

POLITECNICO DI TORINO

**Corso di Laurea Triennale
in Ingegneria Aerospaziale**

Tesi di Laurea Triennale

Ruolo dell'emodinamica nella storia clinica degli aneurismi intracranici



Relatore

prof.ssa Stefania Scarsoglio

firma del relatore

.....

Candidato

Davide Esposto

firma del candidato

.....

A.A. 2019-2020

SOMMARIO

La storia clinica degli aneurismi intracranici, dilatazioni permanenti delle arterie del sistema cerebrovascolare, è suddivisa in 3 fasi: patogenesi, crescita e rottura. La rottura di un aneurisma porta ad una emorragia subaracnoidea, evento statisticamente raro con un alto tasso di mortalità. Nonostante ciò i meccanismi alla base delle fasi della storia clinica sono ad oggi non completamente conosciuti. Questo è dovuto alla complessità dei fenomeni che richiede un approccio multidisciplinare e l'integrazione di biologia, meccanica delle strutture e fluidodinamica. In questa tesi viene riportata una revisione della letteratura riguardante la storia clinica degli aneurismi intracranici e le relazioni note tra le caratteristiche del flusso sanguigno e i fenomeni di sviluppo, progressione e rottura. Vengono delineate le principali tecniche per la diagnosi e l'*imaging* degli aneurismi, seguite da cenni riguardanti la fluidodinamica computazionale e il suo utilizzo nello studio dei flussi ematici. Viene introdotta la struttura delle arterie per una migliore comprensione dei cambiamenti fisiologici dovuti all'instaurarsi di un regime patologico ed in seguito vengono elencate le principali caratteristiche e grandezze di interesse nella categorizzazione degli aneurismi intracranici. Vengono poi analizzati fattori di rischio e cambiamenti biologici associati ai fenomeni di sviluppo, progressione e rottura. Infine sono esposte le principali teorie riguardanti la relazione tra fluidodinamica e storia clinica degli aneurismi, riportando esempi tratti dalla letteratura a supporto di ogni teoria. Dalla revisione della letteratura emerge un accordo per quanto riguarda il ruolo dell'emodinamica nell'iniziazione degli aneurismi intracranici, mentre i fenomeni di progressione e rottura presentano evidenze contrastanti che non permettono una chiara interpretazione dei meccanismi biologici e fluidodinamici associati.

INDICE GENERALE

Sommario	iii
Elenco delle abbreviazioni	vii
1 Introduzione	1
1.1 Tecniche di <i>Imaging</i>	3
1.2 Fluidodinamica Computazionale	6
2 Istologia dei vasi	9
2.1 Caratteristiche meccaniche dei tessuti e del sangue	11
2.1.1 Pareti vascolari	11
2.1.2 Sangue	13
3 Geometria e classificazione degli aneurismi	15
4 Patogenesi	19
5 Crescita	23
5.1 Teoria <i>Low Flow</i>	25
5.2 Teoria <i>High Flow</i>	26
6 Rottura	31
6.1 Teoria <i>Low Flow</i>	32
6.2 Teoria <i>High Flow</i>	34
7 Conclusioni	37
A Flusso di Hagen-Poiseuille	39
A.1 Modello di Womersley	41
Bibliografia	45

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

3DRA	3D Rotational Angiography – Angiografia rotazionale 3D
ACA	Anterior Cerebral Artery – Arteria cerebrale anteriore
Acom	Anterior communicating artery – Arteria comunicante anteriore
AR	Aspect Ratio – Proporzioni
BA	Basilar Artery – Arteria basilare
BF	Bottleneck Factor – Fattore di collo di bottiglia
CFD	Computational Fluid Dynamic – Fluidodinamica Computazionale
CP	Conicità della Parete
CTA	Computed tomography angiography – Angiografia con tomografia computerizzata
DSA	Digital Subraction Angiography – Angiografia a sottrazione digitale
EI	Ellipticity Index – Indice di ellitticità
FSI	Fluid-Structure Interaction – Interazioni Fluido-struttura
GON	Gradient Oscillatory Number – Numero del gradiente di oscillazione
IA	Intracranial Aneurysm – Aneurisma intracranico o celebrale
ICA	Internal Carotid Artery – Arteria carotide interna
ICI	Inflow Concentration Index – Indice di concentrazione del getto d'ingresso
IEL	Internal Elastic Lamina – Lamina elastica interna
LDV	Laser Doppler Velocimetry – Velocimetria a laser Doppler
MCA	Middle Cerebral Artery – Arteria Cerebrale media

ELENCO DELLE ABBREVIAZIONI

MRA	Magnetic Resonance Angiography – Risonanza magnetica a mezzo di contrasto
MRI	Magnetic Resonance Imaging – Imaging a risonanza magnetica
MWWS	Maximum Intra-aneurysmal WSS – Sforzo di taglio a parete massimo
NS	Navier-Stokes
NSI	Non-Sphericity Index – Indice di non sfericità
NV	Number of vortices – Numero di vortici
OSI	Average Oscillatory Shear Index – Indice di Sforzo di taglio oscillatorio medio
PAE	Peri-Aneurismatic Environment – Ambiente peri-aneurismatico
PCA	Posterior Cerebral Artery – Arteria cerebrale posteriore
Pcom	Posterior communicating artery – Arteria comunicante posteriore
PIV	Particle Image Velocimetry – Velocimetria ad immagini di particelle
SAH	Subarachnoid Hemorrhage – Emorragia subaracnoidea
SCI	Shear stress Concentration Index – Indice di concentrazione degli sforzi di taglio
SR	Size Ratio – Rapporto dimensionale
UI	Undulation Index – Indice di ondulazione
VA	Vertebral Artery – Arteria vertebrale
VEC	Vascular Endothelial Cells – Cellule vascolari endoteliali
VDR	Viscosity Dissipation Ratio – Tasso di dissipazione viscosa
WWS	Wall Shear Stress – Sforzo di taglio a parete
WWSG	WWS Gradient – Gradiente degli sforzi di taglio a parete

1 | INTRODUZIONE

Il sistema cardiovascolare è un complesso sistema di tessuti e strutture con il compito di trasportare all'interno dell'organismo le sostanze necessarie al funzionamento delle cellule. Gli elementi del sistema cardiovascolare sono dotati di vari meccanismi per mantenere un equilibrio omeostatico e garantire il corretto funzionamento dei processi biologici[1]. Al fallimento di questi meccanismi si assiste alla patogenesi delle malattie cardiovascolari. Le malattie cardiovascolari sono ad oggi la causa principale di morte nei paesi sviluppati[1, 2], e una migliore comprensione di queste malattie è auspicabile per un miglioramento delle decisioni cliniche e dei trattamenti. Nella classificazione di malattie vascolari ricadono anche gli aneurismi (dal greco *aneurysma*, dilatazione): dilatazioni patologiche di segmenti arteriosi, dalle varie caratteristiche (si veda il Cap. 3), ma in genere caratterizzate da condizioni di flusso disturbato ed instabile e ad un indebolimento strutturale in seguito ad un processo di rimodellamento del vaso (si veda il Cap. 4). In questo tesi verranno analizzate le relazioni tra caratteristiche del flusso ematico e storia clinica degli aneurismi intracranici. L'incidenza degli aneurismi è stimata tra il 2-8% della popolazione generale senza comorbidità[3, 4]. Gli aneurismi intracranici (o cerebrali) sono prevalentemente diagnosticati nelle biforcazioni delle arterie del circolo di Willis[5] (mostrato in Fig. 1.1), un gruppo di arterie deputate al trasporto di sangue verso emisferi cerebrali, cervelletto e tronco encefalico. Le arterie del circolo di Willis contribuiscono al 40% della portata di sangue al sistema cerebrale e sono disposte in forma circolare per garantire ridondanze nel trasporto di sangue ai tessuti[6]. I più comuni siti di formazione, illustrati nella Fig. 1.2, sono l'arteria carotide interna, l'arteria oftalmica, la biforcazione dell'arteria cerebrale media e la giunzione tra la arteria comunicante anteriore e arteria cerebrale anteriore[7]. L'evoluzione degli aneurismi può essere divisa in 3 fasi: patogenesi, crescita e rottura. Lo studio della patogenesi e della crescita degli aneurismi è carente, in quanto gli aneurismi sono spesso asintomatici[4, 8, 9] e per la maggior parte sono diagnosticati incidentalmente[10] o dopo eventi traumatici[7, 11] (si vedano i Cap. 4 e 5 per approfondimenti). L'evento di maggior rilevanza clinica è la rottura, la cui conseguenza è un'emorragia cerebrale o subaracnoidea (SAH), evento con una bassa incidenza, sti-

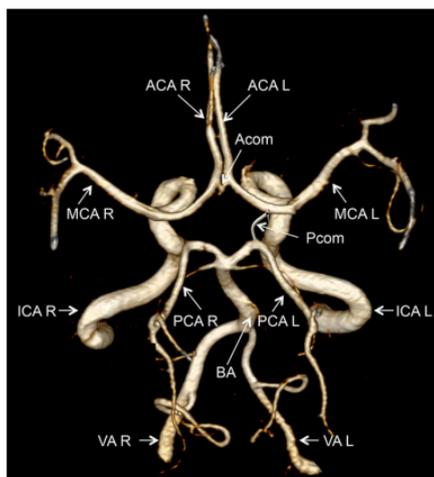


Figura 1.1: Angiografia del circolo di Willis. Sono indicati i seguenti vasi: arterie cerebrali anteriori(ACA), arterie cerebrali medie (MCA), arteria comunicante anteriore (Acom), arterie carotidi interne (ICA), arterie cerebrali posteriori (PCA), arteria comunicante posteriore (Pcom), arteria basilare (BA) e arterie vertebrali (VA). Autori: *Diagbouga et al.*, 2018 [15].

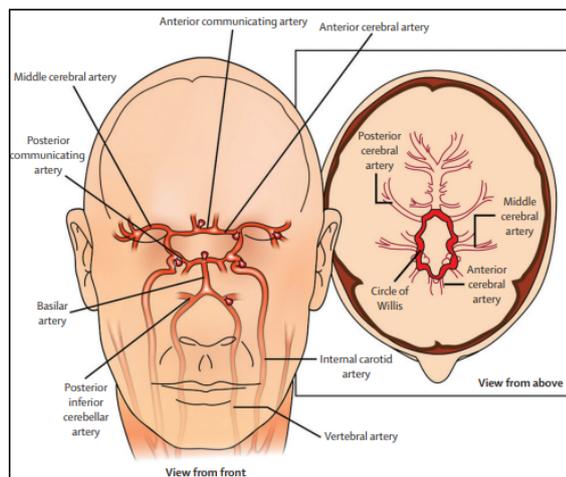


Figura 1.2: Illustrazione della vascolatura cerebrale. Nella visione frontale sono raffigurati i principali punti di formazione degli aneurismi intracranici saccolari. Nella visione dall'alto è evidenziato il circolo di Willis (in rosso) e le principali arterie cerebrali. Autori: *Williams e Brown Jr*, 2013 [16].

mata essere di 10 casi per 100.000 persone per anno[12], ma con un tasso di mortalità tra il 40% ed il 66%[13, 14] ed un tasso di disabilità neurologica stimata >10%[9, 10]. In aggiunta gli aneurismi causano un onere economico considerevole: solo nel Regno Unito i costi sostenuti per il trattamento di emorragie subaracnoidee sono stimati ammontare a 510.000.000 £[17]. Nonostante ciò ad oggi le scelte cliniche di trattamento per aneurismi non in rottura sono ancora fonte di dibattito[12, 14]. Questo è dovuto al fatto che la maggior parte degli aneurismi non arriva a rottura [12] ed al fatto che i trattamenti chirurgici più diffusi, il *clipping* e lo *stenting*, hanno un'alta percentuale di mortalità, compresa tra il 13% ed il 17% e una riuscita degli interventi chirurgici fortemente influenzata dall'età del paziente[12, 14, 18]. Inoltre Bonares et al. [9] hanno rilevato in seguito a trattamenti chirurgici una degenerazione cognitiva temporanea a breve e medio termine riguardante diversi domini come capacità verbali e memoria visiva, accompagnata ad un temporaneo peggioramento della qualità della vita dei pazienti e dall'aggravarsi di disturbi di ansia e depressione. Il basso rischio di rottura e l'alto rischio associato agli interventi chirurgici favorisce un trattamento conservativo degli aneurismi intracranici[7, 14, 18] e rende necessario metodi precisi per effettuare scelte sul trattamento. Ad oggi queste scelte vengono basate principalmente in base alle dimensioni del sacco aneurismatico[7, 12]. Una migliore comprensione dei meccanismi di sviluppo e progressione della patologia potrebbe quindi migliorare il trattamento della malattia e rendere più affidabile e precisi i metodi utilizzati per effettuare scelte riguardanti il trattamento dei pazienti.

Di seguito vengono descritte le applicazioni e le limitazioni dell'*imaging* medico (sez. 1.1), giustificando l'utilizzo delle simulazioni di fluidodinamica computazionale (CFD) e *Fluid-Interaction Structure* (FIS) nello studio dei flussi ematici (sez. 1.2) ed elencando brevemente la metodologia delle tecniche numeriche. Nell'appendice A vengono mostrati due semplici modelli lineari per la descrizione del flusso ancora oggi utilizzati per la definizione delle condizioni al contorno nelle simulazioni CFD. Successivamente vengono forniti dei cenni sull'istologia dei vasi (Cap. 2) e sulle proprietà meccaniche dei tessuti (sez. 2.1 e 2.5) necessari per la comprensione delle variazioni istologiche a cui sono soggette le pareti dei vasi durante l'evoluzione della patologia. Le diverse categorizzazioni degli aneurismi intracranici vengono elencate ed associate ai rischi clinici ed alle caratteristiche del flusso intra-aneurismatico nel Cap. 3. Nei Cap. 4, 5 e 6 vengono elencati i fattori di rischio e i processi biologici collegati ad ognuna delle fasi della patologia, insieme alle teorie dominanti riguardanti il ruolo del flusso emodinamico e delle sue caratteristiche ritenute di nota. Infine per ogni teoria vengono presentati i risultati di alcuni studi tratti dalla letteratura. Nel Cap. (7) vengono elencati i risultati tratti dalla revisione della letteratura, ipotizzando possibili direzioni future nello studio degli aneurismi cerebrali.

1.1 | **TECNICHE DI *IMAGING***

Lo sviluppo e la diffusione delle tecniche mediche di *imaging* ha portato, grazie al miglioramento di risoluzione delle immagini e ad una migliore accuratezza delle strumentazioni, ad un aumento del numero di diagnosi di malattie cerebrovascolari e aneurismi intracranici[19]. Le principali tecniche impiegate nell'acquisizione di immagini e modelli degli aneurismi cerebrali sono l'angiografia a sottrazione digitale (DSA), la tomografia computazionale a fase di contrasto (CTA), la risonanza magnetica a fase di contrasto (MRA) e l'angiografia rotazionale 3D (3DRA). Ad oggi le tecniche 3DRA rappresentano lo stato dell'arte, permettendo di rilevare strutture di dimensioni <1 mm su vasi con geometrie complesse e di distinguere le strutture peri-vascolari come ossa e tessuti connettivi[20, 21]. L'utilizzo dell'angiografia rotazionale 3D è limitata dall'impossibilità di misurare il campo di velocità del fluido e dall'invasività rispetto ad altri metodi: è richiesto l'iniezione di un mezzo di contrasto in quantità rilevanti (18-24 ml) e di tempi di esposizione lunghi (6-8 s) esponendo il paziente a raggi X e dosi di radiazioni più alte rispetto ad altre tecniche [22]. La risonanza magnetica a fase di contrasto e l'angiografia CT sono le tecniche maggiormente utilizzate nella diagnosi di aneurismi intracranici, col pregio di avere un basso costo economico ed una bassa invasività[22, 23]: tramite CTA e MRA vengono rilevati rispettivamente il 40% ed il 37% degli aneurismi intracranici[12].

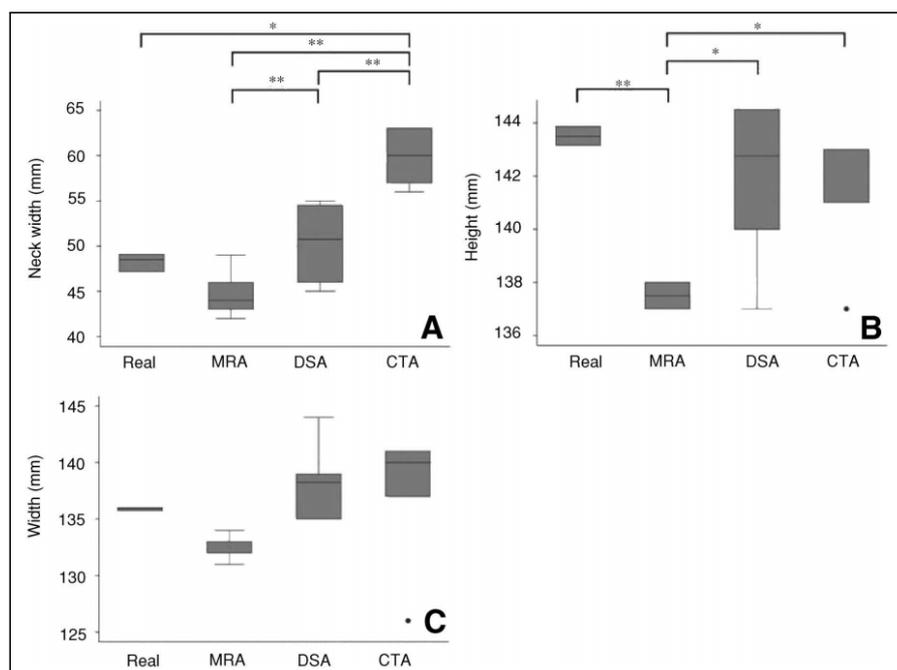


Figura 1.3: Misure effettuate tramite MRA, DSA e CTA su un modello in silicone di un aneurisma intracranio sacciforme. Dimensioni reali medie: Larghezza collo = $4,83 \pm 0,01$ mm, altezza = $14,35 \pm 0,04$ mm, diametro massimo = $13,59 \pm 0,01$ mm. I rettangoli indicano l'intervallo tra il primo ed il terzo quartile, le linee orizzontali i valori mediani. Autori: Takao et al., 2010 [22].

