



**Università
degli Studi
di Palermo**

AREA RICERCA E TRASFERIMENTO TECNOLOGICO
SETTORE DOTTORATI E CONTRATTI PER LA RICERCA
U. O. DOTTORATI DI RICERCA

Dottorato in Mechanical, Manufacturing, Management and Aerospace Innovation
Dipartimento di Ingegneria
Settore Scientifico Disciplinare IIND-03/B

Metodologia per la valutazione preliminare dello stato di crescita e del rischio di rottura degli aneurismi cerebrali

IL DOTTORE
Micol Tantillo

IL COORDINATORE
Giovanna Lo Nigro

I TUTOR
**Tommaso Ingrassia
Vincenzo Nigrelli
Vito Ricotta
Cirello Antonino**

CICLO XXXVII
a.a 2023/2024

Indice

Abstract.....	1
1.Introduzione	3
2. Stato dell'Arte	5
2.1 Panoramica medica.....	5
2.1.1 Strumenti clinici di stratificazione del rischio	9
2.1.2 Aneurismi dell'arteria cerebrale media.....	10
2.2 Imaging vascolare	11
2.3 Ricostruzione geometrica da immagini mediche	13
2.3.1 Segmentazione mediante algoritmi di Deep Learning.....	15
2.4 Morfologia aneurismatica	16
2.5 Emodinamica intra-aneurismatica e CFD.....	22
2.5.1 Meccanismi e forze emodinamiche	22
2.5.2 Marcatori emodinamici.....	25
2.5.3. High-Low Wall Shear Stress.....	26
2.5.4 Analisi CFD per lo studio di aneurismi cerebrali	28
3. Obiettivi dello Studio	32
4. Dataset e Ricostruzione Geometrica	33
4.1 Dataset.....	33
4.2 Ricostruzione dell'aneurisma	34
4.3 Modello preliminare di segmentazione con 3D U-Net.....	35
4.3.1 Architettura implementata.....	36
4.4 Estrazione dei parametri morfologici	41
4.5 Sviluppo di un nuovo parametro morfologico	43
4.6 Analisi comparativa del parametro MP e score tradizionali	44
5. Caratterizzazione Emodinamica.....	46
5.1 Reologia: Fluido Newtoniano vs Non Newtoniano	46
5.2 Caratterizzazione del regime di flusso.....	50
5.3 Definizione della condizione al contorno di ingresso.....	52
5.4 Definizione della condizione al contorno di uscita.....	57
5.5 Ambiente di simulazione.....	58
5.6 Mesh	59

5.7 Simulazione in regime stazionario	61
5.8 Simulazioni Transient	62
5.9 Automazione del Workflow	66
5.10 Variabili emodinamiche estratte	68
6. Analisi dei Dati	69
6.1 Analisi Statistica Esplorativa	69
6.2 Modello IA per la classificazione di aneurismi intracranici	75
6.2.1 Architettura Proposta	77
6.2.4 Risultati dell'addestramento	79
7. Conclusioni	82
8. Sviluppi Futuri	86
Bibliografia	88

Abstract

La valutazione del rischio di rottura degli aneurismi intracranici rappresenta un aspetto fondamentale nella gestione clinica di questa patologia, poiché da essa dipende la scelta tra trattamento chirurgico e monitoraggio conservativo. Tuttavia, gli strumenti attualmente disponibili, basati su score clinici o su descrittori morfologici elementari, non consentono una stratificazione accurata e oggettiva del rischio. In questo scenario, la ricerca si sta orientando verso approcci in grado di fornire una valutazione più oggettiva e riproducibile del rischio di rottura aneurismatica.

La presente tesi ha come obiettivo lo sviluppo di una metodologia per la valutazione del rischio di rottura degli aneurismi, con l'intento di creare un modello in grado di supportare il processo decisionale clinico e ridurre la soggettività delle valutazioni.

Il lavoro si basa sull'integrazione di ricostruzioni tridimensionali dei vasi, simulazioni fluidodinamiche condotte in condizioni fisiologiche e strumenti di apprendimento automatico, analizzando in modo sistematico le interazioni tra morfologia, emodinamica e instabilità strutturale.

Il dataset di riferimento comprende 275 aneurismi della biforcazione dell'arteria cerebrale media, ricostruiti da esami di diagnostica per immagini. È stato sviluppato un nuovo parametro morfologico sintetico, concepito per riassumere in un'unica misura le dimensioni globali e la configurazione del colletto aneurismatico. Il parametro ha mostrato una capacità discriminante superiore rispetto al PHASES score, con una concordanza di circa l'85% rispetto al giudizio clinico consensuale. È stata inoltre implementata una rete di segmentazione automatica basata su architettura 3D U-Net, addestrata su immagini CTA, con l'obiettivo di automatizzare la fase di estrazione delle geometrie vascolari. Il modello ha raggiunto un *Dice coefficient*, in linea con i valori riportati in letteratura, indicando la possibilità di integrare la segmentazione automatica nella pipeline di analisi per ridurre tempi di elaborazione e variabilità inter-operatore, migliorando al contempo la standardizzazione delle ricostruzioni geometriche.

Sul piano emodinamico, sono state condotte simulazioni fluidodinamiche (CFD) sia in regime stazionario (*SteadyState*) che in regime pulsatile (*Transient*), utilizzando un modello non newtoniano del sangue e condizioni fisiologiche realistiche derivate da dati Doppler. I risultati hanno evidenziato che, pur rappresentando una semplificazione, le simulazioni stazionarie forniscono valori medi dei principali indici emodinamici (come *Wall Shear Stress* (WSS)) comparabili a quelli ottenuti in regime pulsatile, suggerendo che tale approccio

possa essere utilizzato per analisi di tipo medio o esplorativo. Le simulazioni *Transient*, invece, si sono dimostrate necessarie per l'analisi di fenomeni tempo-dipendenti, come l'*Oscillatory Shear Index*, risultato significativamente associato allo stato di rottura insieme al WSS medio.

Per indagare possibili relazioni non lineari tra aneurismi rotti e non rotti, non evidenziabili mediante analisi statistica tradizionale, è stato scelto un approccio basato su intelligenza artificiale multimodale. Il modello integra dati geometrici tridimensionali e indici fluidodinamici attraverso un'architettura composta da *Graph Neural Networks* e *Multi-Layer Perceptron*. Le prestazioni ottenute confermano la fattibilità tecnica e il potenziale dell'approccio proposto, pur limitato dalla dimensione del dataset.

Nel complesso, i risultati ottenuti dimostrano che un approccio integrato basato su morfologia, emodinamica e intelligenza artificiale potrebbe costituire una base promettente per la realizzazione di strumenti predittivi più accurati e riproducibili. Nonostante le limitazioni legate alla numerosità del campione e alla natura retrospettiva dei dati, la metodologia sviluppata fornisce un workflow coerente e riproducibile che potrà essere ulteriormente perfezionato attraverso studi multicentrici, architetture di intelligenza artificiale più robuste, con l'obiettivo finale di tradurre questi strumenti in un supporto clinico personalizzato e basato su evidenze.

1.Introduzione

Gli aneurismi intracranici sono dilatazioni patologiche delle arterie cerebrali, generalmente causate da un indebolimento della parete vascolare (Figura 1).

Sebbene la maggior parte degli aneurismi intracranici non rotti sia asintomatica e venga diagnosticata in modo incidentale, la loro rottura determina un'emorragia subaracnoidea (ESA), condizione che, oltre a essere associata ad alta mortalità, può comportare disabilità permanenti [1–4].

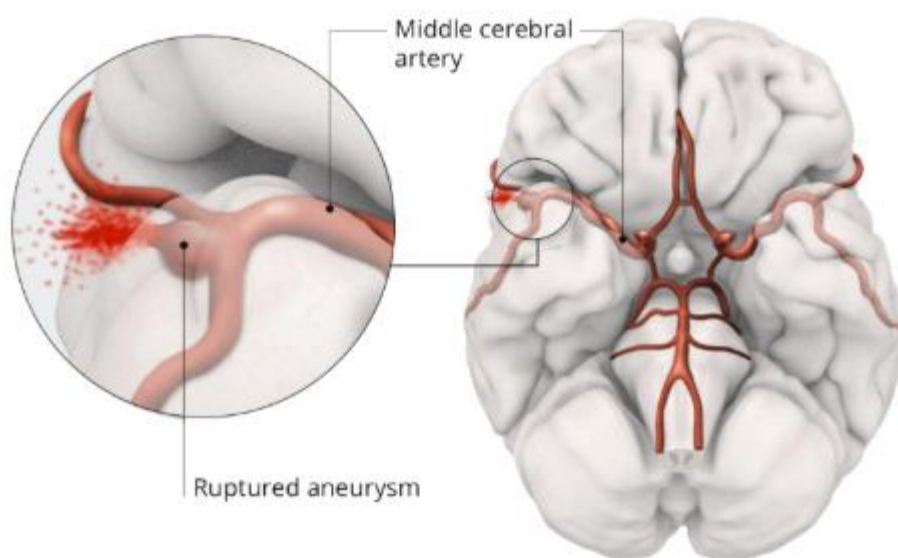


Figura 1 Illustrazione schematica della rottura di un aneurisma con emorragia nello spazio subaracnoideo.

La gestione clinica degli aneurismi non rotti rimane complessa, poiché la decisione se procedere con un intervento chirurgico, con i relativi rischi, oppure optare per un monitoraggio, che comporta il pericolo di una rottura improvvisa, rappresenta ancora oggi una sfida. Una diagnosi precoce e, soprattutto, una valutazione accurata del rischio di rottura sono fondamentali per migliorare la prognosi e orientare le decisioni terapeutiche. Attualmente, i criteri adottati nella pratica clinica per stimare il rischio si basano soprattutto su score clinico-statistici, come il *PHASES score* che integra fattori clinici, demografici e anatomici, e sull'esperienza del neurochirurgo. Questi indici, pur ampiamente diffusi, mostrano una capacità predittiva limitata e sono soggetti a forte variabilità interpretativa. Nonostante i numerosi progressi nella ricerca, ad oggi non esiste un consenso univoco né uno strumento predittivo universalmente accettato per stimare il rischio di rottura di aneurismi cerebrali.

Gli indici morfologici tridimensionali introdotti negli ultimi anni e le simulazioni fluidodinamiche hanno fornito risultati promettenti, ma anche altamente contrastanti, in parte a causa di campioni limitati e di differenze metodologiche tra i vari studi.

Parametri geometrici come l'*Aspect Ratio* o il *Size Ratio*, così come variabili emodinamiche quali il *Wall Shear Stress* o l'*Oscillatory Shear Index*, sono stati associati in alcuni studi alla crescita o alla rottura, mentre in altri studi non hanno mostrato correlazioni significative [5, 6]. A ciò si aggiungono la complessità intrinseca delle simulazioni CFD, la dipendenza dalle condizioni al contorno, la variabilità dei dataset disponibili e la mancanza di validazioni cliniche robuste, che ne hanno impedito l'applicazione nella pratica clinica.

In questa prospettiva, la presente ricerca ha come obiettivo lo sviluppo di una metodologia preliminare per la valutazione del rischio di rottura degli aneurismi cerebrali, basata sull'utilizzo di un ampio dataset di geometrie ricostruite e sull'integrazione sistematica di parametri morfologici ed emodinamici. Il lavoro ha previsto la definizione e l'analisi di un parametro morfologico rappresentativo, una caratterizzazione fluidodinamica condotta con particolare attenzione alle condizioni fisiologiche emodinamiche e l'esplorazione di strumenti di intelligenza artificiale sia per l'automazione della segmentazione sia per l'integrazione dei dati in modelli predittivi preliminari.

2. Stato dell'Arte

Questo capitolo presenta lo stato dell'arte sugli aneurismi intracranici, con attenzione ai meccanismi che ne influenzano la rottura. Nella prima parte vengono introdotti gli aspetti clinici ed epidemiologici e le strategie di trattamento, con un focus sugli aneurismi dell'arteria cerebrale media. Nella seconda parte sono descritte le tecniche di imaging e il workflow di ricostruzione geometrica, includendo una descrizione degli approcci di segmentazione tradizionali e di deep learning. Nella terza parte sono discussi i principali parametri morfologici ed emodinamici e i limiti dei modelli attualmente disponibili; il capitolo si conclude con una panoramica sui metodi *Machine Learning/Deep Learning* per la predizione del rischio.

2.1 Panoramica medica

Nella popolazione generale, gli aneurismi intracranici si riscontrano con una prevalenza stimata del 2–3% [1], un valore che si traduce in milioni di individui portatori di aneurismi non rotti a livello mondiale [7]. La maggior parte degli aneurismi è asintomatica e viene diagnosticata in modo incidentale durante esami neuroradiologici eseguiti per altre ragioni, fenomeno divenuto più frequente con l'avvento e la diffusione di tecniche non invasive come la tomografia computerizzata angiografica (CTA) e la risonanza magnetica angiografica (MRA), contribuendo a ridefinire la percezione dell'aneurisma non rotto da condizione rara a evenienza relativamente frequente nella pratica clinica [8].

Gli aneurismi possono essere classificati in base al diametro (piccoli: <5 mm, medi: 5-10 mm, grandi: 10-20 mm, giganti >20 mm).

Circa il 90% degli aneurismi, presenta forma sacciforme (Figura 2,a), originandosi come dilatazioni a parete sottile, spesso caratterizzate da morfologie non sferiche e talvolta multilobulate. Il restante 10% è costituito da aneurismi fusiformi (Figura 2,b), che coinvolgono diffusamente la parete vascolare e si estendono verso l'esterno su tutti i lati del vaso, osservandosi più frequentemente a livello dell'arteria cerebrale media (MCA) e della carotide interna (ICA).)[9–11].

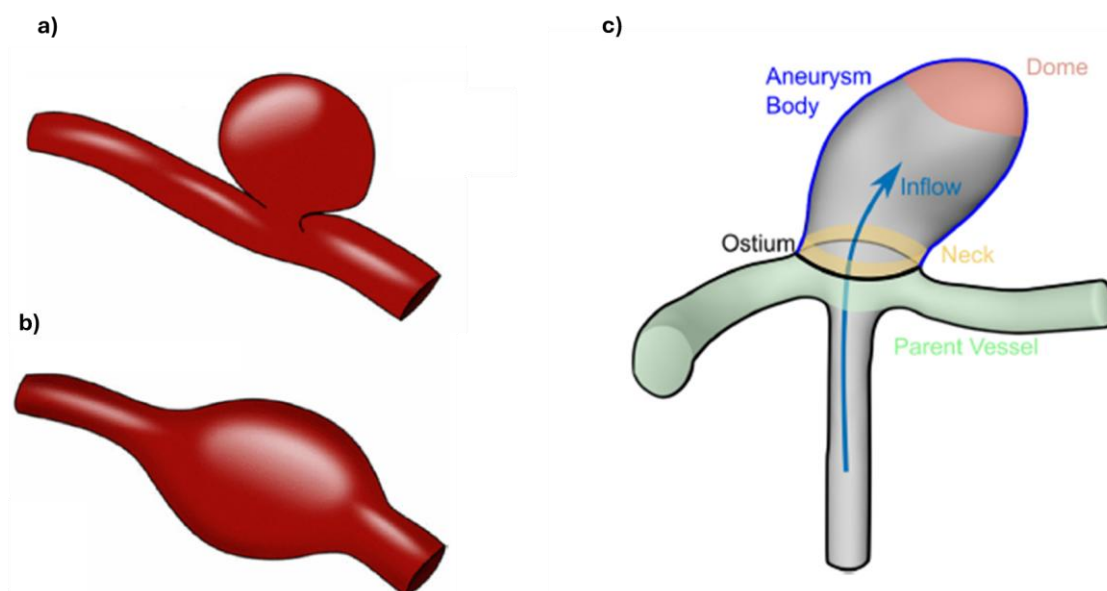


Figura 2 Esempi di aneurismi intracranici: (a) aneurisma sacciforme, (b) aneurisma fusiforme, (c) schema illustrativo di un aneurisma sacciforme con le principali componenti anatomiche: vaso madre, ostium (zona che separa il lume del vaso principale dalla cavità aneurismatica), colletto, corpo e cupola [9]

Le sedi maggiormente coinvolte comprendono l'arteria comunicante anteriore (ACom, circa 35%), la carotide interna (30%) e l'arteria cerebrale media (22%)[1]. Gli aneurismi si sviluppano tipicamente tra i 40 e i 60 anni e sono più diffusi tra le donne. La loro formazione non è ancora completamente compresa, ma è nota l'associazione con alterazioni vascolari degenerative di origine emodinamica.

Tra i principali fattori di rischio si annoverano ipertensione, fumo, familiarità e patologie genetiche come la malattia policistica renale autosomica dominante [1]. L'aspetto critico che conferisce rilevanza agli aneurismi intracranici è la possibilità di rottura, evento che determina l'insorgenza di emorragia subaracnoidea aneurismatica (ESA), una condizione acuta gravata da prognosi severa [4]. L'ESA rappresenta circa il 5% di tutti gli ictus ed è caratterizzata da un'elevata mortalità o disabilità permanente. Studi recenti hanno riportato tassi di mortalità a 30 giorni compresi tra il 20% e il 40%, mentre altre analisi evidenziano valori fino al 36–42%, con circa la metà dei sopravvissuti affetti da deficit neurologici persistenti[11–15].

La rottura è influenzata da molteplici fattori: la localizzazione, la dimensione e la morfologia del sacco aneurismatico, nonché la velocità di crescita e le condizioni emodinamiche locali. Sebbene aneurismi di grandi dimensioni siano generalmente più instabili, la maggior parte di quelli rotti rientra nella fascia di medie dimensioni (5–10 mm)[8, 14].

La complessità della gestione clinica risiede proprio nell'equilibrio tra rischio di rottura e rischi del trattamento. Le principali strategie terapeutiche sono il clipping microchirurgico e il coiling endovascolare (Figura 3) [9, 16, 17].

Nel *coiling*, il catetere viene inserito nell'arteria femorale e, sotto guida fluoroscopica, fatto avanzare fino al sistema vascolare cerebrale attraverso la carotide interna o l'arteria vertebrale. Quando il catetere raggiunge l'aneurisma; spirali morbide in platino vengono posizionate nel lume dell'aneurisma per riempirlo completamente e indurre la formazione di coaguli (embolizzazione) per occludere l'aneurisma e prevenirne la rottura.

Il clipping, invece, prevede il posizionamento di una clip chirurgica a livello della giunzione tra il vaso principale e il colletto dell'aneurisma [9]. Il *coiling* è più sicuro del clipping, che richiede un intervento neurochirurgico, ma si applica solo agli aneurismi saccolari con colletto stretto e può causare la ricanalizzazione del trombo, con conseguente rischio di rottura e necessità di interventi successivi (tasso di recidiva più elevato). Il clipping è relativamente più efficace, ma è associato a un rischio maggiore di complicanze. Entrambe le tecniche hanno dimostrato efficacia nella prevenzione della rottura, ma comportano rischi procedurali non trascurabili: la morbilità e mortalità complessive del trattamento profilattico si attestano intorno al 5%[9, 16]. Il *coiling* è meno invasivo ma associato a un rischio maggiore di recidiva e a un tasso di rottura residuo stimato in circa lo 0,2% per anno, mentre il clipping, pur più efficace nel garantire l'esclusione definitiva, è gravato da un rischio per operatorio più elevato.

Dal punto di vista emodinamico, queste tecniche non si limitano a escludere l'aneurisma dalla circolazione, ma modificano in maniera sostanziale le condizioni locali di flusso e le sollecitazioni parietali. Il *coiling*, in particolare, riduce le velocità intra-aneurismatiche e lo stress di parete, favorendo la formazione di trombo organizzato e la progressiva occlusione del sacco. Nei casi complessi, si utilizzano tecniche come lo *stent-assisted coiling* che consente di migliorare il riempimento e ridurre la ricanalizzazione. Altri dispositivi di nuova generazione, come i *flow-diverter*, invece, agiscono principalmente a livello del vaso portante: la fitta maglia metallica rallenta il flusso nel *Dome* aneurismatico, smorzando le forze emodinamiche e determinando così un rimodellamento vascolare stabile nel tempo. Pertanto, la scelta terapeutica deve basarsi su una valutazione accurata e individualizzata del rischio.

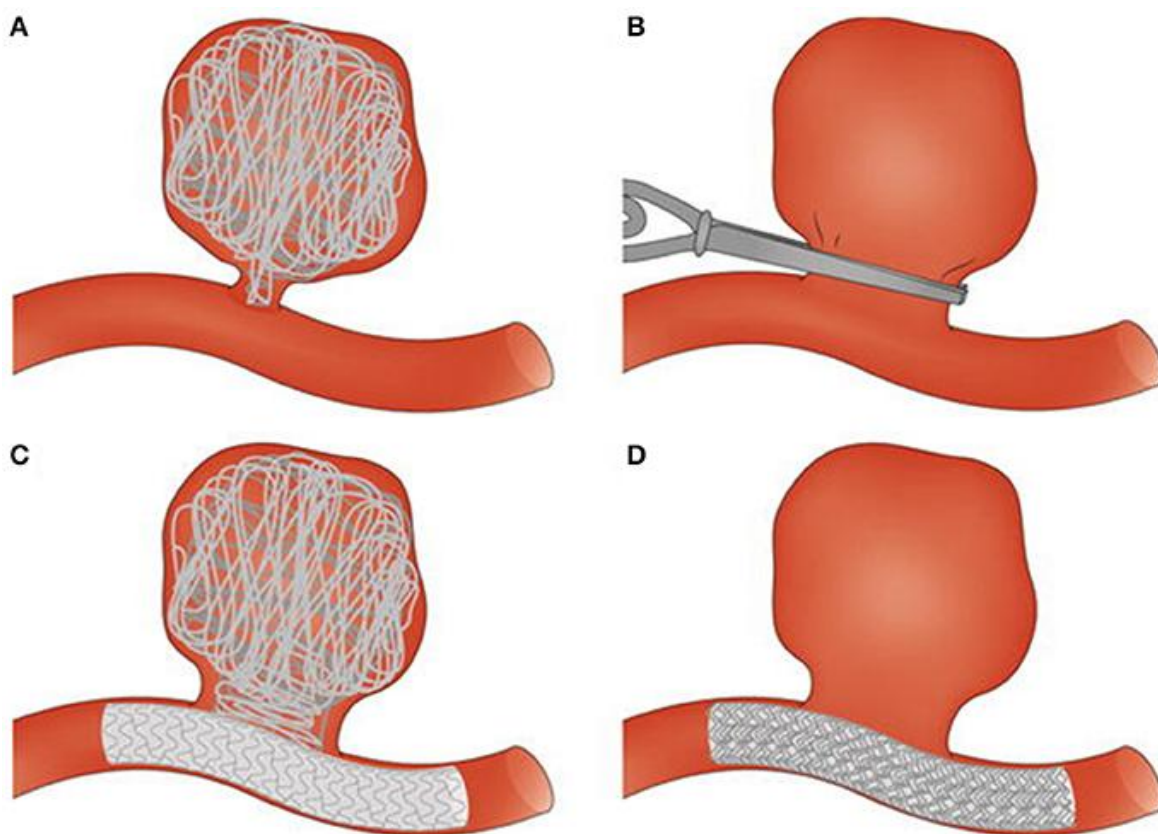


Figura 3 Approcci terapeutici per gli aneurismi intracranici: (A) coiling endovascolare, con riempimento della sacca aneurismatica tramite spirali metalliche; (B) clipping microchirurgico, con esclusione del colletto aneurismatico; (C) coiling supportato da stent; (D) trattamento con flow-diverter, che riduce il flusso all'interno dell'aneurisma favorendone la trombosi.[9, 16].

2.1.1 Strumenti clinici di stratificazione del rischio

Per supportare i clinici in questa decisione, sono stati sviluppati diversi punteggi prognostici. Tra i più noti si elencano l'*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms* (ISUIA), lo studio giapponese UCAS, UIATS score, il PHASES score (Figura 4) [1–3, 11, 18, 19].

PHASES aneurysm risk score		Points
(P) Population		
North American, European (other than Finnish)		0
Japanese		3
Finnish		5
(H) Hypertension		
No		0
Yes		1
(A) Age		
<70 years		0
≥70 years		1
(S) Size of aneurysm		
<7.0 mm		0
7.0–9.9 mm		3
10.0–19.9 mm		6
≥20 mm		10
(E) Earlier SAH from another aneurysm		
No		0
Yes		1
(S) Site of aneurysm		
ICA		0
MCA		2
ACA/Pcom/posterior		4

To calculate the PHASES risk score for an individual, the number of points associated with each indicator can be added up to obtain the total risk score. For example, a 55-year-old North American man with no hypertension, no previous SAH, and a medium-sized (8 mm) posterior circulation aneurysm will have a risk score of 0+0+0+3+0+4=7 points. According to figure 3, this score corresponds to a 5-year risk of rupture of 2.4%. SAH= subarachnoid haemorrhage. ICA= internal carotid artery. MCA= middle cerebral artery. ACA= anterior cerebral arteries (including the anterior cerebral artery, anterior communicating artery, and pericallosal artery). Pcom= posterior communicating artery. posterior= posterior circulation (including the vertebral artery, basilar artery, cerebellar arteries, and posterior cerebral artery).

Table 4: Predictors composing the PHASES aneurysm rupture risk score

Patient		Points	
Patient	Age (single)	< 40 years	4
		40–60 years	3
		61–70 years	2
		71–80 years	1
		> 80 years	0
	Risk factor incidence (multiple)	Previous SAH from a different aneurysm	4
		Familial intracranial aneurysms or SAH	3
		Japanese, Finnish, Inuit ethnicity	2
		Current cigarette smoking	3
		Hypertension (systolic BP > 140 mm Hg)	2
Autosomal-polycystic kidney disease		2	
Current drug abuse (cocaine, amphetamine)		2	
Current alcohol abuse	1		
Clinical Symptoms related to UIA (multiple)	Cranial nerve deficit	4	
	Clinical or radiological mass effect	4	
	Thromboembolic events from the aneurysm	3	
	Epilepsy	1	
Other (multiple)	Reduced quality of life due to fear of rupture	2	
	Aneurysm multiplicity	1	
Life expectancy due to chronic and/or malignant Diseases (single)	< 5 years	4	
	5–10 years	3	
	> 10 years	1	
Comorbid disease (multiple)	Neurocognitive disorder	3	
	Coagulopathies, thrombophilic diseases	2	
	Psychiatric disorder	2	
Maximum diameter (single)	≤ 3.9 mm	0	
	4.0–6.9 mm	1	
	7.0–12.9 mm	2	
	13.0–24.9 mm	3	
	≥ 25 mm	4	
Morphology (multiple)	Irregularity or lobulation	3	
	Size ratio > 3 or aspect ratio > 1.6	1	
Location (single)	BasA bifurcation	5	
	Vertebral/basilar artery	4	
	AcomA or PcomA	2	
Other (multiple)	Aneurysm growth on serial imaging	4	
	Aneurysm de novo formation on serial imaging	3	
Treatment	Age-related risk (single)	< 40 years	0
		41–60 years	1
		61–70 years	3
		71–80 years	4
		> 80 years	5
	Aneurysm size-related risk (single)	≤ 6.0 mm	0
		6.0–10.0 mm	1
		10.1–20.0 mm	3
		> 20 mm	5
Aneurysm complexity-related risk	High	3	
	Low	0	
Intervention-related risk	Constant*		

5

Favors UIA repair Favors conservative management

Figura 4 Esempi di schede compilative dei principali punteggi clinici per la valutazione del rischio di rottura degli aneurismi intracranici: a sinistra il PHASES score, a destra l'UITAS score [1, 18].

Quest'ultimo, in particolare, è stato elaborato a partire da sei grandi coorti prospettiche e ha introdotto un sistema di valutazione pratica basato su sei parametri predittivi: popolazione, regione geografica, ipertensione, età, dimensione dell'aneurisma, pregressa ESA e sede anatomica. Il PHASES score rappresenta oggi uno degli strumenti più diffusi per stimare il rischio di rottura a 5 anni, fornendo un supporto al clinico. Tuttavia, la sua accuratezza predittiva si è dimostrata limitata in diversi studi di validazione (Figura 5) [2, 19].

I punteggi attualmente disponibili tendono infatti a sottovalutare la complessità biologica e biomeccanica del processo di rottura, trascurando fattori dinamici come le condizioni emodinamiche locali e le proprietà strutturali della parete aneurismatica, che la letteratura ha progressivamente riconosciuto come determinanti. Pertanto, tali punteggi costituiscono un valido ausilio nella stratificazione del rischio, ma la decisione terapeutica rimane affidata al giudizio clinico. È infatti il medico a integrare le informazioni fornite dagli score con una valutazione complessiva del paziente, delle caratteristiche morfologiche ed emodinamiche dell'aneurisma e delle possibilità tecniche di trattamento.

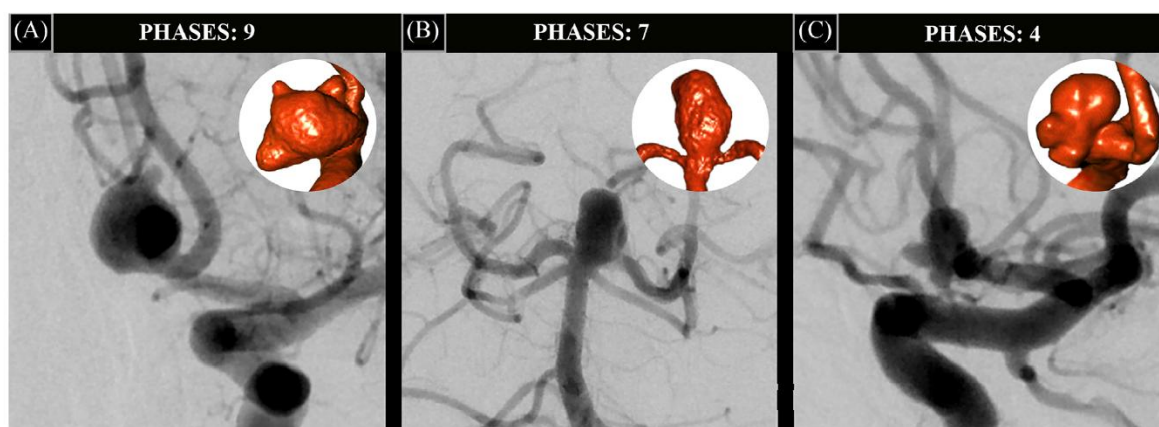


Figura 5 Angiografie con sottrazione digitale (DSA) di aneurismi rotti con diversi punteggi PHASES. L'immagine mostra come il sistema PHASES non tenga conto della morfologia aneurismatica: (A–B) aneurismi con punteggi elevati; (C) aneurisma dell'arteria con punteggio PHASES basso (4, rischio di rottura a 5 anni: 0,9%), ma caratterizzato da marcata irregolarità [19].

2.1.2 Aneurismi dell'arteria cerebrale media

Accanto agli score clinici, un ulteriore determinante del rischio di rottura è rappresentato dalla sede anatomica dell'aneurisma, che influisce in maniera sostanziale sia sul comportamento emodinamico sia sugli esiti clinici.

In questo contesto, particolare attenzione è stata rivolta agli aneurismi dell'arteria cerebrale media, una delle localizzazioni più comuni (Figura 6) [1, 10, 11, 20].

Questi aneurismi costituiscono circa il 22–31,5% degli aneurismi intracranici del circolo anteriore [10] e, nell'81% dei casi, si sviluppano a livello della biforcazione del tronco principale, configurandosi come aneurismi della biforcazione dell'arteria cerebrale media. Tale sede presenta il più alto tasso di rottura tra gli aneurismi dell'arteria di riferimento [21], condizione attribuibile sia alla posizione critica della biforcazione, che comporta difficoltà tecniche nel trattamento, sia alle peculiari caratteristiche morfologiche ed emodinamiche locali.

Dal punto di vista biomeccanico, la biforcazione dell'arteria cerebrale media rappresenta un ambiente emodinamico complesso, caratterizzato da flussi ad alta velocità, zone di separazione e ricircolazione, nonché da gradienti marcati di stress di parete (WSS) [10, 22, 23]. È stato dimostrato che tali condizioni favoriscono sia l'iniziazione che la progressione degli aneurismi, promuovendo processi di rimodellamento e indebolimento parietale che ne aumentano l'instabilità [24].

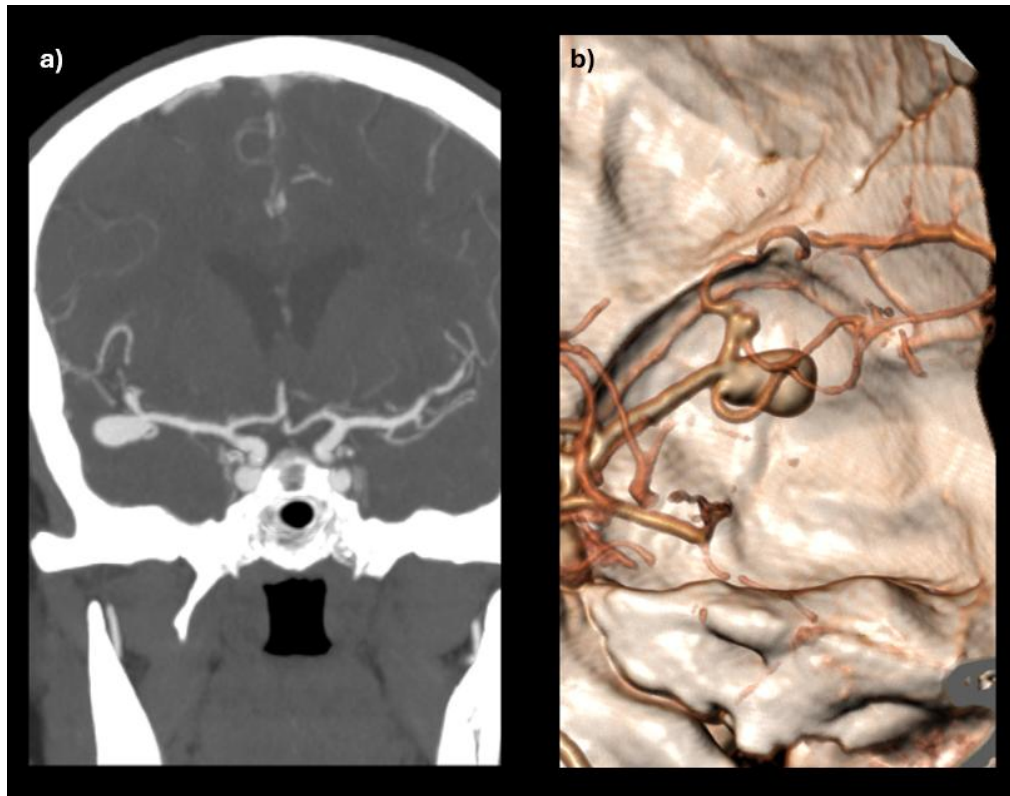


Figura 6 Esempio di aneurisma dell'arteria cerebrale media evidenziato mediante angio-TC: a sinistra ricostruzione multiplanare, a destra ricostruzione tridimensionale ottenuta con software dedicato

2.2 Imaging vascolare

L'imaging medico svolge un ruolo fondamentale in tutte le fasi della gestione degli aneurismi, inclusi lo screening iniziale, la diagnosi, la valutazione del rischio, la decisione terapeutica e il *follow-up* post-trattamento [11].

Le principali modalità oggi utilizzate includono l'angiografia con tomografia computerizzata (CTA), la risonanza magnetica angiografica (MRA) e l'angiografia digitale sottrattiva (DSA). Quest'ultima, nella sua versione tridimensionale rotazionale (3DRA), è considerata il *gold standard* per la valutazione morfologica grazie all'elevata risoluzione spaziale (fino a 0,2 mm o inferiore) e alla possibilità di ricostruzioni tridimensionali dettagliate [25–27].

Queste tecniche 3D permettono di visualizzare con chiarezza le strutture vascolari complesse, riducendo i rischi di sovrapposizione dei vasi e consentendo una caratterizzazione accurata della geometria aneurismatica. Inoltre, la DSA può fornire informazioni emodinamiche utili, come la presenza di flusso collaterale e la direzione del flusso, risultando essenziale nella pianificazione di procedure endovascolari [9]. Tuttavia, il carattere invasivo, i costi elevati e le complicanze associate ne limitano l'impiego nello screening e nel *follow-up*.

La CTA, invece, rappresenta la metodica di elezione per lo screening iniziale e per le urgenze, in virtù della rapidità di acquisizione e dell'ampia disponibilità. Con questa tecnica vi è il rischio di ridotta visibilità per aneurismi di piccole dimensioni o in presenza di calcificazioni e artefatti poiché la qualità delle immagini è influenzata dall'attenuazione del segnale, tipicamente espresso in unità *Hounsfield* (HU). Questa unità di misura viene impiegata per quantificare la radiodensità, valutando l'assorbimento dei raggi X e il corrispondente coefficiente di attenuazione dei diversi tessuti rispetto all'acqua. La MRA, pur caratterizzata da sensibilità inferiore rispetto a CTA e DSA, trova indicazione in particolare nel follow-up e nei pazienti in cui l'uso di radiazioni ionizzanti o mezzi di contrasto iodati non è consigliato. La Figura 7[9], riassume i principali vantaggi, svantaggi e campi di applicazione delle tre principali modalità di imaging (CTA, MRA e DSA), la Figura 8 mostra le immagini degli esami diagnostici descritti.

