

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE CARDIO NEFRO TORACICHE

Ciclo XXXIII

**Settore Concorsuale: 06/E1 - CHIRURGIA CARDIO - TORACO - VASCOLARE**

**Settore Scientifico Disciplinare: MED/23 - CHIRURGIA CARDIACA**

PERFUSIONE CEREBRALE SELETTIVA ANTEROGRADA:  
INFLUENZA DELLA PRESSIONE E DEI FLUSSI DI PERFUSIONE  
SULL'OUTCOME NEUROLOGICO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A  
CHIRURGIA DELL'ARCO AORTICO

**Presentata da:** Dott. Mariano Cefarelli

**Coordinatore Dottorato**

Chiar.mo Prof. Gaetano Domenico Gargiulo

**Supervisore**

Chiar.mo Prof. Davide Pacini

**Esame finale anno 2021**

## **Abstract**

### **Introduzione**

La chirurgia dell'arco aortico è gravata da un elevato tasso di mortalità e morbilità legato alle complicanze neurologiche. La perfusione cerebrale anterograda (ASCP) è un metodo efficace di protezione cerebrale. Scopo di questa tesi è valutare l'influenza del flusso e della pressione di perfusione cerebrale sugli "outcomes" post-operatori in pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico presso due centri cardiocirurgici ad alto volume.

### **Metodi**

Tra Gennaio 2015 e Agosto 2020, 519 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico sull'arco aortico con ASCP presso l'U.O. di Cardiocirurgia dell'AOU di Bologna e l'U.O. di Cardiocirurgia dell'AOU-Ospedali Riuniti di Ancona. L'età media dei pazienti era di  $65.9 \pm 11.5$  anni. Di questi, 286 si presentavano con una sindrome aortica acuta mentre 233 con una patologia aortica cronica. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base al flusso di perfusione cerebrale erogato: A < 9 ml/Kg/min (12.7%), B 10-11 ml/Kg/min (43.7%) e C > 11 ml/Kg/min (43.6%).

### **Risultati**

La mortalità intra-ospedaliera è risultata dell'11.9%. L'incidenza di danno neurologico permanente (PND) è stata dell'8.5%. All'analisi multivariata, il grado di urgenza ( $p=0.032$  OR: 2.3; IC: 1.07-5.05) è emerso come fattore predittivo indipendente per PND. L'incidenza di danno neurologico transitorio (TND) è stata del 22.2%. Un flusso di perfusione cerebrale >11 ml/Kg/min ( $p=0.041$ ; OR: 2.18; IC: 1.03-4.6) ed il grado di urgenza ( $p=0.014$  OR: 1.85; IC: 1.13-3.02) sono emersi come fattori predittivi per TND.

### **Conclusioni**

L'ASCP è attualmente la strategia di protezione cerebrale più utilizzata e condivisa per gli interventi riparativi dell'arco aortico. Sulla base dei nostri risultati, un'erogazione di flusso di ASCP non superiore agli 11 ml/Kg/min, appare sicura ed efficace. Flussi superiori potrebbero essere associati ad una maggiore incidenza di TND.

## **Abstract (English version)**

### **Introduction**

Aortic arch surgery is still associated with significant high mortality and morbidity rate caused by neurological complications. Antegrade selective cerebral perfusion (ASCP) is an effective method of brain protection. Aim of this manuscript is to evaluate the influence of cerebral perfusion flow and pressure on post-operative outcomes in patients undergoing aortic arch surgery at two high-volume cardiac surgery centers.

### **Methods**

Between January 2015 and August 2020, 519 consecutive patients underwent aortic arch surgery with ASCP at Cardiac Surgery Unit of the University of Bologna and at Cardiac Surgery Unit of the “Ospedali Riuniti” of Ancona. The mean age was  $65.9 \pm 11.5$  years. Main indications were acute aortic syndrome (286 patients) and chronic aortic disease (233 patients). Patients were divided into three groups based on cerebral perfusion flow: A  $< 9$  mL/Kg/min (12.7%), B 10-11 mL/Kg/min (43.7%) and C  $> 11$  mL/Kg/min (43.6%).

### **Results**

Hospital mortality was 11.9%. Permanent neurological dysfunction (PND) was observed in 44 patients (8.5%). The multivariate analysis revealed urgency status ( $p=0.032$ ; OR: 2.3; IC: 1.07-5.05) to be independent determinant for PND. Transient neurological dysfunction (TND) occurred in 115 patients (22.2%). A cerebral perfusion flow  $> 11$  ml/Kg/min ( $p=0.041$ ; OR: 2.18; IC: 1.03-4.63) and urgency status ( $p=0.014$ OR: 1.85; IC: 1.13-3.02) were independent determinants of TND.

### **Conclusions**

ASCP is an effective and safe method of brain protection, allowing time-consuming aortic repairs to be performed, with encouraging results in terms of hospital mortality and neurologic outcome. Looking at our finding, an ASCP flow  $< 11$  mL/Kg/min seems to be safety and efficacious. Higher cerebral flow could be associated with an increased risk of TND.

*A mia moglie*

# INDICE

## CAPITOLO I

### Anatomia chirurgica dell'arco aortico

<b>1.1 Limiti e classificazioni</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Rami collaterali</b>	<b>6</b>
<b>1.3 Rapporti anatomici</b>	<b>8</b>
<b>1.4 Anomalie congenite</b>	<b>10</b>

## CAPITOLO II

### Patologia chirurgica

<b>2.1 Aneurismi aortici</b>	<b>14</b>
Definizione	14
Classificazioni	14
Clinica	21
Diagnosi	21
Indicazioni chirurgiche	24
<b>2.2 Sindromi aortiche acute</b>	<b>25</b>
Definizione	25
Epidemiologia	25
Diagnosi	26
Imaging	28
Laboratorio	31
Ulcera penetrante	32
Ematoma intramurale dell'aorta	32

Dissezione aortica acuta	33
Classificazioni	34
Indicazioni chirurgiche	37

## **CAPITOLO III**

### **Chirurgia dell'arco aortico**

<b>3.1 Accessi chirurgici</b>	<b>39</b>
Sternotomia mediana	39
Sternotomia longitudinale mediana con estensione al collo	39
Sternotomia longitudinale mediana con toracotomia	40
“ <i>Clamshell</i> ”	41
Toracotomia sinistra e toraco-freno-laparotomia	42
Accessi mininvasivi	43
<b>3.2 Siti di cannulazione</b>	<b>44</b>
Arteria ascellare	44
Tronco arterioso brachio-cefalico	46
Arteria femorale	48
Siti di cannulazione alternativi	50
<b>3.3 Tecniche di protezione cerebrale</b>	<b>52</b>
Arresto di circolo in ipotermia profonda	53
Perfusione cerebrale retrograda	54
Perfusione cerebrale selettiva anterograda	55
<b>3.4 Monitoraggio cerebrale</b>	<b>57</b>
<b>3.5 Tecniche chirurgiche</b>	<b>60</b>
Chirurgia “open” convenzionale	60
Procedure ibride	67

## **CAPITOLO IV**

### **Danno Neurologico post intervento cardiocirurgico**

<b>4.1 Incidenza del danno neurologico post operatorio</b>	<b>73</b>
<b>4.2 Fattori di rischio, meccanismi e fisiopatologia</b>	<b>74</b>

## **CAPITOLO V**

### **La nostra esperienza**

<b>5.1 Introduzione</b>	<b>79</b>
<b>5.2 Materiale e metodi</b>	<b>80</b>
Caratteristiche dei pazienti	80
Tecnica chirurgica	82
Analisi statistica	85
<b>5.3 Risultati</b>	<b>85</b>
Mortalità ospedaliera	85
Complicanze neurologiche centrali	85
Altre complicanze post-operatorie	87
<b>5.4 Discussione</b>	<b>88</b>
<b>5.5 Conclusioni</b>	<b>90</b>

<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>91</b>
---------------------	-----------

# Capitolo 1

## Anatomia chirurgica dell'arco aortico

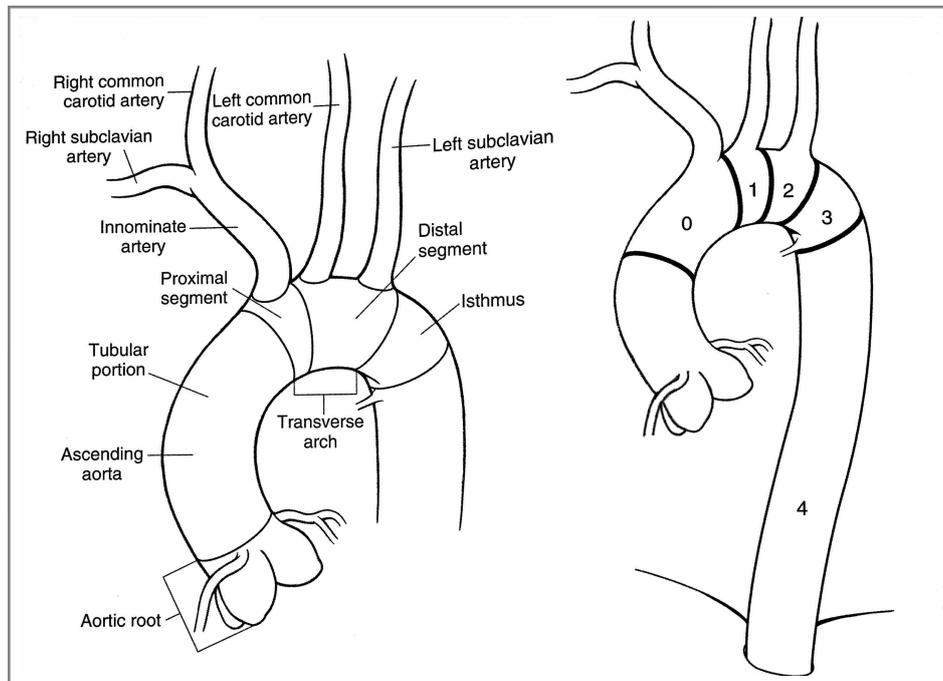
### 1.1 Limiti e classificazioni

L'arco aortico, delimitato anatomicamente dai tronchi sovraortici, origina prossimalmente dall'arteria anonima e termina subito dopo l'emergenza dell'arteria succlavia sinistra. L'arco propriamente detto viene diviso in due segmenti: prossimale, comprendente l'origine dell'arteria anonima e distale. Di recente, con l'avvento degli stent endovascolari, è stata aggiunta una nuova classificazione anatomica che suddivide l'arco aortico in 5 “*landing zone*” (ovvero regioni di ancoraggio dell'endoprotesi). Secondo la classificazione di Criado (**Figura 1**) [1]:

- Zona 0: prossimale all'origine dell'arteria anonima;
- Zona 1: tra l'origine dell'arteria anonima e l'arteria carotide comune di sinistra;
- Zona 2: tra l'origine dell'arteria carotide comune di sinistra e l'arteria succlavia di sinistra;
- Zona 3: circa 2 cm, subito a valle dell'emergenza dell'arteria succlavia di sinistra;
- Zona 4: due cm dopo l'emergenza dell'arteria succlavia di sinistra.

Il diametro massimo dell'arco aortico è di 28 mm alla sua origine, e va assottigliandosi (20 mm) sino a livello dell'istmo, subito distalmente l'arteria succlavia di sinistra. Il diametro dell'intera aorta, inoltre, aumenta con l'invecchiamento. In particolare, la velocità di “crescita” dell'aorta è di 0.9 mm per l'uomo e 0.7 mm per la donna per ogni decade di vita.

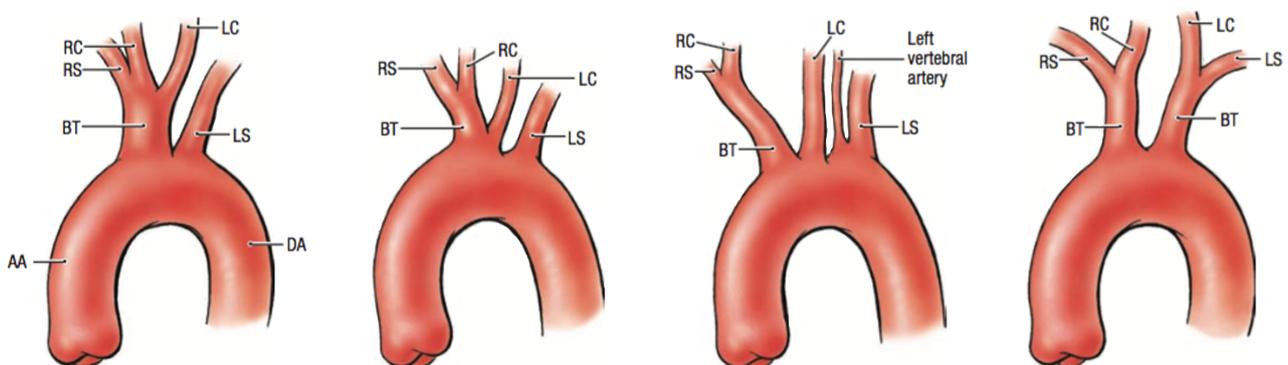
L'istmo, porzione dell'arco distale compreso tra l'origine dell'arteria succlavia di sinistra ed il dotto arterioso (o ligamento arterioso nell'adulto), può presentare un lieve restringimento.



**Figura 1.** Arco aortico normale con classificazione di Criado

## 1.2 Rami collaterali

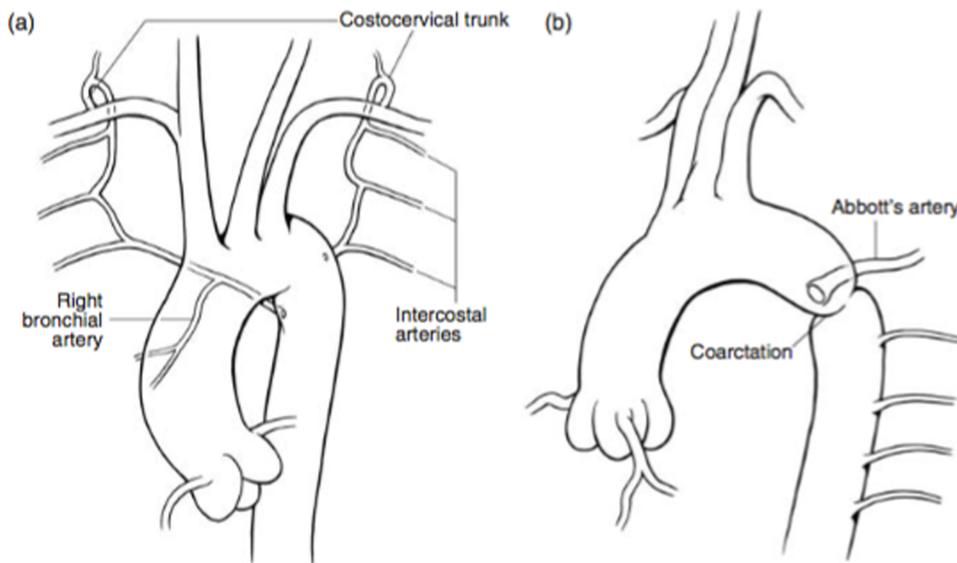
Dal versante convesso dell'arco aortico originano, in sequenza, il tronco brachiocefalico (o arteria anonima), l'arteria carotide comune sinistra e l'arteria succlavia sinistra. Tale pattern è riportato in letteratura con una frequenza del 65-95% in casistiche di soggetti bianchi o giapponesi [2]. Frequenze più basse del predetto pattern, attorno al 50%, sono state riportate in soggetti di colore [3]. Diversità nella disposizione dell'origine dei vasi epiaortici sono infatti comuni (**Figura 2**).



**Figura 2.** Principali varianti anatomiche dell'arco aortico

Il secondo pattern in ordine di frequenza (11-27%) prevede la presenza di due branche collaterali dall'arco dell'aorta: un tronco comune, per la succlavia destra e la carotide comune destra ed un secondo tronco per la carotide comune sinistra e la succlavia sinistra [4]. Tale disposizione è anche conosciuta con il termine di “*arco aortico bovino*”, e solitamente non comporta manifestazioni cliniche. Il terzo pattern in ordine di frequenza (0,79-8%) prevede l'origine dell'arteria vertebrale sinistra direttamente dall'arco aortico, tra la carotide comune e la succlavia di sinistra [5]. Tale variazione anatomica solitamente non comporta una sintomatologia clinica. Tuttavia sussiste un maggior rischio di danno iatrogeno, con produzione di emorragia e deficit neurologici permanenti, in caso di decompressione laterale estesa in corso di chirurgia anteriore della colonna cervicale.

L'ultima variante più comune riguarda l'origine separata di tutti e quattro i vasi epiaortici. Questa disposizione è frequentemente associata ad un decorso aberrante dell'arteria succlavia. L'arco aortico normale decorre in direzione antero-posteriore passando sopra il bronco principale sinistro. Durante gli interventi chirurgici, l'esofago è ben protetto e lontano anteriormente, ma posteriormente decorre molto vicino all'arco aortico, adiacente all'arteria succlavia sinistra. Questo rapporto è di particolare importanza quando si esegue un'anastomosi a livello dell'arteria succlavia di sinistra. La riflessione pericardica molto spesso si trova in posizione immediatamente prossimale all'arteria anonima. L'arco aortico è quindi facilmente visualizzabile dall'approccio mediastinico, dividendo la riflessione pericardica sull'aorta e salendo di pochi centimetri più distalmente. L'arco trasverso è privo di rami bronchiali o intercostali, permettendo una facile dissezione della parte posteriore dell'arco aortico, tra le arterie carotide e succlavia e tra la carotide e l'arteria anonima. Tuttavia nella prima parte dell'aorta toracica discendente possono prendere origine vasi importanti, subito dopo l'arteria succlavia sinistra. Inoltre, nel caso della coartazione aortica, va posta particolare attenzione alla probabile origine dell'arteria di “Abbott”, un grande vaso collaterale che può perfondere il territorio attorno al tratto coartato (**Figura 3**).



**Figura 3.** Arteria di Abbott

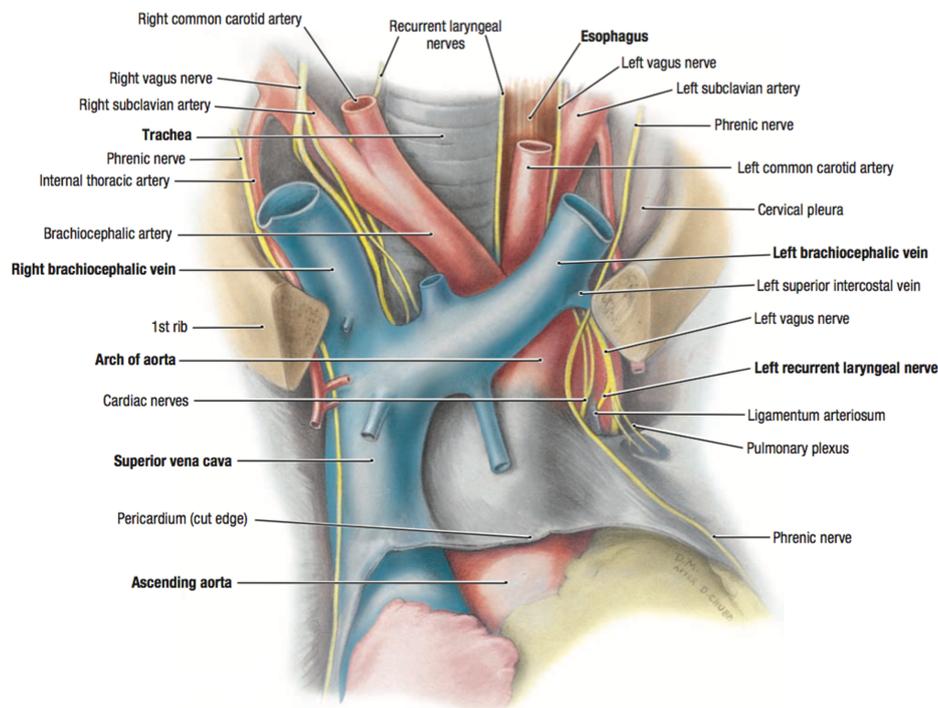
### 1.3 Rapporti anatomici

L'arco aortico è diretto da destra a sinistra e dall'avanti all'indietro, passando dal mediastino anteriore a quello posteriore e presentando, pertanto, una superficie anteriore sinistra ed una posteriore destra. La concavità inferiore circonda il peduncolo polmonare di sinistra. Nel suo decorso si dirige anteroposteriormente e da destra a sinistra, trovandosi dapprima anteriormente alla trachea e sul suo versante sinistro. Percorrendo in direzione antero-posteriore e prossimale-distale, l'arco è attraversato prima dal nervo frenico di sinistra, poi dalle branche cervicali del nervo vago, ed in fine dal nervo vago stesso.

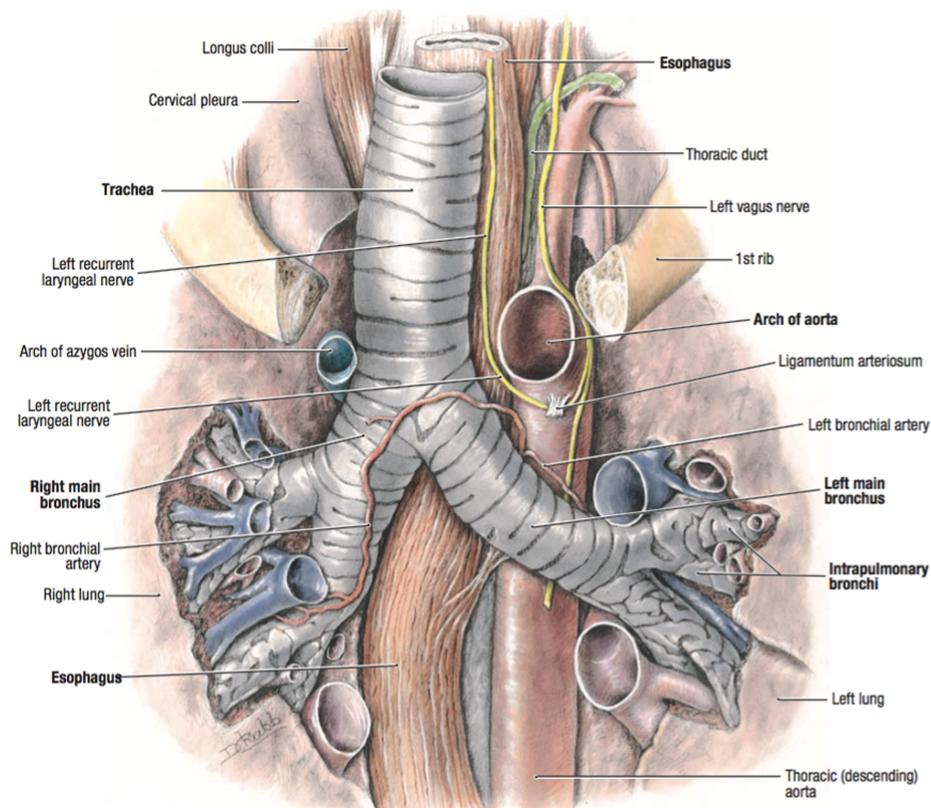
Sulla sua superficie anteriore sinistra l'arco aortico è incrociato anteriormente dalle seguenti strutture nervose omolaterali: il nervo frenico, il ramo cardiaco cervicale inferiore del vago, il ramo cardiaco cervicale superiore del simpatico ed il nervo vago. Quest'ultimo, a livello della concavità dell'arco aortico, emette il ramo laringeo ricorrente, che circonda ad ansa l'arco aortico, a sinistra del legamento arterioso, e risale sulla superficie destra dell'arco stesso. La superficie sinistra dell'arco dell'aorta può essere incrociata obliquamente anche dalla vena intercostale suprema di sinistra. Sulla sua superficie destra e posteriore l'arco dell'aorta si pone in rapporto con la trachea, il plesso cardiaco inferiore, il nervo laringeo ricorrente di sinistra, l'esofago, il dotto toracico e la

colonna vertebrale. La concavità dell'arco dell'aorta sovrasta la biforcazione del tronco dell'arteria polmonare, il legamento arterioso ed il bronco principale di sinistra. Contrae altresì rapporti con il plesso cardiaco superficiale, il nervo laringeo ricorrente di sinistra e i linfonodi bronchiali.

Da un approccio sternotomico, il nervo vago ed il frenico possono essere più facilmente identificati entrando nello spazio pleurico di sinistra. Il dotto toracico risale nel torace inizialmente a sinistra dell'esofago, poi si sposta lateralmente a sinistra a livello della quinta vertebra toracica per decorrere medialmente all'aorta. Si sposta quindi posteriormente all'arco e all'arteria succlavia prima di entrare nella giunzione tra le vene succlavia e giugulare. Il dotto può essere trovato medialmente all'aorta, immediatamente adiacente all'arteria succlavia durante la chirurgia riparativa della parte prossimale dell'aorta toracica discendente o dell'arco aortico (**Figura 4 - Figura 5**).



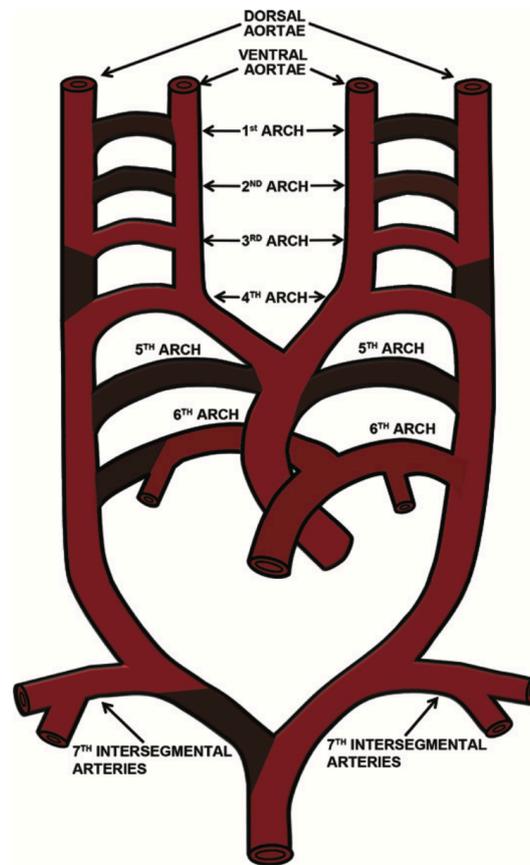
**Figura 4.** Mediastino superiore. Veduta anteriore



**Figura 5.** Mediastino superiore. Veduta posteriore

## 1.4 Anomalie congenite

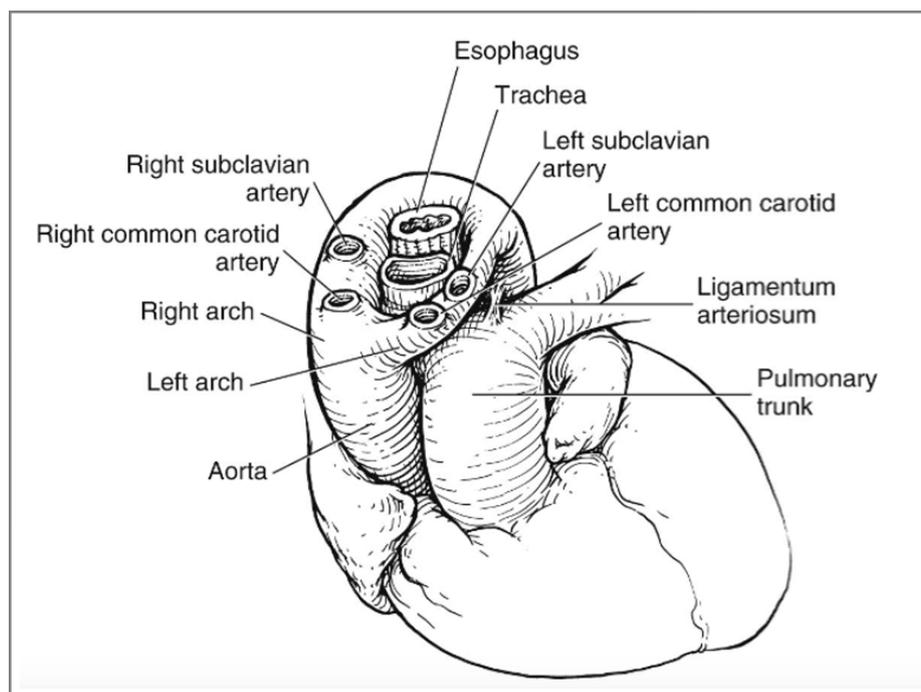
Lo sviluppo dell'arco aortico inizia durante la 3a settimana di gestazione [6]. È un processo complesso, che si presta a una varietà di varianti congenite e anomalie patologiche. Ciascuna aorta primitiva è costituita da un segmento ventrale ed uno dorsale. Le due aorte ventrali si fondono per formare il sacco aortico e le due aorta dorsali si fondono per formare l'aorta discendente della linea mediana. Tra l'aorta ventrale e dorsale si sviluppano sei archi aortici primitivi, o faringei. L'aorta dorsale dà anche origine a diverse arterie intersegmentali (**Figura 6**). Gli archi primitivi appaiono e regrediscono uno dopo l'altro in un ordine cranio-caudale e non sono tutti presenti allo stesso tempo. Il sistema dell'arco aortico maturo si forma quando alcuni archi primitivi regrediscono, mentre altri persistono e si sviluppano. Il meccanismo che determina la persistenza o la regressione dei segmenti dell'arco aortico non è completamente noto; tuttavia, può svolgere un ruolo la migrazione delle cellule della cresta neurale negli archi faringei [7].



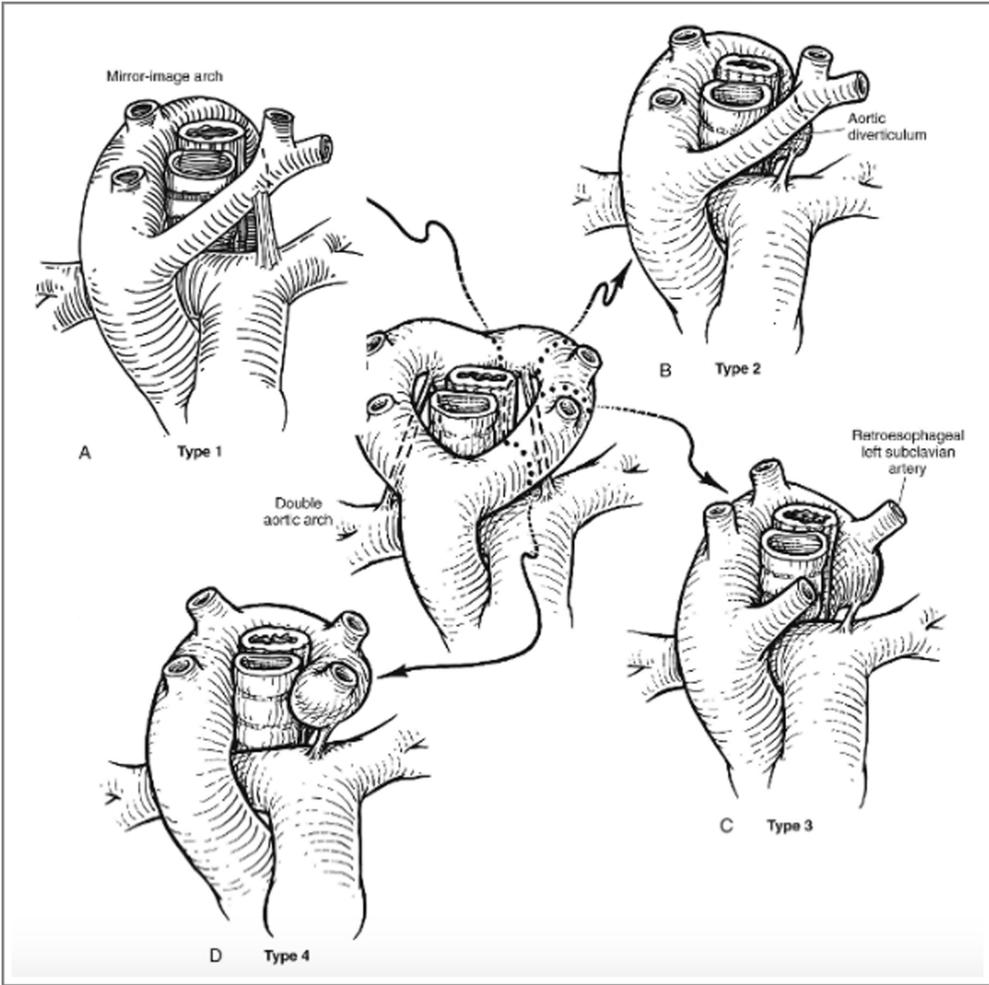
**Figura 6.** Disegno schematico dello sviluppo degli archi aortici embrionali.

Il primo e il secondo arco primitivo scompaiono presto; tuttavia, un residuo del primo arco forma porzioni dell'arteria mascellare, e un residuo del secondo arco forma porzioni delle arterie ioide e stapediale. Il terzo arco aortico primitivo è stato chiamato arco carotideo in quanto forma l'arteria carotide comune e la porzione prossimale (cervicale) dell'arteria carotide interna. Il quarto arco embriologico primitivo contribuisce alla formazione dell'arco aortico adulto definitivo. Il quinto arco primitivo tipicamente non si forma, oppure si forma in modo incompleto e poi regredisce. Il sesto arco contribuisce alla formazione del dotto arterioso e alle arterie polmonari centrali. Nello sviluppo normale, il sesto arco prossimale destro persiste come porzione prossimale dell'arteria polmonare destra, mentre la porzione duttale degenera, e il sesto arco sinistro persiste come arteria polmonare principale, arteria polmonare sinistra e dotto arterioso sinistro. Sebbene la comparsa degli archi primitivi sia sequenziale, Edwards [8] ha proposto un sistema teorico a doppio arco aortico con archi bilaterali e dotto arterioso che circonda la trachea e l'esofago, che riflette i potenziali contributi di quasi tutti gli archi embrionali ai componenti dell'arco aortico definitivo.

Il normale sviluppo dei vasi dipende, quindi, dall'appropriato riassorbimento dei sei archi. Quando questo non si verifica, può risultarne la formazione di un anello vascolare completo. L'anomalia più comune è rappresentata dall'arco aortico destro (**Figura 7**). L'origine dell'arteria succlavia di sinistra da una rimanenza del quarto arco aortico, così chiamato diverticolo di Kommerell, risulta nell'arco detto "posteriore". Se il legamento arterioso origina dallo stesso diverticolo, ne può risultare un anello completo. Se, invece, l'arteria succlavia ed il legamento arterioso originano dalla rimanenza anteriore del quarto arco, non si forma alcun anello. D'altra parte, una regressione anomala di una rimanenza del quarto arco può portare ad un arco aortico sinistro con succlavia destra lusoria. Entrambe le arterie succlavie lusorie, associate ad un arco aortico sinistro o destro, decorrono dietro l'esofago (**Figura 8**). In questo modo, possono determinare la comparsa di una sintomatologia caratterizzata da disfagia e dispnea.



**Figura 7.** Doppio arco aortico con arco destro dominante



**Figura 8.** Anelli vascolari associati ad arco aortico destro

# Capitolo 2

## Patologia chirurgica

### 2.1 Aneurismi aortici

#### *Definizione*

Con il termine aneurisma aortico “*vero*” si intende una dilatazione localizzata e permanente dell’aorta, tale da presentare un diametro maggiore del 50% rispetto a quello considerato normale per età, sesso e superficie corporea. Tutte e tre le tonache sono presenti, anche se la tonaca intima ed avventizia possono essere molto assottigliate e difficilmente visibili [9]. L’aneurisma “*falso*”, noto anche come pseudoaneurisma è costituito da una formazione falsamente aneurismatica contenente sangue risultante dalla rottura della parete del vaso. La parete dello pseudoaneurisma è quindi costituito da avventizia, tutta o parte della tunica media e tessuto periaortico compresso.

La causa più frequente risulta quella iatrogena, complicanza che può essere presente fino allo 0.5% di tutti gli interventi sull'aorta toracica [10].

