

- [31] Peng Y, Laser J, Shi G, et al. Antiproliferative effects by Let-7 repression of high-mobility group A2 in uterine leiomyoma. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(4): 663-673.
- [32] Liu Q, Lv GD, Qin X, et al. Role of microRNA let-7 and effect to HMGA2 in esophageal squamous cell carcinoma. *Mol*

Biol Rep, 2012, 39(2): 1239-1246.

- [33] Palmieri D, D'Angelo D, Valentino T, et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene*, 2012, 31(34): 3857-3865.

Arnold-Chiari 畸形 I 型脑脊液动力学研究进展

杨中鑫 综述 杨福兵 审校

泸州医学院附属医院神经外科, 四川 泸州 646000

摘要:在现代影像技术发展基础上,应用工程建模计算流体动力学及理想几何模型模拟体内外流体运动无创分析脑脊髓系统流体力学环境,发现 Arnold-Chiari 畸形 I 型(Arnold-Chiari malformation type I, ACM-I)对脑脊液(Cerebrospinal fluid, CSF)动力学,如流向、流速、阻力、压力梯度及脑脊髓组织顺应性和力学性能有较大影响。研究脑脊液动力学对脑脊髓的影响,为研究病理病生、临床手术治疗提供依据。

关键词:Arnold-Chiari 畸形;脑脊液动力学;流体力学环境

Arnold-chiari 畸形(ACM)是小脑下部结构经枕大孔后部逐渐疝出的统称。1891年 Chiari 根据尸解结果首先提出此病。根据 ACM 病理解剖、临床表现及 MRI 特征分为四型,其中 I 型最常见,症状最轻,治疗效果最好,约 0.8% 的发生率^[1]。在现代影像技术发展基础上,工程建模技术的应用对该病有了更深入认识,它模拟并计算后颅窝、颅脊髓蛛网膜下腔几何空间大小,显示 CSF 动力学参数。现就其流向、流速、阻力、压力梯度及脑脊髓组织顺应性和力学性能综述如下:

1 CSF 动力学模型

在磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)研究基础上,工程师们采用计算流体动力学和理想几何模型模拟体内外流体运动无创分析脑脊髓系统流体力学环境。在流体场使用 Navier-Stokes 方程式数值模拟 CSF 可以计算出近似于水力学模型的流体动力学变量,如压力和速度。结合计算流体动力学和计算固体模型能更好地理解神经组织的固体应力是流体结构相互作用的结果^[2]。工程师们也采用激光多普勒测速仪、粒子图像测速

仪和压力传感器在体外模型获得不同截点速度,体外模型优点在于不需要复杂的数学方程式获得流体力场的特征,但模拟其他参数则较困难,如相匹配的粘性、弹性和组织多孔性。

2 体内 CSF 流速测量

Alperin 等^[3]发现体内 CSF 流速图近似于正弦曲线或不规则图案,并呈头尾双向流动。Haunhton 等^[4]对 ACM-I 患者及健康者心动周期 CSF 流速对比发现:心脏收缩期 ACM-I 患者术前 CSF 平均峰值速度明显高于健康人(3.1 cm/s:2.4 cm/s)。Kröger 等^[25]测得颅颈交界处患者 CSF 峰值流速较健康人明显增高(15.5 ± 11.3:4.7 ± 0.7 cm/s),且 CSF 呈混杂、喷射流和涡流等异常流动形态,其流动形态显著不同于健康者,可能是其独特特征。Linge 等^[5]也发现 ACM-I 患者 CSF 流速远远高于健康人。因此改善的 CSF 速度图对患者术后症状改善的预期估计是很有用的^[6]。

研究表明患者 CSF 流速差别可以区分疾病严重程度。Dolar 等^[7]发现心动周期中流速平均峰值尾向(3.4 ~ 2.4 cm/s)和头向(6.9 ~ 3.9 cm/s)

收稿日期:2012-08-18;修回日期:2012-12-10

作者简介:杨中鑫(1987-),男,在读研究生,住院医师,主要从事颅与椎管内肿瘤研究。

通讯作者:杨福兵(1964-),硕士,主任医师,教授,研究方向:脊柱、脊髓神经外科。

速度在后颅窝减压术后均下降。术前峰值头向速度波动在 $2.5 \sim 14.6 \text{ cm/s}$, 而术后为 $2.1 \sim 5.4 \text{ cm/s}$ 。这也与 Bunck 等^[8] 研究结果相吻合即 CSF 流速与蛛网膜下腔空间呈强烈负相关, 即速度降低, 空间增加。这些结果均支持 ACM-I 与 CSF 速度异常有关, 并且减压术后其峰值速度在枕骨大孔区降低。但这些研究并没有找出 CSF 峰值速度改变与临床症状改善之间的关系。