Nonostante la diffusione non sono considerabili metodi affidabili per rilevare strutture di dimensioni ≤ 3 mm. In una recensione della letteratura effettuata da White, Wardlaw e Easton [24] su un campione di 1765 pazienti la sensibilità delle tecniche CT è stata trovata essere del 90% per aneurisma e del 61% per aneurisma di dimensioni ≤ 3 mm a causa della somiglianza tra i valori di intensità del segnale delle strutture ossee peri-vascolari e la fase di contrasto[25]. Analogamente la risonanza magnetica a contrasto di fase ha sensibilità per aneurisma è stimata del 87% per aneurisma e del 38% per aneurismi di dimensioni ≤ 3 mm, inaffidabilità causata dalla diversa qualità del segnale attraverso i tessuti ed in particolare sull'interfaccia sangue-parete[26]. La bassa sensibilità è di rilevante, dato che la molteplicità di aneurismi è considerato un fattore di rischio per la rottura degli aneurismi intracranici[4]. L'accuratezza delle tecniche MRA, CTA e 3DRA è stata confrontata da Takao et al. [22] comparando le misure effettuate dalle tecniche DSA, CTA, MRA su un modello in silicone di un aneurisma intracranico sacciforme con geometria idealizzata e sottoposto ad un flusso in ingresso fisiologicamente realistico (BPM 60 battiti/min, pressione 120/80 mmHg). I risultati, riportati in Fig. 1.3, confermano la precisione delle tecniche angiografiche. Va notato che nonostante l'accuratezza l'angiografia a sottrazione digitale richiede la presenza di un tecnico specializzato, limitandone l'applicabilità[27]. Nonostante la misura sottostimata delle tecniche MRA

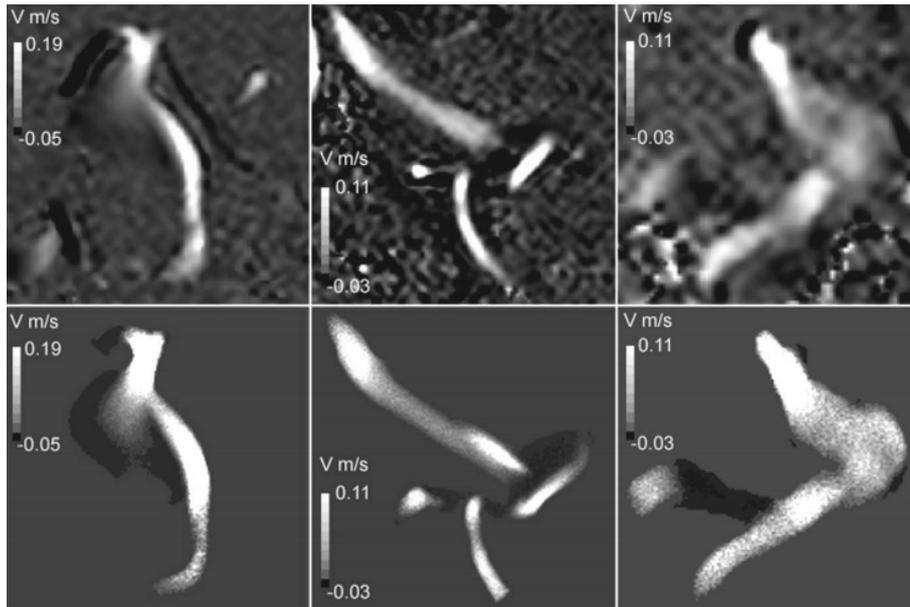


Figura 1.4: Confronto tra i campi di velocità bidimensionali misurati tramite MRA e CFD su 3 diverse sezioni di spessore 5 mm di un aneurisma dell'arteria basilare. Riga superiore, risultati della velocimetria MRA. Riga inferiore, media su spessore di 5 mm dei risultati della simulazione CFD. Autori: *Rayz et al.*, 2008 [28].

(mostrata in Fig. 1.3) la risonanza magnetica si distingue per la possibilità di misurare i campi di velocità *in vivo*, i cui valori ottenibili sono stati confrontati con i risultati delle tecniche CFD[28, 29]. In entrambi gli studi [28] e [29] sono state rispettate le metodologie comuni utilizzate nelle simulazioni CFD per flussi ematici in aneurismi con geometrie specifiche del paziente utilizzando l'approssimazione di parete rigida e flussi di ingresso misurati *in vivo* (si veda la sez. 1.2). È riscontrabile una forte correlazione tra i campi di velocità misurati e quelli simulati tramite CFD[29]: tuttavia causa della minor risoluzione della risonanza magnetica rispetto alle simulazioni CFD nella analisi *in vivo* le velocità di picco risultano minori[28]. I *pattern* relativi alle caratteristiche fluidodinamiche qualitative di interesse come zone di ricircolo, di stagnazione e direzione dei getti di entrata sono simili tra le misurazioni MRA e le analisi CFD. In Fig. 1.4 sono riportati i campi di velocità all'interno di un aneurisma dell'arteria basale ottenuti da Isoda et al. [29]. Si noti la somiglianza nei *pattern* del campo di velocità. È stata riscontrata una minore correlazione per quanto riguarda la posizione delle aree e la magnitudine delle zone ad alti WWS ed OSI[28]. Ciò può essere dovuto alla propagazione degli errori generata dall'operazione di derivazione necessaria per il calcolo dei WWS e dell'indice OSI[28]. Il sostanziale accordo tra la misurazione *in vivo* delle caratteristiche del flusso e le simulazioni CFD convalida l'utilizzo delle tecniche di *imaging* per l'analisi della situazione clinica dei pazienti ed eventualmente aiutare la pianificazione del percorso clinico.

1.2 | FLUIDODINAMICA COMPUTAZIONALE

Il flusso ematico ha un ruolo fondamentale nell'iniziazione e nella progressione di malattie cardiovascolari come trombosi e aterosclerosi ed è generalmente accettato che il flusso sanguigno sia un fattore chiave nella storia clinica degli aneurismi. Parametri generalmente associati con le malattie del sistema vascolare sono gli sforzi di taglio a parete (WWS), il gradiente degli sforzi di taglio a parete (WWSG), l'indice di oscillazione del flusso (OSI), e negli aneurismi saccolari il numero di vortici intra-aneurismali (NV) e l'area d'impatto dei flussi sulle pareti (*impingment size*). Una migliore comprensione dei flussi interessati possa portare a miglioramenti nelle scelte cliniche riguardanti trattamenti delle malattie cardiovascolari. Come riportato in sez. 1.1 la misurazione delle grandezze fluidodinamiche *in vivo* tramite angiografia a risonanza magnetica (MRA) ha risoluzione ed accuratezza limitate che non permettono di descrivere in campi di velocità e le grandezze emodinamiche a livello locale[1, 21, 30]. Per questo motivo sono stati sviluppati diversi modelli per descrivere i flussi ematici nelle arterie e nelle strutture patologiche del sistema vascolare. I modelli possono essere in analitici e numerici. I modelli analitici possono essere risolti analiticamente ma sono limitati da geometrie fortemente idealizzate come tubature cilindriche lisce rettilinee o curve. L'applicabilità di questi modelli risulta limitata ad un ristretto numero di casi come arterie di grossi diametri e con lunghi segmenti rettilinei[31, 32]. Per non appesantire eccessivamente il testo nell'Appendice A vengono sviluppati e delineati due semplici modelli lineari descrittivi del flusso di un fluido in una tubatura cilindrica: il flusso di Hagen-Poiseuille per un fluido a gradiente di pressione costante ed il flusso di Womersley per un fluido soggetto a gradiente oscillatorio (sez. A.1). I modelli numerici sono stati introdotti per la risoluzione di problemi troppo complessi per essere risolti analiticamente[21]. Inizialmente limitati a geometrie bidimensionali ed idealizzate[33], allo stato attuale vengono applicati a geometrie specifiche per paziente con l'obiettivo di poter migliorare il trattamento cercando di predire lo sviluppo della patologia. L'affidabilità delle tecniche CFD è stata più volte dimostrata tramite il confronto con misuramenti *in vivo* della velocità intra-aneurismatica o comparando il risultato delle simulazioni CFD con il campo di velocità misurato tramite velocimetria ad immagini PIV di flussi all'interno di stampi in materiali elastomeri utilizzati per replicare la geometria dell'aneurisma. Gli studi presenti in letteratura hanno riscontrato un accordo tra i risultati ottenuti tramite metodi PIV e CFD, salvo una sovrastima della velocità dei flussi nelle simulazioni CFD, possibilmente dovute alla condizione di parete rigida[34, 35]. Sono presenti in letteratura articoli riguardanti le metodologie per la simulazione numerica del flusso intra-aneurismatico e peri-aneurismatico[36, 37]. Il procedimento è divisibile in 3 fasi: 1) acquisizione del-

la superficie tramite tecniche di *imaging*; 2) definizione delle condizioni al contorno e delle caratteristiche fisiche dei tessuti; 3) simulazione numerica. Durante la prima fase viene ottenuta un'immagine segmentata dell'aneurisma dalla quale viene estratta una geometria 3D tramite tassellazione di poliedri, generalmente tetraedi[38–41], con una risoluzione generalmente dell'ordine di 10^{-3} cm[40]. Sono utilizzate ricostruzioni alternative tramite esaedri[42]. Va notato come le tecniche di *imaging* non permettano di rilevare con accuratezza lo spessore delle pareti[37], che vengono considerate di spessore costante[43], non permettendo di calcolare la tensione delle pareti lungo l'intero spessore del vaso. La geometria ottenuta presenta delle imperfezioni sulla superficie a causa dei limiti delle tecniche di *imaging* e necessita di essere lisciata[42]. L'operazione di regolarizzazione della superficie è risaputa essere influente sui risultati delle simulazioni e di poterne potenzialmente ridurre l'affidabilità data la forte dipendenza tra flusso aneurismatico e geometria del vaso[34]. In seguito devono essere definite le caratteristiche fisiche dei tessuti e del sangue. I vasi sanguigni sono altamente anisotropici con un comportamento viscoelastico e sono stati sviluppati diversi modelli per descriverne il comportamento (si veda la sezione 2.1). Nelle simulazioni CFD vengono spesso trascurati gli effetti dell'elasticità delle arterie e le pareti sono considerate rigide per ridurre il costo computazionale[39, 40, 42]. Nonostante le pareti delle arterie cerebrali sia maggiore rispetto ad altri vasi sanguigni[44] l'effetto dell'elasticità delle pareti può essere significativo, e simulazioni effettuate con l'ipotesi di rigidità dei vasi possono sovrastimare i WWS fino al 40-50%[21, 37] ed alterarne la distribuzione sulla parete dell'aneurisma[45]. Inoltre, per definizione, gli effetti di spostamento e di deformazione elastica vengono totalmente trascurati. Nelle simulazioni in cui viene considerata l'elasticità delle pareti viene generalmente applicata un'equazione costitutiva linearmente elastica più facilmente implementabile[45]. Per quanto riguarda il sangue possono essere fatte delle simili considerazioni. A causa della presenza dei globuli rossi la viscosità del sangue è dipendente dagli sforzi di taglio nel fluido (si veda la sez. 2.1.2). La relazione che lega tensioni e viscosità è non lineare e complessa, e sono state formulate equazioni semi-empiriche per descriverla. Gli effetti di una viscosità dipendente dalle tensioni sul flusso peri-aneurismatico ed intra-aneurismatico sono considerati trascurabili ed è comune approssimare il sangue come un fluido newtoniano incompressibile[41, 42, 46] con densità dell'ordine di 1000 kg/m^3 e viscosità cinematica dell'ordine di $4.0 \times 10^{-3} \text{ N m}^2$ [35, 39, 41, 42, 45–47]. Definite le caratteristiche fisiche vengono fissate le condizioni al contorno di ingresso e di uscita, ossia viene definito il profilo di velocità e la forma d'onda (entrambi variabili nel tempo) dei flussi entranti ed uscenti dal segmento arterioso in esame. Le simulazioni CFD sono sensibili alle condizioni di ingresso ed uscita del flusso ed in particolare il flusso intra-aneurismatico è dipendente dalla velocità e dalla direzione

del getto d'ingresso[28, 48, 49] e la soluzione ideale sarebbe l'utilizzo di un profilo di velocità e di una forma d'onda specifica del paziente. Il profilo di velocità *in vivo* può essere ottenute tramite MRA, scanner Doppler ad ultrasuoni o velocimetria laser doppler (LDV) [39, 42, 47, 50]. Quando ciò non è possibile vengono utilizzati dati forniti dalla letteratura medica[40] oppure un generico profilo di Womersley[42, 45] (si veda la sezione A.1). Va notato che nonostante il flusso in ingresso sia non stazionario Xiang et al. [39] non abbiano rilevato differenze statisticamente significative nelle caratteristiche emodinamiche del flusso nelle simulazioni effettuate con una forma d'onda in ingresso rilevato *in vivo* ed un flusso stazionario. Questa proprietà potrebbe essere sfruttata in futuro per utilizzare modelli CFD a basso costo computazionale per una valutazione clinica immediata degli aneurismi intracranici. Il segmento del sistema vascolare ottenuto viene quindi simulato tramite soluzione numerica delle equazioni di Navier-Stokes(NS) per fluidi Newtoniani incompressibili. Dettagli accurati sulle metodologie e sugli algoritmi utilizzati sono disponibili nella letteratura. È da notare come nelle simulazioni il fluido sia generalmente considerato laminare[51] nonostante il flusso intra-aneurismatico possa entrare in transizione per valori di $Re \simeq 500$ [52]. Le equazioni di NS vengono risolte su ogni elemento della mesh in intervalli di tempo detti *time steps* e ripetute per più cicli cardiaci per assicurare la stabilità delle soluzioni ottenute[41, 42]. L'accuratezza della simulazione è direttamente correlato alla densità della mesh e alla brevità dei time steps. Ottenuto il campo di velocità nella zona peri-aneurismatica e intra-aneurismatica possono essere calcolate le grandezze emodinamiche caratterizzanti del flusso, tra le quali i WWS, il WWSG, l'area di impatto dei getti, l'OSI, il GON, *etc.* L'attuale tendenza nelle simulazioni CFD è un'incremento della fittezza della mesh ed un accorciamento dei time steps per incrementare l'affidabilità delle simulazioni resa possibile dall'aumento delle capacità computazionali. L'accuratezza è incrementata dalla diffusione dell'utilizzo di tecniche Fluid-Structure Interaction (FSI) che considerano l'elasticità delle pareti e le interazioni con il fluido[45]. Possono inoltre venire considerati gli effetti delle strutture peri-aneurismatiche (ossa, cartilagini, tessuti connettivi, *etc.*) sulle pareti dell'aneurisma che possono alterare l'emodinamica intra-aneurismatica, la forma e il rischio di rottura dell'aneurisma[5, 49, 53].

2 | ISTOLOGIA DEI VASI

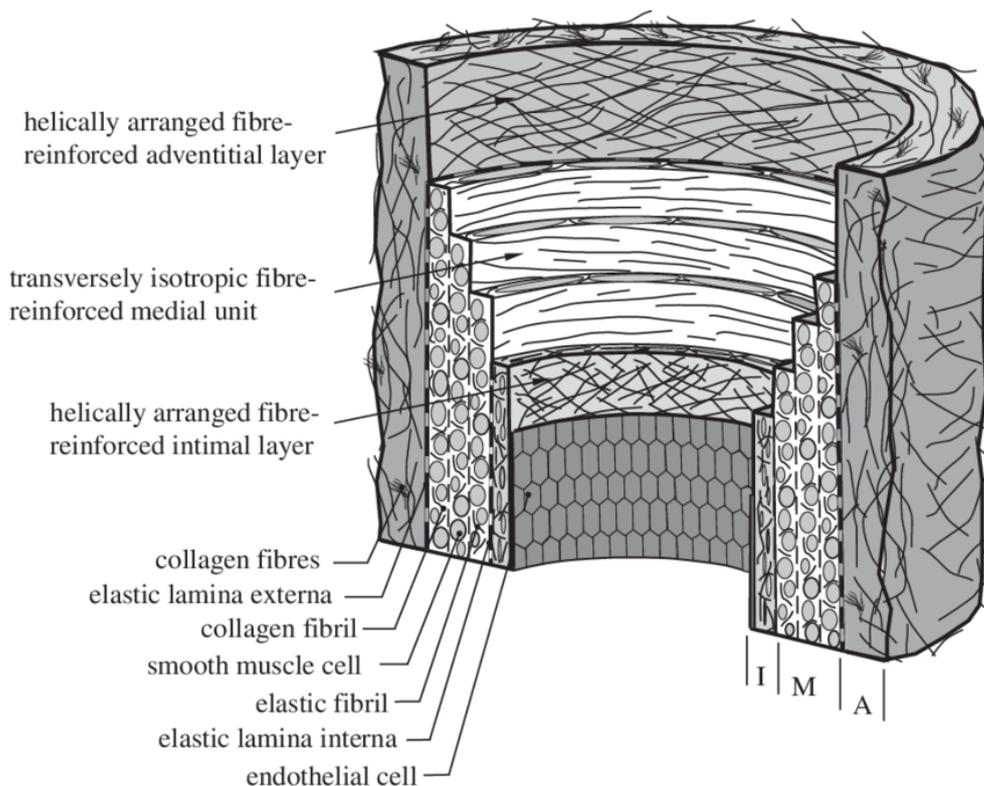


Figura 2.1: Struttura di un vaso arterioso e suddivisione in tunica intima, tunica media e tunica adventitia. Autori: *Ogden e Holzapfel*, 2006 [54].

