Зависимость взаимодействия внутримозговых жидкостей и размеров церебральных желудочков в приложении к гидроцефалии

Валова Г. С.[1], Черевко А. А.[1], Хе А. К.[1],
Богомякова О. Б.[2], Тулупов А. А.[2]

1 – Институт гидродинамики им. М. А. Лаврентьева СО РАН, Новосибирск
2 – Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 22-11-00264

Цереброспинальная жидкость

Ликвор (цереброспинальная жидкость, ЦСЖ) — прозрачная бесцветная жидкость, которая заполняет и окружает головной и спинной мозг. В головном мозге ликвор образуется путем фильтрации капиллярной крови как через стенки внутримозговых желудочков, расположенных в центре черепа, так и непосредственно через стенки мозговых капилляров в веществе головного мозга [1]. За сутки у взрослого человека образуется примерно 500 мл ЦСЖ.

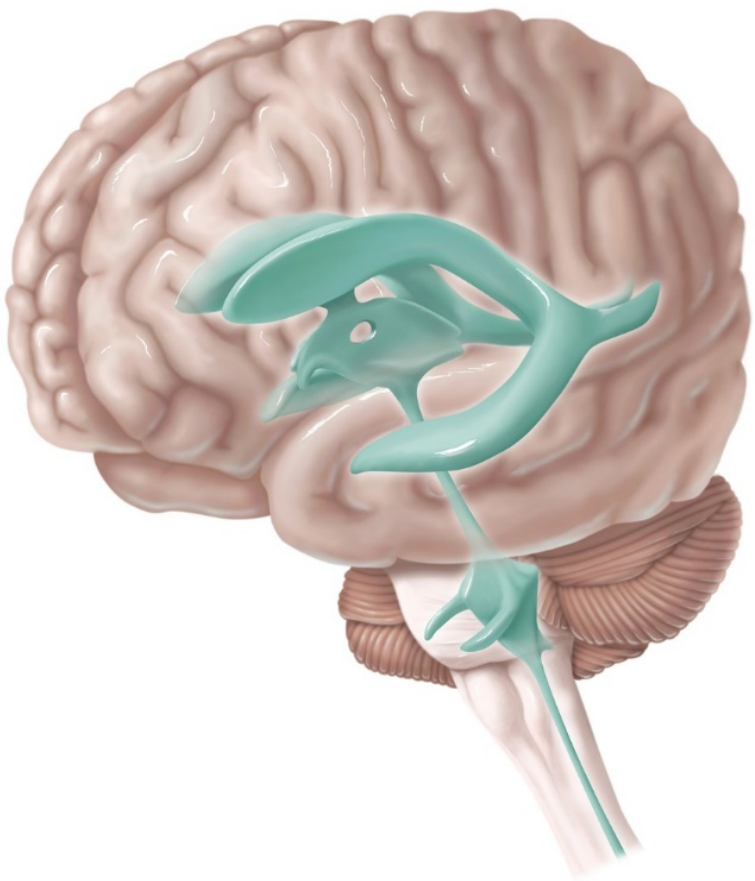


Рис. Желудочковая система головного мозга человека.

1. Yankova G., Bogomyakova O., Tulupov A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain: new understanding of brain clearance //Reviews in the Neurosciences. – 2021. – Т. 32. – №. 7. – С. 693-705.
2. World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. – World Health Organization, 2006.

Гидроцефалия

По причинному фактору:

Обструктивная

Гидроцефалия вызвана обструкцией путей тока ЦСЖ.

Необструктивная

Отсутствие препятствия для движения ЦСЖ и чаще всего связана:
с избыточным образованием ЦСЖ;
нарушением резорбции ЦСЖ;

Идиопатическая гидроцефалия: не до конца понятен механизм развития патологии, кроме того, до сих пор нет единого мнения о надежных диагностических критериях, позволяющих предположить ее прогрессирование.

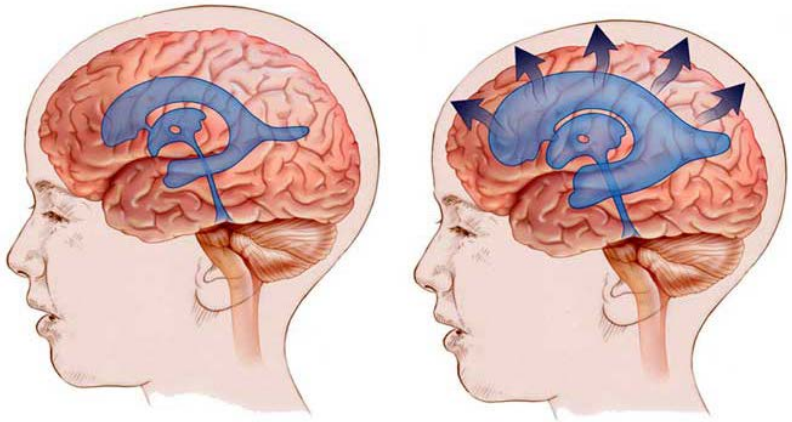


Рис. Нормальные (слева) желудочки головного мозга и гидроцефалия (справа).