Kalata 等^[9] 研究发现 3 名健康志愿者脊髓蛛网膜下腔 CSF 速度波速度为 4.6 cm/s 。由于速度波与流体管道材料属性相关, 它可以提供一个脑脊髓组织刚性估计值。由于组织的刚性增加是由压力增加所致, 因此这一技术有助于量化健康者与 ACM-I 患者组织刚性的差别。Bertram 等^[2] 在体内测量基础上的体外模拟试验中发现, 脊髓蛛网膜下腔 CSF 加速阶段平均波速速度与压力波速速度十分接近。

3 健康人 CSF 流体动力学模型

理解健康人 CSF 流体动力学是理解病态流体动力学的基础。CSF 流体动力学模型中在生理流速时惯性效应主宰了流体场, 在繁忙的收缩和舒张期流速剖面较钝。

计算流体动力学模型为了获得良好的影像结果和模型计算的复杂性, 通常不包含蛛网膜小梁、脊神经根和脊髓周围血管。但 Stockman^[10] 研究发现蛛网膜小梁间距恒定时纵向流量并未受其显著影响。恒定的压力分布时小梁间距变化几乎不对速度产生影响。Gupta 等^[11] 在特定主题模型(有孔介质)中发现蛛网膜小梁在靠上的颅内蛛网膜下腔有很重要作用, 小梁微结构提供对脑脊液的阻力。在蛛网膜下腔速度分布下出现大的空间变化, 因此, 作者提出在此处可能会影响 CSF 循环中代谢物质、神经内分泌和其他物质的交换。

脑室 CSF 存在复杂的流量和压力模式, Kurtcuoglu 等^[12] 采用先进建模方法精准重建了第三脑室和中脑导水管, 得到了特定边界条件, 包括三脑室壁的尾向运动和导水管的脑脊液流速。随后 Gupta 等^[13] 通过类似的建模证实了这些区域存在复杂流量模式, 同时也发现进入脊髓蛛网膜下腔的脑脊液流速图较钝或呈插件样改变。

4 ACM-I 患者 CSF 流体动力学模型

最近有研究报道用几何图形中的数字模拟来代表 ACM-I 患者。Roldan 等^[14] 从患者和健康人身

上用 MRI 建立了逼真的刚性脊髓蛛网膜下腔模型。在本研究中忽略了惯性效应, 流体稳定的收缩和舒张峰值均被单独模拟出。在同样长度模型中患者出入口之间的压力梯度比健康人更陡峭。患者的峰值压力是健康人的 1.5 倍。在两个模型中均观察到伴随喷射流的流体场是多相性的。Linge 等^[15] 通过理想几何模型发现显著的速度矢量垂直于椎管长轴。尽管这一几何模型是理想化的, 但流体模式的区域差异与 Haunhton 研究结果是一致的。

5 脊髓空洞患者 CSF 流体动力学模型

脊髓空洞症经常伴随 ACM-I 并对颅脊髓系统流体动力学环境产生较大影响。其特点为流体填充脊髓实质形成单个或多个囊肿、随时间的延长最终阻塞脊髓蛛网膜下腔 CSF 运动, 目前其空洞形成原因及进展均不清楚。

在研究脊髓空洞症对 CSF 流体动力学影响方面, Martin 等^[16] 和 Bilstonet 等^[17] 模拟脊髓周围血管空间的 CSF 流动发现在 CSF 和动脉搏动之间给予一定相位延迟时, 不利于 CSF 从血管周围移向空洞的几千帕压力梯度是可能出现的。Bertram 等^[2] 和 Cirovic 等^[18] 建立了伴脊髓空洞和流体堵塞的蛛网膜下腔充液同轴弹性管模型。Martin 等^[16] 进行体外实验研究脊柱狭窄和存在非交通性脊髓空洞对脑脊液动力学的影响。这些实验强调神经组织的力学属性, 如顺应性、渗透性和阻塞脑脊液与神经组织之间的流体结构相互作用。

6 受 ACM-I 影响的流体动力学参数

目前模型研究最感兴趣的流体动力学参数主要是脑脊液所在空间几何数值、速率、流体容积、顺应性、阻力和压力及组织力学性能。

6.1 脑脊液所在空间几何数值

由于下疝处的复杂形态学, ACM-I 患者脊髓蛛网膜下腔在此处较小, 模拟液体流动时可能存在较大误差。另外心动周期内组织移动也为下腔几何数值评估带来误差。但并不清楚组织移动是如何影响流体动力学环境的。相位成像测量发现 CSF 速度为 $1 \sim 2 \text{ mm/s}$ 时脑的移位为 $0.1 \sim 0.2 \text{ mm}$ ^[19]。在健康人测得脊髓运动速度值更大 ($12.4 \pm 2.9 \text{ mm/s}$ 和 $7.0 \pm 1.4 \text{ mm/s}$)。