Durante la storia naturale degli aneurismi intracranici i vasi sono soggetti a cambiamenti istologici (si vedano i Cap. 4 e 5) ed è quindi necessaria la comprensione della struttura interna dei vasi. Ogni vaso sanguigno principale presenta la medesima struttura ma in questa revisione della letteratura verrà posta maggiore attenzione sulla struttura delle arterie data la maggiore incidenza di aneurismi arteriosi. Per quanto riguarda gli aneurismi l'incidenza è stimata essere tra il 2-8% della popolazione generale priva di fattori di rischio[3, 4]. Nakagawa e Hashi hanno riscontrato una percentuale di portatori di aneurismi intracranici del 6, 5% nella fascia di età 39-71 anni[55] contro 39 casi di aneurismi venosi documentati nella letteratura in lingua inglese in un periodo di 22 anni[56]. I vasi sanguigni, ad eccezione dei capillari che presentano solo la tunica intima, sono

composti da tre strati: tunica intima, tunica media, tunica adventitia (o esterna). La struttura e suddivisione in tuniche è riportata in Fig. 2.1. La tunica intima è composta da uno strato interno di cellule endoteliali vascolari (VAC) a contatto con il flusso ematico e costituente una barriera semi-permeabile per lipidi e lipoproteine presenti nel plasma. Il VAC aderisce alla lamina basale, una sottile ($\sim 80\text{nm}$) matrice extracellulare composta da collagene ed enzimi e che lo separa dallo strato subendoteliale composto da collagene, fibre elastiche e tessuti connettivi[57]. Generalmente l'intima delle arterie muscolari, tra cui le arterie intracraniche, consiste solamente di endotelio e lamina basale[57]. La parete endoteliale interna è sensibile a sforzi di taglio generati dal flusso ematico e le cellule endoteliali tendono ad allinearsi agli sforzi di taglio in modo da ridurre il gradiente degli sforzi di taglio tra cellule adiacenti[30]. Questa sensibilità è dovuta alla presenza di numerosi meccanorecettori il cui meccanismo di trasduzione, tutt'ora poco chiaro, coinvolge l'attivazione e l'induzione di canali ionici[58]. Sono presenti in letteratura articoli riguardanti i meccanismi biologici di trasduzione del segnale[59–61] che esulano però dall'obiettivo di questa revisione. È generalmente accettato che questi sistemi biologici di feedback siano importanti per il regolamento delle attività e della struttura delle cellule endoteliali come per esempio la regolazione del diametro delle arterie[62]. In condizioni di flusso non disturbato il VAC esprime geni ateroprotettivi e sopprime geni aterogenici, portando le pareti in una condizione di equilibrio locale[63]: ad oggi flussi ematici disturbati sono considerati uno dei fattori principali di patogenesi per aterosclerosi, aneurismi ed altre malattie cardiovascolari[64, 65]. La tunica media è composta da lamine elastiche, una rete di fibrille elastiche, fasci di fibrille a base di collagene e per la maggior parte da cellule muscolari lisce[57]. Le cellule, rivestite da fibre collaginose e lamine elastiche, sono disposte elicoidalmente lungo il vaso per permettere la contrazione del *lumen* senza alcuna torsione dell'arteria[66]. Le arterie intracraniche presentano una tunica media sottile[44]. È più spessa nelle arterie che nelle vene dove può anche essere assente e contribuisce più degli altri strati alla resistenza meccanica dei vasi[57]. La lamina elastica interna (IEL) ha il ruolo di interfaccia tra intima e media: il sottile spessore ($\sim 3\mu\text{m}$) in congiunzione con la presenza di finestre facilitano i processi metabolici e di diffusione tra le due tuniche[57]. Le arterie intracraniche presentano una IEL più spessa[44], la cui degradazione in seguito a processi infiammatori è associata alla patogenesi degli aneurismi intracranici[21, 47]. Lo strato più esterno, la tunica adventitia, ha composizione e spessore molto variabile tra i diversi vasi, è quasi assente nei vasi intracranici[44] ed è composto da un denso tessuto fibroelastico disposte longitudinalmente nella parte interna della tunica adventitia e radialmente nella parte più esterna[66]. È caratterizzato dalla presenza dei *vasa vasorum*, vasi che trasportano nutrienti agli spessi tessuti arteriosi. Inoltre connette i vasi alle strutture circostanti e facendo ciò stabilizza la parete

vascolare[57]. Le interazioni tra parete vascolare esterna e strutture biologiche circostanti prende, definite con il nome di ambiente peri-aneurismatico (PAE), sono risapute essere di interesse per la crescita e la rottura degli aneurismi intracranici e responsabili di effetti protettivi e di riduzione degli stress emodinamici sulla parate aneurismatica[5, 49].

2.1 | CARATTERISTICHE MECCANICHE DEI TESSUTI E DEL SANGUE

2.1.1 | PARETI VASCOLARI

La risposta meccanica delle arterie può essere divisa in passiva, dovuta alle proprietà dei materiali contenuti nelle tuniche, e attiva, dovuta al tensione vasocostrittrice prodotta dalle cellule muscolari lisce presenti nella tunica media. Di seguito viene considerata la risposta meccanica passiva. Le caratteristiche meccaniche sono dominate dalle fibre di elastina presenti nella lamina elastica interna e dal collagene della tunica media ed adventitia[66] in quanto la resistenza meccanica dell'endotelio è considerata trascurabile[68] e le cellule muscolari lisce non apportano alcun contributo alla resistenza meccanica in quanto la loro distensibilità incrementa all'aumentare dell'attività muscolare[69]. L'elastina costituisce il 40% della massa vascolare asciutta[66], presenta una bassa elasticità ed un'alta deformabilità, ha un comportamento quasi perfettamente elastico fino ad allungamenti del 300% ed i cicli di carico-scarico avvengono su due curve diverse. Il modulo di Young ($E_e \simeq 0,4$ MPa) è stato misurato tramite test uniassiali *in vitro*[68]. La misurazione delle proprietà meccaniche del collagene è stata effettuata tramite prove uniassiali a rottura di tendini, dei quali è il principale componente.

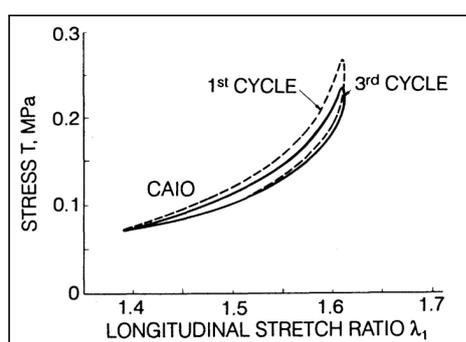


Figura 2.2: Cicli di preconditionamento di un'arteria carotide canina deformata longitudinalmente a 0, 21 cicli/min. Lunghezza *in situ* $L_p=4, 22$ cm. Diametro *in situ* $\phi_p=0, 32$ cm. $\lambda_0 = \frac{L_p}{L_0}=1, 67$. Autori: Fung, 1993 [67].

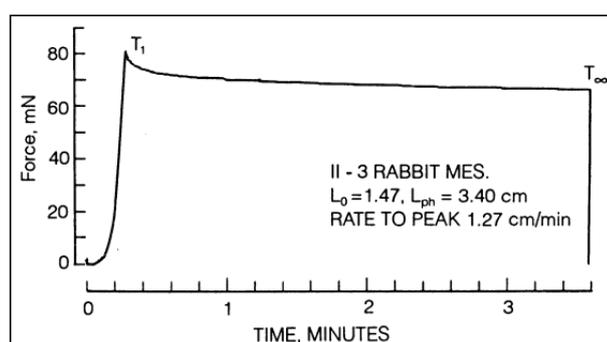


Figura 2.3: Curva di rilassamento del mesentero di un coniglio. Nell'intervallo T_1-T_∞ lo sforzo è mantenuto costante. Ratio di deformazione al picco T_1 : 1, 27 cm min^{-1} . Autori: Fung, 1993 [67].

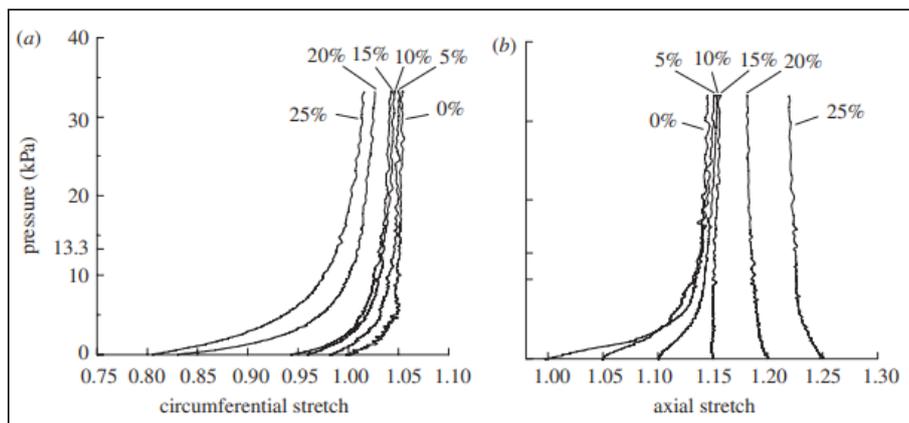


Figura 2.4: Curve di pressione-deformazione riferite ad una arteria carotide interna: in (a) risposta pressione-deformazione circonferenziale al variare della deformazione assiale, in (b) risposta pressione-deformazione assiale al variare della deformazione assiale iniziale. Autori: *Holzapfel e Ogden*, 2010 [70].

Presenta un modulo elastico $E_c \simeq 100-1000$ MPa e rottura a deformazioni del 3-4%[68]. L'intero vaso mostra proprietà altamente anisotropiche e viscoelastiche come creep, rilassamento viscoso (mostrata in Fig. 2.3) ed isteresi (Fig. 2.2)[66]. Ciò è dovuto alla distribuzione non uniforme di elastina e collagene all'interno delle tuniche. Nel subendotelio e nella lamina elastica interna l'elastina è disposta su piani con diversi orientamenti ed il collagene presente nella tunica media e nella tunica adventitia è disposto elicoidalmente[71]. Inoltre nella misurazione delle caratteristiche meccaniche dei vasi deve essere considerato che *in vivo* arterie sono sottoposte ad un carico di trazione costante, detta tensione *in situ*, che ha probabilmente lo scopo di ridurre gli effetti dovuti stress di fatica e ai carichi ciclici[68]. Il modulo elastico tangente longitudinale e radiale è crescente all'aumentare della deformazione (Fig. 2.1)[66]. Questo comportamento può essere spiegato considerando un maggior contributo dell'elastina a basse deformazioni e un progressivo coinvolgimento delle fibre di collagene all'aumentare della tensione [70, 72]. Analisi dei tessuti al microscopio da parte di Finlay, Whittaker e Canham [71] confermano questa ipotesi: alla lunghezza del vaso *in situ* le fibre di collagene sono compattate. Questo risposta meccanica è stata ipotizzata essere un adattamento biologico per proteggere il tessuto vascolare da tensioni eccessive[69]. Sono stati sviluppati svariati modelli per descrivere le caratteristiche meccaniche delle arterie. I modelli viscoelastici sono matematicamente complessi e di difficile implementazione nelle tecniche FIS a causa del costo computazionale[37, 45]. Formulazioni più semplici sfruttano la proprietà di preconditionamento dei vasi. Ripetendo cicli multipli di carico e scarico la risposta meccanica del vaso sanguigno si stabilizza su una curva non lineare con isteresi e ripetibile nel tempo ed il materiale è detto preconditionato (Fig. 2.2)[67, 68]. Il vaso sanguigno così trattato può essere considerato in ordine decrescente di ap-

prossimazione un materiale iperelastico[54], al quale è associata una funzione di densità di energia di deformazione, un materiale pseudoelastico[73], che può essere considerato avere proprietà differenti durante il carico e lo scarico, o linearmente elastico[45].

2.1.2 | SANGUE

Il sangue è costituito da acqua, ioni, lipoproteine, proteine e globuli rossi, che rappresentano il 50% del volume del sangue[1]. Presenta una densità comparabile a quella dell'acqua e approssimabile come compresa tra i 1000 e i 1050 kg m⁻². A causa della presenza di globuli rossi e altri composti in sospensione il sangue, a differenza dell'acqua, dell'acqua non è un fluido newtoniano. La viscosità del fluido è dipendente dalla velocità di taglio $\gamma' = \frac{du}{dy}$ del flusso e dall'ematocrito H che indica la percentuale in volume di globuli rossi all'interno del sangue[67]. La relazione tra forze viscosive e derivata della velocità è dovuta al fatto che i globuli rossi tendono ad aggregarsi in strutture globulari chiamate *robleaux*. All'aumentare di γ' le forze viscosive nel fluido causano la disgregazione di queste strutture ed in seguito la deformazione dei globuli rossi lungo la direzione delle linee di flusso[67], portando all'instaurarsi di una relazione non lineare tra derivata della velocità e viscosità. È da notare come in un tubo cilindrico γ' sia minimo sull'asse del condotto (si vedano le equazioni A.4 e A.11) e che quindi gli effetti non-newtoniani siano più evidenti sull'asse. Esistono formule empiriche che descrivono la viscosità apparente di un fluido non newtoniano, per esempio il modello di Casson[67], valido per valori di H <40%

$$\sqrt{\mu} = \sqrt{\frac{\tau_y}{\gamma'}} + \sqrt{\eta} \quad (2.1)$$

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_y} + \sqrt{\eta\gamma'} \quad (2.2)$$

dove τ_y è la tensione di snervamento, sforzo oltre il quale sangue smette di scorrere[67] ed η è una costante misurata sperimentalmente. Si noti come nonostante la semplicità del modello la viscosità diverge per $\gamma' \rightarrow 0$. E' stato proposto il modello modificato di Casson[74].

$$\mu = \left[\sqrt{\tau_y \left(\frac{1 - e^{-m\gamma'}}{\gamma'} \right)} - \sqrt{\mu_\infty} \right]^2 \quad (2.3)$$

Un'alternativa è la legge di Ostwald de Waele[75]:

$$mu = k\gamma'^{n-1} \quad (2.4)$$

dove k ed n sono costanti misurate sperimentalmente e n descrive il comportamento del fluido alla variazione di $\dot{\gamma}$. È utilizzato anche il metodo di Carreau, che descrive il comportamento di fluidi soggetti ad assottigliamento di taglio[75]:

$$\mu = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty}) \left[1 + (\lambda \dot{\gamma})^2 \right]^{\frac{n-1}{2}} \quad (2.5)$$

dove λ ed n sono costanti misurate sperimentalmente. μ_{∞} è considerabile come la viscosità newtoniana ed è il limite inferiore della funzione 2.5, mentre μ_0 ne rappresenta il limite superiore[75]. Suzuki et al. [74] hanno confrontato la viscosità misurata tramite reometro in uomo ed una donna (valore dell’ematocrito H rispettivamente di 46,7% e 35,6%, valori di τ_y 0,0177 Pa e 0,00768 Pa) con il modello modificato di Casson (Fig. 2.5) riscontrando un ottimo accordo con in valori misurati *in vivo*.

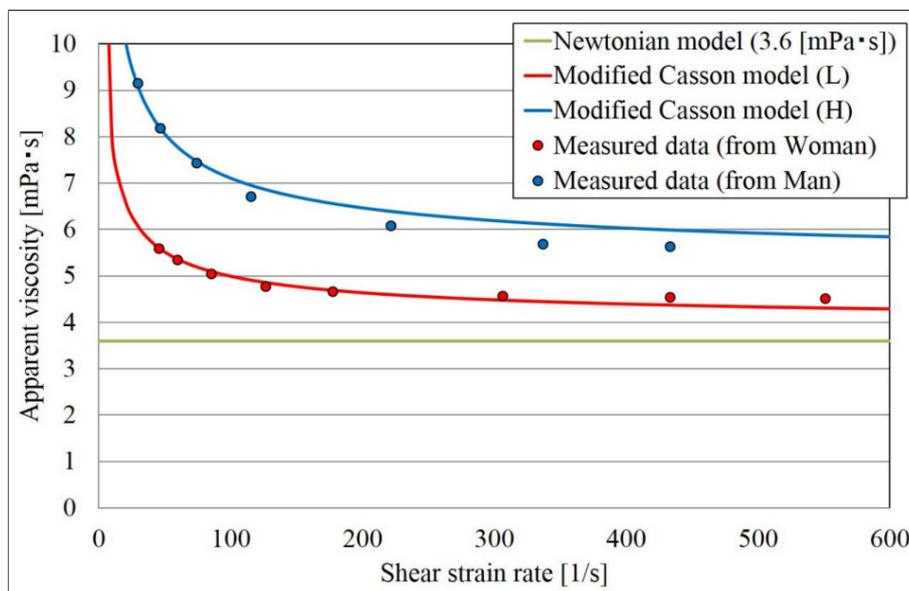


Figura 2.5: Viscosità prevista dal modello modificato di Casson tramite due set di costanti τ_y e μ_{∞} confrontato con la viscosità misurata in un uomo (in blu) ed una donna(in rosso). Si noti il fatto che la viscosità newtoniana sottostimi la viscosità del fluido. Autori: Suzuki et al., 2017 [74].

3 | GEOMETRIA E CLASSIFICAZIONE DEGLI ANEURISMI

La classificazione degli aneurismi è basata su determinate caratteristiche ritenute di interesse clinico e fluidodinamico. Il criterio può essere geometrico e porta ad una suddivisione per forma e dimensione. La classificazione per forma divide gli aneurismi in due categorie: fusiformi e sacciformi (o sacculari). Gli aneurismi fusiformi presentano una forma cilindrica con un aumento della circonferenza del vaso nella sezione centrale, mentre gli aneurismi sacciformi, che rappresentano la maggior parte degli aneurismi cerebrali[13], sono caratterizzati da una crescita dei tessuti attorno ad un punto di biforcazione di un vaso o di un segmento con alta curvatura[7, 76]. Nella Figura 3.1 è mostrata la suddivisione interna di un aneurisma sacciforme e del vaso circostante: il corpo principale dell'aneurisma termina in una cupola ed è collegato all'arteria parente tramite il collo, che si interfaccia sull'*ostium* (dal latino: porta, ingresso) ovvero la superficie dell'arteria madre dalla quale si è sviluppato il sacco aneurismatico[40]. Di seguito vengono approfondite solamente le caratteristiche degli aneurismi cerebrali sacculari per i quali la letteratura risulta molto più estesa. Un'ulteriore classificazione con criterio geometrico è quella per dimensione assoluta, considerata essere un fattore di rischio per crescita e rottura[7, 12, 41, 53, 77]. Ad oggi la dimensione è uno dei fattori principali per quanto riguarda scelte cliniche: linee guida basate su studi con *follow-up* di lungo periodo prescrivono il trattamento dell'aneurisma per dimensioni $>7-10$ mm[12, 14, 78]. Nonostante ciò sono stati pubblicati studi che mettono in discussione la correlazione tra dimensioni e rischio di rottura[7, 38, 39]. Va notato che in letteratura la dimensione sia intercambiabilmente definita come una metrica geometrica o morfologica. Un ulteriore criterio di classificazione è secondo le caratteristiche morfologiche degli aneurismi tramite parametri numerici di interesse medico e influenzanti le caratteristiche del flusso. Una delle metriche morfologiche di maggior rilevanza è l'Aspect Ratio (AR), definito come il

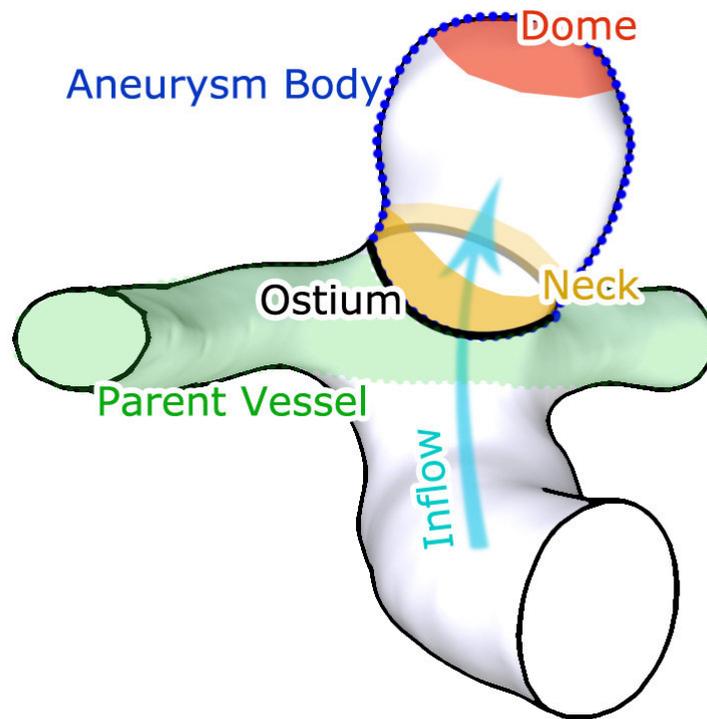


Figura 3.1: Struttura di un aneurisma saccolare intracranico: il sacco aneurismatico è collegato all'arteria parente sul piano dell'*ostium*, attraverso il quale il flusso di ingresso fluisce nel volume intra-aneurismatico. Autori: Neugebauer et al., 2010 [79].

rapporto $AR = \frac{AD}{NW}$ tra la distanza collo-cupola dell'aneurisma e lo spessore del collo dell'aneurisma nella sezione in cui questo è maggiore. Alti valori dell'AR sono associati ad un più alto rischio di crescita[41] degli aneurismi e valori di $AR > 1,6$ sono stati associati ad una più alta probabilità di rottura[38, 42] anche considerando le differenze nei rischi di rottura dovuti a forma e posizione degli aneurismi[53]. Inoltre negli aneurismi intracranici con un basso AR la velocità intra-aneurismatica non ha differenze significative con quella dell'arteria parente[42] e i WWS mostrano una correlazione inversa con l'aumento dell'Aspect Ratio[42]. Sono stati definiti altri parametri morfologici ritenuti di rilevanza. Di seguito ne vengono elencati alcuni ritenuti di interesse [38, 39]:

Indice di ondulazione (UI): quantifica le irregolarità della superficie ed è calcolato come la differenza di volume tra l'aneurisma ed il guscio ottenuto rendendo convessa (ossia ad ondulazione nulla) la superficie esterna dell'aneurisma.

$$UI = V - V_c \quad (3.1)$$

Ellitticità dell'aneurisma (EI): considerabile come una variante 3D dell'AR, è definito come

$$EI = 1 - (18\pi)^{\frac{1}{3}} \frac{V_c^{\frac{2}{3}}}{S_c} \quad (3.2)$$

dove V_c e S_c rappresentano rispettivamente volume e superficie del guscio convesso. L'indice è variabile tra 0 e 1, con il valore di riferimento $EI=0$ ottenuto per un'emisfera.