#### *Classificazioni*

Gli aneurismi aortici possono essere classificati in base alla loro **eziologia**, **morfologia** e **localizzazione**. Da un punto di vista eziologico, gli aneurismi possono essere distinti in degenerativi, congeniti e infiammatori.

## - DEGENERATIVI

La **medionecrosi cistica** è la condizione patologica che con maggiore frequenza provoca aneurismi dell'aorta toracica ascendente [11]. Le caratteristiche istopatologiche sono la frammentazione e la perdita di tessuto elastico e la perdita di cellule muscolari lisce. Anche l'infiammazione e l'apoptosi possono essere componenti di questo processo. La dilatazione è solitamente limitata alla porzione prossimale dell'aorta ascendente. Gli aneurismi degenerativi associati all'**arteriosclerosi** dell'aorta, coinvolgono, invece, più comunemente i segmenti toracici discendenti o toracoaddominali [12]. I principali fattori alla base dello sviluppo di tali aneurismi sono una proteolisi anormale, la presenza di enzimi sierici elastolitici e le carenze di collagene e di elastina [13].

## - CONGENITI

Tra le sindromi genetiche coinvolte nella patogenesi degli aneurismi aortici spicca fra tutte la **Sindrome di Marfan**. Si tratta di una malattia ereditaria autosomica dominante ad alta penetranza ma ad espressione variabile, con prevalenza stimata di 1 su 5000. La causa di tale patologia è un difetto ereditario in una glicoproteina extracellulare chiamata Fibrillina 1, il principale componente delle microfibrille che si trovano nella matrice extracellulare.

Le manifestazioni cliniche della Sindrome di Marfan sono molto varie e dipendono dal coinvolgimento di più sistemi quali il sistema vascolare, oculare e scheletrico. La prognosi, invece, è strettamente condizionata all'entità del coinvolgimento cardiaco. Le due lesioni più frequenti sono il prollasso della valvola mitralica e, di maggiore importanza, la dilatazione dell'aorta ascendente. Istologicamente, le alterazioni della tonaca media sono praticamente identiche a quelle osservate nella medionecrosi cistica non correlate alla sindrome di Marfan. L'indebolimento della tonaca media predispone alla formazione di aneurismi e lacerazioni della parete aortica da cui può originare una dissezione o rottura. Questo evento rappresenta la causa di morte nel 30-45% dei soggetti affetti da sindrome di Marfan. Tipicamente, la dilatazione aortica della Sindrome di Marfan è localizzata alla radice aortica, ma può estendersi all'aorta ascendente ed è associata ad una maggiore velocità di crescita (sino a 0.2-0.4 cm/anno) rispetto agli aneurismi degenerativi [14].

La **sindrome di Loeys-Dietz** è una rara malattia autosomica dominante che coinvolge la cute, il sistema cardiovascolare, il sistema cranio-facciale e il sistema scheletrico. In particolare, i pazienti con questa sindrome mostrano tortuosità delle arterie con elevata incidenza di aneurismi e presentano un alto rischio di dissezione o rottura aortica in età precoce e con diametri dell'aorta che

di solito non sono predittivi di questi eventi. I geni coinvolti codificano per il TGFBR1 o il TGFBR2 e la diagnosi di questa malattia è confermata attraverso il riscontro di mutazioni su tali geni mediante indagine genetica [15]. Nella maggior parte dei casi sono riscontrabili aneurismi aortici (98%), che evolvono in dissezione anche diametri dell'aorta ascendente < 5cm. Per tale motivo l'indicazione chirurgica è ulteriormente più aggressiva rispetto ai pazienti Marfan (aorta ascendente  $\geq 4.2$  cm all'Ecocardiografia Transesofagea o  $\geq 4.4 - 4.6$  cm alla TC) [16].

Le **sindromi di Ehlers-Danlos** comprendono, invece, un gruppo clinicamente e geneticamente eterogeneo di malattie che derivano da alterazioni nella sintesi o nella struttura del collagene tipo III. Lo sviluppo di aneurismi è raro, ma la rottura o la dissezione dell'aorta o di altre arterie (spesso addominali) può verificarsi come evento catastrofico. La fragilità dei tessuti e la lentezza nella guarigione possono inoltre complicare il trattamento chirurgico [17]. Questa sindrome colpisce mediamente un individuo su 5000 e non mostra una predisposizione di carattere etnico.

Anche la **Sindrome di Turner** è associata alla malattia aneurismatica dell'aorta. Questa patologia ereditaria è caratterizzata dalla completa o parziale assenza di un cromosoma sessuale, a fenotipo femminile, usualmente con genotipo 45, X. Bassa statura e insufficienza ovarica sono le caratteristiche più salienti, ma le pazienti affette da Sindrome di Turner mostrano anche un'aumentata mortalità per patologie cardiovascolari, particolarmente a causa di dissezioni dell'aorta [18].

E' presente inoltre un'altra categoria di pazienti con familiarità per la patologia aneurismatica dell'aorta non correlata a sindromi genetiche (**Familial non syndromic thoracic aortic aneurysm syndromes**). Oltre il 20% dei pazienti con un aneurisma aortico ha almeno un parente con una storia clinica simile. In questi pazienti la diagnosi di aneurisma aortico avviene in età più giovanile (in media 55 anni) rispetto a coloro che hanno aneurismi degenerativi sporadici e presentano una velocità di crescita maggiore (fino a 0.2 cm/anno). L'esistenza di più mutazioni su siti diversi (ACTA 2, MYH11, TGFBR2 per citarne alcuni) rende la diagnosi definitiva molto difficile [19].

La **valvola aortica bicuspidale** (BAV) rappresenta il più comune difetto congenito cardiaco, con una prevalenza che oscilla tra lo 0.5 ed il 2% della popolazione ed una predominanza maschile (rapporto maschio/femmina: 3/1). La valvola aortica bicuspidale è in genere costituita da due cuspidi tra loro

non uguali ed al centro della più grande può essere presente un rafe che rappresenta il sito di fusione congenita tra le cuspidi malformate. In relazione alla dimensione ed all'orientamento spaziale delle due cuspidi, alla presenza o meno di un rafe fibroso, al numero dei seni e dei triangoli intercuspidali sono descritte anatomie differenti che rendono la bicuspidia valvolare aortica un insieme eterogeneo di fenotipi morfologici. La bicuspidia valvolare aortica, di per sé, non è una patologia ma una valvola congenitamente malformata e predisposta alla degenerazione risentendo particolarmente dello stress determinato dal flusso sanguigno. Per quanto riguarda l'aortopatia associata a bicuspidia valvolare aortica, questa riconosce fattori patogenetici multipli. Studi istopatologici condotti a livello della parte aortica rimossa all'intervento chirurgico di sostituzione dell'aorta ascendente in soggetti con valvola bicuspidale rispetto a quelli con valvola aortica tricuspide hanno variamente dimostrato un'aumentata frequenza di apoptosi delle cellule muscolari lisce, uno *score* di frammentazione e atrofia elastica più elevato, una distanza interlamellare elastica maggiore, ed alterazioni nella concentrazione tissutale di metalloproteinasi e dei loro inibitori endogeni. Tali quadri istopatologici a livello della tonaca media aortica sono aspecifici, essendo riscontrabili, anche se di entità variabile, in malattie eredo-familiari del tessuto connettivo quali la sindrome di Marfan, laddove sono in genere più spiccati, e nella patologia degenerativa della radice aortica nella valvola tricuspide [20]. Molteplici ragioni inducono a ritenere che l'aorta dei pazienti con valvola bicuspidale sia intrinsecamente anomala. Pure considerando le osservazioni basate sulla documentazione di anomalie emodinamiche [21], l'incidenza di eventi aortici nei soggetti seguiti per lungo tempo dopo un intervento di sostituzione/riparazione valvolare aortica [22], la dilatazione del tronco della polmonare e l'aumento di incidenza di aneurismi cerebrali [23], costituiscono indizi in questa direzione.

#### - INFIAMMATORI

Le **aortiti** infiammatorie possono essere su base infettiva o autoimmunitaria. Le aortiti di origine infettiva sono molto rare e possono essere causate da una diretta deposizione di batteri circolanti su di un'intima danneggiata, aterosclerotica, o traumatizzata [24]. Lo *Staphylococcus Aureus* rappresenta l'organismo più frequente, seguito da *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella*, e *Streptococcus* [25].

Tra le più frequenti aortiti di tipo autoimmunitario ricordiamo: l'arterite di Takayasu, l'arterite a cellule giganti e la Sindrome di Behcet.

L'**arterite di Takayasu** è una malattia infiammatoria cronica, d'eziologia sconosciuta, che interessa principalmente l'aorta e le sue diramazioni principali, le arterie coronarie e quelle polmonari. E' un'affezione dai molti sinonimi, tra i quali sindrome dell' arco aortico, malattia "senza polso", arterite delle giovani donne, aortoarterite non specifica. L'esatta incidenza e la prevalenza di questa malattia non sono conosciute, ma si stima che la prima sia di 2,6 casi per milione d'abitanti per anno. Le fasce d'età maggiormente colpite vanno dai 10 ai 30 anni, con un rapporto femmine/maschi di circa 4:1. La causa non è nota, anche se agenti infettivi, come virus, batteri, spirochete e micobatteri, inserendosi su un terreno genetico predisponente, potrebbero indurre la malattia. La patogenesi sembra essere caratterizzata dalla presenza di una panarterite dovuta all'attivazione di cellule T con progressione dai *vasa vasorum* avventiziali fino alla tonaca interna. Il processo di distruzione tissutale e riparazione fibrotica che ne consegue porta alla formazione di aneurismi e stenosi lungo il decorso del vaso. Le manifestazioni cliniche sono quanto mai eterogenee, spaziando da un quadro di malattia asintomatica, accertata occasionalmente per l'assenza di polsi arteriosi periferici o per soffi vascolari, fino a manifestazioni neurologiche catastrofiche. Le manifestazioni cliniche iniziali sono aspecifiche, e comprendono febbre, sudorazioni notturne, perdita di peso, artromialgie e lieve anemia. I sintomi vascolari quali claudicatio intermittens, disturbi visivi, infarto, angina, ipertensione polmonare e dolori addominali, si manifestano invece più tardivamente [26].

L'**arterite temporale**, detta anche arterite gigantocellulare, a cellule giganti o di Horton, è una vasculite caratterizzata da interessamento preferenziale delle arterie del collo e della testa. Interessa maggiormente pazienti con età superiore ai 50 anni e il sesso femminile è maggiormente interessato (rapporto femmine/maschi: 3/2). I sintomi principali sono cefalea, dolore al cuoio capelluto e dolore crampiforme alla mandibola con claudicatio e a volte paresi della stessa. È spesso accompagnata da sintomi generali come febbre, malessere e affaticabilità. A livello della parete delle arterie interessate è presente una risposta granulomatosa non caseificante con la presenza di cellule giganti, infiltrato di macrofagi, linfociti T CD4+ e plasmacellule; porta alla frammentazione della membrana elastica interna e ad una fibrosi nodulare a carico dell'intima, con stenosi, trombosi e occlusione del lume [27].

La **sindrome di Behcet** è un disordine infiammatorio multisistemico recidivante caratterizzato da afte orali, genitali, uveite, tromboflebite e frequentemente coinvolge le articolazioni, la cute, il

sistema nervoso centrale ed il tratto gastrointestinale. La sua eziologia è sconosciuta, benché alcuni studi scientifici abbiano ipotizzato un'associazione genetica con l'antigene HLA-B51. È una malattia cronica che colpisce prevalentemente tra i 20 e i 30 anni; con un'incidenza di 2,4 casi ogni milione di abitanti. Dal punto di vista anatomopatologico si osservano lesioni importanti prevalentemente a carico dei piccoli vasi: le pareti di questi ultimi risultano infiltrate da cellule linfomonocitarie talora con aree di necrosi fibrinoide. La conseguente distruzione della tonaca media porta alla formazione di aneurismi, pseudoaneurismi e rottura del vaso. Spesso l'aorta è interessata solo parzialmente, mentre vengono aggrediti comunemente i tronchi sovraortici [28].

Da un punto di vista morfologico, gli aneurismi possono essere classificati in *sacculari* o *fusiformi*. I primi sono limitati esclusivamente ad una parte della parete vasale e possono andare più facilmente incontro a rottura, mentre i secondi si formano in seguito ad una progressiva ma graduale dilatazione dell'intera circonferenza del vaso.

Ulteriori classificazioni si basano essenzialmente sulla loro localizzazione ed estensione lungo il decorso del vaso. Tra le principali, ricordiamo:

*Classificazione di Cooley* [29]:

- Tipo A: aneurisma saccolare coinvolgente tutto l'arco aortico.
- Tipo B: aneurisma fusiforme coinvolgente l'aorta ascendente e l'arco aortico.
- Tipo C: aneurisma fusiforme dell'aorta ascendente, arco e prima porzione dell'aorta toracica discendente.
- Tipo D: aneurisma che coinvolge tutta l'aorta toracica.

*Classificazione di Kieffer* [30]:

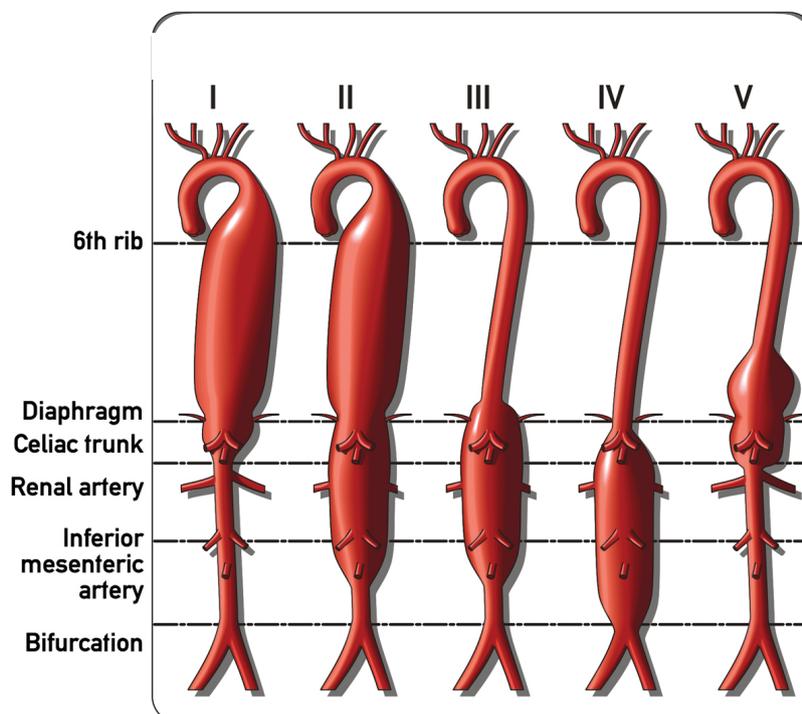
- Tipo I: aneurisma localizzato nella porzione prossimale dell'aorta toracica discendente con il limite inferiore che non si estende oltre la porzione mediale.
- Tipo II: aneurisma localizzato nella porzione mediale dell'aorta toracica discendente.
- Tipo III: aneurisma localizzato nella porzione distale dell'aorta toracica discendente, con il limite superiore che non si estende oltre la porzione mediale dell'aorta toracica.
- Tipo IV: aneurisma che interessa tutta l'aorta toracica discendente.

*Classificazione di Safi [31]:*

- Tipo A: aneurisma che coinvolge la porzione prossimale dell'aorta toracica discendente, con estensione dall'arteria succlavia sinistra al sesto spazio intercostale .
- Tipo B: aneurisma che coinvolge la porzione distale dell'aorta toracica discendente, con estensione dal sesto spazio intercostale allo iato diaframmatico.
- Tipo C: aneurisma che si estende dall'arteria succlavia sinistra fino allo iato diaframmatico.

*Classificazione di Crawford [32] (Figura 9):*

- Tipo I: aneurisma che si estende dalla porzione prossimale dell'aorta toracica discendente fino alle arterie addominali, senza oltrepassare l'origine delle arterie renali.
- Tipo II: aneurisma che si estende dalla porzione prossimale dell'aorta toracica discendente fino alla porzione sottorenale.
- Tipo III: aneurisma che si estende dalla porzione distale dell'aorta toracica discendente (al di sotto del sesto spazio intercostale) fino alla porzione sottorenale.
- Tipo IV: aneurisma che si estende dallo iato diaframmatico alla porzione sottorenale.
- Tipo V: aneurisma che si estende dalla porzione distale dell'aorta toracica discendente fino alla porzione sovra-renale.



**Figura 9.** Classificazione di Crawford

## ***Clinica***

### SINTOMI

Nella maggior parte dei casi la presenza di aneurismi dell'aorta toracica è asintomatica e la diagnosi viene posta in maniera occasionale nel corso di indagini eseguite per altre patologie. I sintomi si sviluppano tardivamente e sono determinati dall'impatto dell'aneurisma sulle strutture adiacenti. Nel caso di un aneurisma dell'arco aortico, ad esempio, possono presentarsi dolore al collo e della mascella, raucedine (legata allo stiramento del nervo laringeo ricorrente sinistro), stridore (compressione della trachea), disfagia (“*impingement*” sul lume dell'esofago), dispnea (compressione del parenchima polmonare), ed edema a mantellina (compressione della vena cava superiore). I pazienti con aneurismi dell'aorta toracica discendente possono riferire dolore nella zona interscapolare o dolore pleurico sinistro. Aneurismi dell'aorta toraco-addominale possono essere associati, invece, a dolore lombo-sacrale, addominale e alla spalla sinistra (irritazione dell'emidiaframma sinistra).

### SEGNI

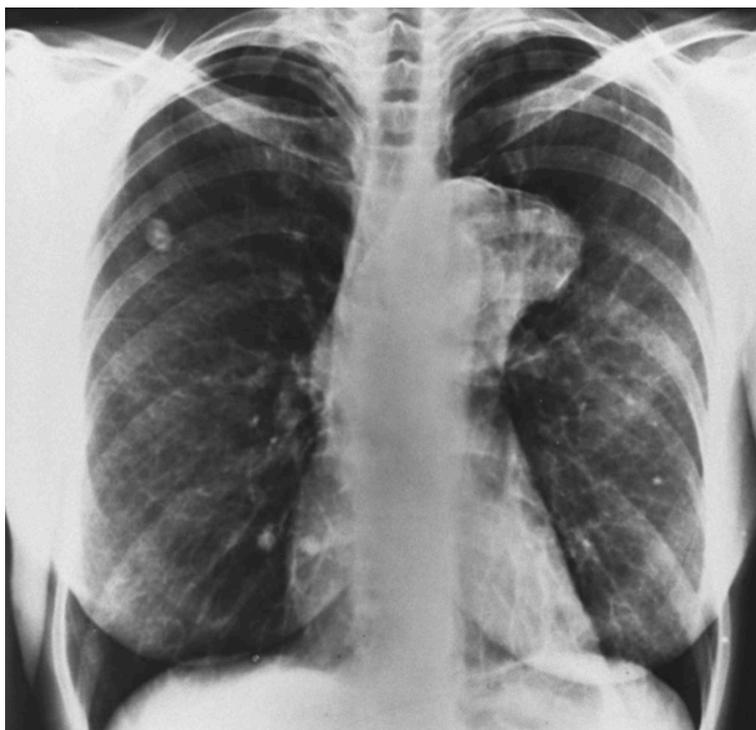
Segni fisici della presenza di un aneurisma dell'aorta toracica sono rari. In passato, una massa pulsante della parte anteriore del torace era la prima prova di un aneurisma sifilitico dell'aorta ascendente; raramente, un tale aneurisma erodeva lo sterno e andava incontro a rottura, provocando un'emorragia fatale. In pazienti con aneurismi dell'aorta ascendente e convolgimento della radice, possono essere presenti segni di rigurgito aortico (*pulsus bisferiens*, pulsazioni evidenti a livello del capo con movimenti ritmici, a livello dell'ugola, a livello del letto ungueale, degli arti inferiori, e a livello di fegato e milza). Nei pazienti con aneurismi toraco-addominali può essere presente una massa pulsante nell'addome superiore.

## ***Diagnosi***

La diagnosi della patologia aneurismatica dell'aorta avviene soprattutto grazie all'utilizzo di esami di imaging atti a definire la posizione, l'estensione ed i rapporti degli aneurismi lungo il decorso aortico.

## **Radiografia del torace**

Reperti alla radiografia del torace possono, in alcuni casi, essere diagnostici di aneurisma dell'aorta toracica. Aneurismi dell'aorta ascendente determinano un'ombra convessa a destra della silhouette cardiaca, mentre quelli dell'arco un'ombra del lato anteriore sinistro (**Figura 10**) e quelli dell'aorta discendente, a sinistra e posteriormente. Tuttavia, circa il 17% dei pazienti con aneurismi o dissezioni documentate non hanno anomalie all'Rx [33].



**Figura 10.** Radiografia del torace in paziente con aneurisma dell'arco aortico.

## **Ecocardiografia**

L'ecocardiografia è un esame facilmente riproducibile, di basso costo e di veloce esecuzione. Può risultare particolarmente utile nello studio degli aneurismi dell'aorta ascendente per una più accurata valutazione della radice aortica, della continenza e morfologia valvolare e della posizione degli osti coronarici. La metodica, tuttavia, presenta alcuni svantaggi, come essere strettamente operatore dipendente e non garantire un'ottimale visualizzazione dell'arco aortico e dell'aorta toracica discendente. L'approccio transesofageo, più che transtoracico, aumenta l'accuratezza dell'esame ed aiuta ad avere qualche dettaglio in più sull'aorta toracica discendente [34].

## **Aortografia**

Spesso eseguita in concomitanza della coronarografia, l'aortografia fornisce importanti informazioni sulla localizzazione degli aneurismi, in particolare in relazione ai principali rami dell'aorta toracica e della porzione superiore dell'aorta addominale. Rispetto alle altre metodiche di imaging, risulta essere tuttavia una manovra maggiormente invasiva, necessita di un'equipe specifica qualificata e, con un maggior tempo di esecuzione, fornisce dati non precisi sulle misure dei diametri del vaso [35].

## **Tomografia assiale computerizzata (TC)**

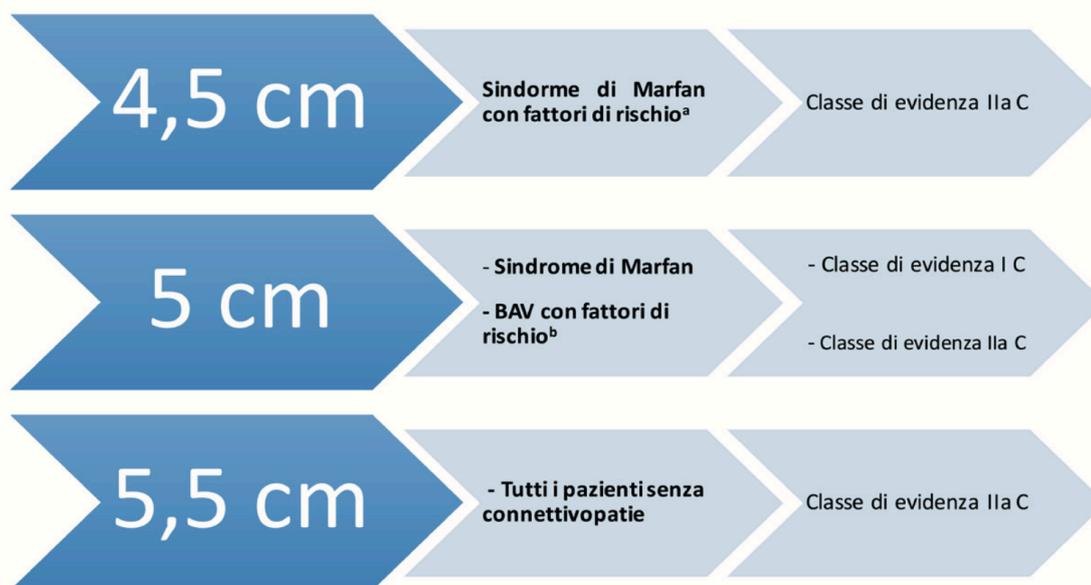
La TC è la tecnica non invasiva più utilizzata per la diagnosi delle patologie dell'aorta toracica. Fornisce importanti informazioni su dimensioni, posizione ed estensione della malattia ed è di particolare valore per documentare il tasso di crescita degli aneurismi, determinare la tempistica dell'intervento chirurgico in pazienti asintomatici e valutare i pazienti dopo l'intervento chirurgico. Con i nuovi software è inoltre possibile eseguire delle ricostruzioni in 3D, di grande aiuto per valutare l'estensione dell'aneurisma ed i suoi rapporti con le strutture viciniori. La procedura, tuttavia, richiede l'uso di un mezzo di contrasto iodato rappresentando quindi una controindicazione nei pazienti allergici al mezzo di contrasto o con insufficienza renale [36].

## **Risonanza magnetica (RM)**

La risonanza magnetica sta emergendo come metodo di imaging principale per la diagnosi di malattie dell'aorta toracica e toraco-addominale. Le tecniche standard infatti non richiedono mezzo di contrasto e in alcune applicazioni, un singolo studio può fornire informazioni simili a quelle ottenute da una combinazione di ecocardiografia, TC e angiografia. Fornisce un'eccellente imaging delle dissezioni aortiche e può identificare con precisione la formazione di trombi e le sedi di ingresso. I limiti dell'esame includono: la maggior durata dell'esame rispetto alla TC, l'impossibilità di utilizzare il mezzo di contrasto (gadolinio) nei pazienti in insufficienza renale e la controindicazione nei pazienti con impianti protesici di metallo o pace makers [37].

## Indicazioni chirurgiche

L'indicazione chirurgica nei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica è basata sulla presenza di sintomi, sul diametro aortico e sulla presenza di fattori di rischio per rottura/dissezione. Secondo le più recenti linee guida [38-39], nei pazienti con aneurismi sintomatici, l'indicazione chirurgica è assoluta. Nei pazienti asintomatici, la chirurgia profilattica elettiva è indicata per diametri dell'aorta ascendente  $\geq 55$  mm, o per aneurismi  $\geq 50$  mm in pazienti con di sindrome di Marfan o altre connettivopatie. In questi ultimi, se coesistono altri fattori di rischio, quale storia familiare di dissezione aortica, incremento dimensionale  $\geq 3-5$  mm/anno, insufficienza aortica o mitralica severa e donne in età fertile con desiderio di gravidanza, la chirurgia è indicata per aneurismi  $\geq 45$  mm. Nei pazienti con valvola aortica bicuspidale la chirurgia è consigliata, come per i pazienti con valvola aortica tricuspide, per aneurismi  $\geq 55$  mm. Nelle valvole aortiche bicuspidi associate a fattori di rischio quali coartazione aortica, ipertensione sistemica, anamnesi familiare positiva per dissezione aortica, incremento dimensionale annuo  $\geq 3-5$  mm, la chirurgia può essere anticipata per aneurismi  $\geq 50$  mm [40]. Nei pazienti con valvulopatia aortica severa con indicazione chirurgica, la sostituzione dell'aorta ascendente può essere eseguita per diametri inferiori ( $\geq 45$  mm) in base all'età, alla superficie corporea, all'eziologia della valvulopatia e alle caratteristiche intraoperatorie della parete aortica [39].

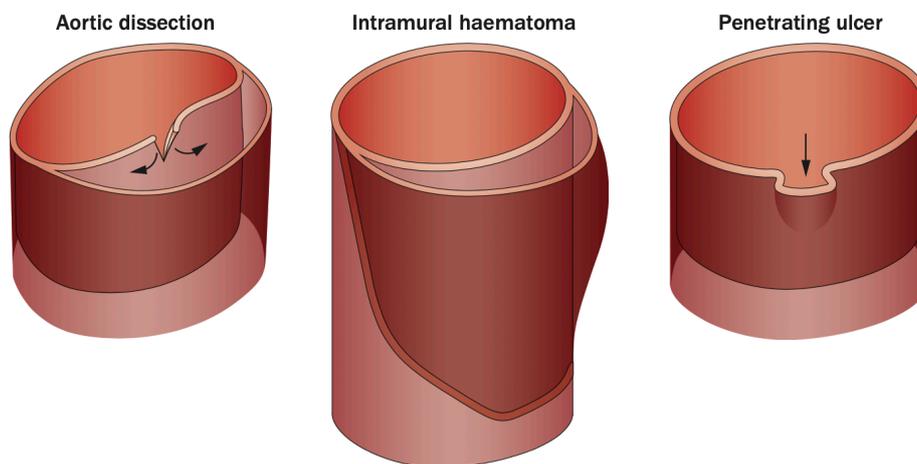


**Figura 11.** Indicazioni chirurgiche per il trattamento dei pazienti con aneurisma dell'aorta toracica

## 2.2 Sindromi aortiche acute

### *Definizione*

Con il termine “sindromi aortiche acute”, coniato da Vilacosta [40] nel 1998, si intende un gruppo eterogeneo di condizioni aortiche che si accomunano per segni e sintomi, primo tra quali il dolore toracico. Le patologie aortiche che rientrano nelle sindromi aortiche acute sono: l'ulcera penetrante aortica (PAU), l'ematoma intramurale (IMH) e la dissezione aortica (AD) (**Figura 12**).



**Figura 12.** Rappresentazione schematica delle sindromi aortiche acute

### *Epidemiologia*

L'incidenza stimata della dissezione aortica è di 2,6-3,5 casi per 100.000 persone/anno [41]. Circa il 65% dei pazienti è rappresentato da uomini con un'età media di 65 anni. L'ipertensione arteriosa sistemica, riscontrata in circa il 72% dei pazienti, è il fattore di rischio più comune per sindromi aortiche acute. Altri fattori di rischio includono l'aterosclerosi, un pregresso intervento cardiocirurgico, la presenza di un aneurisma aortico e un'anamnesi familiare positiva per sindromi aortiche acute. L'epidemiologia è sostanzialmente diversa nei pazienti di età inferiore ai 40 anni e i

fattori di rischio più importanti in questo gruppo sono la sindrome di Marfan e altre patologie del tessuto connettivo. Lo sviluppo di sindromi aortiche acute, in particolare la dissezione aortica, è stato associato a difetti cardio-vascolari congeniti tra cui la valvola aortica bicuspidale, la coartazione aortica e l'ectasia anuloaortica [42]. L'incidenza varia a seconda della variante genetica presente. Ad esempio, la valvola aortica bicuspidale si trova nel 2-9% dei pazienti con dissezione tipo A e nel 3% dei pazienti con dissezione aortica di tipo B. Circa l'1% dei pazienti con coartazione aortica, il 70% dei pazienti con sindrome di Marfan e il 32% dei pazienti con sindrome di Loeys-Dietz va incontro a dissezione dell'aorta toracica [38].

### *Diagnosi*

### *Segni e sintomi*

#### Dolore:

La comparsa improvvisa di dolore toracico intenso è il sintomo predominante nei pazienti che presentano una sindrome aortica acuta ed è indipendente dall'età, dal sesso o da altre caratteristiche cliniche associate. La posizione del dolore e dei sintomi associati riflette il sito della rottura intimale iniziale e può migrare in base all'avanzamento dello scollamento della parete aortica. La presenza di dolore che si irradia al collo, alla gola e/o alla mandibola suggerisce, ad esempio, il coinvolgimento dell'aorta ascendente e dell'arco aortico. Al contrario, un dolore localizzato alla schiena o all'addome potrebbe indicare una dissezione dell'aorta discendente o toracoaddominale. Altre condizioni come il versamento pericardico, la sincope e lo shock cardio-circolatorio si manifestano nell'8%, 4% e 3% dei pazienti, rispettivamente [43].

Le caratteristiche cliniche dell'ematoma intramurale e dell'ulcera penetrante sono simili a quelle della dissezione aortica acuta e una diagnosi differenziale basandosi unicamente sulla sintomatologia è quasi impossibile. Inoltre, alcuni autori hanno documentato una chiara sovrapposizione tra le condizioni che sono alla base delle sindromi aortiche acute, suggerendo la possibilità della progressione di un processo patologico in un altro.

### Malperfusion cerebrale:

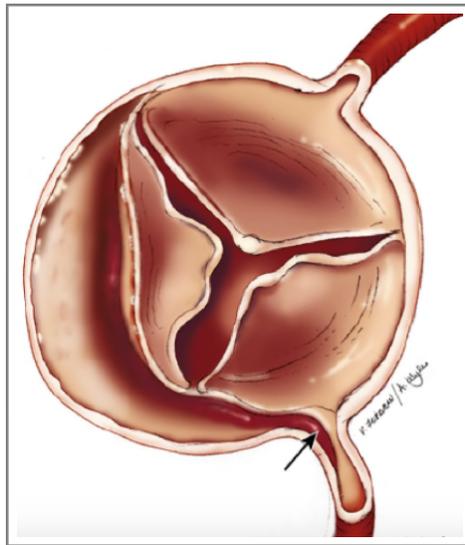
I disturbi neurologici maggiori (coma e stroke) sono generalmente associati ad altre complicanze d'esordio, quali shock, ipotensione e tamponamento cardiaco. La strategia terapeutica da intraprendere in questi pazienti ad alto rischio è da sempre controversa. In un recente studio IRAD condotto da Di Eusanio et al. [44] su 1873 pazienti con dissezione aortica acuta di tipo A è stato riportato che circa 1 paziente su 10 presentava un disturbo neurologico maggiore, con un rischio di mortalità di 2-3 volte superiore rispetto ai pazienti senza deficit neurologico. Confrontando i risultati tra la sola terapia medica ed il trattamento chirurgico si è evinto che la chirurgia, previa attenta selezione dei pazienti, era associata ad un migliore outcome nel breve e lungo termine.

### Malperfusion viscerale:

Un terzo circa dei pazienti con dissezione tipo A presenta segni di deficit di perfusione viscerale, di cui l'ischemia mesenterica rappresenta il quadro associato ad un più alto tasso di mortalità. La scelta terapeutica in questi casi continua ad essere oggetto di dibattito. In una recente rassegna [45] su 1809 pazienti con dissezione acuta di tipo A, una condizione di malperfusion mesenterica è stata riscontrata in 68 (3.7%) pazienti. La mortalità globale dei pazienti, con e senza malperfusion mesenterica, è stata del 63.2% e 23.8% rispettivamente.

### Complicanze cardiache:

L'insufficienza valvolare aortica acuta, l'ischemia miocardica, lo shock cardiaco ed il versamento pericardico con o senza tamponamento, rappresentano le principali complicanze cardiache in pazienti con sindrome aortica acuta. La complicanza con maggiore incidenza è l'insufficienza valvolare aortica acuta (dal 41% al 76%). Tra le principali cause può esservi la dilatazione della radice aortica, l'interposizione del flap intinale nella zona di coaptazione dei lembi valvolari o la rottura dei lembi stessi (**Figura 13**) [46]. Alterazioni ischemiche all'ECG sono riportate nel 19% dei casi di dissezione [47], mentre lo shock e lo scompenso cardiaco acuto sono presenti in circa il 6% dei casi [48].



