



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

“EMODINAMICA NEGLI ANEURISMI CEREBRALI”

Relatrice: Prof.ssa Francesca Maria Susin

Laureando: Edoardo Micheletto

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

21 marzo 2023

INDICE

Introduzione.....	3
1. Aneurismi cerebrali: definizione sintomatologia e classificazione	
1.1 Definizione.....	4
1.2 Sintomatologia.....	6
1.3 Classificazione.....	10
2. Istologia dei vasi e sangue	
2.1 Vasi.....	13
2.2 Sangue.....	16
3. Emodinamica degli aneurismi cerebrali	
3.1 Introduzione.....	18
3.2 Patogenesi.....	20
3.3 Crescita.....	24
3.4 Rottura.....	31
4. Fattori di rischio per la patologia e possibilità di trattamento	
4.1 Fattori di rischio.....	39
4.2 Trattamento della patologia.....	42
Conclusioni.....	47
Bibliografia.....	49
Elenco riferimenti immagini.....	54

INTRODUZIONE

Gli aneurismi cerebrali sono una patologia che occorre in una percentuale variabile tra il 3% e il 5% della popolazione generale[1]. Sono caratterizzati da un'anormale dilatazione di un'arteria cerebrale, che comporta l'assottigliamento della parete del vaso[2]. Si tratta di una patologia abbastanza comune, basti pensare che solo in America ogni anno affligge un numero variabile tra 10 e 15 milioni di persone, tra le quali circa 300000 andranno incontro a rottura dell'aneurisma e conseguente emorragia subaracnoidea[3]. La principale problematica legata a questa patologia riguarda proprio la rottura dell'aneurisma con conseguente perdita di sangue nel cervello (emorragia cerebrale) e successivo ictus di tipo emorragico. Nonostante si tratti di un evento abbastanza raro (circa 10 casi ogni 100000 persone ogni anno)[4] la mortalità è comunque elevata, stimata tra il 35 e il 50% e presenta un tasso di disabilità del 25% nei sopravvissuti[5].

Ancora oggi il trattamento di questa patologia risulta difficile. Nonostante l'avanzamento della chirurgia e la gestione preoperatoria, infatti, la mortalità legata alla rottura dell'aneurisma rimane alta. Le possibili opzioni chirurgiche sono limitate a tecniche invasive (microsurgical clipping e endovascular coiling) che presentano però un rischio non trascurabile[1] e considerevoli costi dal punto di vista economico.

L'obiettivo di questa tesi è quello di analizzare gli aneurismi cerebrali e definirli prestando interesse a come le caratteristiche emodinamiche ne influenzino la formazione, la crescita e la rottura; analizzare le cause correlate alla patologia, così come i fattori di rischio e definirne i principali metodi di trattamento.

Al fine di una migliore comprensione verranno analizzate le principali caratteristiche degli aneurismi (con maggiore interesse a quelli sacculari essendo i più comuni a livello cerebrale) e le grandezze geometriche di maggior interesse (come size ratio(SR) e aspect ratio(AR)) in modo tale da delineare la patologia. Verranno inoltre presentate le caratteristiche delle arterie (essendo i principali vasi di interesse per la patologia) al fine di avere una migliore comprensione dei cambiamenti fisiologici legati alla presenza di aneurismi intracranici. Verrà inoltre fatta una breve spiegazione del circolo di Willis essendo questo il distretto maggiormente interessato per quanto riguarda la formazione di aneurismi intracranici.

CAPITOLO 1

ANEURISMI CEREBRALI: DEFINIZIONE, SINTOMATOLOGIA E CLASSIFICAZIONE

1.1 DEFINIZIONE

Le malattie cardiovascolari sono ancora oggi una delle principali cause di morte nei paesi sviluppati[6][7].Tra queste malattie rientrano anche gli aneurismi. La comprensione di questa patologia risulta di fondamentale importanza poiché, oltre a presentare elevati problemi per la salute dei pazienti, è caratterizzata da un considerevole costo economico. Attraverso il “National Hospital Discharge Survey”, un sondaggio condotto negli Stati Uniti d’America su un totale di 50 stati e con il quale sono stati raccolti i dati relativi al numero di pazienti affetti da aneurismi intracranici non rotti su 3 anni di studi (1979,1984 e 1989), sono stati stimati i costi annuali (includendo ospedalizzazione, chirurgia, morbilità e mortalità) per i pazienti ricoverati con aneurismi intracranici. Questo sondaggio ha evidenziato l’elevato onere economico attribuito alla patologia, basti pensare che il costo annuale stimato raggiungeva 522,500,000\$ nel caso di aneurismi integri e saliva a 1,755,600,000 \$ nel caso di rottura e conseguente emorragia subaracnoidea. Di seguito viene mostrato, attraverso l’utilizzo di istogrammi, il numero totale di pazienti con emorragia subaracnoidea, aneurismi intracranici non rotti e aneurismi trattati mediante clipping per ogni anno considerato; viene inoltre riportato il relativo costo totale, comparando la spesa per gli aneurismi intracranici non rotti e quelli rotti (figura 1)[8].

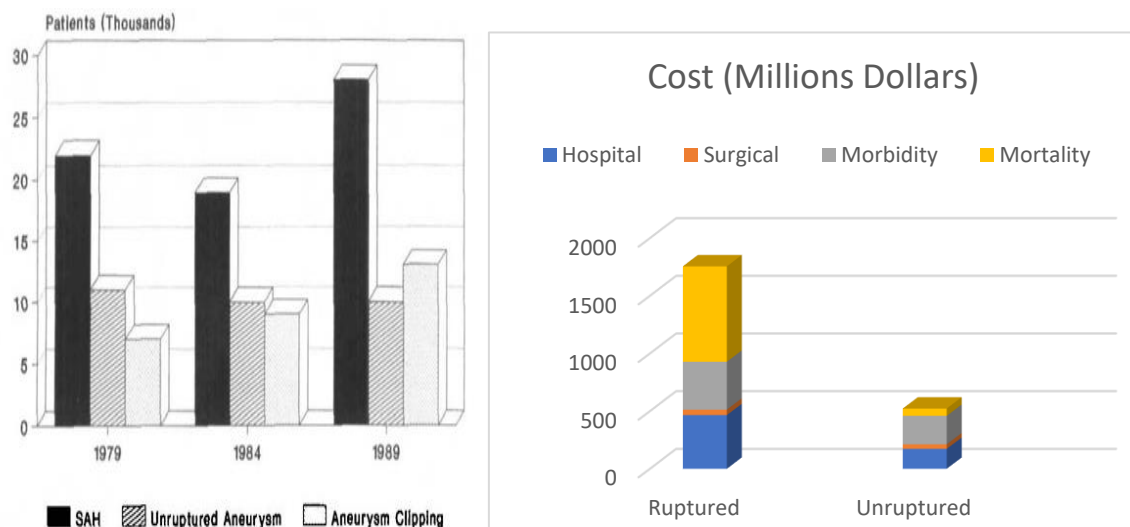


Figura 1: Grafico a barre che mostra il numero di pazienti con emorragia subaracnoidea (SHA), aneurismi intracranici non rotti e aneurismi sottoposti a clipping (sinistra). Grafico a barre che mostra i costi per i pazienti ricoverati negli Stati Uniti con aneurismi intracranici rotti e non rotti (destra).

Con il termine aneurisma cerebrale si intende un'anormale dilatazione localizzata di un'arteria cerebrale, che comporta un assottigliamento della parete del vaso[2]. Questa dilatazione è generalmente dovuta a condizioni di flusso disturbato e instabile e a un indebolimento strutturale della parete del vaso come conseguenza di processi di rimodellamento (si veda capitolo 3).

All'interno del cervello, il distretto maggiormente interessato dalla nascita di aneurismi intracranici è rappresentato dal circolo di Willis. Il circolo di Willis rappresenta infatti la principale rete di vasi che trasporta il sangue al cervello[9]. La maggior parte degli aneurismi intracranici è situata a livello delle biforcazioni delle principali arterie del circolo di Willis[10]. Le pressioni e le sollecitazioni di taglio lungo la parte esterna delle arterie curve e all'apice delle biforcazioni creano infatti uno stato emodinamico che favorisce la formazione di aneurismi[11]. E' stato inoltre osservato che l'ottantacinque per cento degli aneurismi cerebrali si trova nella parte anteriore del circolo di Willis, mentre il restante 15% è localizzato nella circolazione posteriore[3]. In aggiunta, osservazioni dal punto di vista anatomico hanno permesso di individuare l'esistenza di siti più predisposti alla formazione di aneurismi intracranici, in particolare: l'arteria comunicante anteriore, l'arteria comunicante posteriore, l'arteria cerebrale media e l'arteria carotide interna[12]. Uno studio giapponese ha infatti mostrato come su un totale di 5720 pazienti e 6697 aneurismi saccolari di dimensione superiore o uguale a 3mm, la maggior parte di tali aneurismi si trovava nell'arteria cerebrale media (circa il 36%) e nell'arteria carotide interna (circa il 34%)[13].

In figura 2 è riportato uno schema del sistema vascolare cerebrale che illustra il circolo di Willis e le arterie circostanti e viene inoltre rappresentato un tipico aneurisma saccolare alla biforcazione [9]. La figura 3 mostra invece la localizzazione del circolo di Willis all'interno dell'cervello e rappresenta l'anatomia cerebrale[3].

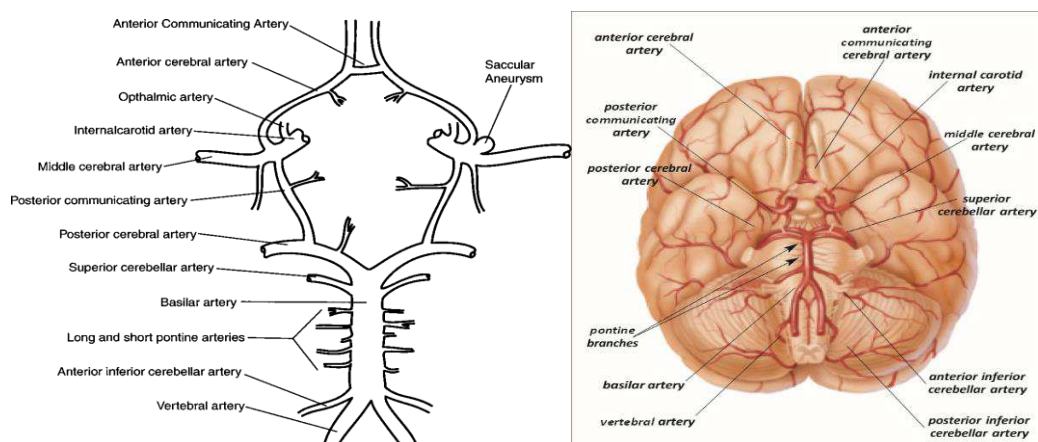


Figura 2: (sinistra) schema del sistema cerebrale vascolare che illustra il circolo di Willis e le arterie circostanti; è inoltre mostrato un tipico aneurisma in corrispondenza di una biforcazione. Figura 3: (destra) anatomia cerebrale e vascolarizzazione.

1.2 SINTOMATOLOGIA

La maggior parte dei pazienti con aneurismi cerebrali è completamente asintomatica finché l'aneurisma non sanguina. Gran parte degli aneurismi intracranici, infatti (fino al 91%), non comporta sintomi o si manifesta con sintomi non precisi, cosicché la scoperta dell'aneurisma avviene spesso accidentalmente a seguito di studi di imaging effettuati per altre ragioni[14][15]. Per questi motivi, circa il 40% delle persone affette da aneurismi intracranici sperimenta segnali di avvertimento riguardanti la presenza dell'aneurisma, che spesso però tendono ad essere attribuiti ad altre cause. Alcuni tra questi segnali di avvertimento includono: pupille dilatate, mal di testa, nausea e vomito, dolore al collo, paralisi del nervo oculomotore, dolore attorno e dietro all'occhio. Anche confusione e perdita di conoscenza possono manifestarsi e il vomito rappresenta una manifestazione comune[3]. Alcuni studi presenti in letteratura differenziano poi i sintomi dividendoli tra più e meno comuni; di seguito è riportata una tabella dove viene evidenziata questa distinzione[15].

SINTOMI TIPICI
<ul style="list-style-type: none">• Mal di testa (improvviso, forte e che raggiunge un picco massimo di intensità in alcuni secondi o minuti).• Nausea/vomito, rigidità della nuca e fotofobia.• Persistente o transitoria alterazione dello stato mentale/perdita di coscienza.• Segnali di elevata ICP (pressione intracranica, cioè la pressione all'interno del cranio e quindi nel tessuto cerebrale e nel liquido cerebrospinale).
SINTOMI MENO FREQUENTI
<ul style="list-style-type: none">• Mal di testa di lieve intensità.• Convulsioni.• Sintomi neurologici.• Anormalità del EKG (elettrocardiogramma) simili a quelle dell'infarto miocardico.• Agitazione, confusione, e ottundimento (riduzione dell'attenzione o perdita di lucidità) simile a quello tipico dei disturbi psichiatrici.

Tuttavia, secondo lo studio internazionale sugli aneurismi intracranici non rotti (ISUIA), le condizioni mediche più comuni che possono portare alla diagnosi degli aneurismi intracranici sono: mal di testa nel 36% dei casi, seguito da ischemia cerebrovascolare (17,6%) e deficit dei nervi cranici (15,4%)[4][15]. Secondo questo studio inoltre, i sintomi non legati alla rottura

raramente si manifestano nei pazienti con aneurismi intracranici di dimensione inferiore a 7 mm e sono comunque poco frequenti in quelli con dimensione compresa tra 8 e 20 mm[4][15][16].

Tra i sintomi legati agli aneurismi intracranici si può anche aggiungere l'emorragia subaracnoidea, che si manifesta a seguito della rottura dell'aneurisma comportando una mortalità compresa tra il 35 e il 50% e un tasso di disabilità permanente nel 25% dei sopravvissuti[5]. Solitamente la rottura di un aneurisma si verifica a livello della cupola a parete sottile dell'aneurisma stesso. Questo comporta che il sangue sottoposto ad elevata pressione venga forzato nello spazio subaracnoideo del cervello[9], portando così alla conseguente emorragia subaracnoidea.

La possibilità di rottura sembrerebbe legata alle dimensioni e alla localizzazione dell' aneurisma. In uno studio condotto da ricercatori giapponesi, un totale di 6413 pazienti con aneurismi cerebrali recentemente identificati è stato iscritto allo studio. I dati relativi a ciascun paziente sono stati raccolti in 283 centri di analisi e fanno riferimento a un periodo di follow-up di 36 mesi. Per avere una maggiore affidabilità dei dati sono stati presi in considerazione tutti i casi di rottura e ingrandimento delle dimensioni aneurismatiche avvenuti durante il periodo di osservazione. I pazienti considerati avevano età superiore a 20 anni, i 2/3 erano donne e presentavano aneurismi sacculari di 3mm o più nella loro dimensione maggiore. Non sono stati presi in considerazione pazienti con precedenti di emorragia subaracnoidea (non legata a casi di rottura aneurismatica), condizioni di disabilità anche di lieve entità e aneurismi fusiformi. Al momento dell'estrazione dei dati un totale di 5720 pazienti con 6697 aneurismi rispettava i criteri necessari alla partecipazione. Questo studio ha mostrato come gli aneurismi cerebrali di dimensione superiore a 7mm, quelli localizzati nell' arteria comunicante anteriore e nell'arteria comunicante posteriore (che è un ramo terminale dell'arteria carotide interna) e quelli che presentavano un "daughter sac"(definito come una sporgenza irregolare della parete aneurismatica) erano caratterizzati da una maggiore probabilità di rottura[13]. Va tenuto però in considerazione che lo studio qui riportato presenta dei limiti non trascurabili. I dati relativi agli aneurismi trattati chirurgicamente sono infatti stati censurati a partire dal momento dell'intervento. Questo limita la validità dei dati ottenuti in relazione alla probabilità di rottura. Un'altra limitazione fa riferimento al fatto che questo studio prende in considerazione solamente la popolazione giapponese, per la quale il rischio di emorragia subaracnoidea è certificato essere significativamente più elevato (per quanto riguarda invece l'incidenza degli aneurismi intracranici non rotti la situazione risulta simile a quella della popolazione occidentale)[13].

I grafici qui riportati evidenziano i dati ottenuti a seguito dello studio. La data relativa alla visita iniziale di ogni paziente è stata designata come il giorno zero. Dopo questo giorno i dati di follow-

up relativi allo stato clinico di ciascun paziente sono stati registrati attraverso interviste dirette o contatto telefonico a 3, 12 e 36 mesi. Sono stati in seguito messi a confronto al fine di ottenere informazioni relative alla probabilità di rottura[13].

La figura 4 mostra la complessiva probabilità di rottura per un aneurisma cerebrale nel periodo di follow-up preso in considerazione.

La figura 5 mette invece in evidenza la probabilità di rottura in relazione alle dimensioni aneurismatiche espressa in relazione al periodo di osservazione.

La figura 6 mostra infine la probabilità di rottura in relazione alla localizzazione dell'aneurisma. Gli acronimi ACOM e IP-PCOM denotano rispettivamente l'arteria comunicante anteriore e l'arteria comunicante posteriore che è un ramo terminale dell'arteria carotide interna[13].

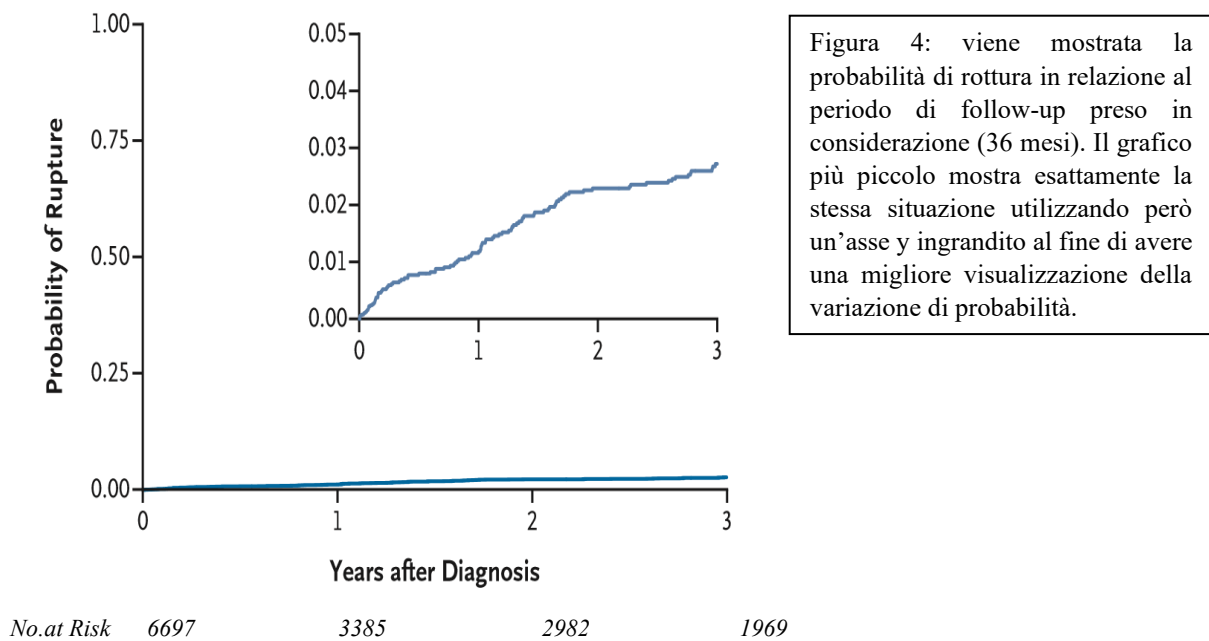


Figura 4: E' mostrata la probabilità complessiva di rottura di un aneurisma cerebrale. L'inserto mostra gli stessi dati su un asse y ingrandito.