Oltre agli aspetti diagnostici, queste tecniche forniscono le basi per la ricostruzione tridimensionale necessaria alle analisi morfologiche ed emodinamiche.

L'estrazione manuale delle strutture vascolari, tuttavia, rimane un processo complesso e soggetto a errori: studi precedenti hanno riportato sensibilità diagnostiche variabili tra 0,64 e 0,90 per la rilevazione di aneurismi intracranici in CTA e MRA [12, 28–31]. La sensibilità diagnostica è definita come il tasso di veri positivi, ovvero la proporzione di aneurismi correttamente identificati rispetto al numero totale di aneurismi realmente presenti nel dataset di riferimento. Tale parametro quantifica pertanto, la capacità del processo di rilevazione di individuare in modo accurato la lesione.

L'interpretazione delle immagini continua quindi a rappresentare un'attività dispendiosa in termini di tempo e vulnerabile a variabilità inter-osservatore, soprattutto nei casi di aneurismi piccoli o localizzati in sedi anatomiche complesse.

Comparison of imaging modalities for aneurysm analysis.

Modality	Pros (+) & Cons (-)	Observations
DSA	+ High spatial resolution + Spatial and temporal info + Can acquire hemodynamic info - Iodinated agent required - Invasive - Radiation exposure	• Gold standard • Clinical usage: diagnosis, treatment planning • Resolution: 0.2 mm
3DRA	+ Similar advantages as DSA + 3D view (better than DSA) - Similar disadvantages as DSA	• Clinical usage: diagnosis, treatment planning • Most commonly used modality for surface reconstruction • Resolution: 0.11–0.3 mm
CTA	+ Fast acquisition + Non-invasive + Can detect calcifications and thrombus - Iodinated agent required - Radiation exposure - Relatively low contrast between structures	• Clinical usage: (hemorrhage) screening, follow-ups • Often used for segmentation • Variant: DE-CTA, subtraction CTA, mCTA • Resolution: 0.35–0.7 mm
MRA	+ Non-invasive + No radiation exposure - High cost - Long scan time - Low spatial resolution - Prone to several artifacts	• Clinical usage: screening, follow-ups • Most commonly used modality in the literature • Usually used for detection • Variants: CE-MRA, PC-MRA, TOF-MRA • Resolution: 0.4–1.0 mm

Figura 7 Confronto tra le principali modalità di imaging utilizzate per l'analisi degli aneurismi intracranici. Per ciascuna tecnica sono riportati vantaggi, svantaggi, principali applicazioni cliniche e risoluzione tipica.[11]

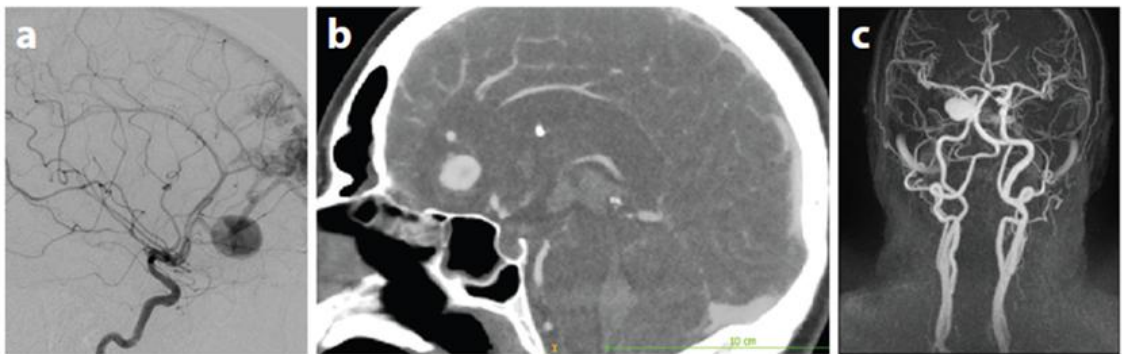


Figura 8 Imaging dell'anatomia e dell'emodinamica aneurismatica: (a) immagine DSA, (b) immagine CTA, (c) MRA [11].

2.3 Ricostruzione geometrica da immagini mediche

A valle dell'acquisizione, la segmentazione delle immagini rappresenta un passaggio determinante per la ricostruzione geometrica degli aneurismi intracranici e per l'ottenimento di modelli tridimensionali affidabili. Una delineazione precisa dei contorni aneurismatici è infatti essenziale per garantire la validità di analisi successive, come la caratterizzazione morfologica, le simulazioni fluidodinamiche e la valutazione del rischio di rottura[26].

La segmentazione dell'immagine consiste nella suddivisione di un'immagine digitale in regioni omogenee secondo criteri di similarità dei *pixel* o dei *voxel*.

Questo processo genera maschere che rappresentano le diverse strutture anatomiche, generalmente ricostruite *slice-by-slice*, in cui a ciascun *voxel* viene assegnata un'etichetta che ne identifica la struttura di appartenenza.

Dal punto di vista operativo, il flusso di lavoro del processo di segmentazione comprende in genere tre fasi: *pre-processing* (riduzione del rumore, normalizzazione dell'intensità, *enhancement* dei vasi), segmentazione vera e propria (manuale, semi-automatica o automatica) e post-processing (*smoothing* delle superfici, correzione di errori locali, chiusura di vuoti e discontinuità superficiali) (Figura 9). La segmentazione manuale, seppur accurata, è altamente dispendiosa in termini di tempo e dipendente dall'esperienza dell'operatore, risultando quindi soggetta a variabilità intra- e inter-osservatore. Per ridurre tali limiti, sono stati sviluppati approcci semi-automatici (basati su soglie di intensità o *region-growing*) e automatici, che accelerano il processo pur mantenendo la necessità di controlli correttivi nei casi più complessi.

Tra le piattaforme open-source più utilizzate figurano 3D *Slicer* e VMTK (*Vascular Modeling Toolkit*): la prima è ambiente modulare estensibile tramite plugin, che integra strumenti di *thresholding*, *region-growing* e moduli dedicati alla segmentazione semi-automatica; la seconda è invece specificamente orientata alle strutture vascolari, offre algoritmi per l'estrazione delle "Centerline", la generazione di superfici STL e alla creazione di mesh per simulazioni CFD. Accanto a queste soluzioni gratuite, sono disponibili software commerciali come *Mimics* (*Materialise*), che offre workflow guidati e interfacce più intuitive, oltre a strumenti avanzati di post-processing e un'integrazione diretta con ambienti CAD, risultando molto diffuso in contesti clinici e industriali.

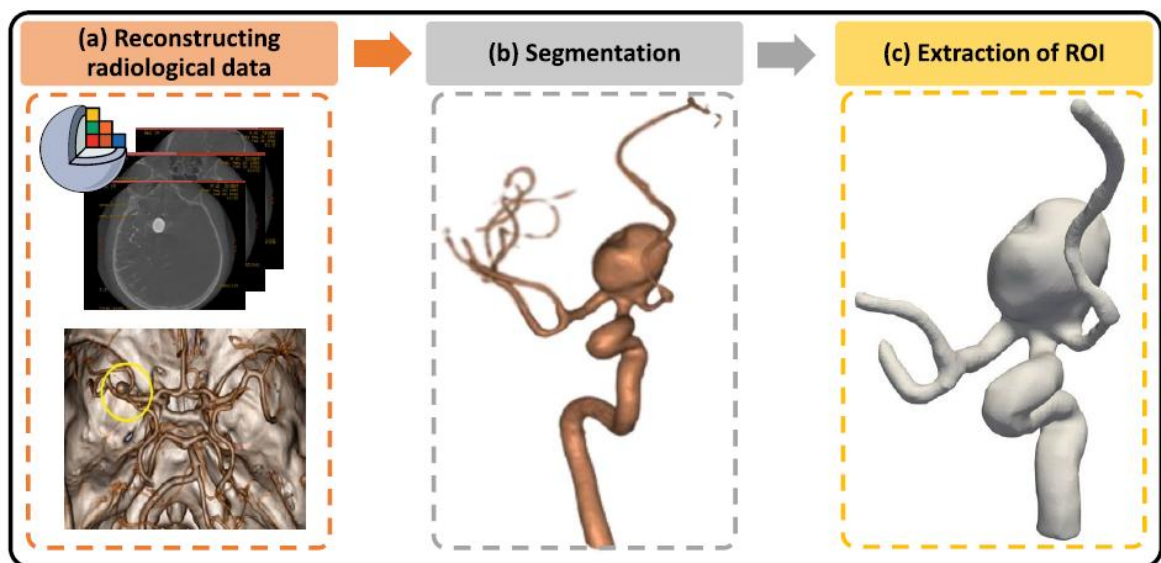


Figura 9 Workflow di ricostruzione geometrica di un aneurisma intracranico: (a) ricostruzione tridimensionale dei dati radiologici, (b) segmentazione della geometria vascolare con aneurisma, (c) estrazione della regione di interesse [32].

2.3.1 Segmentazione mediante algoritmi di Deep Learning

Negli ultimi anni si è diffuso l'impiego di tecniche di apprendimento automatico, in particolare architetture di deep learning come la U-Net e le sue varianti, applicate sia al rilevamento sia alla segmentazione degli aneurismi (Figura 10)[30, 33].

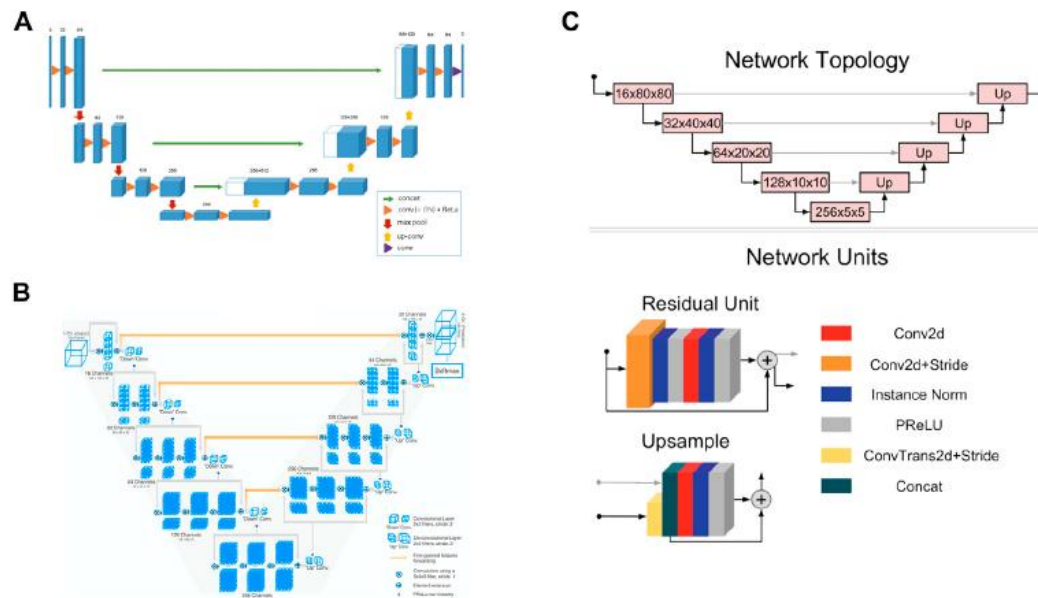


Figura 10 Architetture di reti neurali convoluzionali per la segmentazione automatica: (A) 3D U-Net, (B) V-Net, (C) 3D Res-U-Net. Queste varianti della U-Net costituiscono le architetture più comunemente adottate per il rilevamento e la segmentazione di aneurismi intracranici[33].

Questi approcci hanno mostrato prestazioni comparabili, e talvolta superiori, a quelle di esperti radiologi, identificando pattern sottili non sempre visibili e spesso uguagliando o superando le loro capacità nella diagnosi di patologie vascolari. Una meta-analisi condotta da Din et al. [29] ha confermato l'efficacia di tali sistemi, pur sottolineando la variabilità delle prestazioni, soprattutto nei casi di aneurismi piccoli, e la necessità di una maggiore capacità di generalizzazione tra studi. Nonostante i progressi, le tecniche disponibili necessitano ancora di essere affinate. Le prestazioni dei modelli risultano spesso dipendenti dalle caratteristiche dei dataset di addestramento e non garantiscono sempre un'adeguata trasferibilità tra centri diversi. La notevole variabilità di forma, dimensione e posizione degli aneurismi rende difficile assicurare una fedeltà anatomica uniforme. Errori o approssimazioni in questa fase possono propagarsi nelle analisi successive, compromettendo sia la valutazione morfometrica sia i risultati delle simulazioni CFD. Una segmentazione accurata costituisce quindi il presupposto fondamentale per la caratterizzazione quantitativa e per garantire l'affidabilità delle analisi emodinamiche successive. Rimane dunque essenziale sviluppare metodologie più robuste, capaci di standardizzare il processo di ricostruzione geometrica e di produrre risultati affidabili e riproducibili.

2.4 Morfologia aneurismatica

L'analisi morfologica degli AI ha assunto un ruolo centrale nella valutazione del rischio e nell'impostazione della pianificazione terapeutica, affiancando i fattori clinici del paziente e gli aspetti istopatologici della parete. L'introduzione di tecniche di imaging tridimensionale ad alta risoluzione ha consentito di superare le valutazioni qualitative basate su descrizioni soggettive ("regolare" vs "irregolare", "mono lobulato" vs "multi lobulato"), introducendo descrittori geometrici quantitativi, oggettivi e riproducibili (Figura 11) [34]. Gli aneurismi regolari presentano una superficie liscia e una morfologia generalmente sferica o ellissoidale, priva di deformazioni locali. Gli aneurismi irregolari, invece, mostrano discontinuità superficiali dovute alla presenza di blebs o lobulazioni. I blebs sono piccole estroflessioni focali della parete, interpretate come zone di debolezza strutturale e potenziale instabilità meccanica, mentre le lobulazioni indicano una configurazione bi- o multi lobulare della cupola aneurismatica, espressione di una crescita asimmetrica.[34] L'accesso a modelli tridimensionali accurati ha inoltre favorito lo sviluppo di indici complessi capaci di caratterizzare non solo le dimensioni, ma anche la forma e l'irregolarità della superficie aneurismatica [35–37].

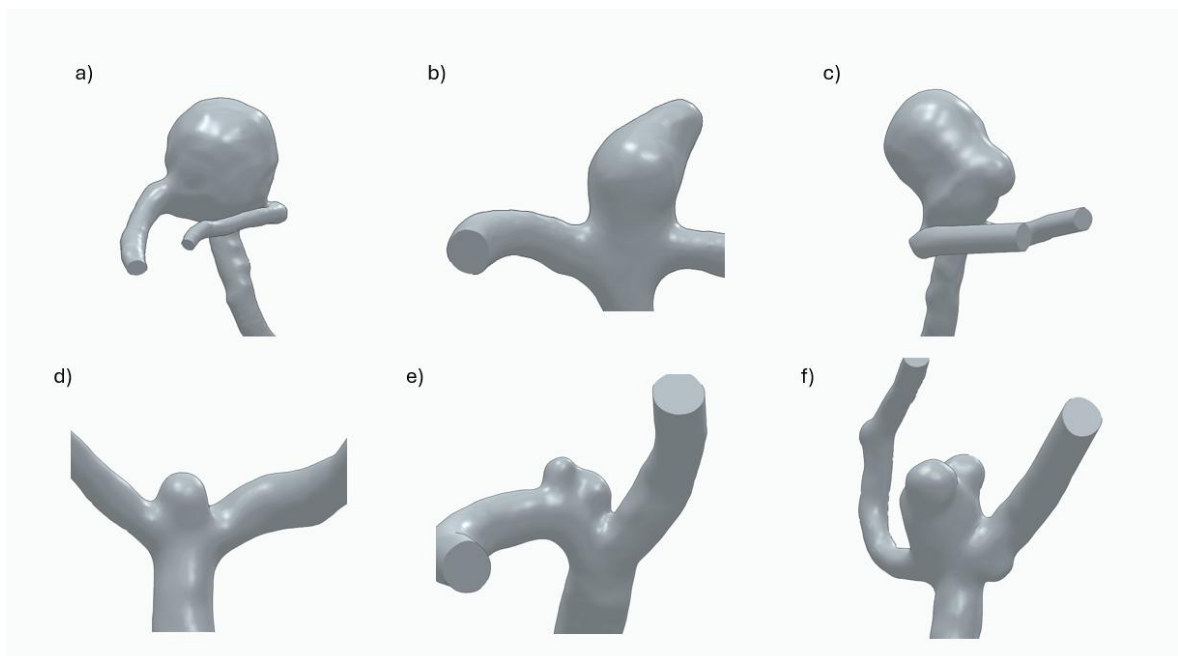


Figura 11 Esempi di ricostruzioni tridimensionali di aneurismi intracranici con differenti morfologie: (a, d) forme regolari di dimensioni diverse (grande e piccolo aneurisma); (b, e) forme irregolari; (c, f) esempi di morfologia mono lobulata e multi-lobulata.

Storicamente, la valutazione morfologica è partita da misure geometriche elementari: il diametro massimo della cupola (*Dome*), la larghezza del collo (*neck*), l'altezza (*height*) definita come distanza massima perpendicolare dal piano del collo alla cupola, e, in alcuni casi, il volume. Questi parametri sono facilmente derivabili da immagini 2D o 3D e rappresentano ancora oggi le misure di base riportate nei referti radiologici (Figura 12) [35].

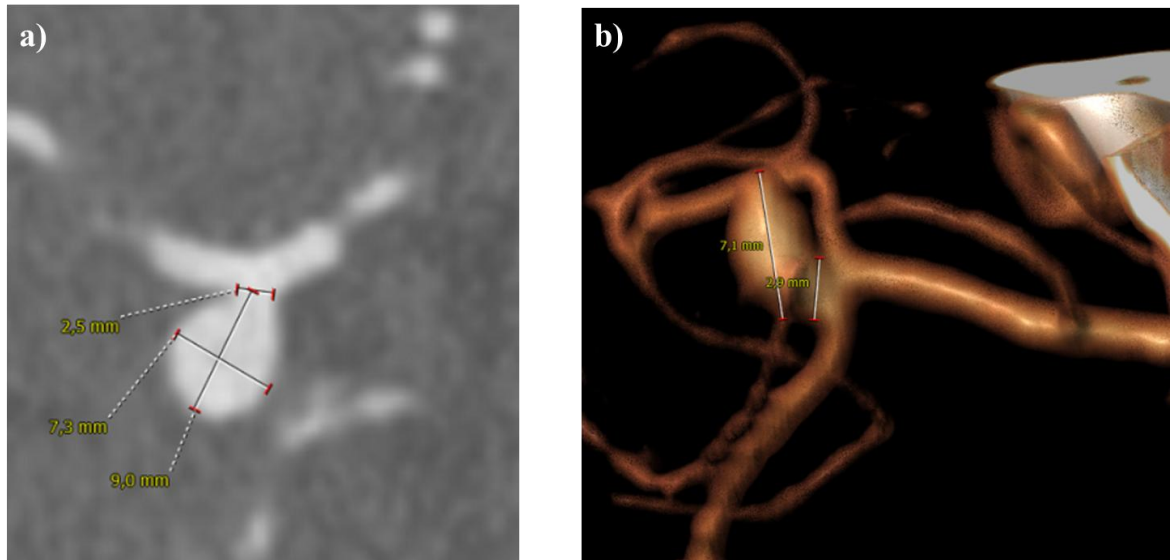


Figura 12 Esempio di misurazioni morfologiche elementari di un aneurisma intracranico: (a) valutazione su immagine 2D con diametri principali (collo, altezza e larghezza del dome); (b) ricostruzione tridimensionale con misure di base (altezza e collo).

La dimensione massima del cupola aneurismatica (diametro o altezza) è il parametro più utilizzato in clinica, identificato con soglie (ad esempio >10 mm) oltre le quali il rischio aumenta sensibilmente, ma la sua affidabilità come unico indicatore di instabilità è stata messa in discussione: una quota rilevante di aneurismi che vanno incontro a rottura risulta infatti di piccole dimensioni [38, 39]. Una meta-analisi sistematica ha riportato che circa il 75% degli aneurismi rotti aveva dimensioni inferiori a 7 mm, e il 41% era <5 mm, sottolineando la limitata capacità predittiva della sola dimensione assoluta [8]. Analogamente, la misura del collo, seppur importante per la pianificazione del trattamento endovascolare (ad esempio nella scelta fra *coiling* semplice o assistito da *stent*), ha scarso valore prognostico se considerata isolatamente [10].

Il volume aneurismatico è stato proposto come misura più rappresentativa, ma la sua variabilità di calcolo e la correlazione parziale con il diametro massimo ne limitano l'applicazione clinica [40].

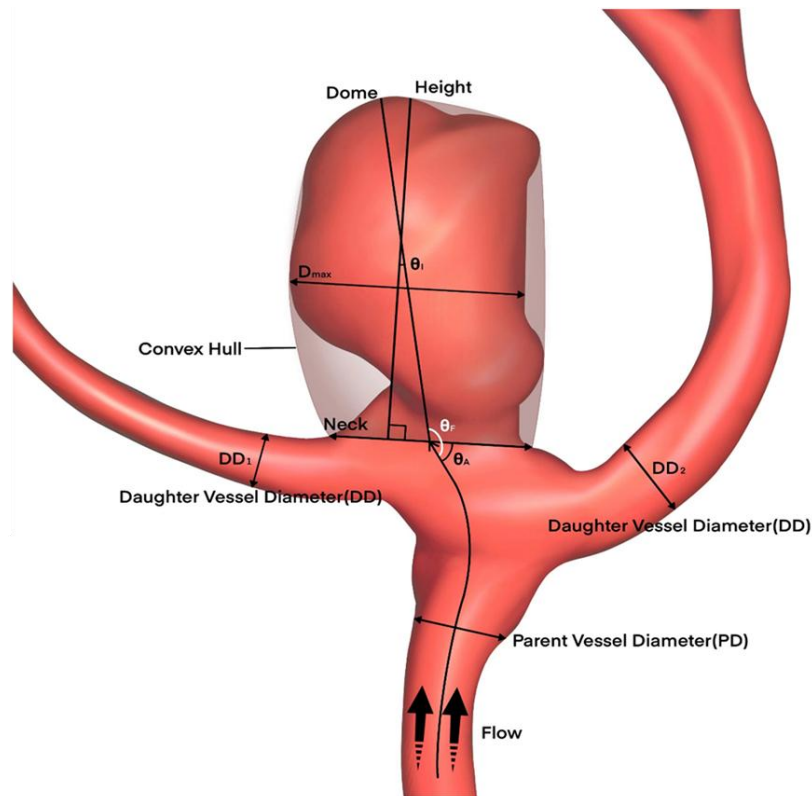


Figura 13 Rappresentazione schematica di un aneurisma intracranico che evidenzia gli indici geometrici utilizzati per la caratterizzazione morfologica [10].

Per migliorare la capacità descrittiva oltre la mera dimensione, sono stati formulati indici che integrassero più informazioni (Figura 13).

L'Aspect Ratio (AR) definito come:

$$AR = \frac{H_{dome}}{D_{neck}}$$

è definito come rapporto tra l'altezza massima perpendicolare al dome (h) e il diametro medio del colletto. L'AR intende rappresentare il rapporto fra la profondità del sacco e l'ampiezza della sua base di ancoraggio. Ujiie et al.[41] furono tra i primi a riportare una correlazione significativa fra AR e rischio di rottura, proponendo un valore soglia di 1,6 come indicativo di instabilità. Tuttavia, studi successivi hanno prodotto risultati contrastanti. Alcune analisi hanno confermato AR come predittore indipendente, altre non hanno riscontrato correlazioni significative, oppure hanno identificato soglie diverse (circa 1,8 o superiori) [33, 36, 42].

La variabilità può essere attribuita a differenze metodologiche (uso di immagini 2D vs 3D), alla definizione del piano del colletto e a fattori anatomici (orientamento obliquo, morfologia multilobulata), che rendono l'indice sensibile a errori sistematici [40].

Un altro indice per caratterizzare la morfologia è il *Size Ratio* (SR), che normalizza la grandezza dell'aneurisma al calibro del vaso genitore, integrando dunque informazione sulla geometria vascolare locale.

$$SR = \frac{D_{dome}}{D_{parent}}$$

dove D_{dome} è la massima distanza dal centroide del colletto a un punto della cupola e D_{parent} è il diametro medio del vaso afferente (o media dei diametri afferente/effluenti per aneurismi “terminali”).

Con l'introduzione delle ricostruzioni 3D, inoltre, sono stati progettati parametri per quantificare la forma e l'irregolarità superficiale del sacco aneurismatico (Figura 14).

Questi parametri includono:

L'*Undulation Index* (UI):

$$UI = 1 - \frac{V}{V_{ch}}$$

dove V è il volume reale dell'aneurisma e V_{ch} il volume del suo inviluppo convesso.

UI vale 0 per una semisfera perfetta e cresce con la presenza di blebs, lobulazioni, catturando la concavità/ondulazione della superficie confrontando il volume reale con quello dell'inviluppo convesso.

L'*Ellipticity Index* (EI):

$$EI = 1 - \frac{(18\pi)^{1/3} V_{ch}^{2/3}}{S_{ch}}$$

misura l'allungamento del sacco basandosi sull'inviluppo convesso dove S_{ch} è l'area dell'inviluppo convesso. L'EI caratterizza l'allungamento globale del sacco, indipendentemente dalle irregolarità locali.

Il *Nonsphericity Index* (NSI):

$$NSI = 1 - \frac{(18\pi)^{1/3} V_{ch}^{2/3}}{S}$$

dove S è l'area della superficie reale. NSI è prossimo a 0 per forme emisferiche e aumenta con l'ellitticità e le ondulazioni, integrando deviazioni dalla sfericità dovute sia all'allungamento che alle irregolarità locali.

UI, EI e NSI sono risultati migliori discriminanti rispetto alle semplici misure dimensionali o all'AR [40, 43, 44].

Una revisione sistematica e meta-analisi condotta da Johnson et al. [40], che ha incluso 39 studi con oltre 15.000 aneurismi, ha confermato che diversi parametri morfologici tridimensionali sono significativamente associati allo stato di rottura. In particolare, NSI, UI,

EI, sono risultati gli indici più performanti, con differenze medie standardizzate comprese tra 0.5 e 0.7.

Analogamente, Juchler et al. [43] hanno condotto un'analisi comparativa che ha identificato NSI, UI ed EI come i parametri più discriminanti in una coorte indipendente, raccomandandone l'uso standardizzato in futuri studi. Ashkezari et al. [44] hanno confermato l'associazione significativa di UI e NSI con la rottura, evidenziando la loro robustezza rispetto ad altri parametri.

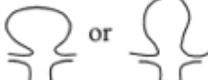
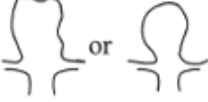
Shape Index	Low	Medium	High
Undulation index (UI)			
Aspect ratio (AR)			
Ellipticity index (EI)		 or 	 or 
Non-sphericity index (NSI)		 or 	 or 

Figura 14 Rappresentazione schematica degli indici morfologici comunemente utilizzati nella caratterizzazione degli aneurismi intracranici: *undulation index* (UI), *aspect ratio* (AR), *ellipticity index* (EI) e *non-sphericity index* (NSI), suddivisi in valori bassi, medi e alti [36].

Nonostante i progressi, permangono limiti metodologici e conoscitivi che ne ostacolano l'adozione clinica: in primo luogo, l'assenza di un predittore morfologico univoco e di soglie universalmente accettate; in secondo luogo, la difformità dei risultati, che riduce la comparabilità e la riproducibilità tra gli studi. Inoltre, quando si considerano sottogruppi clinicamente rilevanti come i piccoli aneurismi, molti parametri morfologici perdono significatività o mostrano bassa potenza discriminativa, non consentendo di stabilire soglie operative affidabili [44].

Per ridurre la soggettività e favorire l'adozione clinica, sono stati sviluppati sistemi di diagnosi assistita da computer in grado di estrarre automaticamente i parametri morfologici da dati di imaging (Figura 15). Ad esempio, Saalfeld et al. [45] hanno proposto un approccio semiautomatico di ricostruzione del colletto aneurismatico che consente di calcolare

parametri morfologici con maggiore robustezza e riproducibilità rispetto alle misurazioni manuali, riducendo gli errori e la variabilità intra/inter-osservatore.

La morfologia aneurismatica rappresenta un ambito di studio essenziale, che ha permesso di passare da descrizioni qualitative a metriche quantitative sempre più raffinate.

Parametri classici come diametro massimo e colletto forniscono un primo riferimento, ma sono insufficienti a predire la rottura, poiché una quota rilevante di aneurismi instabili è di piccole dimensioni. Indici derivati e avanzati tridimensionali hanno mostrato una maggiore capacità discriminante, ma nessuno ha ancora raggiunto una validazione prospettica tale da consentirne l'uso nella pratica clinica. Poiché la forma di un aneurisma è strettamente connessa ai pattern emodinamici che si instaurano al suo interno, la sola morfologia non è sufficiente a fornire una valutazione completa del rischio di rottura. È quindi necessario integrare analisi morfologica con le analisi emodinamiche, al fine di sviluppare modelli predittivi più accurati e utili al supporto decisionale.

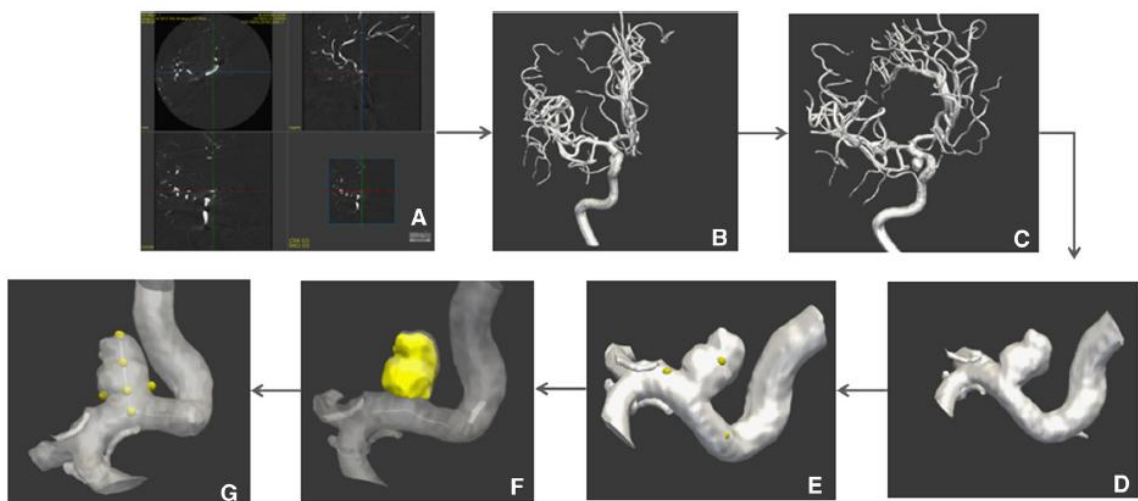


Figura 15 Esempio di flusso di lavoro tipico per la procedura di misurazione automatizzata: (a–c) acquisizione e ricostruzione dei dati mediante software dedicato; (d–e) selezione dei seed points e dei punti di localizzazione; (f) ricostruzione del vaso principale con linea centrale e raggio; (g) analisi morfologica automatizzata. [46].

2.5 Emodinamica intra-aneurismatica e CFD

L'emodinamica svolge un ruolo cruciale come fattore meccanico in grado di innescare processi biologici che influenzano in maniera determinante l'evoluzione della geometria aneurismatica. Nel contesto degli aneurismi intracranici, la relazione tra morfologia ed emodinamica assume caratteristiche di causalità reciproca: da un lato la morfologia dell'aneurisma condiziona istantaneamente le condizioni di flusso locale, modificando la distribuzione delle velocità e dei gradienti di pressione; dall'altro, le caratteristiche del flusso sanguigno, attraverso meccanismi pato-biologici, modulano nel tempo i processi di rimodellamento della parete e la progressione della patologia, determinandone così la configurazione futura. Tale interazione continua tra geometria e dinamica del fluido che si traduce in un processo complesso e dinamico, la cui traiettoria evolutiva può condurre a due possibili esiti: il raggiungimento di una condizione di equilibrio emodinamico e strutturale, assimilabile a uno stato di omeostasi (capacità di un organismo di autoregolarsi per mantenere stabili le condizioni interne), oppure, qualora la resistenza intrinseca della parete risulti insufficiente a sostenere le sollecitazioni applicate, la rottura dell'aneurisma con conseguenze cliniche potenzialmente problematiche.

2.5.1 Meccanismi e forze emodinamiche

La pressione intraluminale costituisce uno dei principali fattori meccanici coinvolti. Essa genera tensioni di trazione all'interno della parete vascolare; tali tensioni vengono percepite e trasdotte dalle cellule muscolari lisce e dai fibroblasti presenti nello strato medio e avventiziale (lo strato più esterno che riveste i vasi) (Figura 16). Queste cellule sono responsabili della regolazione della composizione della matrice extracellulare, in particolare del collagene, modulando i processi di sintesi e degradazione[47, 48]. Uno sbilanciamento persistente tra tali meccanismi può compromettere l'integrità della struttura parietale, favorendo la progressiva dilatazione del vaso. Parallelamente, il ruolo delle cellule endoteliali che rivestono la superficie luminale è altrettanto determinante [49].

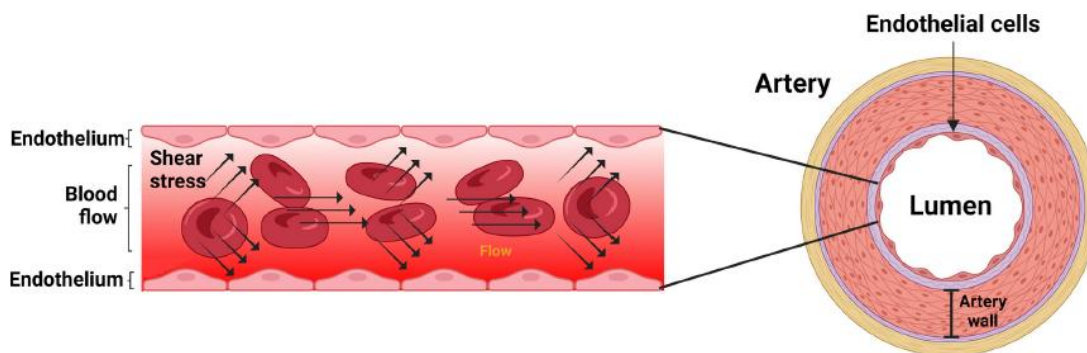


Figura 16 Schema illustrativo dello shear stress generato dal flusso sanguigno sull'endotelio arterioso [50].

Esse reagiscono alle variazioni dello WSS, ovvero alla sollecitazione tangenziale esercitata dal flusso sanguigno lungo la superficie endoteliale, convertendo tali stimoli meccanici in segnali biochimici che concorrono al mantenimento dell'omeostasi vascolare [51, 52].

In condizioni fisiologiche, il WSS rappresenta un parametro fondamentale per la regolazione di processi come il rilascio di ossido nitrico (che permette la vasodilatazione), la modulazione del tono vasale e la regolazione della permeabilità endoteliale. Tuttavia, deviazioni persistenti del WSS rispetto ai valori fisiologici, possono indurre trasformazioni patologiche nelle risposte cellulari. In particolare, quando il WSS si mantiene per periodi prolungati al di fuori del range normale, gli stessi segnali biochimici prodotti dall'endotelio possono assumere una modalità disfunzionale. Malek et al. [52] e Xiang et al. [53] hanno evidenziato come l'alterazione cronica del profilo di shear stress si associ a una deregolazione dei meccanismi omeostatici, predisponendo l'aneurisma a fenomeni di crescita e indebolimento progressivo.

Un WSS anomalo, sia esso eccessivamente elevato che patologicamente ridotto, è stato correlato a una serie di meccanismi patofisiologici [54]. Da un lato, valori molto bassi di WSS favoriscono la stagnazione del flusso e la formazione di vortici, condizioni che inducono una risposta endoteliale di tipo pro-infiammatorio. Questo porta all'attivazione di vie molecolari che stimolano l'espressione di molecole di adesione e citochine, promuovendo il reclutamento di cellule infiammatorie e un ambiente pro-degenerativo. Dall'altro lato, valori eccessivamente elevati di WSS possono generare uno stress meccanico diretto sulle cellule endoteliali, causando disfunzione, morte cellulare e compromissione dell'integrità della parete vascolare.

Entrambe le condizioni, se protratte, si associano alla stimolazione delle metalloproteinasi della matrice (MMP), enzimi proteolitici che degradano i componenti della matrice extracellulare, in particolare collagene ed elastina. Il risultato è una progressiva perdita della

capacità meccanica della parete di resistere alle sollecitazioni emodinamiche, con conseguente aumento della vulnerabilità alla rottura [47–54].

