

Analiza czynników wpływających na progresję i pęknięcie tętniaka aorty brzusznej

Analysis of risk factors of enlargement and rupture of abdominal aortic aneurysm

Maciej Juško, Michał Buczek, Tomasz Urbanek, Wacław Kuczmik

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyń, Angiologii i Flebologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

(Chair and Department of General, Vascular Surgery, Angiology and Phlebology, Medical University of Silesia in Katowice)

Streszczenie

Pęknięty tętniak aorty brzusznej jest poważnym problemem zdrowotnym dotyczącym szerokiej grupy pacjentów na całym świecie. Nawet przy dobrej dostępności do służby zdrowia oraz nowoczesnych technik leczenia zjawisko to cechuje się licznymi poważnymi następstwami zdrowotnymi i wysoką śmiertelnością. Pomimo wielu lat doświadczeń w leczeniu tętniaków aorty i przeprowadzenia licznych badań dotyczących patomechanizmu ich powstawania i dalszego rozwoju, zjawisko pęknięcia nadal nie zostało do końca wytłumaczone. Pełne zrozumienie mechanizmów zarówno fizycznych, jak i molekularnych będących przyczyną pęknięcia utrudnia ich złożony i wieloczynnikowy charakter. Z powodu braku pełnego zrozumienia zjawiska nie udało się również ustalić dokładnych czynników predykcyjnych dla pęknięcia tętniaka aorty, jednak w ciągu ostatnich lat dokonano wielu cennych obserwacji bez wątpienia zbliżających lekarzy do wyjaśnienia powyższego problemu. Niniejsza praca ma na celu poddanie analizie i usystematyzowanie wyników dotychczasowych badań dotyczących czynników wpływających na powstawanie pęknięcia w obrębie tętniaka aorty brzusznej.

Słowa kluczowe: tętniak aorty brzusznej, wzrost średnicy, ryzyko pęknięcia

Chirurgia Polska 2019, 21, 1–2, 1–7

Abstract

A ruptured abdominal aortic aneurysm is a severe health problem affecting a wide range of patients all around the world. Even with good access to health care and modern treatment techniques, this phenomenon is characterized by serious health consequences and high mortality. Despite many years of experience in the treatment of aortic aneurysms and numerous studies on the pathomechanism of their formation and further development, the phenomenon of rupture has still not been fully explained. A complete understanding of the physical and molecular mechanisms behind the rupture is hindered by its complex and multifactorial nature. Due to the lack of a full understanding of the phenomenon, it was not possible to establish the exact predictors for aortic aneurysm rupture, but in recent years many valuable observations have been made in this field, undoubtedly bringing us closer to the explanation of the problem. The aim of this study is to analyze and systematize the results of the research on the factors leading to rupture of the abdominal aortic aneurysm.

Key words: aortic aneurysm disease, increased diameter, risk of rupture

Chirurgia Polska 2019, 21, 1–2, 1–7

Wstęp

Pęknięty tętniak aorty brzusznej (PTAB) jest uznawany za stan nagły w chirurgii naczyniowej i wiąże się z bezpośrednim zagrożeniem życia pacjenta. Skutkuje nagłym, często masywnym krwotokiem wewnętrznym doprowadzającym do wstrząsu hipowolemicznego i gwałtownego załamania się wydolności układu krążenia. Wysoka śmiertelność zarówno przed-, jak i okołoperacyjna oraz poważne powikłania występujące po leczeniu zabiegowym skłaniają do poszukiwania skutecznych metod zapobiegania temu zjawisku. Niestety przyczyna powstawania tętniaka aorty brzusznej (TAB), sposób oraz tempo jego wzrostu, a także powód i mechanizm jego pęknięcia są procesami złożonymi, co utrudnia sformułowanie precyzyjnych kryteriów leczenia. Na powyższe zjawiska składa się szereg czynników genetycznych, biochemicznych oraz fizycznych o skomplikowanych zależnościach między sobą, co przysparza badaczom wiele problemów metodologicznych oraz technicznych. Poświęcenie uwagi wyłącznie jednemu z czynników bez uwzględnienia pozostałych zawsze rodzi wątpliwość, czy uzyskane dane będą mieć tożsame odniesienie do choroby jako całości. Dodatkowo sam TAB cechuje się znaczną zmiennością pomiędzy pacjentami w aspekcie swojej anatomii, histologii, wymiarów oraz czasu trwania, co w znacznym stopniu utrudnia standaryzację grupy badanej. Wszystkie opisane powyżej trudności sprawiają, iż wyniki są często mało precyzyjne i często sprzeczne pomiędzy badaniami dotyczącymi podobnych aspektów TAB. Niemniej jednak w ciągu ostatnich lat dokonano istotnego postępu w wiedzy na temat TAB, co pozwoliło na zmianę dotychczasowego spojrzenia na to schorzenie i zapewne w niedalekiej przyszłości zaowocuje zmianą w podejściu do jego leczenia.

Dotychczasowe kryteria leczenia TAB opierają się na jego wymiarach, sugerując, iż przekroczenie pewnej, bezpiecznej wielkości w istotny sposób zwiększa ryzyko pęknięcia poprzez wzmoczone napięcie ściany aorty [1, 2]. Obecnie wiadomo, że w procesie pęknięcia tętniaka istotną rolę odgrywają czynniki niemające związku ze zwiększaniem napięcia ściany, a dotyczące jej lokalnej przebudowy oraz uszkodzenia, takie jak stres oksydacyjny, niedokrwienie, czynniki biochemiczne oraz zapalne, co sprawia, że do pęknięcia może dojść również u pacjentów z tętniakami mniejszymi, niż uwzględnione w obecnych kryteriach leczenia [3]. Ponieważ przyczyna powyższych zjawisk nie jest znana, przedmiotem badań stała się również analiza, czy i w jakim stopniu mogą mieć one charakter wtórny do innych schorzeń ogólnoustrojowych.