**Figura 13.** Dissezione radice aortica con coinvolgimento coronarico (freccia)

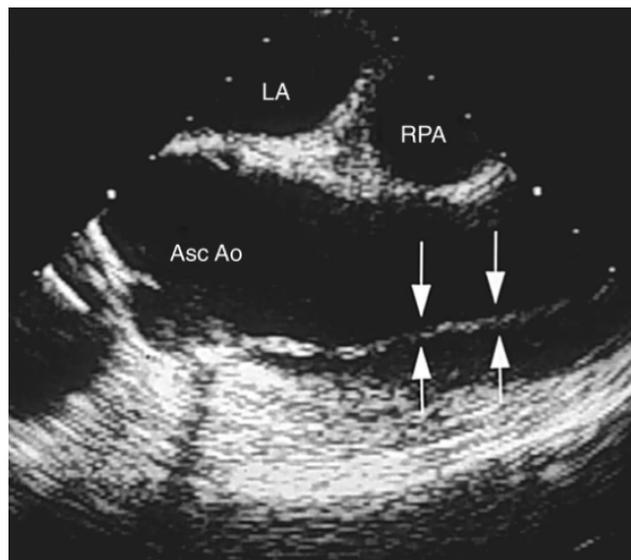
### *Imaging*

In circa la metà dei pazienti con sindrome aortica acuta la radiografia del torace è del tutto normale mentre solo in un terzo è presente uno slattamento del mediastino. La TC, l'ecocardiografia e la RM sono diventate quindi le opzioni diagnostiche standard nella pratica clinica. Il grado di instabilità emodinamica del paziente e la competenza locale spesso determinano la scelta della modalità di imaging utilizzata. Nell'International Registry of Aortic Dissection (IRAD), la TC rappresenta la modalità diagnostica di scelta nel 62% dei pazienti, seguita dall'ecocardiografia transesofagea nel 32% e dalla RMN nell'1% [49]. Un protocollo TC con mezzo di contrasto ha una sensibilità che si avvicina al 95% e una specificità dell'87-100% per il rilevamento di una sindrome aortica acuta (**Figura14**). La riformattazione post-acquisizione delle immagini mediante ricostruzione multiplanare può migliorare la caratterizzazione e valutazione della patologia aortica. Uno dei principali svantaggi dell'imaging TC è la necessità dell'utilizzo di mezzo di contrasto, oltre che l'esposizione dei pazienti a dosi sostanziali di radiazioni ionizzanti, particolarmente dannose nei pazienti giovani [50].



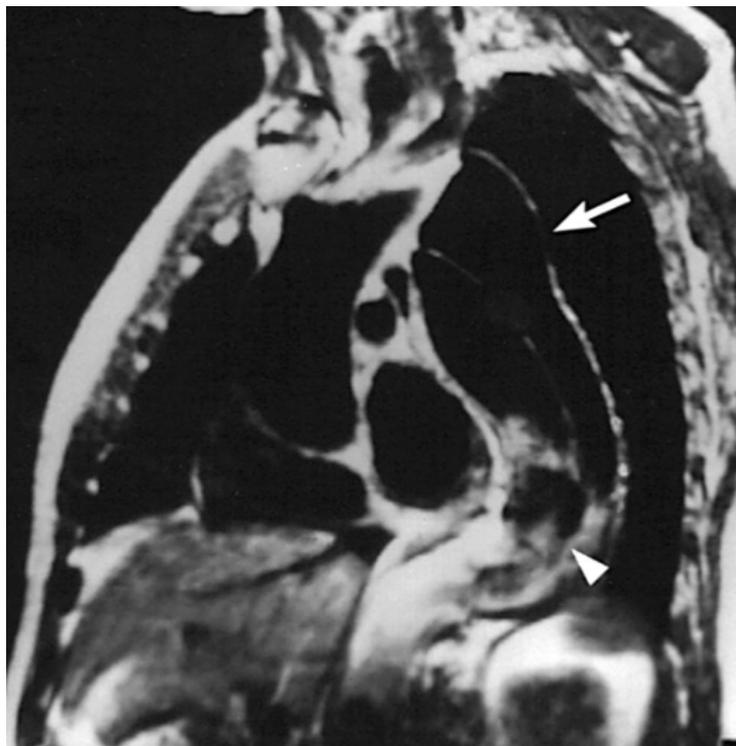
**Figura 14.** TC in dissezione tipo A

A differenza della TC e RMN, le moderne apparecchiature ecografiche sono portatili e l'acquisizione delle immagini può quindi essere eseguita al capezzale per pazienti instabili in condizioni di emergenza. L'**ecocardiografia transtoracica (Figura 15)** è utile per identificare disfunzioni della valvola aortica, dissezioni prossimali che si estendono a livello della radice aortica, tamponamento pericardico e anomalie del movimento della parete [51]. L'ecocardiografia transtoracica non permette tuttavia un'accurata valutazione dell'aorta ascendente distale, dell'arco aortico e del torace discendente aorta.



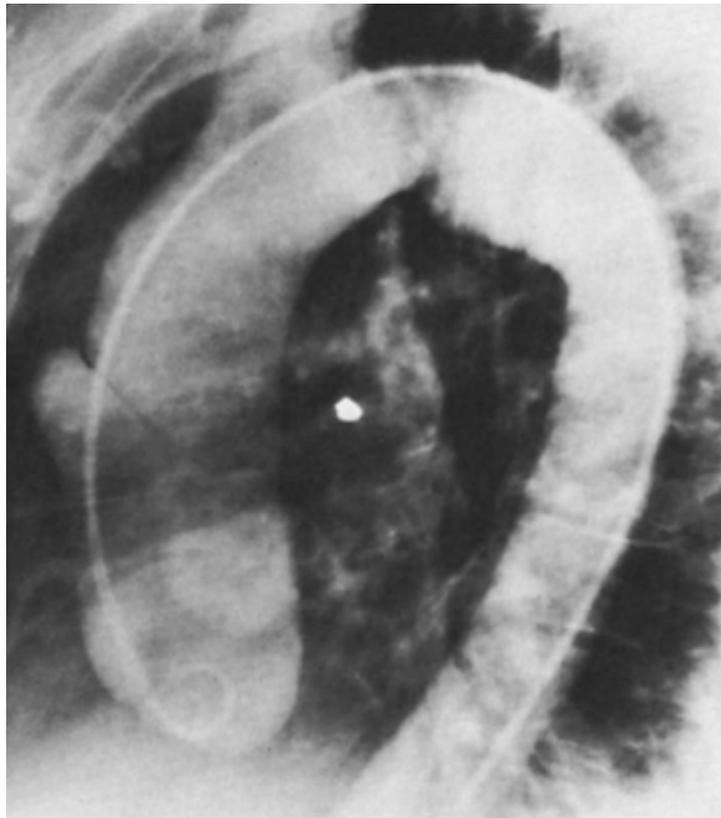
**Figura 15.** ETE in dissezione tipo A

La **risonanza magnetica (Figura 16)** è una modalità di imaging non invasiva altamente accurata con una sensibilità dell'88-95% e una specificità del 94-98% per il rilevamento di una sindrome aortica acuta [52]. Tuttavia, la risonanza magnetica viene utilizzata raramente durante le fasi iniziali di sospetta sindrome aortica a causa della relativa lunga durata dell'esame (circa 20-30 minuti per un tipico protocollo aortico). Di conseguenza, la risonanza magnetica è generalmente riservata alle situazioni in cui è importante evitare radiazioni ionizzanti, come studi di follow-up seriali, soprattutto nei pazienti giovani.



**Figura 16.** Angio-RM dissezione tipo B

L'**aortografia** (sensibilità del 90% ed una specificità del 94%), considerata gold standard per la diagnosi delle sindromi aortiche acute prima della diffusione della TC (**Figura 17**), è attualmente una procedura diagnostica invasiva, *time consuming*, e può fornire falsi negativi, specialmente nelle dissezioni aortiche in cui il falso lume è trombizzato e non viene quindi riempito dal mezzo di contrasto. L'aortografia inoltre non è in grado di fare diagnosi di ematoma intra murale.



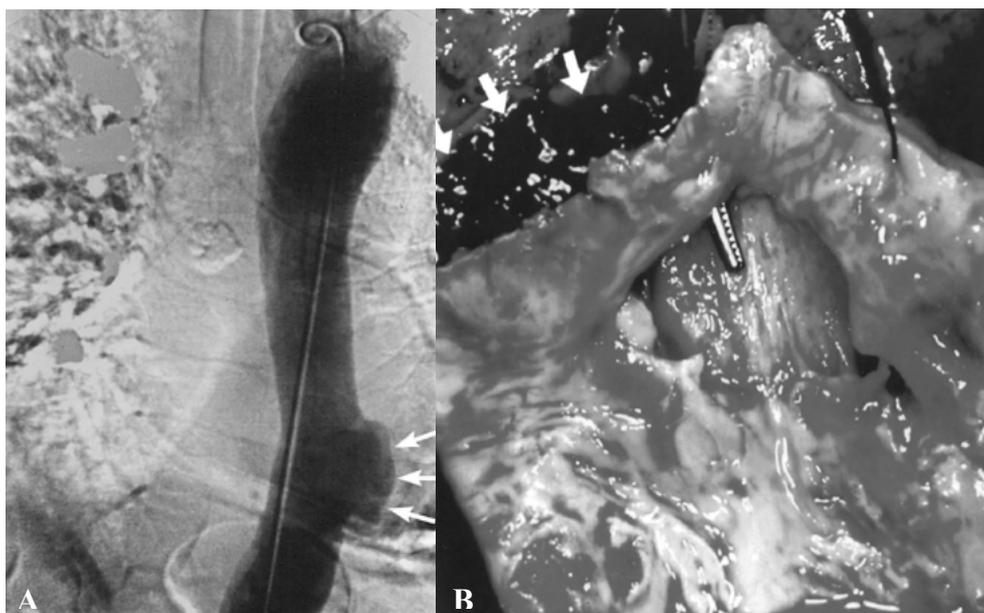
**Figura 17.** Aortografia in Dissezione tipo A

### *Laboratorio*

La presenza di sangue al di fuori dello spazio intravascolare determina l'attivazione dei sistemi di coagulazione e fibrinolitico. Alti livelli plasmatici di d-dimero, un prodotto della fibrinolisi della plasmina, possono essere quindi ritrovati nei pazienti con sindrome aortica acuta. In una meta-analisi di sette studi con un totale di 298 pazienti, un livello di d-dimero plasmatico  $<0,5 \mu\text{g/ml}$  è risultato come un utile strumento di screening per identificare i pazienti senza dissezione aortica acuta [53]. Questo valore soglia presentava una sensibilità del 97% (95 % CI 94-99%) e un valore predittivo negativo del 96% (95% CI 93-98%). Tuttavia, il d-dimero non è specifico per sindrome aortica e elevati livelli possono essere riscontrati in altre patologie acute come l'embolia polmonare, la trombosi venosa profonda e nel primo periodo post-trauma. I livelli plasmatici di d-dimero non sono solitamente elevati nei pazienti con ematoma intramurale, limitandone l'uso nella diagnosi differenziale del dolore toracico.

## Ulcera penetrante aortica (PAU)

L'ulcera penetrante, che rappresenta circa il 2-7% di tutte le sindromi aortiche acute, può essere definita come un'ulcerazione di una placca aterosclerotica aortica che, attraverso la lamina elastica interna, penetra nella tonaca media [54] (**Figura 18**). Da un punto di vista epidemiologico, la patologia colpisce maggiormente soggetti di età superiore ai 65 anni di età affetti ipertensione arteriosa. Le lesioni possono essere singole o multiple, per lo più localizzate a livello dell'aorta toracica discendente (90% dei casi) [55]. La comparsa di dolore toracico non responsivo agli analgesici, così come la presenza di segni di rottura imminente, rappresentano le principali indicazioni all'intervento chirurgico [56]. Condizioni che possono porre indicazione ad un intervento precoce in pazienti asintomatici sono: un diametro dell'ulcera superiore ai 20 millimetri o un colletto superiore ai 10 mm [57].

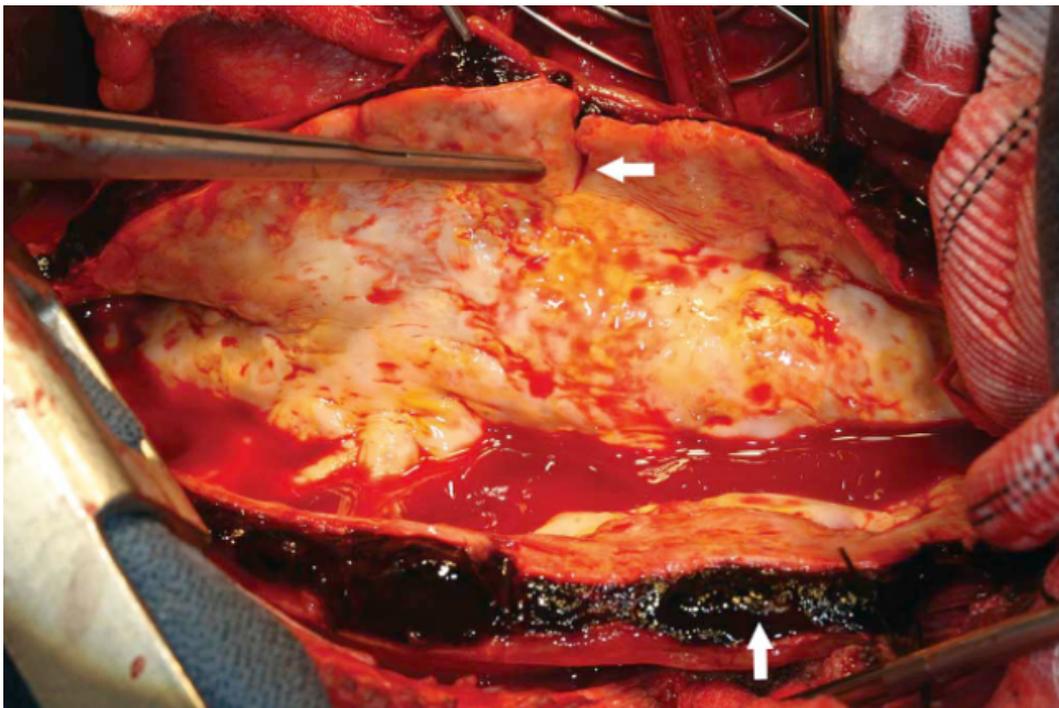


**Figura 18.** **A** aortografia con ampia ulcera in aorta toracica discendente (freccie); **B** reperto intraoperatorio di ulcera penetrante

## Ematoma intramurale dell'aorta (IMH)

Con il termine ematoma intramurale si intende una raccolta ematica in corrispondenza della tonaca media dell'aorta in assenza di una breccia intimale (**Figura 19**), e rappresenta circa il 10%-30% delle sindromi aortiche acute [58]. La genesi dell'IMH è tutt'ora controversa, tuttavia la maggior

parte degli autori sostiene che origini da un'emorragia proveniente da *vasa vasorum* situati nella tonaca media della parete aortica [59]. La storia naturale è variabile, in un circa 10% dei casi può esitare in totale risoluzione o, nella peggiore delle ipotesi, progredire in dissezione classica o rottura aortica [60]. Per questo motivo, un ematoma intramurale dell'aorta ascendente e dell'arco aortico rappresenta un'emergenza cardiocirurgica, mentre quelli che interessano l'aorta toracica discendente, vanno in contro a trattamento medico con stabilizzazione della lesione e follow-up seriati [61].



**Figura 19.** Ematoma intramurale dell'aorta toracica discendente (freccia verticale) associato ad un team intimale (freccia orizzontale)

### **Dissezione aortica acuta**

La dissezione aortica è definita come uno slaminamento della tonaca media risultante da una fissurazione della tonaca intima (*intimal tear*) e separazione degli strati della parete aortica con formazione di un piano dissecante (*flap intimale*) che definisce un vero ed un falso lume aortico. Tale lesione può evolvere in rottura aortica completa attraverso l'avventizia oppure creare uno o più fori di rientro all'interno del lume aortico vero. L'incidenza di dissezione aortica è tra i 2 e i 3.5 casi su 100.000 persone, con circa 6000 – 10.000 casi / anno negli Stati Uniti [62].

## *Substrato morfologico*

Parete aortica normale: in molti casi, la parete aortica mostra solo piccole variazioni in base all'età del paziente. Pertanto, una volta che il sangue è penetrato nella parete aortica, lo slaminamento concentrico può verificarsi anche in un aorta essenzialmente normale [63].

Medionecrosi cistica: un grado di degenerazione cistica della tonaca media superiore a quella normale per età, è presente in circa il 20% dei pazienti con dissezione aortica acuta e rappresenta quindi un fattore predisponente [64].

Predisposizione genetica: rappresenta uno dei principali substrati per la dissezione aortica acuta. Questa, infatti, si sviluppa in circa il 20%-40% dei pazienti con aortopatie su base genetica, come la Sindrome di Marfan [65].

Valvola aortica bicuspid: in uno studio di Larson e Edwards [66], pazienti con valvola aortica bicuspid sono andati incontro a dissezione aortica con una frequenza nove volte maggiore rispetto ai pazienti con valvola aortica tricuspide.

Arteriosclerosi: il ruolo dell'arteriosclerosi nello sviluppo della dissezione aortica acuta è ancora molto discusso. Probabilmente non è una lesione predisponente, anche se occasionalmente può svilupparsi un'ulcera penetrante, con successiva evoluzione in dissezione della media [67].

## *Classificazioni*

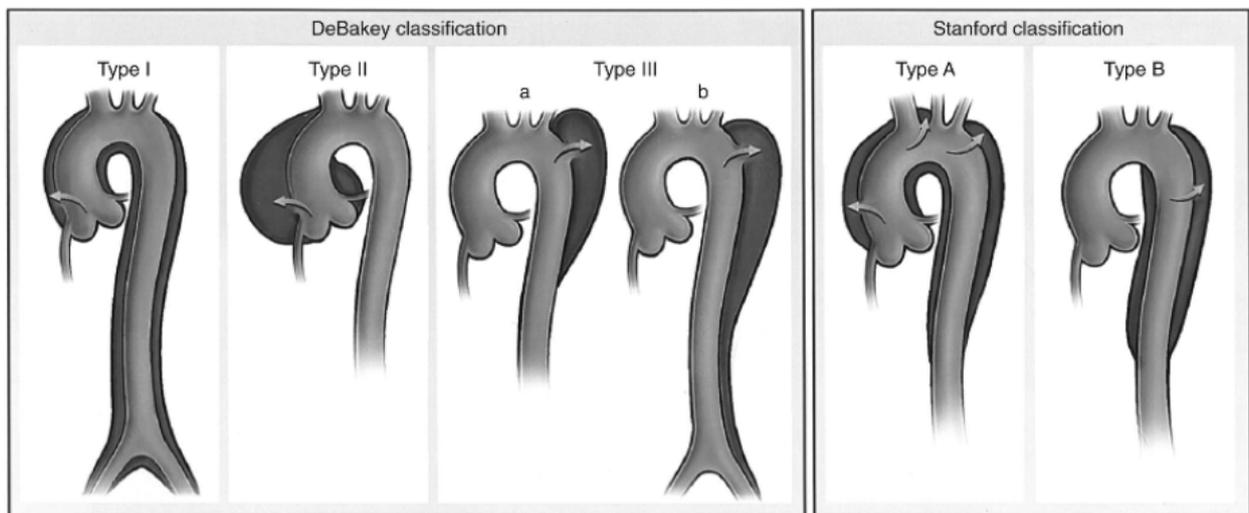
Sono diverse le classificazioni poste per la dissezione aortica [68] tra queste ricordiamo la classificazione di Stanford, di De Bakey (**Figura 20**), di Lansman (**Figura 21**) e di Svensson (**Figura 22**). Le prime due prendono in considerazione l'estensione della dissezione, quella di Lansman si basa sulla sede della lesione intimale iniziale e sulla sede di progressione anterograda/retrograda della dissezione, mentre la classificazione di Svensson considera soprattutto il tipo di lesione. La dissezione aortica viene classificata anche in **acuta**, **subacquea** e **cronica** in base al tempo intercorso tra insorgenza dei sintomi e la diagnosi, rispettivamente 2 settimane, 2 a 4 settimane e oltre 4 settimane.

### Classificazione di *Stanford*:

- Tipo A: la dissezione coinvolge l'aorta ascendente.
- Tipo B: la dissezione non coinvolge l'aorta ascendente.

### Classificazione di *De Bakey*:

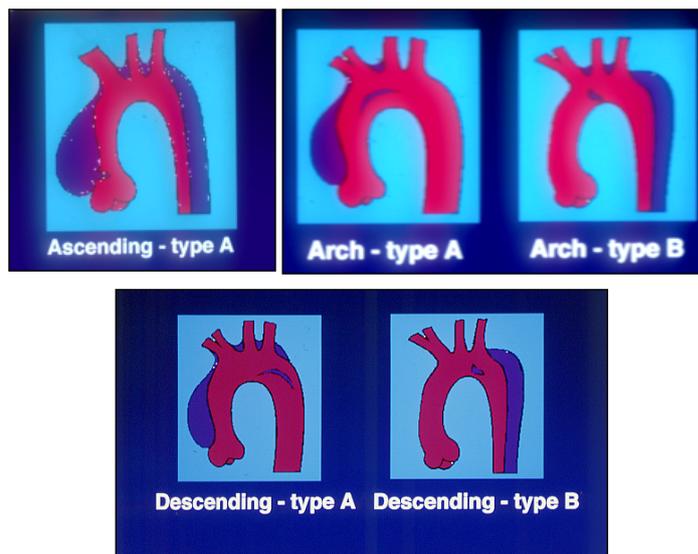
- Tipo 1: la dissezione coinvolge l'aorta ascendente e si propaga distalmente almeno all'arco aortico e tipicamente in aorta toracica discendente.
- Tipo 2: la dissezione è confinata alla sola aorta ascendente.
- Tipo 3: la dissezione non coinvolge l'aorta ascendente (3A: limitata all'aorta toracica discendente sopra-diaframmatica; 3B: la dissezione si estende al di sotto del diaframma).



**Figura 20.** Classificazione di DeBakey e Standford

### Classificazione di *Lansman*:

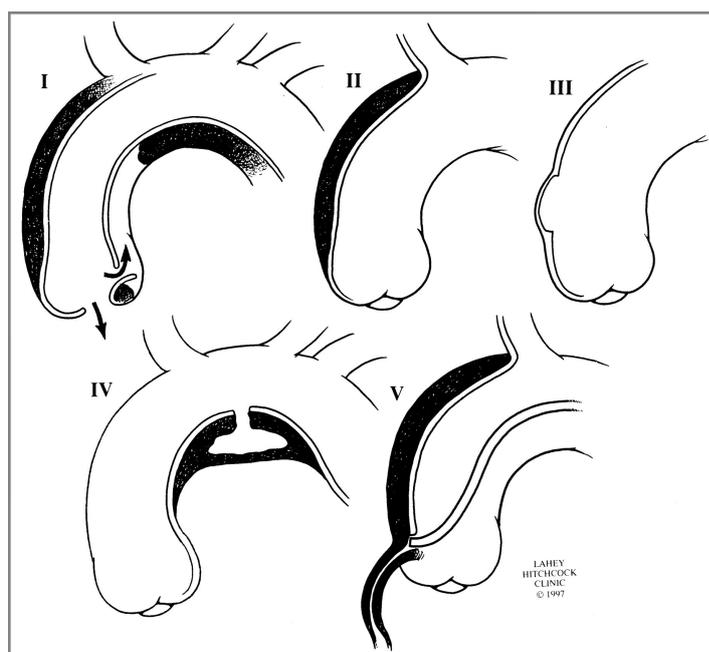
- Tipo 1: rottura intimale in aorta ascendente con estensione anterograda.
- Tipo 2: rottura intimale in arco prossimale con estensione retrograda in aorta ascendente.
- Tipo 3: rottura intimale in arco distale con estensione retrograda in aorta ascendente.
- Tipo 4: rottura intimale in arco con estensione anterograda in aorta discendente
- Tipo 5: rottura intimale in aorta discendente con estensione distale.



**Figura 21.** Classificazione di Lansman

Classificazione di *Svensson*:

- Classe 1: dissezione classica con presenza di vero e falso lume.
- Classe 2: ematoma intramurale o emorragia di parete.
- Classe 3: dissezione molto confinata e senza ematoma.
- Classe 4: ulcera penetrante aortica.
- Classe 5: dissezione iatrogena o traumatica



**Figura 22.** Classificazione di Svensson

### Dissezione tipo A:

La chirurgia è attualmente la prima scelta terapeutica dato l'elevato tasso di mortalità (50% dei pazienti non operati entro 48 ore). In particolare, il principale scopo della terapia chirurgica è quello di sostituire il tratto di aorta ascendente dissecato, sede della breccia intimale e di ripristinare il flusso anterogrado nel vero lume escludendo il falso lume. In caso di coinvolgimento della radice aortica, si può procedere alla sostituzione di tale tratto con conservazione della valvola aortica (intervento secondo David) oppure, se continente, con sostituzione della stessa utilizzando un tubo valvolato (intervento secondo Bentall). Si procede a sostituzione di parte o tutto l'arco aortico se si reperta in tale sede una lesione intimale o rischio di rottura imminente [69].

Qualora vi fosse la presenza di segni di malperfusionazione viscerale legata ad una breccia intimale in corrispondenza dell'aorta toracica discendente, una delle strategie chirurgiche più appropriate è la sostituzione dell'arco aortico con una protesi vascolare ibrida. Questa tecnica, nota come "*frozen elephant trunk*", ha lo scopo di chiudere la breccia primaria con una successiva decompressione del vero lume. Quando la malperfusionazione è invece determinata da una estensione del flap intimale a livello dei vasi viscerali con fenomeni di stenosi arteriosa può essere indicato un approccio ibrido con fenestrazione del flap stesso, in modo da creare una comunicazione tra vero e falso lume con depressurizzazione del falso lume stesso. Nonostante l'elevato successo di tale procedura, da sola la fenestrazione non può essere considerata totalmente risolutiva per la malperfusionazione. Il 75% dei pazienti trattati con tale tecnica, necessita infatti di ulteriori procedure endovascolari [70].

La mortalità operatoria per le dissezioni di tipo A, nei centri ad alto volume, varia tuttavia tra il 10% e il 35% [69]. Il rischio (dati IRAD) è aumentato se presente shock, ischemia renale/mesenterica, ischemia o infarto del miocardio, età  $\geq 70$  anni, comorbilità (diabete, insufficienza renale), necessità di chirurgia sull'arco aortico, bypass aortocoronarico associato, complicanze perioperatorie (sanguinamento, insufficienza cardiaca, danno neurologico, insufficienza renale, insufficienza multiorgano). La sopravvivenza e la libertà da reintervento nella dissezione di tipo A sono di  $91 \pm 2\%$ ,  $74 \pm 3\%$  e  $63 \pm 3\%$  a 30 giorni, 1 anno e 5 anni rispettivamente [72].

### Dissezione aortica acuta tipo B:

Nella dissezione aortica tipo B non complicata, il trattamento di scelta è rappresentato dalla sola terapia medica (anti-ipertensiva), che riduce il rischio di mortalità legato alla propagazione della dissezione e la progressione verso la rottura o l'insufficienza multiorgano.

Nel 22-40% dei casi (dati IRAD), tuttavia, la persistenza di dolore toracico, l'espansione del falso lume, la propagazione della dissezione o l'evidenza di una malperfusione hanno reso indispensabile un trattamento alternativo, chirurgico o endovascolare. Dato l'elevato tasso di mortalità (>30%) di una strategia chirurgica, il trattamento endovascolare è attualmente l'opzione di scelta [73].

### Ematomi intramurali ed ulcere penetranti:

Al fine di prevenire l'evoluzione a dissezione o rottura del vaso, la sola presenza di un ematoma intramurale o di un'ulcera penetrante, rappresenta un'indicazione a procedure chirurgiche o endovascolari, basandosi sulle caratteristiche anatomiche e cliniche della lesione e sulle comorbidità del paziente.

Le *lesioni intimali senza ematomi intramurali*, spesso asintomatiche e riscontrate occasionalmente, generalmente coinvolgono piccoli tratti di aorta, e comprendono le PAU non complicate. Qualora tali lesioni interessino l'aorta toracica discendente, risultano ben trattabili con il posizionamento di un'endoprotesi, mentre nel caso di una localizzazione in aorta ascendente, l'indicazione chirurgica in emergenza è sovrapponibile a quella per la dissezione aortica acuta di tipo A.

Le *lesioni intimali con ematoma intramurale* interessano prevalentemente l'aorta toracica discendente. La sola terapia medica può essere risolutiva per la sintomatologia e stabilizzare l'emodinamica, ritardando il trattamento endovascolare

Negli *ematomi intramurali senza lesione intimale* è indicato il trattamento chirurgico come per i casi di dissezione aortica. La mancanza di un "foro d'ingresso", quale target da trattare, rende tuttavia più complessa la diagnosi e la strategia terapeutica [74].

# Capitolo 3

## Chirurgia dell'arco aortico

### 3.1 Accessi chirurgici

In relazione al tipo di procedura da effettuare e alle caratteristiche anatomiche della lesione, vi sono a disposizione diversi accessi chirurgici.

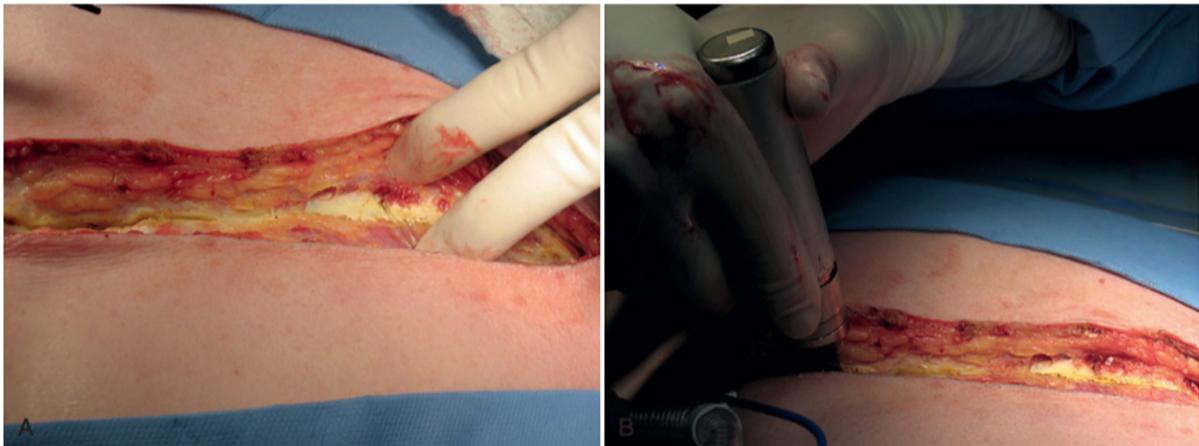
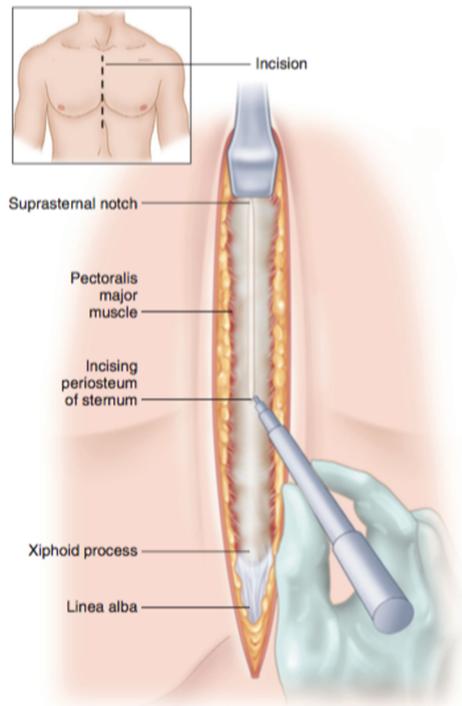
#### STERNOTOMIA MEDIANA

Garantendo un'esposizione ottimale dell'arco aortico, dell'aorta ascendente e del cuore in toto, la sternotomia mediana rappresenta l'accesso chirurgico più utilizzato (**Figura 23**). Nonostante tale esposizione consenta di trattare simultaneamente più patologie cardiache, questo approccio rende difficile il raggiungimento dell'aorta toracica discendente.

#### STERNOTOMIA LUNGITUDINALE MEDIANA CON ESTENSIONE AL COLLO

In caso di interessamento dei grossi vasi, come un aneurisma dell'arteria anonima, della carotide o della succlavia di destra, potrebbero rendersi necessarie ulteriori incisioni (lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo di destra) in aggiunta alla sola sternotomia mediana.

Per aumentare il livello di esposizione, può essere d'ausilio la disarticolazione della clavicola dal manubrio sternale e la sua parziale rotazione all'esterno.

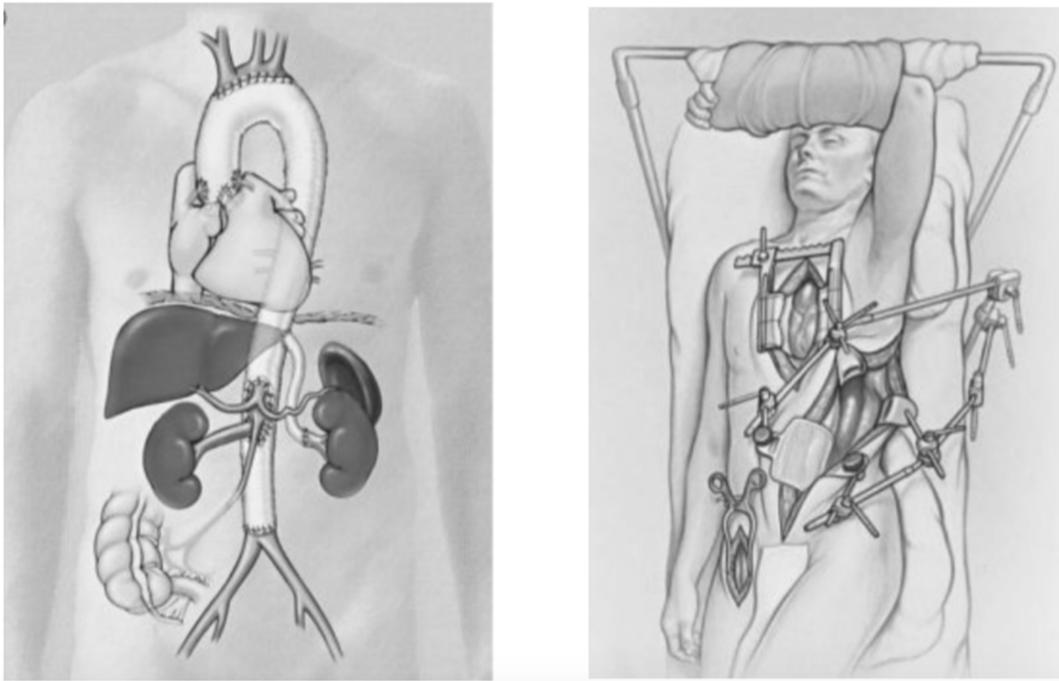


**Figura 23.** Sternotomia longitudinale mediana

#### STERNOTOMIA LONGITUDINALE MEDIANA CON TORACOTOMIA

Per il trattamento delle patologie dell'arco aortico, può risultare utile l'associazione della sternotomia mediana alla toracotomia sinistra. In tal caso il paziente viene posizionato con il braccio destro lungo il fianco ed il sinistro sollevato su di un'imbracatura e arrotolato tra fasce di cotone (**Figura 24**). Ruotando il paziente di 30° verso destra, è possibile iniziare l'incisione al limite inferiore della scapola di sinistra. Si preferisce comunque un trattamento chirurgico in due

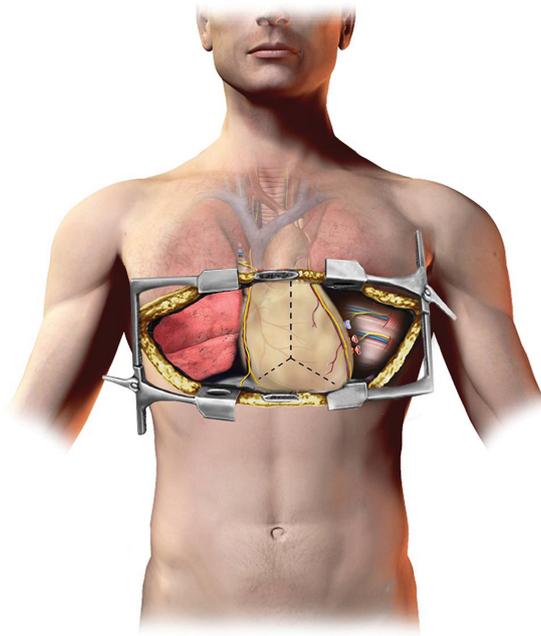
tempi (sternotomia mediana per aorta ascendente ed arco e toracotomia per aorta toracica discendente), data l'invasività di questo approccio.