Non-Sfericità (NSI): considerabile come un aggregato dell'UI e dell'EI in quanto è definito tramite volume e superficie propria dell'aneurisma.

$$NSI = 1 - (18\pi)^{\frac{1}{3}} \frac{V_c^{\frac{2}{3}}}{S} \quad (3.3)$$

Conicità della parete (CP): misura la posizione della più grossa protuberanza presente sulla parete. È definita come

$$CP = 0,5 - \frac{H_b}{H} \quad (3.4)$$

con H_b la distanza della sezione trasversale a sezione maggiore dal collo dell'aneurisma e H la distanza tra collo e cupola dell'aneurisma.

Effetti di collo di bottiglia (BF): Misura le dimensioni del collo dell'aneurisma in relazione alla sua dimensione massima. Piccole dimensioni del collo possono causare flussi disturbati. È definito come

$$BF = \frac{D_{max}}{D_{neck}} \quad (3.5)$$

dove D_{max} è il diametro massimo dell'aneurisma e D_{neck} è il diametro nel piano del collo. Sono state misurate correlazioni statistiche tra rischio di rottura e di crescita con alti valori degli indici UI, AR, EI, NSI; ciò può possibilmente indicare una dipendenza dei meccanismi di rottura dall'irregolarità della struttura dell'aneurisma[38]. Varble et al. [41] hanno riscontrato una correlazione tra UI e crescita degli aneurismi intracranici. Inoltre alti valori di SR, AR, EI e UI sono correlati a flussi con bassi WWS ed alti OSI[39]. Xiang et al. [39] hanno ottenuto un modello per discriminare le possibilità di rottura in base ai parametri morfologici

$$Odd_M = e^{1,09SR-2,99}$$

dove SR è il Size Ratio, parametro fortemente correlato con la rottura degli IA. Secondo il modello per ogni incremento di un'unità del valore di SR il rischio di rottura aumenta di 2,96 volte[39]. Un incremento del SR è associato ad un aumento della complessità del flusso e del numero di vortici (NV)[39] ed è considerato come parametro indipendente è particolarmente utile per quantificare il rischio di rottura grazie a quanto semplicemente

può essere calcolato. Il SR è definito

$$SR = \frac{H_{max}}{D_{arteria}}$$

con H_{max} la distanza massima tra cupola e collo dell'aneurisma e $D_{arteria}$ è il diametro dell'arteria parente. In Fig. 3.2 sono riportate delle illustrazioni relative ad alcuni dei parametri morfologici appena indicati. Un ultimo criterio di classificazione degli aneurismi intracranici è quello per posizione. Le arterie cerebrali presentano differenti incidenze e rischi di rottura. In uno studio sulla popolazione affetta da IA pubblicato dall'UCASJI[10] su un campione di 6697 aneurismi intracranici il 34% degli aneurismi erano stati diagnosticati nella arteria carotide interna ed il 36% nella arteria cerebrale media. Inoltre le arterie comunicanti anteriori e posteriori sono state rilevate essere le più predisposte alla rottura[10], e l'arteria carotide interna, l'arteria comunicante posteriore e l'arteria cerebrale media i più comuni siti di formazione[3, 12, 14].

Shape Index	Low	Medium	High
Undulation index (UI)			
Aspect ratio (AR)			
Ellipticity index (EI)			
Non-sphericity index (NSI)			
Conicity parameter (CP)			
Bottleneck factor (BF)			

Figura 3.2: Illustrazioni relative a vari indici morfologici. Autori: *Raghavan, Ma e Harbaugh*, 2005 [38].

4 | PATOGENESI

La maggior parte degli aneurismi intracranici è diagnosticata solamente in seguito a rottura[4, 8, 9] o incidentalmente durante esami di routine[10] e raramente si assiste alla formazione di nuovi aneurismi. L'indagine sulla patogenesi è quindi limitata a modelli *in vitro*, induzione su cavie animali, modelli digitali tramite ripristino della geometria dell'arteria parente ad uno stato pre-patologico (la cui affidabilità è però dubbia data la difficoltà nel ricostruire fedelmente la geometria del vaso[43, 81]) e in rari casi allo studio del flusso in segmenti

arteriosi sani che hanno in seguito sviluppato aneurismi rilevati durante esami di *follow-up*. Sono noti diversi fattori di rischio per lo sviluppo come ipertensione, familiarità, fumo e sesso femminile[12]. La formazione di aneurismi è associata ad un processo di rimodellamento distruttivo del vaso mediato da una risposta infiammatoria in seguito a condizioni di flusso disturbate. La teoria dominante riguardate l'iniziazione degli IA prevede il danneggiamento dell'endotelio a causa di alti sforzi di taglio a parete e alti gradienti di sforzi di taglio[82] con conseguente infiltrazione nella parete di cellule associate ad una risposta infiammatoria (mostrate in Fig. 4.1) come monociti, macrofagi e linfociti con secrezione di enzimi come elastasi e metalloproteasi[21, 82–84]. Il processo di rimodellamento è caratterizzato da una diminuzione della resistenza tensionale della parete[13] dovuta all'iperplasia dell'endotelio[1], dalla degradazione della lamina elastica interna e riduzione del contenuto di elastina[84], assottigliamento ed eventuale perdita della tunica media, degradazione della matrice extracellulare mediata dalla produzione di metalloproteasi e migrazione delle cellule muscolari lisce sull'endotelio, caratteristiche che costituiscono l'istologia comune delle pareti aneurismatiche[76, 82, 84].

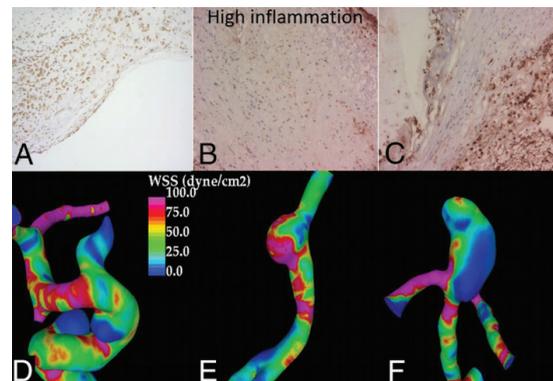


Figura 4.1: A–F: 3 aneurismi intracranici i cui WWS medi sull'intera superficie sono $>1,8$ Pa. Ad alti sforzi di taglio a parete è associata una risposta infiammatoria ed un'inclusione di cellule associate ad una risposta infiammatoria (in marrone). Autori: *Cebral et al.*, 2017 [80].

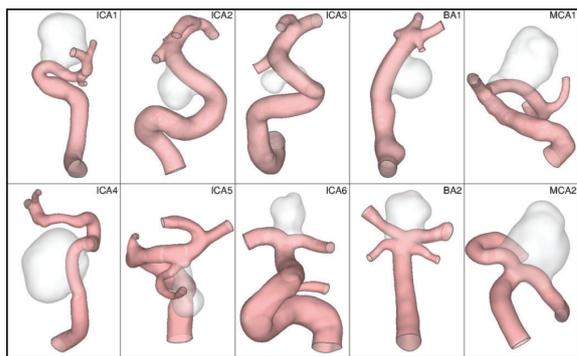


Figura 4.2: Ricostruzione di 8 segmenti arteriosi ad uno stato pre-patologico tramite rimozione digitale degli aneurismi sacculari. Si veda l'Elenco delle abbreviazioni per il significato delle sigle. Autori: Ford *et al.*, 2009 [81].

È accettato che alti sforzi di taglio a parete ed alti gradiente degli sforzi di taglio a parete siano le caratteristiche del flusso responsabili dell'innesco del processo di rimodellamento. Ciò è in accordo con il fatto che gli aneurismi cerebrali sono prevalentemente collocati nelle intersezioni tra diversi segmenti arteriosi, dove si ha una concentrazione degli sforzi [15, 82]. I modelli animali ricreano le condizioni associate con la formazione di aneurismi per indurire la patogenesi tramite l'iniezione di elastasi [83, 85], l'induzione di ipertensione per via farmacologica [83] e il disturbo del flusso ematico tramite ligatura dei vasi [47, 86] o formazione di nuove biforcazioni arteriose per via chirurgica [86]. Analisi istologiche e chimiche degli aneurismi così formati [47, 83] sono in accordo con la struttura delle pareti aneurismatiche umane [76]. Inoltre le simulazioni CFD sui vasi trattati riportano consistentemente zone ad elevati WWS ed elevati WWSG coincidenti con i segmenti arteriosi soggetti a rimodellamento distruttivo [86] e, in seguito, alla formazione di aneurismi [47]. Nell'ambito dei modelli animali Metaxa *et al.* [47] hanno indotto un processo di rimodellamento distruttivo tramite ligatura bilaterale dell'arteria carotide comune di 11 conigli, sacrificati in seguito dopo 5 giorni e 6 mesi. Nel gruppo sacrificato dopo 5 giorni sono stati riscontrati una degradazione parziale o totale della lamina elastica interna e della tunica media mentre nel gruppo sacrificato dopo 6 mesi è stata rilevata la formazione di un aneurisma sacculare nella zona di flusso accelerato prossima alla zona di impatto del getto ematico all'intersezione dei segmenti arteriosi. Le aree soggette a degradazione della lamina elastica interna sono state comparate con i risultati di simulazioni CFD del segmento arterioso pre e post-ligatura riscontrando una degradazione totale dell'IEL per $WWS=122$ Pa e per $WWSG=530$ Pa mm^{-1} , in accordo con la teoria dominante per la formazione degli aneurismi intracranici. Evidenze contrarie sono state riscontrate da Ford *et al.* [81] che hanno proposto una tecnica per il ripristino della geometria di un vaso arterioso ad uno stato pre-patologico (Fig. 4.2). Le zone di formazione degli aneurismi non sono state consistentemente associate ad alcuna grandezza fluidodinamica. In 5 su 8 casi è stata rilevata una modesta correlazione con il numero del gradiente di oscillazione (GON), che risultano uniformemente distribuiti lungo l'intera superficie aneurismatica, suggerendo la possibilità che il GON possa essere correlato alla patogenesi degli aneurismi intracranici. Tuttavia per ammissione degli autori non è confermato che la geometria ricostruita

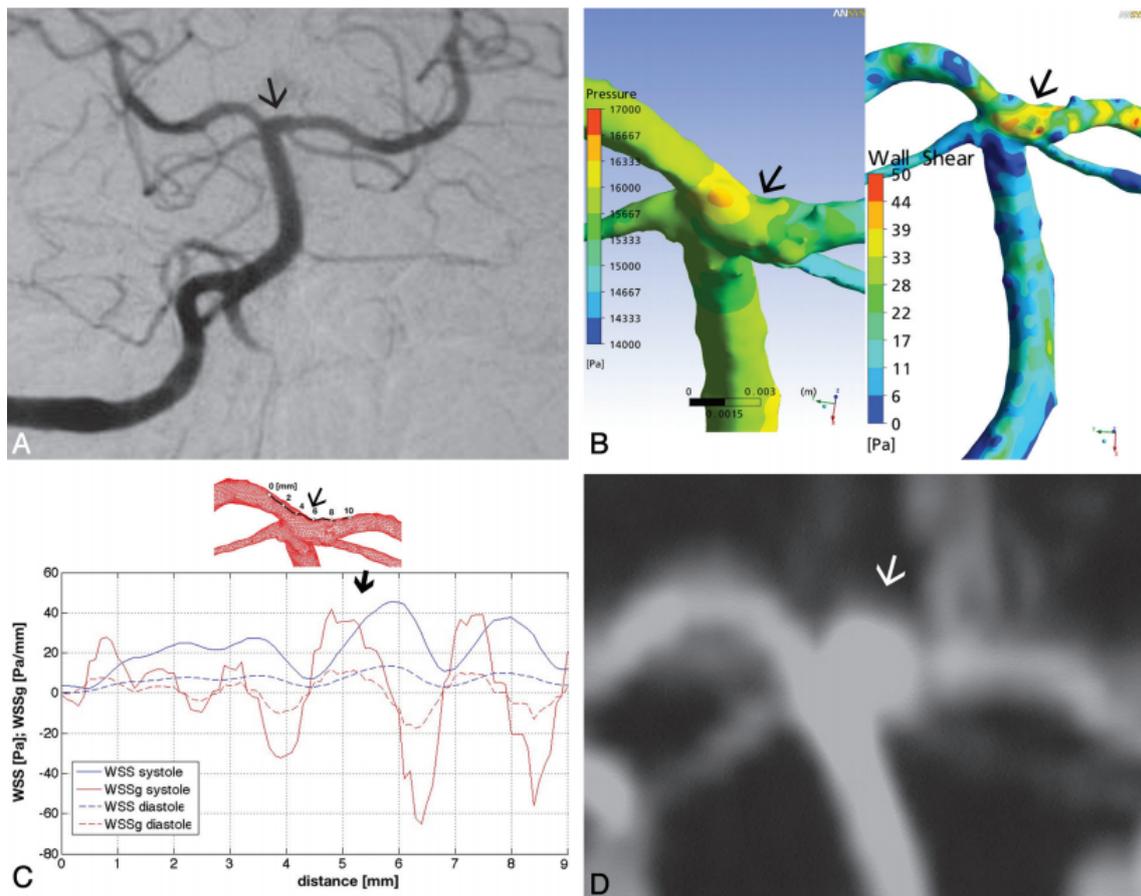


Figura 4.3: A: Immagine DSA di una arteria carotide interna destra (RICA). Indicato dalla freccia il futuro sito di formazione di un IA; B: Distribuzione di pressione e gradienti di sforzo di taglio nel sito di sviluppo di un aneurisma sacciforme; C: Distribuzione lungo la parete (a partire da un punto 0 arbitrario) degli sforzi di taglio a parete (WWS) e dei gradienti spaziali degli sforzi di taglio a parete (WWSG). Indicato dalla freccia il picco maggiore nel punto 5; D: Immagine CTA dell'aneurisma sacculare in seguito sviluppatosi tra i punti 7-8. Autori: *Kulcsa et al.*, 2011 [87].

rispecchi la reale condizione pre-patologica, limitando l'affidabilità della tecnica. Raramente si assiste alla formazione di aneurismi *de novo* rilevati durante esami di *follow up*. In queste situazioni è possibile analizzare il segmento nel reale stato pre-patologico e rilevarne le condizioni di flusso. Kulcsa et al. [87] hanno effettuato simulazioni CFD su segmenti arteriosi di 3 pazienti che hanno in seguito sviluppato aneurismi intracranici sacculari. Lo sviluppo di aneurismi intracranici è stato correlato con livelli di WWS medi (rispettivamente per i 3 pazienti: 7 Pa; 9,5 Pa e 14 Pa) maggiori del valore fisiologico (~2 Pa) e valori di picco >40 Pa nelle zone prossime al sito del collo del futuro aneurisma. Gli sforzi di taglio a parete sono stati misurati essere in media 5 volte più alte del valore medio nell'arteria parente e le aree dei picchi (si veda la Fig. 4.3 per una correlazione tra distribuzione degli sforzi sulla parete e siti di formazione degli aneurismi per uno dei 3 pazienti) di WWS e WWSG corrispondono alle zone di formazione del collo prossimale degli aneurismi in seguito sviluppati.