Система уравнений многожидкостной пороупругой фильтрации[3]

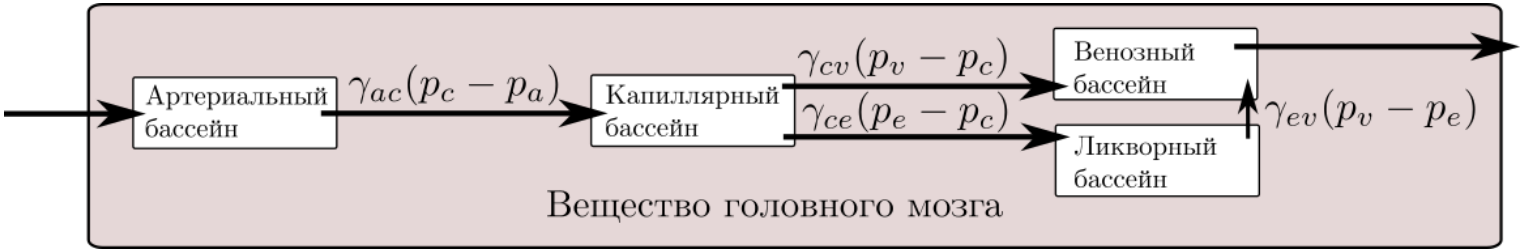


Рис.: Схема транспорта внутримозговых жидкостей

Уравнения фильтрации для поровых жидкостей:

$$-\frac{k_a}{\mu_a}\Delta p_a - \gamma_{ac}\,(p_c - p_a) = 0, \quad (1)$$

$$-\frac{k_c}{\mu_c}\Delta p_c + \gamma_{ac}\,(p_c - p_a) - \gamma_{ce}\,(p_e - p_c) - \gamma_{cv}\,(p_v - p_c) = 0, \quad (2)$$

$$-\frac{k_e}{\mu_e}\Delta p_e + \gamma_{ce}\,(p_e - p_c) - \gamma_{ev}\,(p_v - p_e) = 0, \quad (3)$$

$$-\frac{k_v}{\mu_v}\Delta p_v + \gamma_{cv}\,(p_v - p_c) + \gamma_{ev}\,(p_v - p_e) = 0 \quad (4)$$

4 поровых жидкости:
Артериальная кровь (**a**)
Капиллярная кровь (**c**)
Венозная кровь (**v**)
Ликвор (extravascular)

Уравнение равновесия:

$$\mu\Delta\,\boldsymbol{u} + (\mu+\lambda)\nabla(div\,\boldsymbol{u}) - (\alpha_a\nabla p_a + \alpha_c\nabla p_c + \alpha_e\nabla p_e + \alpha_v\nabla p_v) = 0 \quad (5)$$

В каждой точке вещества головного мозга присутствуют все четыре жидкости.

$\boldsymbol{u}$	Смещение вещества головного мозга	p_i	Давление поровых жидкостей ($i = a, c, e, v$)
μ, λ	Коэффициенты Ламе	k_i	Проницаемость ($i = a, c, e, v$)
α_i	Коэффициенты Био	μ_i	Динамическая вязкость, ($i = a, c, e, v$)
		γ_{yx}	**Параметры взаимодействия между сетями x и y**

3. Tully B., Ventikos Y. Cerebral water transport using multiple-network poroelastic theory: application to normal pressure hydrocephalus // J. Fluid Mech. – 2011. – T. 667. – C. 188-215.

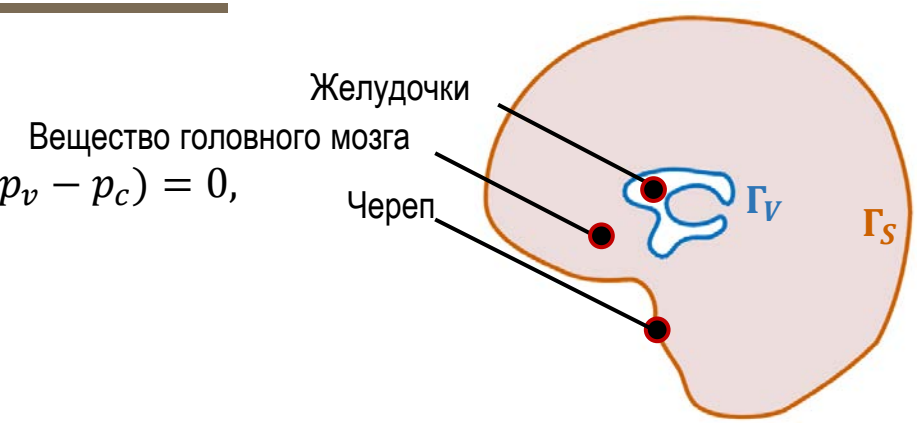
Граничные условия

$$-\frac{k_a}{\mu_a}\Delta p_a - \gamma_{ac}\,(p_c - p_a) = 0,$$

$$-\frac{k_c}{\mu_c}\Delta p_c + \gamma_{ac}\,(p_c - p_a) - \gamma_{ce}\,(p_e - p_c) - \gamma_{cv}\,(p_v - p_c) = 0,$$

$$-\frac{k_e}{\mu_e}\Delta p_e + \gamma_{ce}\,(p_e - p_c) - \gamma_{ev}\,(p_v - p_e) = 0,$$