Tali fenomeni non sono indipendenti, ma si inseriscono in un processo integrato di rimodellamento vascolare, in cui la combinazione delle sollecitazioni pressorie e dello shear stress modella, nel tempo, la geometria aneurismatica. Questo rimodellamento può assumere carattere adattativo volto a ristabilire una condizione di equilibrio locale, oppure degenerativo, accelerando la progressione della patologia [51]. Di conseguenza, la comprensione del ruolo dell'emodinamica nella patogenesi aneurismatica richiede un approccio multidimensionale, che integri la descrizione dei meccanismi cellulari e molecolari con l'analisi delle sollecitazioni meccaniche distribuite sul distretto vascolare.

In questo contesto, l'analisi fluidodinamica rappresenta uno strumento fondamentale. Essa consente di ottenere una caratterizzazione quantitativa delle forze di parete e dei pattern di flusso che si instaurano all'interno della geometria aneurismatica. Attraverso simulazioni numeriche basate su analisi CFD o mediante tecniche avanzate di imaging emodinamico, è possibile ricostruire il campo di velocità, valutare la distribuzione spaziale del WSS e identificare le regioni di stagnazione o di accelerazione del flusso. Tali informazioni, integrate con i dati morfologici e clinici, potrebbero permettere di delineare ipotesi sui meccanismi di innesco, sulla probabilità di crescita e sul rischio di rottura dell'aneurisma.

Il crescente interesse clinico verso i marcatori emodinamici trova giustificazione nella loro potenziale utilità per la stratificazione del rischio. Identificare con precisione le condizioni locali di flusso e le caratteristiche meccaniche che favoriscono l'indebolimento della parete consente infatti di migliorare la capacità predittiva dei modelli clinici tradizionali, i quali si basano prevalentemente su parametri morfologici (diametro, forma, localizzazione). L'integrazione di indicatori emodinamici, quali il valore medio di WSS, l'*oscillatory shear index* (OSI), il gradiente spaziale di shear stress e la distribuzione dei vortici intra-aneurismatici, apre la strada a una valutazione più accurata del rischio individuale di rottura.

2.5.2 Marcatori emodinamici

La stima del WSS in vivo rimane complessa, poiché non esistono metodiche di riferimento universalmente accettate. Le stime disponibili si basano su misurazioni indirette e su ricostruzioni numeriche, il che implica che i valori ottenuti siano da considerarsi approssimazioni e non misurazioni assolute.

Il WSS è definito come:

$$\tau_w = \mu_{\text{eff}} \frac{\partial u}{\partial n}$$

dove μ_{eff} rappresenta la viscosità efficace del fluido e $\frac{\partial u}{\partial n}$ è il gradiente di velocità in direzione normale alla parete.

Oltre al WSS istantaneo, sono ampiamente usati indici derivati:

- **Time-averaged WSS (TAWSS)** che rappresenta il valore medio temporale del modulo del WSS calcolato su un ciclo cardiaco. Definito come:

$$\text{TAWSS} = \frac{1}{T} \int_0^T |\tau_w| dt$$

dove τ_w è il vettore istantaneo dello shear stress e T il ciclo cardiaco.

- **Maximum WSS (MWSS):**

$$\text{MWSS} = \max_{A_{\text{aneurysm}}} (\text{TAWSS}_{\text{aneurysm}})$$

valore massimo di TAWSS sulla superficie della sacca aneurismatica A_{aneurysm} .

- **WSS gradient (WSSG):**

$$\text{WSSG} = \frac{1}{T} \int_0^T \frac{\partial \tau_w}{\partial m} dt$$

gradiente spaziale del WSS lungo la direzione principale del flusso.

- **Oscillatory Shear Index (OSI)**

$$\text{OSI} = \frac{1}{2} \left\{ 1 - \frac{\left| \int_0^T |\tau_w| dt \right|}{\text{TAWSS}} \right\}$$

indice che quantifica l'entità delle oscillazioni direzionali del WSS.

- **Normalize Wall Shear Stress (NWSS):**

$$NWSS = \frac{WSS_{aneurysm}}{WSS_{parent\ vessel}}$$

rapporto tra il WSS medio sull'aneurisma e quello sul vaso madre.

Questi parametri, definiti operativamente in sede CFD, guidano l'interpretazione biologica laddove la misura diretta non sia disponibile.

2.5.3. High-Low Wall Shear Stress

Una determinazione numerica affidabile dello stress di parete richiede una ricostruzione accurata del gradiente di velocità in prossimità della parete, una Mesh sufficientemente infittita nello strato limite e condizioni al contorno pulsate fisiologiche.

Per la carenza di modelli sperimentali che colleghino direttamente i meccanismi emodinamico-biologici, molti studi hanno fatto ricorso all'analisi CFD su geometrie intracraniche derivate da imaging clinico per identificare caratteristiche di flusso associate a crescita e rottura [51].

Sul piano interpretativo, coesistono due linee oggi considerate in larga parte complementari. L'ipotesi del basso WSS sostiene che WSS ridotto, spesso con OSI elevato e flusso disturbato/stagnante, favorisca progressione e rottura attraverso meccanismi infiammatori cronici e degradazione della matrice. Shojima et al. [55] hanno riportato un'associazione indipendente fra basso WSS e stato di rottura; Xiao et al. [56] hanno mostrato la co-localizzazione tra regioni a basso WSS, marker di infiammazione e instabilità; risultati coerenti sono stati descritti anche da Cornelissen et al. [57] e Miura et al. [58]. L'ipotesi dell'alto WSS identifica invece nel WSS elevato (e WSSG positivo) un potenziale fattore di innesco e, in specifici contesti, di rottura: Cebal et al. [59] hanno osservato, negli aneurismi rotti, getti d'ingresso più concentrati e MWSS più elevato rispetto ai non rotti; Wei et al. [14] hanno evidenziato una dipendenza dalla morfologia del colletto (rischio maggiore con WSS alto nei wide-neck aneurysms, ma non nei narrow-neck); risultati recenti supportano l'associazione tra picchi di WSS/WSSG e assottigliamento/vulnerabilità focale [60]. In questo quadro, l'apparente controversia "high vs low WSS" riflette verosimilmente fasi patogenetiche distinte: WSS elevato e WSSG positivo come trigger di innesco e vulnerabilità focale (blebs, pareti sottili); WSS basso con OSI elevato come motore di progressione e rottura in sacche più mature (Figura 17)[51, 61].

Un altro aspetto metodologico di particolare rilevanza è rappresentato dal cosiddetto bias post-rottura [62]. Dopo l'evento acuto, infatti, la morfologia aneurismatica tende a modificarsi con aumento di volume, maggiore irregolarità e riduzione del WSS normalizzato, come documentato da Fujimura et al. [62]. L'analisi condotta unicamente su geometrie post-rottura rischia quindi di confondere cause ed effetti. Per questo motivo sarebbe opportuno disporre di campioni con immagini acquisite sia prima che dopo la rottura, sebbene studi di questo tipo siano tuttora limitati a casistiche molto ridotte. Questo evidenzia la necessità di dati longitudinali più ampi per migliorare l'affidabilità dei modelli predittivi.

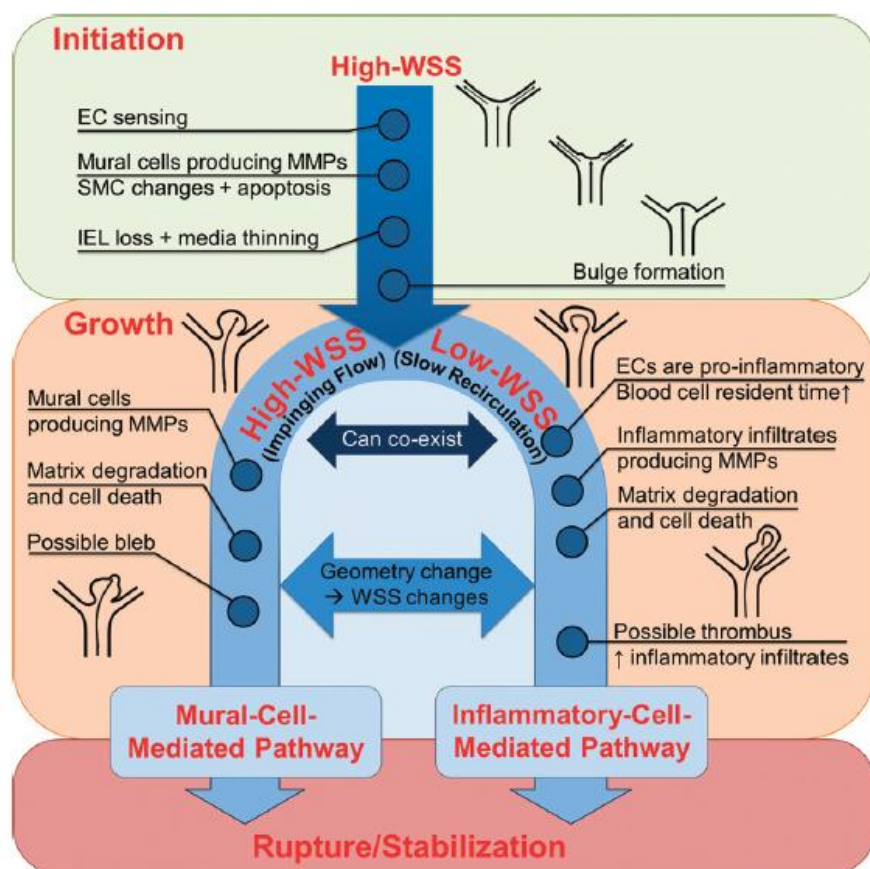


Figura 17 L'immagine mostra l'ipotesi di Meng et al. (2014) [51] secondo cui i meccanismi ad alto WSS e a basso WSS coesistono e influenzano le diverse fasi della crescita/ rottura dell'aneurisma: con l'alto WSS associato all'iniziazione e il basso WSS alla crescita e progressione, fino a determinare esiti di rottura o stabilizzazione.

2.5.4 Analisi CFD per lo studio di aneurismi cerebrali

Nel complesso, gli eventi che possono portare a rottura dipendono dall'intensità e distribuzione spaziale delle sollecitazioni sulla parete, dalla dinamica temporale (pulsatilità, oscillazione), dalla morfologia e dal contesto biologico (stato infiammatorio sistemico, rigidità arteriosa).

Tuttavia, la CFD rimane ad oggi uno strumento adeguato a caratterizzare i pattern di flusso ematico e stimare parametri di rischio potenzialmente rilevanti, pur non costituendo una "verità assoluta", in quanto i risultati dipendono da assunzioni e scelte metodologiche che possono influenzare sensibilmente gli esiti [37, 63]. La sua applicazione richiede consapevolezza dei limiti intrinseci, un'attenta definizione delle condizioni al contorno e procedure di validazione che ne riducano le incertezze, così da trarre informazioni clinicamente utili.

Negli studi sugli aneurismi intracranici, l'impiego della fluidodinamica computazionale si è progressivamente perfezionato, passando da approcci semplificati a modelli sempre più realistici. I primi lavori si basavano su geometrie idealizzate [64–68], costruite a partire da ipotesi semplificate della morfologia vascolare. In questi modelli venivano rappresentate biforcazioni arteriose schematiche o segmenti cilindrici con diametri medi ricavati da misure anatomiche, allo scopo di esplorare fenomeni di base come la distribuzione dei getti di flusso o la formazione di regioni di ricircolo [54, 68]. L'impiego di tali modelli ha permesso di sviluppare concetti fondamentali sui meccanismi di interazione tra geometria e flusso, ma a scapito della rappresentatività clinica. Con l'avanzamento delle tecniche di imaging vascolare, in particolare con l'introduzione della 3DSA e con il miglioramento delle risoluzioni di CTA e MRA, è stato possibile sviluppare modelli patient-specific.

Questi modelli ricostruiti direttamente dai dati clinici hanno consentito di analizzare la distribuzione emodinamica in geometrie anatomiche reali, preservando le irregolarità locali, le variazioni di diametro e le peculiarità anatomiche che caratterizzano ciascun aneurisma aprendo la strada a una potenziale applicazione clinica [32, 69].

Il workflow CFD rimane tuttavia complesso e sensibile a numerose variabili sperimentali. La ricostruzione geometrica costituisce la prima fonte di incertezza: le differenze tra le modalità di acquisizione implicano variazioni di risoluzione spaziale e la presenza di artefatti specifici (calcificazioni in CTA, rumore in MRA), che influenzano la definizione dei contorni vascolari. Piccoli cambiamenti nella definizione del colletto o nel livello di smoothing superficiale possono spostare i punti di impingement del getto di flusso e alterare significativamente i campi locali di WSS [14, 26, 70].

Un altro elemento centrale riguarda la definizione delle condizioni al contorno, che rappresentano i vincoli imposti ai limiti del dominio di simulazione per garantire una corretta descrizione dell'interazione tra il fluido e l'ambiente circostante. Nel contesto della fluidodinamica computazionale, in particolare, si distinguono le condizioni imposte all'inflow, ossia la sezione di ingresso del dominio, attraverso la quale il flusso ematico viene introdotto nel sistema e dove vengono assegnati i profili di velocità o di portata; e quelle imposte all'outflow, o sezione di uscita (outlet), dove si prescrivono generalmente condizioni di pressione o vincoli di portata media per garantire la conservazione di massa e la stabilità numerica della soluzione. Le pareti vascolari, infine, vengono usualmente modellate come superfici a velocità nulla (no-slip condition) e considerate rigide in prima approssimazione.

Al livello dell'inflow, la scelta del profilo di velocità ha un impatto sostanziale sui campi emodinamici calcolati. In letteratura si riscontrano tre approcci principali: profili piatti (flat)[70–72] , che assumono distribuzione uniforme della velocità alla sezione; profili parabolici (Poiseuille) [73, 74] , che descrivono il flusso sviluppato in condotti cilindrici; e profili di Womersley [75, 76], che incorporano la pulsatilità arteriosa tenendo conto della frequenza cardiaca e del numero di Womersley [11, 32, 72]. La scelta non è neutrale: i profili piatti tendono a sovrastimare l'energia del getto in ingresso e l'intensità dei picchi di shear stress, mentre quelli parabolici o di Womersley riproducono meglio le condizioni fisiologiche. Tuttavia, la disponibilità di dati clinici specifici è spesso limitata, portando i ricercatori a utilizzare condizioni generiche o derivate dalla letteratura. Al livello degli outlet, l'approccio più diffuso resta l'imposizione di pressione relativa uguale a zero, nonostante sia stato ripetutamente criticato per la sua limitata rappresentatività fisiologica e per la dipendenza dal punto in cui il modello viene troncato[77]. Alternative più realistiche includono l'uso di modelli di impedenza periferica (Windkessel) [78], di regole di splitting basate su diametri (legge di Murray) o aree, che permettono di riprodurre meglio la distribuzione di portata nei rami distali e ridurre la variabilità tra simulazioni [26, 70, 77].

Le assunzioni sul comportamento del fluido e della parete rappresentano un ulteriore nodo metodologico. La maggior parte degli studi adotta l'ipotesi di sangue newtoniano, considerando la viscosità costante indipendente dal shear rate. Questa approssimazione è generalmente accettabile nelle arterie di medio-grande calibro, dove gli alti shear rates rendono trascurabile l'effetto non newtoniano. Tuttavia, queste scelte possono influenzare sensibilmente alcuni indici emodinamici [79].

La questione metodologica si estende anche alla natura del flusso. Sebbene il regime emodinamico cerebrale sia tipicamente considerato laminare, alcune configurazioni

aneurismatiche, in particolare in presenza di ampie sacche e getti ad alta energia, possono generare regioni localmente turbolente. In questi casi, l'impiego di modelli di turbolenza è stato occasionalmente proposto, pur restando limitato in via di sperimentazione e con scarsa applicazione clinica diretta [6, 80].

Per ridurre tali incertezze, sono necessari protocolli standardizzati, dataset multicentrici (preferibilmente con immagini pre-rottura) e validazioni incrociate con misure sperimentali. In prospettiva, l'integrazione con metodi di intelligenza artificiale potrebbe aiutare ad automatizzare segmentazione e misura dei descrittori, ad estrarre dati morfologici, e a creare modelli predittivi, con variabili morfologiche, emodinamiche e cliniche, più robusti e trasferibili.

2.6 Modelli ML/DL per la predizione del rischio di rottura

Negli ultimi anni la valutazione del rischio di rottura degli aneurismi intracranici (IA) ha compiuto un progresso verso metodiche predittive basate su machine learning (ML) e deep learning (DL). Questi approcci, capaci di cogliere pattern non lineari in dati multidimensionali, mirano a migliorare l'accuratezza della classificazione "rotto/non rotto" e, in prospettiva, la stima del rischio futuro. In questo contesto, diversi studi hanno documentato il valore dell'integrazione multimodale in modelli ML [7, 8, 10, 81–85]

Sono stati impiegati vari algoritmi di machine learning (ad esempio Support Vector Machine (SVM), RandomForest (RF), Multi-Layer Perceptron (MLP)) su insiemi di variabili morfologiche ed emodinamiche derivate da CFD, ottenendo prestazioni complessivamente promettenti (AUC 0,75–0,83) e spesso superiori ai singoli predittori tradizionali [7]. Le prestazioni dei modelli sono comunemente quantificate mediante l'Area Under the Curve (AUC), ovvero l'area sottesa alla curva ROC (Receiver Operating Characteristic), che descrive il compromesso tra tasso di veri positivi e tasso di falsi positivi al variare della soglia decisionale. L'AUC rappresenta una metrica standard per la valutazione dei classificatori binari, in quanto misura la capacità discriminante complessiva del modello nel distinguere correttamente tra aneurismi a basso e alto rischio di rottura. L'indice varia tra 0 e 1, consentendo il confronto diretto tra modelli (a parità di bilanciamento del dataset): valori più elevati denotano migliori prestazioni.

Parallelamente, sono emersi approcci DL che operano direttamente sulle immagini: Kim et al. [86], con una *convolutional neural network* (CNN) addestrata su immagini di 3D-DSA di piccoli aneurismi, hanno riportato un'accuratezza 76,8% (AUC 0,755).

Detmer et al [81], invece, nel loro studio non hanno ottenuto vantaggi rispetto ai metodi statistici tradizionali quando si integrano contemporaneamente variabili cliniche, morfologiche ed emodinamiche; rimane invece sistematico il beneficio dell'aggiunta di feature emodinamiche.

Permangono, tuttavia, limiti sostanziali come: scarsa qualità/quantità dei dati e limitata validazione esterna; studi per lo più retrospettivi con bias di selezione; complessità metodologica della pipeline numeriche (CFD onerose e sensibili a ipotesi semplificative); capacità di generalizzare limitata tra centri e protocolli; e carenza di studi longitudinali per la predizione prospettica della rottura.

Le prospettive future dovrebbero puntare su database multicentrici standardizzati e di larga scala, su modelli multi-task e multimodali (imaging, dati clinici, genetica, marcatori di parete) e su metodi che rendano interpretabili le decisioni dei modelli (modelli in grado di evidenziare le variabili o le regioni d'immagine che guidano la previsione) per favorirne l'adozione clinica.

3. Obiettivi dello Studio

La letteratura sugli aneurismi intracranici mostra risultati eterogenei e spesso contrastanti, imputabili a differenze nel flusso di lavoro (segmentazione, definizione del colletto, smoothing), nelle condizioni CFD adottate (profili di ingresso/uscita, reologia, parete, mesh), alla qualità e alla tempistica delle immagini e alla composizione dei dataset. Tale variabilità riduce la trasferibilità clinica dei marcatori morfologici ed emodinamici e impedisce di definire soglie e modelli di predizione.

Tenuto conto delle limitazioni, il presente lavoro propone un approccio mirato e riproducibile, focalizzato sugli aneurismi della biforcazione dell'arteria cerebrale media, con l'integrazione sistematica di descrittori morfologici tridimensionali e indici emodinamici derivati da CFD in condizioni fisiologiche.

Gli obiettivi specifici della ricerca sono stati:

- raccogliere i dati clinici e creare un dataset aneurismatico strutturato (275 casi).
- automatizzare le fasi di pre-processing e la caratterizzazione morfologica mediante strumenti e macro dedicate all'analisi di aneurismi cerebrali;
- implementare un modello di segmentazione automatica basato su architettura 3D U-Net, per la ricostruzione standardizzata delle geometrie vascolari a partire da CTA;
- implementare simulazioni numeriche CFD per caratterizzare lo stato fluidodinamico del sangue all'interno dell'aneurisma;
- condurre un'analisi statistica congiunta dei parametri morfologici ed emodinamici per identificare eventuali relazioni significative con lo stato di rottura;
- preparare e strutturare il dataset per l'addestramento di modelli predittivi, con particolare riferimento ad algoritmi di machine learning applicati alla valutazione del rischio di rottura.

4. Dataset e Ricostruzione Geometrica

Le analisi sviluppate in questa ricerca si basano su un dataset di aneurismi della biforcazione dell'arteria cerebrale media. In questo capitolo vengono descritte le modalità di costruzione del dataset, i criteri di selezione dei casi clinici e le tecniche di imaging utilizzate. Viene quindi illustrata la pipeline di ricostruzione geometrica a partire dalle immagini mediche, con particolare attenzione alle procedure di segmentazione, elaborazione delle superfici e definizione del colletto aneurismatico. Infine, sono riportati gli indici morfologici estratti e lo sviluppo di un nuovo parametro sintetico, concepito per fornire una descrizione più completa della forma aneurismatica.

4.1 Dataset

Il dataset aneurismatico è stato costruito combinando casi clinici raccolti presso l'Ospedale Civico di Palermo con modelli provenienti da database open-source [69, 87] e dalla collaborazione estera (presso la Otto von Guericke University di Magdeburgo), così da superare la limitata numerosità della casistica e ottenere un campione più ampio e rappresentativo. Sono stati utilizzati esclusivamente esami di angioTC e di angiografia intracranica in cui era stato diagnosticato un aneurisma cerebrale, la cui qualità è stata preliminarmente valutata dai neuroradiologi durante il processo di selezione dei casi. I criteri di inclusione nello studio prevedevano la presenza di aneurismi intracranici localizzati alla biforcazione dell'arteria cerebrale media, ricostruibili a partire da immagini sufficientemente nitide, prive di artefatti significativi e per cui fossero disponibili le principali informazioni anagrafiche e cliniche (età, sesso e stato di rottura). Sono stati esclusi invece i casi con calcificazioni marcate che compromettevano la segmentazione, quelli in cui l'aneurisma non era localizzato alla biforcazione ma si sviluppava a monte o in segmenti caratterizzati da divisioni triforcate, le acquisizioni di scarsa qualità che non consentivano una ricostruzione tridimensionale affidabile e i pazienti privi di dati clinici essenziali. Le immagini sono state anonimizzate e convertite in formato NIfTI, con le relative maschere di segmentazione salvate come label, a supporto delle successive procedure di ricostruzione e segmentazione automatizzata.

Il dataset finale comprende complessivamente 275 casi, di cui 195 aneurismi non rotti e 80 rotti; i pazienti presentano un'età compresa tra 37 e 90 anni (media $58,21 \pm 12,5$ anni) e una distribuzione di genere pari al 69% femminile e 31% maschile. La **Tabella 1** riassume la distribuzione degli aneurismi in funzione dello stato di rottura e della classificazione

dimensionale (piccolo, medio, grande), evidenziando la composizione complessiva del campione analizzato.

Tabella 1 Distribuzione degli aneurismi in base allo stato di rottura e alla classificazione dimensionale

Aneurysm	Rupture Status		Classification		
			Small	Medium	Large
275	Ruptured	79	14%	62%	24%
	Unruptured	176	34%	51%	15%

4.2 Ricostruzione dell'aneurisma

La geometria vascolare è stata estratta importando le immagini CTA/3DSA in *3D Slicer*, software per la segmentazione delle immagini mediche. Il processo di selezione semi-automatica basata su soglie di intensità ha permesso di distinguere le strutture vascolari di interesse dai tessuti circostanti. La scelta di un intervallo di soglia adeguato, infatti, risulta necessaria per evitare alterazioni della morfologia anatomica, in particolare nei vasi di calibro ridotto. Attraverso test preliminari e verifiche visive è stato identificato un intervallo ottimale compreso tra 150 e 600 HU, che ha garantito una segmentazione affidabile delle arterie cerebrali e delle sacche aneurismatiche.

Nei casi in cui erano presenti difficoltà dovute alla stretta aderenza tra vaso e aneurisma, la segmentazione è stata perfezionata manualmente così da assicurare un'elevata fedeltà anatomica e la consistenza tra i diversi modelli. I modelli preliminari così ottenuti sono stati poi sottoposti a una fase di elaborazione geometrica, che ha incluso la rimozione di strutture non pertinenti, la regolarizzazione della superficie tramite *smoothing* e il ritaglio dei segmenti vascolari in ingresso e uscita con piani perpendicolari all'asse centrale.

Il risultato finale è costituito da una ricostruzione accurata della geometria aneurismatica e del tratto vascolare circostante, esportata in formato STL e pronta per essere utilizzata nelle fasi di analisi morfologica ed emodinamica (Figura 18).

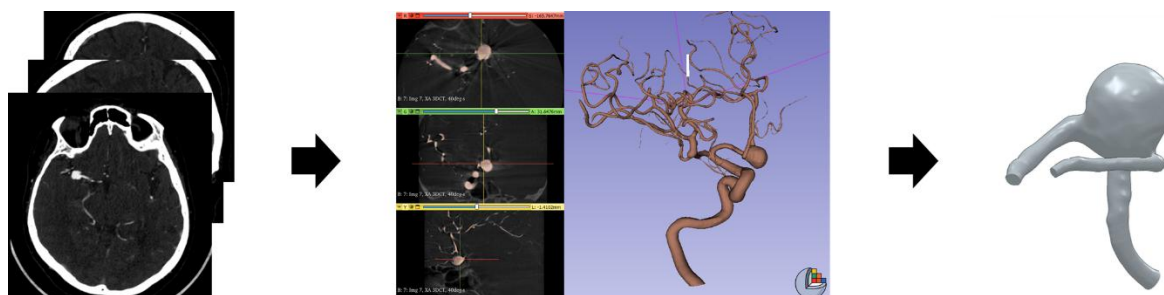


Figura 18 Flusso di lavoro per la ricostruzione geometrica di un aneurisma intracranico: dalle immagini radiologiche di partenza (CTA) alla segmentazione, fino alla ricostruzione tridimensionale della vascolarizzazione cerebrale e al modello finale dell'aneurisma.

4.3 Modello preliminare di segmentazione con 3D U-Net

A seguito della ricostruzione manuale delle geometrie aneurismatiche, è stata implementata una rete neurale a convoluzione, tridimensionale (3D U-Net), per la segmentazione automatica degli aneurismi cerebrali, con l'obiettivo di ridurre i tempi di elaborazione e la variabilità inter-operatore.

La 3D U-Net [88] è un'architettura *fully-convolutional* per segmentazione volumetrica che bilancia in modo esplicito l'acquisizione di contesto spaziale su larga scala con la conservazione dei dettagli ad alta frequenza (ovvero delle variazioni locali di intensità che descrivono i contorni e le strutture sottili), utili ai margini. La rete è organizzata in due rami simmetrici: un percorso di analisi (*encoder*) che, tramite blocchi di convoluzioni 3D (tipicamente *kernel* $3 \times 3 \times 3$) e riduzioni di scala, aumenta progressivamente il campo recettivo e il numero di canali catturando pattern a medio-lunga portata; un percorso di ricostruzione (*decoder*) che ripristina la risoluzione originaria mediante *up sampling*/convoluzioni trasposte e *refinement* delle feature. I due rami sono collegati da skip connections a pari risoluzione che trasferiscono direttamente al decoder le rappresentazioni a più alta definizione prodotte dall'encoder, riducendo la perdita di informazione ai margini delle strutture indotta dal *down sampling* e favorendo una migliore localizzazione dei contorni.

L'estensione 3D della U-Net è particolarmente indicata per volumi CTA, in questa tipologia di architettura le convoluzioni tridimensionali sfruttano la continuità *inter-slice* e la geometria dei vasi nei tre assi migliorando la coerenza anatomica della maschera rispetto ad approcci 2D *slice-wise*. Dunque, il modello vede contemporaneamente piani adiacenti ed integra indizi spaziali lungo la profondità, l'altezza e la larghezza, questo è fondamentale per le strutture sottili e per le lesioni di piccole dimensioni.

Dal punto di vista computazionale, l'uso esclusivo di convoluzioni rende la rete indipendente dalla dimensione assoluta dell'input (a parità di *preprocessing*). L'addestramento viene condotto su *patch* volumetriche compatibili con la GPU e in fase di inferenza viene applicata una strategia *sliding-window* con finestre sovrapposte; le predizioni vengono poi ricomposte pesando maggiormente il centro di ogni finestra (fusione "morbida") per evitare discontinuità nei punti di giunzione. L'uscita è in genere un conv $1 \times 1 \times 1$ che proietta le feature finali in mappe di punteggio (*logits*) per classe, convertite in probabilità tramite *softmax* (classi mutuamente esclusive) o *sigmoid* (binaria). Durante l'addestramento le convoluzioni hanno la proprietà di rispondere nello stesso modo, anche se l'oggetto si sposta nell'immagine (equivarianza traslazionale), questo facilita l'apprendimento di pattern ripetuti. Inoltre, l'uso di data *augmentation* incrementa la robustezza del modello e ne migliora la capacità di generalizzazione.

Seguendo questa linea sono stati utilizzati come input i volumi CTA in formato NIfTI con le relative etichette volumetriche. Poiché quest'ultime erano disponibili soltanto in modelli STL, sono state dapprima convertite nello spazio della CTA per ottenere le maschere voxel coerenti con le immagini originali. L'addestramento è stato eseguito su un dataset pubblico comprendente 105 aneurismi [69] mentre la validazione esterna è stata condotta su CTA dell'Ospedale Civico per valutare la capacità di generalizzazione fuori dominio.

4.3.1 Architettura implementata

Prima dell'addestramento del modello, le immagini sono state sottoposte a una serie di operazioni di *preprocessing* finalizzate a uniformare i dati e a ridurre la variabilità tra le acquisizioni. Le CTA sono state sottoposte a normalizzazione dell'intensità, rimappando i valori HU in un intervallo standardizzato (0–1) mediante percentili robusti, così da ridurre l'influenza degli *outlier* e rendere confrontabili le scansioni. Per uniformare la geometria tra esami con risoluzioni differenti, è stato eseguito il *resampling* isotropo della griglia voxel a 0,6×0,6×0,6 mm. Poiché i volumi presentavano dimensioni e campi di vista eterogenei, è stato applicato un *cropping* centrato sulla regione d'interesse per ridurre lo sfondo non informativo e contenere il carico computazionale. Infine, quando necessario, è stato introdotto *padding* per garantire dimensioni minime uniformi dei volumi in ingresso, requisito utile sia per l'addestramento *patch-based* sia per l'inferenza a sliding-window, evitando tagli o perdite di contenuto ai bordi.

Il modello è una 3D U-Net istanziata tramite *MONAI BasicUNet*, con input *single-channel* (CTA) e output a 2 canali (*background/aneurysm*). La configurazione dei canali segue il feature schedule (32, 32, 64, 128, 256, 32), con *bottleneck* a 256 canali e dropout=0.1 nella parte più profonda per contenere l'*overfitting* (Figura 19).

L'architettura è progettata per *training patch-based* (ROI 96×96×64) e per *inference* con sliding-window, così da produrre una segmentazione continua sull'intero volume. In questo assetto, la 3D U-Net integra contesto multi-scala (*encoder*) e localizzazione fine (*decoder + skip connections*), risultando adatta a strutture vascolari sottili e a lesioni di piccole dimensioni. La dimensione della patch (96×96×64) è stata scelta per includere l'intera regione anatomica di interesse mantenendo al tempo stesso un carico computazionale compatibile con la GPU disponibile. Patch più piccole avrebbero ridotto eccessivamente il contesto vascolare necessario alla rete, mentre patch più grandi avrebbero reso il carico computazionale del training eccessivo. Tale dimensione risulta coerente con le misure medie

dei volumi preprocessati e con la necessità di rappresentare adeguatamente strutture di piccole dimensioni.

Il *dataset* è stato suddiviso in modo deterministico in *training* (80%) e *validation* (20%); il *DataLoader* opera una randomizzazione delle patch in fase di *training* e *validation*, mentre la validazione esterna è stata eseguita su CTA indipendenti (Ospedale Civico).

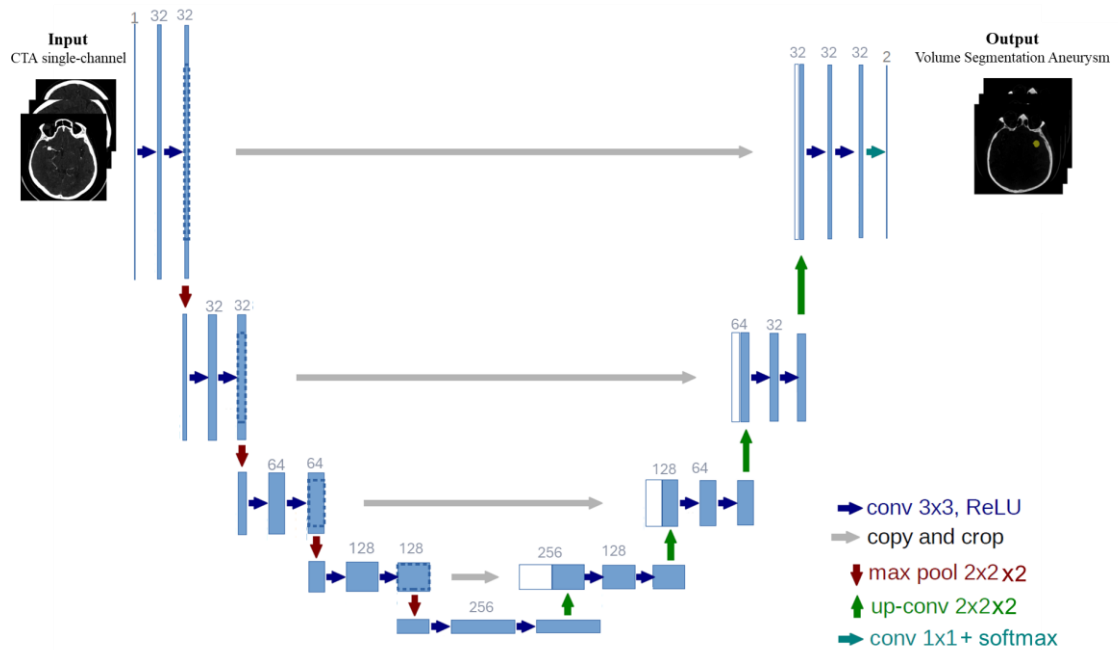


Figura 19 Architettura della 3D U-Net implementata. L'input è costituito da patch volumetriche CTA single-channel ($96 \times 96 \times 64$), mentre l'output è una mappa di probabilità binaria (aneurysm vs background) ottenuta con softmax.

L'addestramento utilizza l'ottimizzatore Adam (learning rate 2×10^{-4}), con mini-batch size pari a 2, scelta utile a stabilizzare e accelerare l'apprendimento. La funzione di perdita è una combinazione Dice + Focal (con softmax), affiancata da campionamento guidato dal foreground e leggere tecniche di data augmentation. Il ciclo di training prevede un massimo di 200 epoche, con monitoraggio basato sulla metrica di validazione (Dice, patience=20) e checkpointing sia del best model sia dell'ultimo stato (rete/ottimizzatore/epoca) per garantire la ripresa dell'allenamento. La combinazione di Dice Loss e Focal Loss è stata adottata per gestire in modo efficace lo squilibrio tra le classi tipico dei problemi di segmentazione vascolare, in cui la regione di interesse (aneurisma) occupa una porzione molto ridotta del volume rispetto allo sfondo. La Dice Loss consente al modello di ottimizzare la sovrapposizione globale tra predizione e maschera di riferimento, risultando particolarmente adatta quando la classe positiva è piccola. La Focal Loss, invece, enfatizza i voxel più difficili da classificare, riducendo l'influenza delle regioni facilmente separabili e attenuando l'effetto dell'asimmetria tra le classi. L'integrazione delle due funzioni di perdita permette quindi di

bilanciare l'apprendimento favorendo una segmentazione coerente dal punto di vista volumetrico, e guidando il modello a concentrarsi sulle aree maggiormente complesse o meno rappresentate. Per ridurre il rischio di overfitting sono state introdotte una strategia di early stopping, basata sul monitoraggio della loss di validazione, e tecniche di data augmentation sia geometriche che d'intensità. Questi interventi migliorano la capacità di generalizzazione del modello, evitando che l'addestramento converga verso soluzioni troppo specifiche per i dati del training set.

