

颅内压生理学和脑脊液动力学的仿体模型

王成

2024 年 12 月 25 日

摘要

我们在此描述了一种新颖的与颅腔等大的仿体模型，并给出了其验证过程。包括脑室、池区和蛛网膜下腔在内的脑脊液区域由核磁共振成像获得。脑的机械特性和颅脊顺应性是基于已发表的数据设定的。实现了对脑脊液流动进行整体和脉动的生理建模。通过将模型中的流量和压力测量结果与健康受试者的体内数据进行比较来验证模型有效性。脑室内记录的生理颅内压平均为 10 mmHg，脉冲峰值幅度为 0.4 mmHg。在大脑导水管和蛛网膜下腔中分别测得脑脊液流速峰值为 0.2 和 2 ml/s。本模型是一种首次尝试在体外模拟生理颅内动力学的方法。在此，我们描述了模型的设计和制造，操作参数的定义和实现，以及所模拟动力学的验证。

索引术语——解剖模型，顺应性，蛛网膜下腔（SAS），脑室系统。

I. 引言

脑脊液（CSF）有助于中枢神经系统（CNS）的体内平衡。在颅腔中，由于受到大气压强的作用，脑脊液被局限在脑室和蛛网膜下腔（SASs）中。脑脊液通过浮力支撑大脑，保护其免受冲击，输送营养物质和神经内分泌物质，并清除代谢废物。

CSF 动力学的变化与多种疾病有关。例如，脑积水和脊髓空洞症已被证明与 CSF 总体流动及脉动的紊乱有关。然而，这些关系的具体细节尚不清楚。

颅内动力学模型可以提高对中枢神经系统病理生理学的理解。集总参数和计算流体动力学 (CFD) 模型均已用于表征 CSF 空间以及主要颅内动脉的动力学特征。集总参数方法特别适合用于颅内动力学的整体经验描述。相应的模型参数，如脑脊液流出阻力和压力-体积指数，在过去的十年中已成为临床实践中的标准。另一方面，CFD 模型可以用于获取通过测量无法获得的空间分辨流动信息。

然而，无论是集总参数模型还是 CFD 模型都未被证明是开发及优化颅腔动力学相关医疗器械的理想选择。例如，用于治疗脑积水的脑脊液分流器根据 ISO 7197 标准通过实验方式进行测试以评估液压阻力。然而，除了伦理问题，比起小鼠、老鼠或兔子，尤其是当使用诸如狗、山羊或猴子等脑内动力学与人类更为接近的大型动物时，实验成本将会非常昂贵。体外模型代表了第四种可能有助于研究中枢神经系统病理生理学的模型类型。解剖细致和简化的模型都已被用于验证 MRI 序列、脑力学的计算模型，以及第三脑室中脑脊液流动。在脑损伤研究中，模型被用于研究组织对冲击的反应。据我们所知，仅有一个关于脊柱脑脊液空间中流体和压力动态的模型被报道过；该模型被用于理解脊髓空洞症。

颅内空间的仿体模型有可能减少、改进，并在较小程度上取代动物模型用于分流器和其他神经外科器械的测试。实现此类应用的一个重要步骤是复制健康状态下的颅内动力学。我们在此展示了首创的颅内腔体仿体模型，该模型能够再现生理性的脑脊液和压力动态。我们报告了幻影的设计、开发及与文献中描述的体内数据的验证，显示这种建模方法可以促进对颅内动力学的理解。

II. 材料与方法

A. 脑脊液和脑室系统

我们使用以下方法在硅胶大脑中构造了一个脑室系统：对 27 岁健康男性志愿者采集的 MRI 数据进行 3D 重建，为设计模型的脑室区域提供了解剖学参考。将脑室系统简化以获得适合铸造的矢状对称性：利用计算机辅助设计（CAD）软件（NX 7.5，西门子 PLM 软件，美国德克萨斯州普莱诺）将侧脑室合并为单一脑室表示；Monro 孔被统一为通向第三脑室的单一连接器；Luschka 孔和 Magendie 孔也被合并为单一通道。这个简化的脑室区域的负模通过 3D 打印在 Eden350V 光聚合物打印机（Objet Geometries 公司，美国马萨诸塞州比勒里卡市）上制造为两个矢状对称的半部分。

在获得脑室空间的正像（见第 II-B 节）后，将一个内径为 2 毫米的硅胶管插入到大脑导水管中，以避免其在模拟体构建期间发生形变。为了模拟脑室中的脑脊液生成，在脑室系统的顶部建立了一个接入端口。这个接入端口也用于脑脊液空间的初步填充。在大脑导水管的顶部和底部建立了两个压力感应接入点。改进的脑室系统如图1所示，简化的效果在第 IV 节讨论。

