo capitolo vengono tracciate inizialmente le caratteristiche generali, quali aspetti biologici, chimici, fisici e meccanici, da prendere in considerazione durante la progettazione di un catetere endovascolare. Segue una descrizione più dettagliata relativa alle proprietà peculiari per un catetere da utilizzare per la procedura di fenestrazione proposta, definite in base ad un confronto con personale clinico. Tali caratteristiche sono quindi tradotte in specifiche tecniche e impiegate per la definizione di diverse soluzioni progettuali. Tali soluzioni saranno testate e validate qualitativamente da chirurghi come descritto nel capitolo successivo.*

#### **3.1 CATETERI ENDOVASCOLARI: CONSIDERAZIONI GENERALI**

I cateteri vascolari sono dispositivi che entrano in contatto con il sangue e l'endotelio vascolare e con altri tessuti del corpo come la pelle e il tessuto connettivo. Gli impianti intravascolari vengono rapidamente rivestiti da un *biofilm* derivante dal sangue circolante. Il biofilm diventa un substrato per la trombosi e la colonizzazione microbica. La natura del materiale con cui è realizzato il catetere influenza quindi la qualità e la quantità di biofilm che si forma. Inoltre i cateteri devono presentare compatibilità con i composti chimici o

solventi somministrati durante gli interventi. Altre importanti proprietà sono la resistenza e la durata del catetere.

Molteplici sono le proprietà chimiche, fisiche e biologiche necessarie per la progettazione ottimale del catetere vascolare e la sua costruzione (elencate in *Tabella 3.1*). Dunque, non è sorprendente che solo pochi materiali, presenti in natura e/o sintetici, si sono rivelati adatti per la costruzione di cateteri vascolari. Inoltre, non esiste un unico materiale che può essere utilizzato per tutto e ciò comporta una selezione dei materiali a seconda dell'applicazione.

Ad esempio, i cateteri flessibili possono ridurre il danno endoteliale che può portare a trombosi, ma sono più difficili da inserire; i rivestimenti superficiali che modificano le proprietà di cateteri, come trombogenicità, coefficiente di attrito o proprietà antimicrobiche, sono importanti, ma bisogna sempre tener conto che tali rivestimenti possono essere biologicamente attivi. Anche la forma della punta del catetere può svolgere un ruolo significativo nel ridurre il trauma endoteliale. Molti cateteri disponibili in commercio hanno una punta arrotondata che risulta essere meno traumatica.

I cateteri possono essere utilizzati anche come guida per facilitare il passaggio di un catetere più piccolo o un dispositivo endovascolare attraverso una regione tortuosa all'interno del sistema vascolare del paziente. Sono fabbricati con un materiale di rinforzo esterno in modo che supporti il passaggio di tool endovascolari.

I cateteri guida sono generalmente composte da 3 strati, come mostrati in *Figura 6.4*, in cui lo strato esterno è generalmente realizzato in nylon e lo strato intermedio è costituito da una matrice metallica per avere sufficiente rigidità e capacità di trasmettere le forze rotazionali impresse dai movimenti dell'operatore fino all'estremità della guida. Infine il rivestimento interno è solitamente in Teflon per rendere il passaggio di dispositivi senza attrito.

<p><b>PROPRIETÀ BIOLOGICHE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non irritante/non provoca una minima risposta infiammatoria</li> <li>• Non cancerogeno/bassa tendenza a causare neoplasie</li> <li>• Non trombogenico/bassa tendenza a causare la coagulazione del sangue</li> <li>• Non tossico</li> <li>• Resistente all'adesione microbica</li> <li>• Resistente alla deposizione del biofilm</li> </ul>
<p><b>PROPRIETÀ CHIMICHE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assenza di additivi lisciviabili (ad esempio, catalizzatori e plastificanti)</li> <li>• Stabile durante lo stoccaggio</li> <li>• Stabile su sterilizzazione chimica</li> <li>• Non biodegradabili</li> <li>• Possibilità di assemblare materiali diversi</li> <li>• Accetta rivestimenti superficiali (ad esempio idrogel, antitrombotico, antibatterico)</li> <li>• Compatibilità con composti chimici e solventi (assenza di assorbimento e reazione chimica)</li> </ul>
<p><b>PROPRIETÀ FISICHE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilità subire metodi di sterilizzazione fisici (ad esempio calore, vapore, irraggiamento)</li> <li>• Facilità di fabbricazione (ad esempio, formazione con calore o saldatura)</li> <li>• Non-permeabilità (acqua, gas, solventi)</li> <li>• Radiopacità</li> </ul>
<p><b>PROPRIETÀ MECCANICHE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flexibility (capacità del catetere di curvarsi ed avanzare in un percorso tortuoso)</li> <li>• Pushability (possibilità di spingere il catetere all'interno del sistema vascolare)</li> <li>• Torqueability (possibilità di ruotare la punta applicando una rotazione nella porzione prossimale)</li> <li>• Resistenza al kinking</li> <li>• Basso coefficiente di attrito</li> </ul>

Tabella 3.1: Proprietà biologiche, chimiche, fisiche e meccaniche di un catetere endovascolare

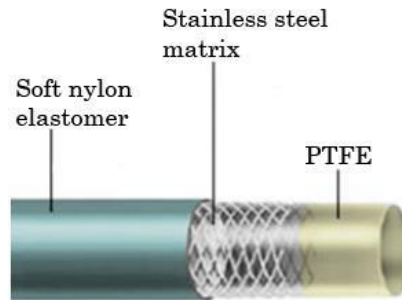


Figura 3.1. Esempio di struttura di un catetere guida

I materiali utilizzati per la realizzazione di cateteri presentano vantaggi e svantaggi e spesso la scelta del materiale dipende dall'applicazione. Generalmente sia il poliuretano sia il silicone sono biocompatibili e sono considerati una buona scelta per cateterismo a lungo termine. Nei casi di incompatibilità sia con poliuretano che con silicone, si rende necessario l'uso di materiali come polietilene, Teflon e PVC.

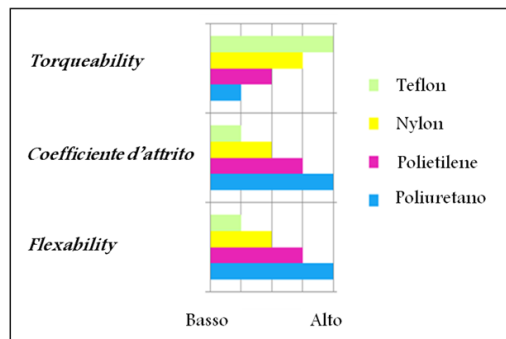


Figura 3.2. Alcune importanti caratteristiche in relazione con 4 materiali utilizzati per la costruzione di cateteri

Il *polietilene* combina una ragionevole torqueability con bassa resistenza all'attrito. Solfato di bario, tungsteno o sali di piombo sono di solito impiegati per migliorare la visibilità fluoroscopica.

Il *nylon* è un materiale termoplastico ad alta resistenza alla trazione. Esso consente la realizzazione di cateteri a parete sottile che può sopportare alte pressioni e alte pressioni di infusione. Per queste ragioni è il materiale più utilizzato per tutti i cateteri diagnostici.



Il *teflon* (*politetrafluoroetilene* o *PTFE*), un fluoro polimero sintetico, è un materiale estremamente inerte, caratterizzato da un bassissimo coefficiente di attrito. Nella forma estrusa è rigido, ha buona memoria, alta resistenza alla trazione. A causa della sua rigidità non può essere utilizzato per realizzare la maggior parte dei cateteri, ma la sua semplicità di controllo e bassissimo coefficiente di attrito rendono un ottimo candidato per fabbricare guaine e dilatatori.

Il *poliuretano* (*PU*), può essere sia termoplastico o termoindurente, presenta diverse varianti sia nella forma che nelle proprietà fisiche e meccaniche, da solidi rigidi a mescole elastomeriche morbide. Quest'ultime sono le forme più frequentemente utilizzate per la fabbricazione di cateteri. Cateteri in PU sono di solito irrigiditi incorporando una rete in acciaio inox nelle loro pareti; un rivestimento antifrizione viene generalmente applicato alle superfici interne e/o esterne.

Un innovativo elastomero termoplastico ad alte prestazioni utilizzato per sostituire elastomeri comuni (come i poliuretani) è il *Pebax* (blocco polietere ammid). Può essere fabbricato in modo da acquisire una vasta gamma di proprietà fisiche.

I cateteri guida sono disponibili in varie dimensioni (lunghezze e diametri) a seconda dell'esigenza clinica specifica. I cateteri vengono dimensionati in base al loro diametro esterno e sono in genere prodotti in lunghezze di 50-120 cm, e con diametri tra 5 e 9 French.

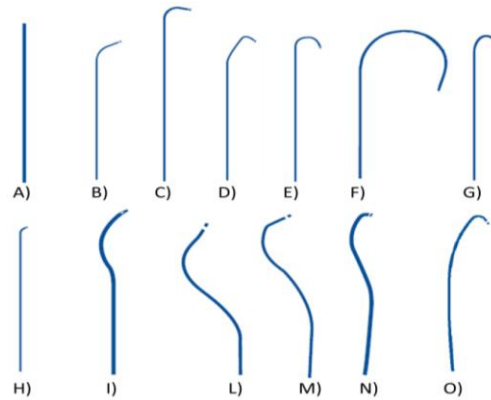


Figura 3.3. dal catalogo della Cordis 2007. A) Straight; B) Multipurpose (5); C) Hockey stick; D) Renal Curve (adult); E) J-Curve; F) Contralateral I; G) Contralateral II; H) Vertebral; I) Modified Cerebral Burke (CBL); L) Headhunter YADAV (HY1); M) Headhunter (H1); N) Judkins right 4 (JR4); O) Internal Mammary

## 3.2 CONSIDERAZIONI MECCANICHE PER LA PROGETTAZIONE DI UN CATETERE

Nella realizzazione di un catetere, tra le importanti caratteristiche di progettazione che possono entrare in gioco, come dimensioni e forma, vi sono:

- ❖ *Trackability*: si riferisce alla facilità di un catetere di attraversare percorsi tortuosi per raggiungere la sua destinazione finale; non può essere misurata direttamente e i fattori che la determinano sono l'attrito tra il catetere e il tessuto circostante e la sua *flessibilità*.
- ❖ *Pushability*: si riferisce alla facilità con cui il catetere può essere avanzato o spinto nel vaso; dipende dalla *rigidità assiale* del catetere: una maggiore rigidità rende il catetere più facile da spingere nel vaso senza che venga deformato.
- ❖ *Torqueability*: si riferisce alla facilità con cui il catetere può essere ruotato all'interno del vaso: a volte è necessario ruotare la punta della catetere per orientarla nella

direzione desiderata e in tali casi il catetere deve essere in grado di trasmettere un momento torcente dal manico alla punta; questa proprietà è direttamente legato alla *rigidità torsionale* del catetere.

Spesso i requisiti progettuali richiesti per la realizzazione di un catetere sono contraddittori. Ad esempio, un piccolo profilo e punta flessibile possono soddisfare l'esigenza di una catetere atraumatico, ma si traducono anche in una bassa pushability e torqueability del catetere stesso.

I cateteri angiografici devono essere sufficientemente rigidi da essere torqueable e mantenere l'integrità strutturale del lume, ma anche sufficientemente flessibili da piegarsi secondo le curve di un vaso sanguigno. Essi dovrebbero causare il minimo danno possibile ai tessuti, evitare complicazioni legate biocompatibilità e essere affidabili nel tempo.