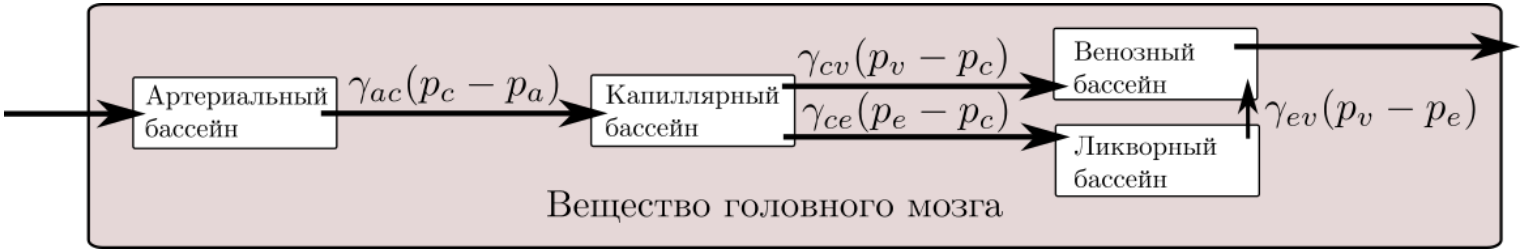
$$-\frac{k_v}{\mu_v}\Delta p_v + \gamma_{cv}\,(p_v - p_c) + \gamma_{ev}\,(p_v - p_e) = 0,$$



$$\mu\Delta\,\boldsymbol{u} + (\mu+\lambda)\nabla(div\,\boldsymbol{u}) - (\alpha_a\nabla p_a + \alpha_c\nabla p_c + \alpha_e\nabla p_e + \alpha_v\nabla p_v) = 0$$

$p_a = p_{arterial},\ p_v = p_{venous}$	Кровяное давление соответствует физическим значениям
$\nabla p_c \boldsymbol{n} = 0$	Отсутствие капиллярного потока
$p_e = p_{venous} + \mu_e R Q_0$	Всасывание ЦСЖ в венозную сеть
$\boldsymbol{u} = 0$	Смещения черепа равны 0
$\nabla p_a \boldsymbol{n} = \nabla p_v \boldsymbol{n} = 0$	Отсутствие потока для артериальной и венозной сетей
$-k_{c\to ventricle}\nabla p_c \boldsymbol{n} = -\,Q_p$	Производство ЦСЖ из капиллярной крови
$Q_p = \frac{\pi\, d^4}{128\,\mu_e\, L}(p_e\vert_{\Gamma_V} - p_e\vert_{\Gamma_S}) - \oint_{Ventricle}\left(-\frac{k_e}{\mu_e}\nabla p_e\right)\cdot \boldsymbol{n} dS$	Баланс массы жидкости в желудочках
$2\,\mu\varepsilon(\boldsymbol{u})\cdot\boldsymbol{n} + \lambda\epsilon(\boldsymbol{u})\boldsymbol{n} = \sum_{i=a,c,e,v}(\alpha_i - 1)p_i\,\boldsymbol{n}$	Непрерывность напряжения на границе желудочков

Параметры модели



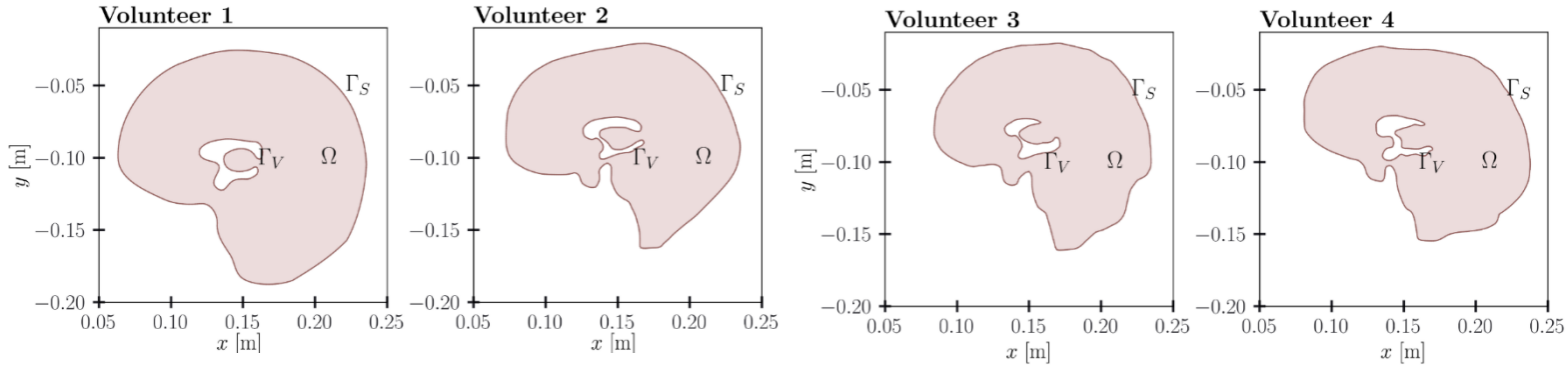
$\boldsymbol{\gamma_{yx}}$ — параметры, задающие взаимодействия и перетоки поровых жидкостей между бассейнами (параметры взаимодействия) :

