

# BRUK AV VASKULÆR ULTRALYD VED DIAGNOSTISERING OG OPPFØLGING AV TORAKALE AORTAANEURISMER HOS YNGRE PERSONER MED SYSTEMISKE BINDEVEVSSYKDOMMER

*Jostein Grimsmo, Hjerterehabiliteringsavdelingen,  
Klinikk for rehabilitering og livsstil, LHL-klinikkene Feiring*

(En litteraturstudie basert på eksamen i termin 3 i studiet Videreutdanning i ultralyd av hjerte og kar ved Høyskolen i Sør-Trøndelag (NTNU)

Torakalt aortaaneurisme (TAA) hos yngre menn og kvinner forekommer sjeldent, gir vanligvis lite symptomer og blir derfor ofte oppdaget sent i forløpet. Det er en livstruende tilstand som kan ha et meget dramatisk forløp ved akutt ruptur, som i minst 70 - 80 % av tilfellene medfører akutt død (1,2). Interessen for å skaffe mer kunnskap om forekomst, prognose og bruk av vaskulær ultralyd og andre bildediagnostiske hjelpemidler ble vakt i forbindelse med oppfølging av en relativt ung mann på 40 år på en sykehusavdeling som sannsynligvis hadde bindevevssykdommen Marfans syndrom, som ca. 3 måneder tidligere hadde blitt vellykket operert for et TAA. Bakgrunnen for at det ble påvist aortaaneurisme var noe tilfeldig, da han først ble henvist til ultralydundersøkelse av hjertet pga. besvimelsestendens og urolig hjerte (uregelmessig hjerteaksjon og senere påvist atrieflimmer) samt at hans fastlege fattet mistanke om Marfans syndrom pga. noen karakteristiske trekk ved utseende, som lang og tynn kropp, lange fingre, armer og bein og traktbryst. Det ble allerede ved første undersøkelse med standard todimensjonal (2D) ekkokardiografisk vurdering påvist en liten aortainsuffisiens, lett dilatert venstre ventrikel og forkammer, men som hovedfunn en betydelig dilatert aortarot og aorta ascendens med største tverrdiameter på 6,7 cm. Han ble etter meget kort ventetid ope-

ret med klaffebærende mekanisk conduit (rørstrømpe med mekanisk klaff), da det ikke var mulig å gjøre plastikk på aortaklaffen pga. dårlige kusper med mye hull.

Hensikten med denne litteraturstudien var å se på forekomsten av forskjellige bindevevs-sykdommer med øket risiko for TAA, å beskrive noen diagnostiske kriterier for TAA ved de aktuelle sykdommene med vekt på bruk av vaskulær ultralyd og å se på retningslinjer for videre oppfølging og kontrollrutiner for TAA med bruk av vaskulær ultralyd opp imot andre bildediagnostiske metoder.

## Teori

Et aortaaneurisme (AA) er definert som en avgrenset utvidelse av aorta, sammenlignet med den opprinnelige normale diameteren. De kan være degenerative som inkluderer både de aldersbetingede, livsstilsbetingede og arvelige degenerative som ved bindevevssykdommer, og omfatte hele karveggen, eller de kan være mykotiske, som er betegnelse på sakkulære aneurismer (soppformlignende utposninger), som oppstår pga. bakteriell infeksjon i karveggen (3). For å fylle kriteriet til et AA skal utvidelsen være over 50 % av den normale diameteren av aorta, slik at en diameter på mer enn 4 cm i torakaldelen vil bli sett på som et aneurisme (4). Et TAA er et AA som ligger over mellomgulvet. Dette innbefatter aortaroten, aorta ascendens, aortabuene og aorta descendens ned til mellomgulvet. Alle andre AA beliggende under mellomgulvet blir klassifiserte som abdominale aortaa-

neurismer (AAA) (2). De aller fleste AA finnes abdominalt, mens det antas at under 20 % forekommer torakalt (1). Av TAA finnes om lag 60 % i aorta ascendens, mens det er langt sjeldnere å finne disse i aortabuen og descendens (5). En annen gruppe AA, som også omfatter torakaldelen av aorta, er de torakoabdominale aortaaneurismene (6). Disse omtales i den foreliggende litteraturstudien sammen med aneurismene i aorta descendens. Denne litteraturstudien beskriver ikke spesifikke komplikasjoner til disse, som ofte omfatter arterier til organer som ligger under diafragma, som nyrer og tarm, men både aneurismer i aorta descendens og torakoabdominalt vil kunne gi en fryktet komplikasjon som paraplegi (6).