Per quantificare pushability, torqueability e flessibilità di un catetere si vanno a valutare:

- **Rigidezza assiale  $EA$  [N].**

$$EA = E\pi(r_{out}^2 - r_{in}^2) = \frac{PL}{\delta}$$

dove:  $E$  è il modulo elastico,  $A$  è l'area della sezione trasversale,  $r_{out}$  e  $r_{in}$  sono rispettivamente il raggio esterno ed interno del catetere,  $L$  è la lunghezza,  $P$  e  $\delta$  sono rispettivamente il carico applicato e l'allungamento prodotto, entrambi calcolati durante un test di trazione, schematizzato in *Figura 3.4(a)*;

- **Rigidità flessionale  $EI$  [ $Nm^2$ ].**

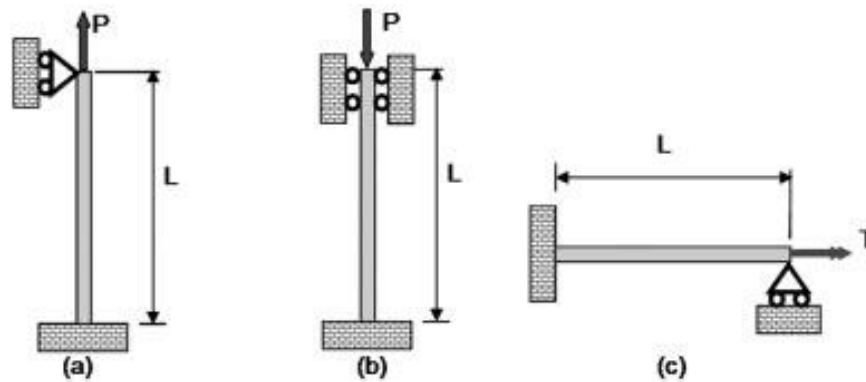
$$EI = \frac{E\pi(r_{out}^4 - r_{in}^4)}{4} = \frac{P_{cr}L^2}{4\pi^2}$$

dove:  $E$  è il modulo elastico,  $I$  è il momento di inerzia superficiale,  $L$  è la lunghezza e  $P_{cr}$  è il carico di buckling<sup>1</sup> (di punta) critico calcolato applicando una compressione come schematizzato in *Figura 3.4(b)*

- **Rigidità torsionale  $GJ$  [ $Nm^2$ ]:**

$$GJ = \frac{E\pi(r_{out}^4 - r_{in}^4)}{2} = \frac{TL}{\theta}$$

dove:  $G$  è il modulo di shear (modulo di taglio),  $J$  è il momento di inerzia polare,  $T$  è il momento meccanico applicato,  $L$  è la lunghezza e  $\theta$  è l'angolo di torsione; la rigidità torsionale è calcolata utilizzando un sistema che produce uno sforzo di taglio torsionale nel catetere (setup del test schematizzato in *Figura 3.4(c)*)



*Figura 3.4. Schematizzazione setup per valutazione di rigidità (a) assiale, (b) flessionale e (c) torsionale (58)*

<sup>1</sup> L'instabilità dovuta ad un carico assiale di punta agente su un'asta è un improvviso collasso dell'elemento strutturale soggetto ad intensi sforzi di compressione. Questo tipo di collasso è anche chiamato *collasso dovuto ad instabilità elastica*. Il *carico di punta assiale* è una sollecitazione di compressione applicata alla testa di un'asta. Una struttura snella, ricevendo sollecitazioni di questo tipo, tende ad incurvarsi fino al punto di rottura ed a collassare. Il fenomeno dell'instabilità a carico di punta è detto anche *buckling*.

Durante la procedura di inserimento di un catetere cardiovascolare, il dispositivo viaggia attraverso percorsi piccoli e tortuosi, con sezioni ad alta curvatura. Tale sistema dovrebbe avere dunque un'elevata *rigidezza assiale* ed un'elevata *rigidità torsionale* lungo tutta la lunghezza, per permettere di spingere il catetere e fornire una torsione controllata per una corretta manipolazione (*pushability* e *torqueability*); la *rigidità flessionale* deve essere variabile (decescente verso la punta) per permettere il passaggio del catetere nelle sezioni più tortuose del sistema cardiovascolare (58, 59). Inoltre il materiale non deve deformarsi plasticamente quando si effettua il piegamento della punta (60).

Diversi sono gli studi che riportano valori di rigidità di diversi cateteri utilizzati per diverse applicazioni (vedi *Tabella 3.4*).

Esistono due metodi per variare la rigidità dei cateteri: variando lo spessore della parete o inglobare fibre di rinforzo nella parete tramite un braiding (intrecciatura) bidimensionale. Nel primo caso, per ottenere le rigidità desiderate lungo la lunghezza del catetere, si va a variare o il raggio interno o quello esterno, o entrambi. Le proprietà del materiale dipendono dal materiale selezionato, pertanto, per modificare le rigidità, si deve agire cambiando le dimensioni o il materiale.

Nel caso di cateteri braided, si possono ottenere diverse rigidità variando l'angolo di intreccio delle fibre di rinforzo lungo la lunghezza. In questo caso non è necessario cambiare la geometria del catetere, ma basta modificare i parametri legati al braiding come appunto l'angolo o il tipo di materiale utilizzato per realizzarlo. Quest'ultimo metodo risulta essere più versatile.

Tabella 3.2: Effetto della variazione dello spessore delle pareti di un materiale omogeneo rispetto alla modifica dell'angolo di braiding di un tubo rafforzato(59)

Tube	Braid Angle	$E_x$ (GPa)	$G_{xy}$ (GPa)	Inner Diam (mm)	Outer Diam (mm)	$EI$ (N $m^2$ )	$AE$ (N)	$GJ$ (N $m^2$ )
Plastic		3.5	1.3	1	2	0.0026	8250	0.002
		3.5	1.3	1	2.36	0.0052	12560	0.004
Braid*	55	5.0	5.7	1	2	0.0037	11780	0.0084
	45	6.4	5.5	1	2	0.0047	15080	0.0081
	36.5	12.8	5.3	1	2	0.0094	30160	0.0078

Come si vede nella *Tabella 3.2*, cambiando lo spessore della parete del tubo di un materiale plastico, tutte le rigidità variano quasi proporzionalmente. Nel caso delle rigidità torsionale ( $GJ$ ) e assiale ( $EA$ ), i valori raddoppiano se la rigidità flessionale è raddoppiato. Invece, cambiando l'angolo di braiding da  $45^\circ$  a  $36,5^\circ$ , mantenendo lo stesso spessore, si ha un raddoppiamento delle rigidità assiale e flessionale ed un effetto trascurabile sulla rigidità torsionale. Ad angoli più elevati ( $55^\circ$ ) la rigidezza flessionale diminuisce mentre quella torsionale aumenta. Ciò vuol dire che variazioni significative delle costanti elastiche di compositi in fibra possono essere ottenute modificando il tipo di fibra e di resina, l'angolo d'intreccio, e le dimensioni del filo di intreccio, mantenendo inalterate le dimensioni dei diametri interno ed esterno del catetere.

Nella maggior parte dei casi, le informazioni sulle rigidità riguardano cateteri con proprietà uniforme. Tuttavia i cateteri non sono omogenei e dunque le proprietà variano lungo tutta la lunghezza; per quanto riguarda, ad esempio, la rigidità flessionale, essa è diversa tra la porzione prossimale e quella distale.

Tabella 3.3. Rigidità Flessionale di quattro cateteri (61)

Diametro (French)	Rigidità Flessionale ( $10^{-6} \text{ Nm}^2$ )	
	Proximale	Distale
6	410	420
6	540	340
8	2270	1490
8	640	580

Tabella 3.4. Valori sperimentali di rigidità di diversi tipi di cateteri (58, 59, 62-66)

	Materiale	Braiding	Reference	Diametro (mm)		Rigidità Flessurale ( $10^{-6} \text{ Nm}^2$ )	Rigidità Torsionale ( $10^{-6} \text{ Nm}^2$ )	Rigidità Assiale (N)
				In	Out			
Cateteri polimerici	Polietilene	NO	62	1.2 - 1.8	1.7 - 2.4	22.7 - 96.4		
			63		1.65	75 - 94.1		
			64		2.4	188	22.6	
	Poliuretano	NO	62	0.8 - 1.2	1.4 - 1.8	5.8 - 15.6		
			63		1.65	5.9 - 22.1	9.06 - 34	
			64		1.2 - 3.0	126 - 501		
	Teflon (PTFE)	NO	62	1.25 - 1.5	1.7 - 2.0	14.4 - 203.3		
			63		1.65 - 2.56	120 - 280		
			64		1.6	153	22.6	
	Polivinilcloruro	NO	62	1.1	1.65	2.8		
			63		1.65	4.4 - 55.1		
			64		2.4	157	17	
Silastic	NO	63		1.65 - 2.1	8.8 - 9.6			
Silicon elastomer	NO	62	1.0 - 1.2	2	5.8 - 6.9			
Vialon	NO	63		1.65 - 2.1	19.1 - 45.6			
Cateteri compositi	Nylon with Dacron weaving	SI	64		1.9 - 2.3	285 - 441	55 - 67	
	Poliuretano con braiding in acciaio inossidabile	SI	64		2.6	747	97	
	Cook Torcon Blue (polietilene e acciaio inossidabile)	SI	59	0.97	2	348/945*	1400	450
*valore ottenuto considerando anche il filo guida che ha di per sé una rigidità di $484 \times 10^{-6} \text{ Nm}^2$								
Cateteri commerciali	Cordis Vistabritetip (PTFE + SS braid + Nylon coat)	SI	58	2.24	2.7	1650	3270	1571
	Cordis Vistabritetip, catetere guida (PTFE + SS braid + Nylon)	SI	58	1.98	2.3	709	1990	1076
	Cordis Vistabritetip, catetere guida (PTFE + SS braid + Nylon)	SI	58	1.98	2.3	516	955	825
	Cook Lumax Flex, catetere guida (polietilene + Nylon braid)	SI	58	2.51	2.96	2490	5540	1795
	Cook Lumax Flex, inner catheter (polietilene)	NO	58	1.5	2.41	436	359	576
	Cook, catetere angiografico (polietilene)	NO	58	1.7	2.4	390	288	573
Cateteri angiografici			65		1.33 - 1.67	370 - 476		
Cateteri epidurali (non braided - braided)			66			0.49 - 62.5		

In termini quantitativi, per un'adeguata manovrabilità del catetere sono state scelti come valori di riferimento i seguenti dati.

Tabella 3.5. Valori di riferimento (59)

Characteristic	Literature/Experimental Values
Flexural rigidity	100–945 ( $10^{-6}$ N m <sup>2</sup> )
Torsional rigidity	$\geq 1400$ ( $10^{-6}$ N m <sup>2</sup> )
Axial rigidity	$\geq 450$ (N)

### 3.3 SPECIFICHE PER CATETERE DEDICATO ALLA FENESTRAZIONE IN-SITU LASER

Fino ad ora sono state descritte le caratteristiche dei cateteri presenti in commercio.

Le specifiche del catetere proposto in questo lavoro di tesi sono state definite in collaborazione con un team esperto di chirurghi dell'UO Chirurgia Vascolare di Pisa diretta dal Prof. Mauro Ferrari, sulla base di un attento studio delle problematiche cliniche e delle necessità derivanti dalla particolare procedura innovativa di fenestrazione.

Il catetere progettato è dedicato alla guida di una fibra laser in corrispondenza del target di fenestrazione. Data l'applicazione emerge immediatamente la necessità di avere un catetere con elevata manovrabilità, ovvero *torqueability*, *pushability*, e inoltre "*steerable*".

Il catetere infatti deve essere facilmente avanzato all'interno della vascolatura del paziente fino al raggiungimento della quota del target lungo l'asse principale dell'aorta/della protesi e deve essere facilmente ruotato attorno al suo asse per poter orientare correttamente la sua punta.



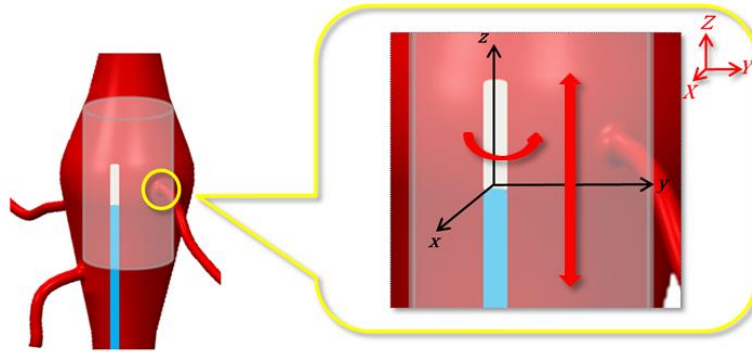


Figura 3.5. Avanzamento ed orientamento del catetere all'interno dell'endoprotesi

Per ultimare la procedura in modo ottimale è inoltre necessario garantire il controllo attivo da parte dell'utente di un ulteriore grado di libertà, rendendo possibile il controllo della curvatura distale del catetere per "mirare" il target. Per far ciò è necessario ricorrere a cateteri *steerable*.

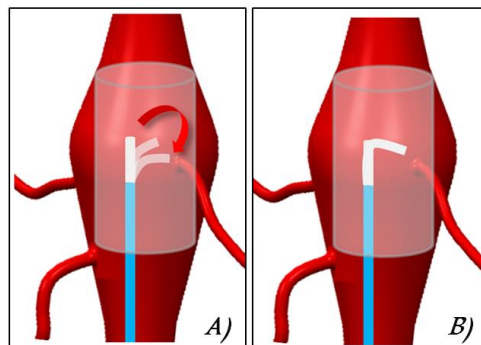


Figura 3.6. A) Catetere steerable, B) Catetere con punta preformata

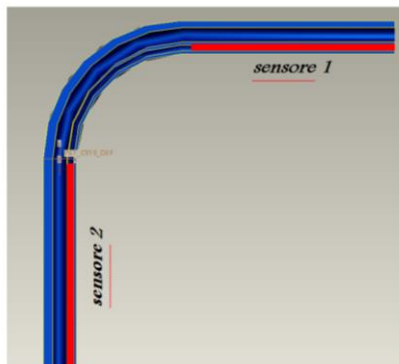
Per effettuare lo steering della punta sono state prese in considerazione due soluzioni, descritte in seguito. Data dunque la necessità di avere almeno 1 gdl per il controllo del bending della punta, tramite, ad esempio, un semplice sistema di trazione a cavo, è richiesto un lume dedicato per l'alloggiamento dello steering.