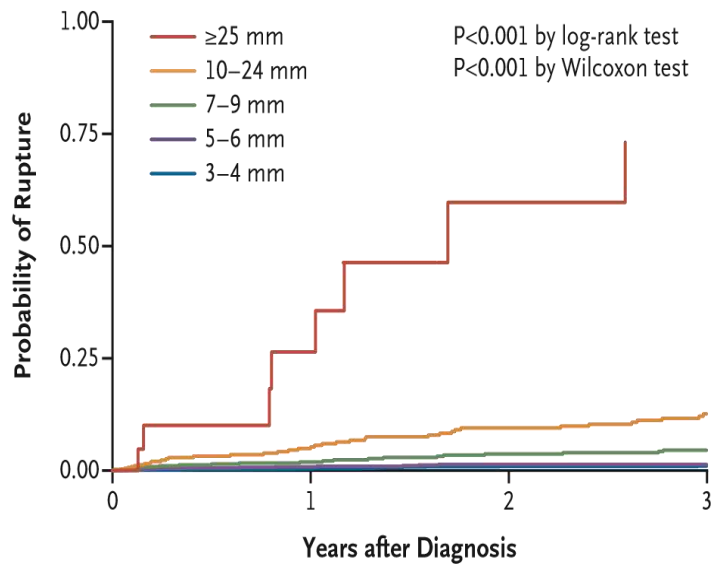


Figura 5: viene mostrata la probabilità di rottura registrata durante il periodo di follow-up, in relazione alla dimensione dell'aneurisma. E' importante considerare che le dimensioni riportate fanno riferimento alla dimensione iniziale dell'aneurisma e non ci sono passaggi da una dimensione alla successiva. La probabilità di rottura è quindi espressa in relazione a quella data dimensione. I numeri sotto riportati rappresentano il numero di aneurismi rimasti (in relazione al dato anno) nel corso del periodo di follow-up.

No.at Risk

3-4mm	3132	1882	1681	1102
5-6mm	1854	809	712	471
7-9mm	1016	418	363	240
10-24mm	661	268	223	154
≥25mm	34	8	3	2

Figura 5: E' mostrata la probabilità di rottura in relazione alla dimensione dell'aneurisma.

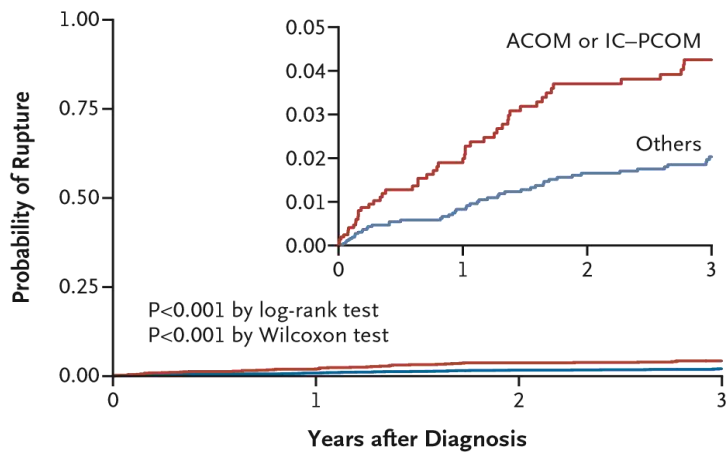


Figura 6 mostra la probabilità di rottura riscontrata durante il periodo di follow-up in relazione alla localizzazione dell'aneurisma. Dal grafico risulta evidente come la probabilità di rottura per gli aneurismi situati in ACOM o IC-PCOM sia superiore rispetto a quella di aneurismi localizzati in altre arterie. Il grafico più piccolo mostra esattamente la stessa situazione usando un asse y ingrandito.

No.at Risk

Others	4623	2345	2063	1371
ACOM or IC-PCOM	2074	1040	919	598

Figura 6: E' mostrata la probabilità di rottura in relazione alla locazione dell'aneurisma. L'inserto mostra gli stessi dati su un'asse y ingrandito. ACOM denota l'arteria comunicante anteriore e IC-PCOM l'arteria carotide interna-comunicante posteriore.

1.3 CLASSIFICAZIONE

La classificazione degli aneurismi cerebrali si basa su un numero di caratteristiche che includono eziologia (congeniti, acquisiti, derivanti da infezioni o tumorali), dimensioni (da un punto di vista qualitativo possono essere: micro, piccoli, medi, grandi, giganti e super giganti ,mentre da un punto di vista quantitativo in base alla dimensione in mm), forma (fusiformi o sacculari) e possibile associazione a uno specifico vaso intracranico[17].

La classificazione in base alla forma divide gli aneurismi in due tipologie: sacciformi o sacculari e fusiformi. Gli aneurismi sacculari sono il tipo più comune di aneurismi intracranici e anche la più frequente causa di emorragia subaracnoidea di tipo non traumatico[18]. Al contrario degli aneurismi fusiformi, caratterizzati da forma cilindrica con aumento della circonferenza del vaso nella sezione centrale, quelli sacculari sono riconoscibili da un accumulo di tessuti attorno a un punto di biforcazione di un vaso o di un segmento caratterizzato da elevata curvatura[9][19]. Gli aneurismi intracranici di forma sacculare sono inoltre quelli di maggiore interesse essendo presenti in maggior percentuale(>80%) rispetto a quelli fusiformi[20].

La figura sottostante (figura 7) mostra, mediante immagini angiografiche, la differenza tra queste due tipologie di aneurismi. La figura A mostra un aneurisma fusiforme dell'arteria vertebrale, mentre nella figura E è rappresentato un aneurisma intracranico di tipo sacculare, in presenza di una biforcazione, situato alla giunzione della M1 (arteria cerebrale media) e seconda M2[17].

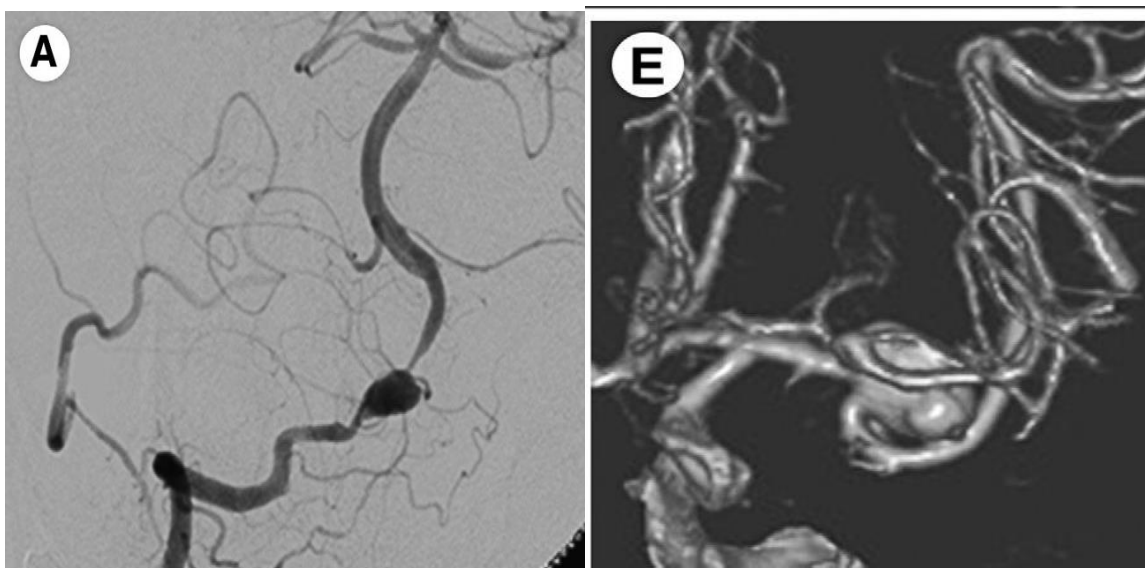


Figura 7: Aneurisma fusiforme dell'arteria vertebrale (A). Aneurisma sacculare in presenza di una biforcazione, localizzato alla giunzione tra M1 e seconda M2 (E).

Un altro metodo molto usato per la classificazione degli aneurismi intracranici si basa sulla dimensione da un punto di vista quantitativo (indicata in mm)[21]. Essa è oggi uno dei fattori più usati nelle decisioni cliniche; studi di follow-up effettuati sul lungo periodo hanno infatti mostrato che per aneurismi intracranici di dimensione superiore a 7 mm risulta necessario il trattamento dell'aneurisma. La dimensione dell'aneurisma sembra inoltre essere collegata alla crescita e potrebbe essere usata per predirne il rischio di rottura. Uno studio condotto da Korja et al[22] ha infatti mostrato come, su un campione di 118 pazienti in cui la misura media dell'aneurisma era di 4mm, i pazienti con aneurismi di dimensione superiore ai 7 mm presentavano un maggiore probabilità di rottura con conseguente emorragia subaracnoidea[21]. Nonostante la maggior parte degli studi evidenzi questa correlazione, ne esistono altri in disaccordo con questa ipotesi. Alcuni studi sembrerebbero infatti associare un maggiore rischio di rottura agli aneurismi di dimensione inferiore a 5mm[13][16][23] o 10mm[24]. Queste contraddizioni indicano dunque che lo studio della sola morfologia aneurismatica non può essere un fattore efficace per predire il rischio di rottura. Di conseguenza altri fattori sono sicuramente coinvolti in questa situazione[24].

E' infine dimostrato che esistono indicazioni geometriche legate alla dimensione dell'aneurisma che sembrerebbero aumentarne il rischio di rottura. I fattori geometrici più comuni sono l'aspect ratio (AR) e il size ratio (SZ) come mostrato in figura 8[21].

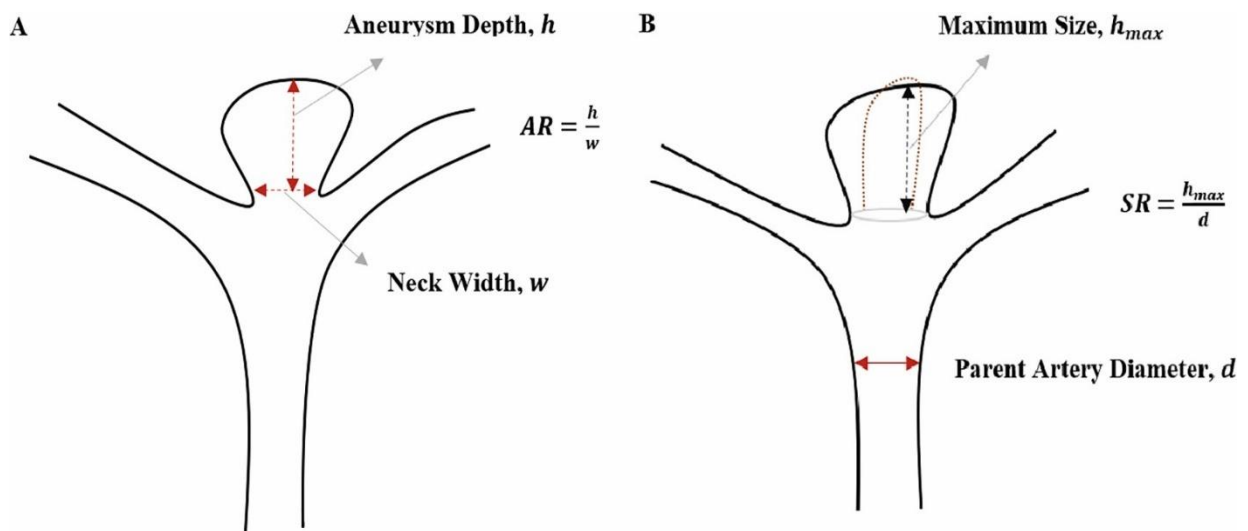


Figura 8: (A) Aspect ratio. (B) Size ratio.

AR è definito come l'altezza dell'aneurisma divisa per il diametro del collo aneurismatico. Questo è il parametro più studiato, oltre a essere il parametro di forma di maggiore utilità. Secondo lo studio condotto da Ujiie et al questo parametro sembrerebbe collegato alla possibilità di rottura dell'aneurisma. In questo studio è infatti evidenziato come l'80% degli aneurismi intracranici rotti

presenta un $AR > 1.6$ mentre il 90% degli aneurismi intracranici non rotti presenta valori di $AR < 1.6$. Questo fenomeno sembrerebbe dovuto al fatto che le WWS (shear stress) sono basse negli aneurismi con elevato AR[1]. Nello studio condotto da Sadatomo et al[25] l'analisi di 44 aneurismi ha invece evidenziato un valore medio di AR corrispondente a 2.24 negli aneurismi rotti, rispetto a 1.56 in quelli integri[26]. La maggior parte degli studi effettuati in relazione all'aspect ratio hanno evidenziato differenze statisticamente significative dei valori relativi a AR tra aneurismi rotti e non rotti, mostrando però discrepanze su dove si trovi il valore di soglia. Tuttavia, in linea generale è possibile affermare che, per gli aneurismi con AR compresi tra 1.6 e 2.2 il rischio di rottura risulta elevato, diventando estremamente alto per $AR > 3$. Al contrario, aneurismi con $AR < 1.4$ hanno molte meno probabilità di essere ad alto rischio di rottura [26]. L'altro importante parametro da considerare è il size ratio (SR), definito come la massima distanza dell'aneurisma (h_{max}) divisa per il diametro dell'arteria madre (d)[21]. Questo parametro risulta facile da calcolare, oltre a fornire informazioni essenziali che possono aiutare a determinare la scelta del trattamento per aneurismi di piccole dimensioni[21]. Il size ratio sembrerebbe inoltre essere strettamente collegato alla rottura degli aneurismi intracranici oltre ad essere l'unico parametro utile per predire la rottura di piccoli aneurismi cerebrali[1]. Uno studio condotto da Kashiwazaki e Kuroda[27] ha mostrato, attraverso l'analisi di 1034 aneurismi, che per gli aneurismi rotti SR risultava significativamente più alto.

CAPITOLO 2

ISTOLOGIA DEI VASI E SANGUE.

2.1 VASI

Le malattie vascolari sono responsabili di una maggiore mortalità rispetto a qualsiasi altra categoria di malattie umane[6][7]. Tra le malattie vascolari ricadono anche gli aneurismi, ecco perché risulta necessario introdurre alcune informazioni relative all'istologia dei vasi, al fine di avere una migliore comprensione di questa patologia. Le lesioni più significative dal punto di vista clinico generalmente riguardano le arterie, anche se le vene possono anch'esse esserne interessate, ma in percentuale minore[6][7]. Per questo motivo, concentreremo la nostra attenzione maggiormente sulle arterie, essendo questi i vasi di maggiore interesse per la patologia.

Dal punto di vista istologico possiamo osservare che i costituenti principali delle pareti dei vasi sanguigni sono le cellule endoteliali, le cellule muscolari lisce, e la matrice extracellulare(ECM). La matrice extracellulare, che è un compartimento dei tessuti connettivi, costituita da un complesso e dinamico intreccio di proteine e proteoglicani[28] (includendo anche elastina e collagene[29]), influenza varie attività biologiche, tra le quali: la proliferazione, la differenziazione e la migrazione cellulare. Essa contribuisce anche al mantenimento strutturale del tessuto[28].

A eccezione dei capillari, le arterie e le vene sono costituite da tre strati concentrici chiamati tunica intima, tunica media e tunica esterna (o avventizia), che sono più definite nei vasi con maggior diametro (principalmente arterie). La tunica intima rappresenta lo strato più interno delle arterie e comprende principalmente un singolo strato di cellule endoteliali che rivestono la parete arteriosa, appoggiate su una sottile membrana basale e uno strato subendoteliale di spessore variabile (a seconda della topografia, età e patologia). Lo strato subendoteliale si sviluppa a seguito di un diffuso ispessimento interno (non artereosclerotico), dovuto a una reazione omeostatica della tunica intima che tende a ripristinare i livelli basali di stress[29]. Lo spessore dello strato subendoteliale varia da quasi inesistente fino ad essere geometricamente dominante ed esso può contribuire significativamente alla resistenza della parete arteriosa[29]. Le cellule endoteliali vascolari che costituiscono la tunica intima si trovano a diretto contatto con il flusso sanguigno e danno origine a una barriera semipermeabile per quanto riguarda i lipidi e le lipoproteine presenti nel plasma[30][31]. Queste cellule endoteliali giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi vascolare attraverso diverse funzioni; esse, infatti, percepiscono e integrano gli stimoli emodinamici e ormonali e alterano la funzione vascolare attraverso la secrezione di varie

proteine e molecole mediatrici. Come risultato di queste proprietà le cellule endoteliali modulano i processi biologici legati alle pareti dei vasi sanguigni. Tali processi includono: la regolazione della permeabilità delle lipoproteine plasmatiche, l'adesione dei leucociti e il rilascio di fattori protrombotici, antitrombotici, fattori di crescita e sostanze vasoattive[31]. Contrariamente allo strato subendoteliale, lo strato endoteliale non contribuisce significativamente alla capacità portante del muro[29]. Dal punto di vista della localizzazione le cellule endoteliali vascolari (VAC) sono localizzate a contatto con la lamina basale, che è una sottile matrice extracellulare costituita da enzimi e collagene. La lamina basale permette la separazione delle cellule endoteliali vascolari dallo strato subendoteliale, il quale è invece costituito principalmente da cellule muscolari lisce finemente disperse e fasci di fibrille di collagene[29]. L'orientamento delle fibre di collagene nello strato subendoteliale non è uniforme attraverso lo spessore dello strato, mentre l'elastina presente nel subendotelio è disposta in una rete tridimensionale di fibre elastiche[29].

La tunica media costituisce invece lo strato intermedio dell'arteria e consiste in un complessa rete tridimensionale di cellule muscolari lisce, elastina e fasci di fibrille di collagene[29]. I componenti principali di questo strato, che sono le cellule muscolari lisce e le fibre elastiche, sono presenti in proporzioni variabili a seconda della locazione del vaso sanguigno e ne determinano la resistenza dinamica[28]. Le cellule muscolari lisce (SMC) inoltre aiutano a generare e regolare la produzione della matrice extracellulare (ECM)[30]. La tunica media è separata dall'intima e avventizia rispettivamente dalla lamina elastica interna (IEL) (una membrana di fibre elastiche)[30] e lamina elastica esterna. Il collagene e le cellule muscolari lisce nella tunica media sono circonferenzialmente e coerentemente allineati e questa disposizione strutturata conferisce a questo strato la capacità di resistere a carichi elevati in direzione circonferenziale[29].