Wielkość tętniaka

Obecnie głównym wskazaniem do zabiegowego TAB jest jego maksymalna średnica. Uważa się, iż w tętniakach większych niż 55 mm napięcie ściany aorty jest wystarczająco duże, aby ryzyko spontanicznego przerwania jej ciągłości i wszystkich konsekwencji z tym związanych

było większe niż ryzyko powikłań związanych z samym leczeniem operacyjnym [4].

Częstszemu pękaniu TAB sprzyja również płeć żeńska. Jakkolwiek sam TAB jest rzadziej rozpowszechniony u kobiet, ale jeśli już występuje, wówczas przy takich samych wymiarach jak u mężczyzn ryzyko jego pęknięcia jest 3-krotnie wyższe [5]. Z uwagi na tę zależność maksymalna średnica TAB będąca wskazaniem do leczenia zabiegowego została w tej grupie obniżona do 50 mm.

Kolejnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo PTAB poza jego bezwzględnym wymiarem jest przyrost jego maksymalnej średnicy w stosunkowo krótkim czasie. Przyrost większy niż 6 mm w ciągu pół roku jest również wskazaniem do zabiegu [4, 6]. Nadal nie zostało dokładnie określone, czy gwałtowny przyrost średnicy tętniaka jest czynnikiem niezależnym, czy też zwiększone prawdopodobieństwo pęknięcia wynika z osiągnięcia przez tętniak większego rozmiaru, który sam w sobie stanowi czynnik ryzyka wspomniany poprzednio. Przeprowadzone badania dostarczają rozbieżnych danych [4, 7, 8]. W wielu badaniach udowodniono, iż tempo przyrostu średnicy TAB zależy od jego wyjściowej wielkości zgodnie z zasadą, że im większy tętniak, tym szybciej rośnie. Potwierdzono przyrost 5,3 mm/rok w tętniakach mniejszych niż 40 mm oraz 7,4 mm/rok w tętniakach większych niż 50 mm [6].

Schorzenia dodatkowe

Jedna z koncepcji wyjaśniających mechanizm PTAB mówi, iż osłabiona ściana tętniaka w krytycznym momencie przestaje kompensować ciśnienie obecne w jego wnętrzu i z tego powodu dochodzi to przerwania jej ciągłości. Nasuwa się więc logiczny wniosek, iż schorzenia przebiegające z patologicznym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi będą sprzyjały powstawaniu PTAB. Obecność nadciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka pęknięcia potwierdzono w wielu badaniach [9, 10]. Cornenwett wskazał dodatkowo, iż na częstość pęknięcia TAB ma wpływ szczególnie nadciśnienie rozkurczowe [7].

Spośród innych schorzeń predysponujących do powstawania TAB nadal nie do końca jasną rolę przypisuje się przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POCHP). Autorzy badania *United Kingdom Small Aneurysm Trial* (UKSAT), w którym poddano analizie dużą grupę pacjentów z TAB o mniejszej średnicy niż kwalifikująca ich do operacji, donieśli, iż u badanych z PTAB częściej obecne były niskie wartości FEV₁ [5]. Obserwację w tym kierunku potwierdzili także inni autorzy [9, 10]. Nowsze doniesienia dostarczają rozbieżnych danych. Flessenkaemper i wsp. wskazują na podobne rozpowszechnienie POCHP u pacjentów z TAB jak w populacji generalnej, na poziomie 3,7% [11], Takagi i wsp. potwierdzili częstsze występowanie POCHP u pacjentów z TAB, ale nie znaleźli korelacji POCHP z przyrostem średnicy tętniaka [12, 13].

Interesujących obserwacji dostarczyła analiza zależności pomiędzy TAB a cukrzycą typu 2. Niektórzy autorzy twierdzą, że cukrzyca stanowi czynnik protekcyjny w rozwoju TAB. Powyższa obserwacja została

już zauważona przez Lederle i wsp. oraz potwierdzona w badaniu *United States Aneurysm Detection and Management (USADAM)* [14–16]. Potwierdzają to również dane dostarczone przez Patel i wsp., Norat i wsp., a także Raffort i wsp., którzy obserwowali, iż w przypadku cukrzycy napięcie ściany aorty brzusznej było do 20% niższe niż w grupie kontrolnej [16–18]. Zidentyfikowano szereg białek mających wpływ na remodeling macierzy pozakomórkowej ściany naczyniowej, które niezależnie od obecności blaszek miażdżycowych zmniejszały ryzyko progresji średnicy aorty [18].