**Figura 24.** Sternotomia longitudinale mediana e toraco-freno-laparotomia

### “CLAMSHELL”

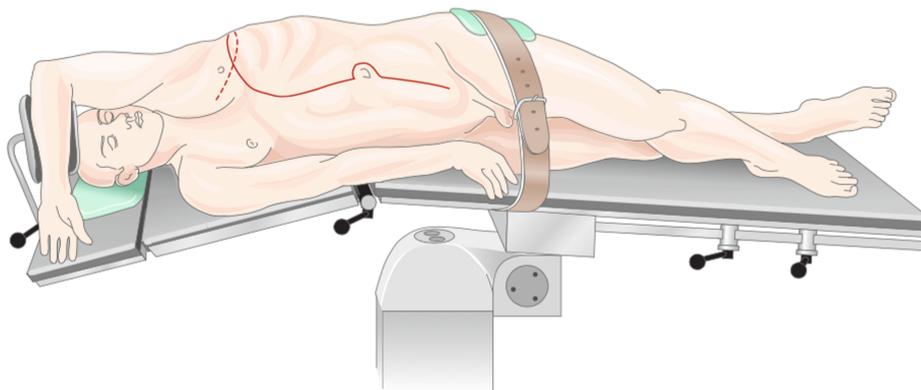
La “clamshell technique” prevede una toracotomia anteriore bilaterale consentendo un'estesa esposizione del mediastino e delle cavità pleuriche (**Figura 25**). Questa strategia, utilizzata generalmente nei trapianti bipolmonare o cuore-polmoni, trova indicazione nei casi di aneurismi che interessano l'aorta toracica discendente consentendo quindi la sostituzione dell'aorta in un sol tempo. La tecnica consiste in un'incisione simmetrica, dalla linea medio-clavicolare destra alla linea ascellare anteriore sinistra al 3° o 4° spazio intercostale con sternotomia trasversale (legando entrambe le arterie mammarie interne). Messo il paziente in circolazione extracorporea, il polmone sinistro viene mobilizzato e avvolto in una garza laparotomica. Questa tecnica presenta importanti limiti: la legatura delle arterie mammarie interne, il dolore postoperatorio, il rischio di sanguinamento e maggiori tempi di svezzamento dal supporto ventilatorio.



**Figura 25.** Incisione “clamshell”

#### TORACOTOMIA SINISTRA E TORACO-FRENO-LAPAROTOMIA

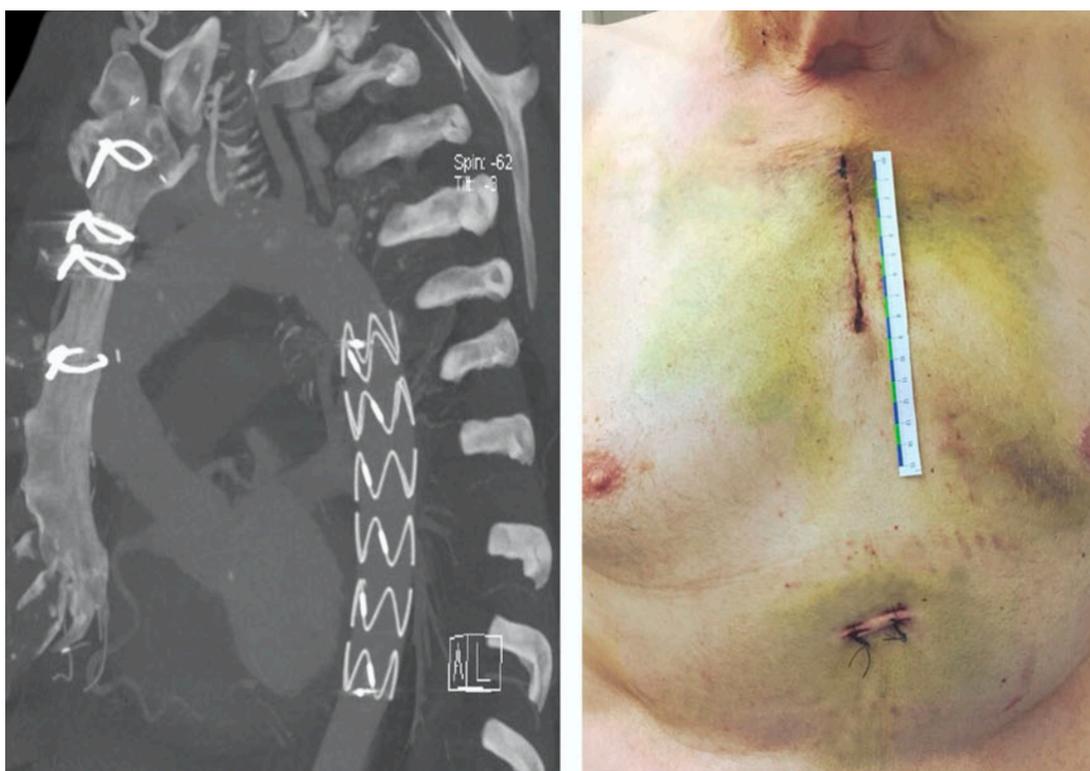
Questa incisione viene utilizzata generalmente per coinvolgimenti dell’aorta toracica discendente o toraco-addominale. Il braccio destro del paziente viene tenuto lungo il fianco, mentre il sinistro è tenuto all’altezza del capo mediante un’imbracatura (**Figura 26**).



**Figura 26.** Incisione toraco-freno-laparotomica

## ACCESSI MININVASIVI

Oggi giorno gli approcci minimamente invasivi stanno guadagnando sempre più terreno, entrando a far parte dello strumentario standard del cardiocirurgo. La ministernotomia a “J” al IV spazio intercostale, in particolare, è un’accesso chirurgico già utilizzato per interventi che interessano la radice aortica, l’aorta ascendente e la prima porzione dell’arco aortico [74] (**Figura 27**). Attraverso questa piccola incisione, anche se con molta difficoltà tecnica ma con vantaggi funzionali ed estetici non trascurabili, possono essere eseguiti anche un interventi di sostituzione completa dell’arco aortico e della prima porzione dell’aorta toracica discendente come “*elephant trunk*” o “*frozen elephant trunk*” [75]. In questo caso, tuttavia, può rendersi necessario eseguire un’ulteriore incisione in corrispondenza del secondo spazio intercostale di sinistra, così da poter esporre e facilitare l’anastomosi in corrispondenza dell’aorta toracica discendente.



**Figura 27.** Approccio mini-invasivo per la chirurgia dell’arco aortico con tecnica di “Frozen Elephant Trunk”

## 3.2 Siti di cannulazione

Nel trattamento della patologie dell'arco aortico, una delle maggiori criticità per il chirurgo è la scelta del sito di cannulazione ottimale. Quest'ultimo, per essere definito tale, dovrebbe garantire una continua perfusione cerebrale anterograda, ridurre fenomeni embolici e permettere una perfusione sistemica ottimale. È possibile suddividere le modalità di cannulazione arteriosa in:

- Centrale: tale approccio comprende l'aorta ascendente, l'arteria ascellare destra, il tronco anonimo, le arterie carotidi e l'apice del ventricolo sinistro, ovvero i siti arteriosi in grado di perfondere in senso anterogrado attraverso l'aorta toracoaddominale;
- Periferica: tale approccio comprende principalmente l'arteria femorale e perfonde in senso retrogrado.

La cannulazione centrale, rispetto a quella periferica, si è dimostrata più vantaggiosa in termini di sopravvivenza e di risultati neurologici [76, 77].

### ARTERIA ASCELLARE

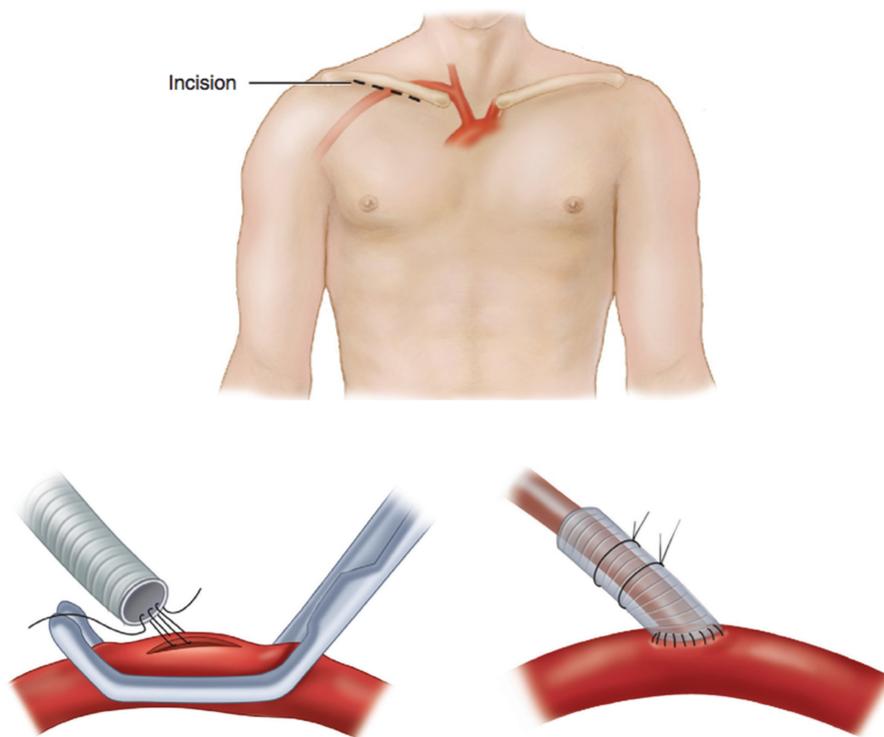
La scelta della cannulazione dell'arteria ascellare è incrementata negli anni novanta. Successivamente, data la sua sicurezza e riproducibilità, ha trovato sempre maggior indicazione [78] fino ad essere considerata, attualmente, uno dei migliori siti di cannulazione, specialmente in caso di dissezione aortica, aneurisma dell'arco aortico, aorta a "porcellana" e resternotomia.

#### *Tecnica chirurgica*

Per scongiurare il rischio della presenza di placche ateromasiche, dissezione o severa calcificazione, si rende necessario un esame angio-TC per un accurato studio del vaso arterioso, prima di procedere con la cannulazione dell'arteria ascellare.

La monitoraggio della pressione arteriosa avviene attraverso tre linee: entrambe le arterie radiali e l'arteria femorale destra. Il paziente viene adagiato in posizione supina, in modo che il solco delto-pettorale di destra risulti esposto; prima della sternotomia mediana, soprattutto nei casi di reintervento, viene eseguita un'incisione cutanea di circa 6-8 cm nella regione subclavicolare; viene poi eseguita l'incisione della fascia del muscolo grande pettorale e le fasce del muscolo vengono divise seguendo la direzione delle fibre muscolari; viene tagliata la fascia clavicopettorale e viene esposto il muscolo pettorale minore, successivamente diviso e spostato lateralmente; l'arteria

ascellare viene esposta e delicatamente mobilizzata, prestando attenzione a non lesionare il plesso brachiale. Nella modalità di cannulazione diretta, dopo l'eparinizzazione sistemica, si clampata l'arteria ascellare distalmente al sito di cannulazione, si realizza un'arteriotomia longitudinale e si introduce una cannula ad angolo retto (da 20F a 26F) avanzando di 3-4 cm nell'arteria. Terminata la procedura, si ripara l'arteria con una sutura continua in polipropilene 7/0. Nella modalità di cannulazione indiretta, invece, si esegue un'anastomosi termino-laterale tra l'arteria ascellare ed una protesi vascolare in dacron da 8 o 10 mm, successivamente connessa alla linea arteriosa con una cannula da 22 F (**Figura 28**). Una volta ultimata la procedura, la protesi viene clampata, tagliata e ricucita alcuni millimetri sopra l'anastomosi [179-81].



**Figura 28.** Cannulazione dell'arteria ascellare di destra mediante interposizione di protesi vascolare.

#### *Vantaggi e svantaggi*

Rispetto agli altri siti di cannulazione, la scelta dell'arteria ascellare si presenta più vantaggiosa da molteplici punti di vista. È infatti possibile ridurre il rischio di eventi embolici cerebrali evitando la manipolazione dell'aorta ascendente. Come mostrato da Hedayati e collaboratori su di un modello animale [82], i cambiamenti di flusso sanguigno durante la cannulazione dell'arteria ascellare possono produrre un flusso arterioso retrogrado nel tronco brachio-cefalico che compete con il

flusso sanguigno collaterale intracerebrale. Questo determina una deflessione delle embolie dall'aorta ascendente e dall'arco verso l'aorta toracica discendente. Questo è anche supportato da un ampio studio di Etz [83], mostrando una mortalità e un tasso di ictus significativamente inferiori con l'uso della cannulazione dell'arteria ascellare rispetto a quella dell'arteria femorale, nel caso di interventi sull'arco aortico. Un ulteriore vantaggio della cannulazione dell'arteria ascellare è rappresentato dal fatto che consente una perfusione cerebrale selettiva: la continua perfusione cerebrale anterograda, infatti, fornisce un'ottimale protezione durante l'arresto circolatorio, senza alcuna ulteriore cannulazione dell'arteria brachiocefalica e mediante l'utilizzo di un'ipotermia moderata anziché dell'arresto circolatorio totale in ipotermia profonda. La cannulazione dell'arteria ascellare presenta tuttavia anche dei limiti, quali una maggior precisione di tecnica e il palesarsi di possibili problemi tecnici e complicazioni locali (quali parestesie dell'arto superiore, sieromi e dissezione dell'arteria ascellare stessa) [84].

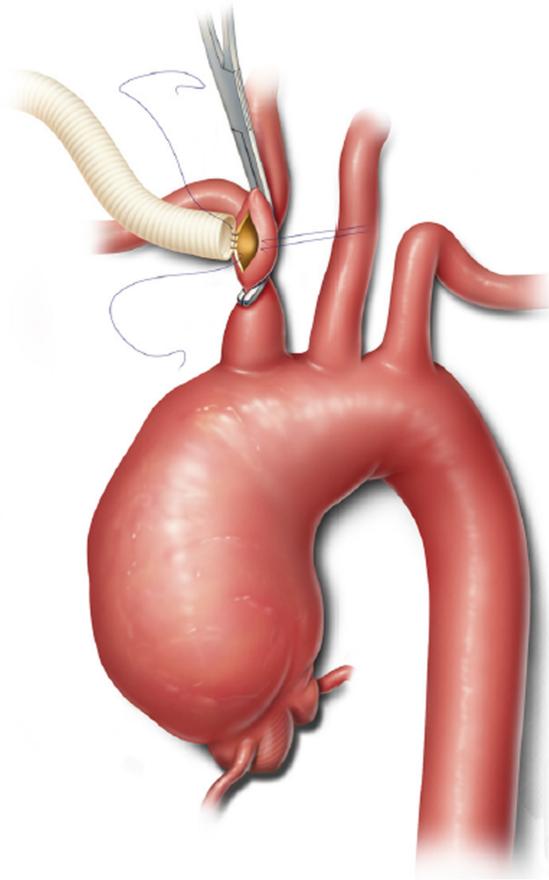
## TRONCO ARTERIOSO BRACHIO-CEFALICO

L'incannulazione all'arteria ascellare presenta indicazioni analoghe a quelle del tronco arterioso brachio-cefalico, che tuttavia fornisce una perfusione sistemica anterograda associata ad una riduzione di eventi embolici cerebrali rispetto alla cannulazione dell'arteria femorale. Questo tipo di cannulazione potenzialmente evita le tipiche criticità della cannulazione dell'arteria ascellare quali la dissezione, la malperfusione dell'arto superiore destro e le lesioni del plesso brachiale.

### *Tecnica chirurgica*

Posto il paziente in posizione supina standard si procede con la sternotomia mediana. Si individua e si sposta caudalmente la vena anonima oppure, in casi selezionati, la si divide e lega per facilitare l'esposizione dell'arteria anonima sottostante [85], accuratamente esaminata al fine di escludere qualsiasi importante placca aterosclerotica o eventuali dissezioni. Il punto della cannulazione si colloca al di sotto della biforcazione del tronco e circa 2-3 cm distalmente all'arco aortico. Per la cannulazione del tronco brachio-cefalico è possibile optare per una metodica diretta o per l'interposizione di una protesina in dacron. Nel caso della metodica diretta, viene eseguita una doppia borsa in prolene 4/0 con pledgets sulla superficie anteriore dell'arteria e, in relazione alle dimensioni, può essere poi impiegata una normale cannula per aorta. Per garantire un'opportuna perfusione cerebrale e viscerale anterograda, possono essere impiegate anche cannule con un foro supplementare [86].

Nel caso della cannulazione indiretta (**Figura 29**), dopo l'eparinazione sistemica si clampa tangenzialmente il tronco anonimo circa 4-5 cm distalmente alla sua origine dall'arco aortico. Si esegue dunque un'anastomosi termino-laterale tra una piccola protesi vascolare ( da 8 mm o 10 mm) ed in tronco anonimo [87].



**Figura 29.** Incannulazione del tronco brachio-cefalico mediante interposizione di protesi vascolare.

#### *Vantaggi e svantaggi*

La cannulazione del tronco brachio-cefalico si presenta più vantaggiosa rispetto a quella dell'arteria ascellare o femorale, da molteplici punti di vista: non presenta infatti la necessità di un'incisione supplementare, riduce i rischi di lesioni del plesso brachiale e di ischemia al braccio destro (soprattutto nei pazienti obesi) e presenta un minor tasso d'infezioni del sito anatomico. Questo tipo di cannulazione, inoltre, permette di shiftare verso una perfusione cerebrale anterograda in qualsiasi

momento, ostacolando la malperfusion e l'embolizzazione retrograda. Inoltre, durante l'intera procedura chirurgica, il chirurgo ha piena visione del sito di cannulazione [86].

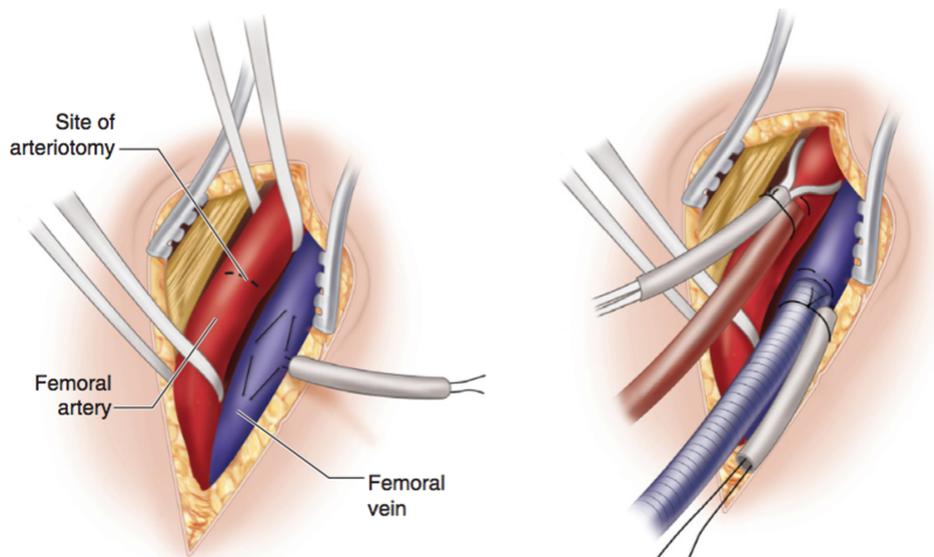
Tuttavia, la scelta del tronco brachio-cefalico come sito di cannulazione arterioso può presentare delle limitazioni, quali la dissezione aortica che si estende distalmente e le calcificazioni, in cui si rendono necessari approcci alternativi. Un'ulteriore problematica può essere determinata dal fatto che in caso di resternotomia, non sempre è indicata una cannulazione dell'arteria anonima e un'alternativa ottimale potrebbe essere quella periferica [87].

## ARTERIA FEMORALE

Sin dal suo debutto come sito di cannulazione per la circolazione extracorporea, dagli inizi degli anni '50, l'utilizzo dell'arteria femorale è sempre stato controverso a causa di limitazioni tra cui fenomeni di embolizzazione cerebrale, malperfusion viscerale e complicanze locali. Attualmente, l'uso dell'arteria femorale trova indicazione soprattutto in caso di impossibilità di cannulazione centrale, come nella dissezione aortica acuta ascendente [88].

### *Tecnica chirurgica*

La cannulazione dell'arteria femorale può essere eseguita mediante tecnica *open* o percutanea. La tecnica "*open*" prevede l'accesso chirurgico in corrispondenza della piega inguinale, usando come punti di riferimento anatomici la spina iliaca anterior-superiore ed il tubercolo pubico. È possibile effettuare l'incisione cutanea in senso cranio-caudale, lateralmente all'impulso dell'arteria femorale o obliqua, ovvero parallela al legamento inguinale. Generalmente, si usa una cannula arteriosa leggermente più piccola del diametro arterioso (dimensione normale per maschi adulti= 24 F; dimensioni per femmine adulte=22 F). In caso di cannulazione arteriosa percutanea è possibile utilizzare gli stessi punti di riferimento anatomici precedentemente esposti per l'incisione cutanea. Viene eseguita una puntura arteriosa diretta con un ago cavo, inserito un filo guida (secondo la tecnica Seldinger) e a seguito di una piccola incisione cutanea (appena equivalente al diametro della cannula percutanea), viene dilatata la zona di accesso ed inserita la cannula arteriosa supportata da un mandrino (**Figura 30**). Per ridurre il rischio di perfusione del falso lume in caso di dissezione aortica, prima dell'inserzione della cannula è possibile identificare il filo guida nell'arto e nel suo vero lume, mediante ecocardiografia transesofagea [89].



**Figura 30.** Cannulazione “open” dei vasi femorali

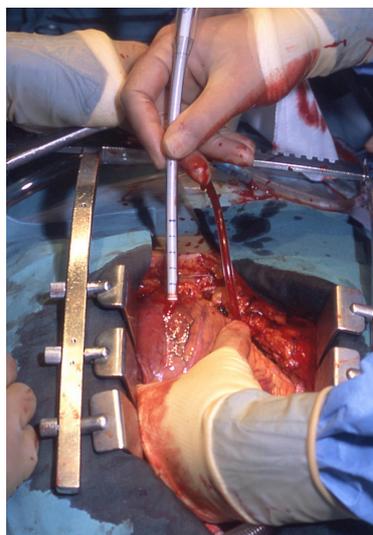
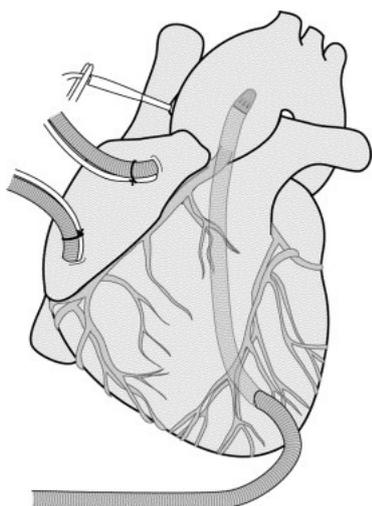
#### *Vantaggi e svantaggi*

La cannulazione dell'arteria femorale si considera un approccio chirurgico veloce e di semplice esecuzione, con un accettabile tasso di complicanze. Infatti, in virtù della rapidità e facilità dell'esecuzione, nonché del mancato incremento degli eventi neurologici, l'utilizzo dell'arteria femorale è considerato da Lakew e collaboratori il sito di cannulazione standard in pazienti con patologie non dissecanti dell'aorta [90]. La cannulazione periferica non è esente da dibattute complicazioni a livello locale (quali lesioni e dissezioni dell'arteria femorale, ischemia dell'arto, infezione del sito chirurgico, sieroma inguinale e deiscenza della ferita chirurgica) ma soprattutto sistemico (quali la dissezione arteriosa retrogradata e la sindrome da malperfusione, comparsa di eventi neurologici).

Shimokawa e collaboratori [91], in uno studio condotto su 107 pazienti con dissezione aortica tipo A, hanno mostrato un'incidenza intraoperatoria di malperfusione viscerale accettabile (2,8%), in contrasto con una incidenza maggiore presentata in una meta-analisi di Ren (6,6%). Un'altra temibile complicanza sistemica è rappresentata dalla comparsa di eventi neurologici. Nella stessa meta-analisi condotta dal gruppo di Ren, viene descritto un tasso di eventi neurologici del 26,5% [92].

## SITI DI CANNULAZIONE ALTERNATIVI

Presentati i limiti dei siti di cannulazione arteriosa considerati standard per le patologie dell'arco aortico, come l'arteria ascellare, il tronco arterioso brachio-cefalico e l'arteria femorale, appare chiara la necessità di impiegare in alcuni casi dei siti di cannulazione alternativi, quali l'accesso transapicale del ventricolo sinistro (**Figura 31**). Già all'inizio degli anni '70, è stato descritto il passaggio retrogrado di una cannula arteriosa attraverso la valvola aortica, come componente di un sistema di supporto ventricolare sinistro [93]. Questo approccio, che prevede l'alloggiamento di una cannula morbida e flessibile attraverso un foro di circa 1 cm a livello dell'apice del ventricolo sinistro e fatta passare attraverso la valvola aortica direttamente nel lume aortico, offre l'innegabile vantaggio della rapidità dell'inserimento della cannula, particolarmente utile nei pazienti emodinamicamente instabili. L'utilizzo della cannulazione ventricolare transapicale sinistra sotto guida ecocardiografica si è rivelato particolarmente interessante in uno studio condotto da Wada e collaboratori [94] su 130 pazienti. Questo approccio non ha generato fenomeni di malperfusion, non ha reso necessaria alcuna conversione ad un altro sito di cannulazione e ha presentato tassi di mortalità (inferiore al 20%) e di eventi cerebrali (5.8%) considerati accettabili. La difficoltà di inserimento della cannula in particolari condizioni, quali la presenza di flap di dissezione multipla in aorta ascendente e la presenza di una valvola aortica stenotica rende tuttavia questo sito di cannulazione ancora di difficile impiego [95].

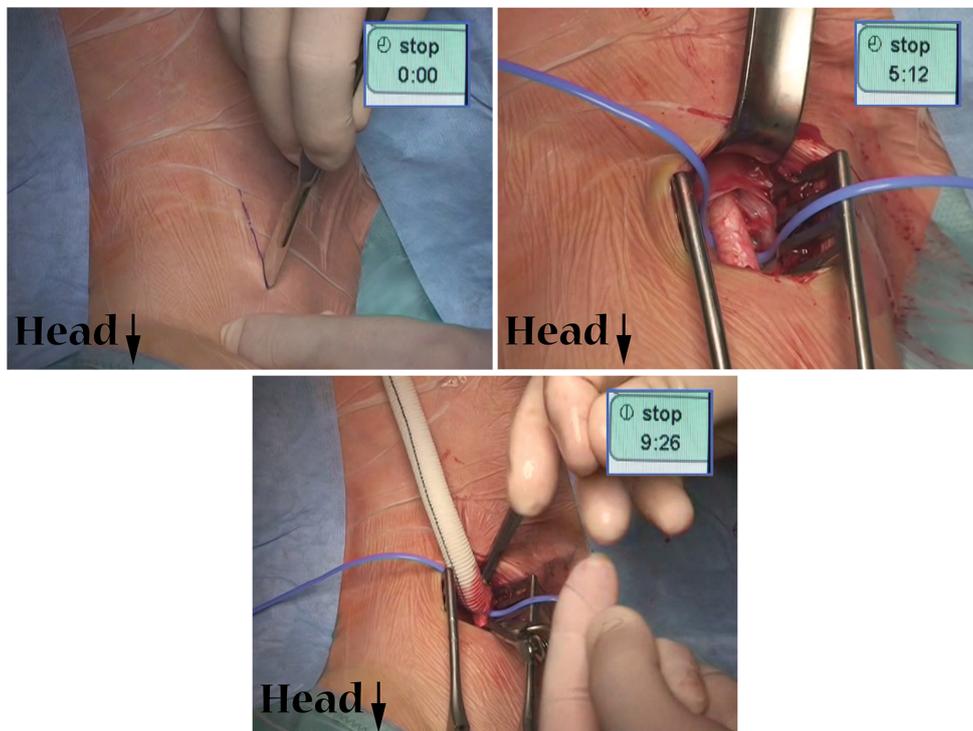


**Figura 31.** Cannulazione apice del ventricolo sinistro.

Un'ulteriore cannulazione alternativa nella dissecazione aortica è quella diretta del vero lume. Come l'approccio transapicale, questa tecnica, può essere eseguita rapidamente e senza lesionare

arterie periferiche. Il rischio di rottura aortica, la progressione della dissezione e una maggiore incidenza di malperfusionone sono le principali limitazioni di questo sito di cannulazione.

L'utilizzo dell'aorta ascendente come accesso arterioso è stato descritto dal gruppo di Hannover in una casistica di 122 pazienti [96], in cui è stata posizionata la cannula direttamente nella porzione di aorta ascendente meno coinvolta dalla dissezione sotto guida ecocardiografica, dando luogo ad accettabili risultati postoperatori e bassa incidenza di eventi neurologici (12% permanenti e 17% temporanei). L'arteria carotide comune, terzo sito di cannulazione alternativo (**Figura 32**) presenta diversi vantaggi, soprattutto nella chirurgia dell'arco aortico: può essere utilizzato prima di eseguire la sternotomia mediana (evitando complicazioni cerebrali postoperatorie causate dalla rottura aortica), previene fenomeni trombo-embolici (soprattutto nei casi di trombi intra aneurismatici di grosse dimensioni) ed è molto utile nei casi di stenosi grave o occlusione dell'arteria anonima a causa della dissezione aortica estesa. L'utilizzo dell'arteria carotide comune di sinistra come accesso arterioso è stato descritto da Urbanski in una casistica di 100 pazienti [97], in cui è stata isolata l'arteria carotide, eseguita un'incisione longitudinale sulla parete arteriosa, un'anastomosi termino-laterale tra una protesi in dacron di 8 o 10 mm e l'arteria carotide comune. Sono state riportate complicazioni correlate al sito di canalizzazione, una morbilità neurologica del 2% per l'intera popolazione e nessuna per il gruppo dei pazienti con dissezione.



**Figura 32.** Cannulazione dell'arteria carotide comune mediante interposizione di protesi vascolare.

La cannulazione della carotide offre molteplici vantaggi, quali un flusso ematico continuo al cervello durante arresto circolatorio e la ridotta manipolazione dei tronchi epiaortici per la perfusione cerebrale selettiva. Dall'analisi dei siti di cannulazione alternativi si può concludere che la loro scelta è preferibile in situazioni urgenti in quanto meno "time consuming". Il loro utilizzo routinario rimane invece controverso data l'imprevedibilità dei loro risultati, nonostante l'esperienza del singolo centro. Attualmente, dunque, l'utilizzo di siti di cannulazione non convenzionali trova indicazione in assenza di rapide e/o attuabili alternative tradizionali.

### **3.3 Tecniche di protezione cerebrale**

La chirurgia dell'arco aortico, nonostante i miglioramenti ottenuti nella gestione della circolazione extracorporea, della protezione miocardica e cerebrale, e del monitoraggio postoperatorio dei pazienti, è ancora gravata da un elevato tasso di mortalità e morbilità dovuto principalmente alle complicanze neurologiche conseguenti all'interruzione temporanea della circolazione cerebrale [98]. Il danno neurologico post chirurgia dell'arco aortico può essere distinto in: disfunzione neurologica temporanea (TND) e quella permanente (PND).

I disordini temporanei, come letargia, stato di agitazione e confusione, delirio, ottundimento prolungato o il parkinsonismo transitorio, sono una diretta conseguenza di un'inadeguata protezione cerebrale. Queste alterazioni non sono generalmente valutabili alla tomografia computerizzata cerebrale e sono vanno incontro ad una completa risoluzione prima della dimissione.

I disordini permanenti, come l'ictus localizzato o uno stato comatoso, invece, sono legati generalmente ad eventi embolici e possono essere rilevati da indagini strumentali come la risonanza magnetica (entro le prime 12-18h dall'evento) o la tomografia computerizzata (dopo 24-48h) [99]. Sulla base dell'ipotesi che i TND siano secondari ad un'inadeguata protezione cerebrale dall'ischemia durante il periodo di esclusione dell'arco aortico e che i PND abbiano un'origine embolica, negli ultimi decenni sono state introdotte nella pratica clinica differenti strategie di protezione cerebrale, in continua evoluzione. Queste includono l'arresto di circolo in ipotermia profonda (DHCA), la perfusione cerebrale retrograda (RCP) e la perfusione cerebrale selettiva anterograda (ASCP). I vantaggi e gli svantaggi di queste tecniche di protezione cerebrale sono stati

ampiamente studiati, tuttavia non si è ancora giunti ad una decisione uniforme in merito alla strategia ottimale.

## ARRESTO DI CIRCOLO IN IPOTERMIA PROFONDA (DHCA)

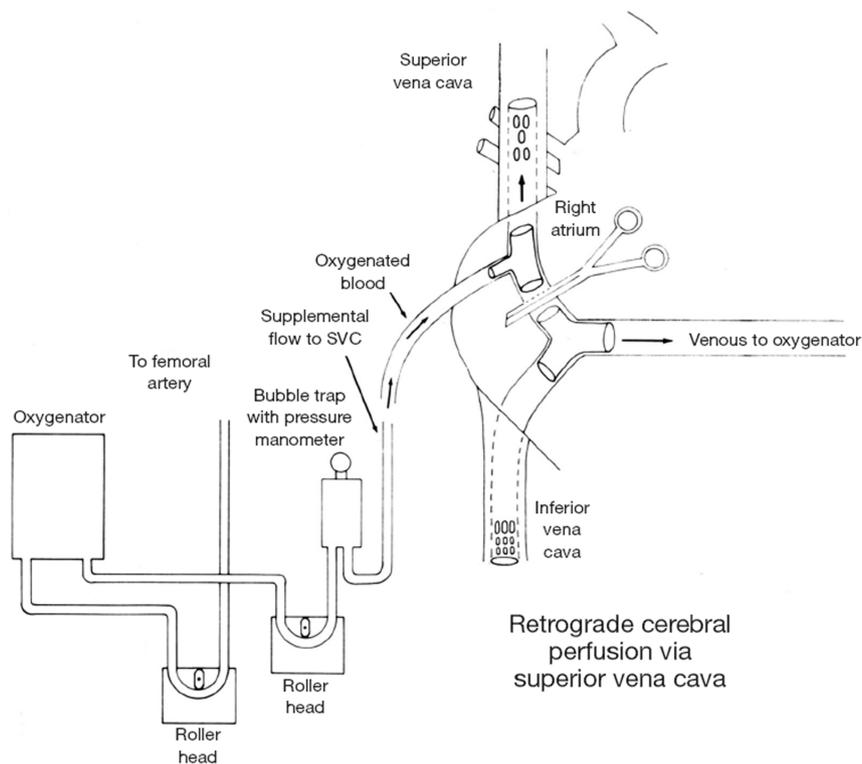
L'arresto di circolo in ipotermia profonda è una tecnica di protezione cerebrale adottata già agli albori della chirurgia cardiaca in alternativa alla circolazione extracorporea. I primi lavori che ne descrivono l'uso risalgono infatti agli anni '60 [100]. Nel 1974, Pierangeli e collaboratori hanno eseguito il primo caso di completa sostituzione dell'arco aortico in DHCA e solo 1 anno dopo, il gruppo del "Mount Sinai" di New York guidato da Randall Griepp ha presentato la prima casistica di interventi di correzione di aneurismi dell'arco aortico utilizzando questa tecnica [101-102]. Il concetto su cui si basa il DHCA è che l'ipotermia profonda (18-22°C) vada a ridurre il metabolismo cerebrale, abbattendo il consumo di ossigeno tissutale così da ottenere, anche se per breve tempo, un periodo di totale arresto della circolazione cerebrale necessario per eseguire la sostituzione dell'arco aortico, senza l'insorgenza di danni cerebrali. Tra i principali vantaggi della procedura rientrano sicuramente un campo operatorio poco ingombrante ed esangue nonché una riduzione del rischio embolico cerebrale. In un recente lavoro di Damberg e collaboratori dell'università di Yale [103] in una popolazione di 613 pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico con DHCA, hanno riscontrato un tasso di mortalità e eventi neurologici maggiori rispettivamente del 2.9 e 2%. Svensson e collaboratori, [104] in una serie di 656 pazienti operati con DHCA, hanno riscontrato un'incidenza di PND e mortalità rispettivamente del 7% e 10%. Come principali predittori di ictus e mortalità sono stati riscontrati periodi di arresto di circolo > 40 e > 65 min rispettivamente.