5 | CRESCITA

La crescita degli aneurismi intracranici è un fenomeno relativamente comune ed è stato stimato su studi sulla popolazione e studi su ampi campioni di pazienti che una percentuale di aneurismi compresa tra il 2, 5% ed il 10% aumenta di dimensioni, con un tasso di crescita medio del 2-3%/anno[77, 88–90]. La progressione degli aneurismi è ritenuta essere collegata ad una risposta infiammatoria dei vasi ed è ipotizzato che coinvolga sia una distensione della parete dovuta alla pressione interna al sacco aneurismatico sia una proliferazione di cellule murali, iperplasia dell'intima e produzione di collagene[13, 15, 21, 82]. Analisi istologiche di aneurismi in crescita hanno evidenziato infiammazione e degradazione delle pareti, formazione di trombi[84] e maggiore accumulo di globuli bianchi neutrofilici rispetto ad aneurismi stabili[91]. I processi biologici alla base della progressione degli aneurismi non sono completamente chiari. È stato ipotizzato il coinvolgimento delle proteine MAP-chinasi[82], attivate in seguito ad una risposta infiammatoria e stress meccanici[13], coinvolte nella produzione, differenziazione e apoptosi delle cellule vascolari[82]. Nonostante meccanismi di innesco e controllo della degradazione del vaso non siano noti, verosimilmente l'infiammazione associata alla patogenesi e gli stress emodinamici potrebbero innescare l'attività delle proteine MAP-chinasi[13]. Il ruolo degli stress emodinamici è generalmente accettato e la complessità del flusso intra-aneurismatico[65], caratteristiche come separazione laminare a parete, numero di vortici interni e impatto di getti d'ingresso e grandezze fluidodinamiche come gli sforzi di taglio e le pressioni a parete, già note per il ruolo nel regolamento dell'attività vascolare, sono considerate coinvolte nella progressione degli aneurismi intracranici. Le due teorie riguardanti il ruolo degli sforzi emodinamici sono la teoria *low flow* (si veda la sez. 5.1) e la teoria *high flow* (si veda la sez. 5.2). Esiste evidenza a supporto di entrambe le teorie. Questa contraddizione può essere spiegata dal fatto che la progressione è un fenomeno relativamente poco studiato in quanto le linee guida mediche consigliano un approccio conservativo e il trattamento chirurgico piuttosto che l'osservazione, specie per aneurismi di dimensioni maggiori di 7-10 mm[12, 78]. Questo avviene per evitare la possibilità di rottura, diminuendo però il numero di campioni analizzabili in studi longitudinali[15,

88, 89] ed introducendo potenziali *bias* di selezione[77]. Inoltre sono state implementate diverse metodologie di analisi (es. analisi *in vitro* su modelli in silicone vs simulazioni CFD)[15] e durante la crescita la geometria del *lumen* può cambiare modificando il flusso intra-aneurismatico[87] ed eventualmente entrare in contatto con strutture biologiche circostanti[49], portando così a risultati contraddittori. Tuttavia è richiesta una migliore comprensione dei meccanismi di crescita per la pianificazione dei trattamenti degli aneurismi cerebrali in quanto la crescita è considerata un fattore di rischio per la rottura[77, 92]. Al fine di prevedere la crescita degli aneurismi sono stati effettuati studi sulla popolazione e sui dati dei pazienti per poter permettere un'analisi multivariabile[88]. Sono stati individuati diversi fattori di rischio come dimensioni iniziali, dimensioni del collo dell'aneurisma, irregolarità di forma dell'aneurisma, età >50 anni, sesso femminile, ipertensione, posizione nella circolazione posteriore del circolo di Willis, precedenti emorragie subaracnoidee e consumo di tabacco[77, 88–90]. Quest'ultimo è considerato l'unico fattore di rischio controllabile dal paziente, con un tasso di crescita del 5, 1%/anno per attuali ed ex fumatori verso un tasso del 1, 5%/anno per pazienti che non hanno mai fumato[90]. È da notare come i fenomeni di crescita e rottura condividano diversi fattori di rischio (si veda il Cap. 6) portando ad ipotizzare una similarità nei meccanismi biologici responsabili della crescita e della rottura del vaso[88]. Varble et al. [41] hanno trovato evidenza a supporto di questa ipotesi. La crescita di IA è stata rilevata essere associata ai *rupture resemblance score* (equazioni 5.4, 5.2, 5.3) che quantificano la somiglianza sotto il profilo morfologico e emodinamico ad aneurismi arrivati in rottura.

$$Odd_M = e^{1,09SR-2,99} \quad (5.1)$$

$$Odd_H = e^{-0,73WWS+2,86OSI-0,12} \quad (5.2)$$

$$Odd_C = e^{0,73SR-0,45WWS+2,19OSI-2,09} \quad (5.3)$$

$$RRS_M = \frac{Odd_M}{1 + Odd_M} \quad (5.4)$$

$$RRS_H = \frac{Odd_H}{1 + Odd_H} \quad (5.5)$$

$$RRS_C = \frac{Odd_C}{1 + Odd_C} \quad (5.6)$$

I parametri indipendenti associati alla crescita sono gli stessi individuati da Xiang et al. [39] per predire il rischio di rottura (SR, WWS ed OSI; per approfondimenti si vedano i Cap. 3 e 6) tramite le equazioni 5.1, 5.2, 5.3. In particolare il punteggio RRS_C , che tiene in considerazione sia le caratteristiche morfologiche e emodinamiche dell'aneurisma è stato fortemente associato alla crescita, indicando che aneurismi con elevato RRS_C richiedano di essere soggetti ad esami di *follow up*.

5.1 | TEORIA *LOW FLOW*

La teoria *low flow* imputa l'innescò della risposta biologica di proliferazione delle cellule murali e degradazione della parete a flussi intra-aneurismatici lenti e a bassi sforzi di taglio a parete. La stagnazione del flusso e $WWS < 2,0$ Pa sono associati all'apoptosi delle cellule endoteliali, produzione di cellule murali[80], alla formazione di trombi dovuta all'accumulo di globuli rossi[50] e ad una risposta infiammatoria della parete[65, 93]. Flussi stagnanti sono rilevati alla cupola degli aneurismi[65], dove si concentra la crescita e la rottura della maggior parte degli aneurismi[44]. Tuttavia bassi WWS sono associati alla formazione di placche aterosclerotiche[63, 64], raramente presenti sulle pareti aneurismatiche[84]. Una possibile spiegazione per questa incongruenza è la differente istologia delle pareti aneurismatiche rispetto alle pareti arteriosi in salute[57, 65, 76]. Di seguito vengono riportati alcuni studi presenti in letteratura a supporto della teoria.

Boussel et al. [50] hanno comparato la distribuzione degli sforzi di taglio a parete con le zone di crescita rilevate tramite MRA durante esami di *follow up* (si veda la Fig. 5.1) in un campione di 7 pazienti. Gli sforzi di taglio sono stati calcolati tramite simulazione CFD di un flusso laminare, incomprimibile e newtoniano. La crescita in direzione radiale è stata stimata tramite 1) suddivisione in celle della superficie interna e coregistrazione delle singole celle dei modelli 3D iniziali e ottenuti durante il *follow up*; 2) Calcolo, per ogni cella, della distanza in direzione normale tra la superficie della cella del modello 3D iniziale e il *lumen* del modello 3D di *follow up*. Lo spostamento radiale medio misurato è $0,19 \pm 0,34$ mm, mentre i WWS (mediati per l'intero ciclo cardiaco) associati a

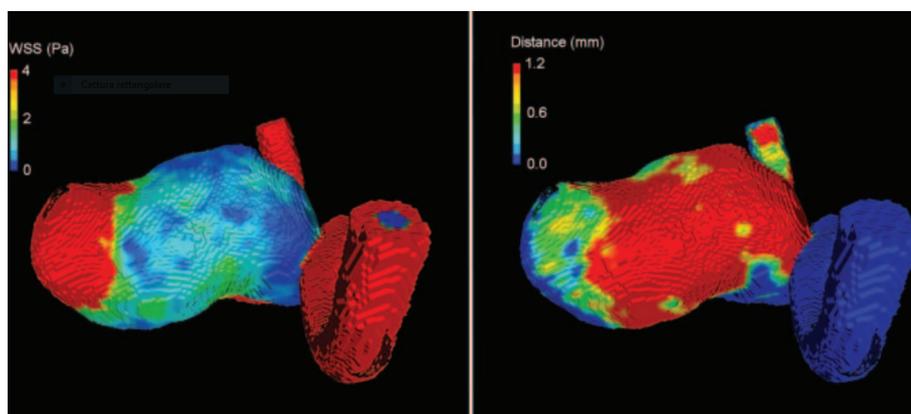


Figura 5.1: Mappa della distribuzione e intensità degli sforzi di taglio a parete (sinistra) e mappa dello spostamento normale della parete rilevato dopo 6 mesi (destra). Le aree soggette ad alto spostamento (a destra, in rosso) corrispondono alle aree a bassi sforzi di taglio a parete (a sinistra, in blu). Autori: *Boussel et al.*, 2008 [50].

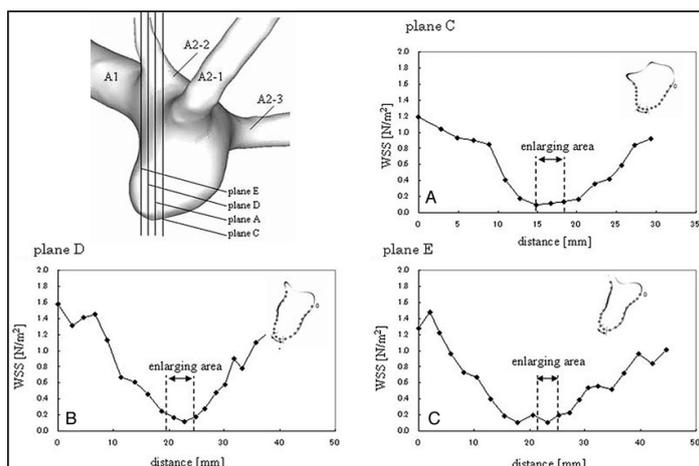


Figura 5.2: Distribuzione dei WWS in 5 sezioni (A - E) lungo il perimetro di un aneurisma dell'arteria comunicante anteriore soggetto a crescita in un periodo di 27 mesi. Bassi WWS sono collocati nella zona di allargamento. Autori: *Tanoue et al.*, 2011 [94].

mesi. La geometria rilevata in 4 differenti stadi di crescita tramite angiografia CT è stata riprodotta tramite modelli in silicone, insieme alla geometria di un aneurisma stabile non soggetto a crescita. Il campo di velocità all'interno dei modelli è stato misurato tramite PIV. In ognuno dei modelli sono state osservate zone di ricircolo in prossimità della cupola aneurismatica. Tuttavia la velocità del flusso di ricircolo misurata è sensibilmente maggiore nel modello dell'aneurisma stabile rispetto ai 4 modelli dell'aneurisma in crescita (rispettivamente 18 m s^{-1} e $7\text{-}10 \text{ m s}^{-1}$). Gli sforzi di taglio a parete sono stati misurati tramite velocimetria laser doppler (LDV). Nella zona di allargamento dei 4 stadi dell'aneurisma in crescita sono stati riscontrati bassi WWS, mentre sono stati osservati alti WWS sulle aree stabili e distanti dalla zona di allargamento. La zona di ricircolo è stata osservata essere di segno positivo nel modello dell'aneurisma stabile e di segno negativo nei modelli dell'aneurisma in crescita. In Fig. 5.2 è mostrata la distribuzione dei WWS lungo il perimetro del modello 1 su 5 diverse sezioni intersecanti l'area di allargamento. Sono stati rilevati $\text{WWSG} > 10 \text{ Pa mm}^{-1}$ nel modello dell'aneurisma stabile, mentre nei modelli dell'aneurisma in crescita sono stati osservati $\text{WWSG} > 15 \text{ Pa mm}^{-1}$ nelle zone adiacenti all'area di allargamento.

5.2 | TEORIA HIGH FLOW

La teoria *high flow* imputa la crescita degli aneurismi a flussi veloci, alta pressione ed alti sforzi di taglio a parete[95] associati ad una forte risposta infiammatoria[80] dovuti all'impatto di getti generalmente collocati in corrispondenza di del collo distale

spostamenti significativi ($>0,3 \text{ mm}$) sono stati misurati essere compresi $0,03$ e $9,44 \text{ Pa}$ e tra $0,03$ e $21,87 \text{ Pa}$ per spostamenti $<0,3 \text{ mm}$. Come mostrato in Fig. 5.1 le soggette a bassi WWS corrispondono notevolmente alle aree con maggior spostamento radiale.

Utilizzando un approccio differente, Tanoue et al. [94] hanno analizzato la crescita di aneurisma arteria comunicante anteriore durante un periodo di 27

dell'aneurisma[42, 65]. La zona d'impatto sul collo non corrisponde però necessariamente alla reale zona di crescita dell'aneurisma generalmente localizzata sulla cupola. Lo stress meccanico dovuto ad alti WWS innesca il rilascio di proteine MAP-chinasi[13] ed il danneggiamento dell'endotelio provoca il rimodellamento e la degenerazione dei vasi[40] secondo gli stessi meccanismi riscontrati nella patogenesi degli aneurismi (si veda il Cap. 4). Di seguito vengono riportati alcuni studi presenti in letteratura a supporto della teoria.

Tateshima et al. [95] hanno analizzato il flusso all'interno di un aneurisma dell'arteria media cerebrale tramite PIV per la rilevazione del campo di velocità e LDV per la misurazione dei flussi di taglio a parete. L'aneurisma, diagnosticato accidentalmente, riportava una bolla sulla cupola aneurismatica poi ingranditasi dopo 1 anno. I modelli 3D ottenuti tramite CTA durante la diagnosi e dopo 1 anno durante un esame di *follow up* sono stati riprodotti in un modello in scala in silicone ed il flusso intra-aneurismatico è stato analizzato *in vitro*. I risultati sono riportati in Fig. 5.3. Nel modello in silicone pre-crescita il flusso in ingresso è stato osservato costeggiare la parete superiore dell'aneurisma, per poi separarsi e formare una bolla di ricircolo e impattare sulla parete inferiore, per poi uscire dal sacco aneurismatico con velocità inferiore di quella d'ingresso. Il modello post-crescita mostra un *pattern* del flusso senza differenze significative, con l'aggiunta di una separazione del flusso sulla parete della bolla posta sulla cupola dell'aneurisma. Nelle due colonne a destra in Fig. 5.3 è riportata una mappa della vorticità. Entrambi i modelli presentano un vortice antiorario nel sacco dell'aneurisma ed un piccolo vortice antiorario nella bolla dell'aneurisma. Nel modello post-crescita il vortice sulla cupola è di maggiori dimensioni, ed è osservato un incremento della velocità del flusso all'interno del vortice antiorario dal 14 al 17% della velocità del flusso in ingresso. I WWS nel modello pre-crescita sono stati rilevati essere alti sul collo dell'aneurisma e nelle aree adiacenti alla bolla, in prossimità dell'area di impatto del getto. Nel modello post crescita sono nuovamente stati rilevati WWS alti nella zona del collo e nella zona adiacente alla bolla,

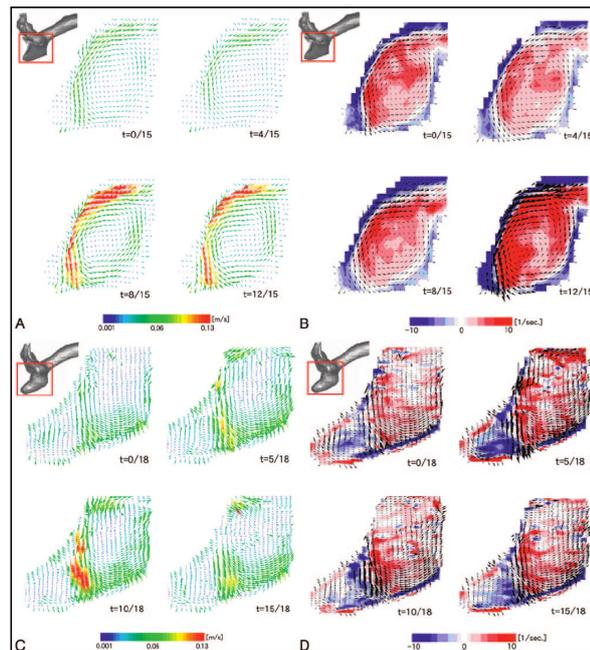


Figura 5.3: A, B: Variazione del campo di velocità (A) e della vorticità (B) durante il ciclo cardiaco all'interno di un aneurisma dell'arteria cerebrale media. C, D: Alterazioni del campo di velocità e della vorticità del flusso in seguito alla crescita dell'aneurisma. Rosso e blu indicano rispettivamente vortici antiorari ed orari. Autori: *Tateshima et al.*, 2007 [95].

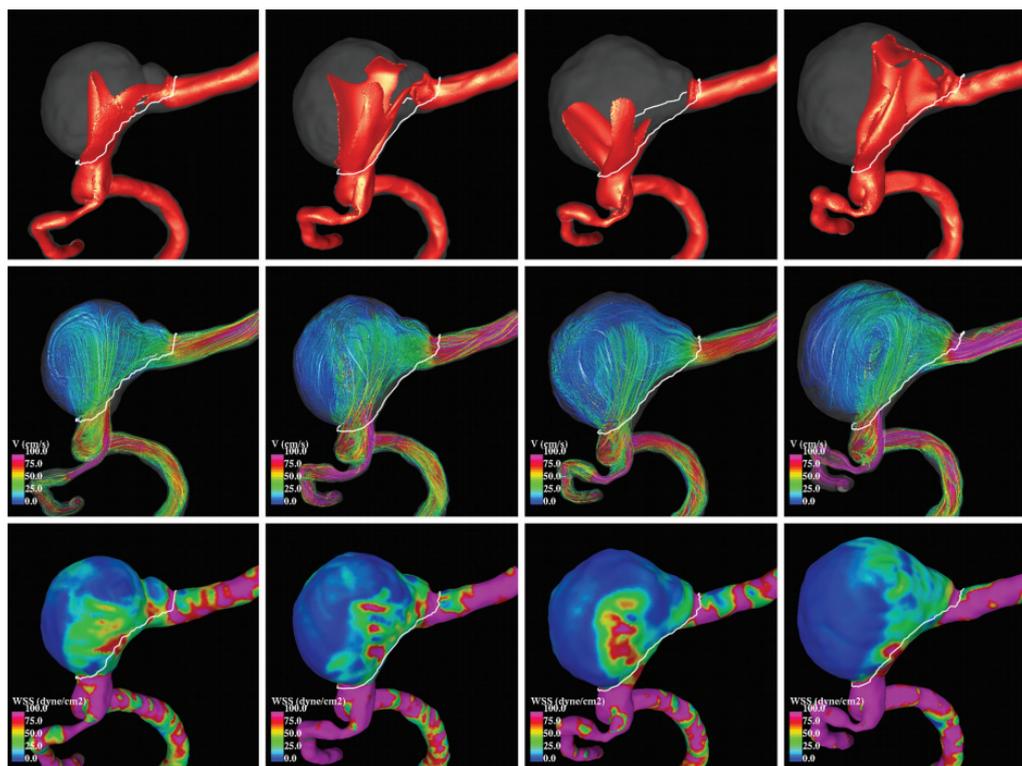


Figura 5.4: Caratteristiche del flusso durante la sistole cardiaca e variazioni dovute alla crescita dell'aneurisma. Da sinistra a destra: differenti stadi di crescita dell'aneurisma. 1^a riga: superfici di isovelocità; 2^a riga: linee di flusso; 3^a riga: distribuzione degli sforzi di taglio sulla parete. . Autori: *Sforza et al.*, 2012 [49].

dove si è concentrata la crescita dell'aneurisma. I WWS *in vivo* stimati ai margini della bolla pre e post-crescita sono 5, 61 Pa e 7, 83 Pa, maggiori dei valori fisiologici.