Czynniki biomechaniczne

Kolejnym zagadnieniem dotyczącym analizy przyczyny PTAB jest wpływ czynników biomechanicznych. Zgodnie z podstawowymi zasadami fizyki aorta, jak również TAB są cylindrycznym obiektem wypełnionym cieczą, która wywiera na jego ścianę określone ciśnienie. Zgodnie z prawem Laplace'a napięcie ściany aorty jest wprost proporcjonalne do średnicy aorty oraz do ciśnienia krwi wewnątrz worka tętniaka [19]. Jeżeli napięcie ściany aorty z uwagi na jej rozciągnięcie oraz na duże ciśnienie wewnątrz worka tętniaka przekroczy pewną krytyczną wartość, wówczas dojdzie do przerwania jej ciągłości. Kolejne doniesienia nie potwierdzają prawa Laplace'a jako dobrego narzędzia w szacowaniu ryzyka pęknięcia TAB. Według tej reguły pęknięciu powinny ulegać wyłącznie tętniaki duże, których napięcie ściany z uwagi na rozciągnięcie jest największe. Istnieją jednak doniesienia, w których pacjenci z PTAB poniżej wymiaru kwalifikującego do zabiegu stanowili 2% grupy badanej, natomiast pacjentów z PTAB poniżej 6 cm było ponad 10% [5, 20]. Są to grupy wystarczająco duże, aby poszukiwać innych narzędzi mogących lepiej oszacować ryzyko PTAB. Ponadto prawo Laplace'a ma zastosowanie do szacowania napięcia wywieranego na obiekty cylindryczne, natomiast kształt tętniaka aorty jest odmienny od modelu Laplace'a, w związku z tym wykonane obliczenia mogą być obarczone znaczącym błędem.

Mover i wsp. zaproponowali szacowanie napięcia ściany naczynia z użyciem metody elementów skończonych (FEM, *finite element method*) [21]. Metoda ta to zaawansowane narzędzie matematyczne, które pozwoliło na dokładną ocenę napięcia w modelach TAB o różnorodnych kształtach poprzez podział ich całościowej powierzchni na skończoną liczbę osobnych elementów i analizę napięć lokalnych. Z pomocą FEM udowodniono, iż największe napięcia ściany aorty nie były zależne od samej maksymalnej średnicy tętniaka, ale od jego kształtu, zaś największe napięcie jest wywierane na wewnętrzne warstwy ściany naczynia, a najmniejsze na zewnętrzne [21, 22]. Raghavan i wsp. odnieśli zastosowanie FEM do konkretnych przypadków tętniaków na podstawie badań tomografii komputerowej z uwzględnieniem wartości ciśnienia tętniczego krwi badanych. Analiza wykazała, że strefy maksymalnego napięcia ściany naczynia rozkładają się w złożony i trudny do przewidzenia sposób ze znacznymi wahaniami wartości napięcia pomiędzy są-

siadującymi regionami [23]. Prawdopodobną przyczyną tych różnic jest traktowanie ściany TAB jako jednorodnej całości, bez uwzględnienia histologicznej, zmiennej struktury, co może mieć wpływ na uzyskanie nierzetelnych wyników. Niemniej autorzy pokazali, że najczęściej najwyższe wartości napięcia ściany TAB lokalizują się na jego tylnej ścianie, co potwierdza powszechnie przekonanie, iż to właśnie w tym obszarze najczęściej dochodzi do pęknięcia. Podobna analiza trójwymiarowych modeli tętniaków na podstawie badania tomografii komputerowej wykazała znaczne różnice w napięciu ściany naczyniowej PTAB oraz objawowych tętniaków aorty brzusznej (oTAB) w porównaniu z bezobjawowymi TAB przy zachowaniu tej samej średnicy [24].

Metoda elementów skończonych jest metodą dostarczającą danych o ograniczonej wartości, nie uwzględnia heterogenności ściany TAB, której budowa ma wpływ na jej wytrzymałość. Metoda ta nie uwzględnia również właściwości mechanicznych ściany TAB przy jej rozciąganiu, które mogą zasadniczo różnić się pomiędzy TAB o tej samej wielkości, również są inne w obrębie aorty niezmięnionej tętniakowato [25]. Metoda ta nie uwzględnia roli przyściennej (PS) skrzepliny, znajdującej się wewnątrz tętniaka, w pęknięciu TAB, która może w istotny sposób zmieniać napięcie ściany naczyniowej.

Czynniki biochemiczne

Ograniczenia wynikające z zastosowania FEM zachęciły badaczy do dokładniejszego przyjrzenia się samej ścianie TAB i analizy odbywających się w niej procesów jako potencjalnych czynników mogących mieć wpływ na pęknięcie TAB, a nawet je inicjować. Analiza histologiczna wykazała jedną z prawdopodobnych przyczyn częstszego pęknięcia tętniaków dużych, mianowicie spadek potencjału naprawczego ściany naczyniowej [26]. W przypadku tętniaków dużych dochodzi do powstania daleko idącej przebudowy ściany naczynia wiążącej się między innymi ze spadkiem ilości mięśni gładkich, których regeneracja w głównej mierze stanowi o potencjale naprawczym mniejszych TAB. Kolejną istotną obserwacją była identyfikacja tak zwanych gorących miejsc, to znaczy ognisk o wzmożonej aktywności metaloproteinaz (MMP, *matrix metalloproteinases*) macierzy pozakomórkowej (ECM, *extracellular matrix*), w których zwiększona degradacja włókien ECM mogła w istotny sposób osłabiać wytrzymałość ściany naczyniowej i inicjować PTAB [25]. Spośród zmian zachodzących we wnętrzu przebudowanej ściany tętniaka najszerzej są znane: degeneracja włókien elastynowych, wzmożona synteza kolagenu, apoptoza mięśni gładkich, neowaskularyzacja *vasa vasorum* oraz obecność nacieku zapalnego limfocytów i makrofagów [27]. Wydaje się, że to właśnie degeneracja włókien elastynowych zawartych w środkowej warstwie ściany naczynia jest czynnikiem inicjującym przebudowę aorty w TAB, chociaż przyczyna tego zjawiska nie została dokładnie poznana [28]. Degeneracja włókien elastyny jest prawdopodobnie odpowiedzialna za kompensacyjny wzrost włókien kolagenu, głównie typu I i III, który w TAB