Poiché la procedura di fenestrazione sarà guidata con la piattaforma di navigazione EndoCAS, la localizzazione e la visualizzazione in tempo reale sia del catetere che della fibra

laser, è ottenuta andando a sensorizzare opportunamente tali strumenti, utilizzando sensori a 5 gdl con dimensioni di 0,3x13 mm.

Per poter localizzare il catetere verrà utilizzata una configurazione di due sensori che consente il monitoraggio in tempo reale la posizione dello strumento e la ricostruzione della curvatura della punta distale in caso di steering.

Come mostrato in *Figura 3.7*, allineando gli assi dei sensori con quello del catetere, un sensore (sensore 1) è posizionato sulla punta del catetere, mentre l'altro (sensore 2) è posizionato a pochi centimetri sotto al fine di acquisire informazioni circa la curvatura della parte distale del catetere. I due sensori a 5 DOF insieme forniscono il sesto grado di libertà.



*Figura 3.7. Posizione sensori EM all'interno del catetere*

Per questa configurazione, è richiesto un lume accessorio per l'alloggiamento dei sensori, che vanno inseriti in serie.

## 3.4 ALTERNATIVE PROGETTUALI PROPOSTE

### 3.4.1 Scelta dei materiali

La scelta del materiale da utilizzare è basata sui risultati ottenuti tramite il programma di simulazione CathCAD per la realizzazione di micro cateteri. Nel software vengono fatte le seguenti assunzioni:

- Pareti lunghe ( $L/R \gg 1$ ) e sottili ( $Wall/R \ll 1$ )
- Materiali isotropi
- Comportamento Lineare Elastico (piccole flessioni)
- Perfetta Concentricità e laminazione (senza vuoti, ...)

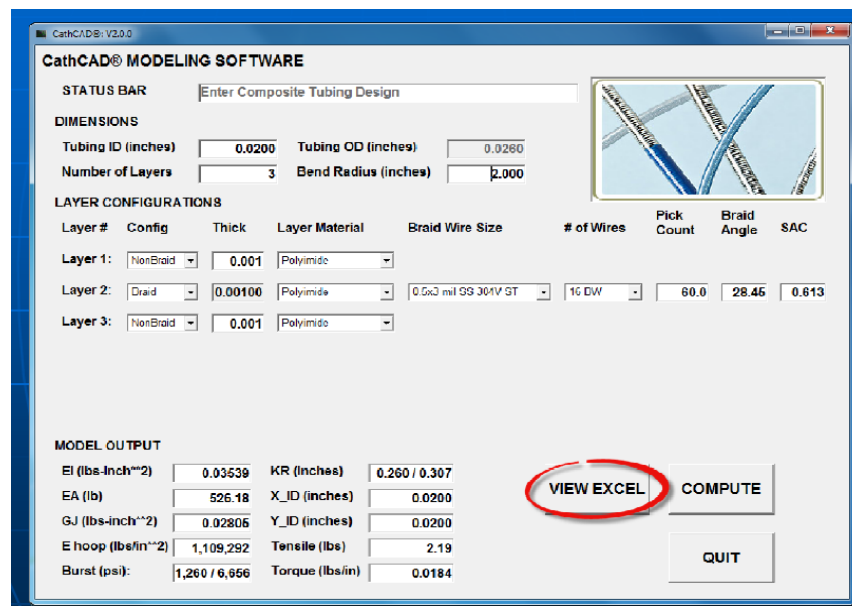


Figura 3.8. Interfaccia grafica CathCAD

CathCAD comprende un database di materiali standard e fili per braiding; vi è dunque la possibilità di realizzare un catetere multilayer scegliendo i materiali tra poliammidi,

poliuretani, nylon, polietilene a bassa, media e alta densità (LD/MD/HDPE), Pebax e fluoro polimeri (FEP, PTFE, ETFE). Per quanto riguarda la maglia intrecciata da inserire per il braiding è possibile scegliere tra diverse sezioni di fili di acciaio 304V.

Considerando che le rigidità di un catetere possono variare sia in base alla sezione, al materiale impiegato e all'angolo di braiding, sono state eseguite diverse simulazioni andando a variare questi parametri.

Per la realizzazione del catetere proposto in questo lavoro di tesi, sono state selezionate due soluzioni di catetere multilayer (3 strati); entrambe prevedono la suddivisione della lunghezza del catetere in 2/3 sezioni che hanno lo stesso spessore dei layer:

- Soluzione 1: i materiali dei layer sono uguali per tutte le sezioni, ma cambia l'angolo di braiding con cui viene intrecciata la maglia metallica inserita nello strato intermedio;
- Soluzione 2: i materiali dei layer sono diversi per tutte le sezioni, ma l'angolo di braiding con cui viene intrecciata la maglia metallica inserita nello strato intermedio rimane costante.

Per la prima soluzione si è scelto un tipo di materiale, il pellettano, utilizzato per la realizzazione di cateteri guida della Terumo (brevetto EP0504201A2).

Per la seconda soluzione sono stati scelti il PTFE per lo strato interno e Pebax a diversi shore.

Per entrambe le soluzioni è stata selezionata una maglia metallica di fili d'acciaio 304V, poiché, essendo amagnetica, non crea interferenza con il navigatore elettromagnetico: nel primo caso si ha una matrice metallica realizzata con 32 fili, nel secondo la maglia è realizzata intrecciando 16 fili.

Tabella 3.6: Soluzioni per la realizzazione del catetere

	<i>Soluzione 1</i>			<i>Soluzione 2</i>		
<i>Layer</i>	<i>Sezione 1</i>	<i>Sezione 2</i>	<i>Sezione 3</i>	<i>Sezione 1</i>	<i>Sezione 2</i>	<i>Sezione 3</i>
<i>1</i>	2,25 mils Pellethane 2363-55D	2,25 mils Pellethane 2363-55D	2,25 mils Pellethane 2363-55D	1,0 mils PTFE	1,0 mils PTFE	1,0 mils PTFE
<i>2</i>	2 mil rd SS 304V, 16 BW, BA=49,1°, Pellethane 2363-55D	2 mil rd SS 304V, 16 BW, BA=55,2°, Pellethane 2363-55D	2 mil rd SS 304V, 16 BW, BA=60,0°, Pellethane 2363-55D	2 mil rd SS 304V, 32 BW, BA=50,0°, PEBAX 55D	2 mil rd SS 304V, 32 BW, BA=50,0° PEBAX 40D	7,5 mils PEBAX 40D
<i>3</i>	2,25 mils Pellethane 2363-55D	2,25 mils Pellethane 2363-55D	2,25 mils Pellethane 2363-55D	3,5 mils PEBAX 55D	3,5 mils PEBAX 40D	
<i>Valori delle Rigidità</i>						
<i>EA (N)</i>	843	736	712	1055	518	152
<i>EI(10<sup>-6</sup>Nm<sup>2</sup>)</i>	638	557	539	798	392	200
<i>GJ(10<sup>-6</sup>Nm<sup>2</sup>)</i>	3843	3958	3883	7709	7524	112

### 3.4.2 Sistema di Steering

Come soluzioni di steering della punta del catetere si sono valutate due alternative di trazione a singolo cavo.

Si sono prese in considerazione una soluzione tradizionale di steering, tramite cavo di trazione da alloggiare in un lume dedicato e ancorato alla punta del catetere, ed una soluzione innovativa, proposta dal Prof. Gioachino Coppi e descritta nel brevetto *WO 2014/118605 A1*.

Quest'ultima prevede un catetere a curvatura variabile con un unico lume al cui interno vi è un sistema di trazione a cavi che fuoriesce dalla punta distate per poi rientrare all'interno del catetere tramite un foro laterale.

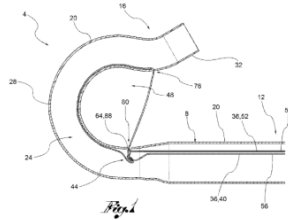


Figura 3.9: Sistema di steering con filo di trazione parzialmente esterno al catetere

Questa soluzione è stata presa in considerazione in quanto permette di non avere un lume dedicato per il sistema di steering. Tuttavia, il fatto di avere parte del filo di trazione esterno al catetere potrebbe essere causa di danni alle pareti dei tessuti nel percorso all'interno della vascolatura del paziente. Inoltre il passaggio all'interno del catetere di un filo guida era ostacolato dall'attrito tra questo e i fili di trazione (nylon). La soluzione a quest'ultimo problema sarebbe stata quella di utilizzare un catetere con lume più grande, che purtroppo non era a disposizione.

Si è deciso dunque di scartare subito la soluzione di steering innovativa a favore di quella tradizionale. Ciò implica che il catetere che verrà proposto alla fine di questo lavoro di tesi, oltre al lume dedicato per l'alloggiamento dei sensori, deve avere un ulteriore lume accessorio per il sistema di steering ad 1 cavo.

### ***3.4.2 Sistema per la Stabilizzazione***

Come sistema per rendere stabile la posizione del catetere una volta raggiunto il corretto sito di fenestrazione sono state prese in considerazione due diverse soluzioni progettuali: la

prima (soluzione A) basata ispirata al catetere commerciale *Piton™ GC*, la seconda basata sulla precurvatura della parte distale del catetere in modo da garantire degli appoggi alle pareti della protesi. Di seguito i dettagli relativi alle due soluzioni.

Il catetere *Piton™ GC p*, è un catetere guida carotideo orientabile prodotto da Medtronic.

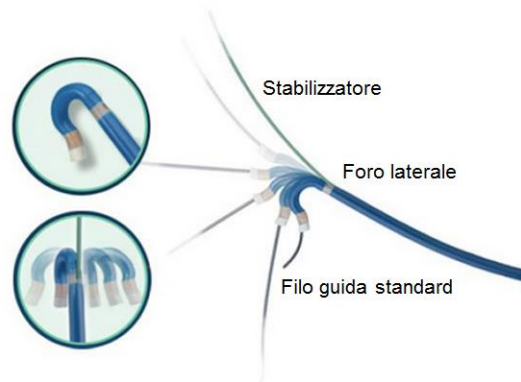


Figura 3.10: *Piton GC (Medtronic)*

Tale catetere semplifica l'introduzione e il posizionamento di dispositivi interventistici nel sistema vascolare umano per trattare patologie vascolari ostruttive. Il corpo è rinforzato nella porzione prossimale grazie a un intreccio. La porzione distale pre-formata è rinforzata da una bobina piatta e termina con una punta morbida e radiopaca. Sulla breve porzione di transizione tra il corpo intrecciato e la punta a spirale si trova il foro laterale per l'inserimento di un secondo filo guida rigido (*stabilizzatore*), che viene utilizzato come perno per far ruotare il catetere e garantisce una certa stabilità alla manovra.

Per quanto riguarda invece la soluzione basata sulla precurvatura della parte distale del catetere sono state ideate tre diverse alternative (soluzione B, C, D) raffigurate nelle immagini sottostanti.

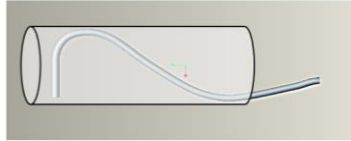


Figura 3.11. Soluzione B

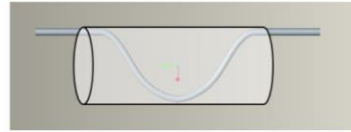


Figura 3.12. Soluzione C

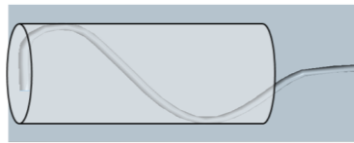


Figura 3.13. Soluzione D

### 3.4.3 *Manipolo*

La progettazione del manipolo è stata eseguita sulla base aspetti ergonomici e vincoli dimensionali correlati all'ingombro dei cavi per i sensori.

Anche in questo caso sono state ideate diverse soluzioni, da sottoporre al giudizio di personale chirurgico competente.

I manipoli sono stati disegnati tramite il software PRO Engineer, e prodotti in ABS tramite prototipazione rapida della stampante 3D ELITE della Dimension (risoluzione di 0,17 mm in altezza).