La tunica avventizia (o esterna), infine, è lo strato più esterno dell'arteria e consiste principalmente di fibroblasti e fibrociti, una sostanza fondamentale istologica e fibrille di collagene organizzate in grossi fasci e disposte in strutture elicoidali. L'avventizia è circondata da tessuto connettivo lasso e il suo confine esterno non è chiaramente definito. Il suo spessore dipende fortemente dalla funzione fisiologica del vaso sanguigno e della sua sede topografica. Le fibre di collagene di questo strato sono principalmente di tipo I, sono disposte all'interno della "groundmatrix" (termine usato per includere tutti i materiali a eccezione del collagene) e formano un tessuto tipicamente fibroso. Il collagene contribuisce in modo significativo alla stabilità e alla resistenza della parete arteriosa. Nei tessuti non sollecitati le fibre di collagene sono inserite nella "groundmatrix" e presentano una forma ondulata, e questo fa sì che l'avventizia sia meno rigida nella configurazione senza stress. Tuttavia, a livelli significativi di sforzo le fibre di collagene assumono una forma

raddrizzata e la risposta meccanica dell'avventizia quindi cambia, diventando assimilabile a quella di un tubo rigido, impedendo all'arteria di andare incontro a sovraccarico e rottura[29].

Anche i vasi presenti nel cervello sono interessati dalle medesime caratteristiche e si dividono in tre tipologie: i capillari, le vene e le arterie. I capillari hanno diametro paragonabile a quello dei globuli rossi (7-8 μm), sono caratterizzati da un rivestimento di cellule endoteliali, ma a differenza degli altri vasi non presentano la tunica media. Le arterie presentano la tunica intima che è costituita da un unico strato di cellule endoteliali e una minima quantità di tessuto connettivo subendoteliale sottostante. La tunica intima è separata dalla tunica media dalla presenza di una densa membrana elastica chiamata lamina elastica interna. Le vene sono caratterizzate da un diametro maggiore rispetto ai capillari e presentano pareti meno spesse rispetto alle arterie; questo perché sono soggette a un minore flusso pulsatile e minore pressione sanguigna rispetto a quella applicata sulla parete arteriosa[7]. A differenza degli altri vasi sanguigni, quelli cerebrali presentano però alcune peculiarità. In questi, infatti, la lamina elastica esterna è assente[54] e la tunica media risulta meno marcata[28]. Le cellule endoteliali dei capillari cerebrali sono connesse da delle speciali giunzioni intercellulari e formano una barriera stabile e altamente selettiva (barriera sangue-cervello)[28]. In aggiunta, studi istologici hanno mostrato che, in presenza di biforcazioni, le porzioni apicali dei vasi intracranici sono caratterizzate da una mancanza di cellule muscolari lisce (SCM)[30] e questo potrebbe comportare l'assottigliamento della tunica media e favorire la patogenesi di aneurismi intracranici. Meng et al[20] hanno infatti osservato come la struttura della parete aneurismatica risulti caratterizzata da dei cambiamenti nell'istologia della parete del vaso. Tali cambiamenti includono: perdita della lamina elastica interna (IEL), assottigliamento della tunica media e degenerazione della matrice extracellulare (ECM)[20][30], comportando così un danneggiamento del vaso e facilitandone la rottura.

La figura 9 qui riportata rappresenta la struttura isto-meccanica di un'arteria elastica sana (non caratterizzata da un ispessimento dovuto a condizioni di tipo arteriosclerotico), mettendo in evidenza le varie tuniche che la compongono e gli elementi precedentemente citati. [29]

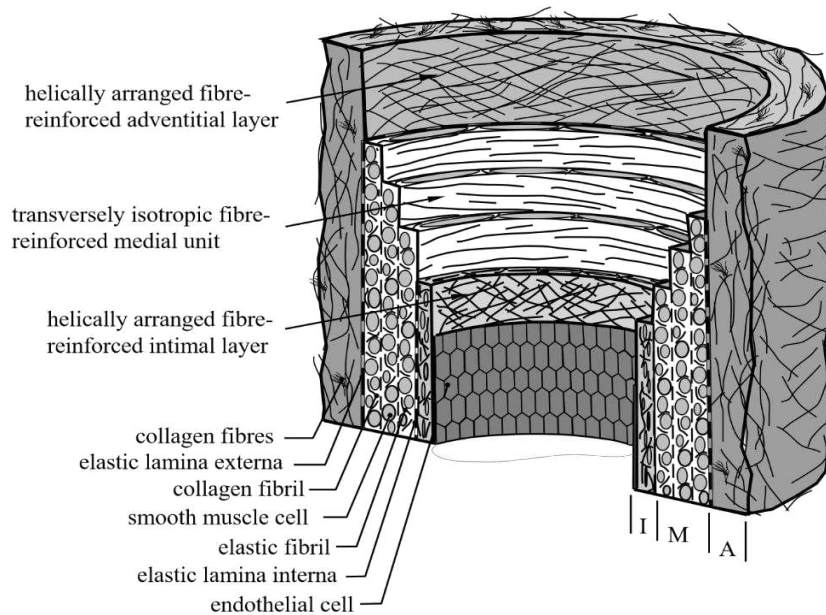


Figura 9: Idealizzazione isto-meccanica di un'arteria elastica sana con ispessimento intimale non arteriosclerotico. E' composta da tre strati: intima (I), media (M), avventizia (A). I è lo strato più interno costituito da un singolo strato di cellule endoteliali, una sottile membrana basale e uno strato subendoteliale. Lo strato subendoteliale è costituito principalmente da cellule muscolari lisce finemente disperse e fasci di fibrille di collagene. M è composta da cellule muscolari lisce, una rete di fibrille elastiche e di collagene e lamine elastiche che la separano in un numero di unità rinforzate con fibre trasversalmente isotrope. A è lo strato più esterno circondato da tessuto connettivo lasso. I costituenti principali di A sono spessi fasci di fibrille di collagene disposte in strutture elicoidali.

2.2 SANGUE

Il sangue è una complessa miscela di cellule, proteine, lipoproteine e ioni attraverso il quale i nutrienti e le sostanze di rifiuto vengono trasportate. L'elemento più importante che costituisce il sangue è rappresentato dai globuli rossi, i quali costituiscono circa il 40% del volume sanguigno. I globuli rossi sono delle piccole particelle semisolide che comportano un aumento della viscosità del sangue e influiscono sul comportamento del fluido. La presenza di globuli rossi e altri elementi in sospensione, infatti, fa sì che il sangue non sia un fluido Newtoniano[6].

In aggiunta, il sangue non esibisce una viscosità costante a tutte le portate (flow rates) e assume un comportamento non-Newtoniano nel sistema microcircolatorio e in piccoli rami e capillari. Il suo comportamento non Newtoniano risulta maggiormente evidente a valori molto bassi dello "shear rate". Lo "shear rate" (velocità di taglio) è definito come la velocità con cui gli strati adiacenti di fluido si muovono l'uno rispetto all'altro. La sua dimensione fornisce indicazioni sulla forma assunta dal profilo di velocità in una data situazione[32]. A valori molto bassi dello "shear

rate”, infatti, i globuli rossi si fondono assieme a formare particelle più grandi rendendo maggiormente evidente il comportamento non Newtoniano del sangue in queste circostanze[6].

Nella maggior parte delle arterie, tuttavia, il sangue si comporta in modo newtoniano e la sua viscosità può essere assunta come una costante[6]. Il fatto che il sangue esibisca un comportamento non newtoniano potrebbe comportare delle problematiche nella comprensione della patogenesi, crescita e rottura degli aneurismi intracranici. Questo perché molti studi basati su simulazioni CDF (fluidodinamica computazionale) effettuati per comprendere questi processi approssimano il comportamento del sangue a quello di un fluido newtoniano. Tuttavia, la maggior parte degli aneurismi cerebrali è situata in corrispondenza delle principali arterie o biforcazioni arteriose del circolo di Willis[10]. Essendo che nella maggior parte delle arterie il sangue si comporta in modo newtoniano e la sua viscosità può essere assunta come una costante[6], l’assunzione che il sangue si comporti come un fluido newtoniano non è poi così fallacea. In aggiunta, analisi di sensibilità hanno permesso di osservare che, sebbene questa approssimazione possa influenzare i valori esatti delle variabili emodinamiche, le caratteristiche fondamentali della loro distribuzione in corrispondenza degli aneurismi non ne sono fundamentalmente influenzate[33].

CAPITOLO 3

EMODINAMICA DEGLI ANEURISMI CEREBRALI

3.1 INTRODUZIONE

La storia naturale degli aneurismi cerebrali può essere suddivisa in tre stadi che sono: formazione (patogenesi), crescita (o allargamento) e rottura. I meccanismi che governano l'evoluzione da uno stadio al successivo sono di tipo multifattoriale e coinvolgono fattori emodinamici (WSS in particolare), la biomeccanica delle pareti, la mecano-biologia e il contatto con l'ambiente peri-aneurismatico[33].

La formazione e progressione degli aneurismi cerebrali è dovuta a processi degenerativi della parete arteriosa i quali hanno origine da una complessa interazione tra fattori biologici ed emodinamici. Le cellule endoteliali che costituiscono la parete arteriosa rispondono fisiologicamente ai patterns di flusso sanguigno. In condizioni normali questa risposta delle cellule endoteliali porta a un normale rimodellamento dei vasi. La combinazione di anormali patterns di flusso sanguigno e predisposizione genetica potrebbe invece portare alla formazione di aneurismi[10].

Attraverso studi istologici si è cercato di capire i principali fattori biologici che influenzano la patologia. Questi studi hanno mostrato come in presenza di aneurismi intracranici si osservava un numero ridotto di cellule endoteliali, una degenerazione della lamina elastica interna, degenerazione della matrice extracellulare (ECM) e un assottigliamento della tunica media[10] [20]. Attraverso questi studi è stato mostrato come l'assottigliamento della tunica media sia dovuto a un ridotto numero di cellule muscolari lisce e questo numero ridotto sembrerebbe derivare dalla loro apoptosi. Si è quindi capito che l'apoptosi delle cellule muscolari lisce e i meccanismi di ricostruzione delle fibre di elastina e collagene rappresentano un elemento centrale nel processo di indebolimento dei vasi[10].

In aggiunta a questi fattori biologici la patologia è strettamente correlata a caratteristiche emodinamiche, le quali giocano un ruolo importante nella patogenesi, crescita e rottura dell'aneurisma intracranico[33].

Nelle pareti dei vasi ci sono 3 sollecitazioni da considerare che sono influenzate dal flusso sanguigno: lo shear stress (sforzo di taglio) è una forza tangenziale di frizione che agisce sulla parete del vaso; il normal stress (che è dovuto alla pressione idrostatica) è la forza che agisce

ortogonalmente alla parete del vaso; il tensile stress è la forza che agisce contro la parete del vaso sanguigno e si muove in direzione circonferenziale. La figura 10 qui riportata mostra le 3 forze descritte.[21]

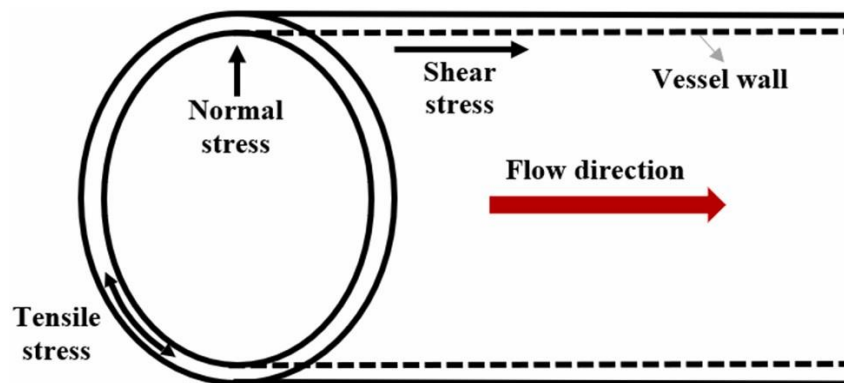


Figura 10: Tre tipi di sollecitazione: (i) shear stress, (ii) normal stress, (iii) tensile stress.

La WSS (sforzo di taglio a parete) è una forza dinamica indotta dal movimento di un fluido viscoso lungo la superficie della parete del vaso sanguigno[21]. Alcuni studi mostrano che il normal stress e il tensile stress potrebbero essere in parte responsabili nella patogenesi degli aneurismi intracranici. Tuttavia sono stati effettuati molti meno studi rispetto all'interazione tra WSS e la patogenesi di aneurismi. Di conseguenza viene attribuito all'azione dello sforzo di taglio a parete (WSS) e al gradiente dello sforzo di taglio (WSSG) il principale ruolo nella formazione di aneurismi cerebrali[10][34].

Lo sforzo di taglio a parete (WSS) è infatti considerato un parametro primario nell'emodinamica degli aneurismi cerebrali. E' una forza di attrito tangenziale nella parete del vaso indotta dal flusso sanguigno. Nel caso di flusso pulsatile, l'ampiezza del WSS di ciascun elemento all'interno di un ciclo cardiaco viene calcolata utilizzando il WSS medio nel tempo[21][35]. L'equazione per il calcolo del WSS è : $WSS = \frac{1}{T} \int_1^T |wss_i| dt$ dove wss_i è il vettore dello sforzo di taglio istantaneo e T la durata di un ciclo cardiaco. Il suo valore medio nel tempo viene valutato usando le caratteristiche per un intero ciclo temporale. Viene misurato in Pa e il suo valore normale risulta compreso tra 1.5 e 10[21].

Il gradiente dello sforzo di taglio (WSSG) è invece inteso come una significativa accelerazione o decelerazione del flusso lungo la parete del vaso[36]. Il suo valore temporale viene utilizzato per stimare il tasso di variazione dell'entità del WSS in un ciclo cardiaco[21][37]. Il WSSG è inoltre

un parametro usato per ottenere informazioni a riguardo degli aneurismi cerebrali caratterizzati da geometrie complesse che si formano nei vasi. Si misura in Pa/mm e l'equazione

usata per determinarlo è : $WSSG = \sqrt{\left(\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial y}\right)^2 + \left(\frac{\partial \vec{\tau}_w}{\partial z}\right)^2}$ dove $\vec{\tau}_w$ è il vettore di WSS.[21]

3.2 PATOGENESI

La formazione di aneurismi è associata a un processo di rimodellamento del vaso generato da una risposta infiammatoria a seguito di condizioni di flusso disturbate[1]. Dati accumulati da diversi studi suggeriscono infatti che la formazione dell'aneurisma inizi con una disfunzione endoteliale in risposta ad alterazioni del flusso e sforzo di taglio[36][38]. La disfunzione endoteliale porta a risposte compensatorie che alterano le normali proprietà omeostatiche dell'endotelio. Successive modifiche funzionali e morfologiche hanno quindi luogo nell'endotelio innescando una crescente risposta infiammatoria nella parete del vaso che coinvolge leucociti, citochine, un'adesione di molecole, immunoglobuline e molti altri componenti chiave per il processo infiammatorio. Un aspetto importante di questa reazione infiammatoria riguarda la modulazione fenotipica delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC), le quali passano da un fenotipo contrattile e differenziato a un fenotipo pro-infiammatorio e de-differenziato. Collettivamente, tutti questi cambiamenti portano al rimodellamento della matrice extracellulare dovuto all'azione delle metalloproteasi (MMP) (enzimi la cui funzione principale è la degenerazione delle proteine della matrice extracellulare) portando così a una perdita della lamina elastica interna, apoptosi delle cellule muscolari lisce (SMCs), assottigliamento della tunica media e formazione di aneurismi[38].

A supporto di queste osservazioni, studi istologici hanno infatti riscontrato un aumentato numero di metalloproteasi e un diminuito numero di cellule muscolari lisce (dovuto alla loro apoptosi e che comportava un assottigliamento della tunica media) in corrispondenza della pareti aneurismatiche[10]. Studi su modelli animali hanno evidenziato che elevati valori degli sforzi di taglio a parete (WSS) e valori positivi del gradiente degli sforzi di taglio (WSSG) in corrispondenza di biforcazioni arteriose erano responsabili della patogenesi di aneurismi intracranici[36][39]; diverse scoperte istologiche hanno dimostrato questa correlazione. Alti WSS e valori positivi di WSSG causerebbero infatti un danneggiamento dell'endotelio e un'associata risposta infiammatoria della parete arteriosa. Questa risposta infiammatoria, dovuta a un'infiltrazione di macrofagi e cellule muscolari lisce sulla parete del vaso, comporta una conseguente degenerazione della matrice extracellulare a seguito del rilascio di enzimi come

metalloproteasi e elastina, comportando così una locale dilatazione e assottigliamento della parete del vaso[10][34].

Lo stress emodinamico è quindi il fattore che dà inizio alla formazione degli aneurismi intracranici; la maggior parte degli aneurismi, infatti, ha origine nelle giunzioni o biforcazioni delle arterie o in arterie caratterizzate da un'elevata curvatura, dove un eccessivo stress emodinamico è esercitato sulla parete arteriosa[1][40]. Questo è anche correlato al fatto che la vascolarizzazione cerebrale è fortemente soggetta all'azione delle forze emodinamiche a causa dell'assenza di lamina elastica esterna[20] e la presenza del liquido cerebrospinale circostante[36].

Generalmente gli studi effettuati per indagare la patogenesi degli aneurismi intracranici sono basati su modelli in vitro, sull'induzione su cavie animali o mediante modelli digitali; questi ultimi permettono il ripristino dell'arteria parente ad uno stato pre-patologico, ma non appaiono del tutto affidabili in quanto la ricostruzione dell'esatta geometria del vaso risulta difficile[41][42]. Spesso dunque, per indagare i reali motivi legati alla patogenesi di aneurismi intracranici, ci si basa su modelli animali, che sono caratterizzati da una maggiore affidabilità. I modelli animali, infatti, permettono di indagare attraverso procedure di legatura dei vasi, o mediante induzione dell'ipertensione attraverso la somministrazione di farmaci, le condizioni associate alla patogenesi di aneurismi cerebrali[1][43]. Tuttavia gli aneurismi cerebrali di forma sacculare sono estremamente rari negli animali, e una delle difficoltà principali per quanto riguarda l'indagine sulla patogenesi è dovuta all'assenza di un modello animale sperimentale di successo per l'analisi della malattia. Nonostante questa problematica esistono però diverse sperimentazioni animali che permettono di ottenere delle informazioni rilevanti per quanto riguarda la patogenesi degli aneurismi cerebrali. Si è infatti ipotizzato che rendendo fragili le arterie cerebrali e aumentando lo stress emodinamico, la formazione di un aneurisma si sarebbe potuta verificare nella zona esposta all'aumento dello stress emodinamico o in corrispondenza delle porzioni più deboli delle diramazioni arteriose[43].

In uno studio condotto da Meng et al[39] si è potuto infatti osservare come la creazione di nuovi punti di diramazione (mediante legatura del vaso) nella vascolarizzazione carotidea di 6 cani portava a un distruttivo rimodellamento della parete del vaso nella regione adiacente all'accelerazione del flusso. Tale rimodellamento somigliava alla formazione di un aneurisma intracranico, caratterizzato da rottura della lamina elastica interna, perdita di cellule muscolari lisce nella tunica media e perdita di fibronectina. E' stato così concluso che una combinazione di elevati sforzi di taglio a parete (WSS) e un alto gradiente di WSS predisponavano fortemente alla formazione di aneurismi intracranici[1]. A supporto di queste osservazioni uno studio condotto da

Metaxa et al[36] ha permesso di ottenere dei risultati in accordo con queste ipotesi. Questo studio ha permesso di indagare le risposte vascolari generate dagli insulti emodinamici in corrispondenza di biforcazioni intracraniche.