Le metriche monitorate a ogni epoca includono: *Dice* (calcolato escludendo il *background*), *Hausdorff Distance*, *Precision* e *Recall voxel-wise*, oltre al tempo medio per volume (ms/vol) e alla *loss* media d'epoca. Questi valori sono salvati e visualizzati per valutare convergenza, stabilità e bilanciamento tra sensibilità e specificità. In particolare, il *Dice coefficient*, metrica principale, misura la sovrapposizione tra predizione e verità a terra secondo:

$$\text{Dice} = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \in [0,1]$$

La *Precision* è indicativa del tasso di falsi positivi (più alta = minore *over-segmentation*), mentre la *Recall*, definita come:

$$\text{Recall} = \frac{TP}{TP + FN}$$

esprime la sensibilità (più alta = meno falsi negativi, rilevante per le lesioni di piccole dimensioni). La *Hausdorff Distance* ($HD_{\max}$) calcolata in millimetri come massima distanza tra le superfici predetta e reale, fornisce una misura di accuratezza geometrica dei bordi (più bassa = migliore). Oltre alle metriche, viene tracciata anche la *loss* media per epoca, utile a monitorare convergenza e stabilità del modello.

L'addestramento si è interrotto automaticamente per *early stopping* dopo 75 epoche. Il miglior modello è stato selezionato sulla base della metrica di validazione principale (*Dice coefficient*), raggiungendo un valore massimo pari a 0.7469. L'andamento della *loss* di *training* e *validation* (Figura 20,a) mostra una convergenza stabile già nelle prime 20 epoche, con un progressivo avvicinamento delle curve e assenza di divergenze indicative di *overfitting*. L'evoluzione del *Dice coefficient* di validazione (Figura 20,b) conferma il rapido miglioramento iniziale e la successiva stabilizzazione delle prestazioni del modello intorno a valori prossimi a circa 0.75. La $HD_{\max}$ (Figura 20,c) mostra una tendenza decrescente con la progressione dell'addestramento, segnalando un progressivo affinamento della definizione dei bordi e una maggiore accuratezza geometrica della segmentazione. Per quanto riguarda le metriche di *Precision* e *Recall* (Figura 20,d), il modello mostra un *Recall* medio di circa 0.75–0.80, evidenziando una sensibilità adeguata nel rilevare aneurismi; ed una *Precision* di 0.65–0.70, indicando la presenza di alcuni falsi positivi.

L'inferenza sui volumi CTA è stata condotta caricando il *best checkpoint* selezionato in base al *Dice* di validazione. Le maschere binarie finali sono state salvate in NIfTI nello stesso spazio delle CTA, abilitando analisi quantitative e qualitative.

Per la valutazione qualitativa sono stati selezionati casi rappresentativi (*best/median/worst* per *Dice* e aneurismi piccoli/grandi), visualizzando CTA con contorni di *ground truth* (GT) e di predizione sui tre piani ortogonali e le relative mappe di confusione (TP/FP/FN). Nel complesso la sovrapposizione è buona per lesioni medio-grandi; persistono però falsi positivi su rami sottili/ramificazioni e falsi negativi per aneurismi molto piccoli o a basso contrasto, con fenomeni più evidenti nei casi fuori dominio.

Il modello di segmentazione 3D U-Net, sebbene abbia raggiunto un *Dice coefficient* complessivamente accettabile, mostra una *Precision* relativamente bassa, indice di una tendenza alla sovra-segmentazione e alla generazione di falsi positivi su strutture vascolari sottili. Tali limitazioni suggeriscono che, pur rappresentando una base promettente per l'automatizzazione della segmentazione, il modello non risulta ancora idoneo a un impiego clinico diretto senza supervisione esperta o fasi di correzione manuale. In questo contesto, lo sviluppo di strumenti di segmentazione automatizzata rappresenta un passaggio utile per estendere l'analisi a casistiche di dimensioni maggiori, favorendo l'applicazione di metodologie simili su scala più ampia.

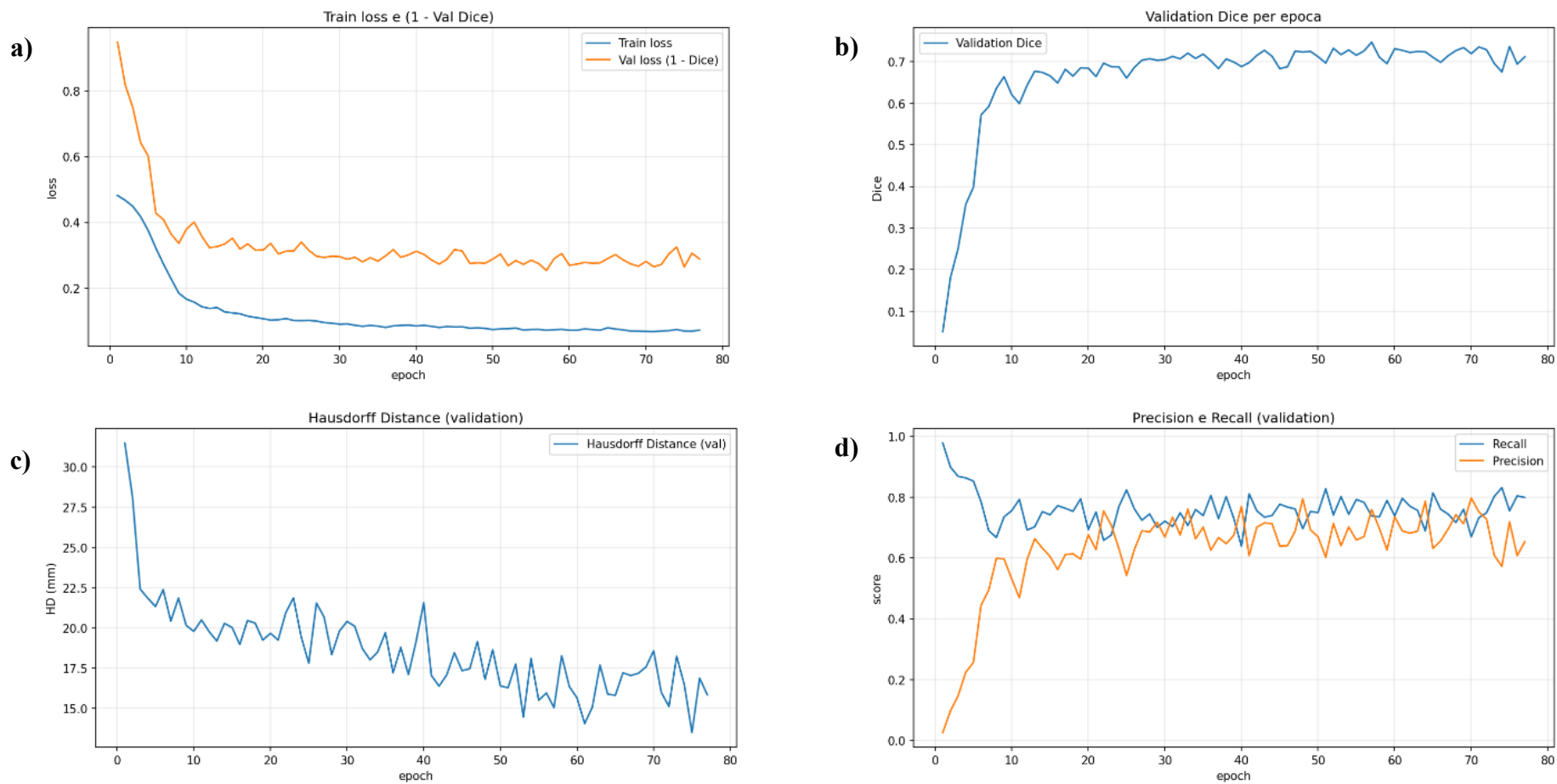


Figura 20 Andamento delle metriche di addestramento e validazione del modello di segmentazione: andamento della *loss* su *training* e *validation* set (a), curva del *Dice coefficient* per epoca (b), distanza di *Hausdorff* in validazione (c) e *precision/recall* durante la validazione (d)

4.4 Estrazione dei parametri morfologici

Per la caratterizzazione geometrica degli aneurismi intracranici e, in particolare, per la definizione accurata del colletto (*ostium/neck*), è stato utilizzato un tool semi-automatico sviluppato presso l'Istituto STIMULATE dell'Università di Magdeburgo [45]. Il software, implementato in ambiente MATLAB, è stato progettato per ricostruire in maniera riproducibile la curva del colletto e per consentire il calcolo automatico di numerosi parametri morfologici.

Il processo richiede come input il modello tridimensionale dell'aneurisma, ottenuto a partire dalla segmentazione vascolare in formato STL, e la *centerline* del vaso (Figura 21), estratta mediante la libreria *open-source Vascular Modeling Toolkit* (VMTK).

La *centerline* rappresenta un elemento fondamentale perché fornisce un riferimento anatomico per la descrizione della geometria vascolare e per l'orientamento del piano del colletto. La sua determinazione avviene selezionando manualmente gli ingressi e le uscite del vaso, mentre la libreria calcola il percorso centrale come cammino minimo vincolato al diagramma di Voronoi della superficie, garantendo che la linea sia effettivamente baricentrica rispetto al lume vascolare.

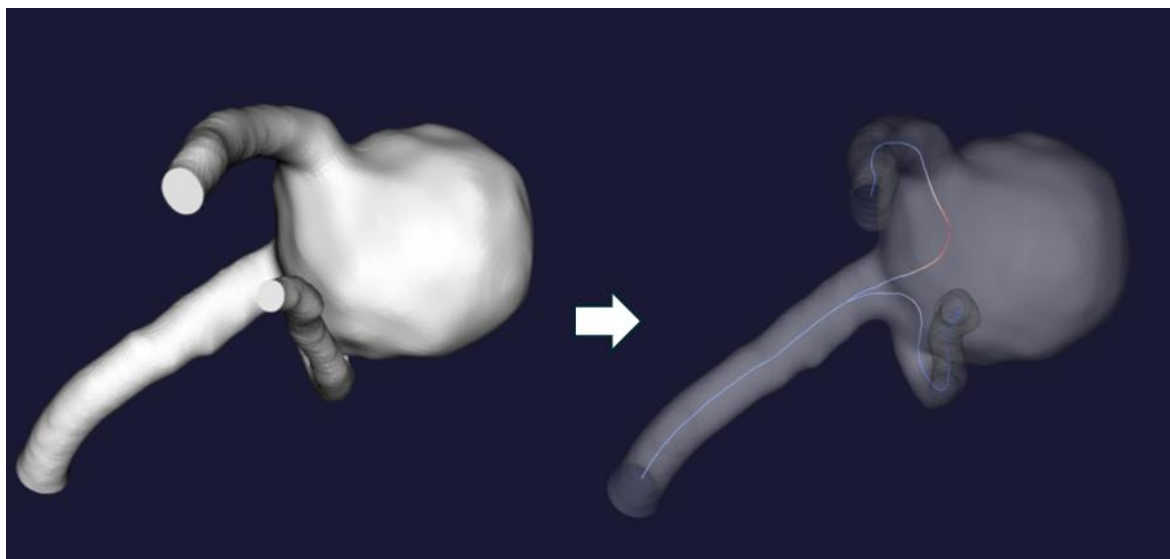


Figura 21 Ricostruzione 3D dell'aneurisma e relativa centerline in VMTK.

Una volta disponibili modello e *Centerline*, l'utente seleziona manualmente un punto interno al *Dome* aneurismatico, che funge da riferimento iniziale per l'algoritmo. Il tool individua quindi i punti base lungo la *Centerline* e, attraverso procedure iterative e di interpolazione, ricostruisce una curva chiusa che approssima con buona fedeltà la superficie del colletto (Figura 22). Tale curva può essere esportata come *Ostium* in *STL* e utilizzata non solo per il calcolo dei parametri morfologici, ma anche per l'isolamento del *Dome* e l'impostazione di simulazioni emodinamiche. Dal colletto ricostruito e dal modello tridimensionale completo,

il software consente l'estrazione automatica di parametri geometrici classici, come diametro massimo, altezza e larghezza della sacca, volume e superficie sia dell'aneurisma sia del colletto, insieme alla dimensione del colletto stesso. Sono inoltre calcolati indici derivati e avanzati ampiamente impiegati nella letteratura internazionale (AR, EI, NSI, UI).

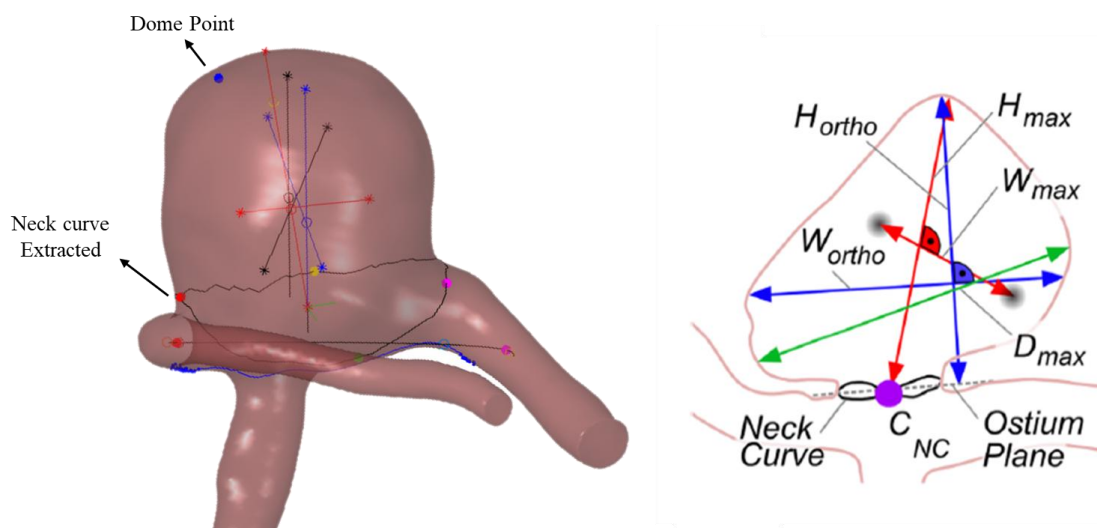


Figura 22 Estrazione automatica dei principali parametri geometrici aneurismatici a partire dalla ricostruzione tridimensionale e dal piano di colletto mediante tool MATLAB.

Tutti i parametri sono stati calcolati per i 275 modelli aneurismatici del dataset e archiviati in formato tabellare per la successiva integrazione con le variabili emodinamiche.

La **Tabella 2** riporta i valori medi, le deviazioni standard e gli intervalli minimo–massimo dei principali parametri geometrici per gli aneurismi rotti e non rotti.

L'adozione di questo approccio semi-automatico ha permesso di rendere più efficiente e riproducibile la procedura di misura, riducendo sensibilmente la variabilità associata alla definizione manuale del colletto. Rispetto ai metodi tradizionali, l'estrazione risulta infatti più rapida e standardizzata, limitando la soggettività dell'operatore ma mantenendo la possibilità di un intervento correttivo nei casi più complessi, così da garantire l'affidabilità dei dati impiegati nelle analisi successive.

Tabella 2 Caratteristiche morfologiche degli aneurismi rotti e non rotti. Sono riportati i valori medi $\pm$ deviazione standard (e intervallo minimo–massimo) dei parametri geometrici estratti.

Type	Measurement [mm]							
	Dmax	Hmax	Wmax	Nmax	AR	EI	NSI	UI
Rotti	8.05 $\pm$ 2.89 (3.68 – 16.91)	6.11 $\pm$ 2.64 (2.03 – 13.76)	6.14 $\pm$ 2.50 (2.33 – 15.00)	5.09 $\pm$ 2.04 (1.94 – 13.48)	1.11 $\pm$ 0.46 (0.35 – 2.21)	0.27 $\pm$ 0.02 (0.22 – 0.36)	0.17 $\pm$ 0.07 (0.05 – 0.29)	0.12 $\pm$ 0.06 (0.02 – 0.28)
Non Rotti	6.83 $\pm$ 3.28 (1.9 – 19.75)	5.05 $\pm$ 2.89 (1.11 – 16.10)	5.36 $\pm$ 2.57 (1.45 – 18.11)	4.91 $\pm$ 1.92 (1.90 – 12.88)	0.90 $\pm$ 0.36 (0.18 – 2.01)	0.27 $\pm$ 0.03 (0.22 – 0.43)	0.13 $\pm$ 0.07 (0.01 – 0.32)	0.11 $\pm$ 0.06 (0.03 – 0.35)

4.5 Sviluppo di un nuovo parametro morfologico

Nel presente lavoro è stato creato un nuovo parametro morfologico (MP) con l'intento di proporre una misura sintetica e facilmente interpretabile che tenesse conto non soltanto della dimensione dell'aneurisma ma anche della sua forma complessiva.

L'idea nasce dall'osservazione che i parametri comunemente utilizzati in ambito clinico, come la massima altezza o larghezza, forniscono informazioni utili ma non sono in grado di descrivere in maniera completa la proporzione e la simmetria della lesione. Per questo motivo, nella definizione dell'MP sono state considerate le dimensioni principali dell'aneurisma, cioè la larghezza massima (W) e l'altezza massima (H), che rappresentano i riferimenti abitualmente osservati dal medico, ma anche le caratteristiche del colletto, descritto attraverso due misure ortogonali (N e N_T). L'inclusione del colletto risponde non solo a esigenze descrittive di tipo geometrico, ma anche al suo noto ruolo emodinamico, poiché la sua ampiezza e conformazione influenzano direttamente il flusso in ingresso nella sacca aneurismatica e quindi le condizioni di sollecitazione parietale.

L'espressione matematica finale è stata definita (Figura 23) come:

$$MP = \frac{W}{N} * \frac{W + N}{2} * H * N_T$$

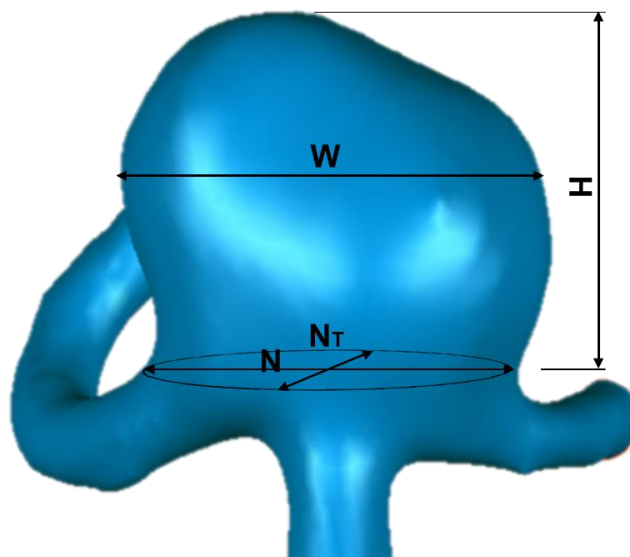


Figura 23. La figura mostra schematicamente le misure per il calcolo dell'MP.

que

in cui la combinazione tra grandezze lineari e proporzionali permette di integrare in un unico valore sia le dimensioni globali della sacca sia la configurazione del colletto. In questo modo l'MP si configura come un parametro multidimensionale, capace di descrivere contemporaneamente scala, proporzione e simmetria, e allo stesso tempo

di mantenere un legame diretto con misure già familiari nella pratica clinica.

La sua formulazione è stata pensata per assumere una dimensione volumetrica e per poter essere calcolata anche a partire da dati bidimensionali provenienti da TC o angiografia digitale, così da facilitarne un futuro impiego clinico.

4.6 Analisi comparativa del parametro MP e score tradizionali

Come discusso nella sezione “Panoramica Medica”, gli score clinici più utilizzati, come il PHASES score, si basano prevalentemente sulla dimensione massima dell’aneurisma. Questa semplificazione trascura aspetti geometrici rilevanti, come le irregolarità o la conformazione del colletto, e lascia la decisione conclusiva soprattutto all’esperienza del medico.

Per verificarne le potenzialità applicative, il nuovo parametro morfologico è stato quindi confrontato con il PHASES score su un campione rappresentativo di aneurismi. L’analisi statistica ha consentito di identificare una soglia empirica del MP, ricavata dalla distribuzione dei valori nei casi analizzati, utile a discriminare i casi operabili secondo il giudizio clinico.

Per stabilire tale soglia, tre specialisti (due neurochirurghi e un neuroradiologo interventista) sono stati coinvolti in un’analisi “al buio”: a ciascuno sono stati presentati i modelli aneurismatici, senza ulteriori informazioni cliniche, chiedendo di classificare i casi come da trattare o da monitorare in follow-up. Nei casi di valutazioni discordanti, il giudizio finale è stato definito per maggioranza, così da garantire un gold standard clinico coerente e affidabile. L’aggregazione dei giudizi ha fornito un riferimento clinico di consenso, utilizzato come gold standard per calibrare la soglia del parametro.

In Figura 24 è riportato il confronto tra i due approcci di valutazione. I risultati mostrano come il punteggio PHASES identifichi correttamente poco più della metà dei casi, mentre il metodo MP raggiunge una concordanza prossima al 85% con le valutazioni cliniche. Questo suggerisce che l’MP possa avere una maggiore capacità discriminante e possa costituire un riferimento quantitativo più solido.

Un ulteriore vantaggio emerge nella classificazione degli aneurismi di piccole dimensioni: l’MP è infatti in grado di riconoscere configurazioni geometriche sfavorevoli (colletti ampi, forme irregolari), che i criteri basati esclusivamente sulla dimensione tendono a sottostimare.

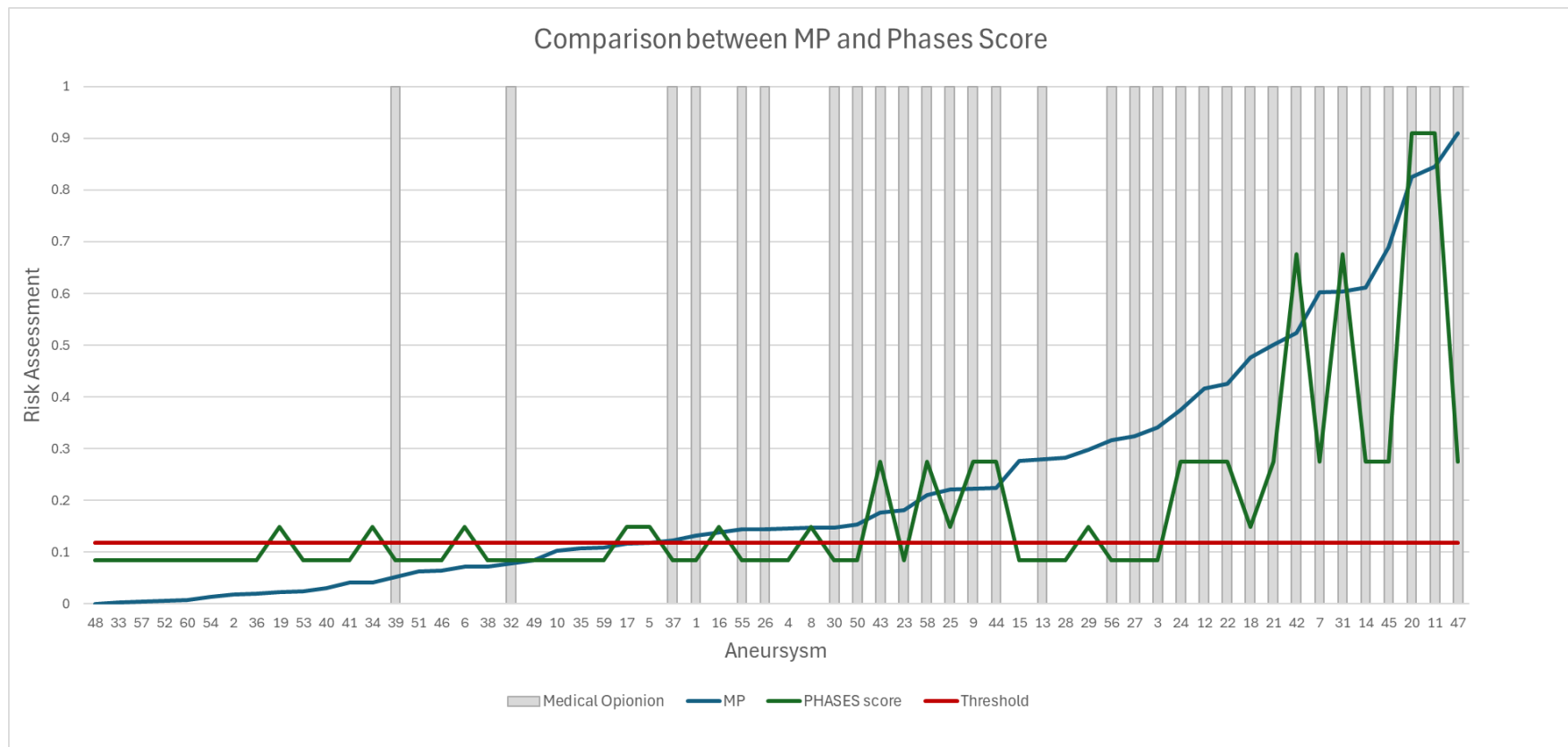


Figura 24 Confronto tra MP e PHASES score nella valutazione del rischio di rottura aneurismatica. Le barre verticali rappresentano l'operabilità secondo giudizio clinico (1 = indicato al trattamento, 0 = non indicato). La linea blu mostra la valutazione del modello MP, la linea verde il punteggio PHASES, mentre la linea rossa indica la soglia di rischio. Si osserva una maggiore concordanza del MP con l'opinione medica rispetto al PHASES score.

5. Caratterizzazione Emodinamica

In questo capitolo viene presentata l'impostazione fluidodinamica delle simulazioni CFD utilizzate nello studio. Dopo aver richiamato brevemente le ipotesi fisiche di base, viene discusso il ruolo della reologia del sangue e del regime di flusso considerato. Successivamente, vengono illustrate le condizioni al contorno adottate per garantire coerenza con la fisiologia intracranica, seguite dalla descrizione delle strategie di calcolo, che comprendono simulazioni sia stazionarie sia pulsatile.

Infine, sono riportati il *workflow* numerico sviluppato per l'automazione delle simulazioni e l'insieme delle variabili emodinamiche estratte, che costituiranno la base per le analisi presentate nei capitoli successivi.

5.1 Reologia: Fluido Newtoniano vs Non Newtoniano

Il sangue rappresenta un fluido biologico complesso la cui descrizione reologica non può essere ridotta a un semplice modello newtoniano, se non in condizioni particolari [53, 67, 89, 90]. Esso è costituito da una sospensione di elementi corpuscolati, principalmente eritrociti, ma anche leucociti e piastrine, all'interno del plasma, il quale, essendo composto in larga parte da acqua e proteine, si comporta con buone approssimazioni come un fluido newtoniano, caratterizzato cioè da una viscosità costante indipendente dal *shear rate* [53, 67, 90–92].

La presenza degli eritrociti, che da soli costituiscono circa il 45% del volume ematico, determina nel sangue proprietà reologiche non newtoniane, che si accentuano a bassi gradienti di velocità, dove gli effetti viscosi e di aggregazione cellulare diventano dominanti[83].

La caratteristica macroscopica più evidente è il cosiddetto *shear-thinning*, ossia la riduzione della viscosità apparente all'aumentare del *shear rate* (definito come la derivata del campo di velocità rispetto alla coordinata trasversale). Tale fenomeno è il risultato di meccanismi cellulari e intercellulari che coinvolgono gli eritrociti. A bassi shear rate questi tendono ad aggregarsi in strutture reversibili denominate *rouleaux* aumentando la resistenza viscosa al flusso [53, 67, 89, 90]. All'aumentare dello shear rate, tali aggregati si disgregano e le singole cellule, grazie alla propria elevata deformabilità e alla flessibilità della membrana, si adattano al campo di velocità, riducendo la resistenza idrodinamica.

A shear rate elevati, gli eritrociti tendono ad allinearsi lungo le linee di corrente, accentuando ulteriormente la riduzione della viscosità [67, 83, 89, 91]. Il risultato complessivo è un

comportamento fortemente dipendente dal shear rate, che può essere definito viscoelastico e tissotropico, caratterizzato da deformazioni tempo-dipendenti e da un'isteresi tra i processi di aggregazione e disaggregazione cellulare [67, 83].

Per catturare matematicamente questa complessità, nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi modelli costitutivi. Tra i più semplici si annovera il modello *Power-Law*, che esprime la viscosità come funzione di potenza del shear rate, fornendo buone approssimazioni solo in intervalli ristretti e risultando inadeguato nel rappresentare correttamente i plateau viscosi a shear rate estremi [90, 93, 94]. Il modello di Casson, ampiamente applicato al sangue, introduce un comportamento plastico ma tende a sottostimare la viscosità a bassi shear rate [95].

Il modello di Herschel–Bulkley che estende quello di Casson aggiungendo un termine di stress di snervamento, risulta più flessibile ma di difficile validazione sperimentale e quindi meno diffuso [53].

Una rappresentazione più accurata del comportamento ematico su un ampio range di shear rate è stata resa possibile dai modelli di tipo Carreau e dalla sua estensione Carreau–Yasuda, nei quali la viscosità dipende dal tasso di deformazione attraverso una legge continua che descrive correttamente sia il plateau ad alta viscosità a shear rate bassi, legato alla presenza di *rouleaux*, sia il plateau quasi newtoniano ad alta velocità di taglio, corrispondente a un flusso con eritrociti deformati e allineati [67, 89, 93, 95].

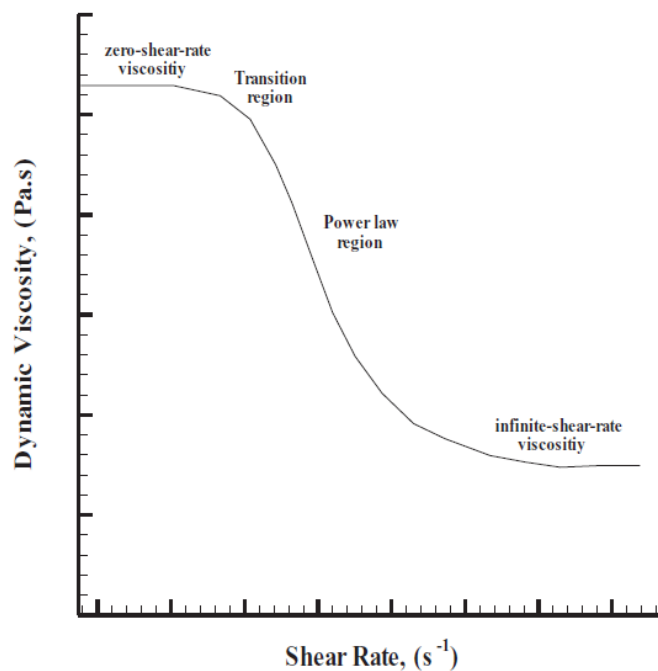


Figura 25 Comportamento reologico di un fluido shear-thinning descritto dal modello di Carreau: andamento della viscosità dinamica in funzione della shear rate, con evidenza delle regioni caratteristiche [89] .

La formulazione del modello di Carreau-Yasuda (Figura 25), che è quella adottata in questo lavoro, è particolarmente adatta in quanto fornisce una transizione regolare tra i due regimi limite e consente di rappresentare in modo realistico il comportamento *shear-thinning*.

Essa è definita come:

$$\mu = \mu_{\infty} + (\mu_0 - \mu_{\infty})[1 + (\lambda\dot{\gamma})^a]^{\frac{n-1}{a}}$$

dove (μ_0) rappresenta la viscosità a shear rate nullo ed è pari 0.056, (μ_{∞}) la viscosità asintotica a shear rate elevati con un valore di 0.00345, $\lambda = 3.3313$ una costante temporale caratteristica, $n = 0.3568$ l'indice di flusso che determina il grado di *shear-thinning* e a un parametro di forma che controlla la transizione tra i due regimi [93].

L'importanza di adottare una descrizione non newtoniana del sangue, e in particolare il modello di Carreau-Yasuda, è stata dimostrata da numerosi studi [67, 89, 92, 95].

Tazraei et al. (2015), in un'analisi numerica bidimensionale del fenomeno del *blood hammer* attraverso l'arteria cerebrale posteriore, hanno confrontato il comportamento del sangue modellato come newtoniano e come non newtoniano. I risultati hanno mostrato differenze fino al 64% nello shear stress di parete nelle fasi iniziali, con il modello newtoniano che tendeva a sovrastimare velocità e sollecitazioni.

Evju et al. [80], studiando dodici aneurismi dell'arteria cerebrale media, hanno rilevato che la scelta del modello di viscosità influenza in maniera meno rilevante la WSS media, ma incide significativamente sulla stima dei valori massimi, portando il modello newtoniano a sovrastimare i risultati rispetto alle formulazioni non newtoniane.

Hosseini et al. [90] hanno mostrato come gli effetti non newtoniani siano trascurabili nelle arterie sane, dove i shear rate sono tipicamente superiori a 100 s^{-1} , mentre diventano dominanti all'interno degli aneurismi, caratterizzati da tassi di deformazione molto bassi ($1-30 \text{ s}^{-1}$). Xiang et al. [53], con simulazioni paziente-specifiche su aneurismi della carotide interna, hanno evidenziato che il modello newtoniano porta a una sovrastima della WSS e a una sottostima del rischio di rottura nelle zone di ricircolazione lenta o di stasi, suggerendo quindi l'utilizzo di modelli non newtoniani in presenza di geometrie complesse.

Più recentemente, Zakeri et al. [83], in uno studio su oltre settecento pazienti, hanno dimostrato che l'inclusione degli effetti non newtoniani tramite il modello Carreau-Yasuda migliora la capacità predittiva delle simulazioni CFD nella valutazione del rischio di rottura aneurismatica, catturando accuratamente il comportamento *shear-thinning* a bassi shear rate. Le implicazioni cliniche e computazionali di tali evidenze sono significative. L'adozione di un modello newtoniano nelle simulazioni CFD di aneurismi cerebrali può comportare una sovrastima della velocità ematica e della WSS, soprattutto nelle regioni di stasi e nei vortici

secondari tipici della cupola aneurismatica o delle zone post-trattamento endovascolare. Questo porta a sottostimare la viscosità locale e, di conseguenza, il rischio di trombosi o di rottura, riducendo l'affidabilità della valutazione clinica [53]. Al contrario, il modello Carreau-Yasuda permette di riprodurre profili di velocità più realistici, caratterizzati da un appiattimento rispetto alla parabola newtoniana, e una distribuzione della WSS più coerente con le osservazioni sperimentali, migliorando la significatività dei parametri emodinamici utilizzati negli studi predittivi (Figura 26) [90, 96].

Nonostante l'approssimazione newtoniana sia spesso utilizzata e possa essere considerata accettabile nelle grandi arterie, nel caso specifico delle arterie intracraniche essa introduce errori non trascurabili che comprometterebbero l'interpretazione clinica dei risultati.

Per questo motivo, date le caratteristiche fisiche del sangue nel caso in esame, si è scelto di modellare il fluido ematico come non newtoniano, adottando il modello di Carreau-Yasuda quale rappresentazione più fedele e consolidata del comportamento reologico del sangue umano nelle condizioni di interesse.

Fig.

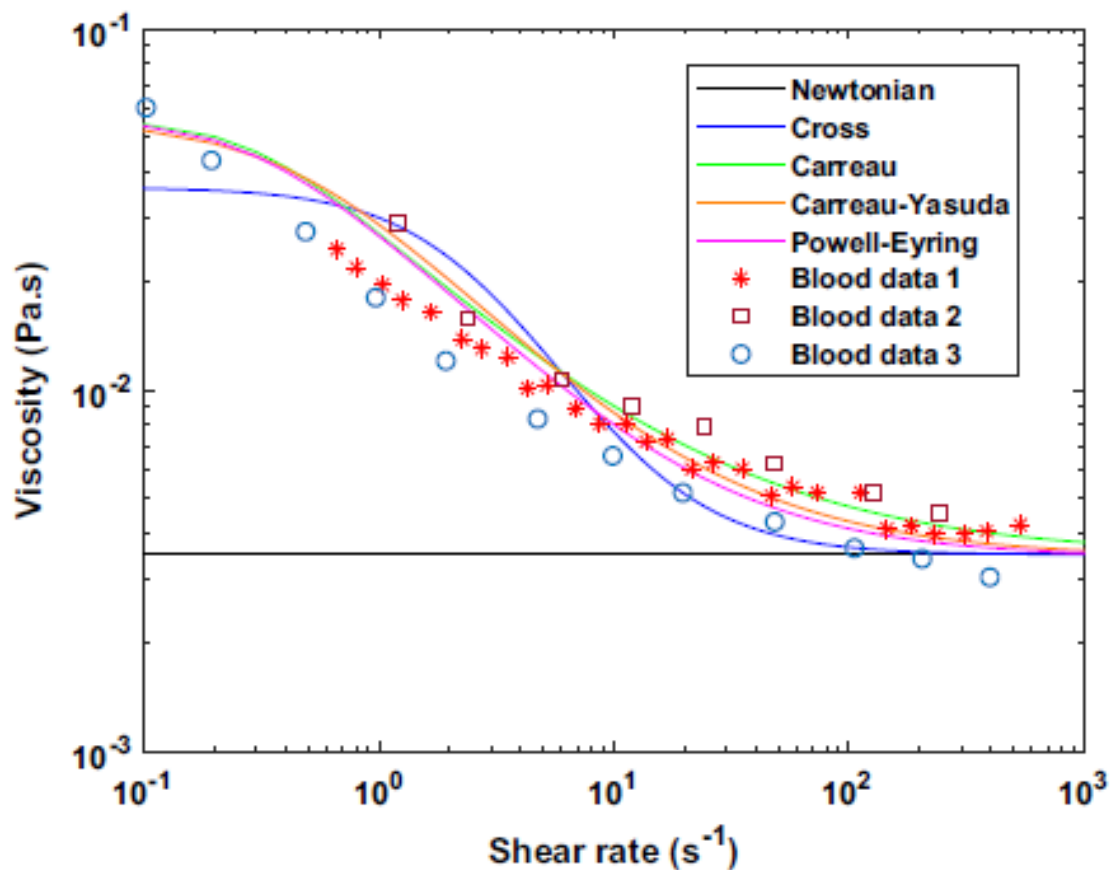


Figura 26 Confronto tra modelli reologici e dati sperimentali di viscosità del sangue in funzione della shear rate[93] .