6.2 速率和流体容积

在 ACM-I 患者中观察到轴向平面的异常速度分布被认为是此病的特点。然而不同的研究结论认为速度场特点是严重程度指标。速度增加的位

置及停滞流的区域可以显示枕骨大孔区的阻塞程度,另外高速的脑脊液流动与神经损伤相关。在研究颅内顺应性时 Alperin 等^[20]发现脑脊液容积比速率对生物力学环境影响更有意义。研究结果显示志愿者颈髓第二节段处峰值容积明显高于 ACM-I 患者,分别为 215 ml/s、190 ml/s。但在心动周期两者被取代的净容积十分接近(0.57:0.56 ml)。这意味着,在整个心动周期由于小脑扁桃体下疝增加的阻力可能会影响到流速但流量不受影响。

6.3 组织顺应性和力学属性

目前无创测量组织顺应性和力学属性技术包括 MRI 测量蛛网膜下腔速度波速计算顺应性和磁共振弹性测量脑组织弹性和区域物质属性^[21]。Luciano 等^[22]发现健康蛛网膜下腔可以作为陷波滤波器,抑制为神经组织提供平稳血流量的脑血流脉动。任何对系统的干扰均会改变其顺应性,如 CSF 阻塞会降低对脑血流脉动抑制。对脑血流脉动抑制的降低会导致颅内动静脉系统内生物学力量改变。许多研究发现枕骨大孔区的脑脊髓顺应性与动静脉和脑脊液流相关。另外研究发现组织力学属性与组织畸形变相关,畸形度与压力呈正相关^[1]。

6.4 阻力和压力

小脑扁桃体下疝会增加对从颅到脊髓下腔脑脊液的阻力,但是要准确量化阻力值尚需进一步研究。小脑扁桃体下疝阻力增加会引发脑脊液流体力学异常的级联反应^[23],如下腔顺应性降低。Alperin 等^[3]提出脑脊髓下腔阻力增加顺应性降低,指出减压术后的颅内顺应性是手术效果的重要指标。

体内压力测试结果表明就症状和严重程度而言压力强度和梯对 ACM-I 有很大影响。CSF 内的压力梯度驱使组织和 CSF 运动,同时也可能是 ACM-I 神经损害的原因^[24]。而压力强度可能通过阻断组织正常血流、组织间歇和/或组织内淋巴液损害神经组织。许多解剖结构和交通因素影响系统内压力,如椎骨、颅骨、脑、脊髓、软硬膜和蛛网膜。脑脊液通过向神经组织供血的动静脉与周围血管交通,另外脑脊液和胸腔压力与腹腔压力之间的交通也是存在的。由于以上诸多复杂因素使得测量压力仍十分困难。

7 研究存在的问题及展望

目前尚未见有关用脑脊液流体力学参数改变

作为手术指征的报道,手术适应证的选择仍依据临床症状。手术治疗的目的在于扩大颅后窝容积,解除下疝的小脑扁桃体和脊髓空洞内液体对脑干、脊髓的压迫,改善脑脊液和脊髓血液循环。从而达到控制神经损害进行性加重,促进病情康复^[26]。这也与上述脑脊液流体力学在 Arnold-Chiari 畸形 I 型患者手术前后的改变相吻合。

另外“脑脊液高速流动时如何损害神经组织?流速改变与损害程度之间的量变关系?如何准确量化阻力值?如何根据速度区分神经组织受损程度和疾病发展程度?”等问题也尚未解决。今后的研究中可以采用建模技术与 B 超相结合,监测对比 ACM-I 患者术前、术中及术后脑脊液流体力学变化,结合其病理病生变化描述脑脊液动力学改变与神经组织、功能受损及疾病严重程度之间的量变关系,并制定出以脑脊液动力学改变为依据的手术指征。相信随着对 ACM-I 脑脊液流体力学的进一步研究能够为上述问题提供新的答案并且更好的指导外科手术治疗。

参 考 文 献

- [1] Hentschel S, Marda KA, Linge S, et al. Characterization of cyclic CSF flow in the foramen magnum and upper cervical spinal canal with MR flow imaging and computational fluid dynamics. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(6): 997-1002.
- [2] Bertram CD, Bilston LE, Stoodley MA, et al. Tensile radial stress in the spinal cord related to arachnoiditis or tethering: a numerical model. *Med Biol Eng Comput*, 2008, 46(7): 701-707.
- [3] Alperin N, Mazda M, Lichtor T, et al. From cerebrospinal fluid pulsation to noninvasive intracranial compliance and pressure measured by MRI flow studies. *Curr Med Imag Rev*, 2006, 2(1): 117-129.
- [4] Haughton VM, Korosec FR, Medow JE, et al. Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramenmagnum in adult patients with Chiari I malformations and innormal control participants. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24(2): 169-176.
- [5] Linge SO, Haughton S, Løvren AE, et al. CSF flow dynamics at the craniovertebral junction studied with an idealized model of the subarachnoid space and computational flow analysis. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(1): 185-192.
- [6] Battal B, Kocaoglu M, Bulakbsai N, et al. Cerebrospinal fluid flow imaging by using phase-contrast MR technique. *Br J Radiol*, 2011, 84(1004): 758-765.
- [7] Dolar MT, Haughton VM, Iskandar BJ, et al. Effect of craniocervical decompression on peak CSF velocities in symp-