Sono stati usati 11 conigli bianchi di genere femminile, 8 conigli sono stati sottoposti a legatura dell'arteria carotide comune (CCA) al fine di ottenere un aumento della portata nell'arteria basilare. Degli 11 conigli utilizzati, 3 sono stati sottoposti a un operazione in cui le arterie carotidi erano temporaneamente esposte e occluse (con una clip per aneurisma) al fine di consentire l'acquisizione di immagini angiografiche. L'insulto emodinamico al capolinea basilare è stato valutato in seguito mediante l'utilizzo della fluidodinamica computazionale. Il tessuto in corrispondenza della biforcazione è stato analizzato dopo 5 giorni dal momento della legatura. L'istologia è stata confrontata con i campi emodinamici iniziali post-legatura dello sforzo di taglio a parete (WSS) e del gradiente dello sforzo di taglio (WSSG). Dai risultati ottenuti è stata osservata in tutte le biforcazioni una perdita della lamina elastica interna (IEL) nelle regioni peri apicali esposte a flussi con alti WSS e valori positivi di WSSG. Un danno della lamina elastica intera è stato osservato nel 100% delle regioni caratterizzate da $WSS > 120$ Pa e $WSSG > 530$ Pa/mm. In aggiunta, il grado di rimodellamento distruttivo, inteso come perdita della lamina elastica interna, assottigliamento della tunica media e rigonfiamento del lume, risultava correlato all'entità dell'insulto emodinamico. E' stata osservata una netta separazione tra le regioni caratterizzate da un danneggiamento della lamina elastica interna (IEL) e quelle non danneggiate, quando mappate secondo l'ambiente emodinamico. Questo ha permesso di osservare che il rimodellamento distruttivo della parete del vaso ha luogo quando le forze emodinamiche locali superano i limiti tollerabili per l'omeostasi. Nonostante il rimodellamento distruttivo risultasse fortemente associato a più alti valori di WSS e WSSG, esso non presentava una correlazione con la relativa differenza tra i valori finali e i valori iniziali del WSS e del WSSG. Ciò suggerisce che il rimodellamento al capolinea basilare è una risposta a specifiche entità dell'insulto emodinamico. In altre parole la parete non risponde a una variazione proporzionale, ma a un livello assoluto dell'insulto emodinamico. Al giorno 5 è stato inoltre osservato che le aree che fiancheggiavano l'apice mostravano danni distruttivi con maggiore frequenza rispetto all'apice stesso, sebbene quest'ultimo abbia registrato una maggiore differenza tra i relativi valori finali e iniziali di WSS e WSSG. Pertanto è stata ipotizzata l'esistenza di alcuni valori di soglia del WSS e WSSG, al di sopra dei quali la parete vasale non riesce ad adattarsi con una normale risposta sana, ossia senza subire un danno. Sulla base di questi risultati è stato ipotizzato che una combinazione di alti WSS e valori positivi di WSSG potrebbe rappresentare una condizione emodinamica pericolosa responsabile del rimodellamento distruttivo in corrispondenza delle biforcazioni intracraniche[36].

In conclusione questo studio ha permesso di osservare che l'aumento del flusso in corrispondenza del capolinea basilare eserciterebbe significativi insulti emodinamici (alti WSS e WSSG) attraverso e a ridosso dell'apice basilare. Questi stress emodinamici danno origine a cambiamenti morfologici nelle regioni caratterizzate da alti WSS e valori positivi di WSSG. Nei modelli analizzati queste modifiche morfologiche distruttive sono state notate nonostante l'eliminazione di diversi fattori rilevanti per gli aneurismi intracranici nell'uomo come fumo e ipertensione. L'inclusione di questi fattori probabilmente porterebbe a un abbassamento della soglia emodinamica responsabile della patogenesi di aneurismi intracranici, portando così a un potenziale aumento della vulnerabilità della parete vascolare in presenza di anormali WSS e WSSG[36].

Altri studi su modelli animali hanno invece utilizzato i ratti come cavie. Sono stati presi in considerazione ratti adulti di sesso maschile e femminile. In questi, mediante legatura unilaterale dell'arteria carotide comune, induzione sperimentale dell'ipertensione e somministrazione di BAPN, si è potuta indurre la formazione di aneurismi cerebrali. Attraverso queste tecniche si è potuto osservare che i siti più comuni per la formazione di aneurismi cerebrali erano: il complesso arterioso comunicante anteriore e il segmento prossimale dell'arteria cerebrale posteriore sul lato in cui era stata effettuata la legatura della carotide. L'esame al microscopio ha permesso di osservare un ispessimento dell'intima dell'arteria parente in corrispondenza dell'ingresso delle sacche aneurismatiche. Le cellule endoteliali (alcune delle quali ipertrofiche) risultavano spesso stratificate o desquamate. E' stata spesso notata un'aderenza di corpuscoli sanguigni e sostanze amorfe in questi siti. La lamina elastica interna spesso finiva bruscamente in corrispondenza della bocca dell'aneurisma o si estendeva per una breve distanza all'interno del collo del sacco aneurismatico. Le sacche degli aneurismi presentavano delle considerevoli variazioni di spessore tra un aneurisma e un altro, ma anche all'interno dello stesso. Sono infine state osservate cellule endoteliali gonfie all'interno del sacco aneurismatico e in alcuni punti queste cellule endoteliali erano assenti. Le pareti del aneurisma risultavano composte da tessuto connettivo fibroso, mentre la lamina elastica interna e le cellule muscolari lisce non risultavano osservabili in corrispondenza delle pareti delle sacche aneurismatiche. L'avventizia risultava continua con l'arteria parente e presentava un ispessimento in corrispondenza del collo aneurismatico. Tutte queste osservazioni, sia dal punto di vista macroscopico che microscopico risultavano in accordo con le osservazioni effettuate sugli aneurismi intracranici nell'uomo. Questo ha quindi permesso di ipotizzare che condizioni di flusso emodinamico alterato all'interno del circolo di Willis (si veda capitolo 1), (dovute a legatura dell'arteria carotide comune) rappresentino uno dei fattori di maggiore importanza per quanto riguarda la patogenesi di aneurismi intracranici nei ratti. Tutte queste osservazioni hanno permesso di proporre un meccanismo simile per quanto riguarda la formazione

di aneurismi intracranici anche nell' uomo. E' necessario tenere però in considerazione la disuguaglianza dei segmenti prossimali sull'arteria comunicante anteriore tra uomini e ratti. Tuttavia è possibile ipotizzare che nel uomo l'arteria comunicante anteriore potrebbe essere esposta a elevati sforzi emodinamici a seguito dell'elevato flusso di sangue che l'attraversa. L'elevato stress emodinamico che deriva da questo flusso potrebbe infatti essere uno dei principali fattori responsabili della patogenesi di aneurismi intracranici nell' uomo[43]. A supporto di questa ipotesi possiamo notare che gli aneurismi spesso si trovano in corrispondenza dei vasi in cui lo stress emodinamico è aumentato (come nei casi di malformazioni arterovenose[43]), o in presenza di punti di biforcazione dove un eccessivo stress emodinamico è esercitato sulla parete arteriosa[1][40].

In conclusione si può quindi osservare che, nonostante si sia ricorsi all'induzione dell'ipertensione e somministrazione di BAPN per indurre più facilmente la formazione di aneurismi cerebrali nei ratti, questi procedimenti non erano essenziali per portare alla manifestazione della patologia. Di conseguenza, poiché la formazione dell'aneurisma sarebbe avvenuta anche solamente tramite legatura del vaso, i risultati ottenuti presentano una certa validità anche per quanto riguarda l'analisi della patogenesi negli esseri umani[43].

Molti studi basati sui modelli animali hanno infine cercato di incorporare vari fattori di rischio per la patogenesi di aneurismi come: ipertensione, diminuzione della reticolazione del collagene e carenza di estrogeni. In generale tutti questi studi sembravano in accordo sul fatto che la patogenesi dell'aneurisma iniziasse con una risposta endoteliale e la modulazione fenotipica delle cellule muscolari lisce, seguita da una risposta infiammatoria accompagnata da rimodellamento e degenerazione della matrice extracellulare. Questi studi hanno permesso di evidenziare, nonostante la presenza di questi fattori di rischio, che la formazione dell'aneurisma aveva luogo solamente quando un insulto emodinamico veniva applicato. E' stato quindi possibile affermare che, l'azione di un insulto emodinamico (alti WSS e valori positivi di WSSG) risulta necessaria nella genesi di aneurismi intracranici[20].

3.3 CRESCITA

Contrariamente alla patogenesi, dove la formazione dell'aneurisma intracranico viene attribuita principalmente a elevati valori dello sforzo di taglio a parete (WSS), valori positivi del gradiente dello sforzo di taglio [1][20] e in parte a elevati valori di pressione[40], i meccanismi responsabili della crescita e eventuale rottura ad oggi non risultano ancora del tutto definiti[10][21]. Questo

problema è in parte dovuto al fatto che, essendo la dimensione un fattore di rischio per la rottura degli aneurismi intracranici (si veda capitolo 1), spesso si interviene chirurgicamente al fine di preservare la salute dei pazienti, impedendo così di ottenere dati significativi riguardo la crescita degli aneurismi. E' comunque generalmente accettato che la crescita di un aneurisma sia dovuta a un indebolimento della parete del vaso e un successivo cedimento alla pressione. L'indebolimento della parete sembrerebbe legato alle risposte mecano-biologiche che si verificano in risposta al carico emodinamico, tuttavia c'è disaccordo in relazione ai reali meccanismi responsabili di questo indebolimento[33].

Lo sviluppo di un aneurisma è un processo interattivo a 3 vie guidato dall'emodinamica. L'emodinamica fornisce stimoli (trigger) meccanici, che vengono tradotti in segnali biologici portando a un'evoluzione geometrica della parete aneurismatica. La geometria aneurismatica e l'emodinamica sono mutuamente casuali: la geometria determina istantaneamente le condizioni di flusso, mentre il flusso guida il rimodellamento o la crescita dell'aneurisma attraverso la biologia, determinandone in tal modo la futura geometria (cioè l'allargamento e il cambiamento di forma). Via via che questo processo continua, l'aneurisma cresce fino a raggiungere l'omeostasi (stabilità) o finché la sua parete non è più in grado di resistere allo stress emodinamico e in questo caso si verifica la rottura. Questo processo risulta meglio chiarito da una relazione triangolare tra geometria, flusso e biologia. L'emodinamica interagisce con la parete aneurismatica attraverso il flusso sanguigno (WSS e pressione sanguigna). La pressione provoca sollecitazioni di trazione nella parete, le quali sono sentite dalle cellule murali vascolari chiamate cellule muscolari lisce e fibroblasti. Sotto l'azione di stress sbilanciati, le cellule murali possono regolare le dinamiche del collagene, reticolando ("cross-linking") e sintetizzando nuovo collagene e degenerando quello vecchio. Le cellule endoteliali che rivestono il lume del vaso rilevano i cambiamenti di WSS dal flusso sanguigno e trasducono questi segnali meccanici in segnali biologici attivando processi ("pathways") per mantenere l'omeostasi vascolare. Attraverso la biologia mediata dalle cellule endoteliali, il WSS non solo regola il tono vascolare, ma guida anche il rimodellamento vascolare nel caso di sostenute deviazioni dai valori fisiologici basali. WSS patologicamente alti o bassi possono portare a risposte patologiche e funzioni aberranti delle cellule endoteliali. E' attualmente noto che anormali valori di WSS guidino le risposte pro-infiammatorie mediate dall'endotelio, l'attivazione delle metalloproteasi della matrice, la morte cellulare, la degenerazione della matrice extracellulare (ECM) e il rimodellamento vascolare [20].

La comprensione dei processi biologici attivati da differenti condizioni emodinamiche, come gli alti e bassi valori di WSS, potrebbe facilitare la comprensione dei meccanismi responsabili della

crescita e rottura degli aneurismi. Per indagare la relazione tra il ruolo dell'emodinamica e la progressione degli aneurismi cerebrali sono state prese in considerazione due teorie tra loro contrastanti, rispettivamente denominate teoria high-flow e teoria low-flow [10][34]. Entrambe le teorie ipotizzano che l'ambiente emodinamico presente all'interno dell'aneurisma interagisca con gli elementi cellulari della parete aneurismatica, portando così a un indebolimento della stessa[10]. Le differenze riguardano invece i meccanismi responsabili dell'indebolimento della parete[34].

Secondo la teoria high-flow, valori di WSS più alti del normale causerebbero delle lesioni dello strato endoteliale dando così inizio ai processi di rimodellamento e degenerazione della parete del vaso. Valori dello sforzo di taglio a parete (WSS) eccessivamente alti porterebbero infatti a un'eccessiva produzione di monossido di azoto (NO). Tale condizione porterebbe a una diminuzione locale del tono arterioso e all'apoptosi delle cellule muscolari lisce (SMCs) e quindi al conseguente assottigliamento della tunica media in corrispondenza della parete aneurismatica[10][34]. Secondo la teoria low-flow invece, bassi valori di WSS causano una disfunzione del monossido di azoto (NO) indotta dal flusso, che comporta l'aggregazione di globuli rossi, nonché l'accumulo e l'adesione di piastrine e leucociti. Questi a loro volta causano un danneggiamento interno e infiammazione, portando così a una localizzata degenerazione della parete aneurismatica e a una ridotta abilità di sopportare le fisiologiche forze emodinamiche[10][34].

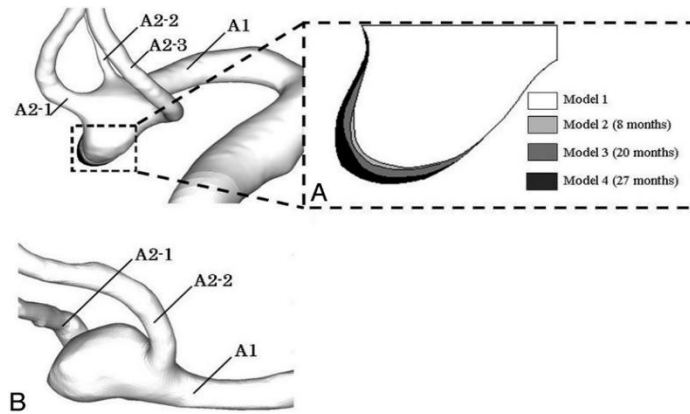
Esistono studi che sembrano validare entrambe queste teorie, ecco perché ancora oggi non si può definire con certezza il meccanismo attraverso il quale l'emodinamica potrebbe causare la crescita di un aneurisma cerebrale.

A supporto della teoria low-flow, uno studio condotto da T Tanoue et al[44] ha permesso di osservare, mediante tomografia computerizzata (CT), la crescita di un aneurisma cerebrale sull'arteria comunicante anteriore (Acom) e un altro aneurisma stabile (cioè in assenza di crescita) durante un periodo di follow-up di 27 mesi. A partire dalle immagini ottenute mediante tomografia computerizzata, sono stati realizzati 5 realistici modelli in silicone per la rappresentazione dell'aneurisma. Uno per rappresentare la geometria di un aneurisma stabile in assenza di crescita, e gli altri 4 per rappresentare la geometria dell'aneurisma in diverse fasi di crescita. In questi modelli, pur non avendo pareti conformi alla situazione reale, la distribuzione di velocità e i profili di WSS risultavano molto simili alla realtà. Il campo di velocità e la WSS all'interno dei modelli sono stati misurati rispettivamente mediante PIV ("particle image velocimetry", un metodo ottico di misura del campo di moto fluido) e LVD (velocimetria laser doppler). In tutti i modelli analizzati è stato osservato un flusso di ricircolo in corrispondenza dell'apice dell'aneurisma. Tuttavia nei modelli di crescita è stata osservata una più piccola e più stagnante area di ricircolo rispetto al

modello non in crescita, nella quale la velocità del flusso di ricircolo risultava significativamente più bassa rispetto a quella del modello stabile. In queste aree di ricircolo, infatti, la velocità (che sembrerebbe collegata alla crescita) risulta più bassa e provoca quindi un aumento del tempo di permanenza delle particelle nella regione. Questo favorisce l'adesione tra i leucociti circolanti e le cellule endoteliali vascolari, comportando così il danneggiamento della parete arteriosa. Tuttavia la sola struttura del flusso di ricircolo risultava insufficiente per spiegare le condizioni emodinamiche responsabili della crescita dell'aneurisma intracranico. Flussi ricircolanti, infatti, non sono stati osservati solo nel modello in crescita, ma anche nel modello stabile. Di conseguenza sembrerebbero essere i cambiamenti emodinamici a influenzare la crescita aneurismatica, in particolare WSS e WSSG. Questo studio ha infatti evidenziato come la WSS risultasse largamente ridotta in corrispondenza della zona di allargamento nei modelli in crescita, contrariamente a quella misurata in corrispondenza delle aree stabili o lontane dalla zona di allargamento. Valori estremamente bassi di WSS non sono stati invece rilevati nel modello non in crescita. In aggiunta un valore considerevolmente più alto del gradiente dello sforzo di taglio a parete (WSSG) è stato osservato nella zona adiacente alla regione di allargamento durante la crescita aneurismatica (cioè nei modelli di crescita), a differenza di quello nel modello stabile[44].

In conclusione questo studio ha permesso di valutare l'emodinamica durante il processo di crescita di un aneurisma, attraverso il confronto tra il caso di un aneurisma in crescita e il caso di stabilità. I risultati ottenuti suggeriscono che la strutture di flusso di ricircolo non necessariamente comportano una maggiore probabilità di crescita di aneurismi intracranici. Tuttavia i valori di WSSG e WSS misurati erano nettamente differenti tra i due casi. E' stato trovato un WSSG più alto nelle zone circostanti alla regione di crescita (valori $>0.15\text{PA/mm}$ rispetto a valori $<0.10\text{PA/mm}$) e WSS estremamente basse nelle regioni in crescita dell'aneurisma cerebrale.

La figura 11 qui riportata mostra il WSS negli altri piani paralleli al piano A, dove l'area di ingrandimento è stata riconosciuta nel modello A. In questi piani, è stato osservato un WSS estremamente basso in corrispondenza della regione di ingrandimento come nel piano A[44].



A: vista stereolitografica del modello in crescita e visualizzazione ingrandita dell'area in crescita. L'area in crescita è stata rilevata dall'allineamento della geometria dell'aneurisma. L'allineamento è stato valutato attraverso la corrispondenza delle superfici nei segmenti non aneurismatici dei vasi tra ciascun modello. B: vista stereolitografica del modello non in crescita.