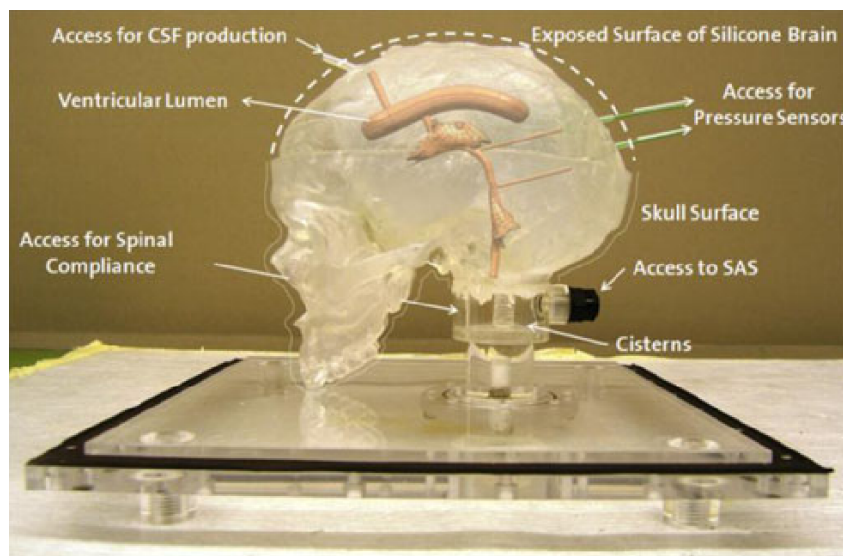
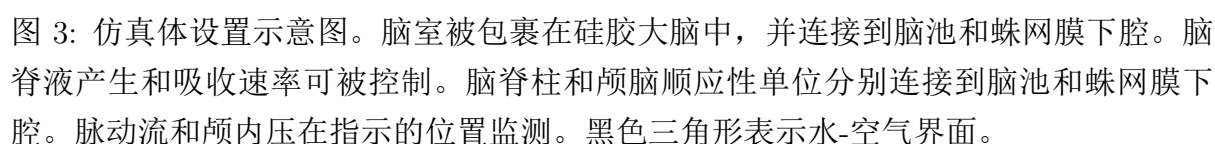
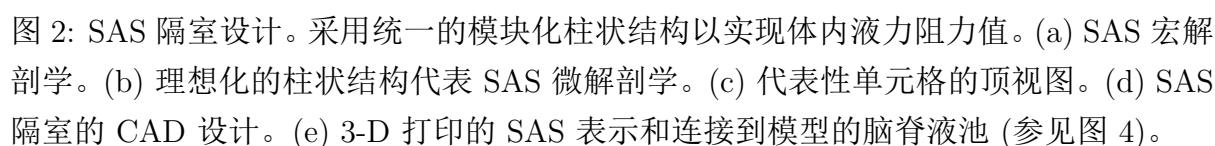


图 1: 模型的颅域。硅质大脑被容纳在塑料人类颅骨内。简化脑室系统的腔内显示为 CAD 模型的叠加。

B. 大脑和颅骨

使用 Sylgard 527, A & B 绝缘硅胶（陶氏康宁，密歇根州米德兰）制成了一颗真人大小的硅胶大脑。先前的研究表明，这种材料在静态变形和动态加载高达 10Hz 时具有类似大脑的机械行为。硅胶是围绕两个脑室负半部分铸造的。固化后，负片被移除，左右脑部件用相同的硅胶粘在一起。在脑室壁上涂上一层标准铸造硅胶，以防止在坍塌

完整的大脑被放置在一个已经移除上部的塑料人类头骨模型内（3B Scientific，德国汉堡）（见图1）。



脑脊液的整体流动起始于脑室，继续流向颅底的池，最终到达脊髓和皮质蛛网膜下腔（SAS），在那里大部分被重吸收至静脉血中。SAS 的微观结构影响脑脊液动力学。微

观结构的影响可以通过其水力阻力的空间平均和表示，而水力阻力与渗透率有关。据报道，SAS 的渗透率范围在 10^{-9} 到 10^{-7} 平方米之间。我们使用了平行板之间的均质柱结构（见图2）来解释 SAS 的水力阻力。在这样的结构中，渗透率 k 是柱半径 r 和空隙率 ε 的函数：

$$\frac{k}{r^2} = \frac{\pi\varepsilon(1 - \sqrt{1 - \varepsilon})^2}{24(1 - \varepsilon)^{3/2}} \quad \text{and} \quad (1)$$

$$\varepsilon = \frac{V_{\text{fluid}}}{V_{\text{tot}}} = \frac{L^2 - \pi r^2}{L^2} \quad (2)$$