- omatic patients with Chiari I malformation. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25(1): 142-145.
- [8] Bunck AC, Kroger JR, Juttner A, et al. Magnetic resonance 4D flow characteristics of cerebrospinal fluid at the craniocervical junction and the cervical spinal canal. *Eur Radiol*, 2011, 21(8): 1788-1796.
- [9] Kalata W, Martin BA, Oshinski JN, et al. MR measurement of cerebrospinal fluid velocity wave speed in the spinal canal. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009, 56(6): 1765-1768.
- [10] Stockman HW. Effect of anatomical fine structure on the flow of cerebrospinal fluid in the spinal subarachnoid space. *J Biomech Eng*, 2006, 128(1): 106-114.
- [11] Gupta S, Soellinger M, Grzybowski DM, et al. Cerebrospinal fluid dynamics in the human cranial subarachnoid space: an overlooked mediator of cerebral disease. I. Computational model. *J R Soc Interface*, 2010, 7(49): 1195-1204.
- [12] Kurtcuoglu V, Soellinger M, Summers P, et al. Computational investigation of subject-specific cerebrospinal fluid flow in the third ventricle and aqueduct of Sylvius. *J Biomech*, 2007, 40(6): 1235-1245.
- [13] Gupta S, Soellinger M, Boesiger P, et al. Three-dimensional computational modeling of subjectspecific cerebrospinal fluid flow in the subarachnoid space. *J Biomech Eng*, 2009, 131(2): 021010-021021.
- [14] Roldan A, Wieben O, Haughton V, et al. Characterization of CSF hydrodynamics in the presence and absence of tonsillar ectopia by means of computational flow analysis. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(5): 941-946.
- [15] Linge SO, Haughton V, Lovgren AE, et al. CSF flow dynamics at the craniovertebral junction studied with an idealized model of the subarachnoid space and computational flow analysis. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(1): 185-192.
- [16] Martin BA, Labuda R, Royston TJ, et al. Spinal canal pressure measurements in an in vitro spinalstenosis model: implications on syringomyelia theories. *J Biomech Eng*, 2010, 132: 111007.
- [17] Bilston LE, Stoodley MA, Fletcher DF, et al. The influence of the relative timing of arterial and subarachnoid space pulse waves on spinal perivascular cerebrospinal fluid flow as a possible factor in syrinx development. *J Neurosurg*, 2010, 112(4): 808-813.
- [18] Cirovic S. A coaxial tube model of the cerebrospinal fluid pulse propagation in the spinal column. *J Biomech Eng*, 2009, 131(2): 021008.
- [19] Soellinger M, Rutz AK, Kozerke S, et al. 3D cine displacement-encoded MRI of pulsatile brain motion. *Magn Reson Med*, 2009, 61(1): 153-162.
- [20] Alperin N, Sivaramakrishnan A, Lichter T, et al. Magnetic resonance imaging-based measurements of cerebrospinal fluid and blood flow as indicators of intracranial compliance in patients with Chiari malformation. *J Neurosurg*, 2005, 103(1): 46-52.
- [21] Kalata W, Martin BA, Oshinski JN, et al. MR measurement of cerebrospinal fluid velocity wave speed in the spinal canal. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009, 56(6): 1765-1768.
- [22] Luciano, M. and S. Dombrowski. Hydrocephalus and the heart: interactions of the first and third circulations. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 2007, 74 (Suppl 1): S128.
- [23] Shaffer N, Martin B, Loth F, et al Cerebrospinal fluid hydrodynamics in type I Chiari malformation. *Neurological Research*, 2011, 33(3): 247-260.
- [24] Williams H. A unifying hypothesis for hydrocephalus, Chiari malformation, syringomyelia, anencephaly and spina bifida. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2008, 5(7): 1-7.
- [25] Kröger R, Junettner A, Brentnnp A, et al. 4D MR imaging of cerebrospinal fluid flow in Chiari I malformation with and without syringomyelia and flow changes after decompressive surgery. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2012, 14: 1-2.
- [26] Furtado SV, Reddy K, Hegde AS. Posterior fossa morphology in symptomatic pediatric and adult Chiari I malformation. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(11): 1449-1454.