odpowiada za jego właściwości mechaniczne przy rozciąganiu [29]. Opisane zjawiska stały się podstawą teorii mówiącej, iż przyczyną powstania PTAB jest degeneracja włókien kolagenu następująca po uformowaniu się TAB. Została ona potwierdzona na modelach zwierzęcych przez Dobrin i wsp., którzy poddawali tętnice biodrowe działaniu niezależnie elastazy i kolagenazy. W przypadku działania samej elastazy naczynia ulegały tętniakowatemu poszerzeniu, natomiast zabieg nie prowadził do pęknięcia, natomiast w przypadku działania samej kolagenazy poszerzenie naczyń było nieznaczne, a pęknięcia występowały często [30]. Poddając szczegółowej analizie enzymy proteolityczne zawarte w ścianie TAB, zidentyfikowano, iż MMP-1,2,3 oraz 9 są w niej obecne w znaczenie większym stężeniu niż w ścianie fizjologicznej aorty [31]. Dodatkowo obserwowano duży wzrost MMP w tętniaku w miejscu pęknięcia, w porównaniu z pozostałymi regionami TAB. Powyższe spostrzeżenie dotyczyło głównie MMP-2 i 9 [25].

Opisane zjawiska sugerują możliwość wykorzystania inhibitorów MMP, czyli tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP, *tissue inhibitors of metalloproteinases*) jako czynników mogących mieć wpływ na ograniczenie progresji TAB, a nawet zapobieganie PTAB. Przeprowadzono wiele badań eksperymentalnych analizujących wpływ TIMP na TAB. Giraud i wsp., stosując terapię z użyciem fibroblastów pozyskanych z dziąseł myszy z TAB, wykazali, że stymulowanie przez fibroblasty „produkcji” znacznych ilości TIMP-1 prowadziło do ograniczenia progresji oraz zapobiegało pęknięciu TAB [32]. Lutshumba i wsp. badali wpływ BMAL1 (*brain and muscle Arnt-like protein-1*) na rozwój TAB u myszy, co istotnie zwiększało syntezę TIMP-4 i skutecznie powstrzymywało rozwój TAB [33]. Obecnie nie ma doniesień świadczących o pozytywnym wpływie TIMP na hamowanie rozwoju TAB u ludzi i niewątpliwie ten ciekawy aspekt biologii TAB wymaga dalszych badań.

Proces zapalny

Koleją teorią wyjaśniającą przyczynę powstawania TAB jest koncepcja o jego etiologii zapalnej. Przyczyna powstawania nacieku zapalnego obserwowanego w ścianie tętniaka nie jest znana, jednak to właśnie jemu przypisuje się inicjację kaskady procesów prowadzących w konsekwencji do wzmożonej syntezy MMP i degradacji włókien ECM [34]. Dla tego rodzaju nacieku charakterystyczna jest wzmożona synteza prostaglandyny E2 (PGE2), czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , *tumour necrosis factor- α*), interleukiny-1 β (IL-1 β) oraz interleukiny-6, 4 i 10 (IL-6, 4, 10) [35]. Dokładna rola procesów zapalnych toczących się w ścianie TAB nie jest w pełni poznana z uwagi na ich złożony charakter. Z jednej strony toczący się w ścianie naczynia proces zapalny osłabia jej wytrzymałość oraz promuje apoptozę mięśni gładkich, zaś z drugiej niektóre mediatory, takie jak IL-4 i 10, hamują aktywację makrofagów oraz stymulują syntezę TIMP-1 [35, 36]. W ostatnich latach badacze prezentowali różnorodne podejście do zagad-

nienia procesu zapalnego toczącego się w ścianie TAB. W eksperymentalnym modelu z wykorzystaniem myszy udało się ograniczyć proces zapalny, wykorzystując terapię microRNA-24, i udowodnić jej pozytywny wpływ na zapobieganie rozwojowi TAB [37]. W badaniu *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) analizowano obecność zwiększonego stężenia mediatorów zapalnych w surowicy jako potencjalnego czynnika ryzyka rozwoju TAB na dużej grupie badanych w obserwacji prospektywnej. Autorzy wykazali pozytywną korelację między zwiększonym stężeniem MMP-9 oraz IL-6 w surowicy, a rozwojem TAB, co sugeruje możliwe zastosowanie tych oznaczeń w badaniach przesiewowych [38]. W badaniu MA3RS analizowano obecność procesu zapalnego ściany TAB jako potencjalnego czynnika ryzyka szybszej progresji oraz PTAB na podstawie badań rezonansu magnetycznego. Markerem świadczącym o obecności procesu zapalnego ściany TAB były USPIO (*ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide*), których obecność wykazała dodatnią korelację z przyspieszonym wzrostem i wcześniejszym PTAB w obserwacji prospektywnej [39].