5.2 Caratterizzazione del regime di flusso

Tradizionalmente, la letteratura ha assunto che il flusso sanguigno nelle arterie cerebrali fosse prevalentemente laminare [26, 27, 97].

Cebral et al [98] e, più recentemente, Maramkandam et al. [32] hanno mostrato che la maggior parte delle simulazioni CFD applicate agli aneurismi cerebrali considera il sangue come fluido incomprimibile e il flusso come laminare, ottenendo risultati clinicamente significativi nella predizione di parametri quali TAWSS e OSI [99].

Tuttavia, questa impostazione apparentemente consolidata è stata oggetto di un acceso dibattito. Diverse osservazioni sperimentali hanno infatti messo in discussione l'idea che il flusso ematico in corrispondenza di morfologie vascolari complesse, quali biforcazioni, curvature marcate e sacche aneurismatiche, possa essere descritto esclusivamente come laminare. È emersa piuttosto la possibilità che, in particolari condizioni fisiologiche e anatomiche, il flusso presenti caratteristiche transitorie o addirittura turbolente [15, 100–102]. Il regime del flusso viene convenzionalmente caratterizzato dal numero di Reynolds (Re), che esprime il rapporto tra forze inerziali e viscosi. Nel caso delle arterie cerebrali, i valori fisiologici riportati per Re variano tipicamente tra 173 e 914 [103]. Tali intervalli suggerirebbero un regime prevalentemente laminare, in quanto inferiori alla soglia di transizione classica dei fluidi newtoniani. Tuttavia, la natura non newtoniana del sangue potrebbe modificare le condizioni critiche per la transizione. Alcuni autori hanno riportato che per fluidi *shear-thinning* come il sangue la soglia di transizione a turbolenza può collocarsi a valori anche superiori a $Re \sim 3000$ [100], mentre altri studi sperimentali hanno osservato instabilità già a valori significativamente più bassi.

I primi contributi hanno cominciato mettere in discussione l'ipotesi laminare individuando numeri di Reynolds (Re) critici rispettivamente pari a 600 e 900 [104]. Successivamente, Roach et al. [105] evidenziarono la comparsa di fenomeni turbolenti in biforcazioni con aneurismi già a valori di Re compresi tra 400 e 500, con differenze marginali tra condizioni di flusso stazionario e pulsatile. Questi risultati mettono in evidenza il ruolo determinante della geometria nel favorire la transizione a regimi instabili anche in condizioni nominalmente laminari. La questione è stata ulteriormente approfondita negli ultimi anni grazie alle simulazioni CFD ad alta risoluzione. Valen-Sendstand et al. [100] hanno dimostrato che, in alcuni aneurismi cerebrali, il flusso presenta caratteristiche non laminari subito dopo il picco sistolico, per poi ritornare a un comportamento più regolare. Analogamente, Evju et al. [104] hanno mostrato come la transizione possa verificarsi già per

Re compresi tra 200 e 500 in modelli aneurismatici animali, suggerendo che instabilità e vortici transitori non siano fenomeni rari.

Alla luce di queste evidenze, la letteratura più recente tende a riconoscere l'esistenza di un regime intermedio definito "di transizione", che non può essere descritto unicamente con i modelli classici di flusso laminare o turbolento. La modellazione accurata di tale regime richiede l'impiego di approcci avanzati, come le simulazioni Large Eddy Simulation (LES), o modelli di turbolenza RANS (Reynolds-Averaged Navier-Stokes) che includono la transizione (ad esempio il modello SST). Tuttavia, tali metodologie necessitano di una conoscenza accurata di parametri specifici del flusso e di una validazione sperimentale, risultando spesso impraticabili in studi patient-specific per via dei costi computazionali elevati e della complessità di modellazione. Nonostante le instabilità locali, i valori fisiologici del numero di Reynolds nelle arterie cerebrali rimangono ampiamente al di sotto delle soglie critiche tipiche di un regime turbolento pienamente sviluppato. Per questa ragione, l'assunzione di flusso laminare nelle simulazioni CFD risulta non soltanto una scelta metodologica conveniente, ma anche fisicamente giustificata. In effetti, studi comparativi hanno mostrato che le differenze quantitative tra modelli laminari e turbolenti, in termini di parametri emodinamici clinicamente rilevanti (ad esempio *wall shear stress* medio e massimo), risultano limitate e generalmente dell'ordine del 5% (Figura 27) [92].

Si può quindi ritenere che, pur potendo esistere localmente zone di flusso transizionale all'interno della sacca aneurismatica, in condizioni fisiologiche il flusso cerebrale rimane essenzialmente laminare, rendendo tale assunzione appropriata per la modellazione numerica paziente-specifica.

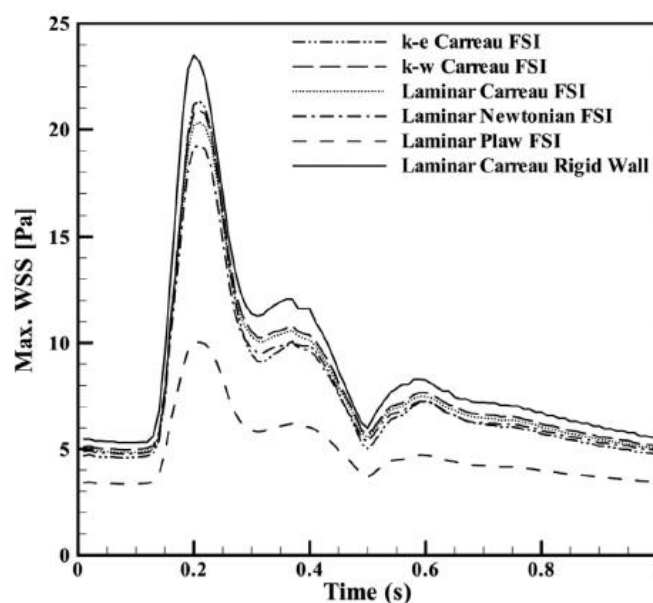


Figura 27 Andamento del wall shear stress massimo in un modello paziente-specifico di biforcazione carotidea, confrontando diverse ipotesi di modellazione del flusso [92].

5.3 Definizione della condizione al contorno di ingresso

La definizione delle condizioni di ingresso rappresenta un aspetto cruciale per la corretta impostazione delle simulazioni CFD. In questo studio, la forma d'onda della velocità pulsatile è stata ricavata a partire da dati Doppler relativi alla arteria cerebrale media (MCA) [106], che convoglia circa il 19–21% della portata complessiva del circolo di Willis (Figura 28) [107].

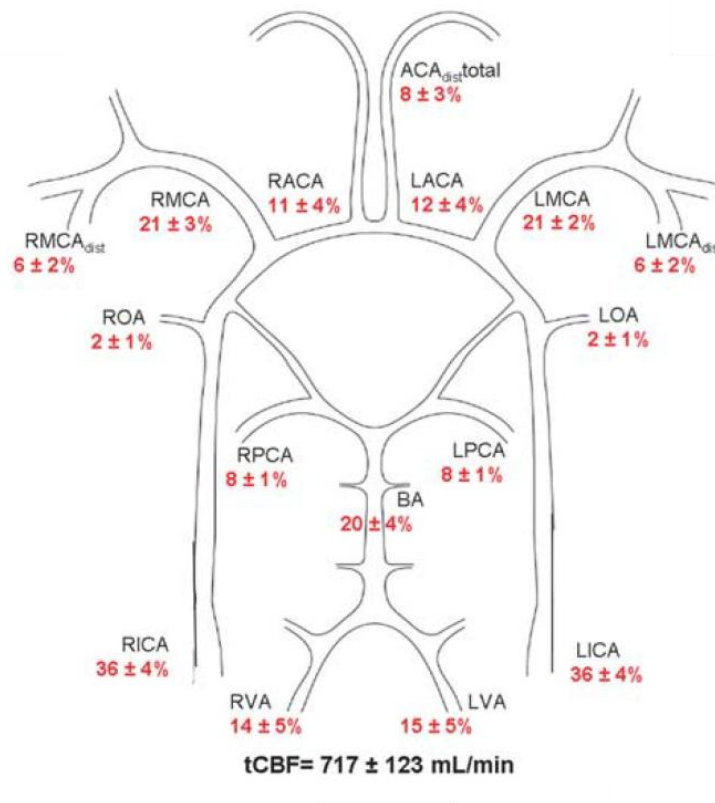


Figura 28 Distribuzione percentuale del flusso ematico nei principali vasi del circolo di Willis.

Per l'estrazione della curva di velocità è stato impiegato l'algoritmo di Wadehn et al. [106], che stima in modo adattivo la velocità massima del flusso sanguigno a partire dallo spettrogramma Doppler. I dati sono stati successivamente elaborati in MATLAB e rappresentati in serie di Fourier così da poter essere utilizzati come condizione periodica di ingresso nei modelli numerici (Figura 29).

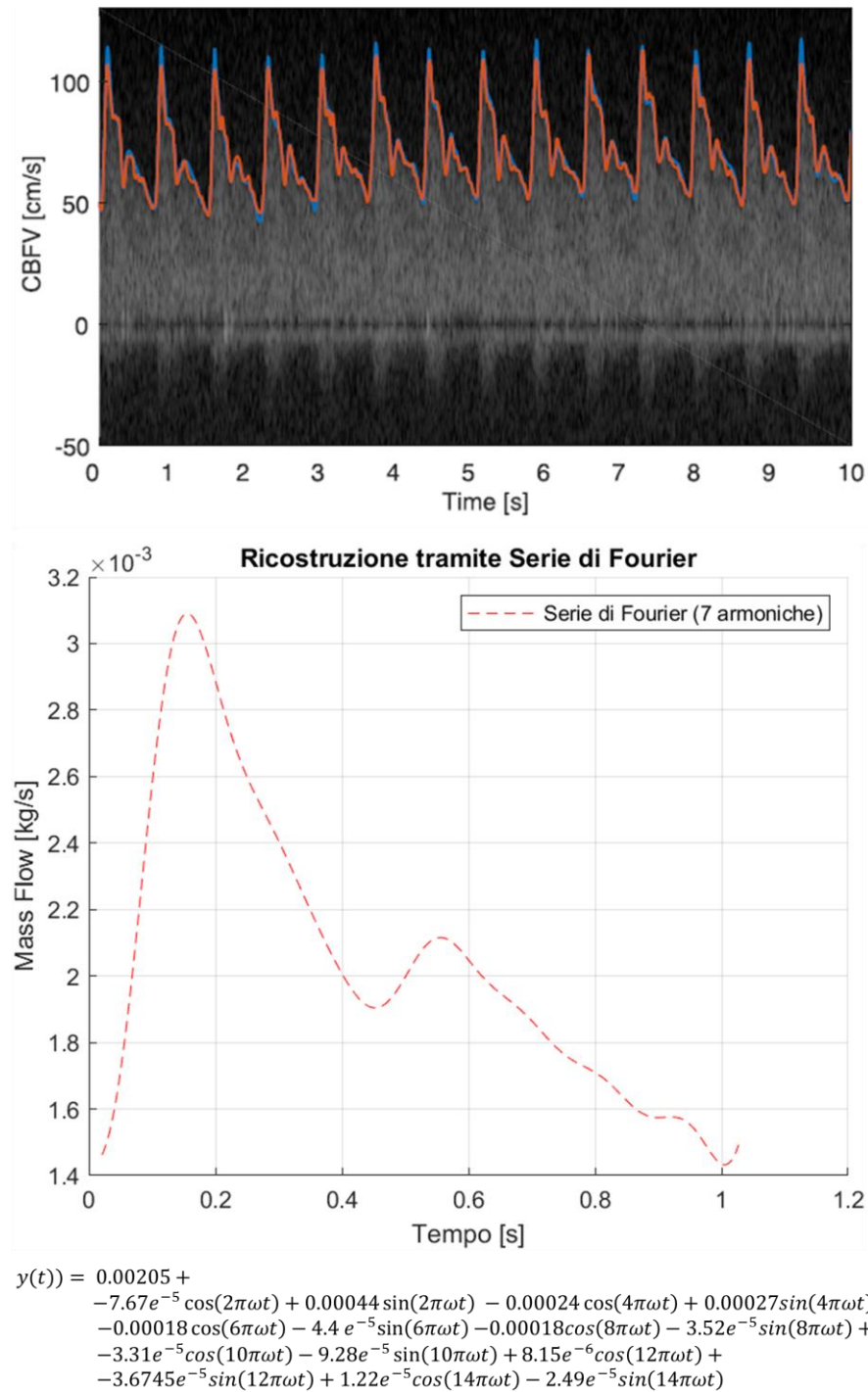


Figura 29 Estrazione dei massimi dal segnale Doppler (in alto) e successiva ricostruzione forma d'onda della velocità pulsatile tramite serie di Fourier in MATLAB (in basso) ed equazione risultante.

Al fine di garantire un profilo radiale sviluppato e indipendente dall'imposizione al contorno, è stata condotta una simulazione preliminare in un condotto cilindrico rettilineo, con pareti rigide e lunghezza pari a 50 diametri (D). Questo approccio consente al flusso pulsatile di stabilizzarsi lungo il tratto iniziale, smorzando le disomogeneità dell'ingresso e assumendo una distribuzione radiale coerente con il regime oscillatorio.

In tale configurazione, la curva di velocità pulsatile è stata applicata come condizione all'*inlet* e la simulazione è stata eseguita monitorando la portata istantanea in uscita. Al termine del ciclo, la portata volumetrica media è stata calcolata e confrontata con i valori riportati in letteratura per l'arteria cerebrale media, risultando coerente.

Questa procedura ha consentito di validare la forma d'onda della velocità di ingresso e di estrarre il profilo radiale di velocità da utilizzare per le condizioni al contorno nelle simulazioni numeriche.

La forma del profilo è governata dal numero di *Womersley* (α) [108], definito come:

$$\alpha = R \sqrt{\frac{\omega}{\nu}}$$

dove R è il raggio del condotto, ω la pulsazione angolare e ν la viscosità cinematica del fluido. Per valori bassi di α , il flusso rimane in fase con il gradiente di pressione e assume il profilo parabolico di Hagen–Poiseuille. All'aumentare di α , gli effetti inerziali diventano rilevanti: il flusso va fuori fase, il profilo si appiattisce e la portata si riduce. In biomeccanica questo parametro è centrale, poiché la frequenza delle pulsazioni cardiache modula gli effetti viscosi del sangue e, di conseguenza, la distribuzione della velocità. La Figura 30 mostra graficamente la variazione del profilo di velocità in funzione del numero di *Womersley*, evidenziando la transizione da un andamento parabolico a uno progressivamente più uniforme.

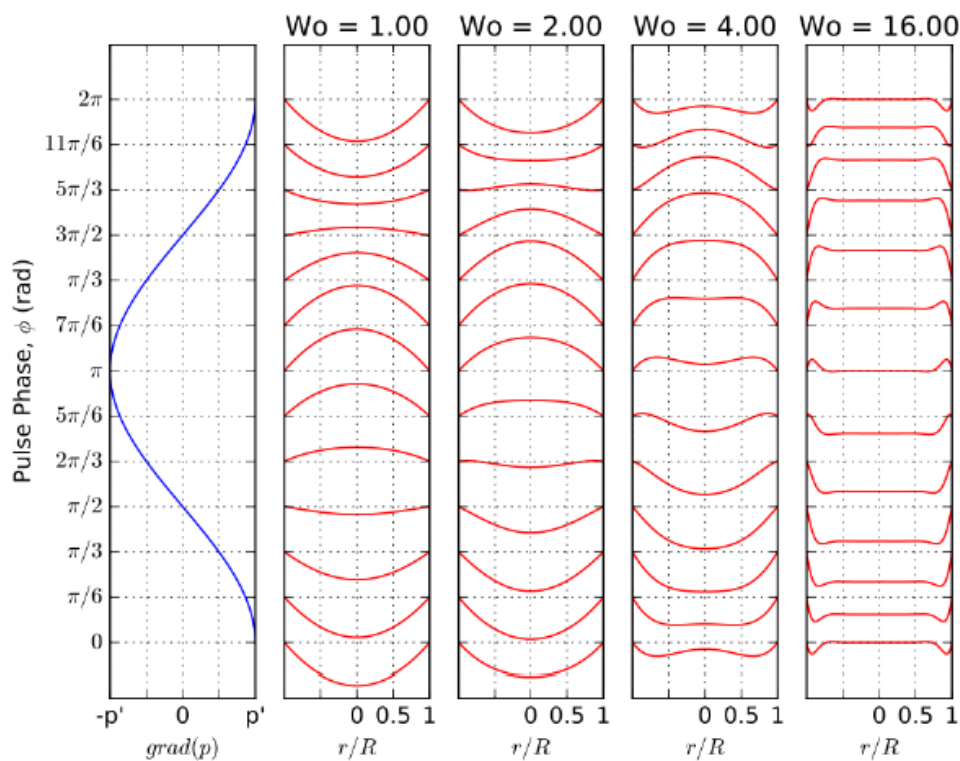


Figura 30 Variazione della geometria del profilo di velocità lungo il diametro di un tubo cilindrico al variare del numero di Womersley e della fase ϕ di un generico gradiente di pressione sinusoidale. All'aumentare di Wo il profilo di velocità si appiattisce ed aumenta la differenza di fase rispetto al gradiente di pressione.

Le simulazioni sono state condotte in regime transitorio pulsatile, modellando il sangue come fluido incompressibile e non-Newtoniano, e sono state ripetute sia con l'ipotesi di flusso laminare sia adottando un modello di turbolenza. In entrambi i casi, le soluzioni ottenute hanno mostrato differenze trascurabili, ad ulteriore conferma della validità dell'assunzione di flusso laminare nelle simulazioni paziente-specifiche. Al piano di sezione posto a circa 30 D dall'*inlet*, il profilo radiale medio mostrava una parabola leggermente appiattita, in linea con quanto previsto dalla teoria di *Womersley* per valori intermedi del parametro adimensionale α . I calcoli hanno fornito $Re \sim 400$, tipico della circolazione intracranica, e un numero di *Womersley* compreso tra 2 e 3, coerente con un raggio di 2–3 mm e frequenze cardiache fisiologiche. Questo colloca il sistema in un regime intermedio, in cui il profilo non coincide con Poiseuille puro né con il plug flow inerziale, ma presenta una forma parabolica corretta con centro appiattito e strato limite più pronunciato.

Il profilo radiale così ottenuto è stato estratto (Figura 31/Figura 32), normalizzato per conservare la portata istantanea e formulato analiticamente come parabola appiattita:

$$u(r, t) = 0.96 v_{\max}(t) \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^{2.3}\right)$$

dove $v_{\max}(t)$ è la velocità istantanea massima derivata dalla forma d'onda Doppler.

Questo profilo radiale si adatta automaticamente ai diversi aneurismi: la velocità varia in funzione del raggio dell'*inlet*, risultando più elevata nei vasi di calibro ridotto e più contenuta in quelli di calibro maggiore. Questo modello fornisce condizioni di ingresso fisiologicamente coerenti e indipendenti dalle scelte arbitrarie al contorno.

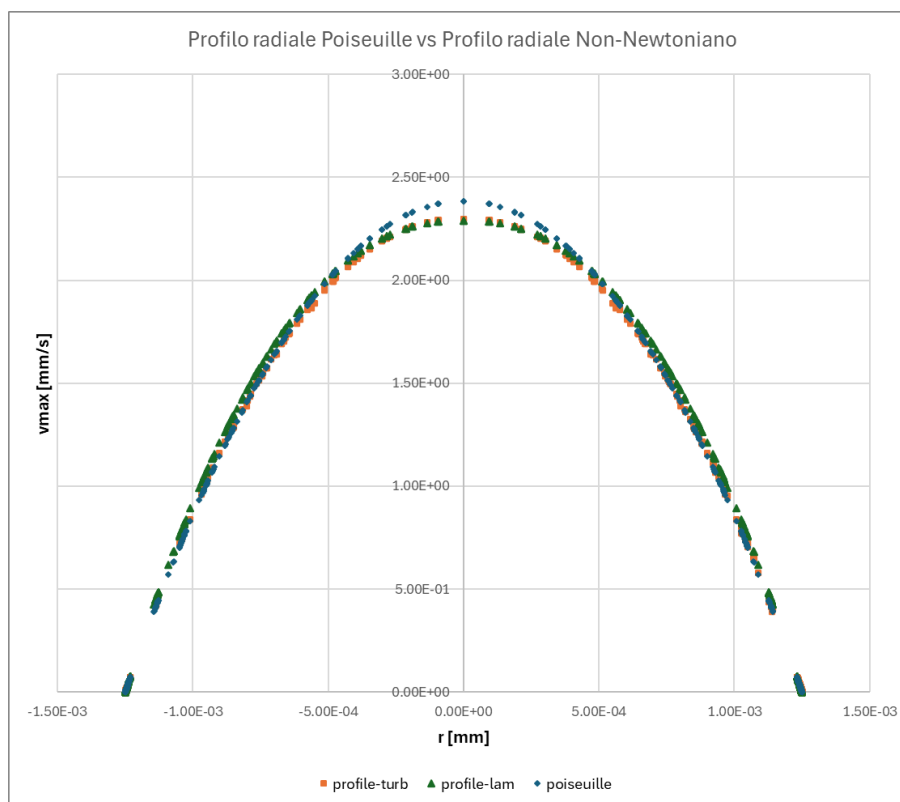


Figura 31 Confronto tra il profilo radiale medio di velocità ottenuto dalle simulazioni (laminare e turbolento) e il profilo teorico di Poiseuille. I risultati mostrano un andamento parabolico appiattito, coerente con la teoria di Womersley.

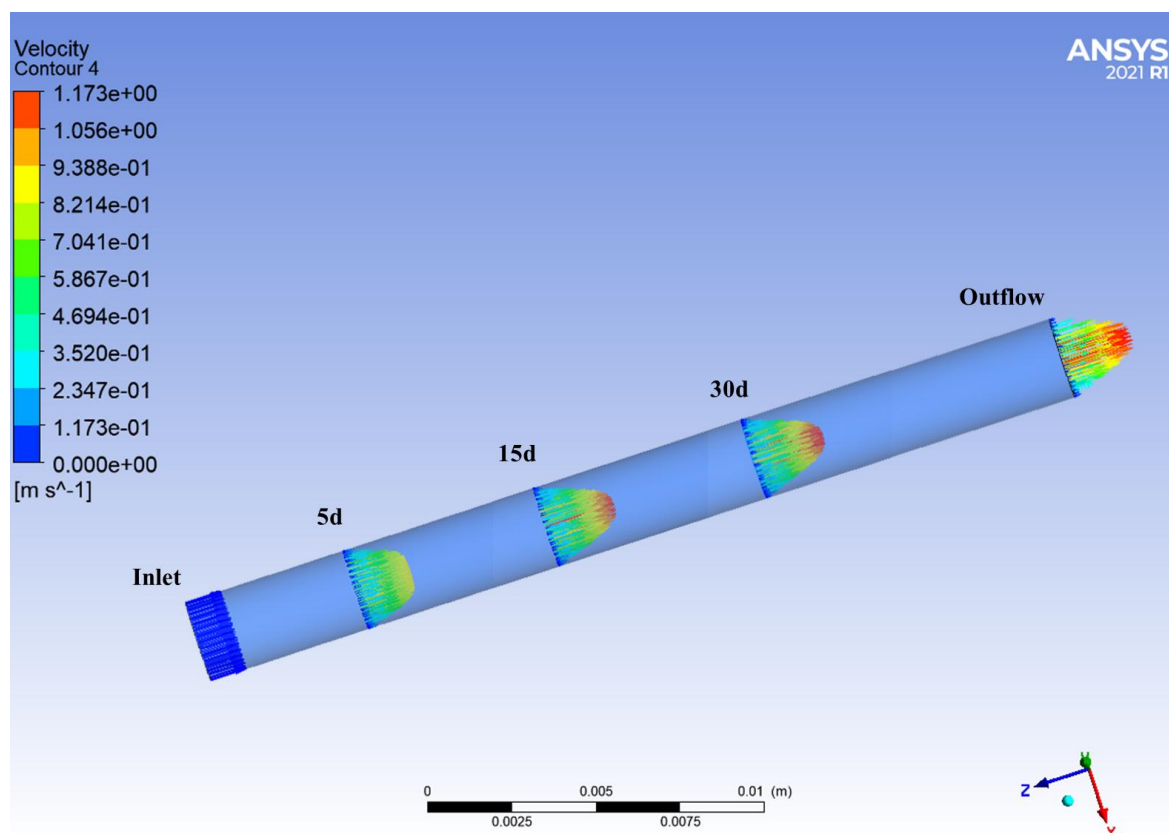


Figura 32. Sviluppo del profilo di velocità lungo un condotto cilindrico a differenti sezioni (5d, 15d, 30d dall'inlet). L'immagine evidenzia la progressiva evoluzione del flusso fino alla condizione di pieno sviluppo.

5.4 Definizione della condizione al contorno di uscita

La definizione delle condizioni al contorno di uscita rappresenta un aspetto critico nelle simulazioni CFD applicate allo studio delle patologie cerebrovascolari. Analogamente alle condizioni di ingresso, anche le uscite richiedono una particolare attenzione, poiché determinano in modo significativo la distribuzione del flusso e dei parametri emodinamici all'interno del dominio.

La difficoltà principale risiede nella scarsa disponibilità di dati fisiologici diretti, come valori pressori distali o resistenze periferiche, che non possono essere ricavati né dalle immagini mediche né dalle misure cliniche di routine.

In letteratura, l'approccio più diffuso è l'imposizione di una pressione come zero gauge pressure a tutte le uscite [26, 68, 76, 84, 109, 110]. Nel presente lavoro tale condizione è stata implementata attraverso l'opzione *Entrainment*, che consente al flusso di entrare o uscire liberamente senza vincoli di direzione, evitando di imporre artificialmente un afflusso normale alla sezione e risultando quindi più flessibile rispetto a una semplice apertura.

Pur essendo ampiamente utilizzata, questa scelta rimane poco fisiologica, poiché assume che tutti i rami distali siano connessi a un unico compartimento vascolare con la stessa pressione di riferimento. Tale approssimazione può introdurre *bias* nella stima delle portate e degli indici emodinamici, rendendo i risultati sensibili all'estensione del dominio e al punto di troncamento delle diramazioni [70]. Per superare tali limiti, sono stati proposti approcci più sofisticati basati sullo splitting del flusso alle biforcazioni. Secondo Chnafa et al. [70] e Berg et al. [77] un approccio efficace è quello che ripartisce la portata in uscita sulla base delle aree anatomiche delle sezioni distali, in accordo con leggi di potenza derivate dalla fisiologia del flusso. Questo metodo, pur rimanendo un'approssimazione, consente di ottenere una distribuzione del flusso più plausibile e meno dipendente da scelte geometriche arbitrarie, risultando più robusto e fisiologicamente coerente rispetto alla condizione di pressione nulla. Le simulazioni sono state inizialmente eseguite imponendo la condizione di gauge pressure zero. In una fase successiva, grazie all'attività svolta presso il centro di ricerca STIMULATE di Magdeburg (Germania) [77], è stato possibile adottare lo splitting basato sull'area, ritenuto più idoneo a rappresentare il deflusso cerebrale in modo fisiologicamente coerente.

In particolare, la portata è stata ripartita tra i rami distali secondo la relazione:

$$\frac{Q_i}{\sum Q_i} = \left(\frac{D_i}{\sum D_i} \right)^n$$

Dove Q_i è la portata nel ramo D_i il diametro del ramo, e l'esponente $n=2$ riflette una distribuzione proporzionale alla superficie della sezione (Figura 33).

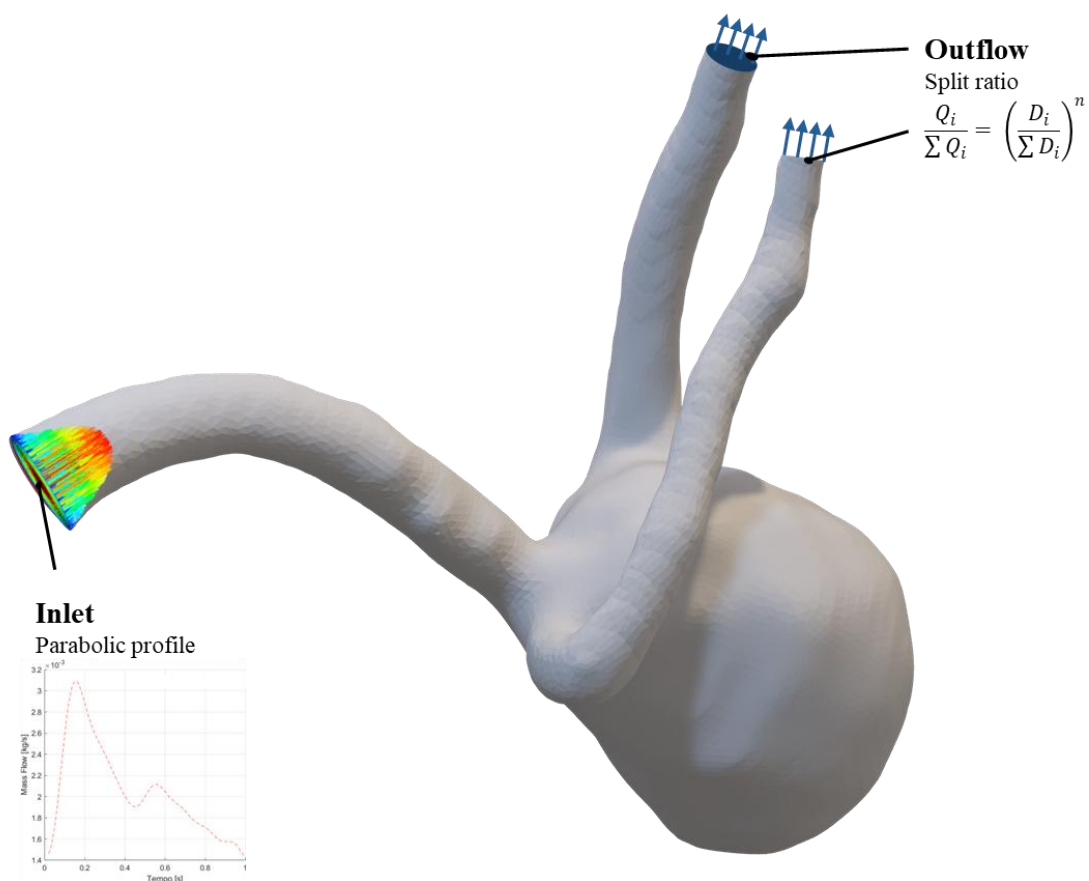


Figura 33 Condizioni al contorno applicate al modello: profilo parabolico all'inlet e ripartizione del flusso agli outlet secondo legge di potenza basata sulle aree distali (flow splitting)

5.5 Ambiente di simulazione

Le simulazioni fluidodinamiche sono state condotte inizialmente in ANSYS CFX e successivamente in STAR-CCM+ 13.06 (Siemens PLM Software Inc., Plano, TX, USA), nell'ambito della collaborazione con il centro STIMULATE di Magdeburgo (Germania).

In entrambi i casi è stato risolto il sistema di equazioni di *Navier–Stokes* per flusso incomprimibile, con il sangue modellato come fluido non newtoniano secondo la legge costitutiva di Carreau–Yasuda con densità di 1055kg/m³ e in regime laminare.

Sono state realizzate sia simulazioni stazionarie (*Steady State*), adottate come approccio semplificato per ridurre il costo computazionale, sia simulazioni *Transient* (in regime pulsatile), finalizzate a catturare l'evoluzione tempo-dipendente dei parametri emodinamici.

I due ambienti di calcolo risultano tra loro confrontabili per grandezze emodinamiche globali, come lo shear stress medio sulla superficie aneurismatica, in quanto basati sul medesimo modello fisico, su una discretizzazione equivalente e su condizioni al contorno analoghe.

5.6 Mesh

Le superfici vascolari segmentate sono state sottoposte a una fase di pulizia e regolarizzazione leggera e importate nell'ambiente di simulazione. Per limitare la sensibilità alle condizioni al contorno, sono state aggiunte estensioni rettilinee pari a 30 diametri in ingresso e 5 diametri in uscita. I modelli così ottenuti sono stati quindi importati nel software di simulazione e discretizzati.

Nella fase condotta con ANSYS CFX, la discretizzazione (Figura 34) è stata realizzata mediante mesh tetraedriche non strutturate arricchite da strati prismatici per la parete in modo da risolvere adeguatamente i gradienti di velocità e di shear stress.

La verifica di indipendenza della *Mesh* è stata effettuata tramite *Grid Convergence Index* (GCI) su tre livelli di discretizzazione con *grid refinement ratio* pari a $r = 1.25$. Sono state considerate griglie da 1.032.347, 2.359.627 e 4.641.851 elementi, assumendo come *quantity of interest* il *wall shear stress* medio. I valori ottenuti sono risultati coerenti e stabili, con un ordine di convergenza osservato pari a AR 0.93 e un GCI sulla griglia fine pari a 5.9%, entro l'intervallo comunemente accettato in letteratura. Questo livello di accuratezza è stato pertanto ritenuto adeguato rispetto agli obiettivi dello studio.

Grid	Element size	First Layer Thickness	N° Elements	WSSave
Fine	0.115	0.007	4641851	5.38479
Medium	0.15	0.007	2359627	5.771
Course	0.21	0.05	1032347	6.74585

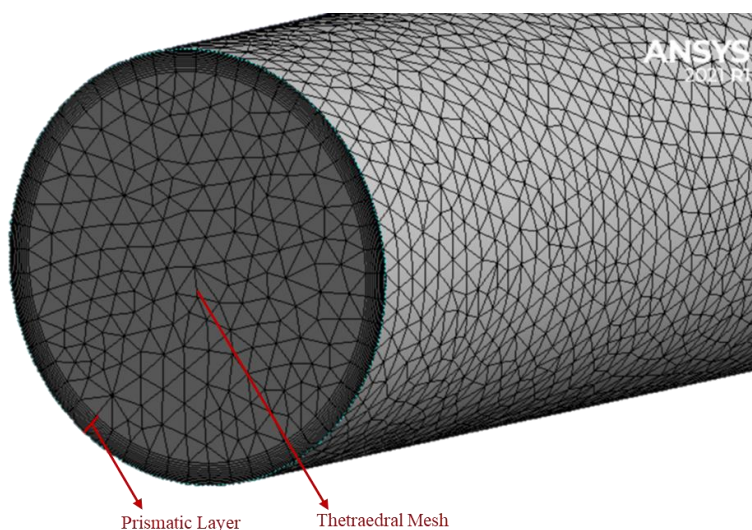


Figura 34 Mesh tetraedrica con strati prismatici a parete per la risoluzione dello strato limite. In alto, tabella riassuntiva dei tre livelli di discretizzazione utilizzati nello studio di indipendenza della griglia

Nella fase successiva, svolta in STAR-CCM+, è stata adottata una mesh poliedrica con strati prismatici, impiegando i parametri di generazione e i criteri di qualità validati presso il centro ospitante e descritti in letteratura (Figura 35) [111]. Per questo blocco di simulazioni non è stato ripetuto un ulteriore studio sistematico di indipendenza, in quanto si sono utilizzati direttamente i settaggi già testati e pubblicati, garantendo coerenza metodologica con il protocollo del centro di ricerca.