Una correlazione tra alti WWS e crescita di aneurismi è stata riscontrata da Sforza et al. [49] in uno studio sull'effetto dell'ambiente peri-aneurismatico sulla progressione di aneurismi. Un aneurisma distale alla giunzione vertebro-basilare a contatto con il cli-vo (tessuto osseo; giunzione tra osso occipitale e sfenoide) diagnosticato tramite CTA è stato periodicamente esaminato per 4 anni. Sforza et al. hanno effettuato simulazioni CFD (generico flusso di ingresso pulsatile con profilo di Womersley; flusso laminare ed incomprimibile; sangue approssimato a fluido newtoniano) su ognuno dei modelli dell'aneurisma in crescita ottenuti durante gli esami di *follow up* (riportate in Fig. 5.4). La deformazione relativa è stata misurata allineando i 4 modelli alla struttura ossea e vascolare contigua all'aneurisma per mantenere la posizione relativa e calcolando la distanza tra le superfici degli aneurismi allineati. Durante la progressione dell'aneurisma la crescita delle pareti è chiaramente influenzata dalla struttura ossea circostante e rende difficoltosa l'individuazione della zona di crescita dell'aneurisma. Tuttavia è possibile dalla Fig. 5.4 notare come l'intaglio presente nella porzione distale dell'aneurisma, in

prossimità del segmento di uscita del flusso, sia soggetto ad una sensibile crescita. Le caratteristiche del flusso all'interno del sacco aneurismatico ed in prossimità dell'intaglio sono riportati in Fig. 5.4. Nei primi 2 modelli i flussi delle due arterie vertebrali di ingresso collidono e creano *pattern* intra-aneurismatici complessi. Uno dei 2 flussi d'ingresso collide sulla zona distale della cupola dell'aneurisma e l'altro genera una zona di ricircolo per poi scorrere lungo l'intaglio distale. Ad entrambe le zone sono associati alti WWS. Nel modello 3 i flussi di ingresso collidono e scorrono lungo la zona distale della cupola. L'intaglio non è più visibile e l'area presenta bassi WWS. Nel modello 4 la zona dell'intaglio, precedentemente soggetta a bassi WWS, non presenta una crescita significativa. Inoltre i 2 flussi d'ingresso si mischiano e collidono sulla zona distale della cupola aneurismatica, generando zone ad alti WWS.

6 | ROTTURA

Quando lo stress imposto dal flusso sanguigno eccede la resistenza meccanica del vaso si assiste alla rottura dell'aneurisma[15], la fase più studiata della storia clinica degli aneurismi intracranici. La maggior parte degli aneurismi non arriva a rottura: l'incidenza è stimata essere nell'intervallo 0,01-0,07%[4, 10, 12, 13] ma l'alta mortalità (30-65% [4, 12, 14]) e l'alto tasso di disabilità[10] rende l'evento clinicamente rilevante. Sono stati diversi fattori di rischio medici come: dimensioni[4, 12, 14, 82, 93], posizione nelle arterie comunicanti anteriori e posteriori [14, 82, 84], posizione nell'arteria basilare [12, 14], ipertensione[3, 82], alcolismo[7, 82], tabagismo[3, 82], sesso femminile[3, 96], età[12] e familiarità[4, 7, 82] (possibilmente dovuto a simili stili di vita all'interno del nucleo familiare[13]). È da notare che incidenza e fattori di rischio variano nei diversi studi. Ciò può essere dovuto alla varietà nella metodologia e nella scelta dei campioni di studio[4]. Come precedentemente notato a pag. 27, crescita e rottura condividono diversi fattori di rischio clinici, morfologici (si veda il Cap. 3) ed emodinamici e la crescita stessa è un fattore di rischio per la rottura[96]. È stato quindi ipotizzato che i due fenomeni possano condividere gli stessi meccanismi biologici[41, 77, 88]. È ritenuto che la rottura avvenga a causa di un sbilancio tramite produzione di collagene e degradazione tramite metalloproteasi[97], ma i meccanismi biologici alla base della rottura non sono chiari. Precedentemente alla rottura l'aneurisma subisce un processo di rimodellamento e cambiamenti istologici: infiammazione, danneggiamento dell'endotelio, iperplasia dell'intima, formazioni di trombi, apoptosi, degenerazione della matrice extracellulare, perdita di cellule murali, infiltrazione di globuli bianchi leucociti all'interno dei trombi ed accumulo di cellule associate ad una risposta infiammatoria sono caratteristiche associate alle pareti degli aneurismi in rottura[84, 91]. Analogamente al processo di crescita (si veda il Cap. 5) il ruolo degli sforzi di taglio e delle caratteristiche del flusso non è chiaro in quanto i meccanismi biologici di rottura non sono conosciuti[84]. Le teorie principali riguardanti il ruolo degli sforzi di taglio a parete nella rottura sono la teoria *low flow* (sez. 6.1) e la teoria *high flow* (sez. 6.2). Lo studio del flusso intra-aneurismatico avviene tramite simulazioni CFD su modelli di aneurismi in seguito giunti a rottura e, nel caso di diagnosi

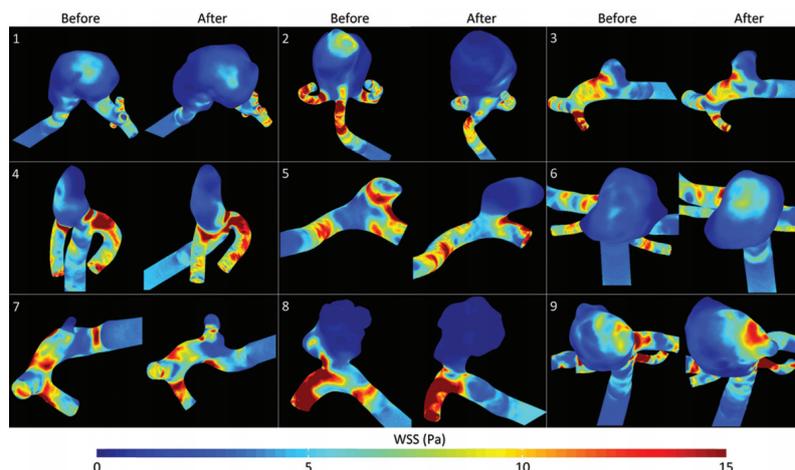


Figura 6.1: Distribuzione prima e dopo la rottura degli sforzi di taglio a parete (mediati su un ciclo cardiaco) di 9 aneurismi intracranici. Autori: *Cornelissen et al.*, 2015 [100].

successiva ad emorragia subaracnoidea, simulazioni su modelli digitalmente ripristinati ad uno stato pre-rottura. È da sottolineare come la geometria dell'aneurisma possa essere modificata durante la rottura, per esempio tramite formazione di trombi e sacche secondarie[93], modificando le caratteristiche del flusso: Cebal et al. [93] hanno rilevato cambiamenti nelle caratteristiche del flusso (si veda Fig. 6.1), divenuto instabile e complesso in seguito alla rottura e rendendo l'operazione di ricostruzione del vaso di difficile validazione ed un fattore critico nell'affidabilità della simulazione[43, 98]. Nonostante l'evidenza a favore di entrambe le teorie, è generalmente accettato che agli aneurismi in rottura siano associati flussi (mostrati in Fig. 6.2) con *pattern* complessi (composti da multiple zone di ricircolo, divisioni e separazioni del flusso)[39, 93, 99–101], instabili (le strutture del flusso come vortici, divisioni e separazioni vengono generate e dissipate durante i ciclo cardiaco)[93, 99, 100], flussi d'ingresso concentrati (getti sottili con la direzione del flusso in ingresso e dissipati a fondo della sacca aneurismatica)[40, 93, 100], aree di impatto dei getti piccole[93] e WWS medi più bassi rispetto all'arteria parente [39, 42]. Di seguito vengono riportati alcuni studi tratti dalla letteratura a supporto delle teorie *high* e *low flow*.

6.1 | TEORIA *LOW FLOW*

Per i meccanismi biologici associati a flussi stagnanti ed a bassi WWS si rimanda alla sezione 5.1. In uno studio pubblicato da Shojima et al. [42] sulla simulazione di 20 aneurismi dell'arteria cerebrale media (con approssimazione di flusso incomprimibile e newtoniano, pareti rigide; flusso in ingresso con un generico profilo di Womersley (A.1)) l'area del sacco è stata rilevata essere soggetta a WWS medi minori rispetto all'arteria parente.

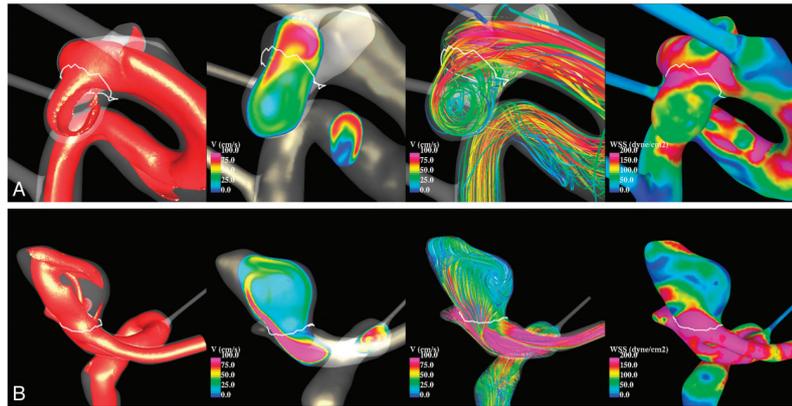


Figura 6.2: Da sinistra a destra: visualizzazione durante la sistole cardiaca di isovelocità, magnitudine della velocità lungo una sezione, linee di flusso e distribuzione degli sforzi di taglio. Riga A: flussi semplici. Riga B: flussi complessi. Autori: *Cebral et al.*, 2011 [93].

Negli aneurismi giunti a rottura i WWS medi sono risultati più alti rispetto agli aneurismi stabili e sono state osservate aree ad alte WWS ed aree ad alto WWS sulle stesse pareti, indicando una disomogeneità degli sforzi a parete. Gli alti WWS erano preferenzialmente collocati sul collo dell'aneurisma e sulla giunzione collo-arteria madre, mentre le aree a bassi WWS ($WWS < 0.5 \text{ Pa}$) erano concentrate alla cupola dell'aneurisma, associati a zone di ricircolo. Questi risultati sono stati interpretati come a favore della teoria *low flow* in quanto la maggior parte delle rotture avviene sulla cupola aneurismatica[102].

Xiang et al. [39] hanno studiato le simulazioni effettuate su campione di 119 aneurismi intracranici, di cui 38 giunti a rottura. La simulazione è stata effettuata imponendo le condizioni di parete rigida e fluido incomprimibile newtoniano, utilizzando forme d'onda ottenute tramite Doppler ad ultrasuoni in un individuo sano e portate volumiche pubblicate in letteratura. È stato osservato che gli aneurismi giunti a rottura presentavano vortici multipli e flussi complessi: al contrario gli aneurismi non rotti presentavano flussi più semplici ed un singolo vortice all'interno del sacco aneurismatico. Negli aneurismi in rottura i WWS mediati sul sacco aneurismatico sono stati misurati essere minori rispetto ai WWS dell'arteria parente, l'OSI (la cui distribuzione è mostrata in Fig. 6.3) è stato misurato essere più elevato e le aree soggette a

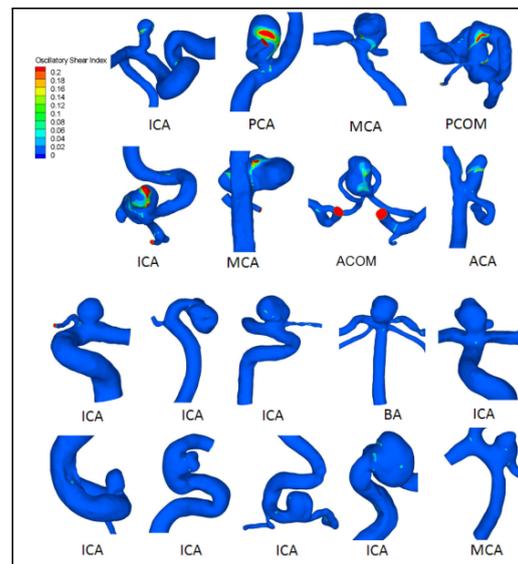


Figura 6.3: Distribuzione dell'OSI in 8 aneurismi giunti a rottura e 10 aneurismi stabili. Autori: *Xiang et al.*, 2011 [39].

bassi WWS più ampie. Le dimensioni del campione hanno permesso di effettuare una regressione logistica multinomiale. Gli unici parametri morfologici ed emodinamici considerati essere indipendentemente associati alla rottura sono SR, WWS ed OSI tramite i quali sono stati formulati i modelli per la previsione del rischio di rottura riportati nelle equazioni 5.1, 5.2, 5.3 e discusse nel Cap. 3. Il modello emodinamico (eq 5.2) presenta una sensibilità del 75.8% ed una specificità del 84.8% ed è considerabile come una forte evidenza per il collegamento tra rischio di rottura e bassi WWS ed alti OSI.

6.2 | TEORIA HIGH FLOW

Per i meccanismi biologici associati a flussi veloci e ad alti WWS si rimanda alla sezione 5.2. Nello studio con il più alto numero di campioni (n=210 aneurismi cerebrali) presente in letteratura Cebral et al. [40] hanno simulato un flusso incompressibile, newtoniano, laminare con forme d'onda ingresso non specifiche del paziente e scalate per l'ottenimento di un WWS medio di 1,5 Pa. I modelli di aneurismi arrivati a rottura hanno mostrato una maggiore concentrazione del getto d'ingresso (ICI), sforzi di taglio a parete massimi durante il ciclo cardiaco (MWSS) più alti, WWS più concentrati (SCI) e un tasso di dissipazione viscosa più basso (VDR) rispetto agli aneurismi stabili. Gli indici ICI, SCI e VDR sono stati definiti come:

$$ICI = \frac{Q_{in}/Q_v}{A_{in}/A_o} \quad (6.1)$$

$$SCI = \frac{F_h/F_a}{A_h/A_a} \quad (6.2)$$

$$VDR = \frac{\int_{V_a} 2\mu/\rho(e_{ij}e_{ij})dV/V_a}{\int_{V_{near}} 2\mu/\rho(e_{ij}e_{ij})dV/V_{near}} \quad (6.3)$$

Dove Q_{in} e Q_v sono rispettivamente la portata volumica di ingresso nell'aneurisma e la portata nell'arteria parente. A_{in} e A_o l'area del vaso di ingresso e l'area dell'*ostium*. F_h e F_a le forze viscosse sull'area a WWS maggiori di 1 deviazione standard rispetto alla media e sull'intera area del sacco aneurismatico. A_h e A_a , aree della zona ad alti WWS e dell'intero sacco. $e_{ij} = \frac{1}{2}(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i})$ è il tensore degli sforzi. L'area del sacco soggetta a bassi WWS non è stata rilevata differire significativamente tra aneurismi stabili ed arrivati a rottura, indicando che flussi concentrati ad alta velocità, MWSS elevati generati dall'impatto dei getti e bassi VDS siano associati alla rottura.

Castro et al. [101] hanno analizzato le caratteristiche qualitative di 26 aneurismi dell'arteria comunicante anteriore i cui modelli sono stati ottenuti tramite 3DRA. Il flusso è stato considerato incompressibile e newtoniano, le pareti rigide e la forma d'onda del

flusso è stata misurata in un individuo sano e scalata tramite l'equazione A.6 per ottenere un profilo di Womersley con un WWS medio all'ingresso di 1,5 Pa. Sono state rilevate differenze significative nelle caratteristiche qualitative di complessità ed instabilità del flusso interno ad aneurismi stabili e arrivati a rottura. Gli aneurismi in rottura a prescindere dalle condizioni del flusso in ingresso, erano soggetti a MWWS più alti (MWWS medio di 2,71 Pa e 1,14 Pa rispettivamente negli aneurismi in rottura e stabili, si veda la Fig 6.4). In particolare, in aneurismi arrivati a rottura con flussi in ingresso asimmetrici il getto d'ingresso è stato osservato impattare la cupola dell'aneurisma a distanza ravvicinata dal collo generando zone d'impatto di dimensioni ridotte e, di conseguenza, alti WWS. Gli autori propongono che getti concentrati e zone di impatto ridotte potrebbero spiegare la correlazione tra AR e rischio di rottura: la rottura per alti AR non sarebbe quindi associata a zone di stagnazione ma a flussi concentrati in aneurismi con un collo di dimensioni ridotte.

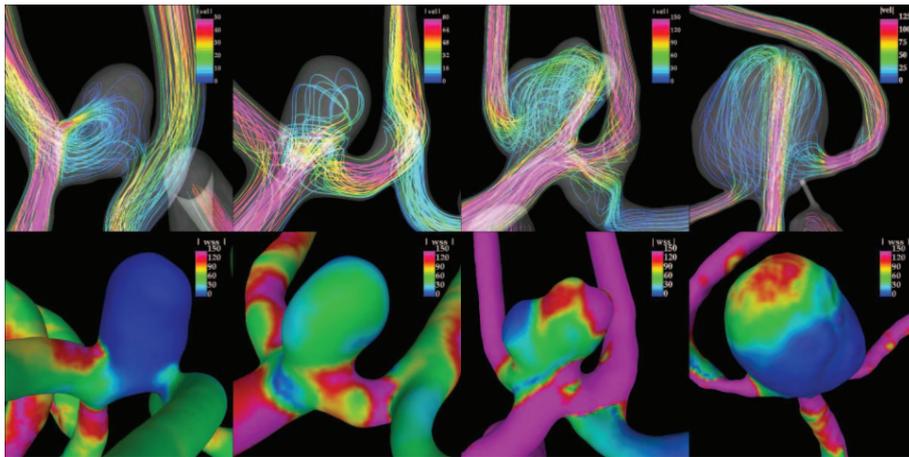


Figura 6.4: Riga superiore: Linee di flusso. Riga inferiore: distribuzione degli sforzi di taglio a parete durante la sistole. Da destra a sinistra, aneurismi dell'arteria comunicante anteriore con diversi flussi di ingresso: 1) flusso entrante da entrambe le arterie cerebrali anteriori; 2) il flusso proveniente da una sola ACA si disperde in 3 getti di cui uno penetra nel sacco aneurismatico; 3) il flusso proveniente da una sola ACA si disperde in 2 getti, di cui uno entrante nel sacco aneurismatico; 4) il flusso in ingresso proveniente da una sola ACA entra nel sacco aneurismatico, impatta contro la cupola e si disperde. L'unico aneurisma in rottura è il 2° da destra, che presenta WWS maggiori. Autori: *Castro et al.*, 2009 [101].