En nært beslektet tilstand til AA er aortadisseksjon, som dannes ved at det oppstår en sprekkdannelse i det indre laget av aorta (intima), som medfører at blodet dissekerer og danner et nytt løp inn og ned mellom muskellaget (media) i aortaveggen (3). Aortadisseksjon er relatert til genetisk bindevevssykdom, men vanligste årsak er hypertensjon. Dette beskrives kort her da de også kan gi opphav til såkalte «falsk lumen-aneurismer», det vil si en utposning i aortaveggen som følge av et dissekerende aneurysme (5). Disseksjon i torakalaorta klassifiseres enten som Stanford type A, som omfatter aorta ascendens, eller Stanford type B, som oppstår i øvre del av descendens og kan omfatte hele aorta videre ned til bekkenarteriene (4).

Insidensen av TAA er i litteraturen anslått til ca. 10 per 100.000 personår, men få epidemiologiske studier gjør forekomsten usikker (7). I tabell 1 fremkommer de vanligste årsakene til TAA (4).

Behandlingen av TAA har tidligere tradisjonelt vært åpen hjertekirurgi i form av sternotomi og bruk av hjerte-lungemaskin. Dette gjelder både aneurismer og disseksjon i aorta ascendens, aortabue og aorta descendens (3,8). Partiet med aneurysme eller disseksjon erstattes da av kunststoffproteser, med eller uten biologisk eller mekanisk aortaklaff, og reimplantasjon av kar fra aortabuen(3)....Nyere operasjonsmetoder er blitt mer aktuelle de senere årene (3). Noen av aneurismene eller disseksjonene i aorta ascendens og/eller descendens kan i økende grad behandles endovaskulært

med innleggelse av stentgraft (TEVAR), hvis ikke viktige sidekar er påvirket av aneurismet og det i tillegg er teknisk mulig (8).

*Tabell 1. De vanligste årsakene til torakale aortaaneurismer*

Degenerative	Hypertensjon
	Aterosklerose
	Arvelige bindevevssykdommer
Bikuspid aortaklaff	
Inflammatorisk vaskulitt	Takayasu sykdom
Infeksiøs årsak	Bakterielle (som syfilis - sjelden i Norge)

## Metode

### Søkestrategi

Det ble søkt etter artikler i de største og best kjente databasene PubMed (Medline), EMBASE (via Ovid SP) og Cochrane Reviews for perioden fra 1990 til 2014. I tillegg ble de søkt i sentrale lærebøker i ekkokardiografi, thoraxkirurgi og kardiologi under emnet torakalt aortaaneurisme. Søkestrategien fulgte anbefalingene for systematisk litteratursøk (9). Av databasene over var Cochrane og PubMed de mest relevante pga. styrke innenfor hhv. systematiske oversiktsartikler og enkeltstudier med sannsynlig tilfredsstillende kvalitet.

### Søkeord

De mest aktuelle søkeordene som ble brukt var «thoracic aorta aneurysm», «thoracic aorta dissection» kombinert med «young persons», «young patients», «young people» eller «young men and young women», kombinert med «connective tissue disease», og til sist kombinert med «ultrasound» eller «echocardiography» eller «vascular ultrasound» eller «duplex». Det var også nødvendig å gjøre søk på undergrupper av bindevevssykdom, da det var lite funn på samleordene «connective tissue disease» og «thoracic aorta aneurysm», mens det var mer funn på søkeordene Marfans syndrom og Ehler-Danlos syndrom kombinert med torakalt aortaaneurisme, som er to av de mest sentrale bindevevssykdommene som omtales her.

## Valg av litteratur

Det var i en avgrenset litteraturstudie som denne nødvendig først å skaffe oversikt over området ved gjennomgang av noen lærebøker og se om det var referanser til kapitlene som var relevante for problemstillingen (lærebøker i ultralyd, thoraxkirurgi og kardiologi). Videre ble det søkt etter retningslinjer («guidelines») som inneholder mange referanser (10). Oversiktsartikler funnet i Cochrane eller PubMed ble deretter gjennomgått og vurdert opp imot relevante enkeltartikler publisert i nasjonale (legetidsskriftet) og internasjonale tidsskrifter med sannsynlig rimelig høy kvalitet (9).