Studi più recenti, tuttavia, hanno indicato che il tempo sicuro di arresto di circolo per DHCA è < 40 min. McCullough e coll. [105] hanno dimostrato che, negli esseri umani, ad una temperatura di 15°C il consumo metabolico cerebrale non è inferiore al 17% rispetto a quello basale e che la sicurezza dell'arresto di circolo può essere mantenuta per un tempo non superiore ai 29 min. Reich [106], Di Eusanio [107] e Sakamoto [108] hanno a loro volta dimostrato che un tempo di DHCA superiore ai 25 min è associato ad un aumentato rischio di TND con evidenza istologica di danno cerebrale. Attualmente, quindi, il principale svantaggio di questa strategia di protezione cerebrale, è rappresentato da una durata limitata del "tempo sicuro" dell'arresto di circolo, oltre che dal danno da riperfusionem che può risultare in un aumentato rischio di morbilità cerebrale, respiratoria, renale e coagulativa [109-110].

## PERFUSIONE CEREBRALE RETROGRADA (RCP)

La perfusione cerebrale retrograda è stata una tecnica di protezione cerebrale utilizzata inizialmente da Mills e Ochsner [111] per il trattamento delle embolizzazioni arteriose massive di aria durante la circolazione extracorporea. Lemole e collaboratori [112], nel 1982 hanno descritto per la prima volta la tecnica della RCP intermittente in relazione ad un intervento di sostituzione dell'arco aortico per dissezione (**Figura 33**). Non consapevoli del lavoro di Lemole, Ueda e collaboratori [113] descrissero la procedura in maniera più dettagliata. In breve, la tecnica prevede durante l'arresto di circolo viscerale la perfusione cerebrale attraverso la vena cava superiore, con flusso retrogrado. In genere la RCP è iniziata ad una temperatura centrale di 10-12°C ad un flusso tale da mantenere la pressione della vena cava superiore tra i 15 e i 20 mmHg.

La letteratura disponibile non fornisce chiare informazioni sulla reale efficacia della RCP e sugli eventuali meccanismi d'azione. Teoricamente, il flusso retrogrado stabilito attraverso la vena cava superiore durante l'ipotermia profonda dovrebbe aumentare la tolleranza del cervello all'ischemia e prolungare la "durata sicura" dell'arresto di circolo attraverso il supporto metabolico, la rimozione di metaboliti potenzialmente tossici ed il costante raffreddamento del cervello durante il periodo di sospensione della circolazione cerebrale. Studi sperimentali sembrano suggerire che il flusso intracranico retrogrado sia compreso in un range di 20-60% dei valori raggiunti con una circolazione extracorporea ipotermica [114-115]. Riassumendo, sulla base di studi condotti su animali e sull'uomo, il meccanismo della protezione cerebrale con l'ausilio della RCP rimane elusivo. L'utilizzo di una RCP continua per periodi prolungati non è tuttavia favorevole in quanto si ha il rischio che possa verificarsi edema cerebrale, specialmente a pressioni di perfusione più alte di quelle raccomandate, con conseguente danni cerebrali.



**Figura 33.** Circuito di Lemole per la perfusione cerebrale

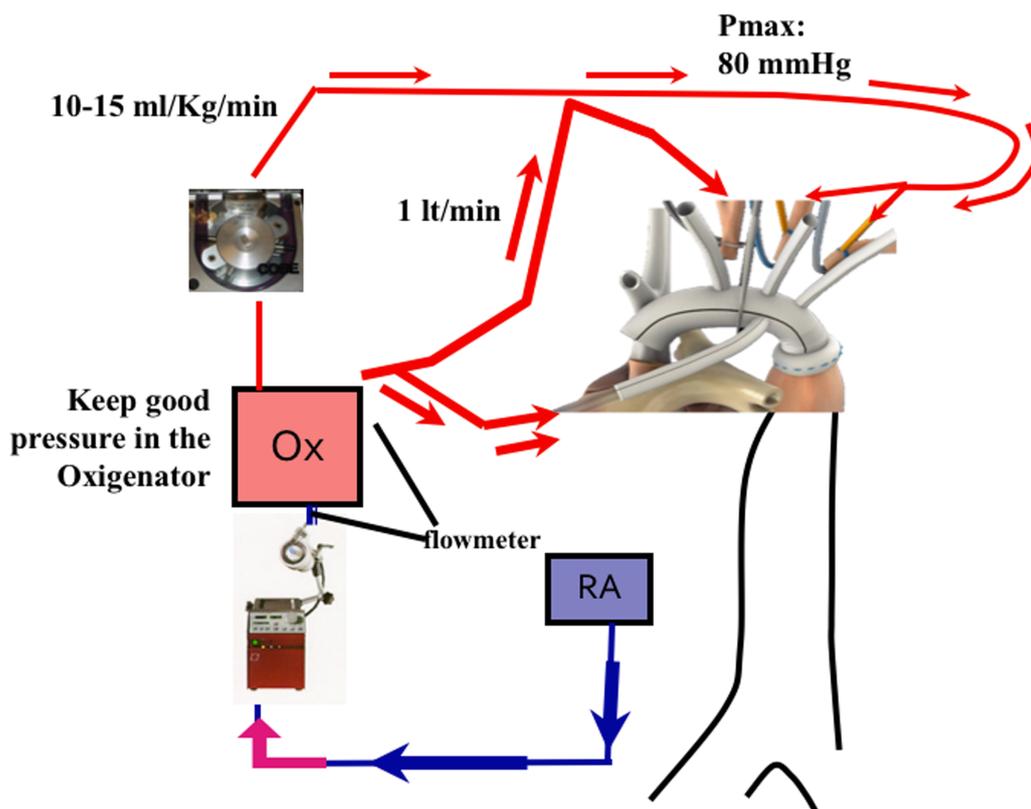
#### PERFUSIONE CEREBRALE SELETTIVA ANTEROGRADA (ASCP)

Nel 1962 è stata riportata da DeBakey la prima esperienza sull'utilizzo della perfusione cerebrale selettiva anterograda in una serie di 138 pazienti sottoposti a sostituzione dell'arco aortico [116]. Inizialmente sono stati utilizzati due metodi per la perfusione cerebrale: uno shunt passivo costruito dall'aorta ascendente alla discendente con branche per la perfusione carotidea e l'uso del bypass cardiopolmonare e della perfusione dell'arteria carotide bilaterale in normotermia. Sebbene incoraggiata da un certo successo, l'esperienza ha riportato una mortalità complessiva del 22%. La prima descrizione della perfusione cerebrale anterograda dall'arteria ascellare è stata riportata da Panday e collaboratori [117], per cui un precedente bypass tra succlavia destra e carotide sinistra consentiva alla perfusione ascellare destra di perfondere il cervello. Una tecnica intelligente che evitava la cannulazione diretta dei vasi brachiocefalici. Nel 1991, Bachet et al. [118] furono tra i primi a proporre l'ASCP bilaterale. Gli autori introdussero la "cerebroplegia fredda" e la tecnica della "open aortic anastomosis", perfondendo il tronco brachiocefalico e l'arteria carotide comune di sinistra con sangue tra 6°C e 12°C, utilizzando pompe e scambiatori di calore separati. Gli autori ebbero buoni risultati, con un solo danno neurologico permanente. Kazui e collaboratori [119]

introdussero l'uso di pompe separate per la circolazione sistemica e per quella cerebrale. Questa tecnica (**Figura 34**), attualmente la più utilizzata, prevede l'ipotermia moderata (22-25°C), che riduce i problemi causati dall'ipotermia profonda e previene il danno ischemico ai visceri addominali e al midollo spinale. La perfusione cerebrale è ottenuta attraverso la cannulazione delle arterie anonima e carotide comune di sinistra ed è regolata da una singola pompa separata dalla circolazione sistemica. Il flusso per la perfusione cerebrale è di 10 ml/kg/min e viene regolato in modo da avere una pressione radiale destra tra 40 e 70 mmHg. L'arteria succlavia sinistra viene clampata o occlusa con un catetere di Fogarty per evitare il fenomeno del furto della succlavia. L'entità della perfusione è importante poiché sia l'iperperfusione che l'ipoperfusione possono causare danno cerebrale. Il tasso ottimale di perfusione varia con la temperatura del perfusato cerebrale e delle resistenze cerebrovascolari.

Il successo dell'ASCP nella sostituzione dell'arco aortico ha indotto molti centri più esperti a perfondere con temperatura sempre più calde. Khaladj e collaboratori [120] utilizzando un modello suino, hanno confrontato i risultati di animali trattati con ASCP per 90 minuti a temperature di 10, 20 e 30 °C con i risultati di animali trattati con il solo DHCA. Nel gruppo trattato con ASCP a 30 °C è stata riscontrata una pressione intracranica costantemente più elevata. Gli animali trattati con ipotermia moderata (20 °C) hanno mostrato una discreta soppressione metabolica cerebrale associato ad un precoce recupero dell'EEG con un'espressione significativamente inferiore di HSP-72 (proteina da shock termico 72 kDa). Un recente studio di Numata, suggerisce che rispetto al trattamento con temperature più fredde, un'ASCP con temperatura superiore ai 28 °C si traduce in un minor tasso di mortalità ed incidenza di lesioni neurologiche permanenti (6,1%) senza compromissione d'organo [121].

Il vantaggio della ASCP è rappresentato, comunque, da poter permettere un tempo "sicuro" di arresto di circolo più lungo, dal momento che il continuo rifornimento di nutrienti e di ossigeno ad un flusso relativamente basso permette il mantenimento di corretti livelli di metabolismo ossidativi a temperature ipotermiche. Contrariamente, il potenziale svantaggio della ASCP è quello di richiedere la manipolazione e la cannulazione dei tronchi sovra-aortici, con il rischio di dislocare frammenti di placche aterosclerotiche. La cannulazione dei vasi epiaortici è una fase molto importante della procedura e richiede notevole attenzione.



**Figura 34.** Rappresentazione schematica della tecnica di perfusione cerebrale selettiva anterograda. La perfusione cerebrale avviene tramite cannulazione endoluminale del tronco anonimo e dell'arteria carotide sinistra. Una volta effettuata la sostituzione dell'arco aortico, una linea arteriosa viene connessa ad Y per la riperfusione dell'aorta toraco-addominale.

### 3.4 Monitoraggio cerebrale

Nella chirurgia cardiaca, specialmente nella chirurgia dell'arco aortico, riveste un ruolo fondamentale il monitoraggio delle funzioni neurofisiologiche.

Le principali tecniche di neuromonitoraggio prevedono l'elettroencefalogramma (EEG) ed i potenziali evocati somato-sensoriali (PESS) (**Figura 35**).

Nel corso degli interventi sull'arco aortico, un monitoraggio elettroencefalografico continuo fornisce rilevanti informazioni, nonostante in tali tipi di procedure l'anestesia e l'ipotermia possano causare alterazioni elettroencefalografiche che, in termini sia di frequenza che di ampiezza, potrebbero essere indistinguibili dalle modificazioni causate dall'ischemia cerebrale.

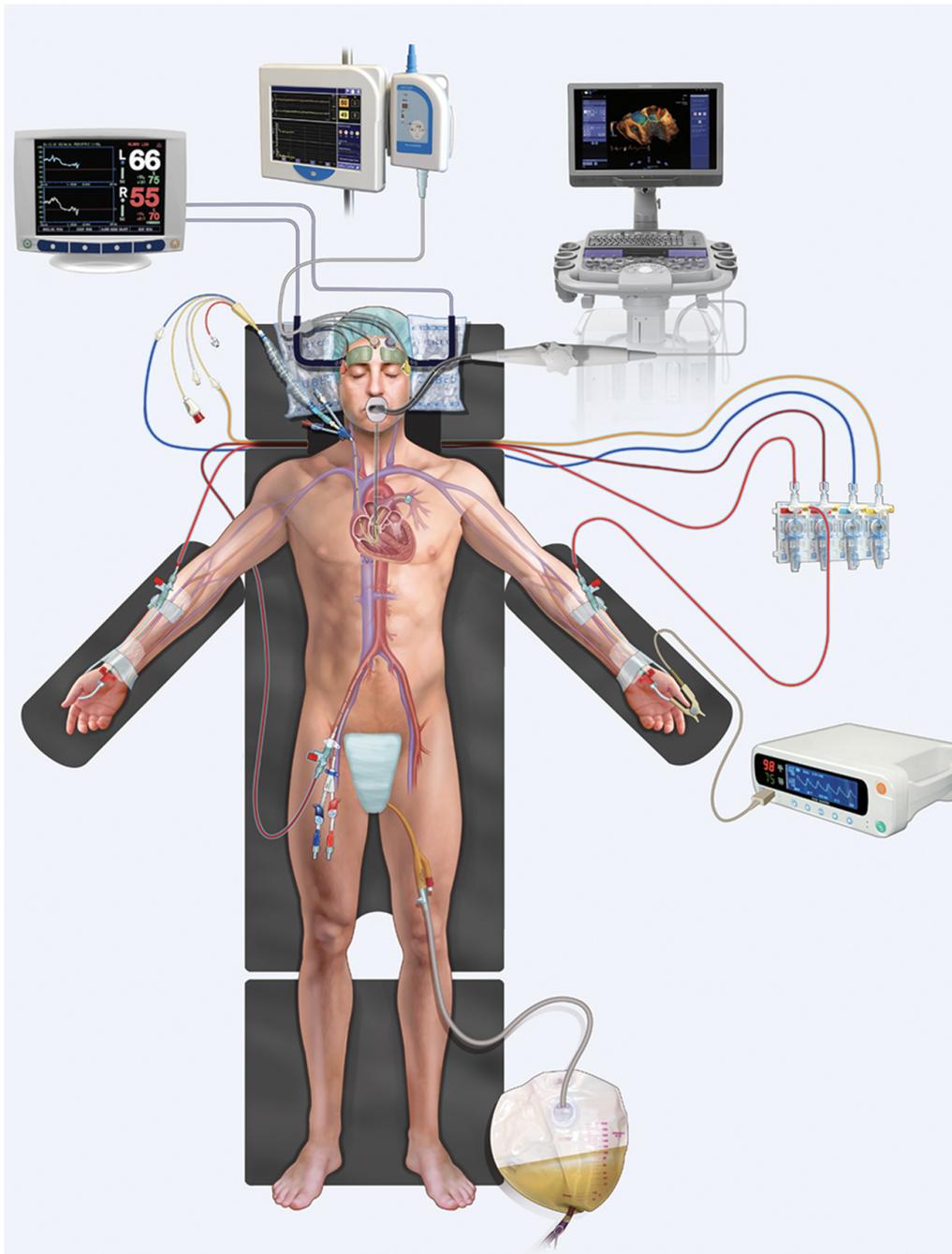
Rispetto al solo EEG, i PESS sembrano essere ulteriormente d'ausilio in quanto generalmente sembrano essere meno influenzati dagli anestetici e dalla temperatura e possono essere individuati fino a che risulta possibile riscontrare attività cerebrale [122].

Oltre ai suddetti metodi di monitoraggio, nella pratica clinica trovano largo impiego: il doppler trans-cranico (TCD), la spettroscopia ad infrarossi (NIRS) e la saturazione di ossigeno nella vena giugulare ( $JVO_2$ ). Il TCD richiede una speciale strumentazione e personale esperto, permette di monitorare in maniera continua e non invasiva la perfusione di entrambi gli emisferi, misurando la velocità di flusso ematico attraverso l'arteria cerebrale media. Questa procedura si è rivelata molto valida per documentare l'ischemia cerebrale durante la chirurgia carotidea nonché eventi embolici arteriosi durante interventi di chirurgia cardiaca [123]. Durante l'ASCP, il TDC può inoltre documentare ipoperfusione cerebrale come conseguenza, per esempio, di un inginocchiamento delle cannule, la perfusione selettiva dell'arteria succlavia destra o la perfusione del falso lume, in caso di dissezione [124]. Inoltre, esso può confermare l'adeguatezza del flusso ematico nell'emisfero sinistro durante la perfusione cerebrale unilaterale [125].

Informazioni utili sulla funzione metabolica cerebrale vengono anche fornite dalla NIRS, un approccio non invasivo che consente di monitorare in tempo reale la saturazione regionale cerebrale in ossigeno. La NIRS prevede il posizionamento di sensori (ad emissione di raggi di lunghezza d'onda vicini all'infrarosso) in maniera bilaterale su aree definite del cranio (frontale, parietale ed occipitale), la trasmissione di questi raggi attraverso i tessuti e la rilevazione della loro attenuazione, attribuibile all'ossiemoglobina, alla deossiemoglobina e alla citocromo C-ossidasi nella sua forma ossidata. Le variazioni di lunghezza d'onda degli infrarossi e la loro trasmissione o riflessione dal tessuto cerebrale sono infatti proporzionali alla concentrazione relativa di ossi- e deossiemoglobina. Durante interventi di chirurgia sull'arco aortico, una prolungata riduzione della saturazione regionale cerebrale in ossigeno è significativamente correlata al verificarsi di eventi neurologici.

Si è visto, inoltre, che non può essere descritto un valore soglia di pressione di perfusione cerebrale, in quanto altamente variabile a seconda del paziente, assieme alla tolleranza cerebrale all'ipoperfusione. Dunque, una gestione intraoperatoria inadeguata può inevitabilmente causare complicanze ischemiche. Nel corso di interventi in DHCA, per il monitoraggio cerebrale è largamente utilizzata la  $JVO_2$ : poiché il metabolismo cerebrale dipende dalla glicolisi aerobica (e quindi dall'ossigeno), il consumo metabolico cerebrale per l'ossigeno ( $CMRO_2$ ) è un affidabile indicatore di soppressione metabolica cerebrale. E' stato poi sperimentalmente dimostrata una stretta correlazione tra il consumo cerebrale di glucosio e la  $CMRO_2$  durante la fase di raffreddamento prima di un periodo di arresto circolatorio. Considerando quindi la correlazione tra

CMRO<sub>2</sub> e la misurazione del JVO<sub>2</sub>, quest'ultima può essere utilizzata come stima surrogata dell'attività metabolica cerebrale residua [126-127]. La valutazione della corretta soppressione metabolica cerebrale mediante monitoraggio intraoperatorio del JVO<sub>2</sub> ha risolto alcune problematiche associate al solo arresto circolatorio ipotermico, in particolare l'inadeguatezza della soppressione dell'attività metabolica cerebrale data dalla disparità tra temperatura esofagea e cerebrale [128].



**Figura 35.** Set-up di monitoraggio standard di paziente sottoposto ad intervento di sostituzione dell'arco aortico. Triplice monitoraggio invasivo pressione arteriosa (arteria radiale destra, sinistra e femorare), pressione venosa centrale, catetere di Swan-Ganz, ecocardiogramma trans esofageo, catetere vescicale, NIRS e EEG.

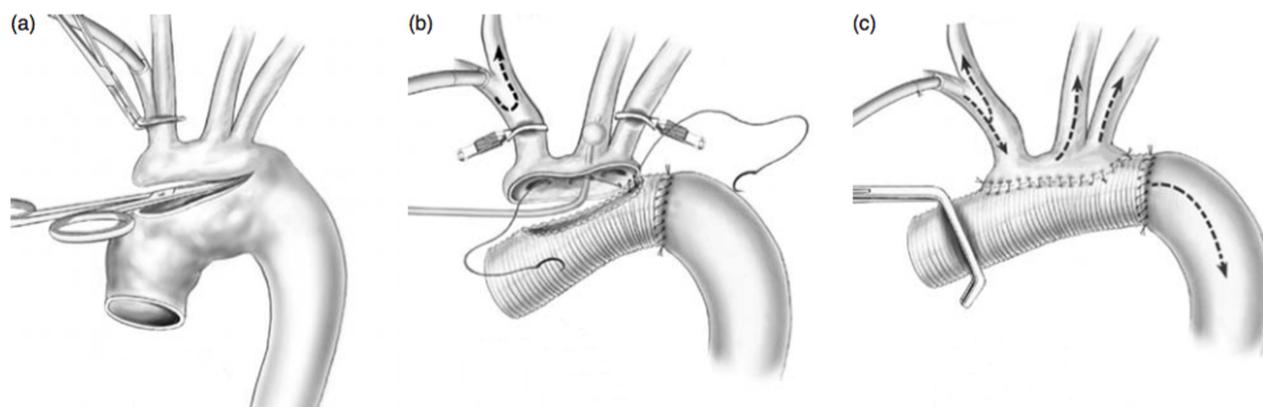
### 3.5 Tecniche chirurgiche

Le principali tecniche chirurgiche dell'arco aortico possono essere distinte in chirurgia "open" convenzionale e procedure ibride.

#### CHIRURGIA "OPEN" CONVENZIONALE

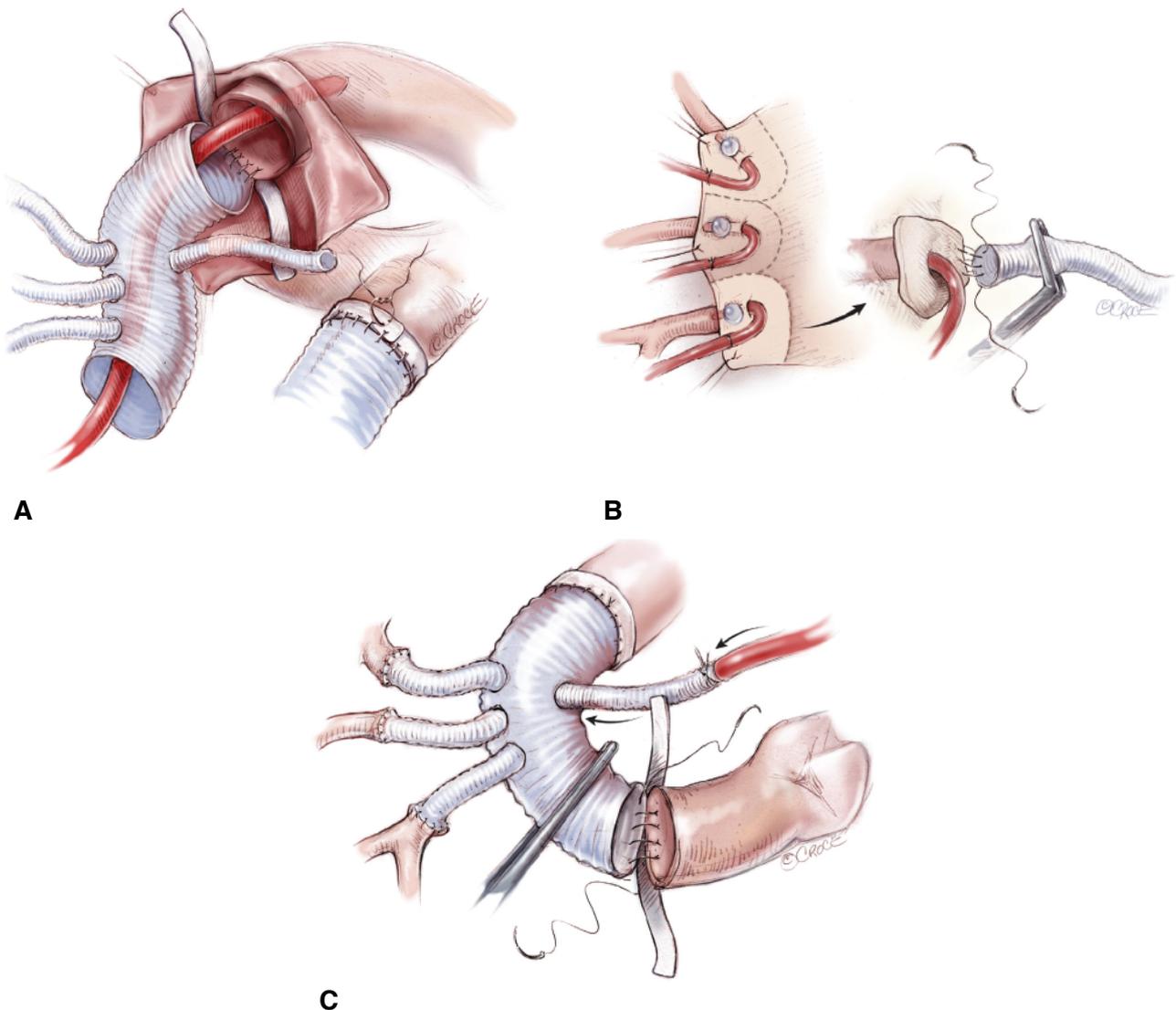
##### *Sostituzione dell'arco aortico completo con tecnica "en bloc" e dei graft separati*

Quando negli interventi di sostituzione dell'arco aortico si parla di tecnica "en bloc" o dei graft separati (Pearce e coll. [129] e Kazui e coll. [130]), si fa riferimento ai metodi di reimpianto dei vasi epiaortici. Dopo la sternotomia mediana e l'instaurazione della circolazione extracorporea, nel caso della tecnica "en bloc" (**Figura 36**), l'arco aortico viene inciso e resecato in arresto di circolo, creando un'isola contenente l'origine dei vasi epiaortici. Questa viene quindi anastomizzata al graft aortico principale opportunamente suturato ai monconi aortici prossimale e distale.



**Figura 36.** Sostituzione dell'arco aortico con tecnica "en bloc". (A) Resezione dell'arco aortico. (B) Dopo aver eseguito l'anastomosi distale, si esegue l'anastomosi tra l'isola dei vasi epiaortici ed il graft aortico. Infine si esegue l'anastomosi prossimale con l'aorta ascendente. (C) Risultato finale.

Con la tecnica dei graft separati, invece, utilizzando una protesi aortica quadriforcata, si procede alla sostituzione completa dell'arco con il riempimento singolo dei tronchi epiaortici (**Figura 37**). La riperfusione dell'aorta toraco-addominale è avviata dopo aver eseguito l'anastomosi distale e la rivascularizzazione dell'arteria succlavia, permettendo in tal modo di avere una minore durata di ischemia viscerale in confronto alla tecnica "en bloc".



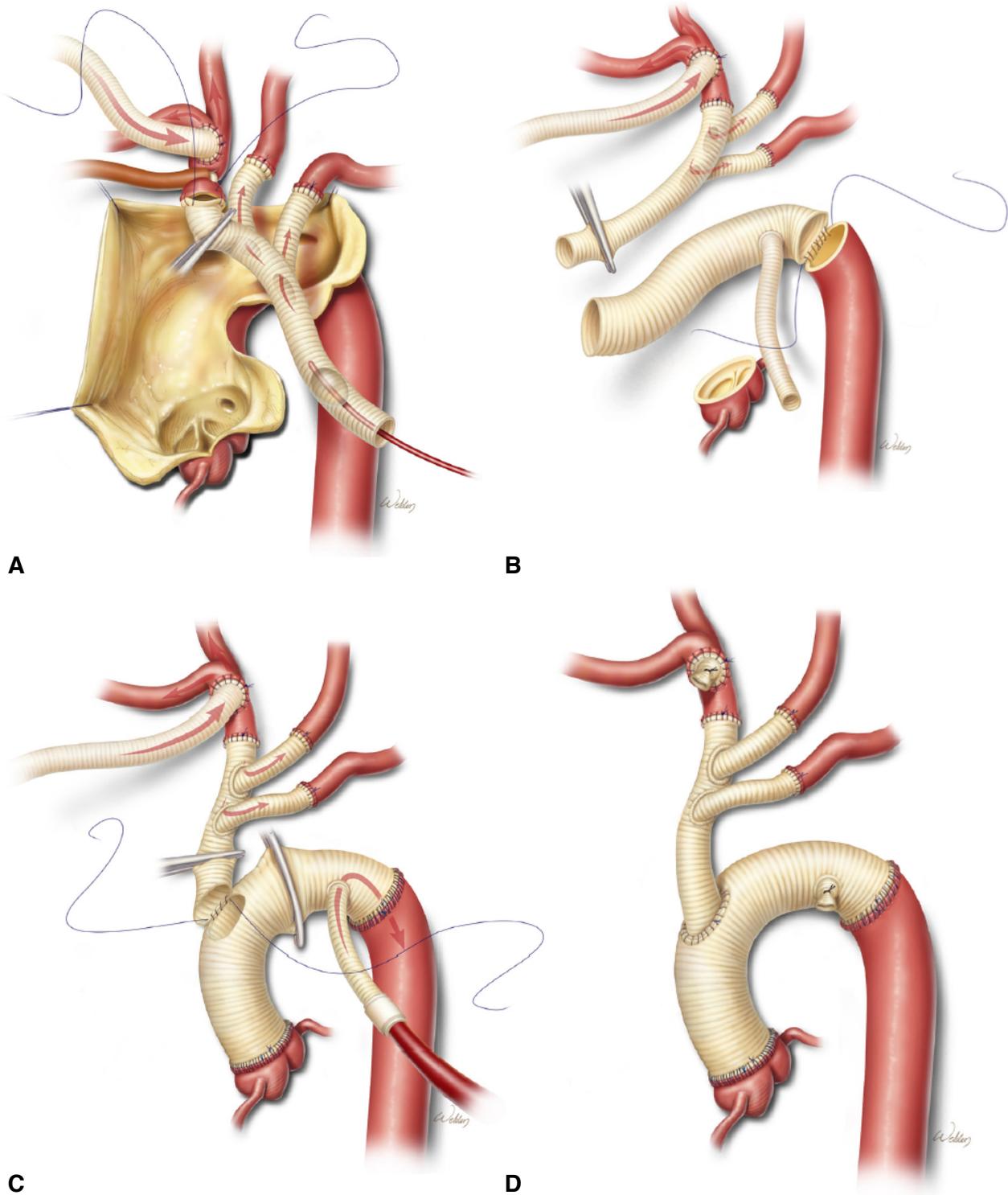
**Figura 37.** Sostituzione dell'arco aortico con tecnica dei graft separati. (A) Il graft viene anastomizzato dapprima all'aorta toracica discendente. (B) Successivamente viene eseguita l'anastomosi dell'arteria succlavia sinistra e della carotide sinistra. La perfusione dell'aorta toraco-addominale avviene attraverso una branca laterale del graft. Si procede quindi all'anastomosi del tronco anonimo e all'anastomosi prossimale del graft con l'aorta ascendente. (C) Risultato finale.

Kazui e coll. [131], in una iniziale esperienza condotta su 220 pazienti, hanno riportato un tasso di mortalità e danno neurologico permanente rispettivamente del 12.7% e 3.3%. Lo stesso gruppo, in uno studio più recente condotto su 50 pazienti, ha descritto ad una riduzione del tasso di mortalità al 2%, con un'incidenza di danno neurologico permanente e transitorio del 4% [131]. Ogino e coll. [132], in 431 pazienti, hanno riportato un tasso di mortalità del 4% dopo sostituzione completa dell'arco aortico con protesi quadriforcata. I tassi di PND e TND sono stati rispettivamente del 3.3% e 9.9%. In uno studio multicentrico retrospettivo condotto su 352 pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione dell'arco aortico con tecnica dei graft separati ed *"en bloc"*, Di Eusanio e coll. [133] hanno riportato una mortalità ospedaliera del 6.8%, con un'incidenza di PND e TND rispettivamente del 3.5% e 5.4%. Sebbene quindi non vi siano differenze in termini di mortalità e morbilità neurologica/sistemica tra le due tecniche chirurgiche, sono stati riscontrati alcuni vantaggi nel reimpianto separato dei tronchi epiaortici quali: una riduzione del tempo di ischemia miocardica e viscerale; una resezione radicale della porzione patologica dell'arco aortico e dei vasi epiaortici; una riduzione del rischio embolico cerebrale con la sostituzione della porzione prossimale dei vasi epiaortici (sede frequente di calcificazione nei pazienti con arco aterosclerotico) ed un'emostasi facilitata sui siti di anastomosi dei vasi epiaortici.

#### *Tecnica del graft triforcato*

Dopo la sternotomia mediana e l'instaurazione della circolazione extracorporea utilizzando l'arteria ascellare di destra, durante un breve periodo di arresto di circolo ipotermico si procede con l'anastomosi di un graft triforcato alla parte prossimale dei vasi epiaortici precedentemente sezionati a 1-2 cm dalla loro origine. Viene istituita la perfusione cerebrale anterograda attraverso il graft triforcato e si esegue quindi la sostituzione dell'arco aortico. L'anastomosi capo-capo tra il graft triforcato e quello aortico completa quindi la ricostruzione [134] (**Figura 38**). Spielvogel e coll. [135] hanno riportato un tasso di mortalità e di disordini neurologici permanenti del 4.7% e 4.1% rispettivamente, in una serie di 150 pazienti sottoposti ad intervento elettivo di sostituzione dell'arco aortico utilizzando questa tecnica. I principali vantaggi di tale metodica includono: nessuna manipolazione dell'aorta e dei vasi epiaortici; mancata necessità di cannulare i vasi epiaortici per l'instaurazione dell'ASCP; la possibilità di eseguire l'anastomosi distale e la costruzione dell'*"elephant trunk"* ad ogni livello dell'arco aortico. Tra i principali svantaggi

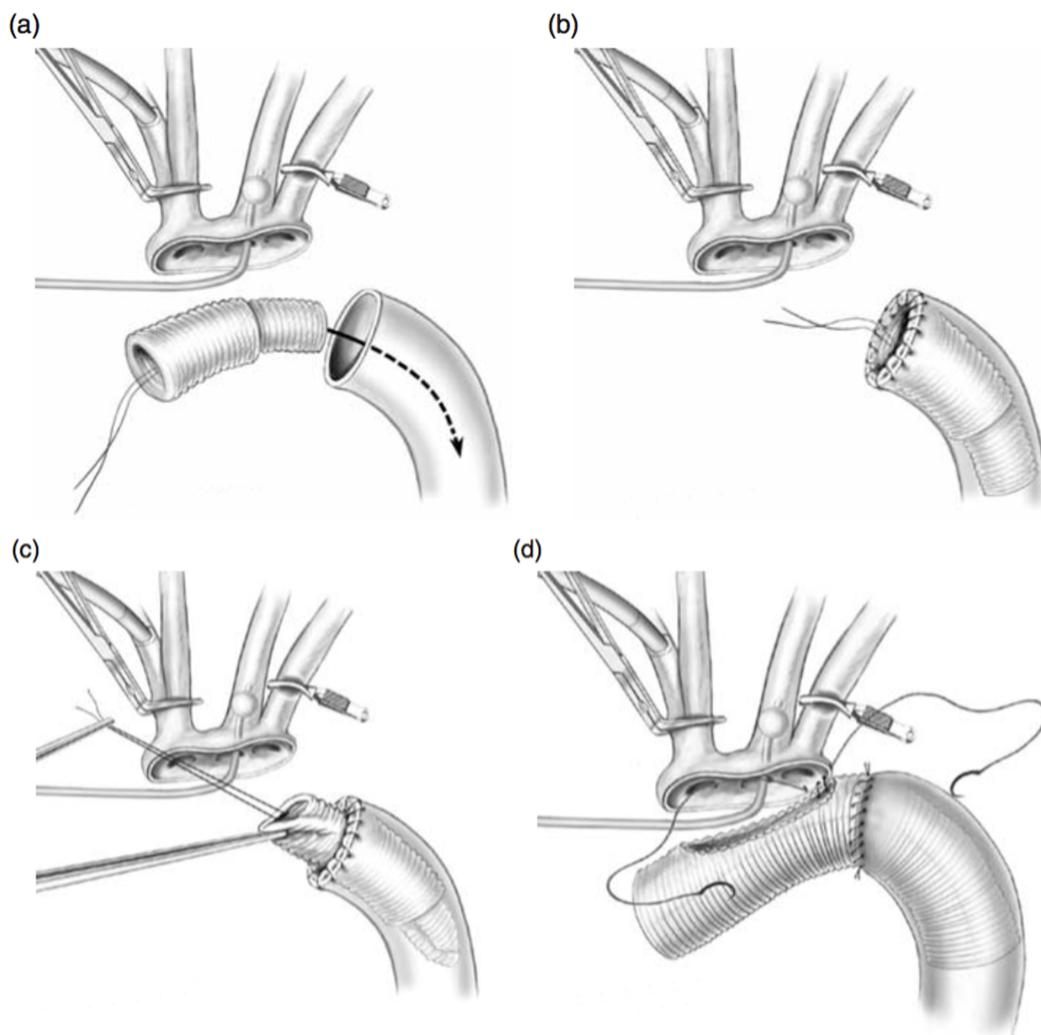
abbiamo, invece, l'utilizzo dell'arresto di circolo ipotermico e lunghi tempi di circolazione extracorporea, ischemia spinale e viscerale.