7 | CONCLUSIONI

La revisione della letteratura conferma la correlazione tra flussi disturbati e una risposta biologica infiammatoria collegata alla patogenesi, crescita e rottura. Nonostante l'utilizzo di modelli animali, la cui validità può essere messa in discussione a causa delle differenze biologiche con l'organismo umano[103], l'evidenza a supporto del ruolo di alti sforzi di taglio a parete ed alti gradienti di sforzi di taglio nell'iniziazione degli aneurismi cerebrali è molto forte. Tuttavia per quanto riguarda i fenomeni di crescita e rottura non è stato possibile individuare univocamente le specifiche caratteristiche del flusso responsabili dell'insorgere del processo di rimodellamento e degradazione del vaso. Questo può essere dovuto alle varietà di caratteristiche morfologiche ed istologiche ed al limitato numero di campioni considerati negli studi di emodinamica peri-aneurismatica ed intra-aneurismatica. Inoltre la semplice classificazione "elevato/ridotto" dei valori raggiunti dalle grandezze fluidodinamiche (es. WWS alti, OSI bassi, *etc.*) non ha un significato univoco[39, 98] e i valori associati differiscono tra studi. Il fatto che i valori fisiologici differiscano tra vasi dell'apparato vascolare ed in particolare all'interno del sistema cerebrovascolare [65] complica ulteriormente l'interpretazione dei risultati ottenuti. Frösen et al. [84] hanno documentato 4 differenti categorie istologiche delle pareti aneurismatiche: A) parete composta da entotelio e cellule muscolari lisce; B) parete inspessita con presenza di cellule muscolari lisce; C) parete ipocellulare con presenza di trombosi o iperplasia dell'intima; D) sottile parete ipocellulare rivestita da tessuto trombotico. Questa varietà strutturale[80, 84] potrebbe anche essere spiegata da diversi meccanismi di progressione e rottura per aneurismi con differenti caratteristiche istologiche. Secondo questa ipotesi, bassi WWS ed alti WWS sarebbero entrambi associati a progressione e rottura attraverso diversi meccanismi biologici[104, 105].

Crescita e rottura degli aneurismi rimangono problemi aperti. Probabilmente in futuro saranno necessari studi coordinanti diversi centri di cura al fine di raccogliere un maggiore numero di campioni. Gli studi futuri potrebbero giovare da un'incremento delle capacità computazionali aumentando la risoluzione spaziale e temporale delle simulazioni per rappresentare strutture del flusso altrimenti non rilevabili[51]. Lo sviluppo

ed un maggiore impiego dei modelli a parete elastica e di simulazione dell'ambiente peri-aneurismatico sono necessari per chiarire gli effetti delle proprietà delle pareti e dei tessuti circostanti sulla geometria e sul flusso intra-aneurismatico. È inoltre necessaria una migliore comprensione dei fenomeni biologici associati alla regolazione dell'attività endoteliale ed alla risposta infiammatoria dei vasi mediata dagli sforzi di taglio a parete. Studi di comparazione tra flusso intra-aneurismatico e istologia del vaso potrebbero essere rilevanti nell'indagine della correlazione tra differenti istologie aneurismatiche e differenti valori degli sforzi di taglio a parete[104].

A | FLUSSO DI HAGEN-POISEUILLE

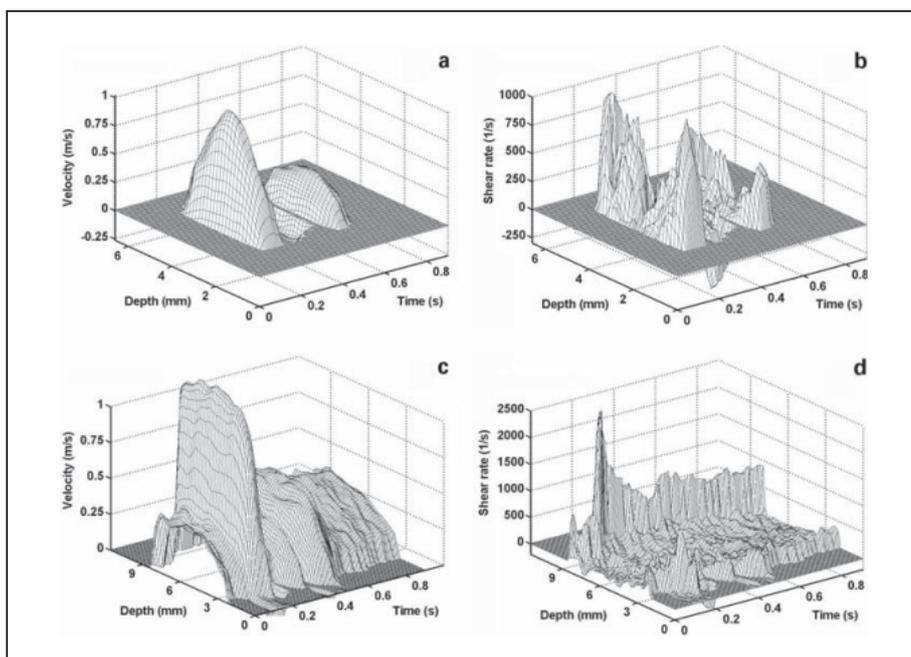


Figura A.1: Profili di velocità (a, c) e sforzi di taglio (b, d) all'interno dell'arteria brachiale (a, b) e carotide (c, d). Autori: *Reneman, Arts e Hoeks*, 2006 [30].

Il sistema circolatorio può essere in prima approssimazione descritto come un sistema idraulico composto da pompe e valvole[106] ed il flusso arterioso essere ricondotta con grosse semplificazioni al problema di un fluido newtoniano in un tubo rigido cilindrico, ovvero ad un flusso di Hagen-Poiseuille (testo di riferimento: *Fondamenti di aerodinamica*, R. Arina [107]). Nonostante le ipotesi di fluido newtoniano sia stato spesso usato in letteratura per simulazioni di fluidodinamica computazionale (si veda la sez. 1.2), la validità dell'ipotesi potrebbe venire meno nel caso di flussi turbolenti intra-aneurismatici. Inoltre la condizione di tubo rigido non riflette l'elasticità delle pareti arteriose e non prende in considerazione il fenomeno di rimodellamento delle pareti e dei fenomeni di interazione fluido-struttura. Va notato che a differenza del flusso di Hagen-Poiseuille il flusso ematico non sviluppa un profilo di velocità parabolico a causa della non stazionarietà, della breve lunghezza di tratti rettilinei, della curvatura e gli effetti della viscosità

del sangue[30]. Il profilo di velocità risultante richiama una parabola appiattita (Fig. A.1). Ciò nonostante questo modello semplificato può descrivere il flusso interno di arterie di grosse dimensioni e con segmenti rettilinei di lunghezze considerevoli[31, 32]. Le equazioni che descrivono il flusso possono essere ricavate dalle equazioni di Navier-Stokes applicando le dovute condizioni. Considerate quindi le equazioni generali di NS, imponendo la condizione di incomprimibilità,

$$\nabla \cdot \mathbf{V} = 0$$

e ricordando che per i fluidi newtoniani,

$$\tau = \mu \frac{\partial v}{\partial y}$$

otteniamo le equazioni di Navier-Stokes per fluidi newtoniani incomprimibili:

$$\frac{D\rho}{Dt} = 0 \quad (\text{A.1a})$$

$$\rho \frac{D\mathbf{V}}{Dt} = -\nabla p + \nabla \cdot [\mu(\nabla\mathbf{V} + \nabla\mathbf{V}^T)] \quad (\text{A.1b})$$

$$\rho c \frac{DT}{Dt} = \rho\Phi + \nabla \cdot (\kappa\nabla T) + Q_v \quad (\text{A.1c})$$

Devono essere poste le condizioni al contorno per un condotto cilindrico rettilineo con il sistema di riferimento centrato sull'asse di simmetria del cilindro. Queste sono la condizione di aderenza $V = V_w$ e la condizione di incompressibilità integrata sull'intero dominio Ω considerato, ossia $\oint_{\Omega} \mathbf{V} \cdot \mathbf{n} \partial\Omega$. Inoltre data la simmetria del sistema, cerchiamo una soluzione del tipo $\mathbf{V} = (0, 0, u(r))$. Sostituendo nell'equazione(A.1b) la componente lungo z diventa

$$\mu \left(\frac{d^2 u}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{du}{dr} \right) = \frac{dp}{dz} \quad (\text{A.2})$$

Considerando un gradiente di pressione costante

$$\frac{dp}{dz} = -G \quad (\text{A.3})$$

sostituendo ed integrando due volte si ottiene

$$u(r) = -\frac{G}{4\mu} r^2 + C_1 \ln(r) + C_2$$

Imponendo la condizione al contorno di aderenza a parete $u(R) = 0$ si ha $C_2 = \frac{GR^2}{4\mu}$ e

dovendo essere $\lim_{x \rightarrow \infty} u(r) \neq \pm\infty$, allora $C_1 = 0$, e quindi

$$u(r) = -\frac{G}{4\mu} R^2 \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right)$$

Sostituendo l'equazione (A.3) e considerando $y = \frac{r}{R}$ il risultato è

$$u(r) = -\frac{R^2}{4\mu} \frac{dp}{dz} \left(1 - \frac{r^2}{R^2}\right) = -\frac{R^2}{4\mu} \frac{dp}{dz} (1 - y^2) \quad (\text{A.4})$$

Ossia il profilo di velocità del flusso di *Hagen-Poiseuille*. Nonostante la geometria idealizzata, distante dall'applicazione reale ai vasi sanguigni, il flusso di Hagen-Poiseuille è tutt'ora utilizzato nelle applicazioni CFD per calcolare la portata in ingresso in un aneurisma (si veda la sez. 1.2). La portata in volume nel tubo può essere calcolata per integrazione del profilo di velocità sull'area

$$Q = 2\pi \int_0^R u(r)r dr = 2\pi \frac{R^2}{4\mu} \left(-\frac{dp}{dz}\right) \int_0^R \left(r - \frac{r^3}{R^2}\right) dr = \frac{\pi R^4}{8\mu} \left(-\frac{dp}{dz}\right) \quad (\text{A.5})$$

Infine possono essere calcolati gli sforzi di taglio a parete: avendo considerato il fluido newtoniano si ottiene

$$\tau_w = \frac{4\mu Q}{\pi R^3} \quad (\text{A.6})$$

A.1 | MODELLO DI WOMERSLEY

L'espressione (A.4) sopra riportata è valida nell'ipotesi di gradiente di pressione costante dovuto agli effetti della viscosità del fluido. Nel caso di un vaso sanguigno il gradiente di pressione è variabile durante il ciclo cardiaco e varia in media tra i 140 durante la sistole e i 80 mmHg durante la diastole[108]. Inoltre all'interno di grosse arterie dove gli effetti dei fenomeni di capillarità sono trascurabili è possibile l'inversione del flusso[109, 110], effetto non prevedibile dall'equazione (A.4). Di seguito è elaborato il modello proposto nel 1955 da Womersley [111] per il calcolo del profilo di velocità e della portata volumica di un flusso a gradiente di pressione oscillante all'interno di un tubo rigido. Data l'equazione (A.2) considerando un gradiente di pressione oscillante della forma

$$\frac{dp}{dz} = -Ae^{i\omega t} \quad (\text{A.7})$$

sostituendo in (A.2) e considerando $u = we^{i\omega t}$ si ottiene

$$\frac{d^2 w}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{dw}{dr} + \frac{i^3 \omega}{\nu} w = -\frac{A}{\mu}$$

Sostituendo nuovamente $u = we^{i\omega t}$ ed integrando su r il risultato è il profilo di velocità per un gradiente di pressione oscillante

$$u = \frac{A}{\rho} \frac{1}{i\omega} \left(1 - \frac{J_0(\alpha y i^{\frac{3}{2}})}{J_0(\alpha i^{\frac{3}{2}})} \right) e^{i\omega t} \quad (\text{A.8})$$

Dove $J_0(xi^{\frac{3}{2}})$ è la funzione di Bessel di ordine zero, si considera $y = r/R$ e il numero adimensionale

$$\alpha = R \sqrt{\frac{\omega}{\nu}} \quad (\text{A.9})$$

è detto numero di Womersley, indicato anche dalla sigla Wo . Il parametro, in maniera simile al numero di Reynolds, indica il rapporto tra forze di inerzia e forze viscosi. Per bassi valori gli effetti predominanti sono quelli viscosi ed il flusso è in fase con il gradiente di pressione fino al caso limite per $\alpha \rightarrow 0$ per il quale si ha un profilo di velocità parabolico come nel flusso di Hagen-Poiseuille. Al contrario per bassi valori di α il flusso è in quadratura di fase con la pulsazione del gradiente e si assiste allo sviluppo di un profilo appiattito e ad una consistente diminuzione della portata volumica[111, 112]. In Fig. A.2 viene mostrata graficamente la relazione tra variazione di Wo e la forma del profilo di velocità. Nel caso delle arterie intracraniche α viene considerato ~ 4 [22].

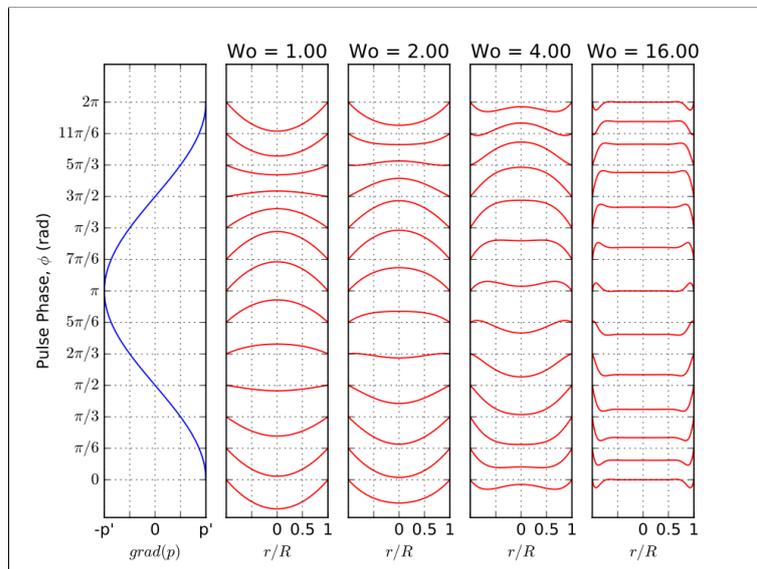


Figura A.2: Variazione della geometria del profilo di velocità lungo il diametro di un tubo cilindrico al variare del numero di Womersley e della fase ϕ di un generico gradiente di pressione sinusoidale. All'aumentare di Wo il profilo di velocità si appiattisce ed aumenta la differenza di fase rispetto al gradiente di pressione. Autore: Rudolf Hellmuth, Licenza Creative Commons 4.0

Rappresentando la funzione di Bessel in forma polare

$$\begin{aligned} J_0(\alpha y i^{\frac{3}{2}}) &= M_0(y) e^{i\theta_0(y)} \\ J_0(\alpha i^{\frac{3}{2}}) &= M_0 e^{i\theta_0} \end{aligned}$$

e considerando la parte reale di (A.8) si ottiene

$$u = \frac{M}{\rho} \frac{1}{\omega} \left(\sin(\omega t + \phi) - \frac{M_0(y)}{M_0} \sin(\omega t + \phi - \delta_0) \right) \quad (\text{A.10})$$

dove $\delta_0 = \theta_0 - \theta(y)$ rappresenta la differenza di fase tra le due funzioni di Bessel. Effettuando altre sostituzioni volte ad avvicinare la scrittura formale di (A.10) a quella del profilo di Hagen-Poiseuille (A.4)

$$\begin{aligned} h_0 &= \frac{M_0(y)}{M_0}, && \text{Rapporto tra i moduli} \\ M'_0 &= \sqrt{1 + h_0^2 - 2h_0 \cos(\delta_0)}, && \text{Per definizione} \\ \tan(\epsilon_0) &= \frac{h_0 \sin(\delta_0)}{1 - h_0 \sin(\delta_0)}, && \text{Per definizione} \\ \alpha &= R \sqrt{\frac{\omega}{\nu}}, && \text{Numero di Womersley} \end{aligned}$$

Il risultato è

$$u = \frac{M}{\mu} \frac{R^2}{\alpha^2} M'_0 \sin(\omega t + \phi + \epsilon_0) \quad (\text{A.11})$$

Come nel caso del flusso di Hagen-Poiseuille è possibile ricavare la portata volumetrica

$$Q = 2\pi R^2 \int_0^1 w y dy = \frac{2\pi R^2}{\rho} \frac{A}{i\omega} \left(1 - \frac{2\alpha i^{\frac{3}{2}}}{i^3 \alpha^2} \frac{J_1(\alpha i^{\frac{3}{2}})}{J_0(\alpha i^{\frac{3}{2}})} \right) e^{i\omega t} \quad (\text{A.12})$$

riportando in forma polare la funzione di Bessel di ordine 1 ed effettuando nell'equazione (A.12) le seguenti sostituzioni

$$\begin{aligned} J_1(\alpha i^{\frac{3}{2}}) &= M_1 e^{i\theta_1}, && \text{Dalle proprietà della funzione di Bessel} \\ \delta_{10} &= 135 - \theta_1 + \theta_0, && \text{Differenza di fase tra } J_0 \text{ e } J_1 \\ \frac{\alpha M_0}{2M_1} &= k, && \text{Per definizione} \\ M'_{10} &= \frac{1}{k} \sqrt{(\sin^2(\delta_{10}) + (k - \cos(\delta_{10}))^2)}, && \text{Per definizione} \\ \tan(\epsilon_{10}) &= \frac{\sin(\delta_{10})}{k - \delta_{10}}, && \text{Per definizione} \end{aligned}$$

otteniamo la portata in un condotto con gradiente di pressione oscillante

$$Q = \frac{\pi R^4}{\mu} \frac{M'_{10}}{\alpha^2} M \sin(\omega t + \phi + \epsilon_{10}) \quad (\text{A.13})$$

Come precedentemente affermato, questo modello è valido solo per calcolare i profili di velocità in arterie di grosse dimensioni e dalla forma idealizzata e potrebbe non essere valida nel caso delle arterie intracraniche. Nonostante ciò i profili di Womersley trovano applicazione nelle moderne tecniche di CFD per il calcolo di portata e velocità dei flussi di ingresso e di uscita dagli aneurismi, ossia nella definizione della condizione al contorno di ingresso e di uscita del flusso[35, 42, 45], di grande impatto sull'accuratezza delle simulazioni dei vortici e getti secondari all'interno del sacco aneurismatico[28, 48].