- $\boldsymbol{\gamma_{ac}}$ — артериальный и капиллярный бассейны
- $\boldsymbol{\gamma_{cv}}$ — капиллярный и венозный бассейны
- $\boldsymbol{\gamma_{ce}}$ — капиллярный и ликворный бассейны
- $\boldsymbol{\gamma_{ev}}$ — ликворный и венозный бассейны

Диапазон изменения параметров $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$, который охватывает физиологически допустимые значения смещения и давления поровых жидкостей: от $10^{-4}\,\frac{D}{N\,s}$ до $10^{4}\,\frac{D}{N\,s}$.

Каждый из параметров $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$ независимо принимал значения из пятнадцатиэлементного набора, семплирование диапазона было выполнено в логарифмическом масштабе. Таким образом, было рассчитано $15^4 = 50625$ различных вариантов.

Персонализированная геометрия головного мозга (2D)



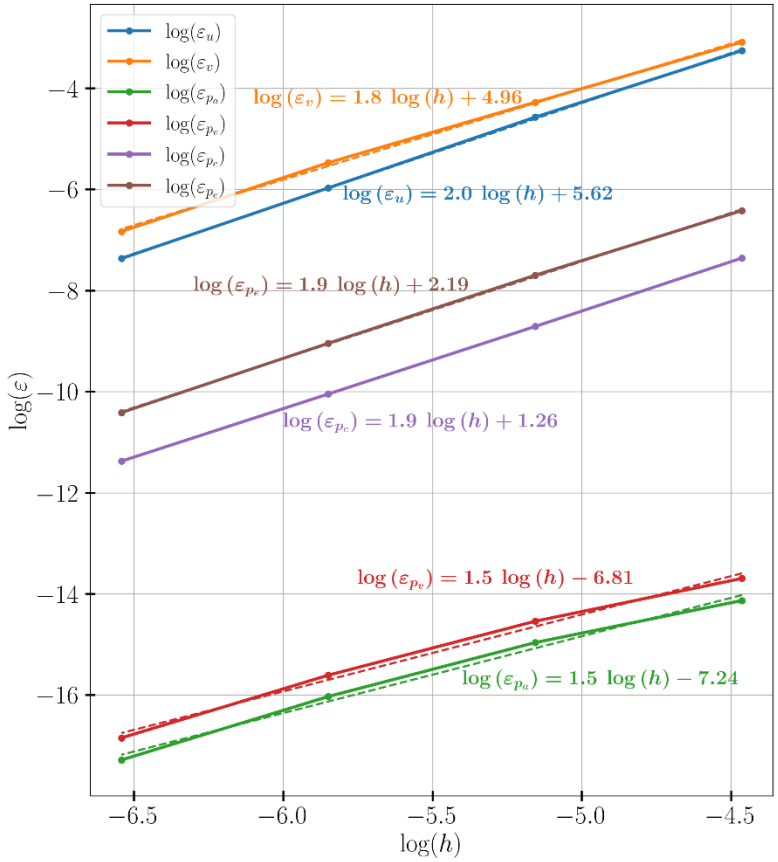


Рис.: Относительная L_2 –ошибка для каждой компоненты решения в зависимости от размера сетки h в логарифмическом масштабе.