#### Manipolo 1

Il primo manipolo è composto da 5 elementi:

- Un anello distale per l'inserimento del pollice
- Un corpo centrale



- Una parte mobile con fori per l'inserimento dell'indice e del medio.
- Un corpo distale
- Una punta

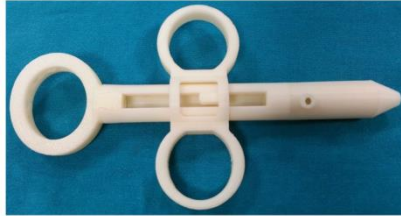


Figura 3.14. Manipolo 1 assemblato

L'anello distale è stato realizzato con un canale al cui interno può scorrere il cavo di connessione dei sensori EM inseriti nel catetere. Per facilitare l'inserimento e lo scorrimento di tale cavo nel canale, sono stati praticati dei fori.



Figura 3.15. Anello distale (manipolo 1)

Il corpo centrale consiste in un cilindro cavo, aperto sul fondo per poter inserire la parte mobile del manipolo, e che si chiude ad incastro con l'anello di base. All'interno di questo elemento è alloggiato il cavo di connessione dei sensori.

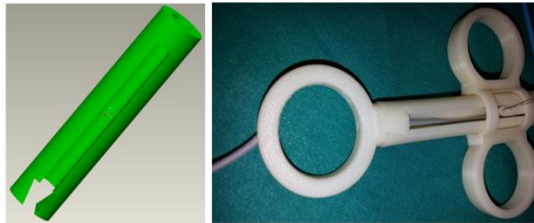


Figura 3.16. Corpo centrale (manipolo 1)

La parte mobile è costituita da un cilindro cavo, coassiale con il corpo centrale, e da due anelli laterali per la corretta impugnatura del manipolo.

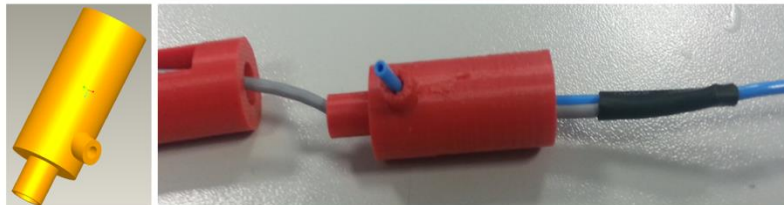
Come mostrato in *Figura 3.18*, la parte mobile presenta un'asola in cui viene legato il cavo di steering del catetere, permettendo così di regolare la curvatura della punta.



*Figura 3.17. Parte mobile (manipolo 1)*

Il corpo distale deve essere inserito ad incastro sul corpo centrale del manipolo e presenta un foro per l'accesso al lume operativo del catetere.

Questa parte è costituita da due cilindri coassiali: un primo cilindro, più grande, per contenere il catetere, l'altro per il passaggio del cavo di connessione dei sensori e il sottile filo di steering.



*Figura 3.18. Corpo distale (manipolo 1)*

Infine, la punta, che non è altro che un piccolo tappo, viene inserita ad incastro nel corpo distale per ridurre il gioco che ci sarebbe tra il catetere e manipolo.

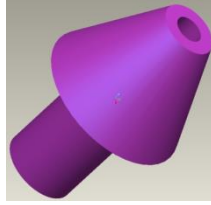


Figura 3.19: Punta (manipolo 1)

Tale manipolo è ideato per poter maneggiare i cateteri che usano come sistema di stabilizzazione quella di tipo B, C e D. Non è infatti adatto all'utilizzo del catetere di tipo A, in quanto non è possibile utilizzare un filo guida stabilizzatore come perno per far ruotare il catetere.

### Manipolo 2

Il secondo manipolo è stato pensato per essere utilizzato sia per manovrare un catetere tipo A che gli altri tipi di cateteri, descritti in precedenza.

È composto da 4 elementi:

- Un anello distale per l'inserimento del pollice
- Un corpo centrale
- Una parte mobile con fori per l'inserimento dell'indice e del medio
- Una punta



Figura 3.20: Manipolo 2 assemblato

L'anello distale è stato progettato analogamente a quello del manipolo 1, ma a differenza di quest'ultimo, verrà incastrato lateralmente al corpo centrale, come mostrato in *Figura 3.21*.

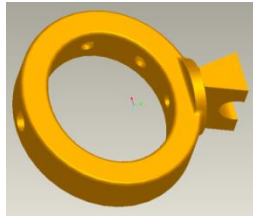


Figura 3.21. Anello distale (manipolo 2)

Il corpo centrale consiste in un cilindro cavo, aperto in cima per poter inserire la parte mobile del manipolo e presenta l'incastro laterale per l'anello distale. All'interno di questo elemento è alloggiato il cavo di connessione dei sensori e il catetere, che viene fissato alla base di tale elemento, in corrispondenza di un foro appositamente creato. Questa configurazione permette così l'inserimento di strumenti come fili guida e laser in modo coassiale al catetere e al manipolo.

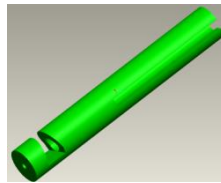


Figura 3.22. Corpo centrale (manipolo 2)

La parte mobile è costituita da un cilindro cavo, coassiale con il corpo centrale, e da due anelli laterali per la corretta impugnatura del manipolo. Come mostrato in *Figura 3.24*, la parte mobile presenta un'asola in cui viene legato il cavo di steering del catetere, permettendo così di regolare la curvatura della punta.



Figura 3.23. Parte mobile (manipolo 2)

Infine, la punta, viene inserita ad incastro nel corpo centrale per ridurre il gioco che ci sarebbe tra il catetere e il manipolo.



Figura 3.24. Punta (manipolo 2)

### Manipolo 3

Il terzo manipolo, realizzato per poter manovrare tutti i cateteri (soluzione A, B, C e D), è composto da 3 elementi:

- Corpo
- Sistema per la steering della punta del catetere
- Punta



Figura 3.25. Manipolo 3 assemblato

Il corpo del manipolo consiste in un cilindro cavo aperto in cima e chiuso sul fondo. Al suo interno sarà alloggiato il catetere e il cavo di connessione dei sensori utilizzati per sensorizzare il catetere. Alla base sono presenti due fori: uno per la fuoriuscita del cavo dei sensori e l'altro in corrispondenza del quale viene fissato il catetere. Questa configurazione permette così l'inserimento di strumenti come fili guida e laser in modo coassiale al catetere

e al manipolo. Lateralmente è presente un'apertura per l'inserimento di una rotellina, ovvero il sistema per lo steering della punta del catetere, mantenuta in posizione da una vite.

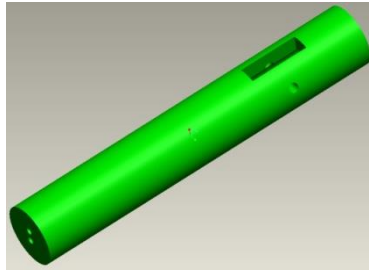


Figura 3.26. Corpo (manipolo 3)

Il sistema per lo steering della punta del catetere consiste in una semplice rotella a cui viene fissato il cavo di steering; ruotando la rotella in un verso o nell'altro avviene la trazione o il rilascio del cavo di steering.

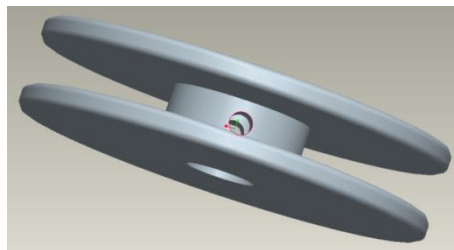


Figura 3.27. Sistema di steering (manipolo 3)

Come per gli altri manipoli, anche in questo caso la punta è un piccolo tappo che viene inserito ad incastro nel corpo del manipolo.



Figura 3.28. Punta (manipolo 3)

## **4. VALIDAZIONE IN-VITRO**

### ***PRELIMINARE***

*In questo capitolo sono descritti i test qualitativi per la valutazione delle diverse soluzioni progettuali (descritte nel capitolo 3) ideate per lo steering del catetere e per la sua stabilizzazione.*

*Infine è stato messo a punto setup sperimentale in vitro per una validazione preliminare dell'intera procedura di fenestrazione.*

### **4.1 VALUTAZIONE DELLE DIVERSE SOLUZIONI PROGETTUALI**

Per la validazione clinica delle soluzioni di steering e di stabilizzazione si è scelto di impiegare cateteri commerciali opportunamente modificati.

#### ***4.1.1 Cateteri per i Test***

Come cateteri sono stati selezionati dei cateteri steerable 6 French, prodotti dalla ditta Angiologica S.r.l. gli Orienter.



Figura 4.1: Orientor Catheter (Angiologica)

I cateteri Orientor sono stati scelti poiché possono essere usati come normali cateteri diagnostici oppure come cateteri guida dato che il loro lume operativo consente anche un agevole utilizzo di un filo guida da 0,035". La possibilità di flettere l'estremità distale permette di cateterizzare selettivamente con lo stesso catetere vasi diversi, rendendo obsoleto l'uso dei vari cateteri multipli dalle forme predefinite. Il catetere è costituito da un micro tubo radioopaco del diametro di 6 Fra, la cui estremità distale può essere gradualmente piegata sino a 210° con un filo di steering che viene tirato tramite il comando posto sulla manopola ergonomica. Il catetere orientabile ha una lunghezza complessiva di 55 cm (manopola esclusa) e viene prodotto in due versioni che si differenziano per la lunghezza dell'estremità distale che può quindi essere di 25 mm (versione corta) oppure di 50 mm (versione lunga). Per i test eseguiti in questo progetto, sono stati utilizzati cateteri Orientor con lunghezza della punta distale di 50mm, ed una versione modificata di tali cateteri, con punta distale di 25mm e 3 lumi, invece di uno solo.

I cateteri Orientor utilizzati in questo lavoro di tesi sono stati modificati nella forma in modo da ottenere delle configurazioni diverse adatte all'applicazione richiesta.

In particolare, i cateteri sono stati adattati per essere utilizzati all'interno di un simulatore fisico del tratto addominale di un paziente affetto da aneurisma infrarenale.



Di seguito sono elencati i cateteri realizzati.

### Catetere A

Questa tipologia di cateteri è stata ottenuta modificando il catetere Orienter per testare la soluzione di stabilizzazione ispirata al *Piton™ GC p*.

La modifica apportata consiste nel praticare dei fori laterali sulla parete esterna del catetere Orienter a diverse distanze dalla punta (15, 25 e 30 mm), per permettere l'inserimento di un filo guida di 0,014" da impiegare come "stabilizzatore".

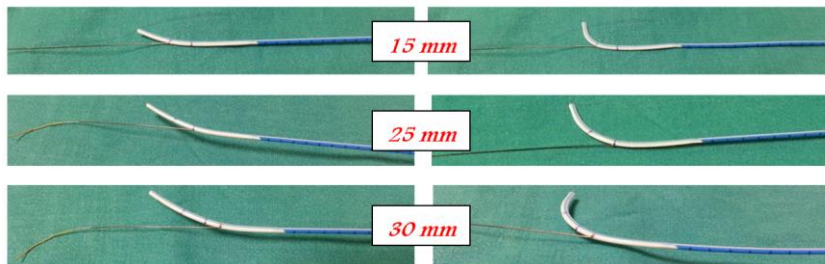


Figura 4.2. Catetere A

### Catetere B-C-D

Per testare la soluzione di stabilizzazione basata sulla precurvatura della parte distale del catetere, è stato necessario imporre una deformazione alla punta distale degli Orienter.

Per far questo sono stati realizzati degli opportuni stampi, all'interno dei quali inserire la parte distale dei cateteri. Una volta inseriti all'interno dello stampo, i cateteri sono stati immersi in acqua bollente a 100°C e lasciati in immersione fino al raffreddamento a temperatura ambiente



Figura 4.3. Stampo e Catetere B

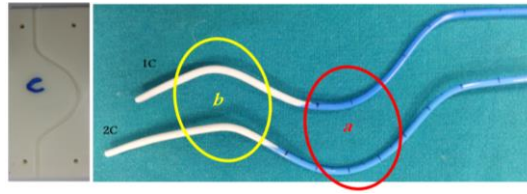


Figura 4.4. Stampo e Cateteri 1C e 2C

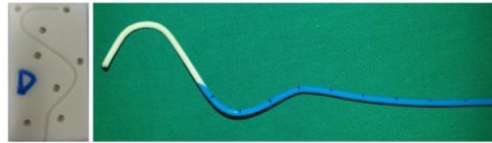


Figura 4.5. Stampo e Catetere D

### 4.1.2 *Simulatore*

Un simulatore fisico di aneurisma dell'aorta addominale infrarenale è stato utilizzato come ambiente per la valutazioni delle soluzioni progettuali di sistema di stabilizzazione e di manipolo. Le dimensioni dell'aneurisma sono di 6,6 cm di diametro nella parte più dilatata e lungo circa 21 cm (distanza tra le zone dell'aorta sane sopra e sotto l'aneurisma).