Przyścienna skrzeplina

Kolejnym czynnikiem o nieustalonej roli jest przyścienna skrzeplina (PS) w tętniaku, której obecność oraz rozmiar według jednych autorów zapobiega progresji i pęknięciu TAB, według innych promuje je. Przyścienna skrzeplina jako skondensowana macierz przylegająca do wewnętrznej powierzchni ściany TAB wydaje się, że może ją wzmacniać poprzez utrudnienie transmisji ciśnienia na ścianę aorty. Obserwacja ta została potwierdzona przez niektórych badaczy [40]. W innych badaniach zaobserwowano, że obecność PS ma korzystny wpływ na hamowanie progresji średnicy TAB [41]. Istnieją jednak doniesienia sugerujące, że PS dobrze przewodzi napięcie ze światła do ściany TAB [42].

Poza samym mechanicznym aspektem obecności PS, bardziej istotny wydaje się jej wpływ na reakcje zachodzące w ścianie tętniaka. Na podstawie licznych obserwacji udowodniono, że PS osiagająca dużą grubość upośledza przenikanie tlenu do wewnętrznych warstw ściany TAB, a powstające w wyniku tego niedokrwienie prowadzi do reakcji zapalnej. Dodatkową reakcją mającą skompensować niedokrwienie ściany jest wzmożona neowaskularyzacja [43–45]. Ponadto wykazano, iż sama PS jest wysoce aktywną strukturą, w której przebiega proces zapalny, i która może być potencjalnym źródłem przenikania mediatorów stanu zapalnego do ściany TAB [46]. Mimo tego istnieje wiele doniesień wykazujących brak jednoznacznej korelacji PS z powyższym mechanizmem. Kontopodis i wsp. pokazali, że w obrębie PTAB znajdowała się mniejsza skrzeplina niż w przypadkach TAB niepękniętych [47]. Może to jednak mieć związek nie tyle z mniejszą grubością skrzepliny, ale z relatywnie większym światłem przepływu, które jak udowodniono, stanowi czynnik sprzyjający PTAB [48].

Kolejnym aspektem wpływu PS na dalszy rozwój tętniaka i występowanie PTAB jest sposób przepływu krwi

przez światło TAB, który w dużej mierze jest warunkowany przez PS. Qiu i wsp. wykazali, że obecność i grubość PS ma wpływ na sposób przepływu krwi przez AAA oraz na miejsce pęknięcia. Wyróżniono trzy typy: TAB bez PS pękały w obszarach tak zwanej strefy recyrkulacji, w których prędkości i naprężenia ściany były bliskie zeru, TAB z cienką PS pękały w miejscach, w których przepływ o największej sile uderzał w ścianę oraz TAB z grubą PS, gdzie do pęknięcia dochodziło na granicy dominującego kanału przepływu i strefy recyrkulacji, w których prędkość przepływu i ciśnienie ulegały gwałtownej zmianie [49].

Szacowanie ryzyka pęknięcia

Obecnie często do szacowania ryzyka PTAB z punktu widzenia biomechanicznego stosuje się *Biomechanical Rupture Risk Assessment* (BRRRA). W tej metodzie analizuje się ryzyko lokalnego pęknięcia ściany poprzez zintegrowanie wielu znanych czynników ryzyka PTAB, takich jak: płeć żeńska, znaczna ekspansja średnicy TAB, osłabienie ściany związane z PS i wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi w odniesieniu do parametrów napięcia ściany aorty uzyskanych dzięki FEM [50]. Przy szacowaniu ryzyka przydatne stają się następujące parametry: WRI (*wall rupture index*), będący ilorzem stresu wywieranego na ścianę naczynia podzielonego przez jej wytrzymałość; WRI oblicza się dla poszczególnych elementów ściany TAB. PWRI (*peak wall rupture index*) jest najwyższym wskaźnikiem spośród wszystkich WRI i w głównej mierze służy do szacowania ryzyka pęknięcia przez BRRRA. *Rupture risk equivalent diameter* (RRED) jest to potencjalna średnica PTAB, jaką na podstawie dotychczas zgromadzonych danych powinien mieć pacjent z danym PWRI [5].

Niestety dotychczasowe wyniki uzyskane z pomocą BRRRA nie przyniosły na tyle istotnych danych, aby można skutecznie zidentyfikować pacjentów szczególnie predysponowanych do PTAB, a nie zakwalifikowanych do leczenia zgodnie ze standardowym podejściem do leczenia TAB. Leemans i wsp. porównywali wartości PWS (*peak wall stress*), PWRI oraz RRED pomiędzy pacjentami z TAB, oTAB i PTAB. Zgodnie z poprzednimi obserwacjami uzyskane wartości były wyższe w przypadku oTAB oraz PTAB, jednak przy porównaniu TAB do oTAB i PTAB o takiej samej średnicy nie odnotowano istotnych różnic [51]. Jalalzadeh i wsp. badali skuteczność oceny ryzyka PTAB z użyciem RRED, analizując tomografie komputerowe pacjentów z pękniętym TAB, a którzy mieli wykonane badanie w okresie poprzedzającym incydent. U ponad połowy badanych RRED okazał się mniejszy niż ich prawdziwa wielkość, co świadczyło o niższym ryzyku pęknięcia niż faktyczne [52].

Danych świadczących o przydatności BRRRA dostarczyło doniesienie Polzer i wsp., gdzie analizowano zmienność ryzyka pęknięcia w czasie na podstawie kolejnych badań tomografii komputerowej pacjentów, u których doszło do PTAB oraz w grupie kontrolnej z TAB. Otrzymane wyniki pozwoliły stwierdzić, że BRRRA jest lepszym narzędziem predykcyjnym do przewidzenia PTAB niż

sama maksymalna średnica [53]. Podobne wnioski zostały również postawione przez Maier i wsp. [54].