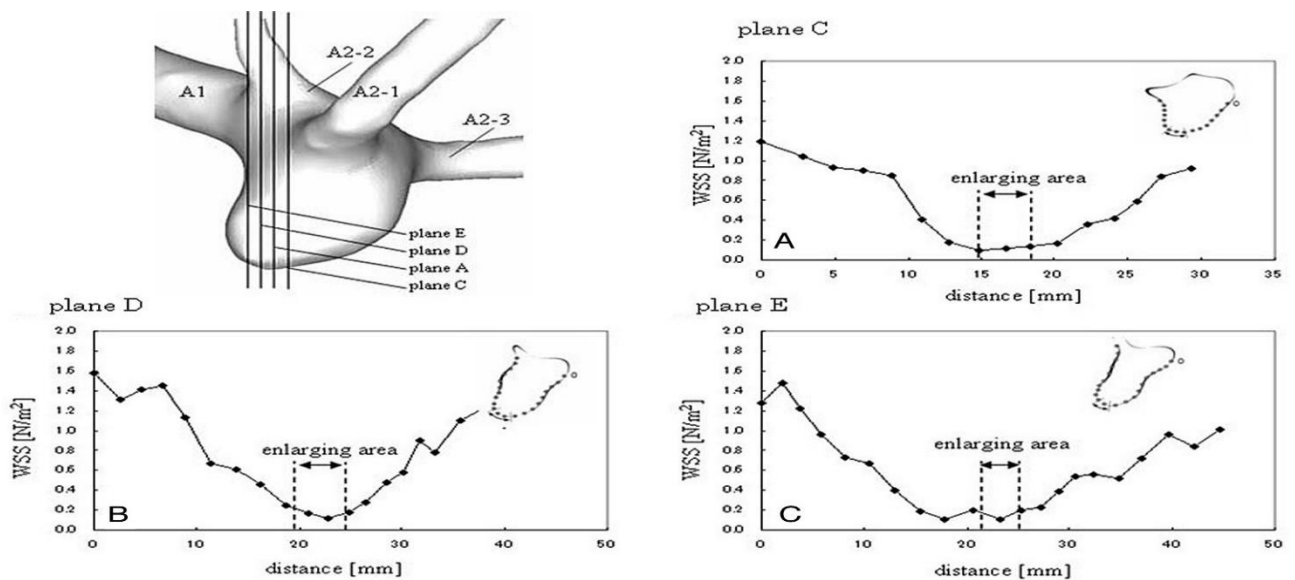


Figura 11: Distribuzione del WSS sui piani in cui è stata osservata la regione in espansione nel modello 1. Viene mostrata la regione ingrandita su ciascun piano.

A supporto della teoria high-flow, in uno studio condotto da Sforza et al[33] è stata analizzata la relazione tra la crescita di un aneurisma e l'ambiente peri-aneurismatico. In questo studio è stata osservata la crescita di un largo aneurisma localizzato sulla arteria basilare e a contatto con l'osso, durante un periodo di follow-up di 4 anni. Sono stati in seguito costruiti dei modelli anatomici a partire da immagini CTA longitudinali acquisite a intervalli di un anno nel corso del periodo di osservazione. Infine, attraverso l'utilizzo della fluidodinamica computazionale, sono state simulate delle condizioni di flusso pulsatile su ciascuno di questi modelli, per analizzare il pattern di flusso sanguigno e la distribuzione dello sforzo di taglio a parete (WSS) durante l'evoluzione dell'aneurisma. Per analizzare la progressione geometrica dell'aneurisma, i modelli anatomici corrispondenti ai diversi tempi di osservazione sono stati allineati con la struttura ossea e vascolare

adiacente all'aneurisma. In questo modo è stato possibile analizzare non solo i cambiamenti geometrici dell'aneurisma e dell'arteria parente usando l'osso come riferimento, ma anche le deformazioni geometriche dell'aneurisma nei diversi stadi della sua progressione. Nonostante la presenza della struttura ossea rendesse difficile individuare la zona di crescita dell'aneurisma, è stata osservata una regione che mostrava chiaramente una crescita. Questa regione corrisponde alla "tacca" che può essere osservata in prossimità della parte distale dell'aneurisma[33].

La figura 12 qui riportata permette la visualizzazione di questa tacca, mostrando la distribuzione del WSS in questa zona a un anno dal momento di osservazione[33].

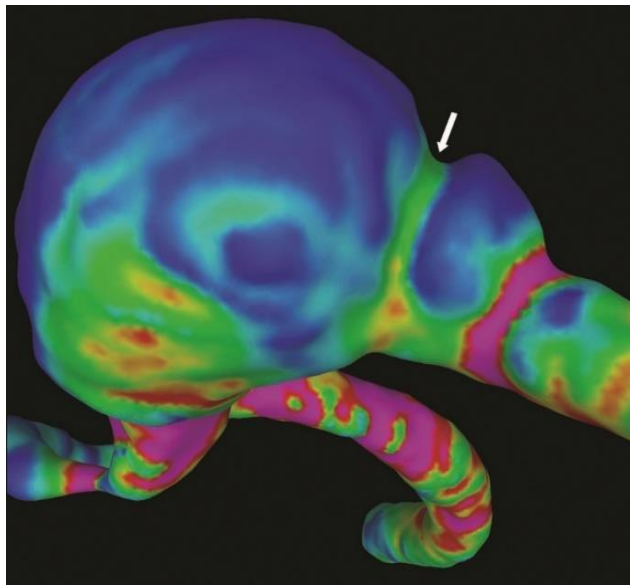


Figura 12: Distribuzione del WSS alla tacca (freccia) sulla parte distale della cupola aneurismatica all'anno 1. Si può notare che la regione verde (WSS più alta) in corrispondenza della tacca (freccia) che alla fine è scomparsa è circondata da regioni blu (WSS più basso). Questo suggerisce fortemente che c'è crescita nelle regioni caratterizzate da alto WSS.

La figura 13 permette invece la visualizzazione (da sinistra verso destra) delle caratteristiche del flusso sanguigno all'interno della sacca aneurismatica e in prossimità della tacca, in ogni istante temporale osservato durante l'evoluzione dell'aneurisma. Dall'alto verso il basso vengono visualizzati (tutto in relazione all'istante di massima sistole): i getti utilizzando superfici di isovelocità (riga 1), la struttura del flusso sanguigno utilizzando linee di flusso (riga 2) e la distribuzione dello sforzo di taglio a parete (WSS) (riga 3). Le colonne di queste figura mostrano invece da sinistra verso destra l'emodinamica nei vari istanti temporali relativi alla crescita dell'aneurisma analizzati durante il periodo di follow-up[33].

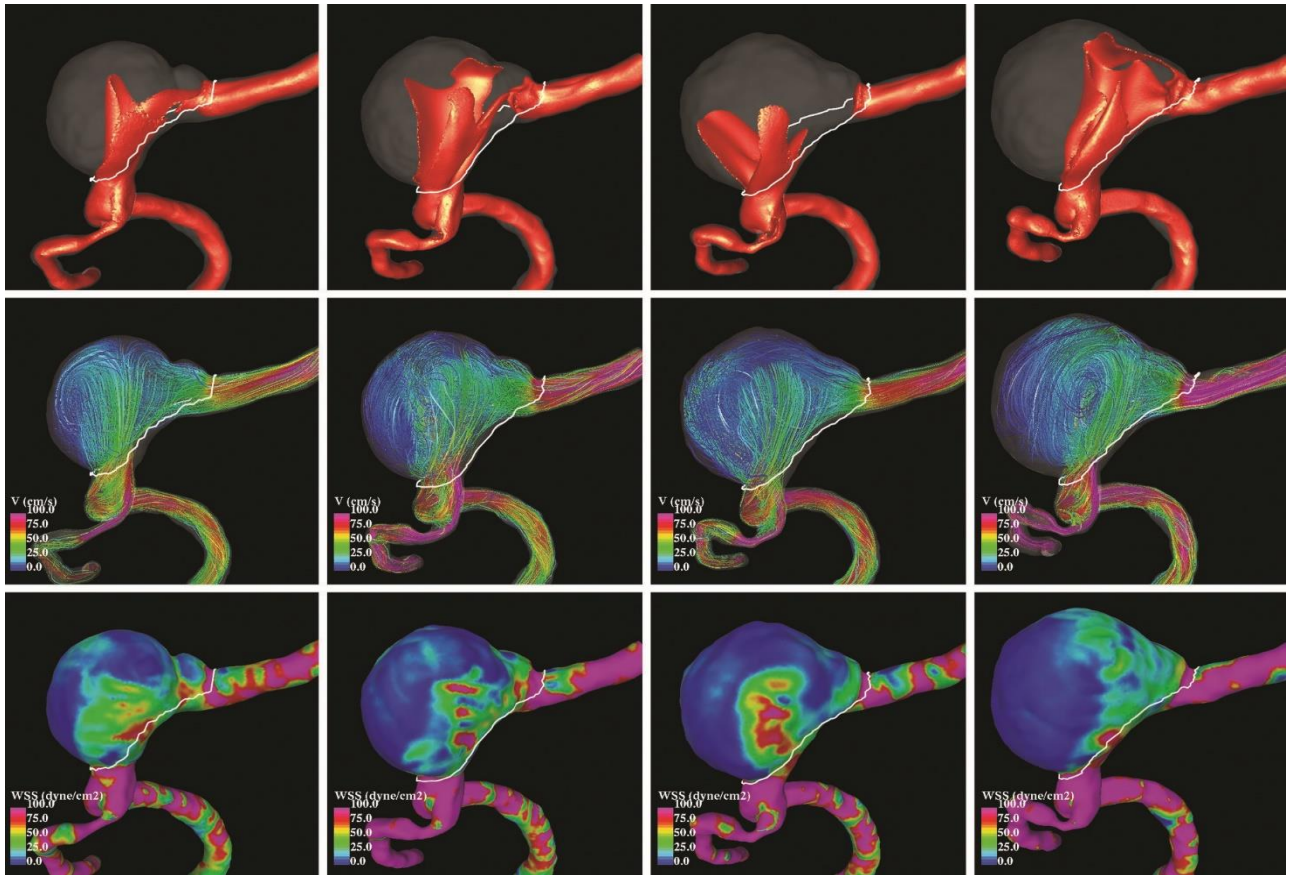


Figura 13: Visualizzazioni emodinamiche al picco sistolico durante la progressione dell'aneurisma. Da sinistra a destra: quattro fasi durante la crescita dell'aneurisma. Dall'alto verso il basso: le superfici di isovelocità mostrano i getti, le linee di flusso codificate a colori che mostrano la complessità del flusso (il rosa è la velocità massima il blu è la minima), e la distribuzione del WSS che mostra l'intensità della sollecitazione sulla parete (rosa è il massimo, blu è il minimo).

Nei primi due modelli si può osservare che i getti provenienti da entrambe le arterie vertebrali interagiscono e si mescolano all'interno dell'aneurisma, producendo un complesso pattern di flusso intra-aneurismatico. Più precisamente nel modello 1 uno dei getti di ingresso penetra l'aneurisma e colpisce la parte distale della cupola aneurismatica, creando in questa zona una regione a elevata WSS (si veda figura 3). Un secondo getto scorre lungo il lato destro della parete dell'aneurisma elevando il WSS. Il flusso ricircola all'interno dell'aneurisma e esce nell'arteria basilare elevando il WSS in corrispondenza della zona della "tacca". Nel modello 2 il cambiamento nella geometria dell'arteria parente provoca un sostanziale cambiamento nei getti dando origine a pattern di flusso più complessi e valori di WSS più alti, ma comportando ancora un WSS elevato in corrispondenza della regione della "tacca". Nel modello 3 ulteriori cambiamenti nell'arteria madre fanno sì che i getti si scontrino e si diffondano verso la parte destra e sinistra delle pareti aneurismatiche elevando il WSS. A questo punto la tacca non è più visibile e questa regione è progredita in uno stato di basso WSS. Nel modello 4 infine, i 2 getti penetrano nell'aneurisma

parallelamente uno all'altro creando un unico getto concentrato che colpisce la parte distale della cupola dell'aneurisma elevando il WSS[33].

In conclusione questo studio ha permesso di osservare che i contatti con le strutture peri-aneurismatiche potrebbero esercitare una significativa influenza sull'evoluzione geometrica di ciascun aneurisma cerebrale e sulle sue caratteristiche emodinamiche. I risultati ottenuti sembrerebbero inoltre in accordo con le ipotesi correlate alla teoria high-flow, in quanto è stata osservata una regione a elevato WSS in corrispondenza della tacca (regione che mostrava chiaramente una crescita). Questo ha permesso di ipotizzare che la crescita aneurismatica avvenga in zone soggette a elevati valori dello sforzo di taglio a parete. E' tuttavia importante considerare che diverse semplificazioni sono state utilizzate all'interno di questo studio: sangue considerato Newtoniano, flusso laminare e arterie rigide. In aggiunta le incoerenze nella creazione dei modelli geometrici a partire da immagini mediche potrebbero essere causa di errori. Tuttavia, per alleviare questo problema, i modelli sono stati segmentati manualmente e sono stati considerati coerenti quando i diametri dell'arteria parente ottenuti erano simili alla situazione reale. Inoltre analisi di sensibilità hanno dimostrato che il movimento della parete, gli effetti non Newtoniani e le condizioni di flusso hanno un effetto secondario rispetto alla geometria vascolare. Di conseguenza, sebbene queste approssimazioni possano influenzare i valori esatti delle variabili emodinamiche, le caratteristiche fondamentali della loro distribuzione in corrispondenza dell'aneurisma non sono fundamentalmente influenzate[33].

3.4 ROTTURA

Il processo sottostante alla rottura di un aneurisma cerebrale è altamente complesso e i fattori principali che conducono a questo evento sono ancora oggi largamente sconosciuti[45]. Ogni rottura è la conseguenza della mancata capacità della parete del vaso di contenere la forza derivante dal sangue che scorre. Tuttavia gli studi condotti in ambito emodinamico non hanno trovato prove di eccessivi aumenti della pressione di picco all'interno degli aneurismi cerebrali tali da spiegare la rottura della parete su base puramente meccanica. Di conseguenza deve esserci un'alterazione della parete aneurismatica che risulta in un suo indebolimento meccanico nel corso del tempo[10].

Numerose caratteristiche sono state investigate come possibili fattori di rischio per la rottura aneurismatica: locazione, dimensione, genere, età, storia familiare, fumo, consumo di alcol e ipertensione. E diversi studi hanno mostrato come la dimensione e la locazione dell'aneurisma siano tra questi i fattori più importanti in relazione alla rottura. Tuttavia i fattori di rischio legati alla rottura di aneurismi intracranici non si limitano soltanto alle caratteristiche dei pazienti.

Diversi studi sui parametri morfologici e emodinamici, basati su simulazioni numeriche o mediante l'utilizzo della fluidodinamica computazionale, hanno infatti evidenziato come sia alti che bassi valori dello sforzo di taglio a parete (WSS), in corrispondenza delle pareti aneurismatiche, siano indipendentemente correlati alla crescita e alla rottura[45]. In aggiunta, il fatto che la dimensione di un aneurisma sia un fattore di rischio legato alla conseguente rottura[21] evidenzia che anche la crescita aneurismatica influisce fortemente sul rischio di rottura. Questo permette quindi di ipotizzare che i meccanismi biologici legati alla rottura siano molto simili a quelli riscontrati durante la crescita. Ecco perché, anche in relazione alla rottura aneurismatica esistono due teorie di pensiero che corrispondono nuovamente alla teoria high-flow e alla teoria low-flow. Esiste infatti grande controversia nel capire quali tra le regioni ad alto o basso flusso siano le più critiche nel promuovere gli eventi responsabili della rottura aneurismatica.

Secondo la teoria low-flow la presenza di un ambiente a basso flusso potrebbe potenzialmente portare a cambiamenti nella parete arteriosa, con un conseguente indebolimento della sua integrità strutturale a seguito di meccanismi legati all'infiammazione della parete. I bassi flussi portano a regioni caratterizzate da bassi valori dello sforzo di taglio a parete (WSS), che risultano dannose per l'endotelio. In particolare la presenza di un flusso sanguigno stagnante favorisce la formazione di trombi che, quando adiacenti alla parete aneurismatica, possono portare al rilascio di sostanze promuovendo così l'infiammazione della parete stessa. Questa infiammazione sembrerebbe associata al degrado strutturale della parete dovuto al rilascio di numerosi enzimi di tipo distruttivo. Secondo la teoria high-flow invece, la presenza di un alto flusso sanguigno intravascolare comporta un aumento del WSS. Ad alti livelli dello sforzo di taglio a parete l'endotelio rilascia monossido di azoto (NO), che comporta un rimodellamento della parete arteriosa, rendendo l'endotelio disfunzionale e portando alla sua distruzione, mentre l'organismo cerca riportare il WSS all'interno di un range accettabile[46]. Di seguito vengono riportati alcuni studi a supporto di entrambe queste teorie.

A supporto della teoria low-flow uno studio condotto da L.-D. Jou et al[47] ha permesso di osservare aneurismi caratterizzati da una simile locazione anatomica, permettendo così di ottenere informazioni sul flusso intra-aneurismatico, sulla distribuzione dello sforzo di taglio a parete (WSS) e sul comportamento degli aneurismi. In un periodo compreso tra il giugno 2006 e il luglio 2007, attraverso l'utilizzo dell'angiografia rotazionale 3D, sono stati analizzati vari pazienti, iscrivendo allo studio quelli che presentavano un'adatta localizzazione dell'aneurisma e una certa affidabilità delle immagini 3D ottenute. Al momento dell'estrazione dei dati sono stati presi in considerazione 26 aneurismi intracranici in corrispondenza dei segmenti paracninoideo e

superclinoideo dell'arteria carotide interna di 25 pazienti. Di questi, 8 risultavano rotti e 18 integri. Attraverso l'utilizzo della fluidodinamica computazionale la stessa forma d'onda cardiaca è stata applicata all'ingresso dell'arteria carotide interna per ciascun aneurisma osservato, ma solo i risultati relativi alla fine della diastole sono stati utilizzati per i confronti. Questo perché il valore dello sforzo di taglio a parete risultava qualitativamente lo stesso nelle altre fasi del ciclo cardiaco. In questo modo è stato possibile, attraverso i risultati ottenuti, analizzare i comportamenti emodinamici degli aneurismi considerati nelle medesime condizioni di flusso fisiologico (2,6 ml/s). Dai risultati ottenuti è stato possibile osservare la presenza di elevati valori di WSS in corrispondenza delle regioni in cui il sangue entrava all'interno dell'aneurisma, tuttavia sia gli aneurismi rotti che quelli non rotti presentavano simili valori del massimo sforzo di taglio a parete (26 rispetto a 23 N/m^2). Di conseguenza si è arrivati alla conclusione che erano altri i fattori emodinamici a giocare un ruolo importante in relazione alla rottura aneurismatica, in particolare i bassi valori dello sforzo di taglio a parete. I risultati ottenuti da questo studio hanno mostrato che il valore medio del WSS è correlato all'area dell'aneurisma. Gli aneurismi rotti presentavano più ampie aree aneurismatiche sottoposte a bassi valori dello sforzo di taglio a parete (128 rispetto a 22 mm^2) rispetto a quelli non rotti. Queste aree erano localizzate in corrispondenza della parte prossimale della parete aneurismatica, nella cupola aneurismatica o occupavano l'intero aneurisma. In aggiunta, più alte percentuali dell'area aneurismatica sottoposte a bassi WSS (27% rispetto a un 11%) sono state osservate negli aneurismi rotti, rispetto a quelli integri. Entrambi i risultati ottenuti risultavano statisticamente significativi, poiché nonostante gli aneurismi rotti risultassero più grandi rispetto a quelli integri (11 mm vs 7 mm) (a eccezione di un unico aneurisma gigante di dimensione superiore a 25 mm), le misure medie potevano essere comparate[47].

In conclusione questo studio ha permesso di osservare che, per gli aneurismi intracranici situati in corrispondenza dell'arteria carotide interna e sottoposti alla stessa portata, il valore medio dello sforzo di taglio è determinato dall'area aneurismatica. Tuttavia gli aneurismi rotti presentano una maggiore area sottoposta a bassi WSS rispetto a quelli integri e questa differenza risulta statisticamente significativa e sembra supportare le ipotesi a favore della teoria low-flow[47].