All'interno del simulatore sono stati impiegati dei tessuti in Dacron al posto di vere endoprotesi. Nello scenario delle prove in vitro, considerando che il simulatore è in plexiglas, e quindi è rigido, i tessuti in Dacron, in formato tubulare, hanno lo stesso diametro della porzione sana di aorta in cui avverrebbe l'ancoraggio del dispositivo reale.

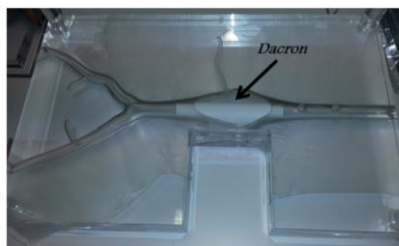


Figura 4.6. Simulatore fisico in Plexiglas con all'interno un cilindro di tessuto in Dacron

## 4.2 VALUTAZIONE QUALITATIVA PRELIMINARE

La scelta tra le alternative progettuali proposte per quanto riguarda il sistema di stabilizzazione e il manipolo è avvenuta grazie ad una valutazione di tipo qualitativo da parte di chirurghi endovascolari con diverso livello di specializzazione.

Il set-up sperimentale impiegato per entrambe le valutazioni è lo stesso e consiste nel testare le soluzioni progettuali proposte all'interno della finta protesi in Dacron posizionata all'interno del simulatore in plexiglas descritto prima.

Non avendo a disposizione il catetere con tutte le proprietà meccaniche definite nel capitolo precedente, la valutazione è stata effettuata in via preliminare utilizzando i cateteri Orienter modificati e descritti in precedenza.

### *Test 1. Valutazione Stabilità*

La precurvatura della parte distale del catetere (soluzioni B, C e D) è basata sulla realizzazione di uno stampo le cui misure sono state prese in base alle dimensioni delle finte protesi in Dacron inserite nel simulatore. Ciò implica che un catetere così deformato può essere utilizzato soltanto per una protesi con certe dimensioni. Inoltre, una volta raggiunta la zona interessata da aneurisma, i punti di appoggio tra le porzioni curve del catetere e la parete della protesi creano attrito durante l'orientamento del catetere, dando la sensazione di "grattare" la protesi.

Dal personale medico esperto che ha testato i vari tipi di stabilizzazione è stata invece preferita la soluzione di stabilizzazione ispirata al catetere Piton, che permette una facile gestione della rotazione del catetere attorno al filo guida stabilizzatore uscente da esso. In

più, la possibilità di poter avere più fori di uscita/entrata dello stabilizzatore, permette anche di regolare la curvatura del catetere. È così possibile scegliere a che altezza inserire lo stabilizzatore (per una protesi piccola, lo stabilizzatore verrà inserito in un punto abbastanza vicino alla punta, e l'opposto avviene se la protesi è di dimensioni più grandi).

Il catetere che verrà proposto, dovrà dunque tener conto anche della specifica relativa ai fori laterali.

### **Test 2: Valutazione Manipolo**

Tutti e tre i manipoli proposti sono stati giudicati positivamente dai chirurghi per quanto riguarda l'aspetto ergonomico, il controllo dello steering e la gestione dei cavi di connessione dei sensori. Tuttavia, tenendo conto dei risultati ottenuti dalla valutazione delle soluzioni di stabilizzazione, il manipolo 2 (vedi *Figura 3.20*) è stato selezionato come il migliore nell'agevole controllo del bending e contemporanea gestione della rotazione del catetere (di tipo A) attorno al filo guida stabilizzatore.

## **4.3 SET UP SPERIMENTALE IN-VITRO PER PROCEDURA DI**

### **FENESTRAZIONE LASER IN-SITU**

La parte finale del presente lavoro di tesi è stata dedicata alla predisposizione di un set-up sperimentale in vitro per una validazione preliminare dell'intera procedura di fenestrazione laser. Per questo sono stati realizzati/predisposti:

1. Un catetere steerable sensorizzato con due bobine elettromagnetiche ottenuto modificando un catetere Orienter a 3 lumi;

2. Una fibra laser integrata, per questioni di robustezza, all'interno di un micro tubo di nitinol 0.035" e sensorizzata con una bobina elettromagnetica. La localizzazione della fibra laser risulta necessaria in quanto è indispensabile forare nel punto e nella direzione giusta. Si è pensato dunque di collocare un sensore proprio in corrispondenza della punta del laser. Per far ciò è stato necessario incorporare sia fibra sia sensore all'interno di un micro tubo di nitinol di 0,0035" (diametro esterno). Questo serve anche per dare una protezione alla fibra che, essendo molto sottile (200  $\mu\text{m}$ ), potrebbe facilmente rompersi a causa delle curvature del percorso vascolare. Il micro tubo selezionato ha un diametro interno di 0.021" (0.5334 mm) per cui al suo interno è possibile inserire sia la fibra la fibra laser (200  $\mu\text{m}$ ) sia il sensore (0,3 mm).

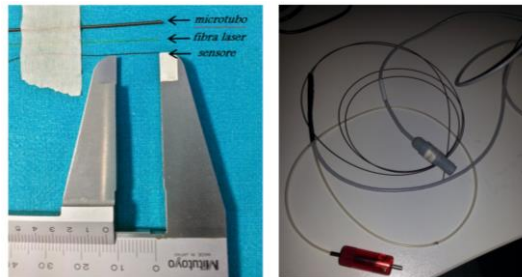
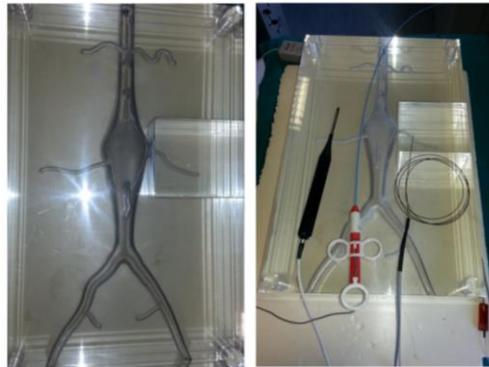


Figura 4.7: Fibra laser sensorizzata

3. Tessuti in Dacron, in formato tubulare da utilizzare in sostituzione dell'endoprotesi. Quattro diversi tessuti in Dacron sono stati precedentemente forniti ai ricercatori dell'IFAC di Firenze e sottoposti ad una prova di fenestrazione che ha dato esito positivo.

Catetere steerable e fibra laser saranno guidati attraverso il sistema di navigazione elettromagnetica di EndoCAS. Come ambiente di test verrà impiegato un simulatore fisico in plexiglass di aneurisma addominale infrarenale. Per completezza, all'interno del simulatore verrà inserito sangue umano, per verificare in modo più realistico possibile il

comportamento del laser. Il test verrà eseguito da personale chirurgico specializzato nel settore endovascolare, in collaborazione con l'IFAC



*Figura 4.8. Simulatore antropomorfo*

Si procederà con l'inserimento della guida/fibra su cui sarà fatto scorrere il catetere Orienter sensorizzato e tramite il software di navigazione si è giungerà nella posizione per la fenestrazione delle renali. Verificando la corretta posizione, da controllare con lo steering della punta del catetere, si procederà con la fenestrazione. Una volta eseguita la fenestrazione, si procederà con l'incannulazione della renale utilizzando il laser sensorizzato come guida.

## ***5. CONCLUSIONI***

Questo lavoro di tesi è relativo allo sviluppo un catetere per applicazioni di chirurgia endovascolare assistita dal computer. In particolare sono state tracciate le specifiche tecniche per la progettazione di un catetere guida di un dispositivo laser per procedura di fenestrazione in-situ di un'endoprotesi standard impiegata nella riparazione endovascolare di aneurisma addominale con colletto corto.

La progettazione ha richiesto un attento studio dei dati presenti in letteratura e la collaborazione di esperti del settore per la definizione delle caratteristiche desiderate per la particolare applicazione. Tali caratteristiche sono state tradotte in specifiche tecniche.

Il catetere proposto risulta essere multilume, in quanto, oltre al canale operativo necessario per il trasporto del sistema laser, occorre un lume dedicato all'alloggiamento dei sensori elettromagnetici ed un lume riservato allo steering. Il catetere deve possedere proprietà meccaniche tali da garantire trackability, pushability e torqueability. Questo può essere facilmente ottenuto se il catetere presenta una struttura braided. Dalle simulazioni effettuate tramite software CathCAD è emerso che il raggiungimento delle proprietà meccaniche desiderate è determinato da diversi fattori come il calibro, lo spessore delle pareti, il tipo di materiale (modulo elastico, shore, ecc.) e l'angolo di braiding. Entrambe le soluzioni proposte riguardo la scelta dei materiali sono valide in quanto i valori delle rigidità rispettano i parametri imposti come riferimento.

Prendendo in considerazione tutti gli aspetti necessari per la progettazione di un catetere per la specifica applicazione, il catetere proposto in questo lavoro di tesi, ha le seguenti caratteristiche:

*Dimensioni comparabili con quelle dei cateteri commerciali (max. 9F):*

- ❖ Lunghezza: 1000 mm;
- ❖ Diametro esterno: 8F (2,67 mm);
- ❖ Multilume:
  - Canale operativo di 2,0 x 1,0 mm per il passaggio di fibra laser sensorizzata (0,035") e filo guida stabilizzatore (0.035");
  - Lume per alloggiamento di due sensori di 0,40x0,8 mm;
  - Lume dedicato per il cavo di steering di 0,2 mm di diametro;

*Proprietà meccaniche per un'adeguata manovrabilità:*

- ❖ Rigidità assiale: elevata  $EA > 450 \text{ N}$ ;
- ❖ Rigidità Flessionale: variabile, decrescente verso la punta  $100 < EI < 945 \times 10^{-6} \text{ Nm}^2$ ;
- ❖ Rigidità Torsionale: elevata  $GJ > 1400 \times 10^{-6} \text{ Nm}^2$ ;
- ❖ Braided: 304V acciaio inossidabile (amagnetico)

*Stabilità:*

- ❖ Foro laterale di 1 mm di diametro per permettere l'inserimento del filo guida stabilizzatore (0,035"). Una configurazione con più fori laterali garantisce l'utilizzo di tale dispositivo per fenestrare endoprotesi di diverse dimensioni: a seconda del diametro della protesi, si può effettuare un bending di un tratto più o meno lungo della punta del catetere.



La realizzazione del catetere è attualmente in corso d'opera. Le specifiche appena definite, insieme alle due possibili alternative di scelta dei materiali ottenute dalla simulazione CathCAD, sono state inviate ad una ditta, la ENKI s.r.l., che si occupa della fabbricazione di cateteri.

Una volta che è stato realizzato il catetere, sarà possibile procedere con la sua sensorizzazione. Utilizzando il set-up sperimentale messo a punto, comprendente quindi catetere steerable sensorizzato, fibra laser sensorizzata, simulatore fisico e tessuti in Dacron, sarà possibile effettuare i primi test di validazione dell'intera procedura di fenestrazione laser in-situ guidata da piattaforma di navigazione 3D elettromagnetica.

## ***6. APPENDICE***

### **6.1 STENT-GRAFT “IDEALE”**

Dal primo utilizzo di endoprotesi (10) ad oggi, gli stent-graft non hanno subito significative variazioni sia per quanto riguarda la configurazione che i materiali utilizzati.

Un aspetto fondamentale per un impianto come l'endoprotesi è la sua biocompatibilità, cioè la capacità di un materiale di rimanere biologicamente innocuo al contatto diretto con il sangue. I materiali utilizzati non devono dunque essere tossici, cancerogeni o provocare reazioni allergiche e/o infiammatorie. Essi non devono provocare trombosi ed emolisi.

La struttura di uno stent-graft deve riprodurre verosimilmente le caratteristiche fisiche dell'aorta, per cui occorre un design poco invasivo, conforme all'anatomia e che non interferisca con le strutture anatomiche adiacenti.

Per imitare le proprietà meccaniche dell'aorta, l'endoprotesi deve poter essere in grado di minimizzare la resistenza al flusso sanguigno e le cadute di pressione, deve essere contemporaneamente resistente e duttile per evitare piegature e/o fratture dello stent o complicazioni successive. Inoltre, per sopportare il continuo pulsare del flusso sanguigno, deve essere resistente a fatica, resistente all'usura e avere una configurazione stabile, per cui non possono essere tollerati allungamenti o espansioni eccessivi che rischiano di portare alla rottura del dispositivo.