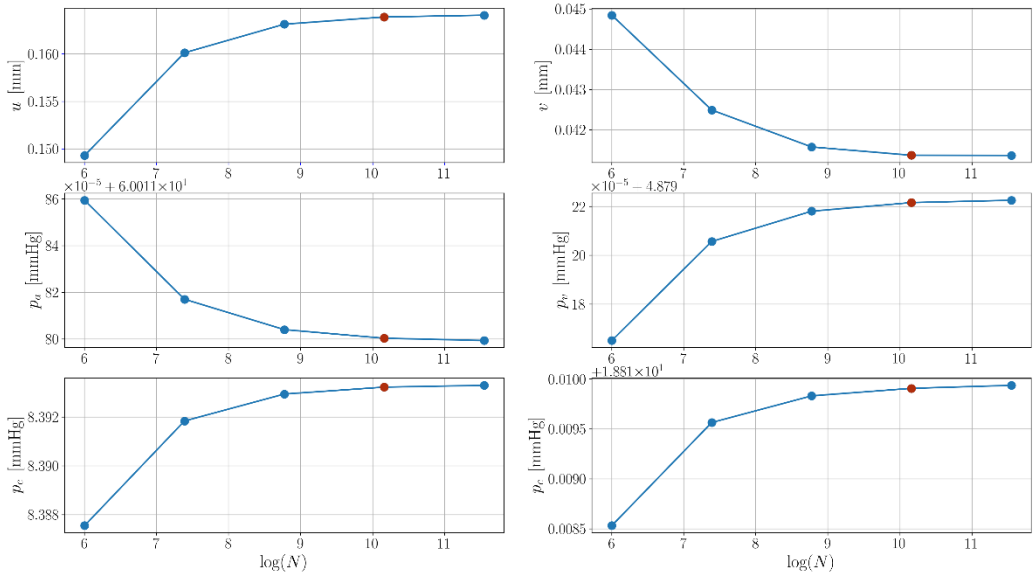
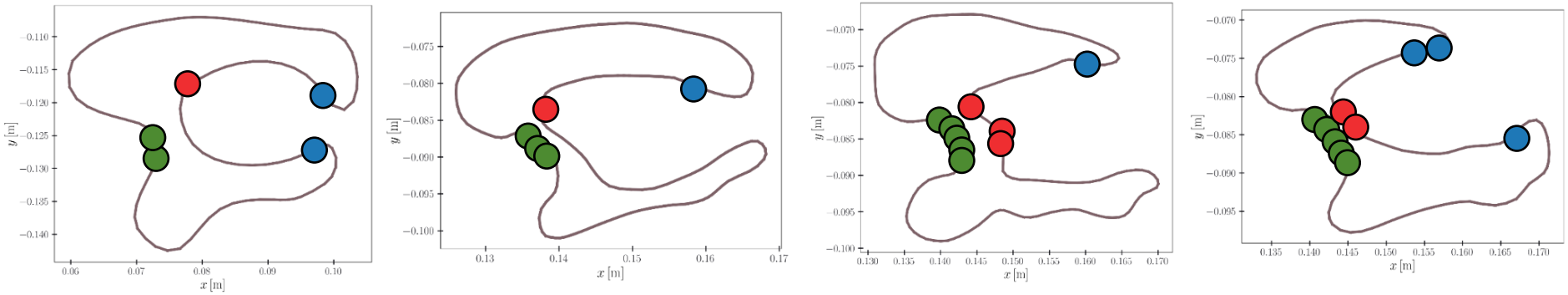


Рис.: Средние значения компонент решения в зависимости от количества элементов сетки (в логарифмическом масштабе). Для дальнейших расчетов выбрана сетка из 25000 элементов.

Локализация максимального смещения внутренней границы области



Доброволец 1 Доброволец 2 Доброволец 3 Доброволец 4

Рис.: Локализация мест максимального смещения внутренней границы области в зависимости от величины среднего смещения внутренней границы области

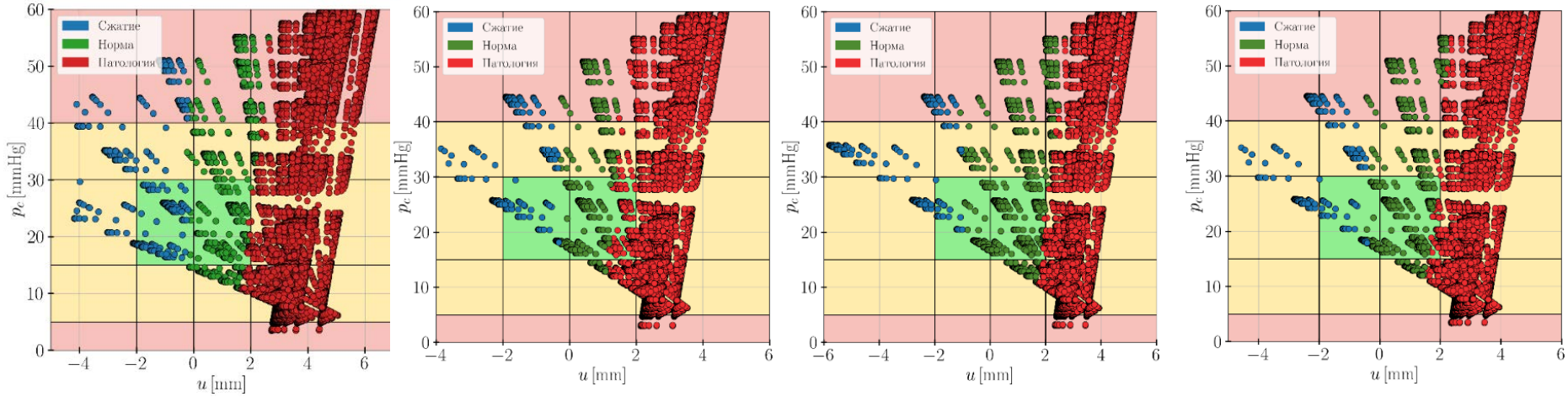


Рис.: Увеличение среднего смещения внутренней границы более 2 мм вызывает изменения локализации максимального смещения

Регрессия $\bar{u}$ на $\gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ac}, \gamma_{ev}$: выбор модели

Система уравнений в частных производных → **Аналитическая формула для $\bar{u}(\gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ac}, \gamma_{ev})$**

Для каждого из добровольцев была простроена регрессия $\bar{u}$ на $\gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ac}, \gamma_{ev}$:

$$\psi_{**} = \log\left(\frac{\gamma_{**} - \min\gamma_{**}}{\max\gamma_{**} - \min\gamma_{**}} + \boldsymbol{b}\right)$$

$\boldsymbol{b}$ — параметр оптимизации

→

Фильтрация ψ_{**} по γ_{**}:

$\gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ac}, \gamma_{ev}$ т. ч.