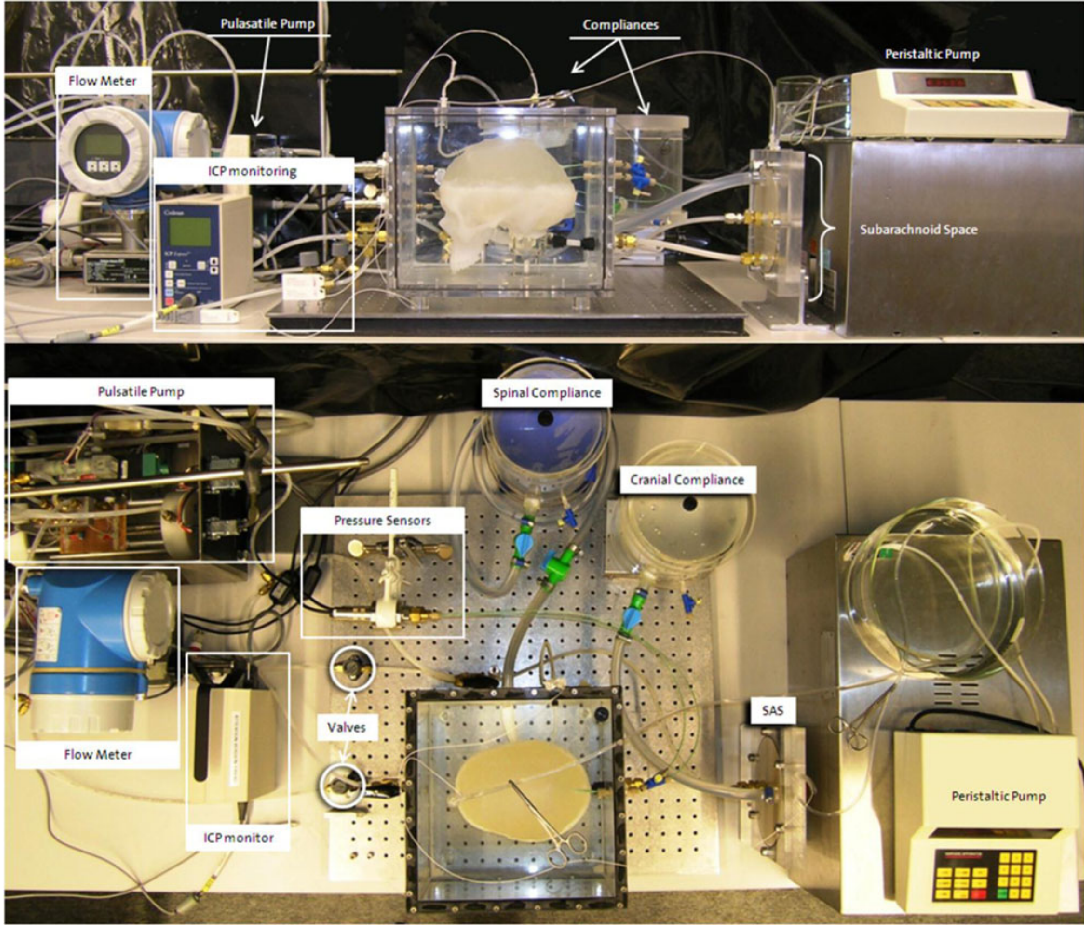


图 4: 模型设置。顶部：正面视图。底部：俯视图。模型的颅域放置在 PMMA 箱中，并被水所包围。显示了激励和采集系统的组件，以及顺应性和 SAS 隔室。幻影设置的组件成本约为 43,000 美元。

L 是相邻代表性单位单元之间中心距离，我们选择了 $r = 0.5$ 毫米和 $L = 1.5$ 毫米的配置，根据 (1) 和 (2) 得到了 1.7×10^{-8} 平方米的磁导率值。这种柱状构型是通过 3D 打印 (Eden350V, Objet Geometries Inc.) 制造的，并放置在聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 外壳中，以 123.7 毫升的体积代表其颅内空腔系统，根据体内 MRI 数据（见图 2）。SAS 区被连接到 24 毫升容积的圆柱腔，代表了基底池空间（见图 1）。这种模块化方法允许简单地改变 SAS 阻力，以应对可能导致 SAS 阻塞的病理情况，如出血。