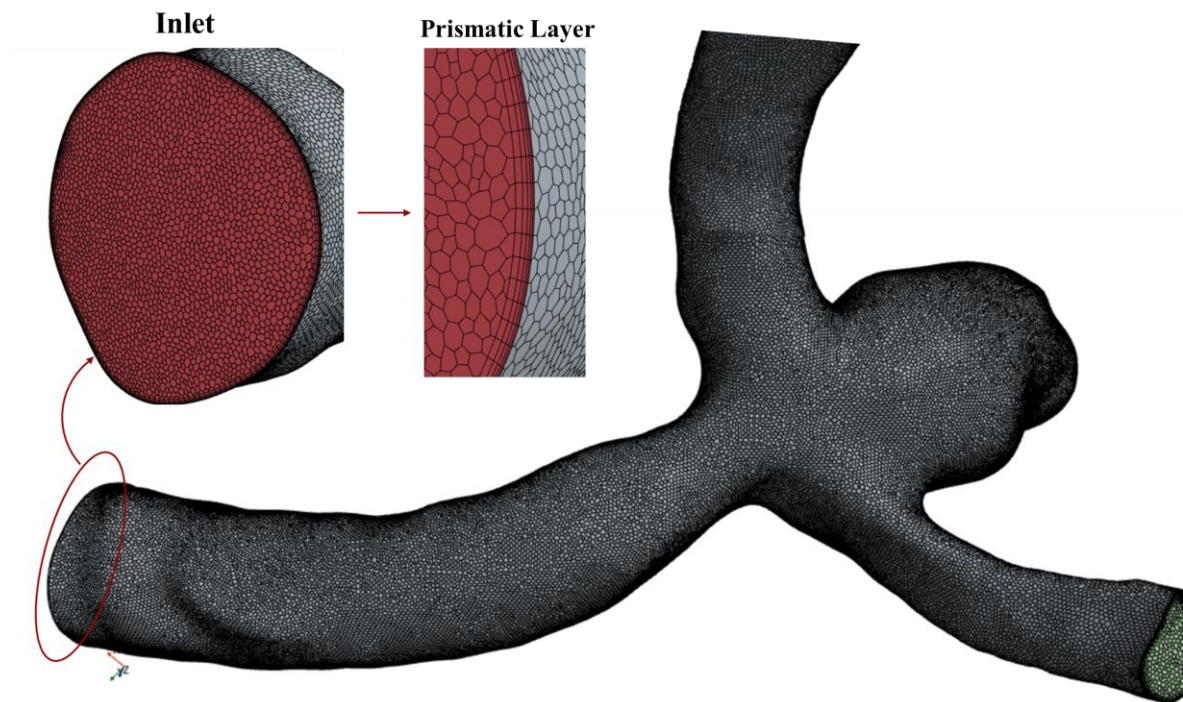


Figura 35 Mesh poliedrica con strati prismatici a parete generata in STAR-CCM+. A sinistra e in alto il dettaglio della discretizzazione interna e degli strati prismatici; a destra la mesh completa del modello aneurismatico.

5.7 Simulazione in regime stazionario

Le simulazioni in regime stazionario sono state utilizzate come primo passo per ridurre il costo computazionale e valutare la stabilità del setup numerico. Questo approccio rappresenta una semplificazione del flusso sanguigno reale, che è intrinsecamente pulsatile, e per questo motivo viene descritto come un modello idealizzato che non cattura l'intera complessità del campo di moto. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che le simulazioni Steady State sono in grado di fornire una rappresentazione adeguata dei parametri emodinamici medi. Geers et al. [24] hanno quantificato che il TAWSS può essere stimato con un errore medio del 4,3% utilizzando un modello stazionario, mentre le discrepanze diventano rilevanti solo nei valori istantanei di picco sistolico e diastolico. In linea con questi risultati, anche Cebal et al. [98] hanno mostrato che, pur variando i valori assoluti di alcune grandezze tra condizioni steady e pulsatile, le associazioni statistiche tra parametri emodinamici e stato di rottura rimangono sostanzialmente invariate. Inoltre, è stato riportato che, in molti casi, le principali caratteristiche del flusso all'interno della sacca aneurismatica rimangono relativamente stabili lungo il ciclo cardiaco [112, 113].

Dal punto di vista fisiologico, la circolazione cerebrale è caratterizzata da meccanismi di auto-regolarizzazione, che consentono di mantenere un flusso pressoché costante a fronte di variazioni della pressione di perfusione, tipicamente entro un intervallo di 60–150 mmHg [114]. Sebbene tali meccanismi garantiscano la stabilità del flusso medio, il tempo necessario per l'attivazione (circa 2–3 s) è troppo lungo per contrastare le rapide oscillazioni pressorie all'interno del singolo ciclo cardiaco. Pertanto, la velocità di flusso nelle arterie cerebrali basali segue comunque l'andamento sistole-diastolico, ma con oscillazioni attenuate rispetto a quelle osservate nei grandi vasi prossimali, grazie all'effetto filtro esercitato dalle arteriole distali. Ne consegue che, sebbene il flusso cerebrale non sia mai realmente stazionario, le condizioni di flusso medio possono rappresentare un'approssimazione valida per la stima delle grandezze tempo-mediate, in particolare per parametri come il TAWSS.

Pertanto, pur essendo una semplificazione, il modello steady è in grado di catturare fenomeni meccanicistici clinicamente rilevanti.

Dal punto di vista computazionale, l'impiego di simulazioni stazionarie ha mostrato ulteriori vantaggi. In studi di crescita e rimodellamento, il calcolo con condizioni Steady State ha richiesto tempi di elaborazione significativamente inferiori rispetto alle simulazioni *Transient*, rendendo questo approccio molto più economico dal punto di vista numerico [115].

Le simulazioni stazionarie non sostituiscono una descrizione completa del flusso pulsatile, ma costituiscono un compromesso efficace essendo computazionalmente più efficienti, metodologicamente più semplici e, al tempo stesso, sufficientemente accurate per la stima dei parametri emodinamici medi e per l'analisi dei meccanismi principali di crescita aneurismatica [98].

Nel presente studio, il confronto diretto tra i due approcci (Figura 36) conferma quanto riportato in letteratura: i valori medi di WSS ottenuti dalle simulazioni steady-state risultano complessivamente sovrapponibili a quelli derivanti dalle simulazioni transienti, con differenze limitate ai picchi locali di sistole e diastole.

Tuttavia, alcuni parametri emodinamici considerati in letteratura come possibili indicatori di instabilità aneurismatica sono definiti come variabili tempo-dipendenti e non risultano quindi accessibili tramite simulazioni stazionarie.

5.8 Simulazioni Transient

Per includere variabili emodinamiche tempo-dipendenti non accessibili con un approccio stazionario, sono state condotte simulazioni in regime pulsatile.

Il profilo di ingresso è stato ricavato dai dati doppler relativi alla MCA e applicato come profilo pulsatile, mentre in uscita è stato adottato lo splitting basato sull'area.

Nelle simulazioni è stata impostata una dimensione del passo temporale in modo da risolvere ciascun ciclo cardiaco con 1000 passi, corrispondenti a un time step di 1.0 ms. Le iterazioni interne sono state interrotte al raggiungimento di residui normalizzati pari a 10^{-4} .

Per ogni configurazione sono stati simulati tre cicli cardiaci, dei quali i primi due dedicati alla fase di inizializzazione e al raggiungimento di una soluzione periodica, mentre il terzo utilizzato per l'estrazione e la valutazione dei parametri emodinamici. Le simulazioni sono state eseguite come job su server HPC dedicato, con un tempo medio di completamento di circa 3 ore per ciascuna analisi.

Le figure a seguire mostrano a titolo d'esempio le mappe di WSS e OSI per alcuni casi rappresentativi del dataset. In particolare, la Figura 37 mostra le mappe per un esempio di aneurisma regolare, un'irregolare multilobato e un aneurisma con Bleb, appartenenti al gruppo di aneurismi non rotti; mentre la Figura 38 mostra i valori ottenuti per aneurismi rotti.

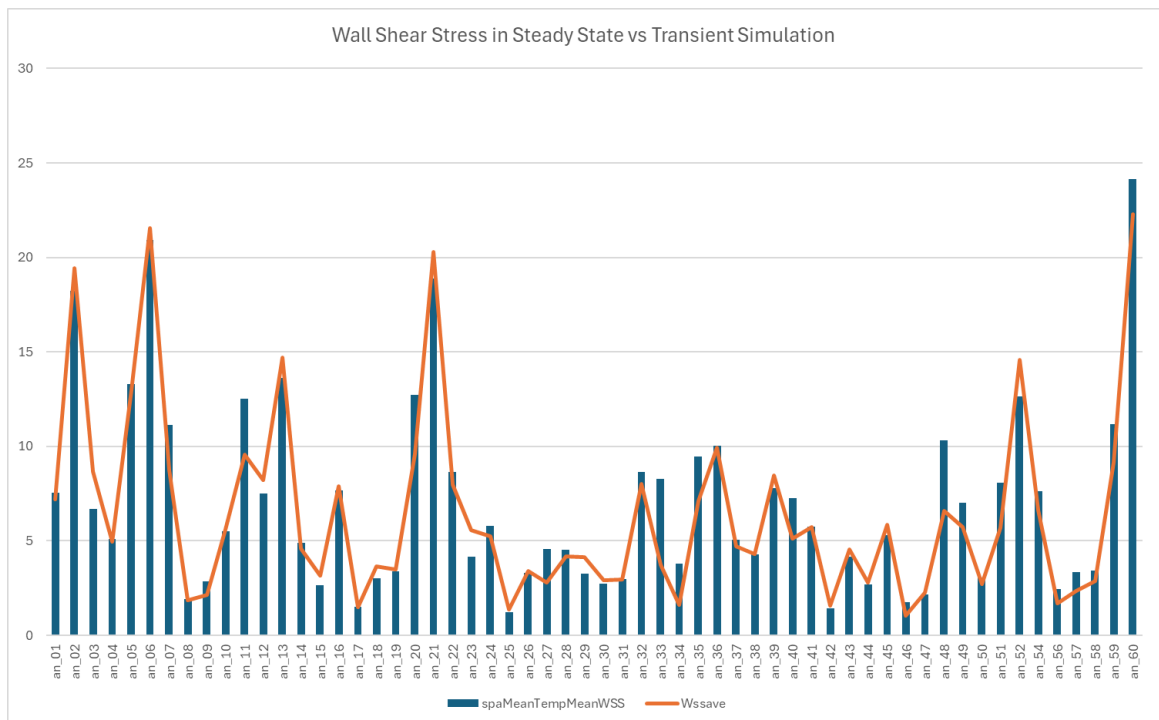
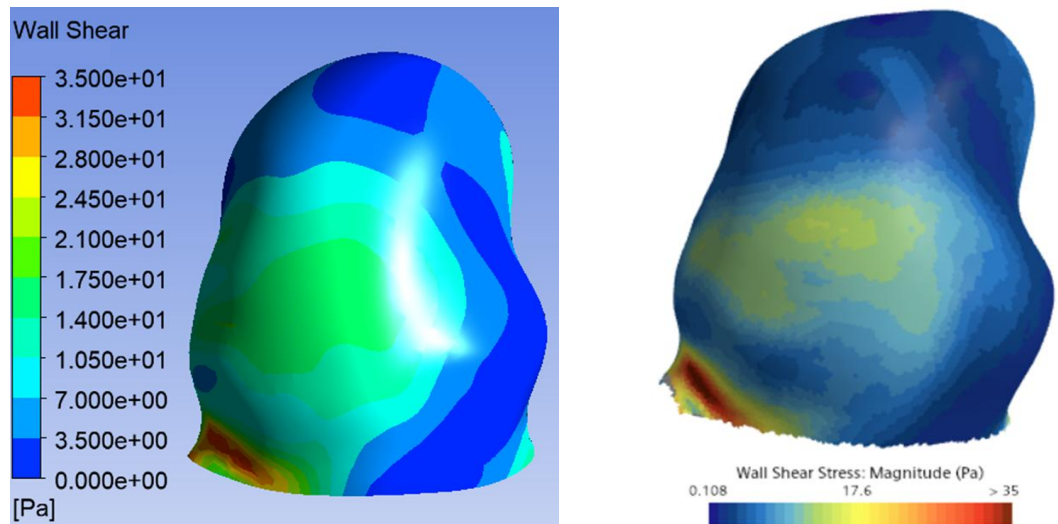


Figura 36 Confronto tra simulazioni steady state e transient: mappe del WSS medio e grafico comparativo dei valori calcolati. Le simulazioni in regime stazionario, pur semplificate, forniscono una stima dei parametri emodinamici medi simile a quella ottenuta in condizioni pulsatile

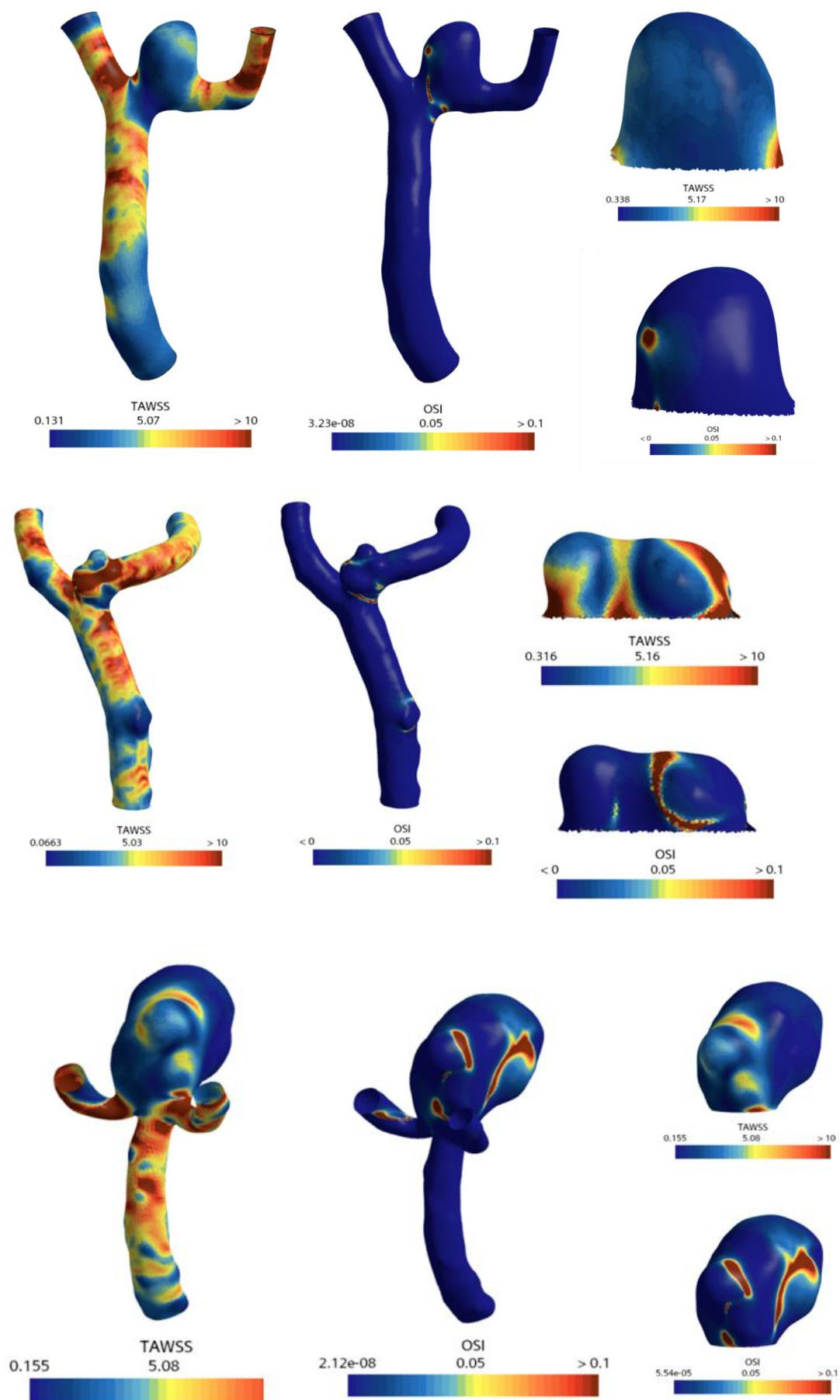


Figura 37 Mappe di TAWSS e OSI per alcuni casi caratteristici non rotti.

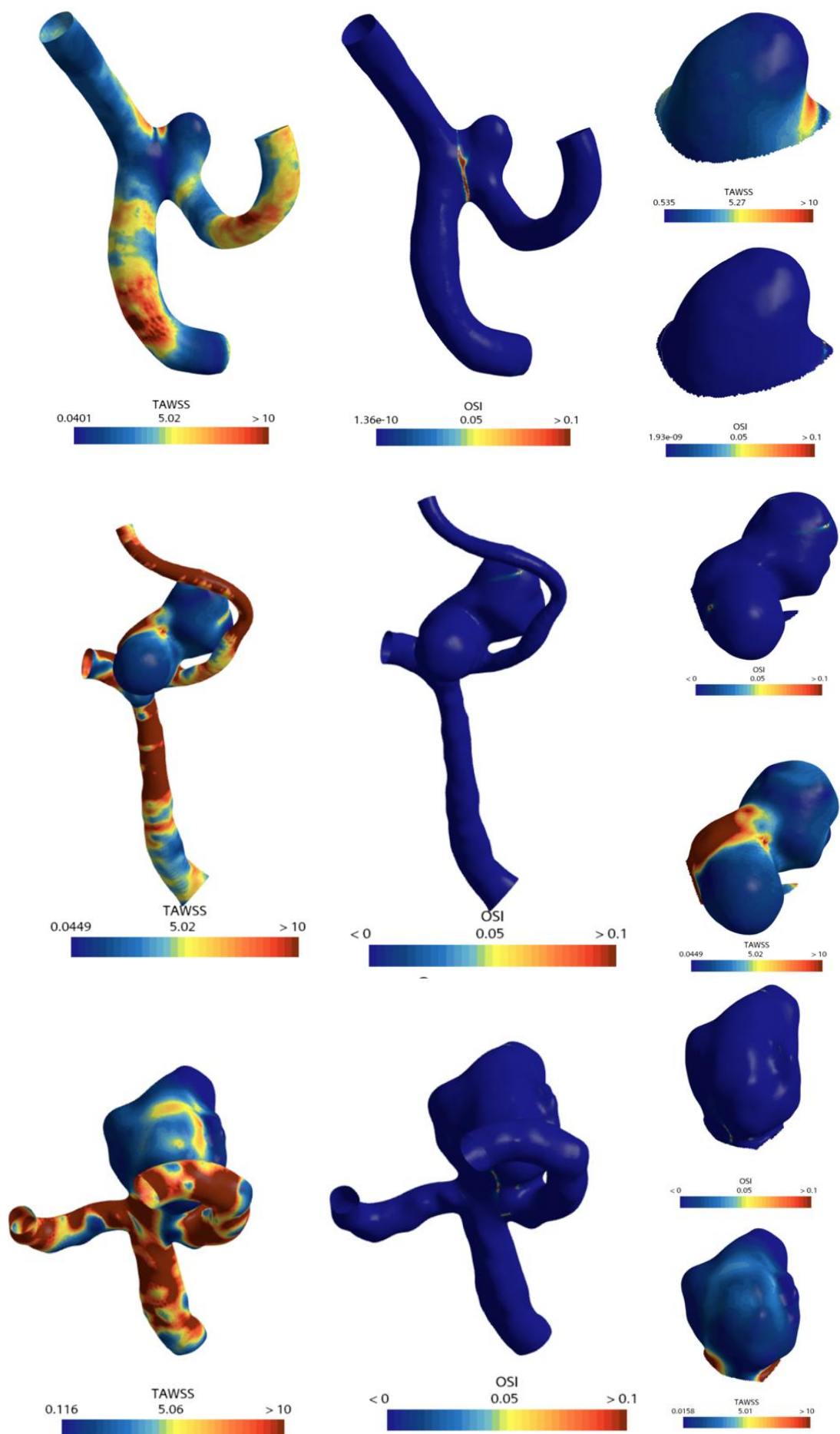


Figura 38 Mappe di TAWSS e OSI per alcuni casi caratteristici rotti.

5.9 Automazione del Workflow

L'elevato numero di simulazioni da eseguire ha reso necessaria la realizzazione di un workflow automatizzato (Figura 39). La procedura tradizionale, infatti, avrebbe richiesto un notevole dispendio di tempo in operazioni ripetitive (importazione delle geometrie, definizione della *Mesh*, impostazione delle condizioni al contorno, lancio della simulazione e salvataggio dei risultati). Per questo motivo è stato implementato un sistema di macro in linguaggio *Java* integrate in *STAR-CCM+* che ha permesso di gestire automaticamente le principali fasi della pipeline numerica. In questo modo si è ridotto drasticamente il tempo necessario per ogni caso e si è evitata la ripetizione manuale di operazioni standard. Il workflow può essere schematizzato come segue:

- **Importazione delle geometrie:** Viene importata la superficie segmentata del modello aneurismatico in formato STL. La macro esegue automaticamente lo split delle superfici di *inlet* e *outlet*, importando inoltre l'*ostium* (STL del colletto aneurismatico) e la superficie del vaso genitore. Da questi input vengono generate le *Derived Parts*: la cupola aneurismatica (*dome*), la superficie di ingresso del flusso all'interno dell'aneurisma (*neck inflow surface*) e la geometria del vaso principale. Questi elementi sono utilizzati successivamente per l'estrazione dei parametri emodinamici.
- **Generazione della *Mesh* e modello fisico:** La creazione della mesh poliedrica con strati prismatici viene eseguita automaticamente, applicando i parametri di discretizzazione già descritti nella sezione "Mesh".
Allo stesso modo, la macro assegna al dominio il modello fisico (fluido incompressibile non newtoniano secondo Carreau–Yasuda, regime laminare, con densità costante).
- **Impostazione delle condizioni al contorno**
In automatico vengono applicati:
 - il profilo pulsatile ricostruito dai dati *Doppler* di arteria cerebrale media e dalla relazione analitica definita per il profilo radiale;
 - la condizione di uscita basata sullo split ratio proporzionale all'area dei rami distali;
- **Gestione della simulazione:** La macro avvia la simulazione e monitora automaticamente residui e parametri globali.
- **Estrazione e salvataggio dei risultati:** Al termine, vengono salvati i valori emodinamici in formato tabellare (.csv).

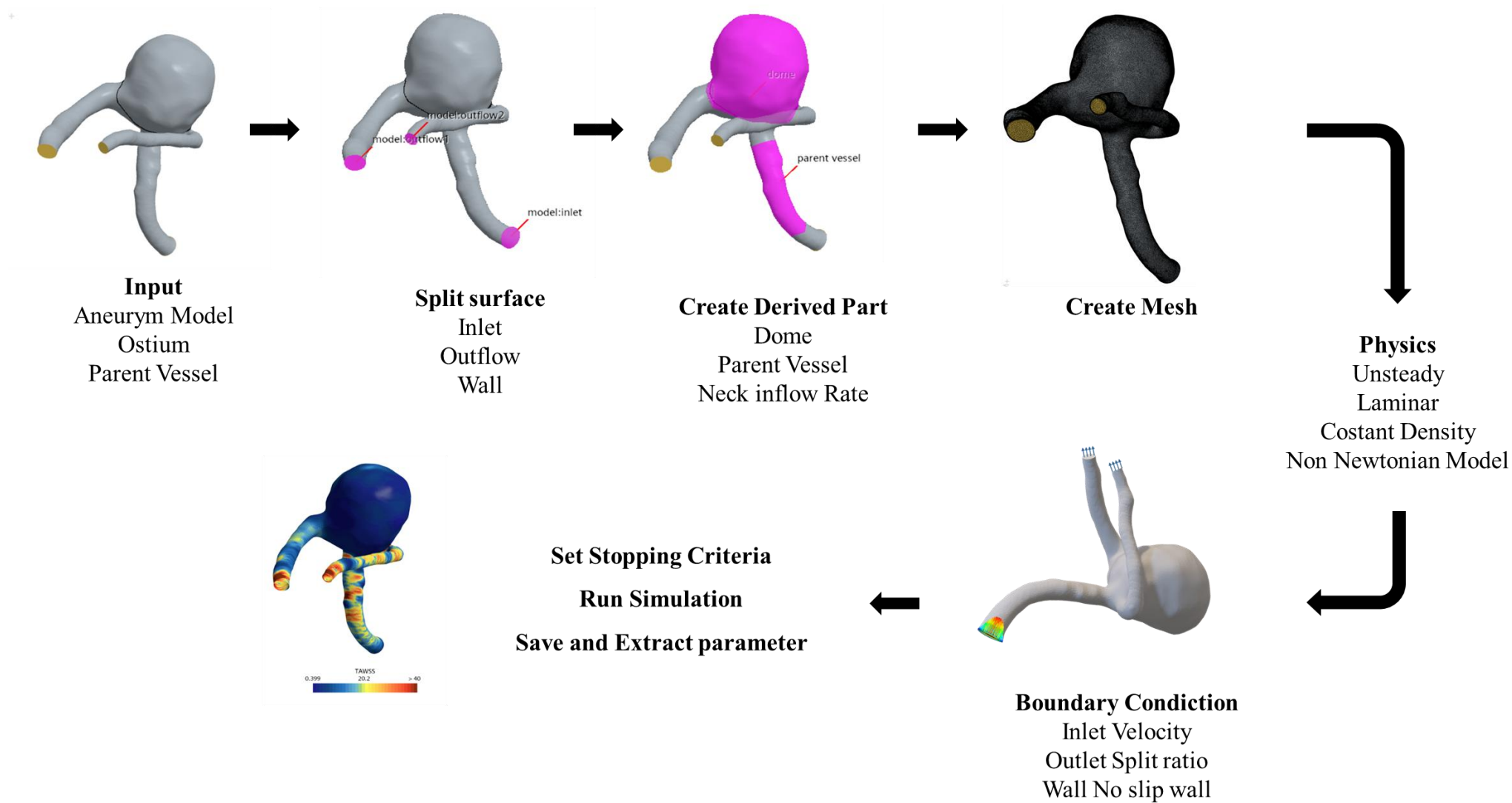


Figura 39 Schema del workflow automatizzato in STAR-CCM+ per la simulazione CFD: dalla definizione delle geometrie alla mesh, fino all'estrazione dei risultati emodinamici.

5.10 Variabili emodinamiche estratte

Per le simulazioni in regime pulsatile è stato calcolato un insieme di variabili emodinamiche ritenute rilevanti in letteratura per la caratterizzazione dell'ambiente intra-aneurismatico e per la valutazione del rischio di instabilità. Le grandezze estratte sono state organizzate in tre gruppi principali: forze di parete, dinamica del flusso intra-aneurismatico e alimentazione della cupola attraverso il colletto.

Per quanto riguarda le forze di parete, è stata analizzata la distribuzione dello WSS sulla superficie della cupola aneurismatica, considerando i valori medio, massimo e minimo spazialmente e temporalmente mediati.

Inoltre, è stato calcolato il NWSS, in modo da consentire un confronto relativo tra geometrie differenti.

La variabilità temporale delle sollecitazioni tangenziali è stata inoltre caratterizzata tramite L'OSI e mediante il *Pulsatility Index* (PI) della WSS, definito come:

$$\frac{X_{\max} - X_{\min}}{X_{\text{mean}}}$$

dove X rappresenta la variabile di interesse, integrata sul dominio corrispondente (colletto, superficie o volume della cupola).

Questi indici forniscono informazioni complementari la TAWSS riflette l'intensità media delle sollecitazioni, OSI e PI ne quantificano rispettivamente la variabilità direzionale e ampiezza temporale.

La dinamica interna del flusso è stata descritta tramite la velocità media, massima e minima del sangue all'interno del volume della cupola aneurismatica, cui si affianca il relativo PI della velocità, utile a quantificare il grado di oscillazione pulsatile e a distinguere condizioni di flusso stabile da quelle caratterizzate da instabilità o accelerazioni marcate.

Infine, l'alimentazione della sacca aneurismatica è stata quantificata attraverso il *Neck Inflow Rate*, che misura la portata entrante attraverso la superficie del colletto. Anche in questo caso è stato calcolato il relativo PI, che descrive l'entità della fluttuazione pulsatile del flusso in ingresso. Questo insieme di variabili consente una descrizione multidimensionale dell'ambiente emodinamico aneurismatico, integrando intensità delle sollecitazioni parietali, caratteristiche della circolazione intra-sacca e modalità di alimentazione dal vaso genitore.

I dati sono stati salvati in formato tabellare e successivamente integrati con il database morfologico per l'analisi congiunta.

6. Analisi dei Dati

In questo capitolo vengono presentati i risultati dell'analisi statistica e computazionale condotta sui dati morfologici ed emodinamici degli aneurismi intracranici considerati nello studio. L'obiettivo generale è valutare se e in che misura tali informazioni possano contribuire a distinguere tra aneurismi rotti e non rotti e, più in generale, a descrivere i legami tra forma e comportamento emodinamico.

L'analisi è stata sviluppata seguendo un approccio progressivo. Nella prima parte, mediante metodi statistici esplorativi, sono stati applicati test non parametrici e analisi di correlazione per verificare differenze tra i due gruppi e per identificare possibili associazioni tra parametri geometrici e variabili emodinamiche. Questi strumenti offrono un primo livello di comprensione, ma risultano inevitabilmente limitati nel catturare la complessità del fenomeno, caratterizzato da relazioni multidimensionali e non lineari.

Per questo motivo, nella seconda parte è stato considerato un approccio basato su tecniche di apprendimento automatico, in grado di integrare dati eterogenei (estratti sia dalle rappresentazioni tridimensionali sia dalle caratteristiche numeriche) e di ricercare pattern più complessi. L'obiettivo, in questa fase, non è soltanto descrittivo ma anche predittivo: valutare la possibilità di addestrare un modello capace di supportare la classificazione degli aneurismi sulla base delle informazioni disponibili.

La combinazione di un'analisi statistica preliminare e di un approccio basato su modelli di intelligenza artificiale permette di avere una visione più completa del dataset, mettendo in evidenza sia le potenzialità sia i limiti dei diversi metodi applicati.

6.1 Analisi Statistica Esplorativa

Per caratterizzare le differenze tra aneurismi rotti e non rotti è stata condotta un'analisi statistica preliminare, volta a valutare la capacità discriminante delle variabili morfologiche ed emodinamiche considerate. La verifica della distribuzione dei dati mediante test di Shapiro–Wilk ha evidenziato una deviazione dalla normalità per la maggior parte delle variabili, rendendo necessario l'impiego di metodi non parametrici. Per il confronto diretto tra i due gruppi (rotti vs non rotti) è stato pertanto applicato il test di Mann–Whitney U, che non richiede l'assunzione di normalità e consente di confrontare le distribuzioni delle variabili indipendentemente dalla loro forma.

I risultati hanno mostrato differenze statisticamente significative soltanto per alcune variabili emodinamiche.

In particolare:

- *spaMeanTempMeanWSS* ($p = 0.0005$),
- *OSI_dome* ($p = 0.0095$),
- *OSImax_dome* ($p = 0.0137$)
- *NWSS* ($p = 0.0142$).

Questi parametri hanno evidenziato valori significativamente differenti tra aneurismi rotti e non rotti, suggerendo un ruolo potenzialmente discriminante di specifici indici legati allo shear stress e all'oscillazione del flusso. Al contrario, le restanti variabili non hanno raggiunto la significatività statistica.

Successivamente, sono state calcolate correlazioni di *Spearman* tra le variabili morfologiche ed emodinamiche, con l'obiettivo di identificare eventuali associazioni monotone.

Questa analisi è stata condotta separatamente per aneurismi rotti e non rotti, al fine di individuare eventuali pattern distintivi nei due sottogruppi.

L'analisi di correlazione ha permesso di indagare le relazioni monotone tra parametri morfologici ed emodinamici, calcolate separatamente per aneurismi rotti e non rotti. I risultati sono riportati nelle Figura 42Figura 43 per il parametro morfologico MP e nelle Figura 40Figura 41 per esplorare le interazioni caratteristiche geometriche e distribuzioni di flusso. Nei rotti (Figura 41), le correlazioni più rilevanti si osservano per i parametri dimensionali Dmax, Nmax e OstiumArea risultano positivamente associati ad OSI_dome e OSImax_dome ($\rho \approx 0.36-0.48$), mentre mostrano correlazioni negative con shear stress medio (MeanWSS e NWSS, $\rho \approx -0.26/-0.45$).

Questo pattern indica che aneurismi più grandi e con colletto più ampio tendono a sviluppare condizioni di flusso caratterizzate da maggiore oscillazione e shear stress ridotto.

Nei non rotti (Figura 40), sebbene il pattern sia simile, le correlazioni negative con WSS appaiono più marcate (con valori fino a -0.52) e le positive con OSI sono ancora più elevate (fino a $\rho = 0.60$ per Hmax-OSImax_dome).

Nonostante questi valori numericamente più forti, tali condizioni non si traducono automaticamente in rottura, suggerendo che l'interazione morfologia-emodinamica sia necessaria ma non sufficiente per determinare l'evento clinico.

Un'analisi mirata è stata condotta considerando il parametro morfologico MP e la sua relazione con le variabili emodinamiche (Figura 42Figura 43).

Nei casi non rotti, l'MP mostra correlazioni positive moderate con gli indici oscillatori ($\rho = 0.53$ con gli indici oscillatori) e negative con le variabili legate allo shear stress medio e alla velocità. Una tendenza analoga si osserva negli aneurismi rotti, dove l'MP mantiene una

correlazione positiva con OSI ($\rho = 0.46$), pur mostrando una generale riduzione dell'intensità delle correlazioni rispetto ai casi non rotti.

Tale quadro suggerisce che, all'aumentare della complessità morfologica, l'ambiente emodinamico diventi più oscillatorio e caratterizzato da livelli ridotti di WSS, in linea con ipotesi fisiopatologiche secondo cui shear stress basso e oscillante favorisca processi degenerativi della parete aneurismatica.

Nel complesso, le correlazioni osservate risultano in gran parte di entità moderata o bassa, senza evidenziare associazioni tali da consentire una chiara distinzione tra aneurismi rotti e non rotti. Ciò suggerisce che le metodologie statistiche classiche, pur offrendo alcune indicazioni preliminari, non siano sufficienti a cogliere in modo esaustivo la complessità delle interazioni tra morfologia ed emodinamica. Da questo deriva la necessità di ricorrere ad approcci più avanzati, capaci di integrare informazioni eterogenee e di individuare pattern nascosti non immediatamente rilevabili con semplici analisi univariate o correlazionali.

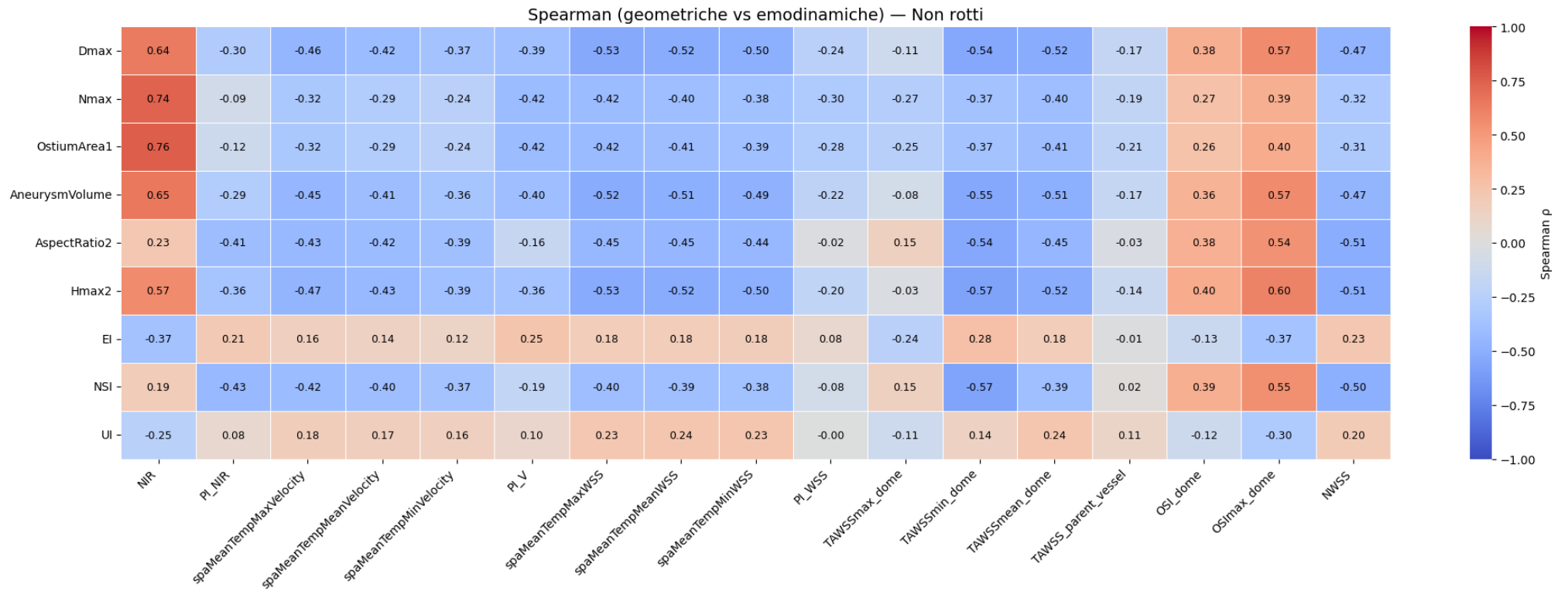


Figura 40 Heatmap delle correlazioni tra parametri geometrici ed emodinamici negli aneurismi non rotti.