Kolejnym przydatnym narzędziem mogącym w przyszłości pomóc lepiej oszacować ryzyko PTAB jest FSI (*fluid structure interaction*). Jest to metoda komputerowej analizy dynamiki przepływu cieczy, która pozwala w lepszym stopniu odzwierciedlić faktyczne ciśnienie wywierane na ścianę aorty, a więc wywierany stres, niż sama wartość ciśnienia tętniczego krwi. Analiza napięcia ściany aorty z użyciem FEM oraz zastosowaniem FSI pozwoliła na udowodnienie, iż stres wywierany na ścianę TAB jest w rzeczywistości większy niż przy odniesieniu się wyłącznie do samego ciśnienia tętniczego krwi [55].

Mimo wielu stosowanych parametrów do oceny ryzyka pęknięcia TAB, ciągle nie można pewnie przewidzieć, kiedy dojdzie do takiego incydentu, dlatego ciągle utrzymujemy się podstawowymi wskazaniami do leczenia zabiegowego TAB są proste do oceny parametry, jak średnica i wielkość przyrostu średnicy tętniaka. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań, które pozwolą na jeszcze lepsze zrozumienie procesów toczących się w ścianie TAB oraz być może wskażą na bardziej wartościowe parametry ryzyka pęknięcia TAB.

Piśmiennictwo

1. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018; 67(1): 2–77. e2, doi: [10.1016/j.jvs.2017.10.044](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.10.044), indexed in Pubmed: [29268916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29268916/).
2. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al. European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41 Suppl 1: S1–S58, doi: [10.1016/j.ejvs.2010.09.011](https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.011), indexed in Pubmed: [21215940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21215940/).
3. Galyfos G, Sigala F, Mpananis K, et al. Small abdominal aortic aneurysms: Has anything changed so far? *Trends Cardiovasc Med.* 2020; 30(8): 500–504, doi: [10.1016/j.tcm.2019.11.006](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.11.006), indexed in Pubmed: [31796345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31796345/).
4. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B. The risk of rupture in untreated aneurysms: the impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg.* 2003; 37(2): 280–284, doi: [10.1067/mva.2003.119](https://doi.org/10.1067/mva.2003.119), indexed in Pubmed: [12563196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12563196/).
5. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. UK Small Aneurysm Trial Participants. *Ann Surg.* 1999; 230(3): 289–96; discussion 296, doi: [10.1097/00000658-199909000-00002](https://doi.org/10.1097/00000658-199909000-00002), indexed in Pubmed: [10493476](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10493476/).
6. Limet R, Sakalihassan N, Albert A. Determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1991; 14(4): 540–548, doi: [10.1016/0741-5214\(91\)90249-t](https://doi.org/10.1016/0741-5214(91)90249-t).
7. Cronenwett JL. Variables that affect the expansion rate and rupture of abdominal aortic aneurysms. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 800: 56–67, doi: [10.1111/j.1749-6632.1996.tb33298.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb33298.x), indexed in Pubmed: [8958982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8958982/).
8. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW. Prognosis of abdominal aortic aneurysms. A population-based study. *N Engl J Med.* 1989; 321(15): 1009–1014, doi: [10.1056/NEJM198910123211504](https://doi.org/10.1056/NEJM198910123211504), indexed in Pubmed: [2674715](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2674715/).
9. Sterpetti AV, Cavallaro A, Cavallari N, et al. Factors influencing the rupture of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 173(3): 175–178, indexed in Pubmed: [1925875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1925875/).

10. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, et al. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 1985; 98(3): 472–483, indexed in Pubmed: [3898453](#).
11. Flessenkaemper IH, Loddenkemper R, Roll S, et al. Screening of COPD patients for abdominal aortic aneurysm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 1085–1091, doi: [10.2147/COPD.S81439](#), indexed in Pubmed: [26089658](#).
12. Takagi H, Umemoto T. ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of the association of chronic obstructive pulmonary disease with abdominal aortic aneurysm presence. *Ann Vasc Surg*. 2016; 34: 84–94, doi: [10.1016/j.avsg.2015.12.023](#), indexed in Pubmed: [27189132](#).
13. Takagi H, Umemoto T. No association of chronic obstructive pulmonary disease with abdominal aortic aneurysm growth. *Heart and Vessels*. 2016; 31(11): 1806–1816, doi: [10.1007/s00380-016-0795-0](#), indexed in Pubmed: [26796137](#).
14. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Ann Intern Med*. 1997; 126(6): 441–449, doi: [10.7326/0003-4819-126-6-199703150-00004](#), indexed in Pubmed: [9072929](#).
15. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, et al. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Group. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2002; 346(19): 1437–1444, doi: [10.1056/NEJMoa012573](#), indexed in Pubmed: [12000813](#).
16. Patel K, Zafar MA, Ziganshin BA, et al. Diabetes Mellitus: Is It Protective against Aneurysm? A Narrative Review. *Cardiology*. 2018; 141(2): 107–122, doi: [10.1159/000490373](#), indexed in Pubmed: [30453299](#).
17. Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Diabetes mellitus and the risk of abdominal aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications*. 2018; 32(12): 1169–1174, doi: [10.1016/j.jdiacomp.2018.09.009](#), indexed in Pubmed: [30415876](#).
18. Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. *Cardiovasc Res*. 2018; 114(13): 1702–1713, doi: [10.1093/cvr/cvy174](#), indexed in Pubmed: [30052821](#).
19. Stringfellow MM, Lawrence PF, Stringfellow RG. The influence of aorta-aneurysm geometry upon stress in the aneurysm wall. *J Surg Res*. 1987; 42(4): 425–433, doi: [10.1016/0022-4804\(87\)90178-8](#), indexed in Pubmed: [3573768](#).
20. Choke E, Cockerill G, Wilson WRW, et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005; 30(3): 227–244, doi: [10.1016/j.ejvs.2005.03.009](#), indexed in Pubmed: [15893484](#).
21. Mower WR, Baraff LJ, Sneyd J. Stress distributions in vascular aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture. *J Surg Res*. 1993; 55(2): 155–161, doi: [10.1006/jsre.1993.1123](#), indexed in Pubmed: [8412094](#).
22. Elger DF, Blacketter DM, Budwig RS, et al. The influence of shape on the stresses in model abdominal aortic aneurysms. *J Biomech Eng*. 1996; 118(3): 326–332, doi: [10.1115/1.2796014](#), indexed in Pubmed: [8872254](#).
23. Raghavan ML, Vorp DA, Federle MP, et al. Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2000; 31(4): 760–769, doi: [10.1067/mva.2000.103971](#), indexed in Pubmed: [10753284](#).
24. Venkatasubramaniam AK, Fagan MJ, Mehta T, et al. A comparative study of aortic wall stress using finite element analysis for ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004; 28(2): 168–176, doi: [10.1016/j.ejvs.2004.03.029](#), indexed in Pubmed: [15234698](#).
25. Vallabhaneni SR, Gilling-Smith GL, How TV, et al. Heterogeneity of tensile strength and matrix metalloproteinase activity in the wall of abdominal aortic aneurysms. *J Endovasc Ther*. 2004; 11(4): 494–502, doi: [10.1583/04-1239.1](#), indexed in Pubmed: [15298501](#).
26. Thompson RW. Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg*. 2002; 10(4): 389–394, doi: [10.1016/s0967-2109\(02\)00042-x](#), indexed in Pubmed: [12359414](#).
27. Wills A, Thompson MM, Crowther M, et al. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms--cellular and biochemical mechanisms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 12(4): 391–400, doi: [10.1016/s1078-5884\(96\)80002-5](#), indexed in Pubmed: [8980425](#).
28. Baxter BT, Davis VA, Minion DJ, et al. Abdominal aortic aneurysms are associated with altered matrix proteins of the nonaneurysmal aortic segments. *J Vasc Surg*. 1994; 19(5): 797–802; discussion 803, doi: [10.1016/s0741-5214\(94\)70004-4](#), indexed in Pubmed: [8170033](#).
29. Menashi S, Campa JS, Greenhalgh RM, et al. Collagen in abdominal aortic aneurysm: typing, content, and degradation. *J Vasc Surg*. 1987; 6(6): 578–582, doi: [10.1067/mva.1987.avs0060578](#), indexed in Pubmed: [2826827](#).
30. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and collagenolytic studies of arteries. Implications for the mechanical properties of aneurysms. *Arch Surg*. 1984; 119(4): 405–409, doi: [10.1001/archsurg.1984.01390160041009](#), indexed in Pubmed: [6322726](#).
31. Maguire EM, Pearce SWA, Xiao R, et al. Matrix Metalloproteinase in Abdominal Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(3), doi: [10.3390/ph12030118](#), indexed in Pubmed: [31390798](#).
32. Giraud A, Zeboudj L, Vandestienne M, et al. Gingival fibroblasts protect against experimental abdominal aortic aneurysm development and rupture through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production. *Cardiovasc Res*. 2017; 113(11): 1364–1375, doi: [10.1093/cvr/cvx110](#), indexed in Pubmed: [28582477](#).
33. Lutshumba J, Liu S, Zhong Yu, et al. Deletion of BMAL1 in Smooth Muscle Cells Protects Mice From Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(5): 1063–1075, doi: [10.1161/ATVBAHA.117.310153](#), indexed in Pubmed: [29437576](#).
34. Hance KA, Tataria M, Ziporin SJ, et al. Monocyte chemotactic activity in human abdominal aortic aneurysms: role of elastin degradation peptides and the 67-kD cell surface elastin receptor. *J Vasc Surg*. 2002; 35(2): 254–261, doi: [10.1067/mva.2002.120382](#), indexed in Pubmed: [11854722](#).
35. Steinmetz EF, Buckley C, Thompson RW. Prospects for the medical management of abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg*. 2003; 37(3): 151–163, doi: [10.1177/153857440303700301](#), indexed in Pubmed: [12799723](#).
36. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest*. 1995; 96(5): 2304–2310, doi: [10.1172/JCI118286](#), indexed in Pubmed: [7593617](#).
37. Maegdefessel L, Spin JM, Raaz U, et al. miR-24 limits aortic vascular inflammation and murine abdominal aneurysm development. *Nat Commun*. 2014; 5: 5214, doi: [10.1038/ncomms6214](#), indexed in Pubmed: [25358394](#).
38. Tang W, Yao Lu, Hoogeveen RC, et al. The Association of Biomarkers of Inflammation and Extracellular Matrix Degradation With the Risk of Abdominal Aortic Aneurysm: The ARIC Study. *Angiology*. 2019; 70(2): 130–140, doi: [10.1177/0003319718785278](#), indexed in Pubmed: [29945457](#).
39. MA3RS Study Investigators. Aortic Wall Inflammation Predicts Abdominal Aortic Aneurysm Expansion, Rupture, and Need for Surgical Repair. *Circulation*. 2017; 136(9): 787–797, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028433](#), indexed in Pubmed: [28720724](#).
40. Martino EDi, Mantero S, Inzoli F, et al. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm in the presence of endoluminal thrombus: Experimental characterisation and structural static computational analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 15(4): 290–299, doi: [10.1016/s1078-5884\(98\)80031-2](#).