La porosità del graft deve essere tale da favorire una buona guarigione e perfusione senza provocare endoleak o ultrafiltrazione del sangue. Gli stent devono esibire un'eccellente resistenza alla corrosione e presentare una bassissima rugosità superficiale.

Un'altra caratteristica è la forza radiale, importante non solo per permettere allo stent di rimanere aperto senza essere schiacciato a causa dell'attività muscolare, ma anche per garantire un fissaggio sicuro e una buona tenuta. Per ridurre al minimo la migrazione dello stent-graft, alcuni dispositivi presentano delle "barbe" che stabilizzano il fissaggio della protesi.

La radiopacità è una caratteristica essenziale per seguire il tracking del dispositivo all'interno dei vasi del paziente e per effettuare la corretta deposizione dello stesso. Per garantire tale radiopacità, alcuni dispositivi presentano dei marker radiopachi (in platino, platino-iridio, tantalio e oro).

Le endoprotesi possono essere espandibile con palloncino oppure auto-espandibili. Mentre i primi sono prodotti nella configurazione stabilita, e dilatati con un palloncino fino al diametro finale all'interno del vaso, quelli auto-espandibili sono realizzati nella forma espansa, ma vengono compressi e vincolati in un sistema di rilascio, e una volta liberati, raggiungono il diametro prestabilito. I materiali utilizzati per dispositivi espandibili con palloncino sono deformati plasticamente attraverso il gonfiaggio di un palloncino e, dopo che il palloncino è stato sgonfiato, subiscono un leggero contraccolpo causato dalla porzione elastica della deformazione. Pertanto, il materiale ideale per questi dispositivi deve avere una bassa tensione di snervamento, per renderlo deformabile con il palloncino e alto modulo elastico per avere un arretramento minimo.

## 6.1.1 Graft

Il rivestimento in tessuto di un'endoprotesi è realizzato principalmente in *poliestere* (*PET*, *Dacron*) o *politetrafluoroetilene espanso* (*ePTFE*). Un'eccezione è il graft della Lp Quantum (Cordis endovascolari, Miami, USA) fatto di *schiuma di poliuretano*.

### 6.1.1.1 Polietilene tereftalato (PET/DACRON)

Si tratta di polimero termoplastico della famiglia dei poliesteri il cui acronimo è *PET* e quando è realizzato in fibre viene chiamato *Dacron*.

Il PET è la fibra sintetica più utilizzata per il suo basso costo, la facile lavorabilità ed eccellenti prestazioni. La stabilità dimensionale, la durata, la resistenza alla sterilizzazione e la biodegradazione di questo polimero lo rendono adatto per applicazioni biomediche.

I tipi di tessitura dei rivestimenti in Dacron sono *knitted* (protesi a “maglia”) oppure *woven* (protesi a “tessuto”).

Nella tessitura *knitted* possono essere impiegati diversi fili che generalmente sono orientati in direzione longitudinale ed avvolti attorno ad un ago in modo da formare una catena di anse interconnesse.

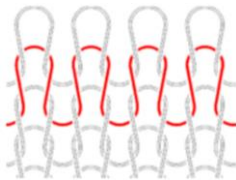


Figura 6.1. Tessitura a maglia (*knitted*)

La dimensione dei pori (ossia degli spazi che si formano tra un filo e l'altro) dipende dalla dimensione degli aghi e dal raggio di curvatura assunto dal filo nell'avvolgimento attorno

all'ago. Grazie alle anse così formate, capaci di ruotare le une rispetto alle altre, queste protesi sono caratterizzate da ottima suturabilità, flessibilità ed elasticità, ed hanno una buona compliance meccanica (capacità di distendersi al passaggio dell'onda pressoria). Per contro, l'elevato grado di porosità richiede un trattamento pre-coagulativo prima dell'impianto per ridurre le perdite ematiche, e riduce la resistenza meccanica.

Esistono diversi tipi di tessitura knitted:

- *weft knitted*: è caratterizzata dal fatto che le fibre sono tessute in direzione circonferenziale. Fra i principali svantaggi di questa configurazione c'è la tendenza a smagliarsi quando vengono tagliate (specie se il taglio non è perpendicolare all'asse delle protesi);
- *warp knitted*: hanno stabilità dimensionale superiore ed hanno le fibre tessute secondo la direzione longitudinale della protesi. Per via dell'alto numero di curvature e connessioni tra le fibre la resistenza alla smagliatura del tessuto tagliato è maggiore rispetto tipo weft, riducendo così anche il rischio di possibili rotture di una protesi a seguito di dilatazioni.

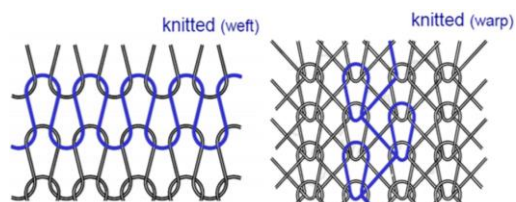


Figura 6.2: a destra, tessitura *weft knitted*; a sinistra, tessitura *warp knitted*

Nelle protesi *woven* ogni filo dell'ordito (parte longitudinale del tessuto) passa sopra e poi sotto ad ogni filo della trama (parte trasversale), costituendo dunque un tessuto intrecciato regolare caratterizzato da grande stabilità dimensionale nelle direzioni delle fibre, perpendicolari tra loro.

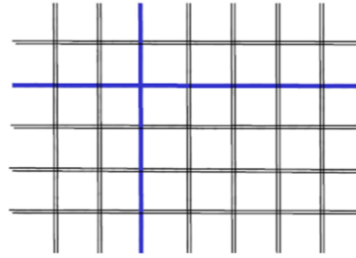


Figura 6.3. Tessitura woven

Le protesi *woven* presentano bassa elasticità nelle varie direzioni perché, per evitare sfilacciamenti nei punti di taglio, vengono fabbricate a trama stretta e pertanto presentano bassa porosità, ed elevata resistenza e rigidità.

L'intreccio può essere di due tipi:

- *plain weave* (5): è un intreccio facile, nel quale tutti i fili di ordito dispari si alzano al passaggio delle trame dispari, e tutti gli orditi pari al passaggio delle trame pari; risulta molto resistente, ma ha una bassa flessibilità dovuta ad ogni curvatura in contatto con ogni trama che riduce la mobilità dei filati;
- *twill weave* (saia): è un intreccio con nervature oblique date dallo scarto delle *legature* (una legatura è il passaggio di un filo di ordito sopra un filo di trama); in un rapporto di 1:2 (saia a tre), un filo di ordito passa sopra un filo di trama e poi sotto due; questa geometria crea una ridotta superficie di contatto tra i filati conferendo una buona resistenza e flessibilità.

### 6.1.1.2 Politetrafluoroetilene espanso (ePTFE)

Il PTFE, più conosciuto come *Teflon*, è un polimero molto versatile e se fatto espandere sotto le giuste condizioni, da origine ad un materiale resistente e microporoso (ePTFE).

Questo polimero è biocompatibile e, grazie alla sua struttura chimica, è altamente reattivo e non tossico quando impiantato in tessuti biologici. Il basso coefficiente di attrito (il più basso di tutti i materiali) e la bassa tensione superficiale che lo caratterizzano, favoriscono una bassa trombogenicità e una crescita modesta di tessuto al suo interno. Il ePTFE è chimicamente stabile e, finora, nessuna sostanza è in grado di dissolverlo. Nonostante la sua struttura porosa è impermeabile. Per quanto riguarda la stabilità dimensionale, il PTFE è preferibile rispetto al Dacron in quanto quest'ultimo tende a dilatarsi più del PTFE. Nonostante i diversi vantaggi rivendicati dal ePTFE, studi sulla resistenza all'abrasione mostrano una resistenza molto inferiore rispetto agli innesti in PET.

Gli innesti di ePTFE sono normalmente realizzati con un processo di estrusione. Il PTFE estruso viene tagliato in lunghezze desiderate e posto in un forno a bassa temperatura per asciugare. In seguito, il materiale viene stirato permettendo alla conversione di PTFE estruso in PTFE espanso.

### **6.1.1.3 Poliuretano (PU)**

I poliuretani (PU) sono copolimeri che fanno parte di una famiglia di polimeri in cui la catena di unità organiche è unita da legami uretanici.

Sebbene PU sono stati originariamente sviluppati nel 1930, come rivestimenti di superficie, schiume e adesivi, alla fine del 1950, hanno cominciato ad essere utilizzati in applicazioni biomediche, come protesi al seno, e, nel 1960, sono stati utilizzati correntemente nei cateteri. Per quanto riguarda gli stent-graft, oggi, solo l'innesto della Lp Quantum (Cordis endovascolari, Miami, USA), che si trova in fase di studi clinici per l'approvazione della FDA, ha usato questo materiale in una matrice reticolata aperta di poliuretano espanso.

I poliuretani sono noti per la loro buona biocompatibilità, elevata resistenza alla trazione, superiori proprietà di resistenza all'abrasione e di fatica, buone proprietà lubrificanti, facilità di manipolazione e versatilità nella lavorazione.

Gli attuali poliuretani vascolari sono elastomerici, ovvero hanno il pieno recupero elastico entro i limiti di sollecitazione imposti. Da un lato, questo è vantaggioso perché dopo il posizionamento, il dispositivo rimane sollecitato ma, dall'altro, il caricamento elastico permanente accelera la degradazione.

## **6.1.2 Stent**

Il materiale più comune utilizzato per il supporto metallico dell'endoprotesi è il *Nitinol*. Tuttavia, alcuni dispositivi utilizzano 300 in acciaio inox di serie, e il Powerlink (Endologix, Irvine, USA) utilizza una lega di cromo cobalto (Elgiloy) invece. Il fissaggio degli stent agli innesti può essere effettuato sia con processi termici o tramite suture in poliestere o polipropilene.

### **6.1.2.1 Nitinol**

Si tratta di una lega composta da nickel (Ni) e titanio (Ti). Nelle applicazioni biomediche, il 55-Nitinol (55% in peso Ni) è quello più utilizzato per le proprietà di memoria di forma, che consentono la creazione di forme complesse, e per la sua duttilità a basse temperature.

La superelasticità e l'effetto memoria di forma sono due delle caratteristiche più importanti di queste leghe. Entrambe le caratteristiche derivano da una trasformazione allo stato solido,



da martensitica ad austenitica, che può essere attivata termicamente o meccanicamente, e dipendono dalla composizione e dalla storia di lavorazione del materiale.

Il Nitinol superelastico presenta un rapporto sforzo-deformazione isteretico simile al comportamento di materiali naturali. Questa caratteristica è utile nella progettazione di stent poiché è responsabile di una forza costante contro la parete dell'organo e della resistenza allo schiacciamento. Insieme con l'effetto memoria di forma, la superelasticità è importante durante il posizionamento del dispositivo dato che aiuta lo stent-graft ad acquisire la sua forma definitiva.

Per quanto riguarda la resistenza a fatica del Nitinol, i valori di resistenza presenti in letteratura sono più bassi se confrontati con quelli di altri metalli utilizzati come strutture di stent (ad esempio, in acciaio inox). Il comportamento a fatica del Nitinol non è ancora stato ben caratterizzato, a differenza delle sue proprietà quasi statiche di tensione e compressione che sono ben determinate.

Il Nitinol è biocompatibile e, per migliorare la sua biocompatibilità e resistenza alla corrosione, vi sono studi in corso per eliminare il nichel dalla superficie, dato che questo risulta essere allergenico e tossico. Il Nitinol è auto-passivante, cioè, si forma uno strato di ossido superficiale stabile che protegge il materiale di base dalla corrosione generale. La letteratura indica che lo strato di titanio-ossido formato rimane sostanzialmente invariata dopo l'impianto, ma campioni di tessuti circostanti dalla parete vascolare intorno allo stent in Nitinol hanno rivelato piccoli depositi di composti di nichel e titanio, ad indicare la formazione di prodotti di corrosione che diffondono attraverso lo strato passivo, raggiungendo così i tessuti circostanti. Per evitare che ciò accada, sono necessari trattamenti di passivazione, come elettro lucidatura o passivazione chimica. Queste tecniche

contribuiscono all'eliminazione di molte irregolarità superficiali che sono il punto di partenza per fratture da stress o pozzi erosive ed aumentano la stabilità della superficie proteggendo il materiale sfuso dalla corrosione, aumentando così la durata del dispositivo.

### **6.1.2.2 Acciaio INOX**

Quelli che comunemente vengono utilizzati come stent sono gli acciai inossidabili 316L, ovvero leghe a base di ferro austenitici che contengono un minimo di 10,5% di cromo (quantità necessaria per formare un ossido passivo) e da 8 a 15% di nichel per stabilizzare l'austenite a temperatura ambiente.