Le figure 14 e 15 qui riportate mostrano la distribuzione dello sforzo di taglio a parete nel caso degli aneurismi rotti (figura 14) e degli aneurismi integri (figura 15). I valori degli sforzi di taglio a parete in questi aneurismi sono mostrati in scala logaritmica: il verde indica valori normali dello sforzo di taglio a parete (1 Pa o 1 N/m^2), il rosso è per alti valori del WSS ($> 10 \text{ N/m}^2$) e il blu per i bassi valori di WSS ($< 0,1 \text{ N/m}^2$)[47].

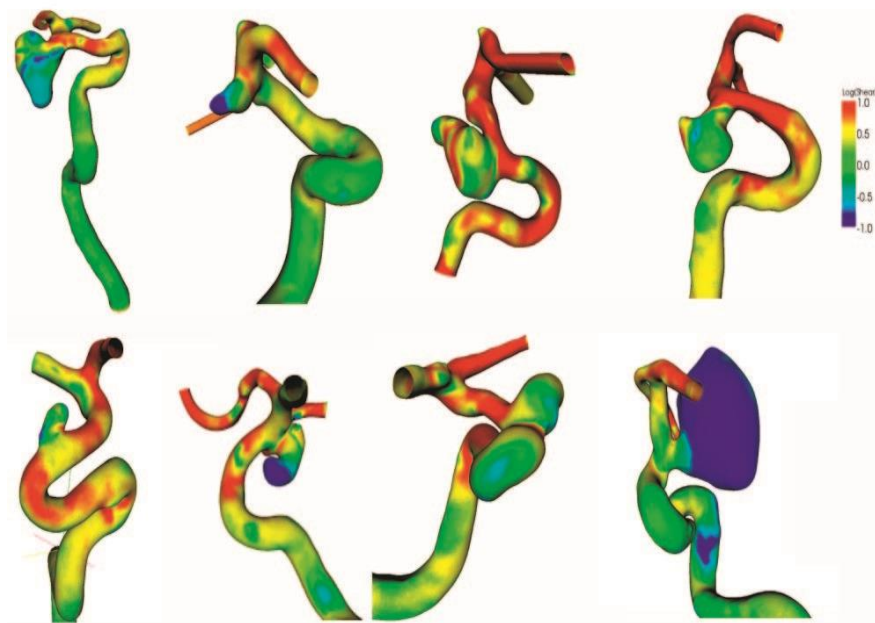


Figura 14: Distribuzione dello sforzo di taglio a parete per 8 aneurismi intracranici carotidei rotti. Il colore è codificato in scala logaritmica.

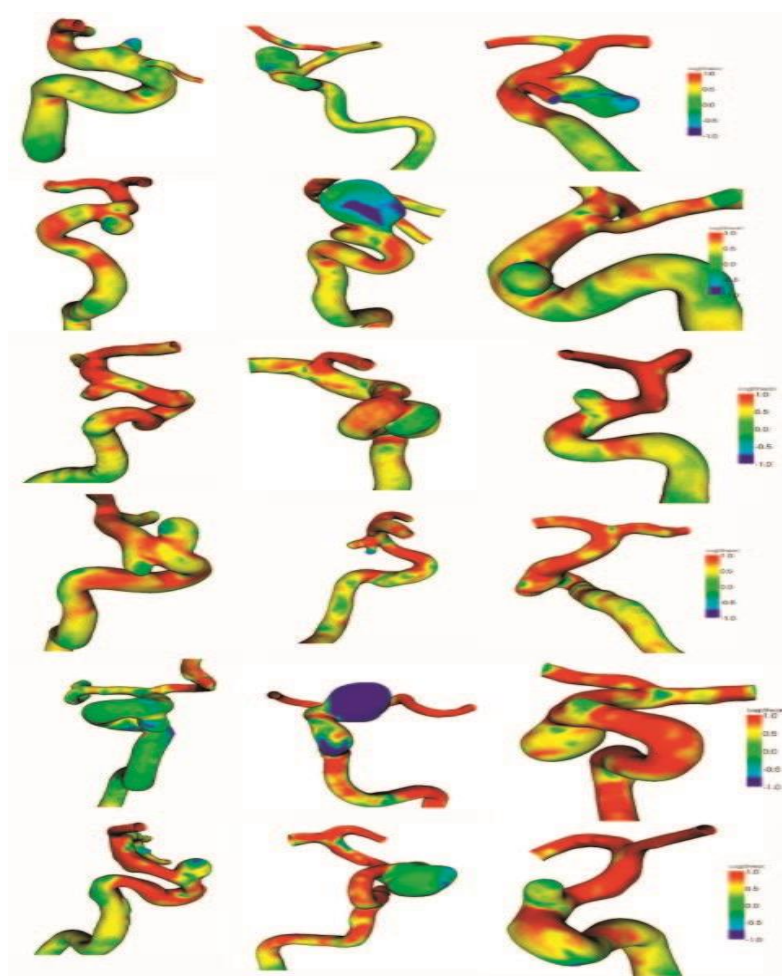


Figura 15: Distribuzione dello sforzo di taglio a parete per 18 aneurismi intracranici carotidei non rotti. Il colore è codificato in scala logaritmica.

A supporto della teoria high-flow, in uno studio condotto da Cebal et al[48] sono stati analizzati 210 aneurismi localizzati su 128 pazienti, al fine di ottenere informazioni su 7 parametri emodinamici. L'ambiente emodinamico di questi 210 aneurismi è stato analizzato usando simulazioni CDF, basate sulle immagini ottenute mediante angiografia rotazionale 3D, sotto differenti condizioni di flusso, considerando il flusso Newtoniano, laminare e incomprimibile. Tuttavia, poiché le condizioni di flusso specifiche dei pazienti non erano disponibili, per determinare le condizioni di contorno al inlet sono state utilizzate forme d'onda di flusso tipiche, derivate da misurazioni su soggetti sani, a diverse frequenze cardiache. Le forme d'onda del flusso sono state in seguito ridimensionate in modo tale da ottenere il valore medio del WSS agli ingressi. Sono state effettuate in totale 5 simulazioni per ogni aneurisma. 2 in condizioni pulsatili corrispondenti a frequenze cardiache di 60 e 100 BPM rispettivamente con un WSS di ingresso medio di 15 dyne/cm². Altre 3 in condizioni di flusso costante ("basso", "medio" e "alto") con WSS in ingresso rispettivamente di 10, 15 e 20 dyne/cm²[48].

I risultati ottenuti da questo studio hanno mostrato che, per i modelli degli aneurismi giunti a rottura, 4 tra i 7 parametri emodinamici analizzati risultavano significativamente correlati alla rottura degli aneurismi intracranici. In particolare gli aneurismi giunti a rottura, a differenza di quelli non rotti, erano caratterizzati da massimi sforzi di taglio a parete (MWSS) durante il ciclo cardiaco, una più alta concentrazione dello sforzo di taglio a parete (SCI), una più alta concentrazione del getto che entra nell'aneurisma (ICI) e un più basso tasso di dissipazione viscosa (VDR). Gli altri 3 parametri emodinamici analizzati non risultavano invece statisticamente significativi[48]. La figura 16 qui riportata mostra il rapporto tra le variabili emodinamiche medie degli aneurismi intracranici rotti rispetto a quelli non rotti per ogni condizione di flusso considerata[48].

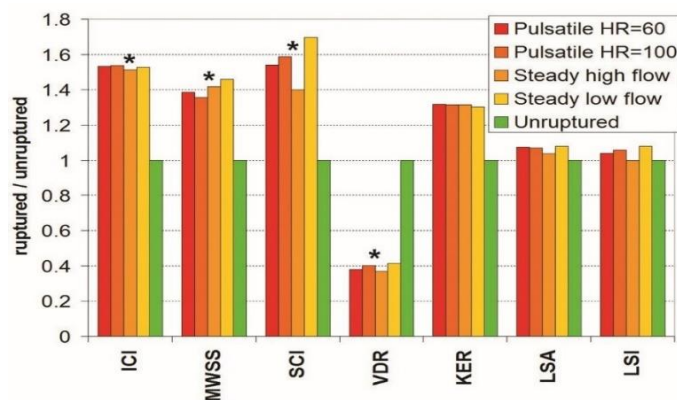


Figura 16: Rapporto delle variabili emodinamiche medie degli aneurismi rotti rispetto a quelli non rotti per ogni condizione di flusso considerata. Le barre verdi dell'istogramma rappresentano i valori medi rispetto al gruppo di aneurismi non rotti e vengono utilizzate come valori di riferimento (normalizzate a 1). Gli asterischi indicano che le differenze nei valori medi tra i gruppi di aneurismi rotti e non rotti sono statisticamente significative (per ogni condizione di flusso).

Le variabili emodinamiche di interesse statistico sono state determinate mediante le seguenti formule :

$MWSS = MAX_{A_a} (|\tau|)$ con A_a area dell'aneurisma e $\tau = \frac{\partial u_t}{\partial n}$ vettore di WSS (dove u_t = velocità lungo la direzione tangenziale alla parete e n = normale alla parete).

$ICI = \frac{Q_{in}/Q_v}{A_{in}/A_o}$ dove Q_{in} è la portata in ingresso all'aneurisma e Q_v la portata nell'arteria madre.

A_{in} e A_o sono rispettivamente l'area della regione di afflusso e l'area della superficie dell'ostium.

$SCI = \frac{F_h/F_a}{A_h/A_a}$ dove F_h e F_a rappresentano le forze di taglio viscoso totali calcolate nella regione a alto WSS (A_h) e all'interno del sacco aneurismatico (area dell'aneurisma) (A_a).

VDR misura la quantità di dissipazione di energia meccanica per effetto viscoso nell'aneurisma, rispetto a quella nell'arteria parente prossimale:

$VDR = \frac{\int_{V_a} 2\mu/\rho (e_{ij}e_{ij}) dV / V_a}{\int_{V_{near}} 2\mu/\rho (e_{ij}e_{ij}) dV / V_{near}}$ dove μ rappresenta la viscosità del sangue, ρ rappresenta la densità del sangue, V_a è il volume della regione aneurismatica, V_{near} è il volume della regione prossima al vaso mentre e_{ij} è il tensore degli sforzi, calcolato mediante la formula: $e_{ij} = 1/2 \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right)$.

La figura 17 qui riportata permette di avere maggiore chiarezza sulle grandezze a cui si fa riferimento in queste formule[48].

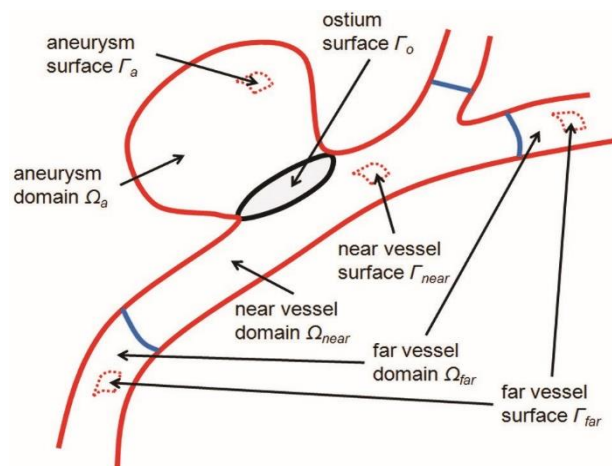


Figura 17: suddivisione del dominio vascolare volumetrico e della sua superficie in regioni geografiche : aneurisma, il vaso parente in prossimità dell'aneurisma, il vaso parente lontano rispetto all'aneurisma e la superficie dell'ostium.

In conclusione, i risultati ottenuti a seguito di questo studio hanno mostrato che flussi concentrati e distribuzioni di WSS con elevati livelli di MWSS e una bassa dissipazione viscosa dell'aneurisma sono statisticamente associati alla possibile rottura aneurismatica. Al contrario, l'area e la totale forza di taglio viscosa applicata nella regione aneurismatica soggetta a livelli di WSS anormalmente bassi non lo sono. Di conseguenza questi risultati sembrerebbero favorire la teoria high-flow, in quanto la rottura aneurismatica sembrerebbe associata ad alti flussi. Tuttavia risulterebbero necessarie ulteriori analisi multivariate per poter stabilire la relazione tra alti o bassi flussi e la rottura degli aneurismi cerebrali e per avere una migliore comprensione di questi meccanismi[48].

E' infine importante tenere in considerazione che molti altri fattori potrebbero favorire la rottura degli aneurismi intracranici. Alcuni studi hanno evidenziato come i pattern di flusso all'interno della sacca aneurismatica potrebbero influenzare il rischio di rottura. Bryne et al[49] hanno infatti scoperto che gli aneurismi rotti presentavano pattern di flusso più complessi e instabili, rispetto a quelli riscontrati negli aneurismi integri[34][49]. Xiang et al[50] hanno invece scoperto che la maggior parte degli aneurismi giunti a rottura esibivano flussi complessi, caratterizzati da vortici multipli all'interno del sacco aneurismatico. La maggior parte degli aneurismi non rotti invece presentava patterns di flusso semplici caratterizzati da un unico vortice[34][50]. In aggiunta a queste osservazioni, in uno studio condotto da Cebal et al[46], 210 aneurismi sono stati analizzati mediante simulazioni paziente-specifico in condizioni di flusso pulsatile. Questa analisi emodinamica qualitativa sugli aneurismi cerebrali, effettuata utilizzando immagini basate sulla geometria specifica dei pazienti, ha evidenziato che la presenza di getti concentrati, piccole regioni di impatto, pattern di flusso complessi e pattern di flusso instabili potrebbero essere correlati alla possibile rottura di un aneurisma cerebrale[46]. In uno studio condotto da Seifollah Gholampour et al[24] invece è stato osservato l'effetto che le biforcazioni comportano sui cambiamenti emodinamici e sul rischio di rottura di un piccolo aneurisma situato in corrispondenza dell'arteria cerebrale media (MCA). Questo studio ha permesso di osservare che la presenza di biforcazioni comportava un aumento della probabilità di rottura dell'aneurisma del 19.9%, passando cioè da un rischio di rottura aneurismatica del 51.8% nei pazienti con un aneurisma nell'arteria cerebrale media, a una probabilità del 62.1% nel caso di pazienti che presentavano sia l'aneurisma che una biforcazione[24].

Di conseguenza, a partire da tutte queste osservazioni è possibile concludere che l'azione degli sforzi di taglio a parete (WSS) costituisce il fattore fondamentale che potrebbe dare origine alla

rottura aneurismatica. Tuttavia molti altri fattori potrebbero contribuire a questo fenomeno, rendendo dunque difficile stabilire con certezza i reali meccanismi coinvolti in questo processo.

CAPITOLO 4

FATTORI DI RISCHIO PER LA PATOLOGIA E POSSIBILITA' DI TRATTAMENTO

4.1 FATTORI DI RISCHIO

Esistono diversi fattori di rischio, sia trattabili che non trattabili, che sembrerebbero aumentare l'occorrenza di aneurismi intracranici. I fattori di rischio non trattabili includono l'età, il sesso femminile e fattori genetici. I fattori trattabili includono principalmente il fumo di sigaretta e l'ipertensione. Alcuni studi hanno inoltre mostrato che esistono fattori di rischio che potrebbero aumentare la probabilità di emorragia subaracnoidea (SAH), tra questi possiamo considerare un elevato consumo di alcol, l'utilizzo di medicinali contenenti elevate dosi di estrogeni e il consumo di cocaina. Anche bassi valori dell'indice di massa grassa sembrerebbero legati ad un aumento di probabilità di SAH, tuttavia la causa di questo fenomeno non è ad oggi ancora chiara[19].

L'ipotesi di fattori genetici nello sviluppo di aneurismi cerebrali è incoraggiata dal fatto che diversi studi hanno evidenziato una maggiore prevalenza di aneurismi cerebrali in persone in salute, appartenenti allo stesso gruppo familiare (con un legame di parentela di primo o secondo grado (genitori, cugini, figli)) di pazienti colpiti da emorragia subaracnoidea. Tuttavia risulta difficile ottenere dati statistici significativamente rilevanti riguardo la prevalenza e il rischio di emorragia subaracnoidea in un gruppo familiare. Questo perché richiederebbe di sottoporre persone in salute a procedure diagnostiche invasive, che potrebbero portare a inutili rischi per la salute[28]. L'occorrenza complessiva di aneurismi intracranici non rotti, o di emorragia subaracnoidea nei parenti di pazienti affetti da quest'ultima è comunque disponibile a partire da dati basati sulla popolazione. Uno di questi studi sui pazienti affetti da emorragia subaracnoidea ha infatti evidenziato come il 9,4% dei pazienti considerati avesse un parente di primo grado affetto da emorragia subaracnoidea o un aneurisma intracranico. Il 14% aveva un parente di secondo grado con una di queste diagnosi[19][51]. In un altro studio effettuato sui parenti di 193 pazienti affetti da SAH è stata evidenziata, mediante MRA e successiva angiografia intrarteriosa, una percentuale di aneurismi intracranici non rotti nel 4% dei pazienti analizzati[19][52][53].

Esiste inoltre un'evidenza sostanziale, ottenuta mediante autopsie o studi di imaging, che esiste un aumentato rischio di formazione di aneurismi in pazienti affetti da malattie come: malattia del rene policistico autosomico dominante, sindrome di Marfan, coartazione aortica (restringimento localizzato del lume aortico), neurofibromatosi di tipo 1, displasia fibromuscolare, malformazioni

arterovenose intracraniche e altre[54]. La malattia del rene policistico autosomico dominante è la più comune patologia ereditaria associata agli aneurismi intracranici di forma sacculare. In questa malattia il rischio di rivelamento di un aneurisma è più alto quando altri membri dello stesso gruppo familiare hanno avuto aneurismi cerebrali e aumenta con l'aumentare dell'età. Nei pazienti affetti da questa sindrome la presenza complessiva di aneurismi cerebrali risulta del 10%[19]. Anche la coartazione dell'aorta sembrerebbe predisporre alla patogenesi di aneurismi cerebrali; uno studio ha infatti evidenziato mediante risonanza magnetica la presenza di aneurismi nel 10% dei pazienti affetti da questa patologia[19]. Tra le malattie osservate, anche l'arteriosclerosi è associata a uno dei principali fattori di rischio, in quanto può comportare un disturbo del flusso laminare ed è coinvolta nella lesione della tunica intima. Tuttavia non esistono trial clinici che forniscano dati statisticamente significativi a prova di questa correlazione[28].

Molti studi, indipendentemente dal metodo di analisi, mostrano infine simili correlazioni tra l'incidenza di aneurismi intracranici e il sesso e l'età dei pazienti. E' stata dimostrata un'aumentata frequenza di aneurismi cerebrali all'aumentare dell'età, in particolare nella quinta e sesta decade di età[54]. E' stata inoltre evidenziata una maggiore frequenza di aneurismi intracranici nelle donne. In relazione allo spettro d'età, infatti, gli aneurismi occorrono più frequentemente nel sesso femminile[54]. Aneurismi intracranici sia rotti che non rotti infatti sono più comuni nelle donne rispetto agli uomini, di circa il 60% complessivamente. Questa differenza è legata a diversi fattori, tra i quali le differenze anatomiche nel circolo di Willis tra uomo e donna. Il diametro e la geometria delle biforcazioni arteriose nelle donne, infatti, sono tali da dare origine a maggiori stress emodinamici che comportano un maggiore danneggiamento delle cellule endoteliali, favorendo quindi la formazione di aneurismi intracranici. In aggiunta, la maggiore presenza di estrogeni nel sesso femminile sembrerebbe proteggere dalla nascita di aneurismi cerebrali grazie al loro effetto protettivo. Tuttavia al momento della menopausa c'è una perdita di questi meccanismi protettivi mediati dagli estrogeni, predisponendo così a una maggiore prevalenza di aneurismi intracranici a partire dalla quinta decade di età. In conclusione, risulta ovvia l'esistenza di una combinazione di diversi meccanismi responsabili della differenza di genere nella patologia degli aneurismi intracranici. Le differenze di sesso negli aneurismi cerebrali potrebbero essere collegate agli ormoni sessuali, ma anche a fattori di tipo non ormonale dipendenti dai geni presenti nei cromosomi X e Y[55].