**Figura 38.** Sostituzione dell'arco aortico mediante tecnica del graft triforcato. (A) Anastomosi dei vasi epiaortici al graft triforcato. (B) Un graft singolo viene anastomizzato all'aorta toracica discendente ed ascendente. (C) Anastomosi tra graft triforcato e graft aortico. (D) Risultato finale.

## “Elephant trunk”

Descritta per la prima volta da Hans Borst nel 1983, la tecnica “*elephant trunk*”, permette di eseguire un intervento di correzione in due tempi nei pazienti con patologia complessa dell’arco aortico e dell’aorta toracica discendente o toraco-addominale [136]. Durante il primo tempo chirurgico l’arco aortico viene completamente sostituito ed un’estensione della protesi vascolare dell’arco aortico è lasciata beante all’interno del lume dell’aorta toracica discendente (**Figura 39**). Questa sarà utilizzata, in una seconda fase, per facilitare la sostituzione dell’aorta toracica discendente con tecnica “*open*” o come zona di atterraggio per il posizionamento di un’endoprotesi.



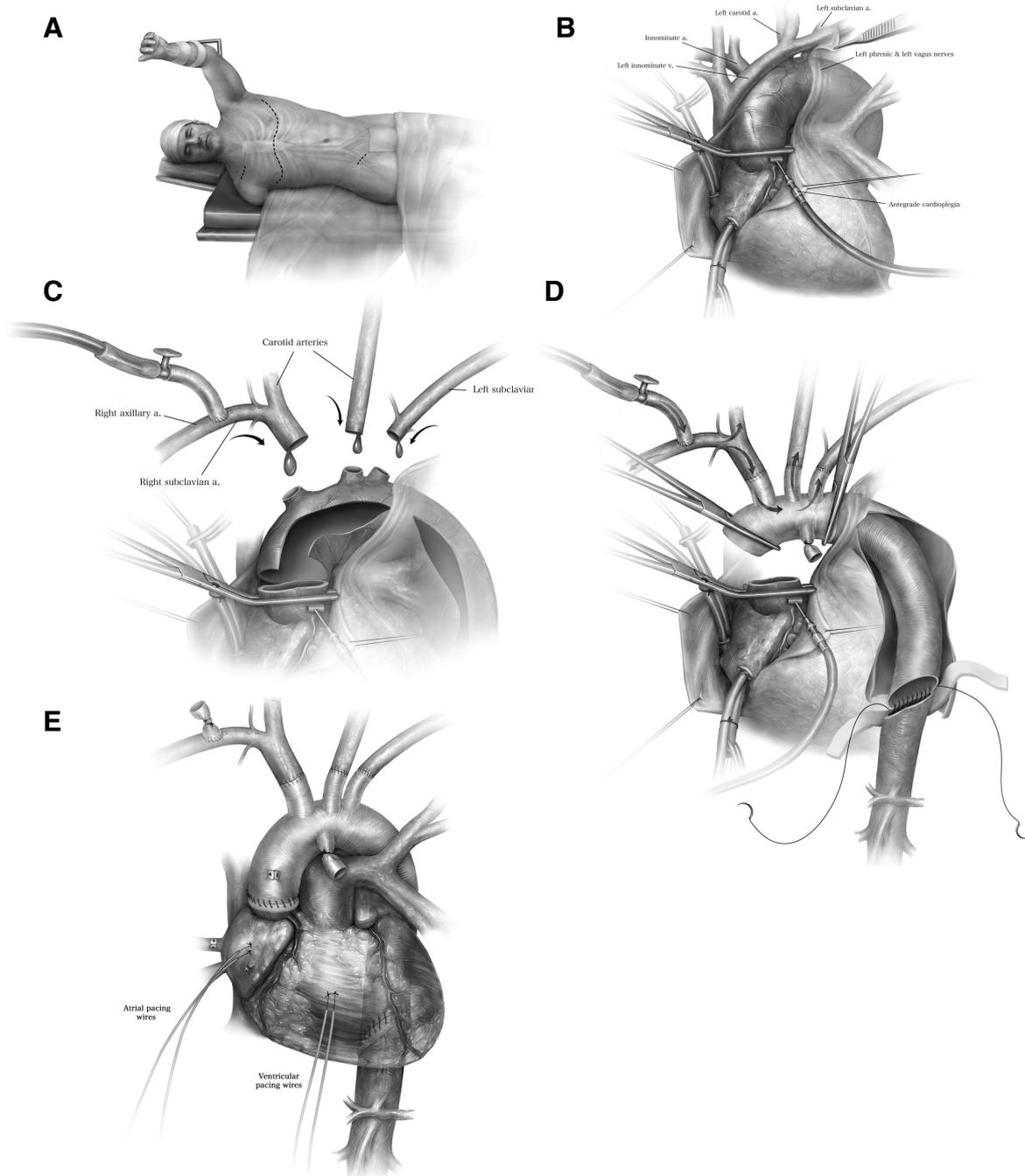
**Figura 39.** Sostituzione dell'arco tramite tecnica “*elephant trunk*”. (A) Parte del graft rimane “beante” all'interno dell'aorta toracica discendente. (B) Si esegue l'anastomosi del graft a livello distale. (C) Estrazione della protesi. (D) Reimpianto dell'isola dei vasi epiaortici al graft.

I maggiori vantaggi della tecnica “*elephant trunk*” sono prevalentemente apprezzati durante il secondo tempo chirurgico. Questi includono: una ridotta dissezione e preparazione chirurgica al tratto distale dell’arco, dove strutture nervose, bronchiali, gastrointestinali e linfatiche possono essere potenzialmente a rischio di lesione; un tempo di clampaggio ridotto per l’anastomosi capocapo tra i graft e nessuna necessità di clampare prossimalmente all’arteria succlavia di sinistra con una riduzione del rischio di ictus/paraplegia. Nonostante la tecnica venga oggi considerata come l’approccio standard per il trattamento delle patologie estese dell’aorta toracica, è gravata d’un elevato tasso di mortalità. La sopravvivenza cumulativa di una procedura in due stadi è data infatti dalla somma delle delle due procedure chirurgiche e di quella del periodo di intervallo. Allo scopo di migliorare l’outcome chirurgico dopo la prima e la seconda procedura, negli ultimi anni sono state introdotte diverse modifiche alla tecnica originale. Svensson e coll. [137] e Taniguchi e coll. [138] hanno proposto di eseguire l’anastomosi distale ad un livello più prossimale (prima dell’origine dell’arteria succlavia sinistra e dell’arteria carotide sinistra) dove l’aorta è meno dilatata, per ridurre sia l’incidenza di lesione al nervo ricorrente di sinistra sia la tensione sulla linea di sutura. Il trattamento della patologia residua dell’aorta toracica discendente con tecniche endovascolari, utilizzando l’“*elephant trunk*” come zona di atterraggio, può certamente ridurre la mortalità e la morbilità della seconda procedura [139-140]. Castrovinci e coll. [141], in un lavoro del 2014 condotto su una casistica di 248 pazienti sottoposti ad intervento di “*elephant trunk*”, hanno riportato un ottimo tasso di sopravvivenza, 75% e 67%, rispettivamente a 5 e 10 anni di follow-up, con buoni risultati anche in termini di danno neurologico temporaneo e permanente.

#### *La “arch-first technique”*

Introdotta da Kouchoukos e coll. [142], questa tecnica consiste in un intervento in un unico tempo per la sostituzione dell’intera aorta toracica. È utilizzabile come alternativa all’“*elephant trunk*” nei pazienti la cui malattia è confinata all’aorta toracica. Con tale tecnica l’intera aorta toracica è esposta attraverso una toracotomia anteriore bilaterale (*clamshell incision*). In ipotermia profonda, l’isola di tessuto aortico contenente l’origine dei vasi epiaortici viene anastomizzata al graft e la perfusione cerebrale viene istituita mediante cannulazione del graft stesso. La sostituzione è completata con le anastomosi distale e prossimale (**Figura 40**). In una serie recente, la mortalità intraospedaliera è stata del 7.2%. Tra le morbilità postoperatorie erano inclusi i reinterventi per sanguinamento (13%), la dialisi per insufficienza renale postoperatoria (9%) e la ventilazione

meccanica >72h (50%). Il tasso di ictus è stato dello 0% [143]. Il principale vantaggio della “*arch-first technique*” è quello di consentire la sostituzione dell’intera aorta toracica in un solo stadio, mentre gli svantaggi riportati includono l’elevata complessità tecnica, il sacrificio di entrambe le arterie toraciche interne e un’alta prevalenza di complicanze polmonari secondarie all’approccio chirurgico estremamente invasivo.

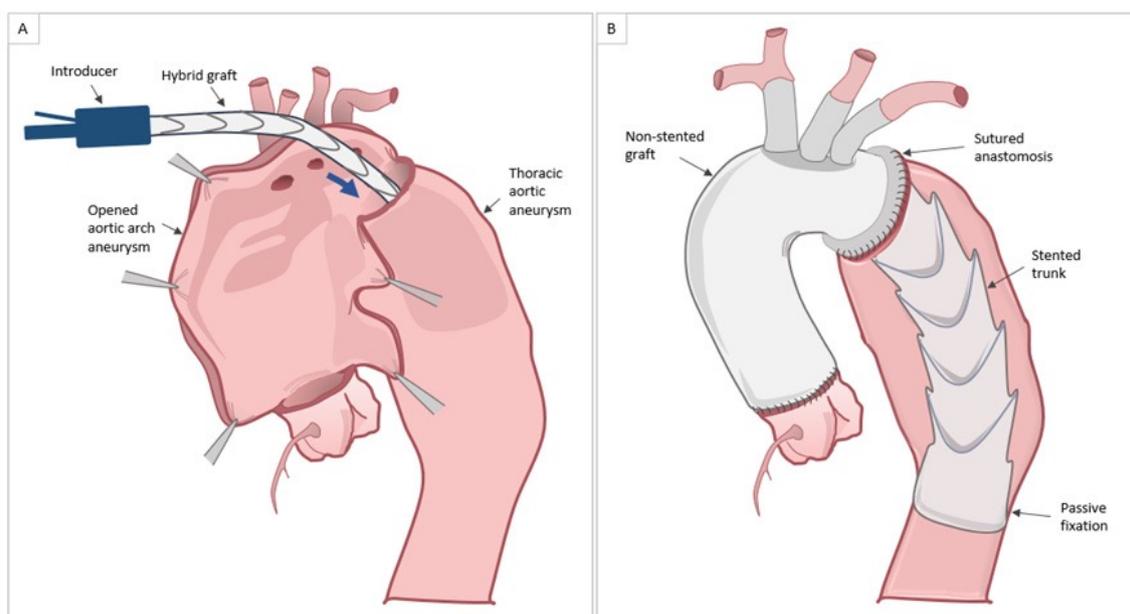


**Figura 40.** Sostituzione dell'aorta ascendente, dell'arco aortico e dell'aorta toracica discendente mediante “*Arch first technique*”. (A-D) Attraverso la “clamshell incision” ed in ipotermia profonda si esegue l'anastomosi del graft con l'isola dei tronchi sovraortici. Successivamente si eseguono le anastomosi prossimale e distale del graft stesso. (E) Risultato finale.

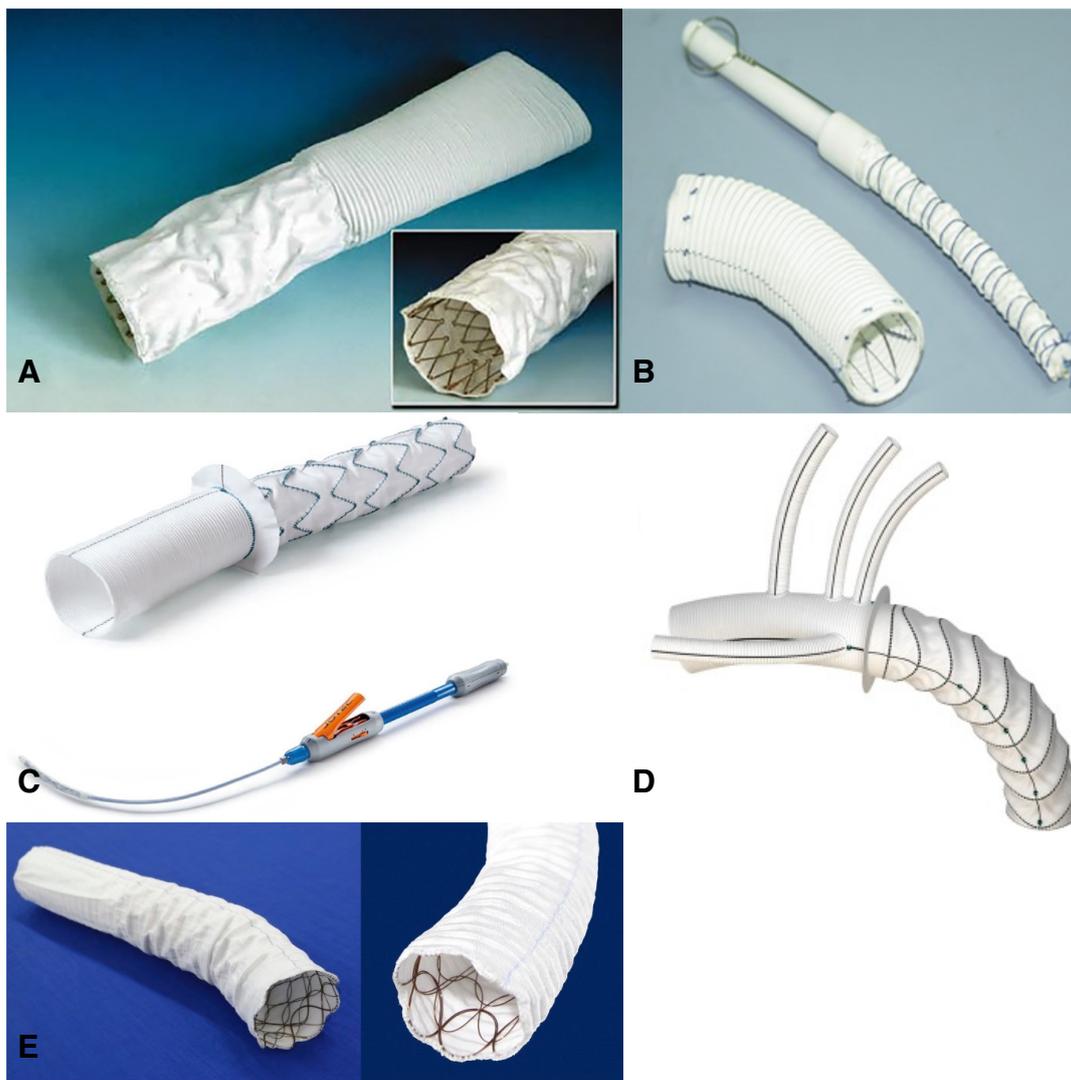
## PROCEDURE IBRIDE

### “Frozen elephant trunk”

La tecnica del “frozen elephant trunk” (FET) permette di trattare una patologia aortica coinvolgente sia l’arco aortico che la parte prossimale dell’aorta toracica discendente in un singolo tempo chirurgico, utilizzando una protesi ibrida costituita da un graft vascolare a livello prossimale e da uno stent a livello distale [144]. Questa procedura è eseguita in sternotomia mediana e combina i concetti dell’“elephant trunk” e dell’endoprotesi negli aneurismi dell’aorta toracica discendente. Durante un periodo di arresto di circolo viscerale e ASCP, la protesi ibrida viene posizionata per via anterograda attraverso l’arco aortico precedentemente sezionato. Il graft viene suturato all’aorta nativa. In seguito, l’arco aortico è sostituito in maniera convenzionale utilizzando la protesi in Dacron incorporata nella protesi ibrida (**Figura 41**). Tra le principali protesi utilizzate, ricordiamo: la Gianturco Z-stent (Cook®, Inc., Bloomington, USA); la Chavan-Haverich Prosthesis (Curative GmbH, Dresden, Germany); l’E-Vita Open e l’E-Vita Open Plus® ( Jotec® GmbH, Hechingen, Germany), la Cronus™ (MicroPort Medical Co., Ltd, Shanghai, China); la Thoraflex™ Hybrid Prosthesis (Vascutek®, Terumo®, Inchinnan, Scotland, UK); e la J Graft open stent graft (Japan Lifeline, Tokyo, Japan) (**Figura 42**).



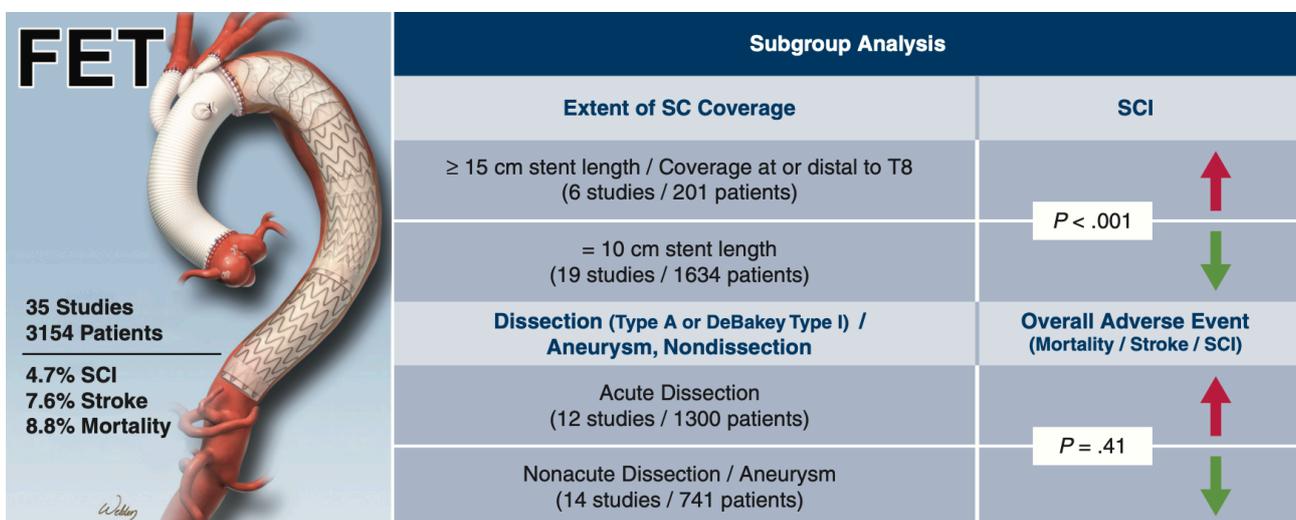
**Figura 41.** Sostituzione dell'arco aortico con tecnica del “frozen elephant trunk”. (A) Dopo aver posizionato la protesi ibrida in nitinolo per via anterograda all'interno dell'aorta toracica discendente, si esegue la sua anastomosi distale. (B) I vasi epiaortici vengono anastomizzati alla protesi in Dacron incorporata nella protesi ibrida.



**Figura 42.** Principali protesi utilizzate per la FET: A) Chavan-Haverich; B) Cronus; C) E-Vita Open Plus; D) Thoraflex; E) Frozenix

Inizialmente descritta da Kato e coll. [145], questa tecnica era indicata nei pazienti con dissezione aortica acuta di tipo B, complicata o no. Oltre a questa, le indicazioni correnti per la tecnica “*frozen elephant trunk*” includono le dissezioni acute dell’aorta (tipo A e tipo B) e gli aneurismi estesi dell’arco aortico (degenerativi e post-dissezione). Similmente alla tecnica “*elephant trunk*”, la protesi ibrida permette di avere una zona sicura di ancoraggio per ulteriori endoprotesi o può essere utilizzata in successive procedure *open* nei pazienti con aneurismi aortici toraco-addominali [146]. In confronto alla procedura convenzionale “*elephant trunk*”, il “*frozen elephant trunk*” offre il potenziale di una procedura in singolo stadio, a discapito di una maggiore durata del tempo di arresto di circolo e soprattutto ad un maggior rischio di paraplegia postoperatoria. In una recente

meta-analisi di 35 studi osservazionali condotta da Preventza e coll. [147], sono stati esaminati il tasso di mortalità e gli outcomes neurologici di pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico con tecnica FET. Le percentuali aggregate dei risultati di interesse sono state del 4,7% (intervallo di confidenza al 95%, 3,5-6,2) per l'ischemia midollare, del 7,6% (intervallo di confidenza al 95%, 5,0-11,5) per l'ictus e dell'8,8% (intervallo di confidenza al 95%, 7,0-10,9) per la mortalità operatoria. Uno dei principali dati emersi dal lavoro è stato il riscontro di una maggior incidenza di danno midollare nei pazienti con copertura endoprotesica a livello di T8, o superiore, oppure una lunghezza dello stent pari o maggiore di 15 cm (11,6% vs 2,5%,  $P < 0,001$ ) rispetto a una lunghezza di 10 cm (**Figura 43**).



**Figura 43.** Riassunto schematico dello studio

#### *Stenting dell'arco aortico con debranching dei vasi epiaortici e bypass extra-anatomici*

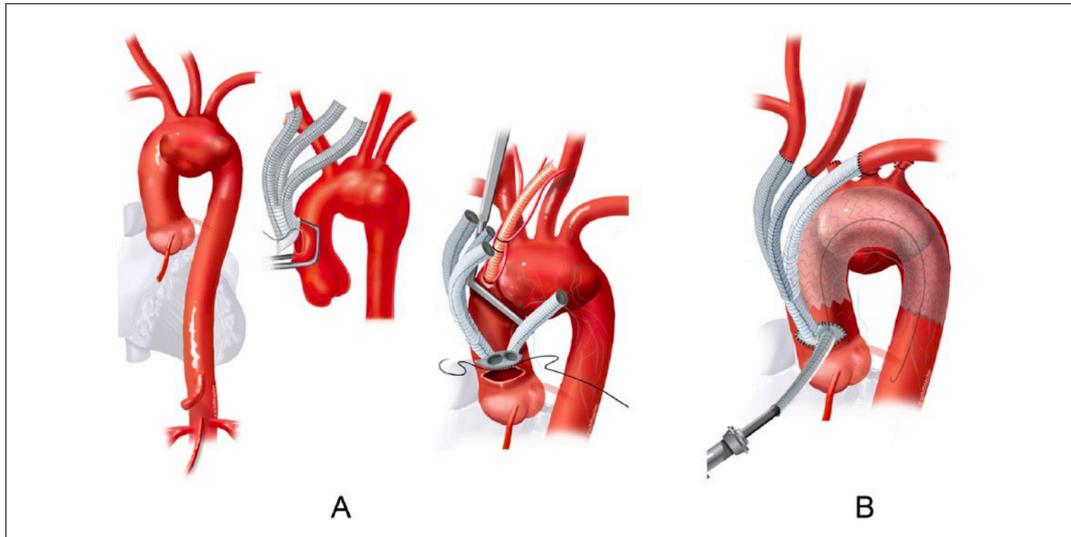
Attualmente i criteri anatomici per assicurare un trattamento endoprotesico di successo degli aneurismi dell'aorta toracica discendente riguardano aneurismi con diametro superiore ai 5 cm con un colletto prossimale (distale all'origine dell'arteria succlavia sinistra e prossimale all'origine del tronco celiaco) maggiore di 2 cm di lunghezza, ed un diametro compreso tra 18 e 42 mm. Gli aneurismi dell'arco aortico sono quindi generalmente esclusi per il trattamento endovascolare a causa delle inadeguate zone di atterraggio e il rischio di ostruire uno o più vasi epiaortici. Tuttavia, la recente introduzione degli approcci ibridi, che includono il *rerouting* e/o il bypass con graft dei vasi epiaortici, consentendo di ottenere delle adeguate zone di atterraggio, ha permesso di estendere

l'applicazione delle tecniche endovascolari più prossimalmente all'arco aortico, offrendo una valida alternativa per quei pazienti che non possono subire un intervento chirurgico convenzionale o che non hanno un'anatomia favorevole per il solo trattamento endoprotesico. Sono state introdotte numerose procedure chirurgiche per creare un'adeguata zona di atterraggio prossimale in arco aortico o in aorta ascendente [148].

Le principali includono:

- Tipo I: by-pass brachiocefalico e posizionamento di endoprotesi

Consiste nell'eseguire un bypass brachiocefalico seguito dall'esclusione endovascolare dell'aneurisma dell'aorta toracica. Il principale vantaggio di questa tecnica è evitare il bypass cardiopolmonare, l'arresto cardioplegico e l'arresto circolatorio. Ciò a sua volta riduce il rischio di *stunning* miocardico, complicanze neurologiche e sanguinamenti maggiori. L'intervento viene eseguito attraverso una sternotomia mediana. I vasi epiaortici vengono isolati ed anastomizzati in sequenza a una protesi ramificata previa l'esecuzione dell'anastomosi aortica prossimale (**Figura 44**).

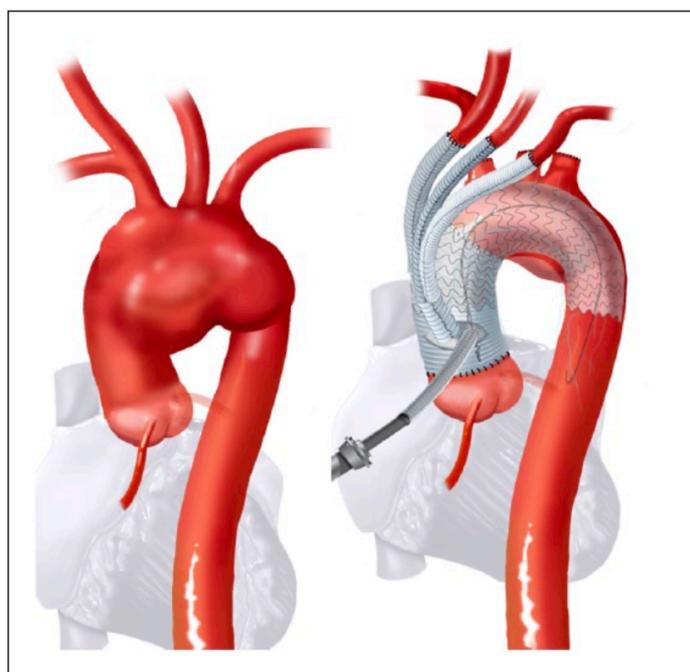


**Figura 44.** Riparazione ibrida dell'arco aortico: Tipo I

In alternativa, l'arteria succlavia sinistra può essere trasposta sulla carotide sinistra, che può poi essere trasposta sull'arteria anonima. Nel caso di anemismi aortici di grosse dimensioni, l'esposizione della succlavia sinistra può essere impegnativa e alcuni chirurghi preferiscono rivascularizzare l'arteria succlavia sinistra con un bypass succlavio-carotideo utilizzando un'incisione sopraclavicolare aggiuntiva o coprire in alternativa l'arteria succlavia sinistra con l'innesto di stent, in particolare nel contesto di un'arteria vertebrale sinistra non dominante. La porzione prossimale dell'innesto viene suturato all'aorta prima di anastomizzare in sequenza i vasi brachiocefalici. È fondamentale garantire 2 cm di zona di atterraggio prossimalmente all'aneurisma. Una volta stabilita la zona di atterraggio prossimale, è possibile procedere con il posizionamento dello stent endovascolare per escludere l'aneurisma aortico.

- Tipo II: ricostruzione dell'arco con *stented elephant trunk*

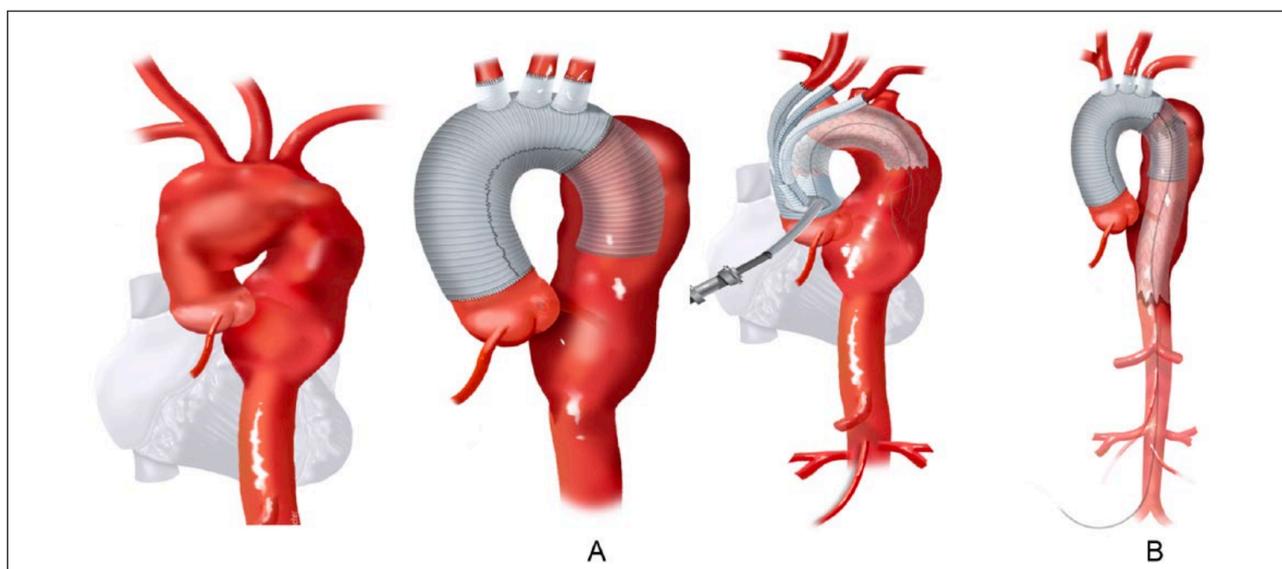
L'intervento viene eseguito in sternotomia mediana. Una volta iniziata la circolazione extracorporea, si esegue una sostituzione dell'arco con rivascularizzazione brachiocefalica, in arresto di circolo ipotermico, creando un'adeguata zona di atterraggio 0 per il successivo dispiegamento di un'endoprotesi toracica (**Figura 45**). Questa tecnica è particolarmente utile soprattutto nei pazienti in cui risulta difficile l'esposizione dell'aorta discendente, evitando così un arresto di circolo prolungato.



**Figura 45.** Riparazione ibrida dell'arco aortico:  
Tipo II

- Tipo III: sostituzione completa dell'arco aortico con *elephant trunk* e posizionamento di endoprotesi

Questa tecnica risulta particolarmente utile per i pazienti con aneurismi dell'aorta toracica che si estendono dall'aorta ascendente all'aorta toracico-addominale (sindrome della megaorta). Viene applicata una strategia in due step in cui il primo prevede la sostituzione chirurgica dell'aorta ascendente e dell'arco aortico con *elephant trunk* o *frozen elephant trunk* (simile ad una riparazione ibrida di tipo II). Ciò implica la circolazione extracorporea e l'arresto di circolo tramite sternotomia mediana. In un secondo step l'aneurisma toracico discendente viene escluso con un'endoprotesi (**Figura 46**) in modo graduale. In questi pazienti non esiste una zona di atterraggio adeguata nell'aorta ascendente, necessitando quindi di una sostituzione chirurgica.



**Figura 46.** Riparazione ibrida dell'arco aortico: Tipo III

I risultati ottenuti utilizzando un approccio ibrido sono incoraggianti. Tuttavia, a fronte di tassi di successo tecnico compresi tra 83.4% e 100%, i tassi di mortalità precoce sono ancora compresi tra 0% e 6.8% mentre quelli di ictus tra 0% e 8% [149-153]. L'approccio ibrido dovrebbe essere proposto come opzione di trattamento per quei pazienti ad alto rischio chirurgico, solamente da centri specializzati con esperienza sia chirurgica che endovascolare.

## Capitolo 4

### Danno neurologico post intervento cardiocirurgico

Nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, il danno neurologico rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per l'”outcome” post operatorio. Una lesione cerebrale rappresenta, infatti, un'importante fonte di ulteriori sequele perioperatorie: nei pazienti che presentano un ictus dopo un intervento di cardiocirurgia la mortalità può aumentare fino al 33% dopo 1 anno e al 53% dopo 5 anni, mentre la metà dei pazienti che sopravvive sviluppa una disabilità significativa, con importanti conseguenze anche sull'economia sanitaria [154]. Tra i principali fattori di rischio per lesioni cerebrali post intervento cardiocirurgico sono da considerare innanzitutto la presenza di aterosclerosi aortica ed un'anamnesi positiva per ictus e patologia carotidea [155]. In questi contesti specifici, i dispositivi di neuromonitoraggio possono avere un ruolo fondamentale nel guidare sia l'intervento che il trattamento, mirando a ridurre il danno cerebrale e migliorare i risultati dopo la chirurgia cardiaca [156].

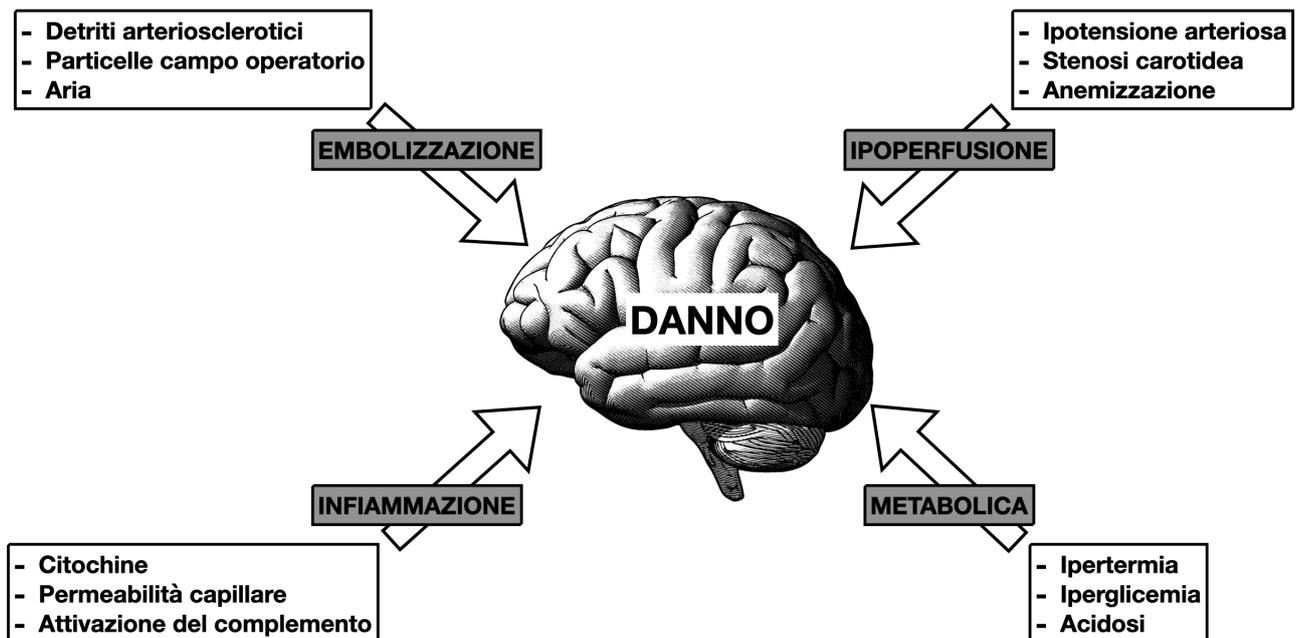
#### 4.1 Incidenza del danno neurologico post operatorio

Il danno neurologico può avere una varietà di manifestazioni cliniche. Roach et al. hanno definito due tipi di scarso esito neurologico dopo bypass aortocoronarico (CABG). Esito di **tipo I**, include ictus fatale o non fatale, stupor o coma alla dimissione; l'esito di **tipo II** include deterioramento della funzione cognitiva, deficit di memoria o convulsioni [157]. Considerati insieme, i due tipi di lesioni cerebrali si verificano nel 30-70% dei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico con bypass cardiopolmonare e nel 30-50% dei pazienti sottoposti a cardiocirurgia off-pump [158]. Gli esiti di tipo II includono anche il delirio, che, nonostante sia solitamente classificato come una

disfunzione cognitiva, ha delle caratteristiche specifiche. Il delirium è definito come un disturbo dello stato di coscienza generalmente presente per un breve periodo di tempo con fluttuazioni cognitive, apatia e pensiero non organizzato. La sua incidenza nei pazienti cardiocirurgici è stimata tra l'11% e il 52%, e può essere distinto in iperattivo, ipoattivo e misto. Nello scenario ipoattivo, i pazienti sono tranquilli con movimenti ridotti, tuttavia, quando è presente la forma iperattiva o mista, lo stato di agitazione potrebbe rendere difficile la gestione clinica del paziente stesso portando a potenziali eventi avversi (autoestubazione, rimozione del catetere venoso centrale, asincronia paziente-ventilatore) con conseguente prolungamento della degenza ospedaliera ed aumento della morbilità e mortalità [159-161]. I fattori precipitanti del delirium includono età, storia di depressione, pregresso ictus, deterioramento cognitivo, diabete mellito, fibrillazione atriale, durata dell'intervento chirurgico e della circolazione extracorporea e intubazione prolungata. Altro fattore determinante è la tipologia di intervento chirurgico [162]. Le disfunzioni neurologiche di Tipo I, infatti, si verificano tra l'1 ed il 5% dei pazienti sottoposti a CABG isolato, tra il 5-9% dei pazienti sottoposti a riparazione o sostituzione valvolare isolata, fino al 7% dei pazienti sottoposti a CABG combinato con chirurgia valvolare, al 10% di soggetti sottoposti a chirurgia di doppia o tripla valvola e tra il 5-10% dei pazienti sottoposti ad intervento di riparazione aortica [155]. Le complicanze neurologiche di Tipo II sono le più frequenti e si verificano fino al 70% dei pazienti [163, 164].