BIBLIOGRAFIA

- [1] D.N. Ku. "Blood Flow in Arteries". In: *nnu. Rev. Fluid Mech.* 29 (1997), pp. 399–434.
- [2] G. Santulli. "Epidemiology of cardiovascular disease in the 21st century: updated numbers and updated facts". In: *J. Cardiovasc. Dis.* 1.1 (2013), pp. 1–2.
- [3] M.H.M. Vlak et al. "Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country and time period: a systematic review and meta-analysis". In: *Lancet Neurol.* 10.7 (2011), pp. 626–636.
- [4] G.J.E. Rinkel et al. "Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysm - A Systematic Review". In: *Stroke* 29 (1998), pp. 251–256.
- [5] Hemodynamics of Cerebral Aneurysm. "D.M Sforza and C.M Putman and J.R. Cebral". In: *Annu. Rev. Fluid Mech.* 41 (2009), pp. 91–107.
- [6] B.J. Alpers, R.G. Berry e R.M. Paddison. "Anatomical Studies of the Circle of Willis in Normal Brain". In: *Archives of Neurology And Psychiatry* 81.4 (1959), pp. 409–18.
- [7] R.D. Brown e J.P. Broderick. "Unruptured Intracranial Aneurysm: epidemiology, natural history, management options, and familial screening". In: *Neurol.* 13 (2014), pp. 393–404.
- [8] J.R. Cebral et al. "Association of Hemodynamic Characteristics and Cerebral Aneurysm Rupture". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32.2 (2011), pp. 264–70.
- [9] M.J. Bonares et al. "Behavioral profile of unruptured intracranial aneurysm: a systematic review". In: *Neurology* 3.1 (2014), pp. 220–232.
- [10] The UCAS Japan Investigators. "The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysm in a Japanese Cohort". In: *N. Engl. J. Med.* 366 (2012), pp. 2474–2482.
- [11] V. Menghini et al. "Clinical Manifestations and survival rates among patients with saccular intracranial aneurysm: population based study in Olmsted county, Minnesota, 1965 to 1995". In: *Neurosurgery* 49 (2001), pp. 251–65.
- [12] The International Study of Intracranial Aneurysm Investigators. "Unruptured Intracranial Aneurysm - Risk of Rupture and Risk of Surgical intervention". In: *The New England Journal of Medicine* 339.24 (1998), pp. 1725–33.
- [13] J. Frösen et al. "Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms". In: *Acta. Neuropathol.* 123 (2012), pp. 73–786.
- [14] The International Study of Intracranial Aneurysm Investigators. "Unruptured intracranial aneurysm: natural history, clinical outcome, and risk of surgical and endovascular treatment". In: *Lancet* 362 (2003), pp. 103–10.
- [15] M.R. Diabougua et al. "Role of hemodynamics in initiation/growth of intracranial aneurysms". In: *Eur. J. Clin. Invest.* 48 (2018), pp. 1–12.

- [16] L.N. Williams e R.D. Brown Jr. "Management of unruptured intracranial aneurysms". In: *Neurol. Clin. Pract* 3 (2013), pp. 99–108.
- [17] O. Rivero-Arias, A. Gray e J.Wolstenholme. "Burden of disease and cost of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom". In: *Cost. Eff. Res. Alloc.* 8 (2010), p. 6.
- [18] W. Brinjikji et al. "Effect of Age on Outcome of Treatment of Unruptured Cerebral Aneurysm". In: *Stroke* 42 (2011), pp. 1320–24.
- [19] Z. Morris et al. "Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis". In: *BMJ* 339 (2009), pp. 1–7.
- [20] W.J. van Rooij et al. "3D Rotational Angiography: The New Gold Standard in the Detection of Additional Intracranial Aneurysms". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol* 29 (2008), pp. 976–79.
- [21] A.S. Turjman, F. Turjman e E.R. Edelman. "The Role of Fluid Dynamics and Inflammation in Intracranial Aneurysm Formation". In: *Circulation* 129.3 (2014), pp. 373–82.
- [22] H. Takao et al. "Comparing accuracy of cerebral aneurysm size measurements from three routine investigations: computed tomography, magnetic resonance imaging, and digital subtraction angiography". In: *Neurol. Med. Chir.* 10.50 (2010), pp. 893–9.
- [23] C. Kouskouras et al. "Intracranial aneurysms: evaluation using CTA and MRA – correlation with DSA and intraoperative findings". In: *Neuroradiol.* 46 (2004), pp. 842–50.
- [24] P.M. White, J.M. Wardlaw e V. Easton. "Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms: a systematic review". In: *Radiology* 217.2 (2000).
- [25] A.J. Geers et al. "Patient-Specific Computational Hemodynamics of Intracranial Aneurysms from 3D Rotational Angiography and CT Angiography: An In Vivo Reproducibility Study". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32 (2011), pp. 581–86.
- [26] K. Doi. "Computer-aided diagnosis in medical imaging: Historical review, current status and future potential". In: *Computerized Medical Imaging and Graphics* 31 (2007), pp. 198–211.
- [27] P. van Ooij et al. "Wall Shear Stress Estimated With Phase Contrast MRI in an In Vitro and In Vivo Intracranial Aneurysm". In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 38 (2013), pp. 876–84.
- [28] V.L. Rayz et al. "Numerical Simulations of Flow in Cerebral Aneurysms: Comparison of CFD Results and In Vivo MRI Measurement". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 130 (2008), pp. 1–9.
- [29] H. Isoda et al. "Comparison of hemodynamics of intracranial aneurysms between MR fluid dynamics using 3D cine phase-contrast MRI and MR-based computational fluid dynamics". In: *Neuroradiology* 52 (2010), pp. 913–20.
- [30] R.S. Reneman, T. Arts e P.G.A. Hoeks. "Wall Shear Stress – an Important Determinant of Endothelial Cell Function and Structure – in the Arterial System in vivo". In: *J. Vasc. Res.* 43 (2006), pp. 251–269.
- [31] D.A. Steinman. "Image-based CFD modeling in realistic arterial geometries". In: *Ann. Biomed. Eng.* 30 (2004), pp. 483–97.
- [32] D.A. Steinman et al. "Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm". In: *Am. J. Neuroradiol.* 24 (2003), pp. 559–66.
- [33] C.F. Gonzalez et al. "Intracranial Aneurysm: Flow Analysis of Their Origin and Progression". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 13 (1992), pp. 181–188.
- [34] Y. Hoi et al. "Validation of CFD Simulations of Cerebral Aneurysm With Implications of Geometric Variations". In: *Journal of Biomechanical Engineering* 128 (2006), pp. 844–51.
- [35] M.D. Ford et al. "PIV-Measured Versus CFD-Predicted Flow-Dynamics in Anatomically Realistic Cerebral Aneurysm Model". In: *J. Biomech. Eng.* 130 (2008).

-
- [36] K.J. Bathe. *Finite Element procedures*. 1996.
- [37] Y. Bazilevs et al. "Computational vascular fluid-structure interaction: methodology and application to cerebral aneurysm". In: *Biomech. Model Mechanobiol.* 9 (2010), pp. 481–498.
- [38] M.L. Raghavan, B. Ma e R.E. Harbaugh. "Quantified Aneurysm shape and rupture risk". In: *J. Neurosurg.* 102 (2005), pp. 355–362.
- [39] J. Xiang et al. "Hemodynamic-Morphological Discriminants for Intracranial Aneurysm Rupture". In: *Stroke* 42.1 (2011), pp. 144–152.
- [40] J.R. Cebral et al. "Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysm". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32 (2011), pp. 145–51.
- [41] N. Varble et al. "Rupture Resemblance Models May Correlate to Growth Rates of Intracranial Aneurysm: Preliminary Results". In: *World Neurosurg.* 110 (2018), pp. 794–805.
- [42] M. Shojima et al. "Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm - Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysm". In: *Stroke* 35 (2004), pp. 2500–2505.
- [43] T.C. Gasser et al. "Biomechanical Rupture Risk Assessment of Abdominal Aortic Aneurysm: Model Complexity versus Predictability of Finite Element Simulations". In: *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 40 (2010), pp. 176–185.
- [44] K. Hayashi et al. "Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries". In: *Journal of Biomechanics* 13.2 (1980), pp. 175–84.
- [45] R. Torii et al. "Fluid-structure interaction modeling of blood flow and cerebral aneurysm: Significance of artery and aneurysm shapes". In: *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* 198 (2009), pp. 3613–21.
- [46] A. Sheidaei et al. "Simulation of abdominal aortic aneurysm growth with updating hemodynamic loads using a realistic geometry". In: *Medical Engineering & Physics* 33 (2011), pp. 80–88.
- [47] E. Metaxa et al. "High Wall Shear Stress and Positive Wall Shear Stress Gradient Trigger The Initiation of Intracranial Aneurysm". In: ASME 2009 Summer Bioengineering Conference (New York). ASME. Giu. 2009.
- [48] M.A. Castro, C.M. Putman e J.R. Cebral. "Computational Fluid Dynamics Modeling of Intracranial Aneurysms: Effects of Parent Artery Segmentation on Intra-Aneurysmal Hemodynamics". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 27 (2006), pp. 1703–09.
- [49] D.M. Sforza et al. "Effects of Perianeurysmal Environment during the Growth of Cerebral Aneurysms: A Case Study". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33 (2012), pp. 1115–20.
- [50] L. Boussel et al. "Aneurysm Growth Occurs at Region of Low Wall Shear Stress - Patient-Specific Correlation of Hemodynamics and Growth in a Longitudinal Study". In: *Stroke* 39.11 (2008), pp. 2997–3002.
- [51] K. Valen-Sendstad e D.A. Steinman. "Mind the Gap: Impact of Computational Fluid Dynamics Solution Strategy on Prediction of Intracranial Aneurysm Hemodynamics and Rupture Status Indicators". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 35 (2014), pp. 536–43.
- [52] G.G. Ferguson. "Turbulence in human intracranial saccular aneurysms". In: *Journal of Neurosurgery* 33.5 (1970), pp. 485–97.
- [53] D. Backes et al. "Difference in Aneurysm Characteristics Between Ruptured and Unruptured Aneurysm in Patients With Multiple Intracranial Aneurysm". In: *Stroke* 45 (2014), pp. 1299–1303.
- [54] T.C. Gasser R.W. Ogden e G.A. Holzapfel. "Hyperelastic modeling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations". In: *J. R. Soc. Interface* 3 (2006), pp. 15–35.

- [55] T. Nakagawa e K. Hashi. "The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms". In: *J. Neurosurg.* 80.2 (1994), pp. 217–23.
- [56] D.L. Gillespie et al. "Presentation and management of venous aneurysms". In: *J. Vasc. Surg.* 26.5 (1997), pp. 845–52.
- [57] J.A.G. Rhodin. *Architecture of the vessel wall.* 1980.
- [58] E. Tzima et al. "A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress". In: *Nature* 437 (2005), pp. 426–31.
- [59] O. Traub e B.C. Berk. "Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force". In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18 (1998), pp. 677–685.
- [60] Y.S. Li, J.H. Haga e S. Chien. "Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells". In: *J. Biomech.* 38 (2005), pp. 1949–71.
- [61] S. Lehoux, Y. Castier e A. Tedgui. "Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces". In: *J. Internal Med.* 259 (2006), pp. 381–92.
- [62] R. Busse e I. Fleming. "Pulsatile stretch and shear stress: physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors". In: *J. VAsc. Res.* 35 (1998), pp. 73–84.
- [63] M.A. Gimbrone Jr. et al. "Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis". In: *Ann. NY Acad. Sci.* 902 (200), pp. 230–9.
- [64] C.G. Caro. "Discovery of the Role of Wall Shear in Atherosclerosis". In: *Thromb. Vasc. Biol.* 29 (2009), pp. 158–161.
- [65] A.M. Nixon, M. Gunel e B.E. Sumpio. "The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease". In: *J. Neurosurg.* 112 (2010), pp. 1240–53.
- [66] P.B. Dobrin. "Mechanical Properties of Arteries". Loyola University Chicago, 1968.
- [67] Y.C. Fung. *Biomechanics - Mechanical Properties of Living Tissues.* 1993.
- [68] P.B. Dobrin. "Mechanical Properties of Arteries". In: *Physiological Reviews* 58.2 (1978), pp. 397–460.
- [69] A.C. Burton. "Relation of Structure to Function of the Tissues of the Wall of Blood Vessels". In: *Physiological Reviews* 34.4 (1954), pp. 619–42.
- [70] G.A. Holzapfel e R.W. Ogden. "Constitutive modelling of arteries". In: *Proc. R. Soc. A.* 466 (2010), pp. 1551–1597.
- [71] H.M. Finlay, P. Whittaker e P.B. Canham. "Collagen organization in the branching region of human brain arteries". In: *Stroke* 29 (1998), pp. 1595–1601.
- [72] E. VanBavel, P. Siersman e J.A.E. Spaan. "Elasticity of passive blood vessel: a new concept". In: *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 285 (2003), pp. 1986–2000.
- [73] Y.C. Fung, K. Fronek e P. Patitucci. "Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression". In: *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 6.5 (1979), H620–H631.
- [74] T. Suzuki et al. "Variability of hemodynamic parameters using the common viscosity assumption in a computational fluid dynamics analysis of intracranial aneurysms". In: *Technology and Health Care* 25 (2017), pp. 37–47.
- [75] R.P. Chhabra e J.F. Richardson. *Non-Newtonian Flow and Applied Rheology: Engineering Applications.*
- [76] J.D. Humphrey e P.B. Canham. "Structure, Mechanical Properties, and Mechanics of Intracranial Saccular Aneurysms". In: *Journal of Elasticity* 61 (2000), pp. 49–81.
- [77] W. Brinjikji et al. "Risk Factors for Growth of Intracranial Aneurysm: A systematic Review and Meta-Analysis". In: *Am. J. Neuroradiol.* 37 (2016), pp. 615–20.

-
- [78] T. Steiner et al. "European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage". In: *Cerebrovasc. Dis.* 35 (2013), pp. 93–112.
- [79] M. Neugebauer et al. "Geometric Reconstruction of the Ostium of Cerebral Aneurysms." In: gen. 2010, pp. 307–314.
- [80] J. Cebral et al. "Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 38 (2017), pp. 119–26.
- [81] M.D. Ford et al. "An objective approach to digital removal of saccular aneurysms: technique and applications". In: *The British Journal of Radiology* 82 (2009), pp. 55–61.
- [82] N. Chalouhi, B.L. Hoh e D. Hasan. "Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture". In: *Stroke* 44 (2013), pp. 3613–22.
- [83] Y. Kanematsu et al. "Critical Roles of Macrophages in the Formation of Intracranial Aneurysm". In: *Stroke* 42 (2011), pp. 173–78.
- [84] J. Frösen et al. "Remodeling of Saccular Cerebral Artery Aneurysm Wall Is Associated With Rupture - Histological Analysis of 24 Unruptured and 42 Ruptured Cases". In: *Stroke* 35 (2004), pp. 2287–93.
- [85] G. Lu et al. "A novel chronic advanced stage abdominal aortic aneurysm murine model". In: *J. VAsc. Surg.* 66 (2017), pp. 232–42.
- [86] H. Meng et al. "Complex Hemodynamics at the Apex of an Arterial Bifurcation Induces Vascular Remodeling Resembling Cerebral Aneurysm Initiation". In: *Stroke* 38 (2007), pp. 1924–1931.
- [87] Z. Kulcsa et al. "Hemodynamics of Cerebral Aneurysm Initiation: The Role of Wall Shear Stress and Spatial Wall Shear Stress Gradient". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32 (2011), pp. 587–94.
- [88] D. Backes et al. "ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms". In: *Neurology* 88 (2017), pp. 1–7.
- [89] D. Backes et al. "PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth". In: *Stroke* 46 (2015), pp. 1221–26.
- [90] W. Brinjikji et al. "PHASES and ELAPSS Scores Are Associated with Aneurysm Growth: A Study of 431 Unruptured Intracranial Aneurysms". In: *World Neurosurg.* 114 (2018), pp. 425–32.
- [91] S. Marbacher et al. "Loss of Mural Cells Leads to Wall Degeneration, Aneurysm Growth, and Eventual Rupture in a Rat Aneurysm Model". In: *Stroke* 45 (2014), pp. 248–54.
- [92] W. Brinjikji et al. "Risk Factors for Growth of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 37 (2016), pp. 615–20.
- [93] J.R. Cebral et al. "Association of Hemodynamic Characteristics and Cerebral Aneurysm Rupture". In: *AJNR Am J. Neuroradiol.* 32.2 (2011), pp. 264–70.
- [94] T. Tanoue et al. "Wall Shear Stress Distribution Inside Growing Cerebral Aneurysm". In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 32.9 (2011), pp. 1732–37.
- [95] S. Tateshima et al. "Intra-Aneurysmal Hemodynamics during the Growth of an Unruptured Aneurysm: In Vitro Study Using Longitudinal CT Angiogram Database". In: *AJNR* 28 (2007), pp. 622–27.
- [96] S. Juvela, MD K. Poussa e M. Porras. "Factors Affecting Formation and Growth of Intracranial Aneurysms A Long-Term Follow-Up Study". In: *Stroke* 32 (2001), pp. 485–91.
- [97] J.D. Humphrey. "Vascular Adaptation and Mechanical Homeostasis at Tissue, Cellular, and Sub-cellular Levels". In: *Cell. Biochem. Biophys.* 59 (2008), pp. 53–78.
- [98] D.M. Sforza, C.M. Putman e J.R. Cebral. "Computational Fluid dynamics in brain aneurysm". In: *Int. J. Numer. Method Biomed. Eng.* 28 (2012), pp. 801–08.

- [99] G. Byrne, F. Mut e J. Cebal. “Quantifying the Large-Scale Hemodynamics of Intracranial Aneurysms”. In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 35 (2014), pp. 333–38.
- [100] B.M.W. Cornelissen et al. “Hemodynamic Differences in Intracranial Aneurysms before and after Rupture”. In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 36 (2015), pp. 1927–33.
- [101] M.A. Castro et al. “Hemodynamic patterns of Anterior Communicating Artery Aneurysms: A Possible Association with Rupture”. In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 30 (2009), pp. 297–302.
- [102] M.R. Crompton. “Mechanism of Growth and Rupture in Cerebral Berry Aneurysms”. In: *Brit. med. J.* 1 (1966), pp. 1138–42.
- [103] Can Animal Models of Disease Reliably Inform Human Studies? “H.B van der Worp and D.W. Howells and E.S. Sena and M.J. Porritt and S. Rewell and V. O’Collins and M.R. Macleod”. In: *PLoS Med.* 7.3 (2010).
- [104] H. Meng et al. “HighWSS or LowWSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis”. In: *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 35 (2014), pp. 1254–62.
- [105] S-I Sugiyama et al. “Hemodynamic Analysis of Growing Intracranial Aneurysms Arising from a Posterior Inferior Cerebellar Artery”. In: *World Neurosurg.* 78.5 (2012), pp. 462–8.
- [106] F. Huang et al. “Simulation of a Hydraulic System Duplicating the Human Circulatory System”. In: *ICIRA: Intelligent Robotics and Applications* (2013), pp. 427–433.
- [107] R. Arina. *Fondamenti di aerodinamica.* 2015.
- [108] P. Muntner et al. “Measurement of Blood Pressure in Humans, A Scientific Statement From the American Heart Association”. In: *Hypertension* 73 (2019), e35–e66.
- [109] K.L. Hansen et al. “Analysis of systolic backflow and secondary helical blood flow in the ascending aorta using vector flow imaging”. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 42.4 (2016), pp. 899–908.
- [110] D.A. McDonald. “The velocity of blood flow in the rabbit aorta studied with high-speed cinematography”. In: *j. Physiol.* 118 (1952), pp. 328–339.
- [111] J.R. Womersley. “Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known”. In: *J. Physiol.* 127 (1955), pp. 553–563.
- [112] D.A. McDonald. *Blood Flow in Arteries.* Baltimore:Williams e Wilkins, 1974.