Tra i fattori di rischio trattabili, i più analizzati sono il fumo di sigaretta, l'ipertensione e il consumo di alcol. Tali fattori sembrerebbero correlati alla genesi di aneurismi intracranici[28], ma anche alla possibile rottura. Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio trattabile più significativo per la

formazione di aneurismi cerebrali[38]. In aggiunta, quest'ultimo è uno dei principali fattori di rischio per quanto riguarda la rottura. Fino al 80% dei pazienti affetti da emorragia subaracnoidea a seguito di rottura di un aneurisma ha infatti pregresse situazioni di fumo e il 50-60% è attualmente un fumatore. Nonostante la forza di questa associazione i reali meccanismi sottostanti relativi alla patogenesi rimangono sconosciuti. Una fiorente ipotesi, anche se attualmente incompleta, suggerisce che l'infiammazione vascolare, che è un componente chiave per la patogenesi di aneurismi cerebrali, potrebbe fornire la correlazione tra il fumo di sigaretta e la formazione e rottura degli aneurismi. L'esposizione ai componenti chimici contenuti nel fumo di sigaretta, infatti, ha un effetto significativo sui vari meccanismi della risposta infiammatoria nel sistema cerebrovascolare. In aggiunta il fumo di sigaretta, a causa della sua capacità di aumentare la viscosità del sangue e il volume sanguigno, sembrerebbe aumentare significativamente il valore dello sforzo di taglio a parete (WSS)[38]. Uno studio condotto da Singh et al [56] ha mostrato, mediante un modello tridimensionale, l'associazione tra il fumo e l'aumento del WSS in corrispondenza del sito di formazione dell'aneurisma. E' stato così concluso che questa scoperta potrebbe spiegare il collegamento tra il fumo e la patogenesi di aneurismi.[38][56].

Anche l'ipertensione sembrerebbe collegata alla patogenesi, crescita e rottura degli aneurismi intracranici, pertanto essa rappresenta un elevato fattore di rischio per la patologia. Studi retrospettivi hanno mostrato la correlazione tra SAH dovuta alla rottura di un aneurisma e l'ipertensione. Uno di questi studi ha evidenziato come, in 20.767 pazienti arruolati secondo i codici ICD e con età superiore a 65 anni al momento della diagnosi, l'ipertensione risultava infatti più frequentemente associata alla presenza di un aneurisma cerebrale, rispetto a quella riscontrata su un campione casuale di popolazione ospedalizzata. E' stato inoltre osservato un maggiore rischio di sanguinamento nel caso di pazienti affetti da aneurismi cerebrali e ipertensione[28].

Il pesante consumo di alcol infine sembrerebbe aumentare il rischio di emorragia subaracnoidea. Questa ipotesi è supportata da diversi studi[19], uno dei quali sembrerebbe associare un aumentato rischio di SAH nel caso di assunzione settimanale di più di 150 grammi di alcol[28][57].

Secondo lo studio internazionale sugli aneurismi intracranici non rotti (ISUIA), un altro fattore di rischio sembrerebbe collegato a pregressi casi di emorragia subaracnoidea. Questo studio ha infatti evidenziato come i pazienti che avevano già subito casi di emorragia subaracnoidea erano più predisposti a rottura degli aneurismi rispetto a pazienti con aneurismi intracranici non rotti e privi di precedenti casi di sanguinamento. Tuttavia non sembra ancora esistere una spiegazione per questo fenomeno[4][28].

E' infine accertato che alcune popolazioni sono più soggette a casi di emorragia subaracnoidea rispetto ad altre. Questa considerazione è vera nel caso della popolazione giapponese dove, nonostante l'incidenza di aneurismi intracranici non rotti sia simile a quella della popolazione occidentale, il rischio di SAH è certificato essere più alto[13]. Queste considerazioni sembrerebbero vere anche per la popolazione finlandese[57].

La Finlandia orientale sembra invece caratterizzata da un'incidenza di aneurismi intracranici complessivamente più alta nella popolazione maschile, e in particolare in pazienti più giovani di 20 anni[28].

In conclusione è possibile osservare che la prevalenza di aneurismi intracranici tende ad aumentare con l'età. Si pensa inoltre che gli aneurismi siano generalmente acquisiti, anche se esiste evidenza di rischi genetici e familiari in alcuni pazienti. La presenza di anomalie vascolari aumenta la probabilità di formazione di aneurismi cerebrali. Esistono diverse condizioni ereditarie associate ad un'aumentata presenza di aneurismi intracranici, tuttavia gli aneurismi cerebrali associati a queste condizioni sono molto rari nella pratica clinica. Le donne sono soggette a un più alto rischio per la patologia. Il sostanziale aumento di prevalenza della patologia nei fumatori e in persone soggette all'ipertensione, evidenzia il ruolo che questi fattori giocano nello sviluppo di aneurismi cerebrali. Infine fattori legati allo stress emodinamico e infiammazione (si veda capitolo 3) tendono a velocizzare lo sviluppo e la rottura degli aneurismi cerebrali. Di conseguenza risulta necessaria una combinazione di prevenzione e gestione di questi fattori di rischio, al fine di ridurre l'incidenza di aneurismi intracranici e il correlato rischio di emorragia subaracnoidea[54].

4.2 TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA

Esistono due principali metodi di trattamento per gli aneurismi intracranici e sono rispettivamente il clipping aneurismatico e il trattamento endovascolare, più comunemente effettuato mediante coiling aneurismatico. La selezione della migliore procedura chirurgica da utilizzare è basata su alcune caratteristiche che interessano l'aneurisma da operare. In particolare i fattori di interesse che influenzano la scelta della procedura operatoria si basano sulla dimensione dell'aneurisma, sulla sua locazione, sulla natura del collo aneurismatico (quelli con un collo largo sono meno trattabili mediante coiling) e sulla presenza di arterie tortuose (caratterizzate da anormali torsioni e giri del vaso sanguigno) che potrebbero rendere difficoltoso il trattamento endovascolare[19]. I risultati ottenuti a partire da trial clinici randomizzati su aneurismi intracranici rotti suggeriscono che la procedura di coiling potrebbe comportare un rischio minore rispetto al clipping se analizzata

durante le prime fasi di follow-up. Nel caso di follow-up nei lunghi periodi è stato invece riscontrato un rischio di sanguinamento significativamente più alto nei pazienti sottoposti a coiling, rispetto a quelli trattati con clipping, anche se il rischio risulta comunque molto contenuto[19][58].

Il clipping chirurgico è stato impiegato con successo come metodo di trattamento per gli aneurismi cerebrali per molti anni e per questo motivo la sua utilità risulta ampiamente provata. In relazione alla forma e alla locazione dell'aneurisma, il clipping chirurgico risulta un trattamento molto efficace e tipicamente gli aneurismi che sono stati completamente tagliati (clipped) non si ripresentano. In aggiunta il clipping chirurgico permette un accesso controllato a una complessa anatomia, permettendo la ricostruzione dell'arteria quando l'aneurisma è caratterizzato da forme complesse e un largo collo. In queste situazioni infatti il trattamento endovascolare non viene preso in considerazione come approccio chirurgico. Tipicamente le clips aneurismatiche utilizzate in questa procedura sono in titanio e hanno un meccanismo a molla che permette il posizionamento della mascella del clip sul collo dell'aneurisma, in modo tale da occludere l'aneurisma stesso e isolarlo dal vaso sanguigno che lo nutre (irrorandolo di sangue)[3].

La figura 18 qui riportata mostra un esempio di una craniotomia con clipping di un aneurisma non rotto, permettendo di visualizzare la piccola clip metallica posizionata attorno al collo di un aneurisma sacculare[19].

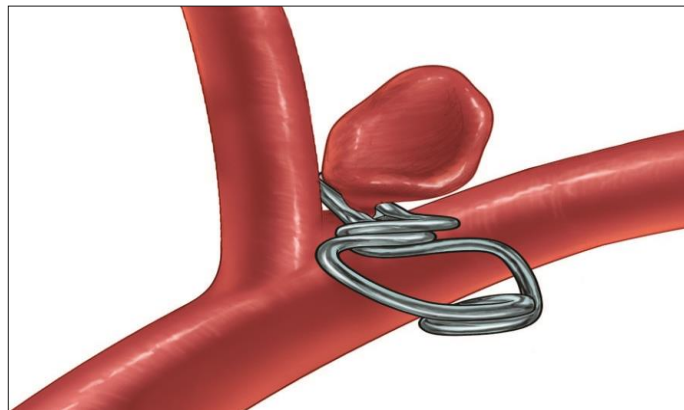


Figura 18: Craniotomia con clipping di un aneurisma non rotto.

Dopo la craniotomia una piccola clip metallica può essere posizionata sul collo di un aneurisma sacculare.

Dati relativi alla morbilità e mortalità derivanti da questo trattamento chirurgico sono ottenuti a partire da meta-analysis e studi prospettici. Dati prospettici ottenuti dallo studio internazionale sugli aneurismi intracranici non rotti (ISUIA) hanno mostrato come, su 798 pazienti sottoposti a clipping chirurgico, il tasso di mortalità stimato era del 2.3% a distanza di 30 giorni dall'intervento, per poi raggiungere il 3% a un anno di distanza. A distanza di 30 giorni dall'intervento la

combinazione di morbilità e mortalità raggiungeva il 17.5% nei pazienti privi di pregressi casi di emorragia intracranica, scendendo al 13.6% in quelli con pregressi casi di emorragia derivante da qualche altro aneurisma. Questi dati hanno inoltre evidenziato come la riuscita dell'intervento fosse legata all'età dei pazienti, in quanto i pazienti più anziani erano soggetti a un rischio più alto[19][16]. I dati ottenuti da un altro studio simile a questo ma su un maggiore numero di pazienti hanno evidenziato risultati simili e hanno permesso inoltre di osservare un aumento di morbilità e mortalità nel caso di aneurismi di grandi dimensioni, in quelli situati nella circolazione posteriore e in pazienti con più di 50 anni d'età[19][16].

Un altro metodo usato per il trattamento degli aneurismi intracranici è rappresentato dal trattamento endovascolare. Le opzioni di trattamento endovascolare continuano a migliorare a seguito di avanzamenti nella tecnologia microcatetere e grazie allo sviluppo di nuovi dispositivi e materiali embolici. Un vantaggio legato a questo tipo di trattamento riguarda la sua minore pericolosità rispetto al clipping aneurismatico. I trattamenti endovascolari infatti sono minimamente invasivi, di conseguenza l'ospedalizzazione dei pazienti e i tempi di recupero sono ridotti[3]. L'opzione endovascolare generalmente più usata prende il nome di "Guglielmi detachable coil sistem". Questo sistema permette l'introduzione di morbide bobine di platino (coils) all'interno degli aneurismi intracranici[19]. La procedura di coiling endovascolare viene eseguita da un neurochirurgo o un neuro radiologo interventista. In questa procedura un catetere endovascolare viene inserito all'interno dell'arteria femorale del paziente e mediante angiografia cerebrale viene individuata l'esatta locazione dell'aneurisma. Durante la procedura il neurochirurgo eroga una soluzione salina eparinizzata per via sistemica attraverso l'arteria femorale e aiutato dalla fluoroscopia, inserisce il catetere all'interno della parete aneurismatica. Una volta individuata l'esatta posizione, una bobina (coil) staccabile viene introdotta nel lume e mediante un impulso elettrico questa viene staccata dal catetere, il quale in seguito viene rimosso. Il coil endovascolare usato in questa procedura è generalmente costituito da bobine di platino morbido caratterizzate da un elica preformata di dimensione variabile da 2 a 14 millimetri. Le bobine vengono dispiegate dalla punta del catetere e formano anse sufficientemente flessibili da conformare la forma dell'aneurisma, ma prevenendo traumi alla parete aneurismatica. In questo modo le bobine impaccate e la conseguente formazione di trombi impediscono al sangue di entrare nell'aneurisma e di conseguenza il rischio di sanguinamento risulta largamente ridotto o eliminato[3].

La figura 19 qui riportata mostra schematicamente la procedura di coiling endovascolare[3].

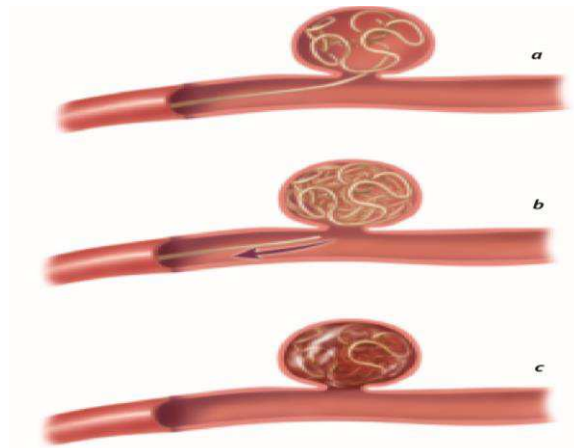


Figura 19: Minuscole bobine di platino vengono inserite attraverso un catetere (a) e depositate all'interno dell'aneurisma. Le bobine e i conseguenti coaguli di sangue riempiono l'aneurisma (c).

Generalmente una o più bobine vengono utilizzate per riempire la sacca aneurismatica. Nei casi in cui il collo dell'aneurisma risulta troppo largo per riuscire a contenere le bobine, il chirurgo può ricorrere al posizionamento di uno stent sul collo dell'aneurisma. In questo modo la procedura di coiling endovascolare, assistita dall'utilizzo di uno stent, diventa utilizzabile anche nel caso di aneurismi che presentano un largo collo. Lo stent permette il deposito sicuro delle bobine, impedendo a quest'ultime di sporgere nell'arteria principale[3]. Grazie all'utilizzo di questa tecnica, ad oggi pochi aneurismi vengono considerati non trattabili mediante coiling[19].

La figura 20 qui riportata mostra la procedura di coiling endovascolare assistita dall'utilizzo di uno stent[19].

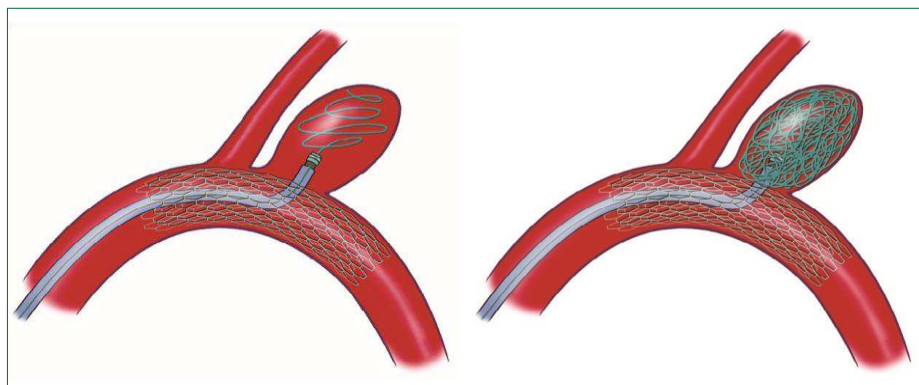


Figura 20: Coiling assistito dall'utilizzo di uno stent.

Per alcuni aneurismi che non possono essere trattati con un rischio accettabile di complicazione con il solo coiling, uno stent può essere posizionato per primo, una spirale (coil) viene quindi inserita nell'aneurisma tramite un catetere che viene fatto avanzare attraverso lo stent all'interno dell'aneurisma. Lo stent impedisce che le spirali (coils) si spostino dall'aneurisma e entrino nell'arteria parente.

La pericolosità (in relazione a mortalità e morbilità) legata alla procedura di coiling endovascolare sembrerebbe più limitata rispetto a quella legata al clipping, probabilmente per la minore invasività di questo trattamento. Lo studio internazionale sugli aneurismi intracranici non rotti (ISUIA) ha evidenziato come, su 451 pazienti trattati mediante coiling endovascolare, la combinazione di morbilità e mortalità era del 9,1% a 30 giorni dall'intervento per poi raggiungere il 9,5% a un anno di distanza, diversamente da quanto citato in precedenza nel caso di clipping chirurgico[16][19]. In aggiunta, uno studio condotto su un singolo ospedale della California ha evidenziato come su pazienti ritenuti candidati, sia per la chirurgia che per il trattamento endovascolare, il rischio di esito sfavorevole a seguito dell'intervento risultava del 25% nel caso di trattamento chirurgico in comparazione a un 8% per i pazienti sottoposti a coiling endovascolare [19][59].

In conclusione il clipping chirurgico rimane la procedura di punta nel trattamento degli aneurismi intracranici in quanto la sua durabilità a lungo termine è stata largamente provata. Al contrario, il coiling endovascolare è una procedura relativamente nuova, di conseguenza i suoi risultati a lungo termine non sono ad oggi ancora del tutto noti. Entrambe queste procedure richiedono l'utilizzo di appositi dispositivi come le clips metalliche o le bobine di platino, motivo per cui risulta importante un'osservazione anche da un punto di vista ingegneristico di questi dispositivi. Il loro miglioramento, infatti, potrebbe comportare notevoli vantaggi in relazione al trattamento degli aneurismi intracranici rendendo sempre più sicuri i trattamenti chirurgici e riducendo quindi i rischi per i pazienti che vi si devono sottoporre. Le opzioni di trattamento endovascolare ad esempio continuano a migliorare a seguito di avanzamenti nella tecnologia microcatetere e grazie allo sviluppo di nuovi dispositivi e materiali embolici[3].

In aggiunta, il coiling endovascolare presenta alcune limitazioni come la difficoltà di accesso nei casi di aneurismi caratterizzati da un largo collo (la quale può però essere risolta attraverso l'utilizzo di uno stent) e la necessità di periodiche analisi angiografiche a cui il paziente deve sottoporsi. La decisione riguardo la migliore tecnica da utilizzare risulta oggi ancora difficile, anche perché questa è spesso legata a diverse variabili, tra cui l'età del paziente e il suo stato di salute, ma dipende anche dalla dimensione dell'aneurisma e dalla sua locazione. L'utilizzo del coiling endovascolare è comunque una procedura che riduce notevolmente i rischi a cui un paziente risulta sottoposto essendo meno invasiva rispetto alla craniotomia e riducendo il periodo di ospedalizzazione e i successivi tempi di recupero[3]. Ecco perché questa procedura è attualmente largamente studiata, in modo tale da renderla sempre più utilizzabile nel trattamento degli aneurismi intracranici.

CONCLUSIONI

In conclusione, a partire dalle informazioni riportate all'interno di questo elaborato, possiamo osservare che gli aneurismi intracranici sono ad oggi una patologia non ancora del tutto conosciuta, nonostante l'elevata incidenza sulla popolazione. La pericolosità di questo fenomeno è invece ampiamente dimostrata. Ogni anno, infatti, un rilevante numero di persone va incontro a rottura di aneurismi cerebrali e conseguente emorragia subaracnoidea, la cui mortalità o disabilità risulta elevata. L'onere economico in relazione a questa patologia è notevolmente alto, di conseguenza una migliore comprensione dei meccanismi a essa associati risulta di fondamentale importanza al fine dello sviluppo di trattamenti di prevenzione. Tali trattamenti potrebbero infatti ridurre sia i rischi che i costi associati alla patologia.