除了 SAS 表征和合规模块（见第 II-D 节）外，所有颅内元素包括头骨、硅胶脑、池和脑室腔都封闭在一个注满水的 PMMA 盒子中（见图 3 和图 4）。水不仅可以模拟动物实验中观察到的脑部浮力效应，还可作为从脉搏泵（见 II-E 节）传递压力脉冲到颅内隔室的传输介质，模拟动脉脉动的效果。

D. 顺应性

颅脊系统的顺应性 C 被定义为其体积 V 随其压力 P 变化而变化的程度。

$$C = \frac{dV}{dP} \quad (3)$$

顺应性可以通过灌注实验来测量。顺应性可由此推导出的生理压力-体积关系大致如下：

$$ICP = P_0 e^{KV} + P_1 \quad (4)$$

$P_r = P_0 + P_1$ 代表输注前的静息颅内压（ICP）水平， K 代表脑弹性系数。据报道，健康人类的 K 可在 0.0886 到 0.177 ml^{-1} 之间变化，对应于未受干扰的脑室容积和健康静息压力为 $P_r = 10 \text{ mmHg}$ 时的生理顺应性在 0.56 到 1.13 ml/mmHg 之间。

两个充满水和空气的顺应容器被用来再现生理顺应值。它们的整体设计基于理想气体行为的假设，具有绝热压缩和膨胀功能。

$$PV^{1.4} = \text{常数} \quad (5)$$

顺应容器经过实验校准，以确保在仿体的工作条件下总体顺应性为 1 ml/mmHg 。它们分别连接到脑池和蛛网膜下腔室。前者代表脊柱顺应性（总顺应性的 35%），后者代表颅内顺应性。

在输液测试过程中，顺应性呈指数趋势变化，但在生理条件下可以视为恒定：在心脏周期中，颅内血容量的变化比输液过程中注入的量小两个数量级。

E. 执行系统

这个模型可以模拟脑脊液的大量流和脉动流。使用室温下的去离子水代表脑脊液。使用一个蠕动泵 (Peristaltic Pump 66 & 77, 哈佛仪器有限公司, 霍利斯顿, 马萨诸塞州) 在脑室中模拟脑脊液的产生和在皮层下蛛网膜腔中的吸收过程。脑脊液的大量流设定为 0.35 毫升/分钟 (500 毫升/天)，在产生和吸收部位模拟健康的条件。使用可编程泵 (CompuFlow 1000MR, Shelley Medical Imaging Technologies, 加拿大安大略伦敦) 瞬时施加 1 Hz 频率来加压包围在 PMMA 箱内的水和脑脊液空间，诱发类似于健康体内条件下的脑脊液和颅内压脉动（见表 I）。这个脉动泵通过 LabVIEW 接口 (National Instruments, 德克萨斯州奥斯汀) 来控制。两个精密调节阀 (Serto AG, 瑞士 Aadorf) 将泵的输出分为两部分：第一个通过脑室壁位移产生暂时性改变，而第二个推动脑脊液在蛛网膜腔中移位。

F. 测量系统

在模型中的选择位置监测压力和流量。颅内压记录在脑室、脑池和蛛网膜下腔空间。按照临床颅内压监测的黄金标准，使用微端压力传感器和相应的控制单元来获取颅内压。测量数据传输到数据记录仪（Beckhoff Automation GmbH, Verl, 德国），在 LabVIEW 中处理并记录在台式电脑上。压力传感器（Series 41X, Keller AG, 瑞士 Winterthur）连接到脑室引流的通道。使用科氏力流量传感器（Cubemass, Endress+Hauser Metso AG, Reinach, Switzerland）测量脉动泵与蛛网膜下腔之间的振荡流量。

表 1: Phantom Operating Parameters

Symbol	Description	Phantom Values	Physiologic Range
Φ	CSF bulk flow	0.35 ml/min	0.27–0.45 [14]
C_{tot}	Total compliance	1 ml/mmHg	0.56–1.12 [14]
k	SAS permeability	$1.7 \times 10^{-8} \text{ m}^2$	$9.05 \times 10^{-9} - 1.45 \times 10^{-7}$ [6, 15]
ω	Basal heart rate	60 bpm	50–100 [40, 41]
$A_{\text{ventricles}}$	Amplitude of ventricular pulse	0.2 ml/s	< 0.3 [33, 35, 36]
A_{SAS}	Amplitude of SAS pulse	2 ml/s	1.18–3.97 [33, 36]
$V_{\text{ventricles}}$	Volume of ventricles	29.6 ml	17.6–34 [42]
V_{IC}	Intracranial CSF Volume	177.3 ml	143.1–246.3 [42]

III. 结果

IV. 讨论