## Resultat

Søk på «connective tissue disease» og «thoracic aortic aneurysm» ga hver for seg mange titalls tusen treff, mens kombinasjonen av disse ga 767 treff i PubMed, hvorav de nyeste fra anerkjente tidsskrifter ble gjennomgått. De to nevnte søkekombinasjonene med tillegg av «review» ga kun 1 treff, mens kombinasjoner med engelsk av ultralyd, duplex, vaskulær ultralyd eller ekkokardiografi ga maksimalt 79 treff. Kombinasjon av «thoracic aorta aneurysm» og «young patients» eller «young men and women» ga mest for det førstnevnte søkeord med 343 treff. Dette ble igjen redusert til 47 ved å legge inn «connective tissue disease». Ved å legge «Marfan syndrome» og «Ehler-Danlos syndrome» i tillegg til «connective tissue disease» var det tilbake 17 treff, hvorav ett var den ene «review-artikkelen» (2). Ved å søke på «thoracic aorta aneurysm AND connective tissue disease AND ultrasound AND young patients» var det 3 treff, hvorav en review-artikkel på tysk, som kun var delvis relevant etter å ha lest sammendrag på engelsk (11). Det ble til sist funnet 2 relevante studier ved å bytte ut «connective tissue disease» og bruke kombinasjonen «thoracic aorta aneurysm AND Marfan syndrome AND ultrasound AND young patients» (11,12). Det ble funnet to systematiske oversiktsartikler i Cochrane, som beskrev litteraturen om endovaskulær stentbehandling i form av henholdsvis stent versus operativ behandling og bruk av forskjellige stenter ved TAA (8,13), men

som ikke inneholdt noe spesifikt om bruk av ultralyd.

## Systemiske bindevevssykdommer og sammenheng med TAA hos yngre

I all tilgjengelig litteratur som ble funnet om emnet, beskrives det en overbevisende og klar sammenheng mellom flere forskjellige arvelige syndromer med ufullstendig bindevevsdannelse og TAA (2,3,5,14,15). Syndromrelaterte TAA oppstår hos dem med Marfans syndrom, Loeys-Dietz syndrom, Ehler Danlos syndrom, Noonans syndrom, aneurismatisk osteoartritt-syndrom, slyngget arteriesyndrom og TGF $\beta$ -mutasjon (2,15,16). Hvilken fenotype og sykdomsutvikling alle de forskjellige tilstandene har, beskrives ikke nærmere her. Det mest kjente av disse syndromene er Marfans syndrom, som er relatert til en mutasjon i fibrillin 1-genet (FBN1), noe som medfører ufullstendig bindevevsdannelse, som kan ramme flere systemer som øyne, muskel- og skjelettsystemet, nervesystem og det kardiovaskulære system (2,15,17,18). Det er også funnet en mildere systemisk form av Marfans syndrom som skyldes mutasjon i genet TGFB2, og som er relatert til klar overhyppighet av TAA (2,15,19). De andre syndromene er delvis beslektet med Marfans syndrom, og skyldes nedarvede gendefekter eller mutasjoner i forskjellige gener, som koder for bindevevsdefekter i bl.a. aorta (15,16,20,21).

## Undersøkelse av torakalaorta med vaskulær ultralyd/ekkokardiografi

Deler av TAA kan sees i alle vinduer ved transtorakal ekkokardiografi (TTE) og kan gi viktig diagnostisk informasjon om pasienter som mistenkes å ha aortasykdom (4,23). Tabell 2 viser de viktigste transtorakale vinduer ved ultralyddiagnostisering (2D og doppler) av TAA (4,23). Da kvaliteten på ultralydundersøkelser er sterkt operatørahengig, er det viktig å gjøre undersøkelser av torakalaorta i likhet med undersøkelse av hjertet fra forskjellige vinduer, samt være klar over de svakheter metoden har ved undersøkelser av de forskjellige deler av aorta. Dette gjelder spesielt aorta descendens og til dels aortabue, som studiene sier kan være vanskelig å visualisere godt

**Tabell 2. Beste vinduer ved transtorakal ekkokardiografi for forskjellige deler av TAA**

	Aortarot/ -klaff	Aorta ascendens	Aort- abue	Aorta descen- dens
Trans- torakalt vindu	PL	PL	LSV	PL
	PK	A3	TSV	PK
	A3	A5	SKV	LSV
	A5	HPV		SCV
		HLPV		

*PL=parasternal langakse, PK=parasternal kortakse, A3=Apikal 3-kammer, A5=Apikal 5-kammer, HPV=høyre parasternale vindu, HLPV=venstre parasternale vinduer fra et høyere interkostalrom, LSV=longitudinell suprasternalt vindu, TSV= transvers suprasternalt vindu, SKV=supraklavikulært vindu, SCV=subcostalt vindu.*

nok ved vanlig transtorakal undersøkelse (21,24).