Presentano eccellente formabilità, che è controllata dal contenuto Ni, e il basso contenuto di carbonio, associato ad aggiunte di molibdeno e niobio, li rendono resistenti alla corrosione.

Come il Nitinol, questo acciaio può rilasciare alcuni dei suoi composti nei tessuti e nei liquidi. Per evitare che ciò accada, sono necessarie modifiche superficiali. Tra i trattamenti disponibili, la tecnica di impiantazione ionica è comunemente utilizzata per migliorare la resistenza all'usura e alla corrosione. Un altro trattamento attualmente utilizzato per le modificazioni superficiali è l'elettrolucidatura.

## **6.2 TRACKING ELETTROMAGNETICO**

I localizzatori elettromagnetici/magnetici sono basati su una sorgente di campo, dei rilevatori di campo, un'elettronica di controllo e un'unità di elaborazione del segnale.

Possono essere implementate le seguenti soluzioni tecniche :

1. bobine emittenti posizionate esternamente al paziente; sensori installati sullo strumento chirurgico.
2. sottili magneti permanenti installati su strumenti chirurgici; sensori posizionati fuori dal corpo del paziente.

La prima soluzione, con generatore di campo esterno, ha il vantaggio di poter monitorare contemporaneamente più sonde ma richiede fili di connessione per collegare i sensori, all'interno del corpo, all'unità esterna. Al contrario, se si utilizzano piccoli magneti permanenti all'interno del paziente, non è richiesto l'utilizzo di cavi.

Le bobine possono essere guidate in corrente alternata (AC) o in corrente continua (DC): il campo risultante quindi può essere sia un campo elettromagnetico variabile (AC) o un campo magnetico costante (DC).

I localizzatori AC può essere *time multiplexed*, ovvero tutte le bobine vengono azionate con la stessa frequenza, ma sono alimentati in sequenza per distinguere il loro contributo, oppure *frequency multiplexed*, cioè tre frequenze differenti sono utilizzate per pilotare le bobine che vengono alimentate simultaneamente. Quest'ultima soluzione presenta numerosi vantaggi, come una frequenza di aggiornamento superiore ma è più complicato e costoso.

I localizzatori DC sono di tipo *time multiplexed* perché altrimenti non ci sarebbe modo di distinguere il contributo di diverse bobine.

La differenza principale tra localizzatori AC e DC è che reagiscono diversamente ai metalli conduttivi (quali acciaio amagnetico, titanio, rame, compositi carbonio e alluminio). Infatti la componente magnetica di forme d'onda di un campo AC induce correnti parassite nei conduttori. Le correnti parassite sono correnti elettriche indotte in un conduttore esposti ad un campo magnetico variabile a causa del moto relativo della sorgente di campo e il

conduttore o dovute a variazioni del campo con il tempo. Ciò può causare una corrente all'interno del corpo del conduttore. Queste correnti a loro volta generano campi secondari che distorcono il campo causando errori di misura originali. Al contrario, quando vengono usati segnali DC, correnti parassite decadono esponenziale dopo che l'impulso raggiunge il valore costante.

Il principale inconveniente dei sistemi basati su DC è che il campo può essere influenzato dal campo magnetico terrestre, per cui è necessaria una sua compensazione.

Per quanto riguarda la seconda soluzione, con magneti permanenti all'interno del paziente e rilevatore posizionato all'esterno, lo svantaggio principale è che il rilevatore non può essere spostato una volta tarato il sistema (una fase di calibrazione è necessaria a causa della presenza della campo magnetico terrestre che deve essere inizialmente misurato e sottratto da ogni ulteriore misura).

Tutti i sistemi sono influenzati da un'eventuale presenza di materiali ferromagnetici che, distorcendo i campi generati, portano a misurazioni errate.

### ***6.2.1 Sistema Aurora NDI: generatore di campo e sensori***

Il sistema di localizzazione spaziale Aurora sfrutta il monitoraggio elettromagnetico in tempo reale di strumenti chirurgici in cui sono incorporate dei sensori nella forma di bobine.

Come descritto prima, quando un oggetto sensorizzato viene collocato in un campo magnetico variabile, vengono indotte delle tensioni alle bobine (sensori); tali tensioni sono utilizzate dal sistema di misura per calcolare la posizione e l'orientamento dell'oggetto.

Poiché i campi magnetici hanno una bassa intensità e possono passare in modo sicuro attraverso i tessuti umani, la misura della posizione di un oggetto è possibile senza i limiti di un campo visivo che sono invece presenti in un sistema di misurazione dello spazio di tipo ottico.



Figura 6.4. Sistema di Tracking EM Aurora NDI

Il sistema di tracking elettromagnetico Aurora è progettato per operare in ambienti contenenti metalli per uso medico. Sebbene in alcuni casi, grandi oggetti ferromagnetici in prossimità del generatore di campo possono compromettere le prestazioni di misurazione elettromagnetica, posizionare opportunamente tale generatore minimizzerà le distorsioni dovute all'interferenza.

Il generatore di campo emette una bassa intensità e, variando campo elettromagnetico, stabilisce la posizione del volume di monitoraggio. Il generatore di campo da tavolo utilizzato ha uno spessore di 3,4 cm ed è progettato per essere collocato tra il paziente e il tavolo operatorio; esso incorpora una sottile barriera che riduce al minimo le distorsioni di tracking causati da materiali conduttori o ferromagnetici situati al di sotto di esso.

Piccole correnti sono indotte nei sensori dal campo elettromagnetico variabile prodotto dal generatore di campo. Le caratteristiche di questi segnali elettrici dipendono dalla distanza e dall'angolo tra un sensore e il generatore.

I sensori di monitoraggio elettromagnetico prodotti da NDI sono stati progettati per l'integrazione in strumenti di terze parti, come aghi o tubi di acciaio, e sono estremamente fragili.

I sensori utilizzati, di 0,3 x 13 mm, sono costituiti da un filo avvolto a formare una bobina, incapsulata in una guaina termorestringente. Si tratta di sensori a 5 gradi di libertà (*degree of freedom – DOF*): la posizione x-y-z del sensore e due dei suoi orientamenti (pitch e yaw) sono riportati, permettendo la visualizzazione in tempo reale degli strumenti chirurgici nel contesto anatomico corretto.

Questi sensori hanno una resistenza di  $\sim 100 \Omega$  e presenta fili elettrici di circa 2,5 m.

Sulla punta è presente un monofilamento di 400 mm da utilizzare solo come filo di trazione da tagliare dopo il posizionamento del sensore.

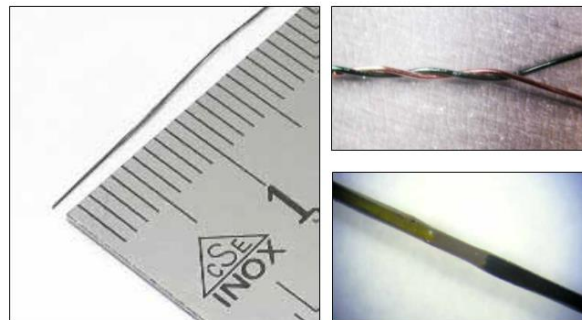


Figura 6.5. Sensore Aurora a 5 DOF, 0,3x13 mm

## 7. REFERENCES

1. Dionigi. Chirurgia. Basi teoriche e Chirurgia generale. Milano2006.
2. Harrison. Principi di Medicina Interna (il manuale - 16<sup>a</sup> edizione). New York - Milano2006.
3. Conti F. ea. Fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio in Fisiologia medica 1ed. Milano2005.
4. Schumacher H, Eckstein HH, Kallinowski F, Allenberg JR. Morphometry and classification in abdominal aortic aneurysms: patient selection for endovascular and open surgery. Journal of endovascular surgery : the official journal of the International Society for Endovascular Surgery. 1997 Feb;4(1):39-44. PubMed PMID: 9034918.
5. Khachatryan V, Sirunyan AM, Tumasyan A, Adam W, Bergauer T, Dragicevic M, et al. Measurement of Prompt  $\psi(2S)$  to  $J/\psi$  Yield Ratios in Pb-Pb and p-p Collisions at  $\sqrt{s_{NN}}=2.76$  TeV. Physical review letters. 2014 Dec 31;113(26):262301. PubMed PMID: 25615312.
6. Diethrich EB. Classical and endovascular surgery: indications and outcomes. Surgery today. 1994;24(11):949-56. PubMed PMID: 7772905.
7. Gonzalez LF MM. Endovascular Neurosurgery: a History of Electricity, Balloons, Wires and Glue. JHN Journal. 2009;4.
8. Fogarty TJ, Cranley JJ. Catheter Technic for Arterial Embolectomy. Annals of surgery. 1965 Mar;161:325-30. PubMed PMID: 14263952. Pubmed Central PMCID: 1408958.
9. Payne MM. Charles Theodore Dotter. The father of intervention. Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital. 2001;28(1):28-38. PubMed PMID: 11330737. Pubmed Central PMCID: 101126.
10. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Annals of vascular surgery. 1991 Nov;5(6):491-9. PubMed PMID: 1837729.
11. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. Acta radiologica. 1953 May;39(5):368-76. PubMed PMID: 13057644.
12. Jones C, Badger SA, Boyd CS, Soong CV. The impact of radiation dose exposure during endovascular aneurysm repair on patient safety. Journal of vascular surgery. 2010 Aug;52(2):298-302. PubMed PMID: 20670773.
13. Walsh SR, Tang T, Gaunt ME, Boyle JR. Contrast-induced nephropathy. Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists. 2007 Feb;14(1):92-100. PubMed PMID: 17291156.

14. Hatcher DC. Operational principles for cone-beam computed tomography. *Journal of the American Dental Association*. 2010 Oct;141 Suppl 3:3S-6S. PubMed PMID: 20884933.
15. Gupta A RA. Live 3D Guidance in Endovascular Procedures. *Endovascular Today*. 2009;Sect. 28-40.
16. Bock M, Wacker FK. MR-guided intravascular interventions: techniques and applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2008 Feb;27(2):326-38. PubMed PMID: 18219686.
17. Banovac F, Tang J, Xu S, Lindisch D, Chung HY, Levy EB, et al. Precision targeting of liver lesions using a novel electromagnetic navigation device in physiologic phantom and swine. *Medical physics*. 2005 Aug;32(8):2698-705. PubMed PMID: 16193801.
18. Banovac F, Glossop N, Lindisch D, Tanaka D, Levy E, Cleary K. Liver Tumor Biopsy in a Respiring Phantom with the Assistance of a Novel Electromagnetic Navigation Device. In: Dohi T, Kikinis R, editors. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2002. Lecture Notes in Computer Science*. 2488: Springer Berlin Heidelberg; 2002. p. 200-7.
19. Arenberg D. Electromagnetic navigation guided bronchoscopy. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2009;9:89-95. PubMed PMID: 19933023. Pubmed Central PMCID: 2792087.
20. Loo FL, Halligan AM, Port JL, Hoda RS. The emerging technique of electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fine-needle aspiration of peripheral lung lesions: promising results in 50 lesions. *Cancer cytopathology*. 2014 Mar;122(3):191-9. PubMed PMID: 24323803.
21. Odronic SI, Gildea TR, Chute DJ. Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fine needle aspiration for the diagnosis of lung lesions. *Diagnostic cytopathology*. 2014 Dec;42(12):1045-50. PubMed PMID: 24692403.
22. Krucker J, Xu S, Glossop N, Viswanathan A, Borgert J, Schulz H, et al. Electromagnetic tracking for thermal ablation and biopsy guidance: clinical evaluation of spatial accuracy. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2007 Sep;18(9):1141-50. PubMed PMID: 17804777. Pubmed Central PMCID: 2555977.
23. Narsule CK, Sales Dos Santos R, Gupta A, Ebright MI, Rivas R, Jr., Daly BD, et al. The efficacy of electromagnetic navigation to assist with computed tomography-guided percutaneous thermal ablation of lung tumors. *Innovations*. 2012 May-Jun;7(3):187-90. PubMed PMID: 22885459.
24. Pujol S, Frerichs K, Norbash A, Kikinis R, Westin CF. Preliminary results of nonfluoroscopy-based 3D navigation for neurointerventional procedures. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2007 Feb;18(2):289-98. PubMed PMID: 17327564.
25. Sidhu R, Weir-McCall J, Cochenec F, Riga C, DiMarco A, Bicknell CD. Evaluation of an electromagnetic 3D navigation system to facilitate endovascular tasks: a feasibility study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2012 Jan;43(1):22-9. PubMed PMID: 20729106.