41. Domonkos A, Staffa R, Kubí ek L. Effect of intraluminal thrombus on growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Int Angiol.* 2019; 38(1): 39–45, doi: [10.23736/S0392-9590.18.04006-3](https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.04006-3), indexed in Pubmed: [30418005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30418005/).
42. Schurink G, Baalen JMv, Visser M, et al. Thrombus within an aortic aneurysm does not reduce pressure on the aneurysmal wall. *J Vasc Surg.* 2000; 31(3): 501–506, doi: [10.1067/mva.2000.103693](https://doi.org/10.1067/mva.2000.103693).
43. Vorp DA, Wang DH, Webster MW, et al. Effect of intraluminal thrombus thickness and bulge diameter on the oxygen diffusion in abdominal aortic aneurysm. *J Biomech Eng.* 1998; 120(5): 579–583, doi: [10.1115/1.2834747](https://doi.org/10.1115/1.2834747), indexed in Pubmed: [10412434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10412434/).
44. Vorp DA, Lee PC, Wang DH, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg.* 2001; 34(2): 291–299, doi: [10.1067/mva.2001.114813](https://doi.org/10.1067/mva.2001.114813), indexed in Pubmed: [11496282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11496282/).
45. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, et al. Cellular localization of matrix metalloproteinases in the abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg.* 1994; 20(5): 814–820, doi: [10.1016/s0741-5214\(94\)70169-5](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(94)70169-5), indexed in Pubmed: [7526009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7526009/).
46. Fontaine V, Jacob MP, Houard X, et al. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 2002; 161(5): 1701–1710, doi: [10.1016/S0002-9440\(10\)64447-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64447-1), indexed in Pubmed: [12414517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12414517/).
47. Kontopodis N, Koncar I, Tzirakis K, et al. Intraluminal Thrombus Deposition Is Reduced in Ruptured Compared to Diameter-matched Intact Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2019; 55: 189–195, doi: [10.1016/j.avsg.2018.07.048](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.07.048), indexed in Pubmed: [30287289](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287289/).
48. Siika A, Lindquist Liljeqvist M, Hultgren R, et al. Aortic Lumen Area Is Increased in Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms and Correlates to Biomechanical Rupture Risk. *J Endovasc Ther.* 2018; 25(6): 750–756, doi: [10.1177/1526602818808292](https://doi.org/10.1177/1526602818808292), indexed in Pubmed: [30354931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354931/).
49. Qiu Y, Wang Yi, Fan Y, et al. Role of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm ruptures: A hemodynamic point of view. *Med Phys.* 2019; 46(9): 4263–4275, doi: [10.1002/mp.13658](https://doi.org/10.1002/mp.13658), indexed in Pubmed: [31206182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206182/).
50. Gasser TC. Biomechanical Rupture Risk Assessment: A Consistent and Objective Decision-Making Tool for Abdominal Aortic Aneurysm Patients. *Aorta (Stamford).* 2016; 4(2): 42–60, doi: [10.12945/j.aorta.2015.15.030](https://doi.org/10.12945/j.aorta.2015.15.030), indexed in Pubmed: [27757402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757402/).
51. Leemans EL, Willems TP, Slump CH, et al. Additional value of biomechanical indices based on CTA for rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms. *PLoS One.* 2018; 13(8): e0202672, doi: [10.1371/journal.pone.0202672](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202672), indexed in Pubmed: [30133522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30133522/).
52. Jalalzadeh H, Leemans EL, Indrakusuma R, et al. Estimation of Abdominal Aortic Aneurysm Rupture Risk with Biomechanical Imaging Markers. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(7): 987–994.e4, doi: [10.1016/j.jvir.2019.01.014](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.01.014), indexed in Pubmed: [31109852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109852/).
53. Polzer S, Gasser TC, Vlachovský R, et al. Biomechanical indices are more sensitive than diameter in predicting rupture of asymptomatic abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2020; 71(2): 617–626.e6, doi: [10.1016/j.jvs.2019.03.051](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.03.051), indexed in Pubmed: [31176634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176634/).
54. Maier A, Gee MW, Reeps C, et al. A comparison of diameter, wall stress, and rupture potential index for abdominal aortic aneurysm rupture risk prediction. *Ann Biomed Eng.* 2010; 38(10): 3124–3134, doi: [10.1007/s10439-010-0067-6](https://doi.org/10.1007/s10439-010-0067-6), indexed in Pubmed: [20480238](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480238/).
55. Scotti CM, Jimenez J, Muluk SC, et al. Wall stress and flow dynamics in abdominal aortic aneurysms: finite element analysis vs. fluid-structure interaction. *Comput Methods. Biomech Biomed Engin.* 2008; 11(3): 301–322, doi: [10.1080/10255840701827412](https://doi.org/10.1080/10255840701827412), indexed in Pubmed: [18568827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568827/).

Adres do korespondencji:

Lek. Maciej Juško
Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyni, Angiologii i Flebologii, SUM Katowice
ul. Ziolowa 45/47, 40–635 Katowice
e-mail: juskomaciej@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 18.04.2019 r.