### Ultralyds rolle i diagnostisering av TAA ved systemiske bindevevssykdommer hos yngre

Vaskulær ultralyd eller ekkokardiografi har ingen plass som generell screening av yngre personer med tanke på å oppdage et TAA, men undersøkelsene har imidlertid en viktig rolle i undersøkelse av torakalaorta hos personer med erkjent eller mistenkt arvelig bindevevssykdom. Undersøkelsen gjøres som en vanlig 2D TTE med doppler-undersøkelse og/eller transøsofagus-ekkokardiografi (TEE) ved vanskelig innsyn der det er usikkerhet vedrørende resultatet av TTE siden TEE er en bedre undersøkelsesmetode (4,25). Ved kjent bindevevssykdom hos yngre vil TTE med spesiell vekt på undersøkelse av klaffer og proximale aorta ascendens være et første bildediagnostisk verktøy for å kartlegge eventuell utvidelse av aortaroten, som er vanligste lokalisasjon av aneurisme ved Marfans syndrom og vaskulær type av Ehlers-Danlos syndrom (21,22), samt ved bikuspid aortaklaff, som Pepe og medarbeidere mener at i enkelte tilfeller med påvist mutasjon av fibrillin 1-genet kan inkluderes i arvelige bindevevssykdommer (26). Patel og medarbeidere skriver i sitt lærebokkapittel at TAA i de fleste tilfeller

vil kunne bli fremstilt ved hjelp av TTE, men at TEE vil kunne være til bedre hjelp for å fremstille form og størrelse av et aneurisme, samt visualisere aorta descendens (4). De aktuelle metodene for å diagnostisere en aortadisseksjon vil imidlertid være TEE, computertomografi (CT), aortografi eller magnettomografi (MR) (4). Sensitiviteten og spesifisiteten for TTE ved kartlegging av aortadisseksjon er klart lavere enn for TEE, med hhv. mellom 59-85 % og 63-96% for TTE mot 94-100% og 87-100 % for TEE. CT ligger på samme nivå som, eller litt under, sensitiviteten og spesifisiteten for TEE med hhv. 83-100% og 87-100% (4).

### Ultralyd ved akutt ruptur av TAA eller symptomgivende disseksjon

Daignault og medarbeidere konkluderer i sin artikkel med et fokusert ultralyd spesielt fra parasternalt langaksevindu (ekkokardiografi) i et akuttmottak kan visualisere deler av torakalaorta, hvor det kan oppdages et aneurisme (27). I sin oversiktsartikkel om bruk av ekkokardiografi ved øyeblikkelig hjelp i kartleggingen av mistenkte akutte aortasyndromer (disseksjon, truende ruptur) anbefaler Meredith og Masani TTE som bildediagnostisk førstevalg (23). De anbefaler videre TEE (ved thoraxkirurg/anestesilege) hvis TTE har vist mistanke om disseksjon i torakalaorta. Ved bekreftelse av diagnosen kan operasjon iverksettes. Der hvor det ikke er fullt så akutt, anbefales det ytterligere diagnostikk med CT og/eller MR. De beskriver at TEE, CT og MR er stort sett likeverdige bildediagnostiske verktøy, men at de av og til må kombineres for eksakt diagnose (23).