## **4.2 Fattori di rischio, meccanismi e fisiopatologia**

Sono diversi i fattori di rischio alla base del danno neurologico post cardiocirurgico, tuttavia, nella maggior parte dei casi determinano una lesione di tipo ischemico [165]. Sono stati proposti quattro meccanismi principali per spiegare l'insorgenza di eventi avversi ischemici associati alla chirurgia cardiaca: embolia, ipoperfusione, risposta infiammatoria sistemica e squilibrio metabolico (**Figura 47**).



**Figura 47.** Meccanismi proposti per spiegare il danno neurologico post intervento cardiocirurgico

## EMBOLIA

Gli emboli, micro o macro, sono generalmente composti da aria, frammenti aterosclerotici e particolato (grasso o elementi chirurgici). Gli emboli aerei sono per lo più correlati ad un inadeguato deairing, alla cannulazione dei vasi epiaortici, apertura chirurgica delle camere del lato sinistro o non corretto debollaggio del circuito per la circolazione extracorporea [165]. Gli emboli particolati provengono principalmente da placche aterosclerotiche. Alcuni studi hanno identificato l'associazione tra la presenza e il grado di aterosclerosi aortica e l'aumento del rischio di lesioni cerebrali; la manipolazione aortica o il clampaggio e il rilascio del clamp aortico, infatti, possono determinare il distacco di detriti aterosclerotici dall'arco aortico [166]. Sebbene sia stata dimostrata una forte associazione tra imaging TEE dell'aorta ascendente e lesioni cerebrali, sembra che il numero di emboli sia scarsamente associato a complicanze neurologiche. Il motivo principale è l'incapacità di distinguere gli emboli gassosi da quelli particolati [167]. Uno studio di imaging istologico e di risonanza magnetica post-mortem ha mostrato la presenza di moltitudini di piccoli emboli nei microvasi cerebrali post intervento cardiocirurgico. Questi microemboli particolati (dimensioni <200  $\mu\text{m}$ ) sono stati definiti SCAD (*small capillary arteriolar dilations*) [168]. Questi

sono costituiti principalmente da goccioline di lipidi e sono probabilmente prodotti dall'aspirazione cardiologica del sangue esposto alle superfici pericardiche e mediastiniche. Sebbene l'elaborazione del sangue con un dispositivo salva-cellule, prima che ritorni al circuito CPB, possa ridurre la reinfusione di un numero consistente di SCAD, tale procedura non sembra avere un impatto significativo sull'esito neurologico, suggerendo un'eziologia multifattoriale per questa complicanza [169]. Una patologia cerebrovascolare preesistente può svolgere un ruolo nel peggioramento dell'esito neurologico. In effetti, è probabile che i pazienti più anziani abbiano malattie vascolari sistemiche e siano più suscettibili agli emboli rispetto ai pazienti più giovani privi di malattie vascolari [170]. L'embolizzazione non è solo un problema perioperatorio. La fibrillazione atriale postoperatoria, che si verifica fino al 40% dei pazienti cardiopatici entro il primo giorno postoperatorio, è responsabile di un aumento del tasso di ictus (fino al 6%) rispetto ai pazienti con ritmo sinusale. Inoltre, vi è una forte evidenza che la fibrillazione atriale preceda l'ictus nel 36% dei pazienti che presentano eventi ischemici cerebrali [171].

## IPOPERFUSIONE

Un flusso cerebrale ridotto nel corso della circolazione extracorporea rappresenta una delle principali cause di danno cerebrale ischemico, in particolare nei pazienti con anamnesi positiva per malattia cerebrovascolare. In circa il 50% di pazienti cardiocirurgici sottoposti a RM cerebrale post operatoria, infatti, sono state riscontrate aree di infarto cerebrale asintomatico ("lesione cerebrale silente") [172]. I principali meccanismi di ipoperfusione cerebrale sono rappresentati da episodi di ipotensione, sindrome da bassa gittata, stenosi delle carotidi e stati di grave anemizzazione. In primo luogo, giocano un ruolo fondamentale il grado e la durata degli episodi ipotensivi arteriosi durante la circolazione extracorporea. All'inizio degli anni '70, è stato dimostrato che una riduzione della pressione arteriosa media (MAP) a 50 mmHg o inferiore per almeno 10 minuti aumentava significativamente il rischio di lesioni cerebrali postoperatorie [173]. Successivamente, in uno studio controllato randomizzato che confrontava MAP bassa (50-60 mmHg) vs. alta (80-100 mmHg) durante CEC per CABG elettivo, sono state osservate meno complicazioni neurologiche postoperatorie in pazienti con aterosclerosi aortica grave nel gruppo ad alta pressione [174]. Al contrario, in un recente studio condotto in pazienti senza aterosclerosi aortica, non è stata trovata alcuna differenza nell'esito neurologico tra le due diverse strategie MAP [175]. In questo contesto devono essere prese in considerazione due componenti: il rischio di

embolizzazione cerebrale ed il limite inferiore della soglia di autoregolamentazione cerebrale. In effetti, la MAP influenza la gravità o l'entità del danno neurologico solo nei pazienti ad alto rischio di embolizzazione, poiché una bassa pressione di perfusione può ridurre il washout di piccoli emboli dalle aree del cervello lungo le zone di confine tra le arterie principali, con basso flusso sanguigno e apporto di ossigeno (le cosiddette aree "spartiacque"). Una tale clearance embolica compromessa rappresenta un importante collegamento tra ipoperfusione, embolia e ictus ischemico [176]. Inoltre, se in soggetti sani il sistema nervoso centrale può tollerare brevi episodi di ipotensione arteriosa perché il flusso ematico cerebrale è mantenuto costante lungo un ampio range di MAP (cioè autoregolazione cerebrale), in pazienti le cui soglie di autoregolazione cerebrale sono spostate a destra, come nel caso di stenosi vascolare intra- o extracranica o ipertensione cronica preoperatoria, una diminuzione della MAP può comportare un rischio significativamente aumentato di ipoperfusione delle aree cerebrali spartiacque [177]. In secondo luogo, l'ipoperfusione potrebbe anche essere associata ad una sindrome da bassa gittata cardiaca. È stato dimostrato che i pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra hanno un aumentato rischio di danno neurologico a causa di episodi perioperatori di ipoperfusione cerebrale. In terzo luogo, la perfusione cerebrale può essere ridotta anche dalla coesistenza di una stenosi carotidea, che rappresenta un forte predittore di lesioni cerebrali ed è presente fino al 22% dei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico [178]. In quarto luogo, anche uno stato di anemizzazione perioperatoria, riducendo l'apporto di ossigeno al cervello, influenza negativamente l'esito neurologico [179]. In quinto luogo, diversi studi clinici hanno esaminato l'impatto del flusso della CEC pulsatile sulla perfusione cerebrale e sull'esito neurologico, riportando risultati contraddittori. Ciò potrebbe essere dovuto alle diverse tecniche utilizzate per generare la pulsatilità e alla metodologia e alla progettazione degli studi. Infine, l'ipoperfusione cerebrale può essere determinata da altri fattori intraoperatori non riconosciuti, come la dislocazione chirurgica del cuore, l'ipocapnia e l'ipertensione cerebrale venosa [180].

## RISPOSTA INFIAMMATORIA SISTEMICA E DECADIMENTO METABOLICO

Nonostante l'utilizzo di circuiti per la circolazione extracorporea sempre più biocompatibili, nei pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico si può osservare una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), chiamata anche "sindrome postperfusionale", caratterizzata da una

maggior produzione di sostanze vasoattive e citotossiche (es. citochine) e microemboli (es. coaguli, aggregati di cellule e proteine) che potrebbero causare disfunzioni d'organo [180]. Il ruolo della SIRS in questo contesto è controverso. Westaby et al., infatti, non hanno evidenziato alcuna correlazione tra disfunzione cognitiva e livelli sierici di marcatori infiammatori nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione miocardica [181]. Al contrario, Mathew et al. hanno dimostrato alcuni effetti benefici sulla funzione cognitiva postoperatoria somministrando a pazienti sottoposti a CABG un inibitore del sistema del complemento (pexelizumab) per ridurre la risposta infiammatoria sistemica [182]. Inoltre, Day et al. ha dimostrato che l'inibizione del recettore della trombina PAR1 mediante somministrazione endovenosa di aprotinina durante la CEC era associata a un minor rischio di eventi neurologici [183]. Vari mediatori metabolici, la cui omeostasi è alterata dalla SIRS, possono esacerbare il danno cerebrale. Tra tutte, l'iperglicemia e l'ipertermia condividono meccanismi simili nel peggioramento del danno cerebrale ischemico: danno alla barriera emato-encefalica, rilascio amplificato di neurotrasmettitori, aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno e compromissione del metabolismo energetico [184].

# Capitolo 5

## La nostra esperienza

### 5.1 Introduzione

La chirurgia dell'arco aortico, nonostante abbia visto negli ultimi anni un trend di miglioramento degli *outcomes*, è ancora gravata da un elevato tasso di mortalità e morbilità legato soprattutto alle complicanze neurologiche, conseguenti alla temporanea interruzione della circolazione cerebrale [185, 186]. Allo scopo di proteggere il cervello da potenziali deficit, nel corso degli anni sono stati proposti diversi metodi di protezione cerebrale quali l'arresto di circolo in ipotermia profonda (DHCA), la perfusione cerebrale retrograda (RCP) e la perfusione cerebrale selettiva anterograda (ASCP). Quest'ultima, basata sulla perfusione di uno o più vasi sovra-aortici, con o senza la loro diretta cannulazione, è la tecnica che allo stato attuale ha fornito i migliori risultati nella chirurgia dell'arco aortico, permettendo un tempo "sicuro" di arresto di circolo più lungo [187]. Nonostante i fattori che regolano la perfusione cerebrale (pressione e flusso di perfusione, temperatura corporea) siano ben noti [188, 189], ad oggi il protocollo per l'instaurazione ed il mantenimento dell'ASCP resta a discrezione dei vari centri cardiocirurgici e nessuna strategia viene accettata come "gold standard" [190]. Infatti, sebbene l'effetto che la portata della circolazione extracorporea esercita sul flusso ematico e sul metabolismo cerebrale sia stato esaminato in diversi modelli clinici ed animali, sono pochi gli studi che hanno affrontato il tema dell'impatto che il flusso e la pressione di perfusione cerebrale esercitano sull' "outcome" neurologico post operatorio [191]. Scopo di questa tesi è quello valutare l'influenza del flusso e della pressione di perfusione cerebrale sugli "outcomes" post operatori in pazienti sottoposti a chirurgia riparativa dell'arco aortico presso due centri cardiocirurgici ad alto volume.

## 5.2 Materiali e metodi

### CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Tra il mese di Gennaio 2015 e Agosto 2020, 519 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico sull'arco aortico presso l'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna e l'Unità Operativa di Cardiocirurgia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria - Ospedali Riuniti di Ancona (**Figura 48**). L'età media dei pazienti era di  $65.9 \pm 11.5$  anni con il 69.7% rappresentato da individui di sesso maschile. Di questi, 286 (55.1%) si presentavano con una sindrome aortica acuta (242- dissezione acuta tipo A, 20- ematoma intramurale, 12- dissezione acuta tipo B, 8- ulcera penetrante, 4- aneurismi aortici in fase di rottura) mentre 233 con una patologia aortica cronica (121 - aneurisma degenerativo, 94 - aneurisma post dissezione, 18 - pseudoaneurisma). Le principali comorbidità pre-operatorie erano: ipertensione arteriosa sistemica ( $n=387$ ; 74.6%), coronaropatia ( $n=66$ ; 12.7%), patologia cerebro-vascolare ( $n=33$ ; 6.4%) ed insufficienza renale ( $n=30$ ; 5.8%). Inoltre, circa il 21% dei pazienti ( $n=106$ ) erano stati precedentemente sottoposti ad altro intervento cardiocirurgico. Tenendo come riferimento il flusso medio di perfusione cerebrale proposto da Kazui di 10 ml/Kg/min e considerando una variazione di  $\pm 1$  dettata dalla variabilità della macchina da circolazione extracorporea e dei pazienti, la popolazione è stata suddivisa in tre gruppi in base al flusso di perfusione cerebrale indicizzato per superficie corporea: gruppo A  $< 9$  ml/Kg/min (66 pazienti (12.7%)), gruppo B 9-11 ml/Kg/min (227 pazienti (43.7%)) e gruppo C  $> 11$  ml/Kg/min (226 pazienti (43.6%)). La distribuzione dei fattori di rischio preoperatori, delle patologie associate e le principali indicazioni chirurgiche di questa popolazione sono elencati in **Tabella 1**.



**Figura 48** . Numero di interventi per anni

**Table 1. Caratteristiche pre operatorie (n=519)**

	Totale		Gruppo A (66 pts)		Gruppo B (227 pts)		Gruppo C (226 pts)	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
Maschi	362	69.7	45	68.2	164	72.2	153	67.7
Età (anni, media±DS)	65.9±11		65.5±13		66.1±11		65.9±9	
Ipertensione	387	74.6	52	85.2	165	76	170	77.6
Diatete	29	5.6	5	17.2	14	6.5	29	6
Abitudine tabagica	182	35.1	27	45.8	76	36.7	79	38
Patologia coronarica	66	12.7	9	15.3	27	5.7	30	14.6
Insufficienza renale	30	5.8	-	-	12	5.6	18	8.6
CVD	33	6.4	4	6.6	20	9.5	9	4.3
Marfan	10	1.9	2	3	4	1.8	4	1.8
BAV	19	3.7	3	4.6	8	3.5	8	3.6
Reintervento	127	24.5	15	22.7	45	19.9	67	29.6
Intervento aortico	106	20.4	16	24.2	33	14.6	57	25.2
Urgenze	286	55.1	34	51.5	144	63.4	108	47.8
Dissezione tipo A	242	46.6	32	48.5	122	53.7	88	38.9
IMH	20	3.9	1	1.5	10	4.4	9	4
Dissezione tipo B	18	3.5	2	3	10	4.4	6	2.7
PAU	8	1.5	-	-	4	1.8	4	1.8
Elezioni	233	44.9	32	48.5	83	36.6	118	52.2
A. Degenerativo	121	23.3	16	24.3	48	21.1	57	25.2
A. Post dissezione	92	17.7	15	22.7	35	15.4	42	18.6
Pseudoaneurisma	18	3.5	-	-	7	3.1	11	4.9
Altro	2	0.4	-	-	1	0.4	1	0.4

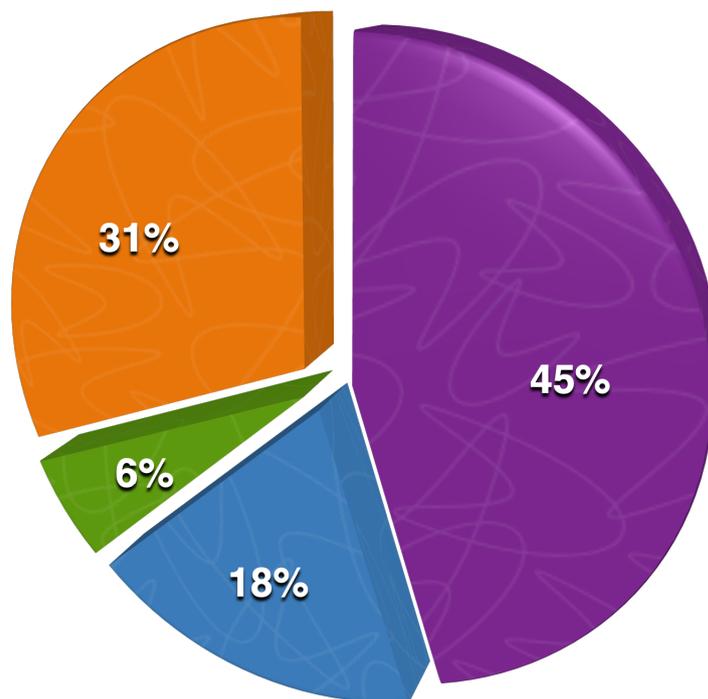
DS deviazione standard; Insufficienza renale (creatinina sierica  $\geq 200 \mu\text{M/l}$ ); CVD patologie cerebro vascolari; BAV Valvola aortica bicuspidi; IMH ematoma intra murale; PAU Ulcera aortica penetrante.

## TECNICA CHIRURGICA

In tutti i pazienti l'accesso chirurgico è stato la sternotomia. Dopo l'eparinizzazione sistemica, la cannulazione arteriosa per la circolazione extracorporea (CEC) è stata di tipo centrale (aorta ascendente, arteria ascellare destra, tronco arterioso brachiocefalico e carotide di sinistra) in 343 (66.1%) dei pazienti, mentre nei restanti 176 (33.9%) di tipo periferico (arteria femorale). Il drenaggio venoso è stato effettuato mediante cannulazione dell'atrio destro, di entrambe le vene cave o della vena femorale destra, come da indicazione. Il drenaggio aspirativo ventricolare sinistro è stato effettuato tramite "vent" posizionato in vena polmonare superiore destra o attraverso l'apice del ventricolo sinistro (mediante toracotomia anteriore sinistra). La soluzione cardioplegica utilizzata per la protezione miocardica è stata di tipo cristalloide in tutti i casi ed infusa in modalità intermittente per via anterograda, retrograda oppure una combinazione delle due (retrograda ed anterograda). In tutti i casi la tecnica per la protezione cerebrale utilizzata è stata la perfusione cerebrale selettiva anterograda. Tale metodica è stata eseguita mediante cannulazione bilaterale endoluminale (tronco anonimo e carotide sinistra) oppure, nei casi in cui il tronco anonimo o l'arteria ascellare destra erano già stati utilizzati quali siti di cannulazione arteriosa per la CEC, è stato necessario l'utilizzo di una sola cannula in arteria carotide sinistra per rendere la perfusione da monolaterale a bilaterale. Nei casi che hanno richiesto prolungati periodi di perfusione cerebrale ed arresto di circolo viscerale, si è proceduto a cannulare anche l'arteria succlavia sinistra per ottenere un'ASCP con perfusione di tutti i vasi epiaortici. Il flusso a livello cerebrale è stato impostato a 10-15 ml/kg/minuto con una pressione di perfusione compresa tra i 40 e gli 80 mmHg, in ipotermia moderata a 26°C di temperatura esofagea, secondo la tecnica di Kazui. Come sistema di protezione midollare per i pazienti candidati ad intervento di sostituzione dell'arco aortico con protesi ibrida (*frozen elephant trunk*) si è proceduto al posizionamento pre operatorio di un sistema di drenaggio del liquido cefalorachidiano. Diverse sono state le tecniche chirurgiche effettuate sulla base della patologia sottostante e dell'estensione di coinvolgimento del segmento aortico (**Figura 49**). La procedura di sostituzione del solo emiarco è stata eseguita in 235 pazienti (45.3%), una sostituzione totale dell'arco aortico in 95 pazienti (18.3%) con reimpianto dei tronchi sovraortici tramite tecnica "en bloc" o "separated graft", mentre un'estensione verso l'aorta toracica discendente mediante tecnica dell'"*elephant trunk*" e del "*frozen elephant trunk*" è stata eseguita rispettivamente in 30 (5.8%) e 159 (30.6%) pazienti. Le principali procedure associate sono state: 43 interventi di rivascularizzazione miocardica mediante by-pass aorto coronarico (8.3%), 38 sostituzioni valvolari

aortiche (7.3%), 133 sostituzioni della radice aortica con impianto di tubo valvolato mediante tecnica di Bentall modificata (25.6%) e 4 procedure coinvolgenti la valvola mitralica (0.7%). I dati operatori, suddivisi anche per gruppi, sono riportati nella **Tabella 2**.

● **Emiarco** ● **Arco totale** ● **Elephant trunk** ● **Frozen Elephant Trunk**



**Figura 49** . Diagramma a torta: percentuale di procedure eseguite sull'arco aortico in base all'estensione della sostituzione.

**Tabella 2. Dati intra-operatori (n=519)**

	Totale		Gruppo A (66 pts)		Gruppo B (227 pts)		Gruppo C (226 pts)	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
Estensione sostituzione aortica								
Emiarco	235	45.3	26	39.4	115	50.7	94	40
Arco totale	95	18.3	13	19.7	46	20.3	36	15.9
ET	30	5.8	3	4.6	11	4.9	16	7.8
FET	159	30.6	24	36.4	55	24.2	80	35.4
Reimpianto vasi epiaortici								
Separati	263	50.7	38	57.6	105	46.3	120	53.1
“En-block”	19	3.7	2	3	6	2.6	11	4.9
Cannulazione arteriosa								
BCT	188	36.2	25	37.9	66	29.1	97	42.9
Femorale	176	33.9	27	40.9	96	42.3	53	23.5
Ascellare	51	9.8	2	3	17	7.5	31	14.2
Aorta ascendente	56	10.8	7	10.6	28	12.3	21	9.3
Arco aortico	24	4.6	4	6.1	14	6.2	6	2.7
Altri	24	4.6	1	1.5	6	2.6	17	7.5
Procedure associate								
Bentall	133	25.6	14	21.2	61	26.9	58	43.6
CABG	43	8.3	7	10.6	21	9.3	15	6.7
AVR	38	7.3	6	9.1	13	5.7	19	8.4
MVR/P	4	0.7	1	1.5	1	0.4	2	0.9
Tempo di CEC (min)	199.3±67.1		193.9±71.1		206.1±66.8		194.2±65.9	
Tempo di Clampaggio (min)	121.9±53.3		119.7±57.5		126.6±50.3		118.1±54.9	
Arresto ipotermico (min)	2.3±2.4		2.5±2.1		2.7±2.5		1.9±2.3	
ASCP								
Tempo (min)	66.4±42.8		69.9±46.1		66±48.4		65.2±35.3	
Flusso Medio (mL)	912.8±223.9		717.3±147		850.9±163		1015.7±234	
MAP (mmHg)	50.3±13.7		48.1±13.9		49.7±14.5		51.5±12.8	
Temperatura NF più bassa (°C)	25.3±1.6		25.8±1.8		25.4±1.6		25.5±1.6	

ET elephant trunk; FET frozen elephant trunk; BCT tronco braccio-cefalico; CABG by-pass aorto-coronarico; AVR sostituzione valvolare aortica; MVR/P Sostituzione valvola mitralicaica/plastica; CEC circolazione extracorporea; ASCP perfusione cerebrale selettiva anterograda; MAP Pressione arteriosa media; NF Temperatura naso-faringea.

## ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono espresse indicando la media  $\pm$  DS (o errore standard, se indicato) e sono state analizzate utilizzando il test *t* di Student per campioni indipendenti. Le variabili categoriche sono presentate come percentuali ed analizzate con il  $\chi^2$  o con il test esatto di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di  $p < 0.05$ . Tutte le variabili pre- o intra-operatorie che presentavano una  $p < 0.1$  all'analisi univariata sono state poi incluse in un'analisi multivariata di regressione logistica *stepwise* per identificare i fattori predittivi indipendenti di danno neurologico (sia permanenti che temporanei). Per l'esecuzione dell'analisi statistica è stato utilizzato il software SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) per piattaforma Mac.

## 5.3 Risultati

### MORTALITA' OSPEDALIERA

La mortalità ospedaliera complessiva è risultata dell'11.9% ( $n = 62$ ). Negli interventi in regime d'elezione è stata del 6.9% ( $n = 16/233$ ), mentre è stata del 16.1% ( $n = 46/286$ ) nei casi di urgenza/emergenza ( $p = 0.002$ ). Considerando le sottopopolazioni in studio la mortalità ospedaliera è stata del 12.1% ( $n = 8/66$ ) nel gruppo A, del 13.7% ( $n = 31/227$ ) nel gruppo B e del 10.2% ( $n = 23/226$ ) nel gruppo C. Le principali cause di morte sono state: insufficienza multi organo ( $n = 29$ ), cardiache ( $n = 19$ ), rottura aortica ( $n = 9$ ), neurologiche ( $n = 3$ ) e sepsi ( $n = 2$ ). All'analisi multivariata la durata della circolazione extracorporea (OR: 1.09 per 10 minuti di circolazione extracorporea; IC: 1.05-1.13;  $P < 0.01$ ) è emerso come fattore predittivo indipendente per mortalità intra ospedaliera (**Tabella 3**).

### COMPLICANZE NEUROLOGICHE CENTRALI

L'incidenza di danno neurologico permanente (PND) è stata del 8.5% ( $n = 44$ ). All'analisi multivariata, il grado di urgenza (OR: 2.3; IC: 1.07-5.05;  $P = 0.032$ ) è emerso come fattore predittivo indipendente per PND. L'incidenza di danno neurologico transitorio (TND) è stata del 22.2%

( $n=115$ ). All'analisi multivariata, un flusso di perfusione cerebrale  $> 11$  ml/Kg/min (OR: 2.18; IC: 1.03-4.63;  $P=0.041$ ) ed il grado di urgenza (OR: 1.85; IC: 1.13-3.02;  $P=0.014$ ) sono emersi come fattore predittivi per TND (**Tabella 3**). Sia per PND che TND non è stata riscontrata alcuna correlazione statisticamente significativa con la pressione media di perfusione cerebrale.

**Tabella 3. Analisi multivariata**

	<i>p</i>	Odds Ratio	Intervallo di confidenza al 95%
<b>Mortalità Ospedaliera</b>			
Flusso perfusione cerebrale 9-11 ml/Kg/min	0,778	1.138	0.463 - 2.800
Flusso perfusione cerebrale $> 11$ ml/Kg/min	0,690	1.131	0.616 - 2.077
Cannulazione femorale	0,937	0,975	0.524 - 1.817
Tempo di CEC (all'incremento di 10 min)	$< 0.001$	1.089	1.049 - 1.131
<b>Danno Neurologico Permanente</b>			
Flusso perfusione cerebrale 9-11 ml/Kg/min	0,085	3.656	0.838 - 15.953
Flusso perfusione cerebrale $> 11$ ml/Kg/min	0,181	2.790	0.621 - 12.531
Cannulazione femorale	0,647	1.176	0.587 - 2.356
Regime di Urgenza	0,032	2.332	1.075 - 5.057
<b>Danno Neurologico Temporaneo</b>			
Flusso perfusione cerebrale 9-11 ml/Kg/min	0,459	1.330	0,625 - 2.833
Flusso perfusione cerebrale $> 11$ ml/Kg/min	0,041	2.189	1.034 - 4.635
Cannulazione femorale	0,187	1.386	0,853 - 2.252
Regime di Urgenza	0,014	1.851	1.133 - 3.024

CEC, Circolazione extracorporea

## ALTRE COMPLICANZE POST-OPERATORIE

Le principali complicanze postoperatorie sono state: la fibrillazione atriale ( $n=177$ ; 34.1%), l'insufficienza respiratoria (con necessità di supporto ventilatorio meccanico  $> 72h$ ) ( $n=103$ ; 19.8%), l'infarto miocardico ( $n=9$ ; 1.7%), il sanguinamento che ha richiesto un'ulteriore sternotomia ( $n=36$ ; 6.9%), il danno al nervo ricorrente ( $n=19$ ; 3.7%), il danno midollare ( $n=4$ ; 0.8%) e l'insufficienza renale acuta (intesa come un riscontro post operatorio dei livelli di creatinina  $\geq 200 \mu M/l$ ) in 78 pazienti (15%), dei quali 41 (7.9%) sono stati sottoposti a dialisi temporanea, e 32 (6.2%) a trattamento dialitico definitivo (**Tabella 4**).

**Tabella 4. Complicanze post-operatorie (n=519)**

	Totale		Gruppo A (66 pts)		Gruppo B (227 pts)		Gruppo C (226 pts)	
	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%	Frequenza	%
Mortalità Ospedaliera	62	11.9	8	12.1	31	13.7	23	10.2
Riapertura per sanguinamento	36	6.9	6	9.2	15	6.7	15	6.8
Fibrillazione atriale	177	34.1	20	30.8	83	37.2	74	33.5
Infarto miocardico	9	1.7	-	-	6	2.7	3	1.4
Insufficienza respiratoria	103	19.8	10	16.9	46	22.2	47	24.2
Insufficienza renale	78	15	6	9.2	33	14.8	39	17.6
Dialisi temporanea	41	7.9	4	6.2	13	5.8	24	10.9
Dialisi permanente	32	6.2	2	3.1	19	8.5	11	5
Disfunzione neurologica	159	30.6	12	18.2	71	28.3	76	33.6
Permanente	44	8.5	2	3	25	4.8	17	3.3
Temporanea	115	22.2	10	15.2	46	20.3	59	26.1
Danno midollare	4	0.8	1	1.5	-	-	3	1.3
Danno nervo ricorrente	19	3.7	2	3	7	3.1	10	4.4

Insufficienza renale (creatinina sierica  $\geq 200 \mu M/l$ )

## 5.4 Discussione

Le patologie dall'aorta toracica ed in particolare dell'arco aortico rappresentano un'epidemia silente che affligge circa 15000 persone all'anno con un tasso di mortalità che negli Stati Uniti supera i 45000 pazienti, rendendola una delle principali cause di morte per persone con più di 65 anni [192]. Diversi studi hanno infatti dimostrato un aumento di incidenza e prevalenza delle patologie dell'arco aortico, avendo la chirurgia come unica reale strategia salvavita applicabile [193, 194]. Tuttavia, nonostante un miglioramento delle tecniche e delle strategie chirurgiche, questi interventi sono gravati da un elevato tasso di morbidità e mortalità, legato soprattutto alle complicanze neurologiche conseguenti alla temporanea interruzione della circolazione cerebrale [104, 186]. Quando è necessario un intervento chirurgico sull'arco aortico, infatti, per garantire un campo operatorio esangue è necessario interrompere temporaneamente il flusso sanguigno sistemico, sottoponendo organi sensibili come cervello e reni, ad un significativo rischio di danno ischemico. La chirurgia dell'arco aortico è stata resa possibile solo a partire dalla metà degli anni '70, con l'introduzione dell'arresto cardiaco ipotermico profondo da parte di Pierangeli e Griep [101, 102]. Il concetto di ipotermia profonda per ridurre i fabbisogni metabolici e di ossigeno dei tessuti ipossici è ben documentato, non senza però effetti negativi sull'omeostasi sistemica alla base di alterazioni dell'assetto coagulativo, disfunzioni multiorgano ed endoteliale, attivazione di una risposta infiammatoria sistemica ed apoptosi neuronale [195, 196]. Questi aspetti sono strettamente connessi con la comparsa di eventi neurologici post-operatori che si traducono in danni neurologici permanenti, intesi come la presenza di una disfunzione cerebrale definitiva (stroke, disfunzione cerebrale globale, coma) e disfunzioni neurologiche con caratteri transitori, come lo stato di agitazione, il disorientamento temporo-spaziale, l'obnubilamento del sensorio ed il parkinsonismo, che, tuttavia, vanno in contro a regressione prima della dimissione al domicilio o al trasferimento in altro ospedale [197]. Questa importante limitazione ha indotto alla ricerca di metodi di protezione cerebrale alternativi, quali la perfusione cerebrale retrograda (RCP) e la più recente perfusione cerebrale selettiva anterograda (ASCP). Quest'ultima strategia, mediante la diretta cannulazione e perfusione dei tronchi epiaortici, è attualmente la più utilizzata e sembra aver risolto i problemi relativi alle precedenti tecniche di protezione cerebrale. L'ASCP, infatti, offre un sistema di

protezione cerebrale più fisiologico, riducendo l'intervallo di ischemia ed estendendo i limiti di sicurezza della protezione cerebrale necessaria per riparazioni complesse dell'arco aortico [198]. Il protocollo per l'instaurazione ed il mantenimento dell'ASCP varia molto tra i vari centri cardiocirurgici, e, allo stato attuale, nessuna strategia viene accettata come "gold standard" [189]. Per di più, i meccanismi neuro-protettivi che sottendono l'ASCP non sono ancora ben noti [199, 200]. Pressione, flusso e temperatura corporea rappresentano i tre fattori alla base della perfusione del tessuto cerebrale [188], ed in considerazione del sistema di autoregolazione, esiste una relazione inversa tra pressione e flusso [189]. Nonostante l'effetto che la portata della pompa esercita sul flusso ematico e sul metabolismo cerebrale sia stato esaminato in diversi modelli clinici ed animali, sono pochi i lavori che hanno affrontato il tema dell'impatto che il flusso e la pressione di perfusione cerebrale esercitano sull'"outcome" neurologico post operatorio [191]. Nel nostro studio abbiamo riportato l'esperienza di due centri cardiocirurgici ad elevato volume di interventi sull'aorta toracica, ed è la prima volta che tali dati vengono analizzati in questa misura e con un ambito così ampio. In entrambi i centri, l'approccio alle patologie dell'arco aortico contempla, generalmente, un'ampia sostituzione del segmento aortico malato, con utilizzo di tecniche tradizionali, come *l'elephant trunk* o innovative, come la *forzen elephant trunk*. Interventi chirurgici di debranching dei vasi epiaortici e successivo posizionamento di endoprotesi rappresentano una scelta terapeutica solo per i pazienti che non possono sopportare un intervento tradizionale. Il protocollo di perfusione cerebrale ha previsto in tutti i casi una perfusione cerebrale selettiva anterograda in ipotermia moderata (26-28°C). La popolazione in esame, composta da 519 pazienti, è stata suddivisa in tre sottogruppi in base al flusso di perfusione cerebrale medio erogato, indicizzato per superficie corporea. La mortalità ospedaliera, la necessità di una dialisi permanente e la riapertura per sanguinamento sono complicanze verificatesi rispettivamente nel 11.9%, 8.5% e 6.9% dei casi. In considerazione della complessità degli interventi e del profilo di rischio dei pazienti, riteniamo questi risultati assolutamente soddisfacenti ed in linea con la letteratura attuale [133, 201-203]. L'incidenza di PND è stata del 2.1% e 6.3% nei pazienti sottoposti ad intervento in regime di elezione ed in emergenza, rispettivamente. Un ottimo risultato rispetto agli studi contemporanei. Okada et al. [204], ad esempio, riportano nella loro serie di 500 pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico (metodo di protezione cerebrale: 52% perfusione retrograda, 29% perfusione anterograda e 19% arresto di circolo in ipotermia profonda), un'incidenza di PND del 10.3%. Centofanti et al. [205], riportano un'incidenza di PND del 12% in una casistica di 333 pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico utilizzando come metodo di protezione l'arresto di

circolo ipotermico nel 66% e la perfusione anterograda nel 34% dei pazienti. Non ci sorprende che il livello di urgenza della procedura chirurgica di base influenzi in maniera sostanziale il tasso di eventi neurologici permanenti. Nella nostra analisi, infatti, il grado di urgenza (OR: 2.3; IC: 1.07-5.05; P=0.032) è emerso come unico fattore predittivo indipendente per PND. Questo pone ulteriormente l'accento sull'importanza del *timing* chirurgico per i pazienti in elezione che presentano fattori di rischio noti per dissezione aortica, e sulla necessità di espandere la nostra conoscenza su quelli che sono fattori predisponenti allo sviluppo di una sindrome aortica acuta. Un elemento importante è stato, tuttavia, il non aver riscontrato differenza statisticamente significativa di PND tra i tre sottogruppi in esame, evidenziando quindi come una variazione di flusso di perfusione cerebrale, nella nostra popolazione, non abbia influenzato l'*outcome* neurologico permanente. L'incidenza di TND, invece, è stata del 7.1% e 15% rispettivamente nei pazienti sottoposti ad intervento in regime di elezione ed in emergenza. Anche in questo caso il regime di urgenza/emergenza ha rappresentato all'analisi multivariata un fattore predittivo indipendente per TND (OR: 1.85; IC: 1.13-3.02; P=0.014). Sorprendentemente, però, è emersa una correlazione con un flusso medio indicizzato di perfusione cerebrale > 11 mm/Kg/min (OR: 2.18; IC: 1.03-4.63; P=0.041). Basandoci su precedenti studi condotti su animali, questo dato potrebbe essere spiegato in relazione ad un temporaneo sviluppo di edema cerebrale causato da elevati livelli di flusso di perfusione cerebrale [205].