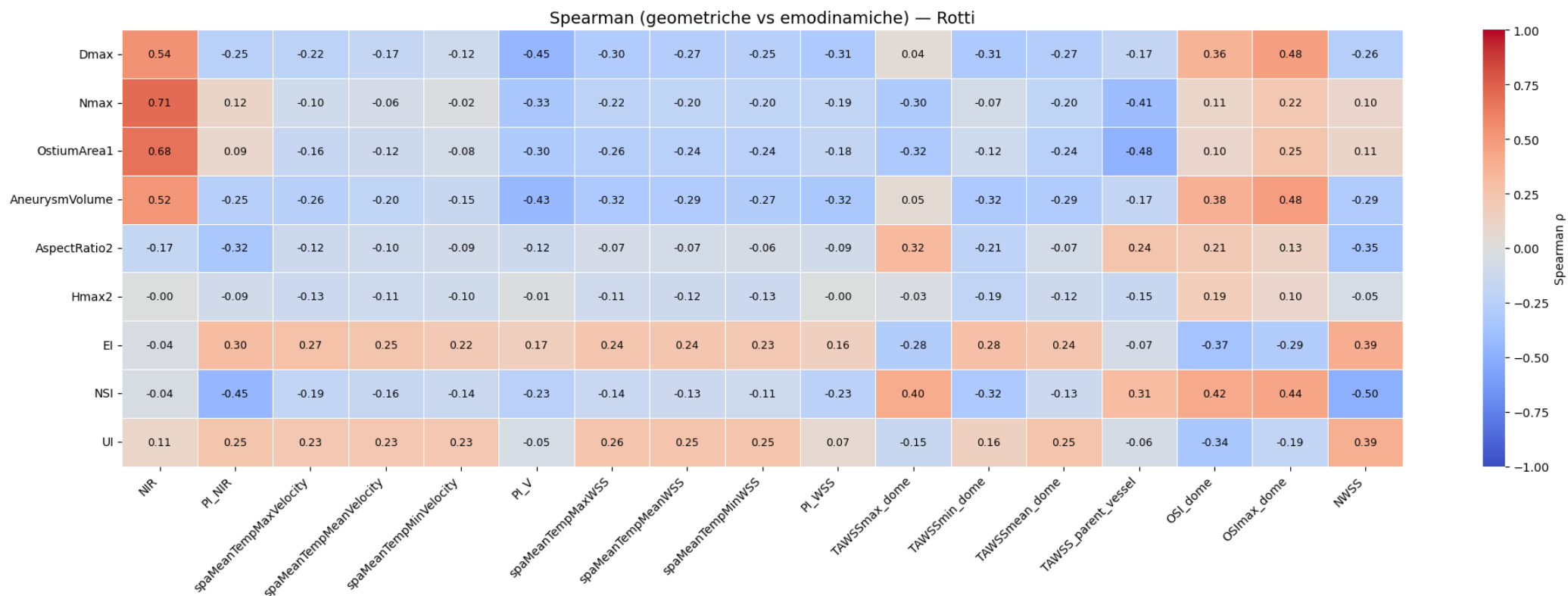


Figura 41. Heatmap delle correlazioni tra parametri geometrici ed emodinamici negli aneurismi rotti.

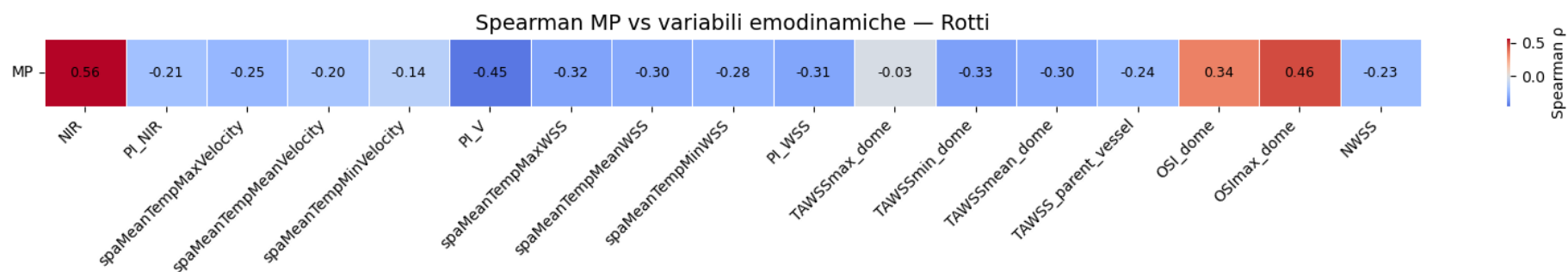


Figura 42 Correlazioni di Spearman tra MP e variabili emodinamiche negli aneurismi rotti.

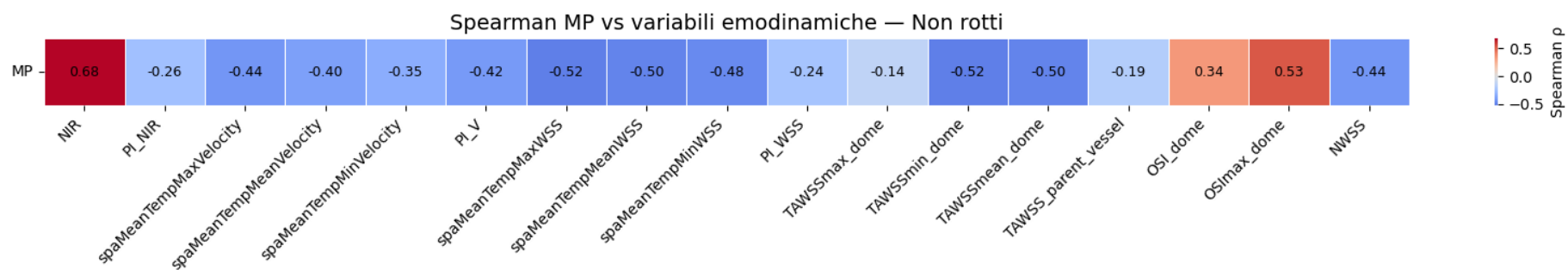


Figura 43 Correlazioni di Spearman tra MP e variabili emodinamiche negli aneurismi non rotti.

6.2 Modello IA per la classificazione di aneurismi intracranici

Per la fase sperimentale descritta in questa sezione il dato è stato gestito in modo differente con l'obiettivo di riuscire ad integrare le informazioni estratte dai file “. stl” e dai dati tabulari (caratteristiche morfologiche ed emodinamiche).

Lo scopo di questo approccio è di addestrare un algoritmo di Intelligenza Artificiale (IA) che sia in grado di estrarre ed integrare in modo coerente e consistente le informazioni sia dalle rappresentazioni 3D in stl con i dati fluidodinamici. Per riuscire a fare ciò, come riportato in letteratura il dataset di partenza (275 samples) deve essere diviso in training, *validation* e *test set*. Difatti, negli approcci basati sull'IA si ha la necessità di addestrare un modello a discriminare le classi di studio imparando dal dataset di addestramento, mantenendo una sufficiente capacità di generalizzazione su dati che non ha mai visto (*validation* e *test set*).

Visto il numero esiguo di dati, una canonica strategia basata su una divisione casuale 80:10:10, poteva introdurre un *bias* legato alla distribuzione dei campioni. Per questa ragione, è stato utilizzato un approccio basato sulla *Stratified 5-fold cross validation*, che permette di dividere il data set in k parti, utilizzando k – 1 per il training e la rimanente parte per il test; nello specifico la variante *Stratified* tiene conto della distribuzione delle etichette mantenendo il rapporto attivi: inattivi (rotti: non-rotti) nello stesso modo come mostrato in Figura 44.

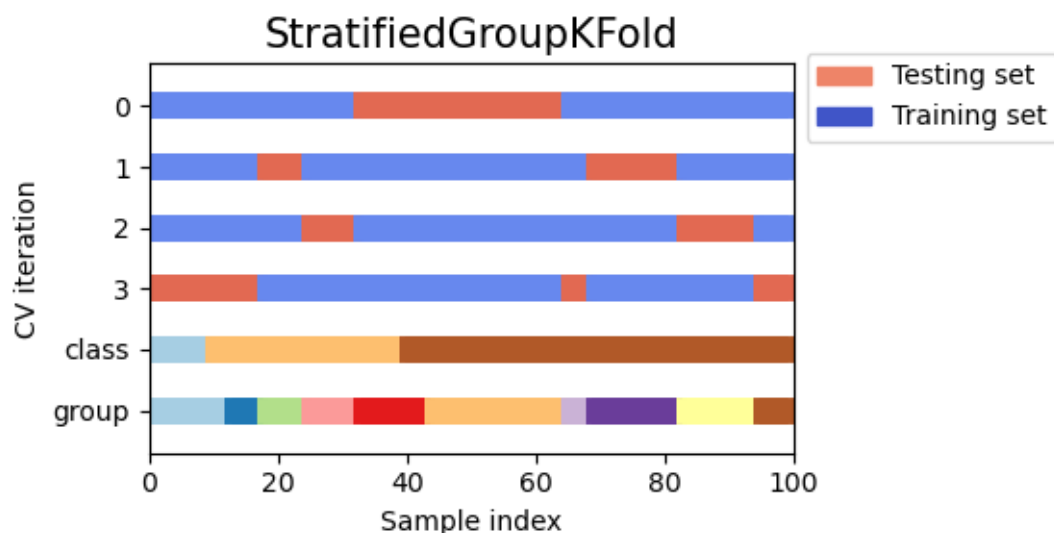


Figura 44 Rappresentazione dello schema di distribuzione della *Stratified K-fold*.

Applicando la seguente procedura sono state ottenute 5 coppie di training e test set con differenti distribuzioni ma che mantenevano coerente il rapporto tra rotti e non-rotti. In aggiunta, per contrastare il basso numero di campioni, non è stato prodotto un *validation set*, ma è stato utilizzato direttamente il test set per le fasi di validazione e test.

Completata la fase di gestione del dato tabulare e della divisione dei campioni la seconda fase del *pre-processing* si è concentrata nell'elaborazione delle rappresentazioni tridimensionali degli aneurismi. Difatti, i modelli tridimensionali dell'arteria, originariamente disponibili in formato mesh (ad esempio file STL), sono stati convertiti in strutture grafiche idonee all'elaborazione mediante reti neurali su grafi.

Ogni Mesh è stata caricata e trasformata in un oggetto di *PyTorch Geometric*, nel quale i vertici della superficie sono stati interpretati come nodi e i lati dei triangoli costituenti le facce della Mesh sono stati utilizzati per definire gli archi. A partire dalle facce triangolari, sono state estratte tutte le connessioni tra coppie di vertici e, successivamente, il grafo è stato reso non orientato, al fine di preservare la bidirezionalità delle relazioni topologiche. Contestualmente, per ciascun campione sono state recuperate sia le etichette cliniche (es. presenza o assenza di aneurisma), sia le feature tabulari addizionali, ottenendo così una rappresentazione integrata che combina informazioni geometriche e descrittive. Questo approccio consente di disporre di un dataset strutturato, composto da grafi etichettati e arricchiti da variabili clinico-numeriche, pronto per l'addestramento della rete neurale profonda.

6.2.1 Architettura Proposta

La rete neurale profonda sviluppata è un'architettura multimodale che integra grafi e dati tabulari con un approccio avanzato per combinare informazioni eterogenee delle mesh STL e dei dati di fluidodinamica in un unico modello predittivo. Per soddisfare queste necessità l'architettura è stata progettata con due rami differenti, uno basato su paradigmi di *Graph Neural Network (GNN)* per estrarre rappresentazioni dai grafi, catturando relazioni topologiche e dipendenze tra nodi e connessioni e l'altro su *Multi-Layer Perceptron (MLP)* ovvero una rete densa che avrà il compito di elaborare i dati tabulari associati, modellando variabili numeriche o categoriali.

Nello specifico per il ramo a grafo è stata costruita una architettura basata su 7 *Graph Convolutional Layer* che utilizzano l'algoritmo di *message passing* per impilare i dati provenienti dai vicini di ciascun nodo nel grafico. Questo processo di aggregazione produce un insieme aggiornato di caratteristiche dei nodi posizionate lungo la dimensione del canale del campione di dati. Più formalmente l'algoritmo utilizza una funzione di messaggio M_t e una funzione di aggiornamento dei vertici U_t , che di solito è implementata come un *Multilayer Perceptron*. Sia M_t che U_t , sono funzioni apprendibili e differenziabili per consentire l'addestramento in una rete neurale.

Dato il passo temporale t il nodo v che raccoglie le feature, l'arco e_{vw} che collega il nodo v e qualsiasi nodo w nell'insieme $N(v)$ dei vicini di v nel grafico G , e gli stati nascosti h_v^t e h_w^t , il nuovo messaggio m_v al passo temporale $t + 1$ viene calcolato come:

$$m_v^{t+1} = \sum_{w \in N(v)} M_t(h_v^t, h_w^t, e_{vw})$$

Il nuovo stato nascosto h_v^{t+1} è quindi calcolato da h_v^t ed il nuovo messaggio m_v^{t+1} usando la funzione di aggiornamento dei pesi come mostrato nell'equazione che segue.

$$h_v^{t+1} = U_t(h_v^t, m_v^{t+1})$$

Il vettore di caratteristiche dei nodi aumentato proveniente dalle operazioni GC confluisce in un livello *Global Average Pooling (GAP)*. Questo passaggio è noto anche come “fase di lettura” e rappresenta un'operazione fondamentale quando si utilizza l'algoritmo di passaggio dei messaggi. Il GAP condensa le informazioni relative a tutti i nodi in un vettore unidimensionale che calcola la media di tutte le caratteristiche dell'intero grafico in una rappresentazione vettoriale compressa e significativa.

Il secondo ramo dell'architettura invece, è formata da MLP che è una rete di tipo *feedforward* costituita da più strati di neuroni artificiali disposti sequenzialmente; nel caso specifico essa è costituita da uno strato di input, uno strato nascosto e uno strato di output. Ciascun livello

esegue una trasformazione lineare seguita da una funzione di attivazione ReLU, consentendo di modellare relazioni complesse e non lineari tra le variabili in ingresso. Formalmente, per un generico strato l -esimo, l'operazione può essere descritta come:

$$h^{(l)} = \sigma(W^{(l)}h^{(l-1)} + b^{(l)})$$

dove $h^{(l-1)}$ rappresenta l'input al layer corrente, $W^{(l)}$ è la matrice dei pesi, $b^{(l)}$ il vettore di bias e $\sigma(\cdot)$ la funzione di attivazione.

L'output di questi due rami viene quindi concatenato, ed utilizzato come input per un blocco di classificazione costituito da 2 layer MLP. Questa concatenazione permette al modello di apprendere congiuntamente sia la struttura del grafo sia le caratteristiche descrittive, migliorando la capacità di generalizzazione, di catturare pattern complessi.

Una schematizzazione dell'architettura è mostrata in Figura 45.

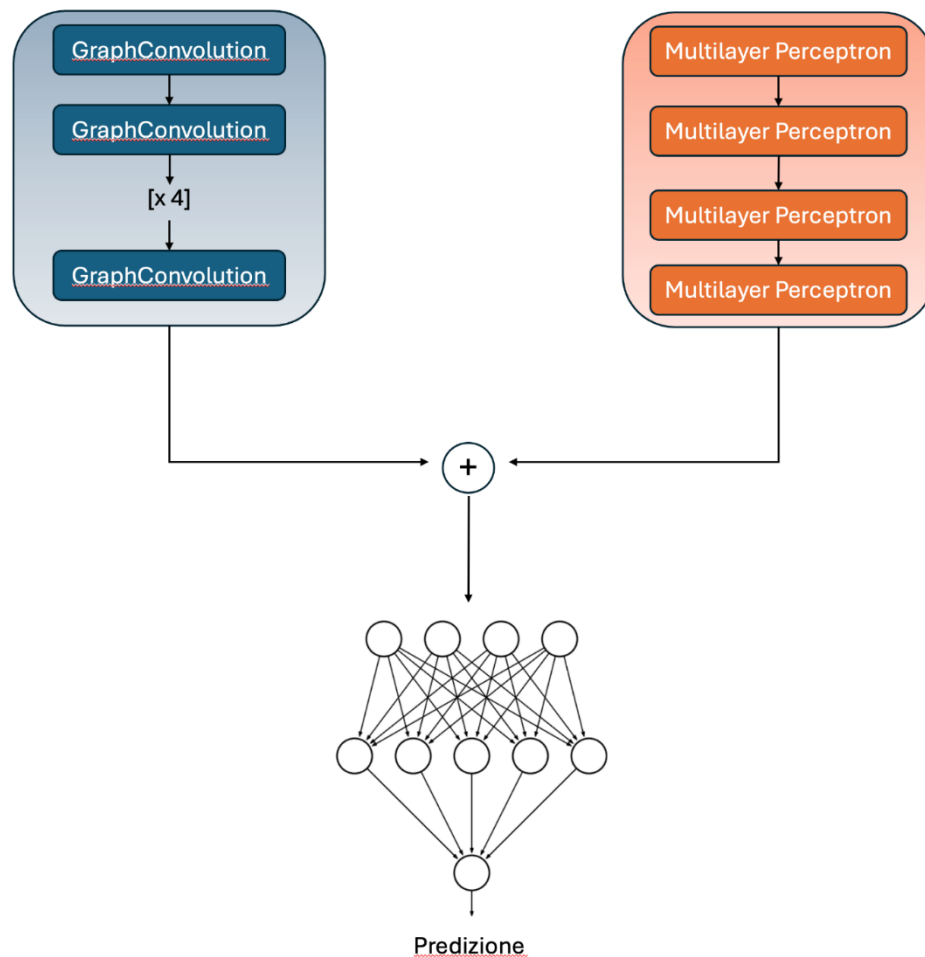


Figura 45 Rappresentazione schematica dell'architettura neurale proposta.

6.2.4 Risultati dell'addestramento

L'architettura descritta nella sezione precedente è stata addestrata e testata su tutti e 5 i *fold* ottenuti dalla *Stratified K-fold*. Per la valutazione sono state utilizzate le metriche più diffuse nel dominio della classificazione quali:

- *Accuracy*, ovvero la percentuale di previsioni corrette sul numero totale di previsioni

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

dove TP sono i veri positivi, TN sono i veri negativi, FP sono i falsi positivi e FN sono i falsi negativi.

- *Balanced Accuracy*, che viene calcolata come segue

$$Balanced Accuracy = \frac{sensitivity + specificity}{2}$$

- *Recall (Sensitivity)* che misura le previsioni TP che sono state rilevate, fornendo una misura descrittiva della capacità discriminante del modello:

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN}$$

- *Specificity* che misura la sensibilità del predittore verso i TN:

$$Specificity = \frac{TN}{TN + FP}$$

- F1-score, ovvero la media armonica di precisione e richiamo, che fornisce un compromesso analitico per set di dati estremamente sbilanciati

$$F_1 = 2 \cdot \frac{Precision \cdot Recall}{Precision + Recall}$$

- *Area Under Curve (AUC)* che descrive la capacità del modello di discriminare tra due classi

$$AUC = \int_0^1 TPR(FPR^{-1}(x)) dx$$

Dove TPR è il *rate* dei TP mentre FPR è il *rate* degli FP.

I risultati ottenuti con la migliore configurazione del modello sono riportati in Tabella 3 e riportano i valori, per ognuna delle metriche, ottenuti per ogni *fold*. Nell'ultima riga è riportata la media.

Tabella 3. Risultati ottenuti dall'architettura.

Fold	Accuracy	Bal. Acc.	Recall	Specificity	F1-score	AUC
1	0.6750	0.6964	0.7500	0.6429	0.5806	0.7887
2	0.6000	0.5952	0.5833	0.6071	0.4667	0.6577
3	0.6750	0.6964	0.7500	0.6429	0.5806	0.6875
4	0.6750	0.6012	0.4167	0.7857	0.4348	0.6667
5	0.6250	0.6003	0.5455	0.6552	0.4444	0.6614
Average	0.6500	0.6379	0.6091	0.6667	0.5014	0.6924

Come si può osservare, i risultati non sono ottimali, con valori medi di *Accuracy* pari a 0.65, *Balanced Accuracy* di 0.64 e F1-score di 0.50. Tali valori indicano che il modello riesce a discriminare le classi solo moderatamente bene.

In generale, per problemi di classificazione binaria, si considerano accettabili prestazioni con *Accuracy* e AUC superiori a 0.75–0.80, mentre un F1-score inferiore a 0.6 evidenzia difficoltà nel bilanciare *precision* e *recall*. Tuttavia, in ambito medico, dove i dataset reali sono spesso caratterizzati da dimensioni ridotte, rumore nei dati e sbilanciamento tra le classi, valori di *Accuracy* e AUC intorno a 0.65–0.70 possono risultare comunque soddisfacenti, soprattutto se accompagnati da una buona stabilità tra i diversi *fold*.

Le prestazioni ottenute appaiono dunque inferiori alle attese per un modello altamente generalizzante, ma la limitata disponibilità di campioni di training e test ne rappresenta una plausibile causa. Inoltre, la consistenza dei risultati e la capacità del modello di mantenere un equilibrio tra *True Positive* e *True Negative*, come mostrato dalle matrici di confusione in Figura 46, confermano la robustezza e l'affidabilità complessiva della strategia proposta, nonostante le performance assolute moderate.

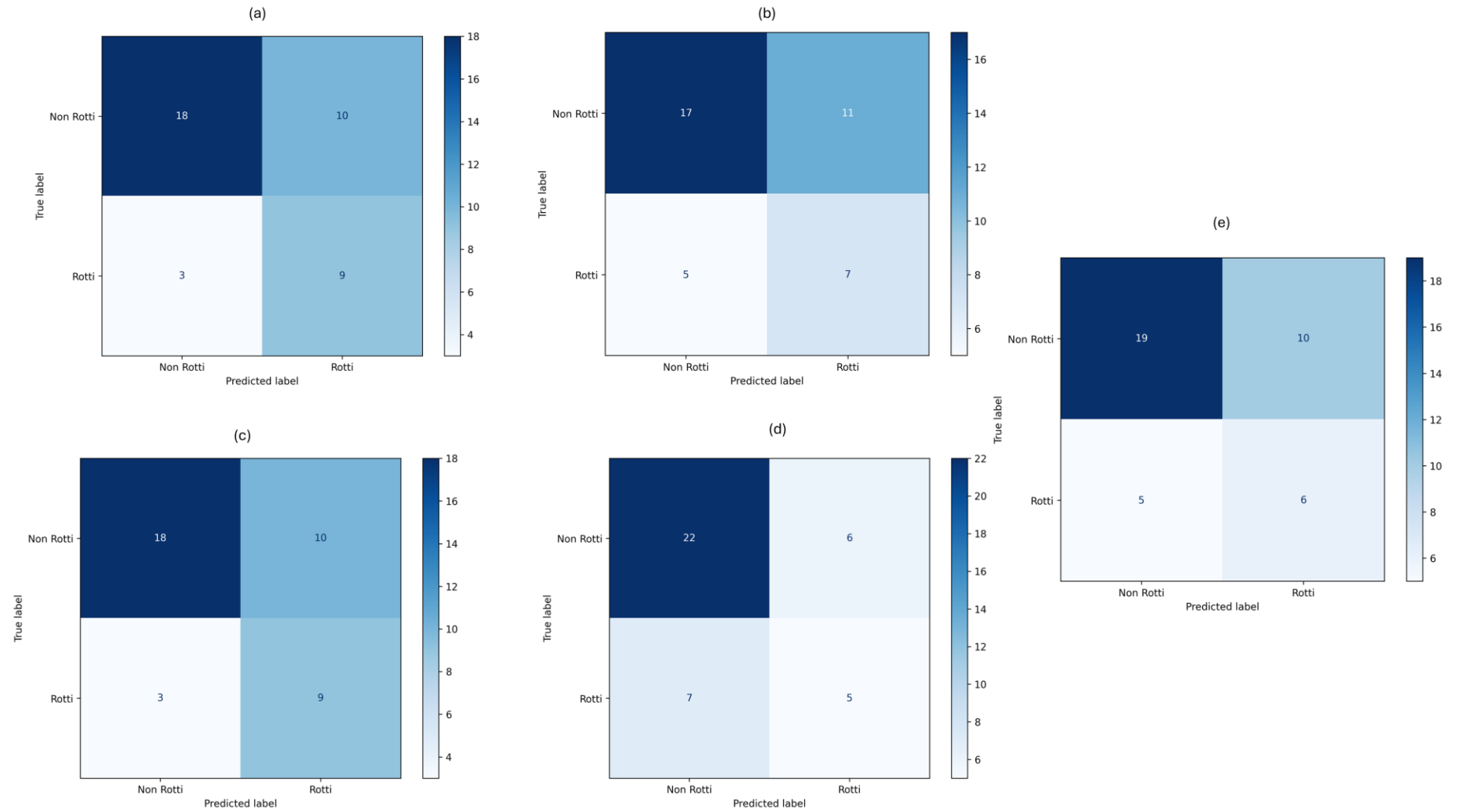


Figura 46 Matrici di confusione ottenute per ognuno dei fold. (a) Fold-1, (b) Fold-2, (c) Fold-3, (d) Fold-4, (e) Fold-5

7. Conclusioni

I recenti progressi dell'imaging vascolare intracranico hanno aumentato l'individuazione di aneurismi cerebrali non rotti, sollevando il problema clinico di decidere quando intervenire, valutando il rapporto rischio-beneficio tra trattamento e potenziale rottura.

La difficoltà nel prevederne il rischio di rottura deriva dalla grande eterogeneità morfologica e biologica della patologia e dall'assenza di strumenti quantitativi universalmente validati. Nella pratica clinica, la decisione terapeutica si basa ancora in larga parte sull'esperienza del medico o su score statistici che considerano solo una parte della complessità del fenomeno. La dimensione dell'aneurisma, pur rappresentando un fattore di rilievo, si è dimostrata insufficiente come unico predittore. Per questo motivo, la ricerca scientifica ha proposto numerosi parametri morfologici ed emodinamici potenzialmente correlati al rischio di rottura, ma i risultati riportati in letteratura si sono rivelati eterogenei e non sempre riproducibili.

Ad oggi, non esistono descrittori morfologici o indici emodinamici validati e universalmente accettati per una stratificazione del rischio di rottura.

Il presente studio si inserisce in questa prospettiva proponendo un approccio integrato alla valutazione del rischio di rottura aneurismatica, basato sulla combinazione di informazioni morfologiche ed emodinamiche e focalizzato sugli aneurismi della biforcazione dell'arteria cerebrale media. La scelta di una singola sede anatomica ha permesso di ridurre la variabilità legata alle diverse geometrie vascolari e ai differenti pattern di flusso.

È stato sviluppato un nuovo parametro morfologico, concepito per integrare in un'unica misura la forma e le dimensioni dell'aneurisma. Il parametro, facilmente calcolabile a partire da immagini angiografiche standard, consente di caratterizzare anche le proprietà geometriche del colletto, fornendo così una descrizione volumetrica complessiva della morfologia aneurismatica. Il confronto con il punteggio PHASES, condotto su un sottocampione rappresentativo, ha evidenziato risultati promettenti, con una concordanza di circa l'85% rispetto al giudizio clinico consensuale, a fronte di un valore del 53% ottenuto dal PHASES. Questo risultato suggerisce che una descrizione morfologica più completa e multidimensionale possa effettivamente catturare meglio la vulnerabilità strutturale degli aneurismi. Tuttavia, è fondamentale sottolineare che questo confronto è stato eseguito su un campione numericamente limitato e richiede una validazione prospettica su coorti indipendenti e basata su valutazioni cliniche più estese, prima di poter trarre conclusioni definitive.

Parallelamente, è stato implementato un prototipo di rete di segmentazione automatica basata su architettura 3D U-Net, addestrata su immagini CTA. Il modello ha raggiunto un *Dice coefficient* pari a 0.75, un risultato che si colloca nel range di performance riportate in letteratura per compiti analoghi. La Precision, leggermente inferiore (~0.65–0.70), riflette una tendenza alla sovra-segmentazione, con possibile inclusione di strutture vascolari adiacenti o piccoli artefatti. Questo comportamento, pur risultando accettabile in ambito clinico, evidenzia margini di miglioramento in termini di specificità e definizione dei contorni aneurismatici. L'automazione di questa fase della pipeline rappresenta un avanzamento metodologico significativo. La segmentazione manuale richiede infatti competenze specifiche, è estremamente dispendiosa in termini di tempo (30–60 minuti per singolo caso) ed inoltre è soggetta a elevata variabilità inter-operatore. Un sistema automatizzato affidabile consentirebbe di ridurre drasticamente i tempi di elaborazione e rendere possibile l'analisi sistematica di casistiche ampie, oggi difficilmente gestibili con metodologie manuali. Il risultato ottenuto conferma la possibilità di automatizzare una fase tradizionalmente complessa del workflow, migliorando l'efficienza complessiva e ponendo le basi per future implementazioni cliniche.

Particolare attenzione è stata dedicata alla definizione delle simulazioni fluidodinamiche, impostate per riprodurre condizioni quanto più possibile fisiologiche e fornire risultati il più possibile coerenti con la realtà emodinamica intracranica. A differenza di molti studi precedenti che adottano semplificazioni significative, il sangue è stato modellato come fluido non newtoniano secondo la legge costitutiva di Carreau–Yasuda, tenendo conto del comportamento *shear-thinning* tipico delle regioni di flusso lento. Il profilo di velocità in ingresso è stato derivato da dati Doppler reali relativi all'arteria cerebrale media e sviluppato in un condotto preliminare per garantire un profilo radiale pienamente sviluppato evitando così l'imposizione arbitraria di profili piatti che possono alterare significativamente i campi di velocità intra-aneurismatici. Le condizioni di uscita sono state gestite mediante flow-splitting basato sull'area delle sezioni distali, approccio che, pur rimanendo un'approssimazione, risulta fisiologicamente più coerente rispetto alla semplice imposizione di pressione costante a tutti gli outlet.

Le simulazioni sono state condotte sia in regime stazionario (*steady state*), per ottenere una stima efficiente dei parametri emodinamici medi e ridurre il costo computazionale, sia in regime pulsatile (*transient*), al fine di accedere a variabili tempo-dipendenti come l'*Oscillatory Shear Index* (OSI) e il *Pulsatility Index* (PI), non valutabili in *steady-state*.

I risultati ottenuti hanno evidenziato che, pur rappresentando una semplificazione rispetto alla reale natura pulsatile del flusso sanguigno, le simulazioni stazionarie forniscono valori

medi dei principali indici emodinamici (WSS) comparabili a quelli ottenuti in regime pulsatile. Tale coerenza, suggerisce che, in funzione degli obiettivi dell'analisi, il regime stazionario possa costituire una valida alternativa per la caratterizzazione media del campo di flusso, garantendo un notevole risparmio computazionale.

Le simulazioni *transient* rimangono tuttavia indispensabili quando si vogliano indagare fenomeni dinamici o oscillatori, come le variazioni di shear stress durante il ciclo cardiaco o l'identificazione di regioni soggette a flusso disturbato, che potrebbero avere un ruolo nei processi di rimodellamento parietale e nei meccanismi di instabilità aneurismatica.

L'analisi statistica condotta per individuare possibili pattern distintivi tra aneurismi rotti e non rotti ha evidenziato differenze significative per alcuni parametri emodinamici. In particolare, il WSS medio ($p = 0.0005$), l'OSI ($p = 0.0095$) e il NWSS ($p = 0.0142$) hanno mostrato distribuzioni significativamente differenti tra i due gruppi, coerenti con l'ipotesi di un ruolo delle sollecitazioni parietali e dell'oscillazione del flusso nei meccanismi patogenetici. L'analisi correlazionale ha inoltre evidenziato pattern interessanti: negli aneurismi rotti, i parametri dimensionali (diametro massimo, area dell'ostio) sono risultati positivamente correlati con gli indici oscillatori (OSI) e negativamente correlati con il WSS medio, suggerendo che aneurismi più grandi con colletto ampio tendono a sviluppare condizioni di flusso caratterizzate da maggiore oscillazione e shear stress ridotto. Questo quadro è coerente con l'ipotesi fisiopatologica secondo cui WSS basso e oscillante favorisca processi degenerativi della parete attraverso meccanismi infiammatori e di rimodellamento. Tuttavia, è importante notare che pattern simili sono stati osservati anche negli aneurismi non rotti, indicando che queste condizioni emodinamiche, pur necessarie, non sono sufficienti a determinare la rottura.

Un ulteriore contributo del lavoro è rappresentato dallo sviluppo di un modello di intelligenza artificiale multimodale, concepito per integrare in modo sinergico informazioni geometriche tridimensionali e dati numerici. L'architettura neurale sviluppata combina una componente basata su *Graph Neural Networks* (GNN) per l'elaborazione delle ricostruzioni 3D con una rete di tipo *Multi-Layer Perceptron* (MLP) dedicata ai dati tabulari, costituendo un tentativo concreto di superare i limiti dell'analisi statistica tradizionale, spesso inadeguata nel catturare relazioni complesse e non lineari in spazi ad alta dimensionalità.

Il modello è stato addestrato utilizzando una strategia di *stratified 5-fold cross-validation*, che ha permesso di massimizzare l'utilizzo del dataset mantenendo costante la distribuzione delle classi e riducendo il rischio di *overfitting*.

I risultati ottenuti, pur in un contesto di dataset numericamente limitato, hanno evidenziato la fattibilità tecnica dell'approccio proposto. L'accuratezza media si è attestata intorno al

65%, la *balanced accuracy* al 64% e l'area sotto la curva ROC (AUC) a 0.69. Sebbene tali valori non raggiungano livelli di eccellenza clinica, la loro consistenza tra i diversi *fold* di validazione conferma la robustezza metodologica del modello e la stabilità delle sue prestazioni. Le matrici di confusione hanno inoltre mostrato un bilanciamento accettabile tra sensibilità e specificità, evitando bias marcati verso una delle due classi. In questo contesto, l'AUC prossima a 0.70 assume un significato rilevante, indicando una capacità discriminante superiore al caso e sufficiente a dimostrare il potenziale predittivo dell'approccio multimodale.

Nel complesso, questi risultati confermano la fattibilità tecnica dell'approccio integrato ma evidenziano anche i limiti imposti dalla dimensione del dataset. I modelli di deep learning complessi richiedono tipicamente migliaia di campioni per raggiungere prestazioni elevate e capacità di generalizzazione robusta. Il dataset disponibile, pur quantitativamente rilevante rispetto ad altri studi sugli aneurismi cerebrali, rimane insufficiente per un addestramento pienamente ottimizzato.

I risultati complessivi di questo lavoro dimostrano che l'integrazione sistematica di analisi morfologica tridimensionale avanzata, simulazioni CFD fisiologicamente coerenti e tecniche di machine learning costituisce una strategia promettente e tecnicamente realizzabile per affrontare il problema della stratificazione del rischio aneurismatico.

Le evidenze emerse permettono di trarre alcune conclusioni generali:

- La sola morfologia non è sufficiente a descrivere il rischio di rottura aneurismatica, ma parametri che integrano forma, dimensioni e caratteristiche del colletto (come l'MP proposto) possono fornire una rappresentazione più completa e clinicamente significativa.
- L'automazione della segmentazione, oltre a risultare tecnicamente fattibile, potrebbe rappresentare un elemento chiave per la standardizzazione della pipeline di analisi, riducendo la variabilità nella ricostruzione geometrica e migliorando la riproducibilità dei risultati.
- L'emodinamica svolge un ruolo cruciale, con WSS e OSI che si confermano parametri discriminanti; tuttavia, la loro affidabilità dipende fortemente dalla qualità delle simulazioni e dall'accuratezza delle condizioni al contorno fisiologiche.

- L'intelligenza artificiale rappresenta un potente strumento integrativo, capace di gestire informazioni eterogenee provenienti da geometrie 3D e dati numerici, ma la sua efficacia dipende dalla disponibilità di dataset ampi e bilanciati.

Nonostante le limitazioni riconosciute, le prestazioni ottenute evidenziano la coerenza metodologica dell'approccio proposto e rappresentano un passo verso l'integrazione di strumenti quantitativi e riproducibili nella pratica clinica, a supporto delle decisioni terapeutiche e di una valutazione del rischio aneurismatico specifica per il paziente.

8. Sviluppi Futuri

Gli sviluppi futuri dovranno concentrarsi sull'ampliamento e sull'arricchimento del dataset, includendo casistiche multicentriche e prospettiche che comprendano acquisizioni longitudinali dello stesso aneurisma in fase per- e post-rottura. Questo consentirebbe di validare in modo più solido i parametri morfologici ed emodinamici proposti, migliorando la rappresentatività statistica e riducendo i bias legati alla natura retrospettiva dei dati. Tuttavia, la raccolta di una casistica di questo tipo risulta estremamente complessa poiché il follow-up longitudinale di aneurismi non rotti è raro, sia per la frequente natura asintomatica della patologia, che ne limita l'identificazione precoce, sia perché una volta diagnosticati molti aneurismi vengono trattati preventivamente, rendendo difficilmente disponibile un confronto per- e post-rottura sullo stesso soggetto.