### Ultralyds rolle i oppfølgingen ved kjent TAA

En studie av Tamborini og medarbeidere sammenlignet TTE mot CT ved oppfølgingen av 44 pasienter med kjent TAA i aorta ascendens (28). Halvparten av studiepopulasjonen bestod av pasienter med aortaaneurisme som følge av systemisk bindevevssykdom (inklusive bikuspid aortaklaff), mens resten hadde TAA som følge av degenerativ aterosklerotisk aortasykdom. Det ble gjort mål fra parasternalt vindu av aortarot, annulus, sinus Valsalva, sinotubu-

lære junction og fra suprasternalt vindu av aorta ascendens (den høyeste målte dimensjon over sinotubulære junction) med CT og TTE. Alle mål ble funnet ved begge metoder, bortsett fra hos fire personer hvor det ikke ble funnet mål av aortarot ved TTE. Det var signifikant korrelasjon mellom metodene, og forfatterne konkluderte med at TTE er en meget egnet og sikker teknikk ved oppfølgingen av proksimale aorta ascendens hos personer med kjent visualisert TAA (28). En annen nyere studie av Tsang og medarbeidere sammenlignet TTE mot CT hos 116 pasienter med forskjellige årsaker til og grader av utvidelse av aortarot og aorta ascendens (sinus Valsalva, sinotubulære overgang og proksimale aorta ascendens i samme høydenivå som pulmonalarterien). Forfatterne konkluderer i sin artikkel med at det var god til glimrende korrelasjon mellom de to metodene og at 2D TTE er en hensiktsmessig, nøyaktig og reproduserbar metode for ikke-invasiv måling av forskjellige diametere av proksimale torakalaorta. De konkluderer imidlertid videre med at 2D TTE hadde en tendens til underestimering av dimensjoner av aorta ascendens, slik at pasienter med en dilatasjon av aortaroten på over 4 cm videre må undersøkes grundig med CT (29). For oppfølging av kjent aortadiseseksjon er CT gullstandard. Det vil hos ca. 30 % av pasienter med disseksjon skje en dilatasjon av falskt lumen, og disse pasientene skal følges regelmessig med CT og/eller MR (med kontrast) hvert ca. halve år eller årlig avhengig av grad og utvikling (3). Vitarelli og medarbeidere har beskrevet en ny metode for måling av aortaveggenes elastiske egenskaper ved hjelp av vevsdopppler (TDI) ved TEE hos 31 yngre ( $26,9 \pm 5,8$  år) pasienter med Marfans syndrom (30). Forfatterne beskriver at dette er en god metode for å skille pasienter med Marfans syndrom fra friske personer og at vevsdopppler er en god metode for prediksjon av fremtidig TAA og disseksjon hos dem med Marfans syndrom (30).

## Diskusjon

Ved gjennomgangen av de studiene som er funnet i forbindelse med denne litteraturgjennomgangen foreligger det overbevisende dokumentasjon for at vaskulær ultralyd av torakalaorta i forbindelse med

ekkokardiografisk undersøkelse er en velegnet og god metode for å oppdage og spesielt for å følge utvidelse av aortaroten og proksimale aorta ascendens hos yngre pasienter med arvelige betingede systemiske bindevevssykdommer (5, 10,14,22,27,28). Dette gjelder både diagnostisering ved bruk av TTE og TEE, men sistnevnte er bedre egnet enn TTE for å fremstille aneurismer i distale aorta ascendens (pga. skygge fra trachea), aortabue og spesielt aorta descendens (4). TEE har klart bedre sensitivitet og spesifisitet enn TTE for fremstilling av aortadiseseksjon og falskt lumen-aneurisme og vil være førstevalg ved valg av ultralyd for å oppdage en disseksjon i aorta ascendens, som ofte er en livstruende tilstand, hvis den ikke behandles raskt nok med kirurgi (2,3,4,5,14,27). Det er så mye som 1-2 prosentpoeng øket mortalitet for hver time som går etter utvikling av en akutt disseksjon av aorta ascendens, med opptil 30 % dødelighet etter 2 døgn (4). Første undersøkelse ved mistanke om disseksjon vil være TTE (håndholdt eller mobil enhet i akuttmottak) og deretter direkte CT eller TEE iht. litteraturen (3,4). Ved sterk mistanke om disseksjon spesielt av aorta ascendens hos yngre personer med erkjent systemisk bindevevssykdom vil førstevalget være gullstandarden CT eller MR, mens TEE vil være aktuelt ved hasteoperasjoner og har som beskrevet samme sensitivitet og spesifisitet som CT ved påvisning av disseksjonsmembran (4,5,31). Om lag 15 % av alle aortadiseseksjoner skyldes systemisk bindevevssykdom, og det er derfor viktig å være klar over symptomer på disseksjon hos pasientene med denne tilstanden (32). Det er stor enighet i litteraturen om at pasienter med Marfans syndrom skal opereres profylaktisk ved en lavere dimensjon ved utvidelse av aorta enn de med degenerativ aterosklerotisk utvidelse. Det er anbefalt å vurdere operasjon ved diameter på 5,0 cm eller mer av aorta ascendens eller 6,0 cm eller mer av descendens (5,5 cm eller mer i descendens hvis egnet for stentgraft). Det er imidlertid anbefalt å operere ved dimensjon på 4,5 cm eller mer i aorta ascendens for Marfans pasienter med risikofaktorer som familiehistorie med disseksjon eller økning av diameter på over 3 mm på et år (3,10,14,32). Dette viser at den beskrevne