- 
26. Manstad-Hulaas F, Tangen GA, Dahl T, Hernes TA, Aadahl P. Three-dimensional electromagnetic navigation vs. fluoroscopy for endovascular aneurysm repair: a prospective feasibility study in patients. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012 Feb;19(1):70-8. PubMed PMID: 22313205.
27. Condino S, Ferrari V, Freschi C, Alberti A, Berchiolli R, Mosca F, et al. Electromagnetic navigation platform for endovascular surgery: how to develop sensorized catheters and guidewires. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery : MRCAS*. 2012 Sep;8(3):300-10. PubMed PMID: 22368145.
28. Condino S, Calabro EM, Alberti A, Parrini S, Cioni R, Berchiolli RN, et al. Simultaneous tracking of catheters and guidewires: comparison to standard fluoroscopic guidance for arterial cannulation. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2014 Jan;47(1):53-60. PubMed PMID: 24183249.
29. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *AMA archives of surgery*. 1952 Mar;64(3):405-8. PubMed PMID: 14894065.
30. Arko FR, Filis KA, Seidel SA, Gonzalez J, Lengle SJ, Webb R, et al. How many patients with infrarenal aneurysms are candidates for endovascular repair? The Northern California experience. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2004 Feb;11(1):33-40. PubMed PMID: 14748631.
31. Gorich J, Asquan Y, Seifarth H, Kramer S, Kapfer X, Orend KH, et al. Initial experience with intentional stent-graft coverage of the subclavian artery during endovascular thoracic aortic repairs. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2002 Jun;9 Suppl 2:II39-43. PubMed PMID: 12166840.
32. Yano OJ, Marin M, Hollier L. Patient selection for endovascular repair of aortoiliac aneurysms. *Cardiovascular surgery*. 2000 Aug;8(5):340-9. PubMed PMID: 10959058.
33. White GH, Yu W, May J. Endoleak--a proposed new terminology to describe incomplete aneurysm exclusion by an endoluminal graft. *Journal of endovascular surgery : the official journal of the International Society for Endovascular Surgery*. 1996 Feb;3(1):124-5. PubMed PMID: 8991758.
34. Stanley BM, Semmens JB, Mai Q, Goodman MA, Hartley DE, Wilkinson C, et al. Evaluation of patient selection guidelines for endoluminal AAA repair with the Zenith Stent-Graft: the Australasian experience. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2001 Oct;8(5):457-64. PubMed PMID: 11718403.
35. Liffman K, Lawrence-Brown MM, Semmens JB, Bui A, Rudman M, Hartley DE. Analytical modeling and numerical simulation of forces in an endoluminal graft. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2001 Aug;8(4):358-71. PubMed PMID: 11552728.

36. Park JH, Chung JW, Choo IW, Kim SJ, Lee JY, Han MC. Fenestrated stent-grafts for preserving visceral arterial branches in the treatment of abdominal aortic aneurysms. preliminary experience. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 1996 Nov-Dec;7(6):819-23. PubMed PMID: 8951748.
37. Browne TF, Hartley D, Purchas S, Rosenberg M, Van Schie G, Lawrence-Brown M. A fenestrated covered suprarenal aortic stent. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1999 Nov;18(5):445-9. PubMed PMID: 10610834.
38. Wisselink W, Abruzzo FM, Shin CK, Ramirez JR, Rodino W, Kirwin JD, et al. Endoluminal repair of aneurysms containing ostia of essential branch arteries: an experimental model. *Journal of endovascular surgery : the official journal of the International Society for Endovascular Surgery*. 1999 May;6(2):171-9. PubMed PMID: 10473336.
39. Kinney EV, Kaebnick HW, Mitchell RA, Jung MT. Repair of mycotic paravisceral aneurysm with a fenestrated stent-graft. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2000 Jun;7(3):192-7. PubMed PMID: 10883955.
40. Stanley BM, Semmens JB, Lawrence-Brown MM, Goodman MA, Hartley DE. Fenestration in endovascular grafts for aortic aneurysm repair: new horizons for preserving blood flow in branch vessels. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2001 Feb;8(1):16-24. PubMed PMID: 11220463.
41. Anderson JL, Berce M, Hartley DE. Endoluminal aortic grafting with renal and superior mesenteric artery incorporation by graft fenestration. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2001 Feb;8(1):3-15. PubMed PMID: 11220465.
42. McWilliams RG, Fearn SJ, Harris PL, Hartley D, Semmens JB, Lawrence-Brown MM. Retrograde fenestration of endoluminal grafts from target vessels: feasibility, technique, and potential usage. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2003 Oct;10(5):946-52. PubMed PMID: 14656175.
43. McWilliams RG, Murphy M, Hartley D, Lawrence-Brown MM, Harris PL. In situ stent-graft fenestration to preserve the left subclavian artery. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2004 Apr;11(2):170-4. PubMed PMID: 15056015.
44. Sonesson B, Resch T, Allers M, Malina M. Endovascular total aortic arch replacement by in situ stent graft fenestration technique. *Journal of vascular surgery*. 2009 Jun;49(6):1589-91. PubMed PMID: 19497523.
45. Numan F, Arbatli H, Bruszewski W, Cikirikcioglu M. Total endovascular aortic arch reconstruction via fenestration in situ with cerebral circulatory support: an acute experimental study. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2008 Aug;7(4):535-8. PubMed PMID: 18417518.
46. Manning BJ, Ivancev K, Harris PL. In situ fenestration in the aortic arch. *Journal of vascular surgery*. 2010 Aug;52(2):491-4. PubMed PMID: 19879100.
47. Sonesson B, Resch T, Dias N, Malina M. New temporary internal introducer shunt for brain perfusion during total endovascular arch replacement with in situ fenestration technique. *Journal of vascular surgery*. 2012 Oct;56(4):1162-5. PubMed PMID: 22857810.

- 
48. Kassavin DS, Constantinopoulos G. Repair of a disconnected stent-graft limb facilitated by in situ fenestration. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012 Jun;19(3):434-8. PubMed PMID: 22788898.
49. Tse LW, Bui BT, Lerouge S, Salazkin I, Therasse E, Benko A, et al. In vivo antegrade fenestration of abdominal aortic stent-grafts. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2007 Apr;14(2):158-67. PubMed PMID: 17484531.
50. Radeff-Huang J, Seasholtz TM, Chang JW, Smith JM, Walsh CT, Brown JH. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -stimulated cell proliferation is mediated through sphingosine kinase-dependent Akt activation and cyclin D expression. *The Journal of biological chemistry*. 2007 Jan 12;282(2):863-70. PubMed PMID: 17114809.
51. Tse LW, Lerouge S, Bui BT, Therasse E, Heon H, Soulez G. Radiofrequency perforation system for in vivo antegrade fenestration of aortic stent-grafts. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2010 Apr;17(2):192-8. PubMed PMID: 20426636.
52. Riga CV, Bicknell CD, Wallace D, Hamady M, Cheshire N. Robot-assisted antegrade in-situ fenestrated stent grafting. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2009 May;32(3):522-4. PubMed PMID: 18972158.
53. Wheatley GH, 3rd. In situ fenestration of the internal iliac artery as a bailout technique associated with endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm: long-term follow-up. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012 Dec;19(6):716-20. PubMed PMID: 23210866.
54. Murphy EH, Dimaio JM, Dean W, Jessen ME, Arko FR. Endovascular repair of acute traumatic thoracic aortic transection with laser-assisted in-situ fenestration of a stent-graft covering the left subclavian artery. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2009 Aug;16(4):457-63. PubMed PMID: 19702349.
55. Ahanchi SS, Almaroof B, Stout CL, Panneton JM. In situ laser fenestration for revascularization of the left subclavian artery during emergent thoracic endovascular aortic repair. *Journal of endovascular therapy : an official journal of the International Society of Endovascular Specialists*. 2012 Apr;19(2):226-30. PubMed PMID: 22545888.
56. Redlinger RE, Jr., Ahanchi SS, Panneton JM. In situ laser fenestration during emergent thoracic endovascular aortic repair is an effective method for left subclavian artery revascularization. *Journal of vascular surgery*. 2013 Nov;58(5):1171-7. PubMed PMID: 23746832.
57. Lin J, Udgiri N, Guidoin R, Panneton J, Guan XM, Crepeau H, et al. In Vitro Laser Aortic and Thoracic Stent Graft Fenestration for Urgent Treatment of Aortopathies. *Journal of vascular surgery*. 2014 Nov;60(5):1398-. PubMed PMID: WOS:000344521100045. English.
58. Carey J, Emery D, McCracken P. Buckling test as a new approach to testing flexural rigidities of angiographic catheters. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2006 Jan;76(1):211-8. PubMed PMID: 16080187.

59. Carey J, Fahim A, Munro M. Design of braided composite cardiovascular catheters based on required axial, flexural, and torsional rigidities. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2004 Jul 15;70(1):73–81. PubMed PMID: 15199586.
60. Veeramani AS. *A Transformative Tool for Minimally Invasive Procedures: Design, Modeling and Real-Time Control of a Polycrystalline Shape Memory Alloy Actuated Robotic Catheter* 2009.
61. Lanzer P. *Mastering Endovascular Techniques. A Guide to Excellence*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
62. Stenqvist O, Curelaru I, Linder LE, Gustavsson B. Stiffness of central venous catheters. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1983 Apr;27(2):153–7. PubMed PMID: 6837249.
63. Bersten AD, Williams DR, Phillips GD. Central venous catheter stiffness and its relation to vascular perforation. *Anaesthesia and intensive care*. 1988 Aug;16(3):342–51. PubMed PMID: 3189745.
64. Martin RW JC. 1989; Engineering considerations of catheters for intravascular ultrasonic measurements. *SPIE*. 1989;1068:198 –206.
65. Wunsche P, Werner C, Bloss P. Bending stiffness of catheters and guide wires. *Biomedizinische Technik Biomedical engineering*. 2002;47 Suppl 1 Pt 1:150–3. PubMed PMID: 12451800.
66. Eckmann DM. Variations in epidural catheter manufacture: implications for bending and stiffness. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2003 Jan–Feb;28(1):37–42. PubMed PMID: 12567342.

# ***RINGRAZIAMENTI***

*La parte dei ringraziamenti è sempre la più difficile, specialmente adesso che mi rendo conto che con questo lavoro di tesi si chiude l'importante parentesi della mia vita universitaria. Ed è una parentesi bella grande se conto gli anni che sono passati, ma è una parentesi ancora aperta se considero le persone che mi sono state, e spero, che mi saranno vicine.*

*Un sincero ringraziamento va a tutti i ricercatori di EndoCAS che mi hanno accolto calorosamente per la seconda volta nel loro centro e che mi hanno dimostrato ancora una volta che "fare scienza" non è solo lavorare sodo per conto proprio, ma piuttosto collaborare tutti insieme per avere punti di vista diversi ed ottenere migliori risultati, e perché no, per divertirsi. Un grazie particolare è dedicato tutto a Sara, per cui nutro una profonda stima, che mi ha supportato e, specialmente nelle ultime settimane, sopportato per tutto questo periodo. Vorrei ringraziare anche tutti gli altri: Vincenzo per il suo essere disponibile a chiarimenti e consigli; Rosanna perché, non si sa come, riesce a tranquillizzarmi anche quando la sua ansia supera la mia (quasi sempre); Andrea per il confronto culinario, pressoché giornaliero, tra Nord e Sud; Silvia per il suo allegro "buongiorno" ogni mattina; Fabrizio (e tutte le sue sorelle) per le tantissime risate sotto i baffi (e non); Sara J per la sua riservatezza ed educazione; Cinzia per la sua risata contagiosa; Peppe per le pause caffè/dolci/caramelle/torte; Marina per il fondamentale "sazio" datomi per qualsiasi cosa, anche la più stupida.*

*Grazie a tutti gli amici, ormai lavoratori, che si precipiteranno per il fine settimana a festeggiare insieme a me.*

*Che dire poi degli amici di vecchia data? Nulla, se sono di vecchia data un motivo ci sarà!!!*

*Grazie alle sorelle Mirella e Celeste, perfette coinquiline, che nel momento del bisogno mi hanno fatto saltare tutti i turni delle pulizie per permettermi di finire la tesi, ma ancor più perfette amiche che hanno sempre ascoltato i miei mille discorsi. Grazie a Veronica che sa sempre cosa e quando dirmi le cose per incoraggiarmi, rassicurarmi e anche rimproverarmi. Grazie Viviana per essere stata una valvola di sfogo in questi giorni (e non solo in questi). E grazie Dario, punto.*

*Non trovo le parole per esprimere il ringraziamento più importante che va alla mia famiglia: grazie alle mie sorelle che hanno sempre creduto in me. Ai miei genitori: se sono la persona che sono, la gran parte del merito è vostro, per cui vi dico solo "Grazie per essere i miei genitori", nella speranza che tutto il bene che vi voglio vi arrivi in modo chiaro e semplice.*