Parallelamente, l'estensione dello studio ad altre sedi anatomiche oltre la biforcazione della MCA permetterebbe di verificare la trasferibilità dei risultati e di analizzare le specificità emodinamiche associate alle diverse regioni vascolari. Un ulteriore passo in avanti riguarda la standardizzazione e l'automazione del processo di segmentazione e ricostruzione geometrica, che rappresentano una fase importante per garantire la qualità dei modelli tridimensionali.

L'adozione di procedure uniformi, validate e riproducibili ridurrebbe la variabilità inter-operatore, aumentando l'affidabilità complessiva del workflow e favorendo la comparabilità dei risultati tra studi diversi.

Dal punto di vista numerico, l'attuale ipotesi di parete rigida rappresenta una semplificazione necessaria ma non del tutto realistica, in quanto non tiene conto della risposta meccanica del tessuto vascolare alle sollecitazioni emodinamiche. In prospettiva, l'integrazione di modelli di interazione fluido-struttura (FSI) costituirebbe un avanzamento significativo, consentendo

di descrivere in modo più accurato il comportamento dinamico della parete aneurismatica. Tuttavia, la mancanza di un consenso condiviso sul modello costitutivo più appropriato e sull'effettiva stima dello spessore parietale paziente-specifico rappresenta un aspetto tuttora oggetto di ricerca. Allo stesso modo, l'introduzione di condizioni al contorno *patient-specific*, basate su misurazioni cliniche dirette di portate e pressioni distali, permetterebbe di ottenere una rappresentazione ancora più fedele delle condizioni fisiologiche e di affinare la predittività dei modelli CFD.

Infine, il perfezionamento dei modelli di intelligenza artificiale dovrà orientarsi verso architetture più robuste, interpretabili e multimodali, in grado di integrare in modo coerente informazioni cliniche, morfologiche ed emodinamiche. Questo approccio potrà migliorare la capacità predittiva e la trasferibilità dei modelli in ambito clinico, rendendoli strumenti sempre più efficaci a supporto della valutazione del rischio di rottura aneurismatica e del processo decisionale terapeutico.

Bibliografia

1. Greving, J.P., Wermer, M.J.H., Brown, R.D., Morita, A., Juvela, S., Yonekura, M., Ishibashi, T., Torner, J.C., Nakayama, T., Rinkel, G.J.E., Algra, A.: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 13, 59–66 (2014). [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1).
2. Pagiola, I., Mihalea, C., Caroff, J., Ikka, L., Chalumeau, V., Iacobucci, M., Ozanne, A., Gallas, S., Marques, M., Nalli, D., Carrete, H., Caldas, J.G., Frudit, M.E., Moret, J., Spelle, L.: The PHASES score: To treat or not to treat? Retrospective evaluation of the risk of rupture of intracranial aneurysms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neuroradiol.* 47, 349–352 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.06.003>.
3. Zhu, F., Darsaut, T.E., Raymond, J.: Understanding prognostic models: The example of the PHASES score for unruptured intracranial aneurysms. *Neurochirurgie.* 71, 101666 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2025.101666>.
4. D’Souza, S.: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. 27, (2015).
5. Schena, M., Testa, F., Bozzetto, M., Remuzzi, A., Lanterna, L.A.A., Lanzarone, E.: A CFD-based framework to evaluate surgical alternatives in cerebral aneurysms. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng. Imaging Vis.* 12, 2325351 (2024). <https://doi.org/10.1080/21681163.2024.2325351>.
6. Valen-Sendstad, K., Mardal, K.-A., Steinman, D.A.: High-resolution CFD detects high-frequency velocity fluctuations in bifurcation, but not sidewall, aneurysms. *J. Biomech.* 46, 402–407 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2012.10.042>.
7. Chen, R., Mo, X., Chen, Z., Feng, P., Li, H.: An Integrated Model Combining Machine Learning and Deep Learning Algorithms for Classification of Rupture Status of IAs. *Front. Neurol.* 13, 868395 (2022). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.868395>.
8. Zhou, J., Xia, N., Li, Q., Zheng, K., Jia, X., Wang, H., Zhao, B., Liu, J., Yang, Y., Chen, Y.: Predicting the rupture status of small middle cerebral artery aneurysms using random forest modeling. *Front. Neurol.* 13, 921404 (2022). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.921404>.
9. Hsu, W.-C., Meuschke, M., Frangi, A.F., Preim, B., Lawonn, K.: A survey of intracranial aneurysm detection and segmentation. *Med. Image Anal.* 101, 103493 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.media.2025.103493>.

10. Qiu, Y., Jiang, L., Peng, S., Zhu, J., Zhang, X., Xu, R.: Combining Machine-Measured Morphometric, Geometric, and Hemodynamic Factors to Predict the Risk of Aneurysm Rupture at the Middle Cerebral Artery Bifurcation. *World Neurosurg.* 185, e484–e490 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.02.059>.
11. Rayz, V.L., Cohen-Gadol, A.A.: Hemodynamics of Cerebral Aneurysms: Connecting Medical Imaging and Biomechanical Analysis. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 22, 231–256 (2020). <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-092419-061429>.
12. Yang, J., Xie, M., Hu, C., Alwalid, O., Xu, Y., Liu, J., Jin, T., Li, C., Tu, D., Liu, X., Zhang, C., Li, C., Long, X.: Deep Learning for Detecting Cerebral Aneurysms with CT Angiography. *Radiology.* 298, 155–163 (2021). <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192154>.
13. Duan, G., Lv, N., Yin, J., Xu, J., Hong, B., Xu, Y., Liu, J., Huang, Q.: Morphological and hemodynamic analysis of posterior communicating artery aneurysms prone to rupture: a matched case–control study. *J. NeuroInterventional Surg.* 8, 47–51 (2016). <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011450>.
14. Wei, H., Tian, Q., Yao, K., Wang, J., He, P., Guo, Y., Han, W., Gao, W., Li, M.: Different Hemodynamic Characteristics and Resulting in Different Risks of Rupture Between Wide-Neck and Narrow-Neck Aneurysms. *Front. Neurol.* 13, 868652 (2022). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.868652>.
15. Huang, F., Janiga, G., Berg, P., Hosseini, S.A.: On flow fluctuations in ruptured and unruptured intracranial aneurysms: resolved numerical study. *Sci. Rep.* 14, 19658 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-70340-7>.
16. Perrone, R.D., Malek, A.M., Watnick, T.: Vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 11, 589–598 (2015). <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.128>.
17. Esposito, G., Regli, L., Cenzato, M., Kaku, Y., Tanaka, M., Tsukahara, T. eds: Trends in Cerebrovascular Surgery and Interventions. Springer International Publishing, Cham (2021). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-63453-7>.
18. Etminan, N., Brown, R.D., Beseoglu, K., Juvela, S., Raymond, J., Morita, A., Torner, J.C., Derdeyn, C.P., Raabe, A., Mocco, J., Korja, M., Abdulazim, A., Amin-Hanjani, S., Al-Shahi Salman, R., Barrow, D.L., Bederson, J., Bonafe, A., Dumont, A.S., Fiorella, D.J., Gruber, A., Hankey, G.J., Hasan, D.M., Hoh, B.L., Jabbour, P., Kasuya, H., Kelly, M.E., Kirkpatrick, P.J., Knuckey, N., Koivisto, T., Krings, T., Lawton, M.T., Marotta, T.R., Mayer, S.A., Mee, E., Pereira, V.M., Molyneux, A., Morgan, M.K., Mori, K., Murayama, Y., Nagahiro, S., Nakayama, N., Niemelä, M., Ogilvy, C.S.,

- Pierot, L., Rabinstein, A.A., Roos, Y.B.W.E.M., Rinne, J., Rosenwasser, R.H., Ronkainen, A., Schaller, K., Seifert, V., Solomon, R.A., Spears, J., Steiger, H.-J., Vergouwen, M.D.I., Wanke, I., Wermer, M.J.H., Wong, G.K.C., Wong, J.H., Zipfel, G.J., Connolly, E.S., Steinmetz, H., Lanzino, G., Pasqualin, A., Rüfenacht, D., Vajkoczy, P., McDougall, C., Hänggi, D., LeRoux, P., Rinkel, G.J.E., Macdonald, R.L.: The unruptured intracranial aneurysm treatment score: A multidisciplinary consensus. *Neurology*. 85, 881–889 (2015). <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001891>.
19. Sanchez, S., Miller, J.M., Samaniego, E.A.: Clinical Scales in Aneurysm Rupture Prediction. *Stroke Vasc. Interv. Neurol.* 4, e000625 (2024). <https://doi.org/10.1161/SVIN.123.000625>.
 20. Cirello, A., Ingrassia, T., Nigrelli, V., Ricotta, V., Tantillo, M.: Fluid Dynamic and Morphological Investigation of Middle Cerebral Artery Bifurcation Aneurysm for Rupture Risk Evaluation. In: Di Stefano, P., Gherardini, F., Nigrelli, V., Rizzi, C., Sequenzia, G., and Tumino, D. (eds.) *Design Tools and Methods in Industrial Engineering IV*. pp. 106–116. Springer Nature Switzerland, Cham (2025). https://doi.org/10.1007/978-3-031-76594-0_13.
 21. Le, K., Heskett, C., De Stefano, F.A., Fry, L., Lei, C., Dharia, A., Brake, A., Chatley, K., Peterson, J., Ebersole, K.: An Analysis of Landmark Articles Regarding Aneurysms of the Middle Cerebral Artery. *World Neurosurg.* 171, 72–83 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.11.135>.
 22. Gao, B.-L., Hao, H., Hao, W., Ren, C.-F., Yang, L., Han, Y.: Cerebral aneurysms at major arterial bifurcations are associated with the arterial branch forming a smaller angle with the parent artery. *Sci. Rep.* 12, 5106 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09000-7>.
 23. Shimizu, K., Kataoka, H., Imai, H., Miyata, T., Okada, A., Sakai, N., Chin, M., Iwasaki, K., Hatano, T., Imamura, H., Ishibashi, R., Goto, M., Koyanagi, M., Aoki, T., Miyamoto, S.: The bifurcation angle is associated with the progression of saccular aneurysms. *Sci. Rep.* 12, 7409 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11160-5>.
 24. Geers, A.J., Morales, H.G., Larrabide, I., Butakoff, C., Bijlenga, P., Frangi, A.F.: Wall shear stress at the initiation site of cerebral aneurysms. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 16, 97–115 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10237-016-0804-3>.
 25. Berg, P., Stucht, D., Janiga, G., Beuing, O., Speck, O., Thévenin, D.: Cerebral Blood Flow in a Healthy Circle of Willis and Two Intracranial Aneurysms: Computational

- Fluid Dynamics Versus Four-Dimensional Phase-Contrast Magnetic Resonance Imaging. *J. Biomech. Eng.* 136, 041003 (2014). <https://doi.org/10.1115/1.4026108>.
26. Voß, S., Niemann, U., Saalfeld, S., Janiga, G., Berg, P.: Impact of workflow variability on image-based intracranial aneurysm hemodynamics. *Comput. Biol. Med.* 190, 110018 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2025.110018>.
 27. Korte, J., Klopp, E.S., Berg, P.: Multi-Dimensional Modeling of Cerebral Hemodynamics: A Systematic Review. *Bioengineering.* 11, 72 (2024). <https://doi.org/10.3390/bioengineering11010072>.
 28. Zhu, G., Luo, X., Yang, T., Cai, L., Yeo, J.H., Yan, G., Yang, J.: Deep learning-based recognition and segmentation of intracranial aneurysms under small sample size. *Front. Physiol.* 13, 1084202 (2022). <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1084202>.
 29. Din, M., Agarwal, S., Grzeda, M., Wood, D.A., Modat, M., Booth, T.C.: Detection of cerebral aneurysms using artificial intelligence: a systematic review and meta-analysis. *J. NeuroInterventional Surg.* 15, 262–271 (2023). <https://doi.org/10.1136/jnis-2022-019456>.
 30. Pennig, L., Hoyer, U.C.I., Krauskopf, A., Shahzad, R., Jünger, S.T., Thiele, F., Laukamp, K.R., Grunz, J.-P., Perkuhn, M., Schlamann, M., Kabbasch, C., Borggrefe, J., Goertz, L.: Deep learning assistance increases the detection sensitivity of radiologists for secondary intracranial aneurysms in subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 63, 1985–1994 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02697-9>.
 31. Miki, S., Hayashi, N., Masutani, Y., Nomura, Y., Yoshikawa, T., Hanaoka, S., Nemoto, M., Ohtomo, K.: Computer-Assisted Detection of Cerebral Aneurysms in MR Angiography in a Routine Image-Reading Environment: Effects on Diagnosis by Radiologists. *Am. J. Neuroradiol.* 37, 1038–1043 (2016). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4671>.
 32. Maramkandam, E.B., Kannan, A., Valeti, C., Manjunath, N., Panneerselvam, N.K., Alagan, A.K., Panchal, P.M., Kannath, S.K., Darshan, H.R., Nekkanti, R.K., Akade, B., Vilanilam, G.C., Nair, P., Divakar, G., Ahmed, M., Sudhir, B.J., Patnaik, B.S.V.: Review of CFD Based Simulations to Study the Hemodynamics of Cerebral Aneurysms. *J. Indian Inst. Sci.* 104, 77–110 (2024). <https://doi.org/10.1007/s41745-024-00431-x>.
 33. Zhu, G., Luo, X., Yang, T., Cai, L., Yeo, J.H., Yan, G., Yang, J.: Deep learning-based recognition and segmentation of intracranial aneurysms under small sample size. *Front. Physiol.* 13, 1084202 (2022). <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1084202>.

34. Lindgren, A.E., Koivisto, T., Björkman, J., Von Und Zu Fraunberg, M., Helin, K., Jääskeläinen, J.E., Frösen, J.: Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke*. 47, 1219–1226 (2016). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012404>.
35. Dhar, S., Tremmel, M., Mocco, J., Kim, M., Yamamoto, J., Siddiqui, A.H., Hopkins, L.N., Meng, H.: MORPHOLOGY PARAMETERS FOR INTRACRANIAL ANEURYSM RUPTURE RISK ASSESSMENT. *Neurosurgery*. 63, 185–197 (2008). <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000316847.64140.81>.
36. Raghavan, M.L., Ma, B., Harbaugh, R.E.: Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J. Neurosurg.* 102, 355–362 (2005). <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.2.0355>.
37. Kleinloog, R., De Mul, N., Verweij, B.H., Post, J.A., Rinkel, G.J.E., Ruigrok, Y.M.: Risk Factors for Intracranial Aneurysm Rupture: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 82, 431–440 (2018). <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx238>.
38. Feng, J., Tang, Y., You, W., Jiang, Y., Xu, Z., Zhao, Y., Liu, X., Lv, J., Liu, P., Wei, H., Mossa-Basha, M., Li, Y., Wang, Y., Zhu, C.: Risk analysis of intracranial aneurysm rupture based on the arterial segment of origin. *Front. Neurol.* 15, 1339144 (2024). <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1339144>.
39. Zhou, G., Zhu, Y., Yin, Y., Su, M., Li, M.: Association of wall shear stress with intracranial aneurysm rupture: systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 7, 5331 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05886-w>.
40. Johnson, M.D., Palmisciano, P., Yamani, A.S., Hoz, S.S., Prestigiacomo, C.J.: A Systematic Review and Meta-Analysis of 3-Dimensional Morphometric Parameters for Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg.* 183, 214-226.e5 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.12.131>.
41. Ujiie, H., Tachi, H., Hiramatsu, O., Hazel, A.L., Matsumoto, T., Ogasawara, Y., Nakajima, H., Hori, T., Takakura, K., Kajiya, F.: Effects of Size and Shape (Aspect Ratio) on the Hemodynamics of Saccular Aneurysms: A Possible Index for Surgical Treatment of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*. 45, 119–130 (1999). <https://doi.org/10.1097/00006123-199907000-00028>.
42. Xiang, J., Tutino, V.M., Snyder, K.V., Meng, H.: CFD: Computational Fluid Dynamics or Confounding Factor Dissemination? The Role of Hemodynamics in Intracranial Aneurysm Rupture Risk Assessment. *Am. J. Neuroradiol.* 35, 1849–1857 (2014). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3710>.
43. Juchler, N., Schilling, S., Bijlenga, P., Kurtcuoglu, V., Hirsch, S.: Shape Trumps Size: Image-Based Morphological Analysis Reveals That the 3D Shape Discriminates

- Intracranial Aneurysm Disease Status Better Than Aneurysm Size. *Front. Neurol.* 13, 809391 (2022). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.809391>.
44. Salimi Ashkezari, S.F., Mut, F., Slawski, M., Jimenez, C.M., Robertson, A.M., Cebral, J.R.: Identification of Small, Regularly Shaped Cerebral Aneurysms Prone to Rupture. *Am. J. Neuroradiol.* 43, 547–553 (2022). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7470>.
 45. Saalfeld, S., Berg, P., Niemann, A., Luz, M., Preim, B., Beuing, O.: Semiautomatic neck curve reconstruction for intracranial aneurysm rupture risk assessment based on morphological parameters. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 13, 1781–1793 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1848-x>.
 46. Geng, J., Hu, P., Ji, Z., Li, C., Li, L., Shen, J., Feng, X., Wang, W., Yang, G., Li, J., Zhang, H.: Accuracy and reliability of computer-assisted semi-automated morphological analysis of intracranial aneurysms: an experimental study with digital phantoms and clinical aneurysm cases. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 15, 1749–1759 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11548-020-02218-8>.
 47. Schiffrin, E.L., Tedgui, A., Lehoux, S.: Mechanical Stress and the Arterial Wall. In: Safar, M.E., O'Rourke, M.F., and Frohlich, E.D. (eds.) *Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases*. pp. 97–106. Springer London, London (2014). https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5198-2_9.
 48. Chalouhi, N., Hoh, B.L., Hasan, D.: Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture. *Stroke*. 44, 3613–3622 (2013). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002390>.
 49. Du, Y., Goddi, A., Bortolotto, C., Shen, Y., Dell'Era, A., Calliada, F., Zhu, L.: Wall Shear Stress Measurements Based on Ultrasound Vector Flow Imaging: Theoretical Studies and Clinical Examples. *J. Ultrasound Med.* 39, 1649–1664 (2020). <https://doi.org/10.1002/jum.15253>.
 50. Giotta Lucifero, A., Baldoncini, M., Bruno, N., Galzio, R., Hernesniemi, J., Luzzi, S.: Shedding the Light on the Natural History of Intracranial Aneurysms: An Updated Overview. *Medicina (Mex.)*. 57, 742 (2021). <https://doi.org/10.3390/medicina57080742>.
 51. Meng, H., Tutino, V.M., Xiang, J., Siddiqui, A.: High WSS or Low WSS? Complex Interactions of Hemodynamics with Intracranial Aneurysm Initiation, Growth, and Rupture: Toward a Unifying Hypothesis. *Am. J. Neuroradiol.* 35, 1254–1262 (2014). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3558>.
 52. Malek, A.M.: TROL OF ENDOTHELIAL CELL GENE EXP BY FLOW.

53. Xiang, J., Tremmel, M., Kolega, J., Levy, E.I., Natarajan, S.K., Meng, H.: Newtonian viscosity model could overestimate wall shear stress in intracranial aneurysm domes and underestimate rupture risk. *J. NeuroInterventional Surg.* 4, 351–357 (2012). <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2011-010089>.
54. Chen, H., Selimovic, A., Thompson, H., Chiarini, A., Penrose, J., Ventikos, Y., Watton, P.N.: Investigating the Influence of Haemodynamic Stimuli on Intracranial Aneurysm Inception. *Ann. Biomed. Eng.* 41, 1492–1504 (2013). <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0794-6>.
55. Shojima, M., Oshima, M., Takagi, K., Torii, R., Hayakawa, M., Katada, K., Morita, A., Kirino, T.: Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm: Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Stroke.* 35, 2500–2505 (2004). <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000144648.89172.0f>.
56. Xiao, W., Qi, T., He, S., Li, Z., Ou, S., Zhang, G., Liu, X., Huang, Z., Liang, F.: Low Wall Shear Stress Is Associated with Local Aneurysm Wall Enhancement on High-Resolution MR Vessel Wall Imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 39, 2082–2087 (2018). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5806>.
57. Cornelissen, B.M.W., Schneiders, J.J., Potters, W.V., Van Den Berg, R., Velthuis, B.K., Rinkel, G.J.E., Slump, C.H., VanBavel, E., Majoie, C.B.L.M., Marquering, H.A.: Hemodynamic Differences in Intracranial Aneurysms before and after Rupture. *Am. J. Neuroradiol.* 36, 1927–1933 (2015). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4385>.
58. Miura, Y., Ishida, F., Umeda, Y., Tanemura, H., Suzuki, H., Matsushima, S., Shimosaka, S., Taki, W.: Low Wall Shear Stress Is Independently Associated With the Rupture Status of Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Stroke.* 44, 519–521 (2013). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675306>.
59. Cebal, J.R., Mut, F., Weir, J., Putman, C.: Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysms. *Am. J. Neuroradiol.* 32, 145–151 (2011). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2419>.
60. Anbananthan, H., Paritala, P.K., Benitez Mendieta, J., Yu, H., Guerzet Sardenberg Lima, T., Dettrick, Z., Liang, E.S., Coulthard, A., Li, Z.-Y., Winter, C.: Haemodynamic characteristics of thin-walled regions in intracranial aneurysms: intraoperative imaging and CFD analysis. *Acta Neurochir. (Wien).* 167, 238 (2025). <https://doi.org/10.1007/s00701-025-06660-y>.
61. Tang, Y., Wei, H., Zhang, Z., Fu, M., Feng, J., Li, Z., Liu, X., Wu, Y., Zhang, J., You, W., Xue, R., Zhuo, Y., Jiang, Y., Li, Y., Li, R., Liu, P.: Transition of intracranial aneurysmal wall enhancement from high to low wall shear stress mediation with size

- increase: A hemodynamic study based on 7T magnetic resonance imaging. *Heliyon*. 10, e30006 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30006>.
62. Fujimura, S., Yamanaka, Y., Takao, H., Ishibashi, T., Otani, K., Karagiozov, K., Fukudome, K., Yamamoto, M., Murayama, Y.: Hemodynamic and morphological differences in cerebral aneurysms between before and after rupture. *J. Neurosurg.* 140, 774–782 (2024). <https://doi.org/10.3171/2023.6.JNS23289>.
 63. Berg, P., Saalfeld, S., Voß, S., Beuing, O., Janiga, G.: A review on the reliability of hemodynamic modeling in intracranial aneurysms: why computational fluid dynamics alone cannot solve the equation. *Neurosurg. Focus.* 47, E15 (2019). <https://doi.org/10.3171/2019.4.FOCUS19181>.
 64. Tupin, S., Saqr, K.M., Ohta, M.: Effects of wall compliance on multiharmonic pulsatile flow in idealized cerebral aneurysm models: comparative PIV experiments. *Exp. Fluids*. 61, 164 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00348-020-02998-4>.
 65. Philip, N.T., Bolem, S., Sudhir, B.J., Patnaik, B.S.V.: Hemodynamics and bio-mechanics of morphologically distinct saccular intracranial aneurysms at bifurcations: Idealised vs Patient-specific geometries. *Comput. Methods Programs Biomed.* 227, 107237 (2022). <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2022.107237>.
 66. Habibi, M., D'Souza, R.M., Dawson, S.T.M., Arzani, A.: Integrating multi-fidelity blood flow data with reduced-order data assimilation, <http://arxiv.org/abs/2104.01971>, (2021). <https://doi.org/10.48550/arXiv.2104.01971>.
 67. Weddell, J.C., Kwack, J., Imoukhuede, P.I., Masud, A.: Hemodynamic Analysis in an Idealized Artery Tree: Differences in Wall Shear Stress between Newtonian and Non-Newtonian Blood Models. *PLOS ONE*. 10, e0124575 (2015). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124575>.
 68. Rahma, A.G., Abdelhamid, T.: Hemodynamic and fluid flow analysis of a cerebral aneurysm: a CFD simulation. *SN Appl. Sci.* 5, 62 (2023). <https://doi.org/10.1007/s42452-023-05276-0>.
 69. Song, M., Wang, S., Qian, Q., Zhou, Y., Luo, Y., Gong, X.: Intracranial aneurysm CTA images and 3D models dataset with clinical morphological and hemodynamic data. *Sci. Data*. 11, 1213 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41597-024-04056-8>.
 70. Chnafa, C., Brina, O., Pereira, V.M., Steinman, D.A.: Better Than Nothing: A Rational Approach for Minimizing the Impact of Outflow Strategy on Cerebrovascular Simulations. *Am. J. Neuroradiol.* 39, 337–343 (2018). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5484>.

71. Spitz, L., Schmidt, J., Korte, J., Berg, P., Behme, D., Neyazi, B., Preim, B., Saalfeld, S.: Morphologic and hemodynamic analysis of intracranial mirror aneurysms. *Curr. Dir. Biomed. Eng.* 10, 87–90 (2024). <https://doi.org/10.1515/cdbme-2024-1074>.
72. Janiga, G., Berg, P., Sugiyama, S., Kono, K., Steinman, D.A.: The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013—Phase I: Prediction of Rupture Status in Intracranial Aneurysms. *Am. J. Neuroradiol.* 36, 530–536 (2015). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4157>.
73. Souza, M.S., Souza, A., Carvalho, V., Teixeira, S., Fernandes, C.S., Lima, R., Ribeiro, J.: Fluid Flow and Structural Numerical Analysis of a Cerebral Aneurysm Model. *Fluids*. 7, 100 (2022). <https://doi.org/10.3390/fluids7030100>.
74. Yang, H., Hong, I., Kim, Y.B., Cho, K.-C., Oh, J.H.: Influence of blood viscosity models and boundary conditions on the computation of hemodynamic parameters in cerebral aneurysms using computational fluid dynamics. *Acta Neurochir. (Wien)*. 165, 471–482 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05467-5>.
75. Paz, C., Suárez, E., Cabarcos, A., Pinto, S.I.S.: Numerical Study of a Thrombus Migration Risk in Aneurysm After Coil Embolization in Patient Cases: FSI Modelling. *Cardiovasc. Eng. Technol.* 14, 544–559 (2023). <https://doi.org/10.1007/s13239-023-00672-4>.
76. Ugron, Á., Paál, G.: On the boundary conditions of cerebral aneurysm simulations. *Period. Polytech. Mech. Eng.* 58, 37–45 (2014). <https://doi.org/10.3311/PPme.7392>.
77. Saalfeld, S., Voß, S., Beuing, O., Preim, B., Berg, P.: Flow-splitting-based computation of outlet boundary conditions for improved cerebrovascular simulation in multiple intracranial aneurysms. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 14, 1805–1813 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11548-019-02036-7>.
78. Reymond, P., Merenda, F., Perren, F., Rüfenacht, D., Stergiopulos, N.: Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* 297, H208–H222 (2009). <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00037.2009>.
79. Sun, H., Jiang, Y., Zhang, Y., Jiang, L.: A review of constitutive models for non-Newtonian fluids. *Fract. Calc. Appl. Anal.* 27, 1483–1526 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13540-024-00294-0>.
80. Evju, Ø., Valen-Sendstad, K., Mardal, K.-A.: A study of wall shear stress in 12 aneurysms with respect to different viscosity models and flow conditions. *J. Biomech.* 46, 2802–2808 (2013). <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.09.004>.
81. Detmer, F.J., Chung, B.J., Mut, F., Slawski, M., Hamzei-Sichani, F., Putman, C., Jiménez, C., Cebal, J.R.: Development and internal validation of an aneurysm rupture

- probability model based on patient characteristics and aneurysm location, morphology, and hemodynamics. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 13, 1767–1779 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1837-0>.
82. Amigo, N., Valencia, A., Wu, W., Patnaik, S., Finol, E.: Cerebral aneurysm rupture status classification using statistical and machine learning methods. *Proc. Inst. Mech. Eng. [H]*. 235, 655–662 (2021). <https://doi.org/10.1177/09544119211000477>.
 83. Zakeri, M., Aziznia, M., Atef, A., Jafari, A.: Hemodynamic predictors of cerebral aneurysm rupture: A machine learning approach. *Phys. Fluids*. 36, 097112 (2024). <https://doi.org/10.1063/5.0224289>.
 84. Salimi Ashkezari, S.F., Mut, F., Slawski, M., Cheng, B., Yu, A.K., White, T.G., Woo, H.H., Koch, M.J., Amin-Hanjani, S., Charbel, F.T., Rezai Jahromi, B., Niemelä, M., Koivisto, T., Frosen, J., Tobe, Y., Maiti, S., Robertson, A.M., Cebal, J.R.: Prediction of bleb formation in intracranial aneurysms using machine learning models based on aneurysm hemodynamics, geometry, location, and patient population. *J. NeuroInterventional Surg.* 14, 1002–1007 (2022). <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2021-017976>.
 85. Chen, G., Lu, M., Shi, Z., Xia, S., Ren, Y., Liu, Z., Liu, X., Li, Z., Mao, L., Li, X.L., Zhang, B., Zhang, L.J., Lu, G.M.: Development and validation of machine learning prediction model based on computed tomography angiography–derived hemodynamics for rupture status of intracranial aneurysms: a Chinese multicenter study. *Eur. Radiol.* 30, 5170–5182 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06886-7>.
 86. Kim, H.C., Rhim, J.K., Ahn, J.H., Park, J.J., Moon, J.U., Hong, E.P., Kim, M.R., Kim, S.G., Lee, S.H., Jeong, J.H., Choi, S.W., Jeon, J.P.: Machine Learning Application for Rupture Risk Assessment in Small-Sized Intracranial Aneurysm. *J. Clin. Med.* 8, 683 (2019). <https://doi.org/10.3390/jcm8050683>.
 87. Pozo, J.M., Frangi, A.F.: Database of Cerebral Artery Geometries including Aneurysms at the Middle Cerebral Artery Bifurcation.
 88. Çiçek, Ö., Abdulkadir, A., Lienkamp, S.S., Brox, T., Ronneberger, O.: 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation. In: Ourselin, S., Joskowicz, L., Sabuncu, M.R., Unal, G., and Wells, W. (eds.) *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2016*. pp. 424–432. Springer International Publishing, Cham (2016). https://doi.org/10.1007/978-3-319-46723-8_49.

89. Tazraei, P., Riasi, A., Takabi, B.: The influence of the non-Newtonian properties of blood on blood-hammer through the posterior cerebral artery. *Math. Biosci.* 264, 119–127 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2015.03.013>.
90. Hosseini, S.A., Huang, F., Thévenin, D.: Lattice Boltzmann model for simulation of flow in intracranial aneurysms considering non-Newtonian effects. *Phys. Fluids.* 34, 073105 (2022). <https://doi.org/10.1063/5.0098383>.
91. Han, S.-I., Marseille, O., Gehlen, C., Blümich, B.: Rheology of Blood by NMR. *J. Magn. Reson.* 152, 87–94 (2001). <https://doi.org/10.1006/jmre.2001.2387>.
92. Moradicheghamahi, J., Sadeghiseraji, J., Jahangiri, M.: Numerical solution of the Pulsatile, non-Newtonian and turbulent blood flow in a patient specific elastic carotid artery. *Int. J. Mech. Sci.* 150, 393–403 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ijmecsci.2018.10.046>.
93. Sun, H., Jiang, Y., Zhang, Y., Jiang, L.: A review of constitutive models for non-Newtonian fluids. *Fract. Calc. Appl. Anal.* 27, 1483–1526 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13540-024-00294-0>.
94. Kannojiya, V., Das, A.K., Das, P.K.: Simulation of Blood as Fluid: A Review From Rheological Aspects. *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 14, 327–341 (2021). <https://doi.org/10.1109/RBME.2020.3011182>.
95. Boyd, J., Buick, J.M., Green, S.: Analysis of the Casson and Carreau-Yasuda non-Newtonian blood models in steady and oscillatory flows using the lattice Boltzmann method. *Phys. Fluids.* 19, 093103 (2007). <https://doi.org/10.1063/1.2772250>.
96. Mach, G.: A Non Newtonian Model for Blood Flow behind a Flow Diverting Stent. (2016).
97. Valencia, A., Solis, F.: Blood flow dynamics and arterial wall interaction in a saccular aneurysm model of the basilar artery. *Comput. Struct.* 84, 1326–1337 (2006). <https://doi.org/10.1016/j.compstruc.2006.03.008>.
98. Cebral, J.R., Mut, F., Weir, J., Putman, C.: Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysms. *Am. J. Neuroradiol.* 32, 145–151 (2011). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2419>.
99. Asgharzadeh, H., Borazjani, I.: Effects of Reynolds and Womersley Numbers on the Hemodynamics of Intracranial Aneurysms. *Comput. Math. Methods Med.* 2016, 1–16 (2016). <https://doi.org/10.1155/2016/7412926>.
100. Valen-Sendstad, K., Mardal, K.-A., Mortensen, M., Reif, B.A.P., Langtangen, H.P.: Direct numerical simulation of transitional flow in a patient-specific intracranial

- aneurysm. *J. Biomech.* 44, 2826–2832 (2011).
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.08.015>.
101. Saqr, K.M., Tupin, S., Rashad, S., Endo, T., Niizuma, K., Tominaga, T., Ohta, M.: Physiologic blood flow is turbulent. *Sci. Rep.* 10, 15492 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72309-8>.
 102. Luciano, R.D., Da Silva, B.L., Chen, X.B., Bergstrom, D.J.: Turbulent blood flow in a cerebral artery with an aneurysm. *J. Biomech.* 172, 112214 (2024).
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2024.112214>.
 103. Brambila-Solórzano, A., Méndez-Lavielle, F., Naude, J.L., Martínez-Sánchez, G.J., García-Rebolledo, A., Hernández, B., Escobar-del Pozo, C.: Influence of Blood Rheology and Turbulence Models in the Numerical Simulation of Aneurysms. *Bioengineering.* 10, 1170 (2023). <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101170>.
 104. Evju, Ø., Mardal, K.-A.: On the Assumption of Laminar Flow in Physiological Flows: Cerebral Aneurysms as an Illustrative Example. In: Quarteroni, A. (ed.) *Modeling the Heart and the Circulatory System*. pp. 177–195. Springer International Publishing, Cham (2015). https://doi.org/10.1007/978-3-319-05230-4_7.
 105. Roach, M.R., Scott, S., Ferguson, G.G.: The Hemodynamic Importance of the Geometry of Bifurcations in the Circle of Willis (Glass Model Studies). *Stroke.* 3, 255–267 (1972). <https://doi.org/10.1161/01.STR.3.3.255>.
 106. Wadehn, F., Heldt, T.: Adaptive Maximal Blood Flow Velocity Estimation From Transcranial Doppler Echos. *IEEE J. Transl. Eng. Health Med.* 8, 1–11 (2020).
<https://doi.org/10.1109/JTEHM.2020.3011562>.
 107. Zarrinkoob, L., Ambarki, K., Wåhlin, A., Birgander, R., Eklund, A., Malm, J.: Blood Flow Distribution in Cerebral Arteries. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 648–654 (2015). <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.241>.
 108. Womersley, J.R.: Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known. *J. Physiol.* 127, 553–563 (1955).
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1955.sp005276>.
 109. Valencia, A., Solis, F.: Blood flow dynamics and arterial wall interaction in a saccular aneurysm model of the basilar artery. *Comput. Struct.* 84, 1326–1337 (2006).
<https://doi.org/10.1016/j.compstruc.2006.03.008>.
 110. Paritala, P.K., Anbananthan, H., Hautaniemi, J., Smith, M., George, A., Allenby, M., Mendieta, J.B., Wang, J., Maclachlan, L., Liang, E., Prior, M., Yarlagaadda, P.K.D.V., Winter, C., Li, Z.: Reproducibility of the computational fluid dynamic analysis of a

- cerebral aneurysm monitored over a decade. *Sci. Rep.* 13, 219 (2023).
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-27354-w>.
111. Janiga, G., Berg, P., Beuing, O., Neugebauer, M., Gasteiger, R., Preim, B., Rose, G., Skalej, M., Thévenin, D.: Recommendations for accurate numerical blood flow simulations of stented intracranial aneurysms. *Biomed. Tech. Eng.* 58, (2013).
<https://doi.org/10.1515/bmt-2012-0119>.
 112. Geers, A.J., Larrabide, I., Morales, H.G., Frangi, A.F.: Approximating hemodynamics of cerebral aneurysms with steady flow simulations. *J. Biomech.* 47, 178–185 (2014).
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.09.033>.
 113. Teixeira, F.S., Neufeld, E., Kuster, N., Watton, P.N.: Modeling intracranial aneurysm stability and growth: an integrative mechanobiological framework for clinical cases. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 19, 2413–2431 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s10237-020-01351-2>.
 114. Vu, E.L., Brown, C.H., Brady, K.M., Hogue, C.W.: Monitoring of cerebral blood flow autoregulation: physiologic basis, measurement, and clinical implications. *Br. J. Anaesth.* 132, 1260–1273 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.01.043>.
 115. Teixeira, F.S., Neufeld, E., Kuster, N., Watton, P.N.: Modeling intracranial aneurysm stability and growth: an integrative mechanobiological framework for clinical cases. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 19, 2413–2431 (2020).
<https://doi.org/10.1007/s10237-020-01351-2>.