I principali limiti dello studio sono rappresentati dalla sua natura retrospettiva e non randomizzata; dalla disomogeneità della corte dei pazienti e dall'assenza di un gruppo di controllo di pazienti sottoposti a chirurgia dell'arco aortico con DHCA.

## 4.5 Conclusioni

Il paziente con patologia aneurismatica o dissecante dell'arco aortico rappresenta un'interessante sfida terapeutica. Il trattamento chirurgico convenzionale è attualmente l'approccio di scelta, anche se affiancato da procedure endovascolari in continuo perfezionamento. La perfusione cerebrale selettiva anterograda è la strategia di protezione cerebrale più utilizzata e condivisa.

Sulla base dei nostri risultati, un'erogazione di flusso di ASCP indicizzato per superficie corporea non superiore agli 11 ml/Kg/min, appare sicura ed efficace. Flussi superiori, infatti, nonostante possano apparire vantaggiosi, potrebbero in realtà essere associati ad una maggiore incidenza di danno neurologico temporaneo.

# Bibliografia

1. Frank J, Criado, Nancy S, Clark, Marcos F, Barnatan. Stent graft repair in aortic arch and descending thoracic aorta: A 4-year experience. *J Vasc Surg* 2002;36:1121-8.
2. Jakanani GC, Adair W. Frequency of variations in aortic arch anatomy depicted on multidetector CT. *Clin Radiol* 2010; 65: 481-487.
3. McDonald JJ, Anson BJ. Variations in the origin of arteries derived from the aortic arch, in American whites and negroes. *Am J Phys Anthropol* 1940; 27: 91-107.
4. Liechty JD, Shields TW, Anson BJ. Variations pertaining to the aortic arches and their branches. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1957; 31: 136-143.
5. Grande NR, Costa SA, Pereira AS, Aguas AP. Variations in the anatomical organization of the human aortic arch. A study in a Portuguese population. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1995; 79: 19-22.
6. Schleich JM. Images in cardiology: development of the human heart—days 15-21. *Heart* 2002;87(5):487.
7. Kuratani SC, Kirby ML. Initial migration and distribution of the cardiac neural crest in the avian embryo: an introduction to the concept of the circumpharyngeal crest. *Am J Anat* 1991;191(3):215–227.
8. Edwards JE. Anomalies of the derivatives of the aortic arch system. *Med Clin North Am* 1948;32:925–949.
9. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 13:452 1991.
10. Katsumata T, Moorjani N, Vaccari G, Westaby S. Mediastinal false aneurysm after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:547-52.
11. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD: Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases. *Mayo Clin Proc.* 59:835 1984

12. Crawford ES, DeNatale RW: Thoracoabdominal aortic aneurysm: observation regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg.* 3:578 1986.
13. Brown SL, Backstrom B, Busutil RW: A new serum proteolytic enzyme in aneurysm pathogenesis. *J Vasc Surg.* 2:393 1985.
14. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SC /SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010;121:e266 – e369.
15. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet.* 2005;37:275– 81.
16. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006;355: 788-98.
17. Ascione R, Gomes WJ, Bates M, et al. Emergency repair of type A aortic dissection in type IVEhlers-Danlos syndrome. *Cardiovasc Surg.* 2000;8:75– 8.
18. Lin AE, Silberbach M. Focus on the heart and aorta in Turner syndrome. *J Pediatr.* 2007;150:572– 4.
19. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clin* 1999;17:615-35 vii.
20. Della Corte A, Quarto C, Bancone C, et al. Spatiotemporal patterns of smooth muscle cell changes in ascending aortic dilatation with bicuspid and tricuspid aortic valve stenosis: focus on cell-matrix signaling. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:8- 18.
21. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology* 2010;255:53-61
22. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1773-S1776.

23. Schievink WI, Raissi SS, Maya MM, Velebir A. Screening for intracranial aneurysms in patients with bicuspid aortic valve. *Neurology* 2010;74:1430-3. Feigl D, Feigl A, Edwards JE. Mycotic aneurysms of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest*. 90:553 1986.
24. Feigl D, Feigl A, Edwards JE. Mycotic aneurysms of the aortic root. A pathologic study of 20 cases. *Chest*. 90:553 1986.
25. Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg*. 1:541 1984.
26. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1129 –34.
27. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122– 8 .
28. Kisacikoglu B, Tansal S, Tokcan A, et al. 1992. Bechet's Disease and Arterial Aneurysms. *Journal of Islamic Academy of Sciences*. 1992;290 –3.
29. Duncan JM, Cooley DA. Aortic aneurysms. *Acute Care*. 1987;13(1-2):74-96. Review.
30. Kieffer E. [Surgical treatment of aneurysms of the thoraco-abdominal aorta]. *Rev Prat*. 1991 Sep 1;41(19):1793-7. Review. French.
31. Estrera AL, Miller CC, Azizzadeh A, Safi HJ. Thoracic aortic aneurysms. *Acta Chir Belg*. 2006 May-Jun;106(3):307-16. Review.
32. Crawford ES, Coselli JS. Thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1991 Oct;3(4):300-22.
33. Earnest F , Muhm JR, Sheedy PF. Roentgenographic findings in thoracic aortic dissection. *Mayo Clin Proc*. 54:43 1979.
34. Bryan AJ, Barzilai B, Kouchoukos NT. Transesophageal echocardiography and adult cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 59:773 1995.
35. Creswell LL, Kouchoukos NT, Cox JL, Rosenbloom M: Coronary artery disease in patients with type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 59:585 1995
36. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen JH, Cherry KJ, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*.
37. Nienaber CA, Spielmann RP, Von Kodolitsch Y, Siglow V, Piepho A, Jaup T, et al. Diagnosis of thoracic aortic dissection. Magnetic resonance imaging versus transesophageal echocardiography. *Circulation*.

38. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121:e266-369.
39. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873-926.
40. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57-185
41. Meszaros, I. *et al.* Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 117, 1271–1278 (2000).
42. Erbel, R. *et al.* Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. *Circulation* 87, 1604–1615 (1993).
43. Tsai, T. T., Nienaber, C. A. & Eagle, K. A. Acute aortic syndromes. *Circulation* 112, 3802–3813 (2005).
44. Di Eusanio M, Patel HJ, Nienaber CA, Montgomery DM, Korach A, Sundt TM, Devinciis C, Voehringer M, Peterson MD, Myrmel T, Folesani G, Larsen M, Desai ND, Bavaria JE, Appoo JJ, Kieser TM, Fattori R, Eagle K, Di Bartolomeo R, Trimarchi S. Patients with type A acute aortic dissection presenting with major brain injury: should we operate on them? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3 Suppl):S213-21.e1.
45. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ, Hutchison S, Suzuki T, Peterson MD, Di Bartolomeo R, Folesani G, Pyeritz RE, Braverman AC, Montgomery DG, Isselbacher EM, Nienaber CA, Eagle KA, Fattori R. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Feb;145(2):385-390.e1.

46. Jex RK, Schaff HV, Piehler JM, et al. Repair of ascending aortic dissection. Influence of associated aortic valve insufficiency on early and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;93:375– 84.
47. Neri E, Toscano T, Papalia U, et al. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: presentation, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:552– 60.
48. Januzzi JL, Eagle KA, Cooper JV, et al. Acute aortic dissection presenting with congestive heart failure: results from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:733–5.
49. Newby, L. K. *et al.* ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 60, 2427–2463 (2012).
50. Pearce, M. S. *et al.* Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 380, 499–505 (2012).
51. Nienaber, C. A. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging* 14, 15–23 (2013).
52. Shiga, T., Wajima, Z., Apfel, C. C., Inoue, T. & Ohe, Y. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography, helical computed tomography, and magnetic resonance imaging for suspected thoracic aortic dissection: systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 166, 1350–1356 (2006).
53. Shimony, A., Filion, K. B., Mottillo, S., Dourian, T. & Eisenberg, M. J. Meta-analysis of usefulness of d-dimer to diagnose acute aortic dissection. *Am. J. Cardiol.* 107, 1227–1234 (2011).
54. Bolger AF. Aortic intramural haematoma. *Heart* 2008;94:1670 – 1674.
55. Cho KR, Stanson AW, Potter DD, et al. Penetrating atherosclerotic ulcer of the descending thoracic aorta and arch. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1393–9.
56. Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K, Do YS, Minamiguchi H, Saito H, Mitchell RS, Dake MD. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation* 2002;106: 342 – 348.
57. Evangelista A, Dominguez R, Sebastia C, Salas A, Permanyer-Miralda G, Avegliano G, Gomez-Bosh Z, Gonzalez-Alujas T, Garcia del Castillo H, Soler-Soler J. Prognostic value of clinical and

- morphologic findings in short-term evolution of aortic intramural haematoma. Therapeutic implications. *Eur Heart J* 2004;25:81 – 87.
58. Nienaber CA, Sievers HH. Intramural hematoma in acute aortic syndrome: more than one variant of dissection? *Circulation*. 2002;106:284 –5.
  59. Moizumi Y, Komatsu T, Motoyoshi N, et al. Clinical features and long-term outcome of type A and type B intramural hematoma of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:421–7.
  60. von Kodolitsch Y, Csoz SK, Koschyk DH, et al. Intramural hematoma of the aorta: predictors of progression to dissection and rupture. *Circulation*. 2003;107:1158 –63.
  61. Kitai T, Kaji S, Yamamuro A, Tani T, Kinoshita M, Ehara N, Kobori A, Kita T, Furukawa Y. Impact of new development of ulcer-like projection on clinical outcomes in patients with type B aortic dissection with closed and thrombosed false lumen. *Circulation* 2010;122:S74–S80.
  62. Roberts CS, Roberts WC. Aortic dissection with the entrance tear in the descending thoracic aorta. Analysis of 40 necropsy patients. *Ann Surg*. 1991;213:356 – 68.
  63. Dalen JE, Pape LA, Cohn LH, Koster JK Jr, Collins JJ Jr. Dissection of the aorta: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Prog Cardiovasc Dis*. 23:237 1980.
  64. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 53:849 1984.
  65. Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Baltimore)*. 37:217 1958.
  66. Larson EW, Edwards WD. Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am J Cardiol*. 53:849 1984.
  67. Gott VL, Pyeritz RE, Magovern GJ Jr, Cameron DE, McKusick VA. Surgical treatment of aneurysms of the ascending aorta in the Marfan syndrome: results of a composite-graft repair in 50 patients. *N Engl J Med*. 314:1070 1986.
  68. Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al. Task Force on Aortic Dissection, European Society of Cardiology. Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 2001; 22: 1642–81.
  69. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmel T, Suzuki T, Mehta RH, Bossone E, Cooper JV, Smith DE, Menicanti L, Frigiola A, Oh JK, Deeb MG, Isselbacher EM, Eagle KA. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:112–122.

70. Medulla M, Renaud A, Martinelli T, Koussa M, Mounier - Vehier C, Prat A, Beregi J P. Endovascular fenestration in aortic dissection with acute malperfusion syndrome: immediate and late follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:66 – 72.
71. Tsai TT, Evangelista A, Nienaber CA, et al.; International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). Long-term survival in patients presenting with type A acute aortic dissection: insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation* 2006;114(1 Suppl):I350-I356.
72. Fattori R, Montgomery D, Lovato L, Kische S, Di Eusanio M, Ince H, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Survival after endovascular therapy in patients with type B aortic dissection: a report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Aug;6(8):876-82.
73. Erbel, Raimund, Victor Aboyans, Catherine Boileau, Eduardo Bossone, Roberto Di Bartolomeo, Holger Eggebrecht, Arturo Evangelista, and others. "2014 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases: Document Covering Acute and Chronic Aortic Diseases of the Thoracic and Abdominal Aorta of the Adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)." *European heart journal* 35, no. 41 (2014): doi:10.1093/eurheartj/ehu281.
74. Di Eusanio M, Castrovinci S, Cefarelli M, Berretta P, Alfonsi J, Murana G, Di Bartolomeo R. Minimally invasive root surgery: a Bentall procedure through a J-ministernotomy. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015 Mar;4(2):198-200. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.11.05.
75. El-Sayed Ahmad A, Risteski P, Papadopoulos N, Radwan M, Moritz A, Zierer A. Minimally invasive approach for aortic arch surgery employing the frozen elephant trunk technique. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Jul;50(1):140-4. doi: 10.1093/ejcts/ezv484. Epub 2016 Jan 27.
76. Di Eusanio, Pantaleo A, Petridis FD, Folesani G, Cefarelli M, Berretta P, Di Bartolomeo R. Impact of different cannulation strategies on in-hospital outcomes of aortic arch surgery: a propensity-score analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1656–63.
77. Sabik JF, Lytle BW, McCarthy PM, Cosgrove DM. Axillary artery: an alternative site of arterial cannulation for patients with extensive aortic and peripheral vascular disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:885-91.
78. Strauch JT, Spielvogel D, Lauten A, Lansman SL, McMurtry K, Bodian CA, et al. Axillary artery cannulation: routine use in ascending aorta and aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(1):103-8.

79. Bassin L, Mathur M. Axillary artery cannulation for aortic and complex cardiac surgery. *Heart Lung Circ* 2010;19:726–9.
80. Calvaruso, Davide, Pierre Voisine, Siamak Mohammadi, Eric Dumont, and François Dagenais. "Axillary Artery Cannulation." *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 2012 (2012): doi:10.1093/mmcts/mms004.
81. Hedayati N, Sherwood JT, Schomisch SJ, Carino JL, Markowitz AH. Axillary artery cannulation for cardiopulmonary bypass reduces cerebral microemboli. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:386–90.
82. Etz CD1, Plestis KA, Kari FA, Silovitz D, Bodian CA, Spielvogel D, Griep RB. Axillary cannulation significantly improves survival and neurologic outcome after atherosclerotic aneurysm repair of the aortic root and ascending aorta. *Ann Thorac Surg.* 2008 Aug;86(2):441-6; discussion 446-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.083.
83. Schachner T1, Nagiller J, Zimmer A, Laufer G, Bonatti J. Technical problems and complications of axillary artery cannulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Apr;27(4):634-7.
84. Anastasiadis, Innominate artery cannulation, *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery /* doi:10.1510/mmcts.2008.003418.
85. Paolo Stassano, A new cannula for innominate artery cannulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:944-5.
86. Preventza, Innominate artery cannulation: An alternative to femoral or axillary cannulation for arterial inflow in proximal aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:S191-6.
87. Di Bartolomeo R1, Berretta P, Petridis FD, Folesani G, Cefarelli M, Di Marco L, Di Eusanio M. Reoperative surgery on the thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Mar;145(3 Suppl):S78-84. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.055. Epub 2012 Dec 23.
88. D.Fusco, R.K.Shaw, J.A. Elefteriades. Femoral Cannulation is safe for Type A Dissection Repair. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1285-9.
89. B.Ayyash, M. Tranquilli. J.A. Elefteriades. Femoral artery cannulation for thoracic aortic surgery: safe under transesophageal echocardiographic control. *The Journal of T. and C. Surgery.*
90. F.Lakew, P.Pasek, P.P. Urbansky et al. Femoral Versus Aortic cannulation for surgery of chronic Ascending aortic anerysm. (*Ann Thorac Surg* 2005; 80:84-9).
91. T.Shimokawa, Shuichiro et al. Management of intraoperative malperfusion syndrome using femoral artery cannulation for repair of acute type A aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:1619-24.

92. Z. Ren, Z. Wang et al Which cannulation (axillary cannulation or femoral cannulation) is better for acute type A aortic dissection repair? A meta-analysis of nine clinical studies. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. July 11, 2014.
93. Zwart HH, Kralios A, Kwan-Gett CS, Backman DK, Foote JL, Andrade JD, et al. First clinical application of transarterial closed-chest left ventricular (TaCLV) bypass. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1970;16:386-91
94. Wada S, Yamamoto S, Honda J, Hiramoto A, Wada H, Hosoda Y. Transapical aortic cannulation for cardiopulmonary bypass in type A aortic dissection operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132: 369-72. 1.
95. Matsushita. Efficacy and Pitfalls of Transapical Cannulation for the Repair of Acute Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1905–9.
96. Khaladj N, Shrestha M, Peterss S, Strueber M, Karck M, Pichlmaier M, Haverich A, Hagl C. Ascending aortic cannulation in acute aortic dissection type A: the Hannover experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:792–796.
97. Urbanski PP, Lenos A, Lindemann Y, Weigang E, Zacher M, Diegeler A. Carotid artery cannulation in aortic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006 Dec;132(6):1398-403.
98. Czerny M, Fleck T, Zimpfer D, Dworschak M, Hofmann W, Hutschala D, et al. Risk factors of mortality and permanent neurologic injury in patients undergoing ascending aortic and arch repair. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:1296-301
99. Ergin MA, Uysal S, Reich DL, et al. Temporary neurological dysfunction after deep hypothermic circulatory arrest: a clinical marker of long-term functional deficit. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1887-90
100. Lillehei CW, Todd DB Jr, Levy MJ, Ellis RJ. Partial cardiopulmonary bypass, hypothermia and total circulatory arrest. A lifesaving technique for ruptured mycotic aortic aneurysms, ruptured left ventricle and other complicated cardiac pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 530-44.
101. Pierangeli A, Coli G, Mikus PM. Sostituzione dell'arco aortico in ipotermia profonda per aneurisma aterosclerotico. *Bull Scienze Med* 1974;2:1-16.
102. Griep RB, Stinson EB, Hollingsworth JF, Bueller D. Prosthetic replacement of the aortic arch. *J Thoracic Cardiovasc Surg*, 1975; 70:1051-1063.

103. Anneke Damberg, Davide Carino, Paris Charilaou et al. Favorable late survival after aortic surgery under straight deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Dec;154(6):1831-1839.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.015. Epub 2017 Aug 31
104. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Deep hypothermia with circulatory arrest. Determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:19-28.
105. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1895-9.
106. Reich DL, Uysal S, Sliwinski M, et al. Neuropsychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:156-63.
107. Di Eusanio M, Wesselink RM, Morshuis WJ, Dossche KM, Schepens MA. Deep hypothermic circulatory arrest and antegrade selective cerebral perfusion during ascending aorta-hemiarch replacement: a retrospective comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:849-54.
108. Sakamoto T, Zurakowski D, Duebener LF, et al. Combination of alpha-stat strategy and hemodilution exacerbates neurologic injury in a survival piglet model with deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2002;73:180-9.
109. Allen BS, Veluz JS, Buckberg GD, Aebberhard E, Ignarro LJ. Deep hypothermic circulatory arrest and global reperfusion injury: avoidance by making a pump prime reperfusate - a new concept. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:625-32.
110. Allen BS, Castellá M, Buckberg GD, Tan Z. Conditioned blood reperfusion markedly enhances neurologic recovery after prolonged cerebral ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1851-8.
111. Mills NL, Ochsner JL. Massive air embolism during cardiopulmonary bypass. Causes, prevention, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80: 708-17.
112. Lemole GM, Strong MD, Spagna PM, et al. Improved results for dissecting aneurysms. Intraluminal sutureless prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:249-55.
113. Ueda Y, Miki S, Kusuhara K, Okita Y, Tahata T, Yamanaka K. Deep hypothermic systemic circulatory arrest and continuous retrograde cerebral perfusion for surgery of aortic arch aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 36-41.
114. Usui A, Oohara K, Liu TL, et al. Comparative experimental study between retrograde cerebral perfusion and circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1228-36.

- 115.Nojima T, Magara T, Nakajima Y, et al. Optimal perfusion pressure for experimental retrograde cerebral perfusion. *J Card Surg* 1994; 9: 548-59.
- 116.DeBakey ME, Henly WS, Cooley DA, et al. Aneurysms of the aortic arch: factors influencing operative risk. *Surg Clin North Am* 1962;42:1543-54
- 117.Panday SR, Parulkar GB, Chaukar AP, et al. Simplified technique for aortic arch replacement. First-stage right subclavian-to-left carotid artery bypass. *Ann Thorac Surg* 1974;18:186-90
- 118.Bachet J, Guilmet D, Goudot B, et al. Cold cerebroplegia. A new technique of cerebral protection during operations on the transverse aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 85-94
- 119.Kazui T, Inoue N, Yamada O, Komatsu S. Selective cerebral perfusion during operation for aneurysms of the aortic arch: a reassessment. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 109-14.
- 120.Hagl C, Khaladj N, Karck M, et al. Hypothermic circulatory arrest during ascending and aortic arch surgery: the theoretical impact of different cerebral perfusion techniques and other methods of cerebral protection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 371-8.
- 121.Numata S, Tsutsumi Y, Monta O, et al. Aortic arch repair with antegrade selective cerebral perfusion using mild to moderate hypothermia of more than 28°C. *Ann Thorac Surg* 2012;94:90-5; discussion 95-6
- 122.Hagl C, Khaladj N, Karck M, et al. Hypothermic circulatory arrest during ascending and aortic arch surgery: the theoretical impact of different cerebral perfusion techniques and other methods of cerebral protection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 371-8
- 123.Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-74.
- 124.Yu QI, Sun L, Chang Q, Sun G, Liu J. Monitoring of antegrade selective cerebral perfusion for aortic arch surgery with transcranial Doppler ultrasonography and near-infrared spectroscopy. *Chin Med J* 2001; 114: 257-61.
- 125.Karadeniz U, Erdemli O, Ozatik MA, et al. Assessment of cerebral blood flow with transcranial Doppler in right brachial artery perfusion patients. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 139-46.
- 126.Mezrow CK, Midulla PS, Sadeghi AM et al. Evaluation of cerebral metabolism and quantitative electroencephalography after hypothermic circulatory arrest and low-flow cardiopulmonary bypass at different temperatures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1006–1019.

127. Mezrow CK, Sadeghi AM, Gandsas A et al. Cerebral blood flow and metabolism in hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 609–616.
128. Griep EB, Griep RB. Cerebral consequences of hypothermic circulatory arrest in adults. *J Cardiac Surg* 1992; 7: 134–155.
129. Pearce CW, Weichert RF 3rd, del Real RE. Aneurysms of aortic arch. Simplified technique for excision and prosthetic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58:886-90.
130. Kazui T, Washiyama N, Muhammad BA, et al. Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of ante- grade selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 2000;70:3-8.
131. Kazui T, Washiyama N, Muhammad BA, Terada H, Yamashita K, Takinami M. Improved results of atherosclerotic arch aneurysm operations with a refined technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:491-9.
132. Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, et al. Evolving arch surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion: impact of axillary artery perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:641-8.
133. Di Eusanio M, Schepens MA, Morshuis WJ, et al. Separate grafts or en bloc anastomosis for arch vessels reimplantation to the aortic arch. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:2021-8.
134. Spielvogel D, Strauch JT, Minanov OP, Lansman SL, Griep RB. Aortic arch replacement using a trifurcated graft and selective cerebral antegrade perfusion. *Ann Thorac Surg* 2002;74:S1810-S1814.
135. Spielvogel D, Etz CD, Silovitz D, Lansman SL, Griep RB. Aortic arch replacement with a trifurcated graft. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S791-S795.
136. Borst HG, Walterbusch G, Schaps D. Extensive aortic replacement using “elephant trunk” prosthesis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1983;31:37-40.
137. Svensson LG, Kaushik SD, Marinko E. Elephant trunk anastomosis between left carotid and subclavian arteries for aneurysmal distal aortic arch. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1050-2.
138. Taniguchi K, Toda K, Hata H, et al. Elephant trunk anastomosis proximal to origin of innominate artery in total arch replacement. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1729-34.
139. Greenberg RK, Haddad F, Svensson L, et al. Hybrid approaches to thoracic aortic aneurysms: the role of endovascular elephant trunk completion. *Circulation* 2005; 112:2619-26.

140. Carroccio A, Spielvogel D, Ellozy SH, et al. Aortic arch and descending thoracic aortic aneurysms: experience with stent grafting for second-stage "elephant trunk" repair. *Vascular* 2005;13:5-10.
141. Castrovinci Sebastiano, Giacomo Murana, Gijs E de Maat, Tim Smith, Marc A A M Schepens, Robin H Heijmen, and Wim J Morshuis. "The Classic Elephant Trunk Technique for Staged Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Repair: Long-Term Results." *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 149, no. 2 (2015): doi:10.1016/j.jtcvs.2014.09.078.
142. Kouchoukos NT, Mauney MC, Masetti P, Castner CF. Single-stage repair of extensive thoracic aortic aneurysms: experience with the arch-first technique and bilateral anterior thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:669-76.
143. Kouchoukos NT, Mauney MC, Masetti P, Castner CF. Optimization of aortic arch replacement with a one-stage approach. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S811-S814.
144. Karck M, Chavan A, Hagl C, Friedrich H, Galanski M, Haverich A. The frozen elephant trunk: a new treatment for thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1550-3.
145. Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, Imagawa H, Ueda T, Kuratani T, Yoshioka Y, Matsuda T. Development of an expandable intra-aortic prosthesis for experimental aortic dissection. *ASAIO J.* 1993 Jul-Sep;39(3):M758-61.
146. Shrestha Malakh, Jean Bachet, Joseph Bavaria, Thierry P Carrel, Ruggero De Paulis, Roberto Di Bartolomeo, Christian D Etz, and others. "Current Status and Recommendations for Use of the Frozen Elephant Trunk Technique: A Position Paper by the Vascular Domain of EACTS†." *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 47, no. 5 (2015): doi:10.1093/ejcts/ezv085.
147. Ourania Preventza, Jane L Liao, Jacqueline K Olive, et al. Neurologic complications after the frozen elephant trunk procedure: A meta-analysis of more than 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020 Jul;160(1):20-33.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.031. Epub 2019 Oct 17
148. Sultan I, Bavaria JE, Szeto W. Hybrid Techniques for Aortic Arch Aneurysm Repair. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Dec;20(4):327-332. doi: 10.1177/1089253216659701. Epub 2016 Jul 13.
149. Gottardi R, Funovics M, Eggers N, et al. Supra-aortic transposition for combined vascular and endovascular repair of aortic arch pathology. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1524-9.
150. Wang S, Chang G, Li X, et al. Endovascular treatment of arch and proximal thoracic aortic lesions. *J Vasc Surg* 2008; 48:64- 8.

151. Bergeron P, Mangialardi N, Costa P, et al. Great vessel management for endovascular exclusion of aortic arch aneurysms and dissections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32:38-45.
152. Saleh HM, Inglese L. Combined surgical and endovascular treatment of aortic arch aneurysms. *J Vasc Surg* 2006;44:460-6.
153. Czerny M, Gottardi R, Zimpfer D, et al. Mid-term results of supraaortic transpositions for extended endovascular repair of aortic arch pathologies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:623-7.
154. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG *et al.* Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 2001;32:2874-81.
155. Selim M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 2007; 356:706-13.
156. Fedorow C, Grocott HP. Cerebral monitoring to optimize outcomes after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:759-64.
157. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R *et al.* Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1857-63.
158. Dabrowski W, Rzecki Z, Pilat J, Czajkowski M. Brain damage in cardiac surgery patients. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:189-94.
159. Brown CH. Delirium in the cardiac surgical ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:117-22.
160. Stransky M, Schmidt C, Ganslmeier P, Grossmann E, Haneya A, Moritz S *et al.* Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:968-74.
161. Shadvar K, Baastani F, Mahmoodpoor A, Bilehjani E. Evaluation of the prevalence and risk factors of delirium in cardiac surgery ICU. *J Cardiovasc Thorac Res* 2013;5:157-61.
162. Lin Y, Chen J, Wang Z. Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. *J Card Surg* 2012;27:481-92.
163. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2012;366:250-7.
164. Hogue CW Jr, Palin CA, Arrowsmith JE. Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 2006;103:21-37.

165. van der Linden J, Hadjinikolaou L, Bergman P, Lindb- lom D. Postoperative stroke in cardiac surgery is related to the location and extent of atherosclerotic disease in the ascending aorta. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:131-5.
166. Baryosef S, Anders M, Mackensen GB, Ti LK, Mathew JP, Phillips-Bute B *et al.* Aortic atheroma burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1556-62.
167. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Re- boussin DM, Legault C. Brain microemboli associ- ated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1304-7.
168. Carrier M, Denault A, Lavoie J, Perrault LP. Randomized controlled trial of pericardial blood processing with a cell-saving device on neurologic markers in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:51-5.
169. Goto T, Baba T, Matsuyama K, Honma K, Ura M, Kosh- 93. iji T. Aortic atherosclerosis and postoperative neurologi- cal dysfunction in elderly coronary surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1912-8.
170. Lahtinen J, Biancari F, Salmela E, Mosorin M, Satta J, Rainio P *et al.* Postoperative atrial fibrillation is a major cause of stroke after on-pump coronary artery bypass sur- gery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:1241-4.
171. Sun X, Lindsay J, Monsein LH, Hill PC, Corso PJ. Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cog- nitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:791-7.
172. Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous sys- tem dysfunction following open-heart surgery. *JAMA* 1970;212:1333-40.
173. Hartman GS, yao FS, Bruefach M 3rd, Barbut D, Peter- son JC, Purcell MH *et al.* Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coro- nary artery surgery: a prospective study. *Anesth Analg* 1996;83:701-8.
174. Charlson ME, Peterson JC, Krieger KH, Hartman GS, Hollenberg JP, Briggs WM *et al.* Improvement of outcomes after coronary artery bypass II: a randomized trial comparing intraoperative high versus customized mean arterial pressure. *J Card Surg* 2007;22:465-72.
175. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of em- boli (washout) is an important link between hypoper- fusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55):1475-82.

176. Gottesman RF, Sherman PM, Grega MA, yousem DM, Borowicz LM Jr, Selnes OA *et al.* Watershed strokes after cardiac surgery: diagnosis, etiology, and outcome. *Stroke* 2006;37:2306-11.
177. Gopaldas RR, Chu D, Dao TK, Huh J, LeMaire SA, Lin P *et al.* Staged versus synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: analysis of 10-year nationwide outcomes. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1323-9.
178. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D *et al.* Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1381-7.
179. Murphy GS, Hessel EA 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg* 2009;108:1394-417.
180. Ng CS, Wan S. Limiting inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pharmaceutical strategies. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:155-9.
181. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2001;71:667-72.
182. Mathew JP, Shernan SK, White WD, Fitch JC, Chen JC, Bell L *et al.* Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 2004;35:2335-9.
183. Day JR, Punjabi PP, Randi AM, Haskard DO, Landis RC, Taylor KM. Clinical inhibition of the seven-transmembrane thrombin receptor (PAR1) by intravenous aprotinin during cardiothoracic surgery. *Circulation* 2004;110:2597-600.
184. Reich DL. Central nervous system protection in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;14: 32-7.
185. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, Hess KR. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the ascending aorta, transverse aortic arch, and ascending aorta and transverse aortic arch: factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:659-74.
186. Martens A, Beckmann E, Kaufeld T, et al. Total aortic arch repair: risk factor analysis and follow-up in 199 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016 Nov; 50(5):940-948.

187. Cefarelli M, Murana G, Surace GG, et al. Elective Aortic Arch Repair: Factors Influencing Neurologic Outcome in 791 Patients. *Ann Thorac Surg* 2017;104:2016-23. 10.1016/j.athoracsur.2017.05.009.
188. Plestis KA, Gold JP. Importance of blood pressure regulation in maintaining adequate tissue perfusion during cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:170–5.
189. Joshi B, Ono M, Brown C, Brady K, Easley RB, Yenokyan G et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2012;114:503–10.
190. Zierer A, Detho F, Dzemali O, Aybek T, Moritz A, Bakhtiary F. Antegrade cerebral perfusion with mild hypothermia for aortic arch replacement: single-center experience in 245 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1868–73.
191. Halstead JC, Meier M, Wurm M, Zhang N, Spielvogel D, Weisz D et al. Optimizing selective cerebral perfusion: deleterious effects of high perfusion pressures. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:784–91.
192. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-- 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6–e245.
193. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekblom A, Granath F. Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: Increasing Prevalence and Improved Outcomes Reported in a Nationwide Population-Based Study of More Than 14 000 Cases From 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114:2611–8.
194. Patel HJ, Deeb GM. Ascending and arch aorta: pathology, natural history, and treatment. *Circulation*. 2008;118:188–95.
195. Kumral E, Yüksel M, Büket S, Yagdi T, Atay Y, Güzelant A. Neurologic Complications after Deep Hypothermic Circulatory Arrest: Types, Predictors, and Timing. *Texas Heart Institute Journal*. 2001;28:83–8.
196. Luehr M, Bachet J, Mohr FW, Etz CD. Modern temperature management in aortic arch surgery: the dilemma of moderate hypothermia. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014;45:27–39.
197. Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Quintana C, Bodian C, Griepp RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:788-99.
198. Bachet J, Goudot B, Dreyfus G, Ayle AN, Aota M, Banfi C et al. How do we protect the brain? Antegrade selective cerebral perfusion with cold blood during aortic arch surgery. *J Card Surg* 1997;12:193–200.

199. Grocott HP. Blood pressure during cardiopulmonary bypass: how low is too low? *Anesth Analg* 2012;114:488–90.
200. Emreçan B, Tulukog̃ lu E. A current view of cerebral protection in aortic arch repair. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:417–20.
201. HJ, Nguyen C, Diener AC, Passow MC, Salata D, Deeb GM. Open arch reconstruction in the endovascular era: analysis of 721 patients over 17 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1417–23.
202. Minatoya K, Ogino H, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J et al. Is conventional aortic arch surgery justifiable in octogenarians? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:641–5
203. Bischoff MS, Brenner RM, Scheumann J, Bodian CA, Griep RB, Lansman SL et al. Long-term outcome after aortic arch replacement with a trifurcated graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140(Suppl 6):S71–6; discussion S86–91.
204. Okada N, Oshima H, Narita Y, Abe T, Araki Y, Mutsuga M, et al. Impact of Surgical Stroke on the Early and Late Outcomes After Thoracic Aortic Operations. *Ann Thorac Surg*. 2015 Jun;99(6):2017-23.
205. Centofanti P, Barbero C, D'Agata F, et al. Neurologic and Cognitive Outcomes After Aortic Arch Operation with Hypothermic Circulatory Arrest. *Surgery*. 2016 Sep;160(3):796-804.