I meccanismi coinvolti nelle patogenesi, crescita e rottura non sono ancora del tutto chiari, tuttavia è accertato che l'emodinamica gioca un ruolo fondamentale in ciascuna di queste fasi. L'azione degli stress emodinamici in relazione alla patogenesi risulta abbastanza chiara. Sembrerebbe infatti che l'alterata azione emodinamica, legata ad alti valori di WSS e valori positivi di WSSG, sia l'elemento responsabile della risposta infiammatoria dei vasi. Tale risposta comporta il rimodellamento delle pareti vascolari e la conseguente patogenesi di aneurismi intracranici. Al contrario, l'azione svolta dall'emodinamica nelle fasi di crescita e rottura non è ancora chiaramente conosciuta. Ancora oggi infatti il ruolo dell'emodinamica in queste fasi è espresso da due teorie tra loro contrastanti: la teoria high-flow, che associa a elevati WSS il ruolo nella crescita e rottura aneurismatica, e la teoria low-flow, secondo la quale questi fenomeni sono il risultato di bassi valori di WSS. L'esistenza di studi a supporto di entrambe queste teorie non permette dunque di esprimere con certezza i reali meccanismi associati a questi fenomeni.

Le difficoltà relative alla completa comprensione della patologia non si limitano solamente alla difficile comprensione del ruolo svolto dall'emodinamica. Questa patologia è infatti di tipo multifattoriale in quanto i meccanismi che comportano il passaggio da uno stadio al successivo coinvolgono diversi fattori. In particolare sembrerebbe esistere una correlazione tra fattori emodinamici, la mecano-biologia, il contatto con l'ambiente peri-aneurismatico e la meccanica delle pareti. In aggiunta l'analisi in relazione alla crescita e rottura aneurismatica risulta limitata. L'indagine sull'uomo è infatti basata su un approccio di tipo conservativo al fine di preservare la salute dei pazienti. Di conseguenza le informazioni ottenute in relazione a questi fenomeni si basano per la maggior parte su modelli animali o simulazioni al computer, che presentano però delle limitazioni non trascurabili.

E' inoltre necessario tenere in considerazione che diverse caratteristiche morfologiche potrebbero giocare un ruolo importante in relazione al processo di rottura aneurismatica. Diversi studi hanno infatti osservato l'esistenza di alcune caratteristiche che potrebbero aumentare il rischio di rottura. Questi studi hanno permesso di osservare come la dimensione dell'aneurisma, la sua locazione e alcune grandezze geometriche come l'aspect ratio (AR) e il size ratio (SR) siano infatti dei parametri importanti. Tali parametri potrebbero aiutare a prevenire il fenomeno di rottura aneurismatica, anche se non forniscono delle linee guida universali sulle quali potersi basare.

Va infine considerato che la patologia è influenzata da diversi fattori di rischio, i quali potrebbero influire significativamente non solo sulla patogenesi ma anche sulla rottura degli aneurismi intracranici. Fumo e ipertensione sono accertati come fattori di rischio trattabili sia per la patogenesi che per la rottura. Anche l'età dei pazienti e il sesso femminile sono stati ampiamente osservati e accettati come fattori di rischio non trattabili per la patologia. Molti altri fattori potrebbero influire su questi processi (consumo di alcol, basso indice di massa grassa e altri) ma, la reale causa di questi fenomeni non è ancora conosciuta. E' generalmente accettato che gli aneurismi intracranici siano una condizione acquisita. Tuttavia l'esistenza di una maggior prevalenza di aneurismi intracranici in associazione ad alcune malattie (sindrome del rene policistico autosomico dominante, coartazione aortica e altre) e in parenti di pazienti affetti da emorragia subaracnoidea evidenzia la possibilità di una correlazione genetica associata a questa patologia.

Ad oggi le possibilità di trattamento risultano ancora limitate nonostante l'avanzamento delle tecniche chirurgiche e lo sviluppo di tecnologie microcatetere. I principali metodi di intervento sono rispettivamente il coiling endovascolare e il clipping aneurismatico. Questi trattamenti, pur limitando notevolmente i rischi associati alla rottura aneurismatica, presentano rischi non trascurabili per la salute dei pazienti.

Possiamo quindi concludere che l'esistenza di tutte queste incertezze legate alla patologia non consentono la sua totale comprensione. Di conseguenza risulterebbe necessaria una maggiore e più approfondita osservazione della malattia al fine di ottenere chiarezza sui meccanismi ad essa legati. In questo modo sarebbe possibile non solo migliorare il trattamento limitandone i rischi, ma fornire anche delle linee guida in relazione alla possibile prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Chalouhi, N., Hoh, B. L., & Hasan, D. (2013). Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*, *44*(12), 3613-3622. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002390.
- [2] Meyers, P. M., Schumacher, H. C., Higashida, R. T., Derdeyn, C. P., Nesbit, G. M., Sacks, D., ... & Rasmussen, P. (2009). Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms. *Stroke*, *40*(5), e366-e379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527572.
- [3] Wright, I. (2007). Cerebral Aneurysm—Treatment and Perioperative Nursing Care. *AORN journal*, *85*(6), 1172-1186. DOI: 10.1016/j.aorn.2007.05.014.
- [4] International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (1998). Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *New England Journal of Medicine*, *339*(24), 1725-1733. DOI: 10.1056/NEJM199812103392401.
- [5] Charalambous, L. T., Adil, S. M., Rajkumar, S., Gramer, R., Kirsch, E., Liu, B., ... & Lad, S. P. (2022). A Nationwide Analysis of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Mortality, Complications, and Health Economics in the USA. *Translational Stroke Research*, 1-10. DOI: 10.1007/s12975-022-01065-w.
- [6] Ku, D. N. (1997). Blood flow in arteries. *Annual review of fluid mechanics*, *29*(1), 399-434. DOI: org/10.1146/annurev.fluid.29.1.399.
- [7] Mitchell, R. N., & Schoen, F. J. (2010). Blood vessels. *Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease. (8th edition) Saunders Elsevier, Philadelphia, US*, 516-17.
- [8] Wiebers, D. O., Torner, J. C., & Meissner, I. (1992). Impact of unruptured intracranial aneurysms on public health in the United States. *Stroke*, *23*(10), 1416-1419. DOI: 10.1161/01.str.23.10.1416.
- [9] Humphrey, J. D., & Canham, P. B. (2000). Structure, mechanical properties, and mechanics of intracranial saccular aneurysms. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, *61*, 49-81. DOI: 10.1023/A:1010989418250.
- [10] Sforza, D. M., Putman, C. M., & Cebal, J. R. (2009). Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Annual review of fluid mechanics*, *41*, 91-107. DOI: 10.1146/annurev.fluid.40.111406.102126.
- [11] de Rooij, N. K., Velthuis, B. K., Algra, A., & Rinkel, G. J. (2009). Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. *Journal of neurology*, *256*, 45-50. DOI: 10.1007/s00415-009-0028-x.
- [12] Cebal, J. R., & Raschi, M. (2013). Suggested connections between risk factors of intracranial aneurysms: a review. *Annals of biomedical engineering*, *41*, 1366-1383. DOI: 10.1007/s10439-012-0723-0.
- [13] UCAS Japan Investigators. (2012). The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *New England Journal of Medicine*, *366*(26), 2474-2482. DOI: 10.1056/NEJMoa1113260.
- [14] Vlak, M. H., Algra, A., Brandenburg, R., & Rinkel, G. J. (2011). Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, *10*(7), 626-636. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0.

- [15] Cianfoni, A., Pravata, E., De Blasi, R., Tschuor, C. S., & Bonaldi, G. (2013). Clinical presentation of cerebral aneurysms. *European journal of radiology*, 82(10), 1618-1622. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.019.
- [16] Wiebers, D. O. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. DOI: 0.1016/s0140-6736(03)13860-3.
- [17] Pritz, M. B. (2011). Cerebral aneurysm classification based on angioarchitecture. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 20(2), 162-167. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.11.018.
- [18] Frösen, J., Tulamo, R., Paetau, A., Laaksamo, E., Korja, M., Laakso, A., ... & Hernesniemi, J. (2012). Saccular intracranial aneurysm: pathology and mechanisms. *Acta neuropathologica*, 123, 773-786. DOI: 10.1007/s00401-011-0939-3.
- [19] Brown, R. D., & Broderick, J. P. (2014). Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *The Lancet Neurology*, 13(4), 393-404. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8.
- [20] Meng, H., Tutino, V. M., Xiang, J., & Siddiqui, A. (2014). High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *American Journal of Neuroradiology*, 35(7), 1254-1262. DOI: 10.3174/ajnr.A3558.
- [21] Sheikh, M. A. A., Shuib, A. S., & Mohyi, M. H. H. (2020). A review of hemodynamic parameters in cerebral aneurysm. *Interdisciplinary Neurosurgery*, 22, 100716. DOI: 10.1016/j.inat.2020.100716.
- [22] Korja, M., Lehto, H., & Juvela, S. (2014). Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*, 45(7), 1958-1963. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005318.
- [23] Bijlenga, P., Ebeling, C., Jaegersberg, M., Summers, P., Rogers, A., Waterworth, A., ... & Vivas, E. (2013). Risk of rupture of small anterior communicating artery aneurysms is similar to posterior circulation aneurysms. *Stroke*, 44(11), 3018-3026. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001667.
- [24] Gholampour, S., & Mehrjoo, S. (2021). Effect of bifurcation in the hemodynamic changes and rupture risk of small intracranial aneurysm. *Neurosurgical Review*, 44(3), 1703-1712. DOI: 10.1007/s10143-020-01367-3.
- [25] Sadatomo, T., Yuki, K., Migita, K., Taniguchi, E., Kodama, Y., & Kurisu, K. (2005). Evaluation of relation among aneurysmal neck, parent artery, and daughter arteries in middle cerebral artery aneurysms, by three-dimensional digital subtraction angiography. *Neurosurgical review*, 28, 196-200. DOI: 10.1007/s10143-005-0379-4.
- [26] Lall, R. R., Eddleman, C. S., Bendok, B. R., & Batjer, H. H. (2009). Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurgical focus*, 26(5), E2. DOI: 10.3171/2009.2.FOCUS0921.
- [27] Kashiwazaki, D., & Kuroda, S. (2013). Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (< 5 mm) aneurysms. *Stroke*, 44(8), 2169-2173. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001138.

- [28] Krex, D., Schackert, H. K., & Schackert, G. (2001). Genesis of cerebral aneurysms—an update. *Acta neurochirurgica*, 143, 429-449. DOI: 10.1007/s007010170072.
- [29] Gasser, T. C., Ogden, R. W., & Holzapfel, G. A. (2006). Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *Journal of the royal society interface*, 3(6), 15-35. DOI: doi: 10.1098/rsif.2005.0073.
- [30] Staarmann, B., Smith, M., & Prestigiacomo, C. J. (2019). Shear stress and aneurysms: a review. *Neurosurgical focus*, 47(1), E2. DOI: 10.3171/2019.4.FOCUS19225.
- [31] Traub, O., & Berk, B. C. (1998). Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18(5), 677-685. DOI: 10.1161/01.atv.18.5.677.
- [32] Papaioannou, T. G., & Stefanadis, C. (2005). Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol*, 46(1), 9-15.
- [33] Sforza, D. M., Putman, C. M., Tateshima, S., Vinuela, F., & Cebal, J. R. (2012). Effects of perianeurysmal environment during the growth of cerebral aneurysms: a case study. *American Journal of Neuroradiology*, 33(6), 1115-1120. DOI: 10.3174/ajnr.A2908.
- [34] Soldozy, S., Norat, P., Elsarrag, M., Chatrath, A., Costello, J. S., Sokolowski, J. D., ... & Park, M. S. (2019). The biophysical role of hemodynamics in the pathogenesis of cerebral aneurysm formation and rupture. *Neurosurgical focus*, 47(1), E11. DOI: 10.3171/2019.4.FOCUS19232.
- [35] Xiang, J., Natarajan, S. K., Tremmel, M., Ma, D., Mocco, J., Hopkins, L. N., ... & Meng, H. (2011). Hemodynamic–morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*, 42(1), 144-152. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.
- [36] Metaxa, E., Tremmel, M., Natarajan, S. K., Xiang, J., Paluch, R. A., Mandelbaum, M., ... & Meng, H. (2010). Characterization of critical hemodynamics contributing to aneurysmal remodeling at the basilar terminus in a rabbit model. *Stroke*, 41(8), 1774-1782. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.585992.
- [37] Browne, L. D., Bashar, K., Griffin, P., Kavanagh, E. G., Walsh, S. R., & Walsh, M. T. (2015). The role of shear stress in arteriovenous fistula maturation and failure: a systematic review. *PloS one*, 10(12), e0145795. DOI: 10.1371/journal.pone.0145795.
- [38] Chalouhi, N., Ali, M. S., Starke, R. M., Jabbour, P. M., Tjoumakaris, S. I., Gonzalez, L. F., ... & Dumont, A. S. (2012). Cigarette smoke and inflammation: role in cerebral aneurysm formation and rupture. *Mediators of inflammation*, 2012. DOI: 10.1155/2012/271582.
- [39] Meng, H., Wang, Z., Hoi, Y., Gao, L., Metaxa, E., Swartz, D. D., & Kolega, J. (2007). Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke*, 38(6), 1924-1931. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.481234.
- [40] Foutrakis, G. N., Yonas, H., & Sclabassi, R. J. (1999). Saccular aneurysm formation in curved and bifurcating arteries. *American Journal of Neuroradiology*, 20(7), 1309-1317.

- [41] Gasser, T. C., Auer, M., Labruto, F., Swedenborg, J., & Roy, J. (2010). Biomechanical rupture risk assessment of abdominal aortic aneurysms: model complexity versus predictability of finite element simulations. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 40(2), 176-185. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.04.003.
- [42] Ford, M. D., Hoi, Y., Piccinelli, M., Antiga, L., & Steinman, D. A. (2009). An objective approach to digital removal of saccular aneurysms: technique and applications. *The British journal of radiology*, 82(special_issue_1), S55-S61. DOI: 10.1259/bjr/67593727.
- [43] Handa, H., Hashimoto, N., Nagata, I., & Hazama, F. (1983). Saccular cerebral aneurysms in rats: a newly developed animal model of the disease. *Stroke*, 14(6), 857-866. DOI: 10.1161/01.str.14.6.857.
- [44] Tanoue, T., Tateshima, S., Villablanca, J. P., Viñuela, F., & Tanishita, K. (2011). Wall shear stress distribution inside growing cerebral aneurysm. *American journal of neuroradiology*, 32(9), 1732-1737. DOI: 10.3174/ajnr.A2607.
- [45] Han, P., Jin, D., Wei, W., Song, C., Leng, X., Liu, L., ... & Li, X. (2021). The prognostic effects of hemodynamic parameters on rupture of intracranial aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 86, 15-23. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.12.012.
- [46] Cebal, J. R., Mut, F., Weir, J., & Putman, C. M. (2011). Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *American Journal of Neuroradiology*, 32(2), 264-270. DOI: 10.3174/ajnr.A2274.
- [47] Jou, L. D., Lee, D. H., Morsi, H., & Mawad, M. E. (2008). Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. *American Journal of Neuroradiology*, 29(9), 1761-1767. DOI: 10.3174/ajnr.A1180.
- [48] Cebal, J. R., Mut, F., Weir, J., & Putman, C. (2011). Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 32(1), 145-151. DOI: 10.3174/ajnr.A2419.
- [49] Byrne, G., Mut, F., & Cebal, J. (2014). Quantifying the large-scale hemodynamics of intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*, 35(2), 333-338. DOI: 10.3174/ajnr.A3678.
- [50] Xiang, J., Tutino, V. M., Snyder, K. V., & Meng, H. (2014). CFD: computational fluid dynamics or confounding factor dissemination? The role of hemodynamics in intracranial aneurysm rupture risk assessment. *American Journal of Neuroradiology*, 35(10), 1849-1857. DOI : 10.3174/ajnr.A3710.
- [51] Kissela, B. M., Sauerbeck, L., Woo, D., Khoury, J., Carrozzella, J., Pancioli, A., ... & Broderick, J. (2002). Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with a heritable component. *Stroke*, 33(5), 1321-1326. DOI: 10.1161/01.str.0000014773.57733.3e.
- [52] Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. (1999). Risks and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 341(18), 1344-1350. DOI: 10.1056/NEJM199910283411803.
- [53] Raaymakers, T. W., & MARS Study Group. (1999). Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. *Neurology*, 53(5), 982-982. DOI: 10.1212/wnl.53.5.982.

- [54] Thompson, B. G., Brown Jr, R. D., Amin-Hanjani, S., Broderick, J. P., Cockcroft, K. M., Connolly Jr, E. S., ... & Torner, J. (2015). Guidelines for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *46*(8), 2368-2400. DOI : 10.1161/STR.0000000000000070.
- [55] Fréneau, M., Baron-Menguy, C., Vion, A. C., & Loirand, G. (2022). Why are women predisposed to intracranial aneurysm?. *Frontiers in cardiovascular medicine*, *9*, 99. DOI : 10.3389/fcvm.2022.815668.
- [56] Singh, P. K., Marzo, A., Howard, B., Rufenacht, D. A., Bijlenga, P., Frangi, A. F., ... & Patel, U. J. (2010). Effects of smoking and hypertension on wall shear stress and oscillatory shear index at the site of intracranial aneurysm formation. *Clinical neurology and neurosurgery*, *112*(4), 306-313.
- [57] Teunissen, L. L., Rinkel, G. J., Algra, A., & Van Gijn, J. (1996). Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, *27*(3), 544-549. DOI: 10.1161/01.str.27.3.544.
- [58] Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Birks, J., Ramzi, N., Yarnold, J., Sneade, M., & Rischmiller, J. (2009). Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *The Lancet Neurology*, *8*(5), 427-433. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8.
- [59] Claiborne Johnston, S., Wilson, C. B., Halbach, V. V., Higashida, R. T., Dowd, C. F., McDermott, M. W., ... & Gress, D. R. (2000). Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Annals of neurology*, *48*(1), 11-19. DOI: 10.1002/1531-8249(200007)48:1<11::aid-ana4>3.3.co;2-m.

ELENCO RIFERIMENTI IMMAGINI

Figura 1. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.23.10.1416>

Figura 2. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1010989418250>

Figura 3. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001209207001081>

Figura 4. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113260#article_supplementary_material

Figura 5. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113260#article_supplementary_material

Figura 6. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113260#article_supplementary_material

Figura 7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052305709002663>

Figura 8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214751919304128>

Figura 9. <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsif.2005.0073>

Figura 10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214751919304128>

Figura 11. <https://www.ajnr.org/content/32/9/1732>

Figura 12. <https://www.ajnr.org/content/33/6/1115>

Figura 13. <https://www.ajnr.org/content/33/6/1115>

Figura 14. <https://www.ajnr.org/content/29/9/1761>

Figura 15. <https://www.ajnr.org/content/29/9/1761>

Figura 16. <https://www.ajnr.org/content/32/1/145>

Figura 17. <https://www.ajnr.org/content/32/1/145>

Figura 18. [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70015-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70015-8/fulltext)

Figura 19. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001209207001081>

Figura 20. [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70015-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(14)70015-8/fulltext)