kasuistikken i innledningen var langt over grensen for utvidelse av aortaroten. Det er årlig over 14 % risiko for ruptur, disseksjon eller plutselig død ved en største diameter av aorta på over 6 cm (6).

## Konklusjon

Artiklene, lærebokkapitlene og retningslinjer som er funnet i forbindelse med litteratursøket viser alle at det er betydelig overhyppighet av torakale aortaaneurismer hos yngre personer med arvelig betinget bindevævssykdom (2,3,4,5,10,32). Det var derfor ikke tilfeldig at kasuistikken beskrevet i innledningen hadde et alvorlig TAA med affeksjon også av aortaklaffen, noe som ikke er sjelden ved Marfans syndrom eller andre bindevævssykdommer (2,10,32). Høy dødelighet og sykkelighet ved ruptur av TAA og disseksjon av aorta ascendens ved disse tilstandene tilsier viktigheten av rask diagnostikk og behandling (2). TTE er den enkleste og viktigste metoden for å kartlegge aortaklaffen og aortaroten ved TAA, mens TEE kan gi tilleggsinformasjon ved redusert innsyn med TTE (14,32). Det er imidlertid klare begrensninger ved bruk av TTE, da redusert innsyn, lite øvet operatør og mangel på mistanke om TAA gjør metoden usikker (24,27). I øvede hender og ved bra innsyn har TEE like god sensitivitet og spesifisitet som CT-undersøkelse (29). I de europeiske retningslinjene fra 2014 anbefales årlig kontroll med CT eller MR for pasienter med genetisk bindevævssykdom og påvist TAA under 45 mm. For de med TAA på over 45 mm er det anbefalt CT eller MR hver 6. måned. Det er imidlertid ikke noen klar konsensus om kontrollrutinene i europeiske og amerikanske retningslinjer. Det vil i praksis vil være opp til kontrollerende kardiolog og/eller thoraxkirurg å finne et billediagnostisk oppfølgingsprogram for hver enkelt pasient med TAA og påvist eller mistenkt genetisk bindevævssykdom, da operasjonsgrensene er henholdsvis  $\geq 50$  mm eller  $\geq 45$  mm for dem med bindevævssykdom (Marfan) med eller uten familiehistorie med disseksjon (3, 10, 33).

## Referanser

1. Wesche J. Epidemiologi, utredning og behandlingsindikasjon ved aortaaneurysme. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 2124 - 2126.
2. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic Disease in the Young: Genetic Aneurysm Syndromes, Connective Tissue Disorders, and Familial Aortic Aneurysms and Dissections. Int J Vasc Med 2013; 2013:267215; 1-6.
3. Krohg-Sørensen K, Geiran OR. Aortaaneurisme og aortadisleksjon. I: Forang K, Istad H, Wiseth R (red.) Kardiologi. Klinisk veileder. 2. utgave Oslo: Gyldendal akademisk 2015; Kap 17; 327-337.
4. Patel AR, De Castro S, Pandian NG. Aortic Disorders. I: Nihoyannopoulos P, Kisslo J. Echocardiography. Berlin: Springer-Verlag 2009; 473-487.
5. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA et al. AHA guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. JACC 2010; 55: 1509-1544.
6. Myhre HO, Ødegård A, Winnerkvist A, Stenseth R. Torakoabdominale aortaaneurismer - åpen kirurgi og endovaskulær behandling. Tidsskr Nor Laegeforen. 2009; 129(20): 2127-2130.
7. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Gayari MM, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study. JAMA 1998; 280 (22): 1926-1929.
8. Abraha I, Romagnoli C, Montedori A, Ciocchi R. Thoracic stent graft versus surgery for thoracic aneurysm. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 9. Art. No.: CD006796.
9. Haraldstad A-M B, Christophersen E. Litteratursøk og personlige referansedatabaser. I: Benestad HB, Laake P, red. Forskningsmetode i medisin og biofag. Oslo: Gyldendal akademisk 2004; 115-151.
10. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Eur Heart J 2014; 35:2873-2926.
11. Sievers HH, Schmiedtke C. Diagnostic pathways and pitfalls in acute thoracic aortic dissection: practical recommendations and an awareness campaign. Herz 2011; 36(6): 474-479.
12. Bains SR, Kedia A, Roldan CA. Pericarditis as initial manifestation of proximal aortic dissection in young patients. Am J Emerg Med 2008; 26(3): 379.e3-5.
13. Rolph R, Duffy JMN, Modarai B, Clough RE, Taylor P, Waltham M. Stent graft types for endovascular repair of thoracic aortic aneurysms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; Issue 3. Art. No.: CD008448.

14. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011). *Circ J* 2013; 77: 789-828.
15. Pomianowski P, Eleftheriades JA. The genetics and genomics of thoracic aortic disease. *Ann Cardiothorac Surg* 2013; 2(3): 271-179.
16. Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol* 2014; 113(2): 368-371.
17. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62(4): 417-426.
18. Krohg-Sørensen K og Lingaas PS. Arvelige bindevevssykdommer med affeksjon av aorta og store kar. *Hjerteforum* 2016. 3: 32-38.
19. Boileau C, Guo DC, Hanna N, Regalado NES, Detaint D, Gong L et al. TGFB2 mutations cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections associated with mild systemic features of Marfan syndrome. *Nat Genet* 2012; 44(8): 916-921.
20. P. Beightonv , A. De Paepe, B. Steinmann, P. Tsiouras, and R. J. Wenstrup, "Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK)," *Journal of Medical Genetics*, vol. 77, no. 1, pp. 31-37, 1998.
21. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673-80.
22. Leeson P, Augustine D, Mitchell ARJ, Becher H. Transthoracic chambers and vessels. In: *Echocardiography. Oxford Specialist Handbooks in Cardiology*. Oxford University Press 2012; 308-319.
23. Meredith EL, Masani ND. Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: i31-i39.
24. Aakhus S. Ekkokardiografi. I: I: Forang K, Istad H, red. *Kardiologi. Klinisk veileder*. Oslo: Gyldendal akademisk 2011; 50-79.
25. Kaemmerer H, Oechslin E, Seidel H, Neuhann T, Neuhann IM, Mayer HM, et al. Marfan syndrome: what internists and pediatric or adult cardiologists need to know. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 891-909.
26. Pepe G, Nistri S, Giusti B, Sticchi E, Attanasio M, Porciani C, et al. Identification of fibrillin 1 gene mutations in patients with bicuspid aortic valve (BAV) without Marfan syndrome. *BMC Med Genet* 2014; 15:23.
27. Daignault MC, Saul T, Lewiss RE. Focused cardiac ultrasound diagnosis of thoracic aortic aneurysm: two cases. *J Emerg Med* 2014; 46(39): 373-377.
28. Tamborini G, Galli CA, Maltagliati A, Andreini D, Pontone G, Quagli C, et al. Comparison of Feasibility and Accuracy of Transthoracic Echocardiography Versus Computed Tomography in Patients With Known Ascending Aortic Aneurysm. *Am J Cardiol* 2006; 98: 966-969.
29. Tsang JF, Lytwyn M, Farag A, Zeglinski M, Wallace K, da Silva M, et al. Multimodality imaging of aortic dimensions: comparison of transthoracic echocardiography with multidetector row computed tomography. *Echocardiogr* 2012; 29(6): 735-741.
30. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, D'Angell I, D'Orazio S, Stellato S, et al. Aortic Wall Mechanics in the Marfan Syndrome Assessed by Transeosophageal Tissue Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 571-577.
31. Booher AM, Isselbacher EM, Nienaber CA, Froelich JB, Trimarchi S, Copper JV, et al. Ascending Thoracic Aorta Dimension and Outcomes in Acute Type B Dissection (from the International Registry of Acute Dissection {IRAD}). *Am J Cardiol* 2011; 107: 315-320.
32. Dansk Cardiologisk Selskabs Arbeidsgruppe. DCS vejledning. Diagnostik og behandling af torakale aortasydomme 2008; 1: 2-16.
33. NCS - kvalitetsutvalget. 2013 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases. *Hjerteforum* nr. 2/2015.