$p_c \in$ [5 мм рт. ст., 40 мм рт. ст.]

→

$$\bar{\boldsymbol{u}} = \boldsymbol{\Psi\beta} + \boldsymbol{\epsilon}$$

$\bar{\boldsymbol{u}}$ — вектор значений $\bar{\boldsymbol{u}}$,

$\boldsymbol{\Psi} = \{n \times k\}$ — матрица ψ_{xy},

$\boldsymbol{\beta}$ — коэффициенты регрессии,

$\boldsymbol{\epsilon}$ — вектор случайных ошибок,

n — количество наблюдений,

k — количество предикторов.

Возможные предикторы:

$\psi_{ac}, \psi_{ce}, \psi_{ev}, \psi_{cv}, \psi_{ac}\cdot\psi_{ce}, \psi_{ac}\cdot\psi_{ev}, \psi_{ac}\cdot\psi_{cv}, \psi_{ce}\cdot\psi_{cv}, \psi_{ce}\cdot\psi_{ev}, \psi_{ev}\cdot\psi_{cv}$

Всего рассмотрено 1023 модели регрессии

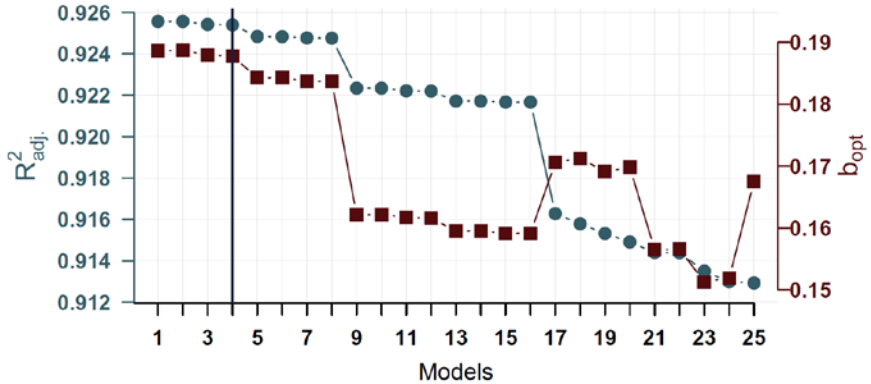


Рис.: Величины b_{opt} и R^2_{adj}. для первых 25 из 1023 моделей

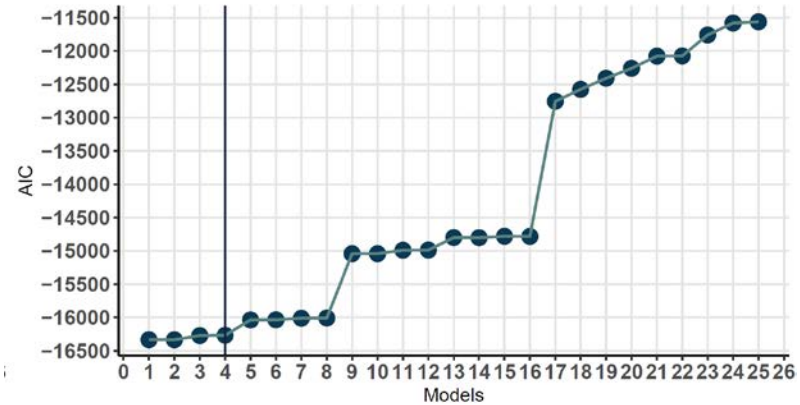


Рис.: Значения критерия Акаике для первых 25 из 1023 моделей

Регрессия $\bar{u}$ на $\gamma_{ce}, \gamma_{cv}, \gamma_{ac}, \gamma_{ev}$

Выбранная модель регрессии (модель одна и та же для всех добровольцев):

$$\bar{u} = \widehat{\beta_0} + \widehat{\beta_{ac}} \cdot \psi_{ac} + \widehat{\beta_{ce}} \cdot \psi_{ce} + \widehat{\beta_{ev}} \cdot \psi_{ev} + \widehat{\beta_{cv}} \cdot \psi_{cv} +$$

$$\widehat{\beta_{ac\,ce}} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ce} + \widehat{\beta_{ac\,ev}} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ev} + \widehat{\beta_{ac\,cv}} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{cv} + \widehat{\beta_{ce\,cv}} \cdot \psi_{ce} \cdot \psi_{cv}$$

$$\psi_{ce} \cdot \psi_{ev}, \psi_{ev} \cdot \psi_{cv}$$

Для всех добровольцев:

- коэффициент детерминации $R^2_{adj} > 0.911$ (модель объясняет 91% дисперсии данных)
- все коэффициенты модели являются статистически значимыми: $p < 0.001$
- не включенные в модель предикторы в полной модели имеют коэффициенты ~ 0.01

Регрессионная модель для Добровольца 2:

$$\bar{u} = -2.246 - 4.591 \cdot \psi_{ac} - 5.071 \cdot \psi_{ce} + 1.203 \cdot \psi_{ev} + 1.693 \cdot \psi_{cv}$$

$$-3.591 \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ce} + 0.230 \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ev} + 0.643 \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{cv} + 0.548 \cdot \psi_{ce} \cdot \psi_{cv}$$

Коэффициенты регрессии для 4 добровольцев

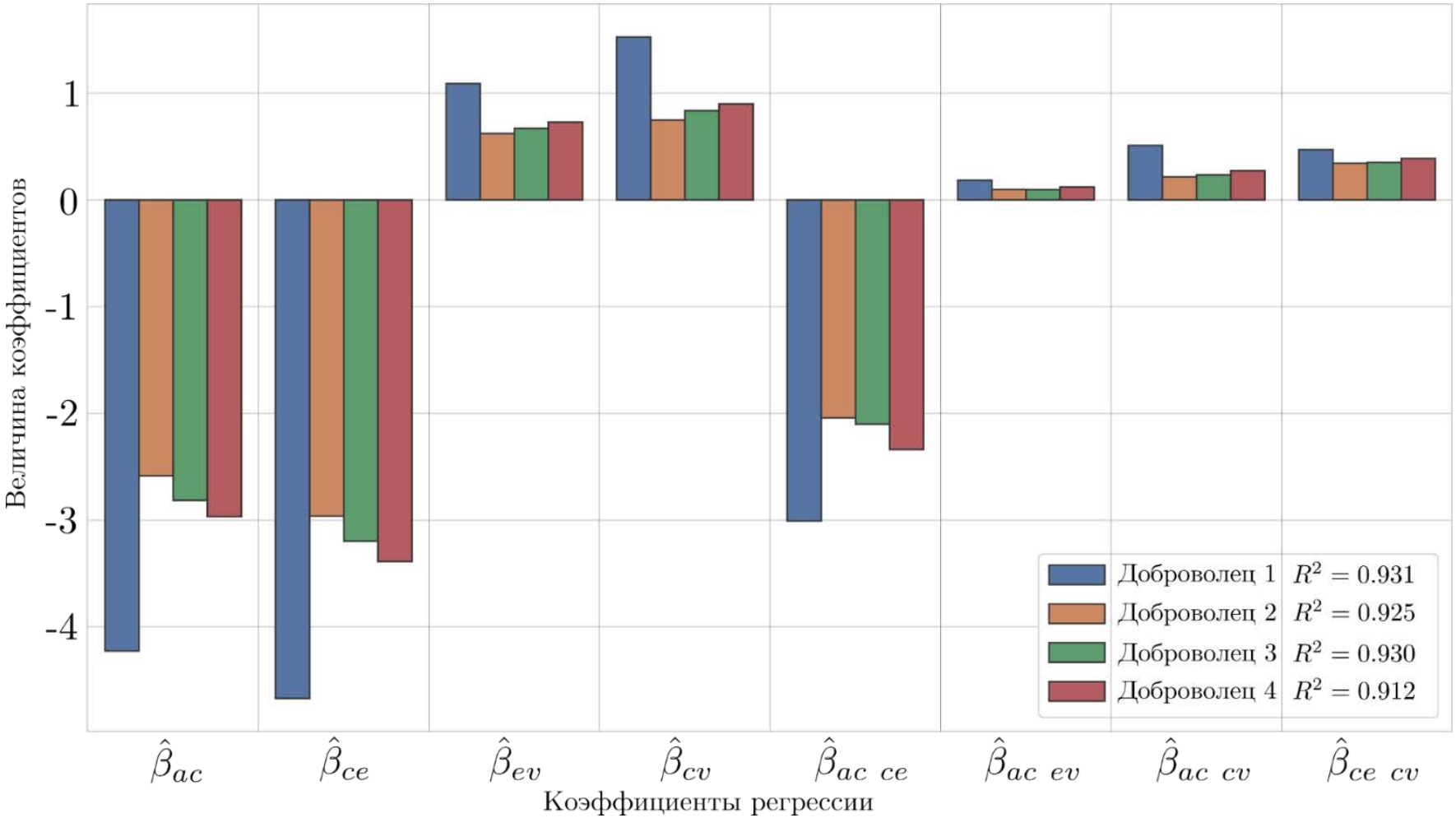
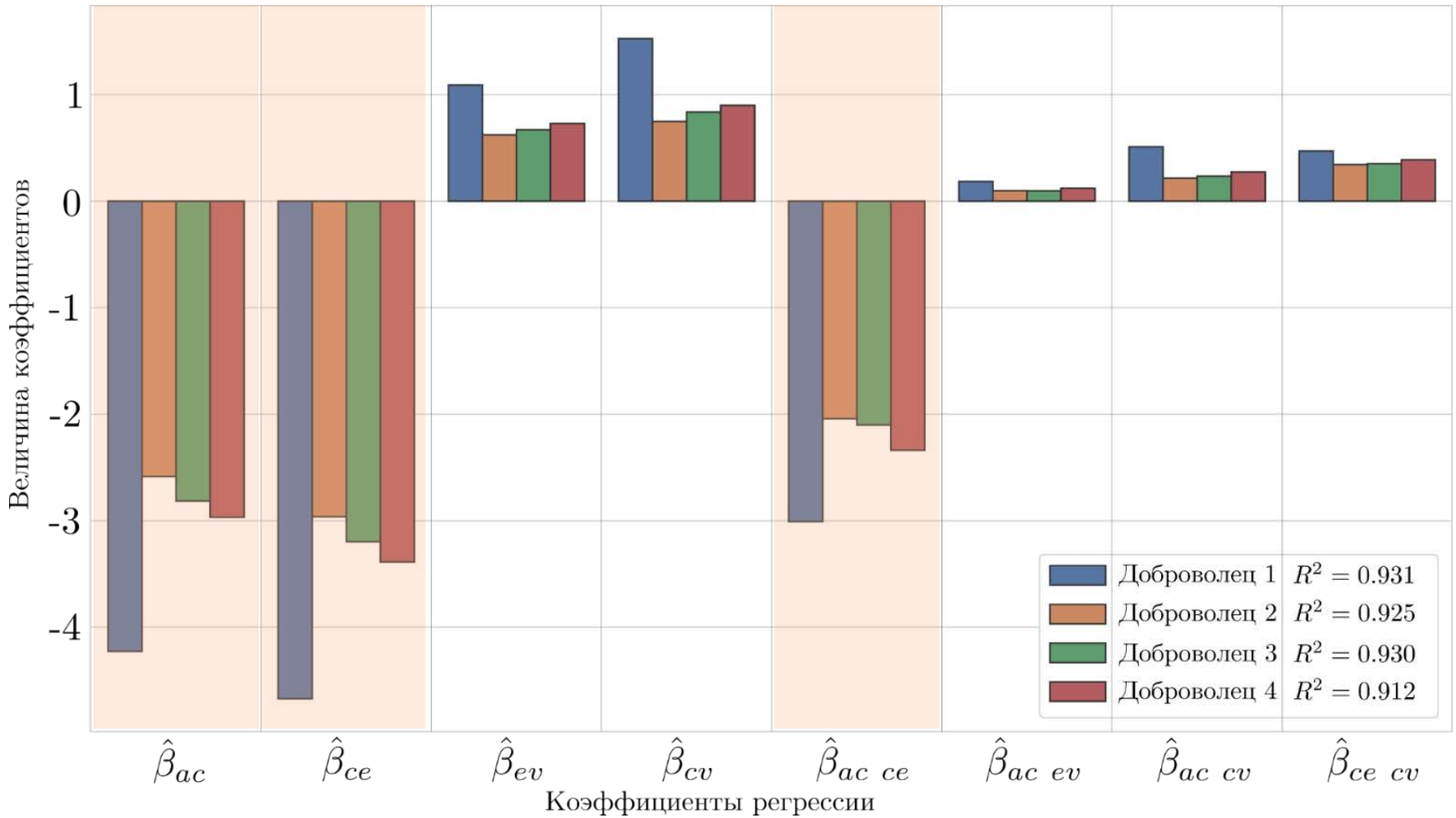
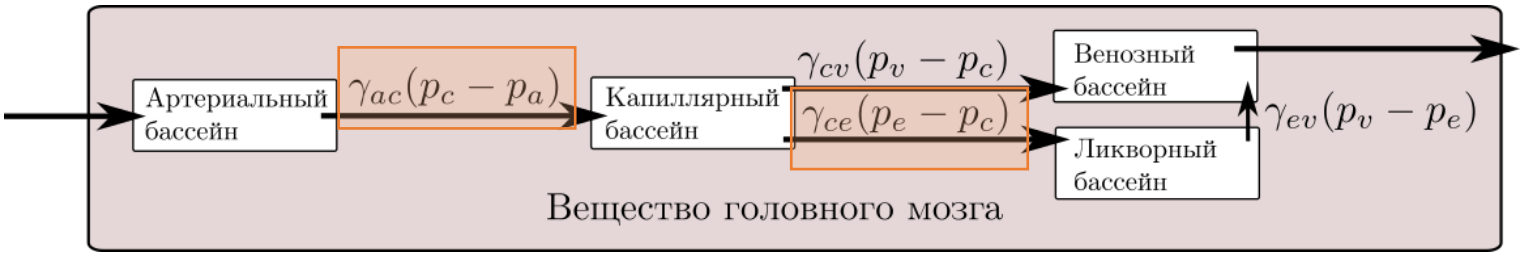


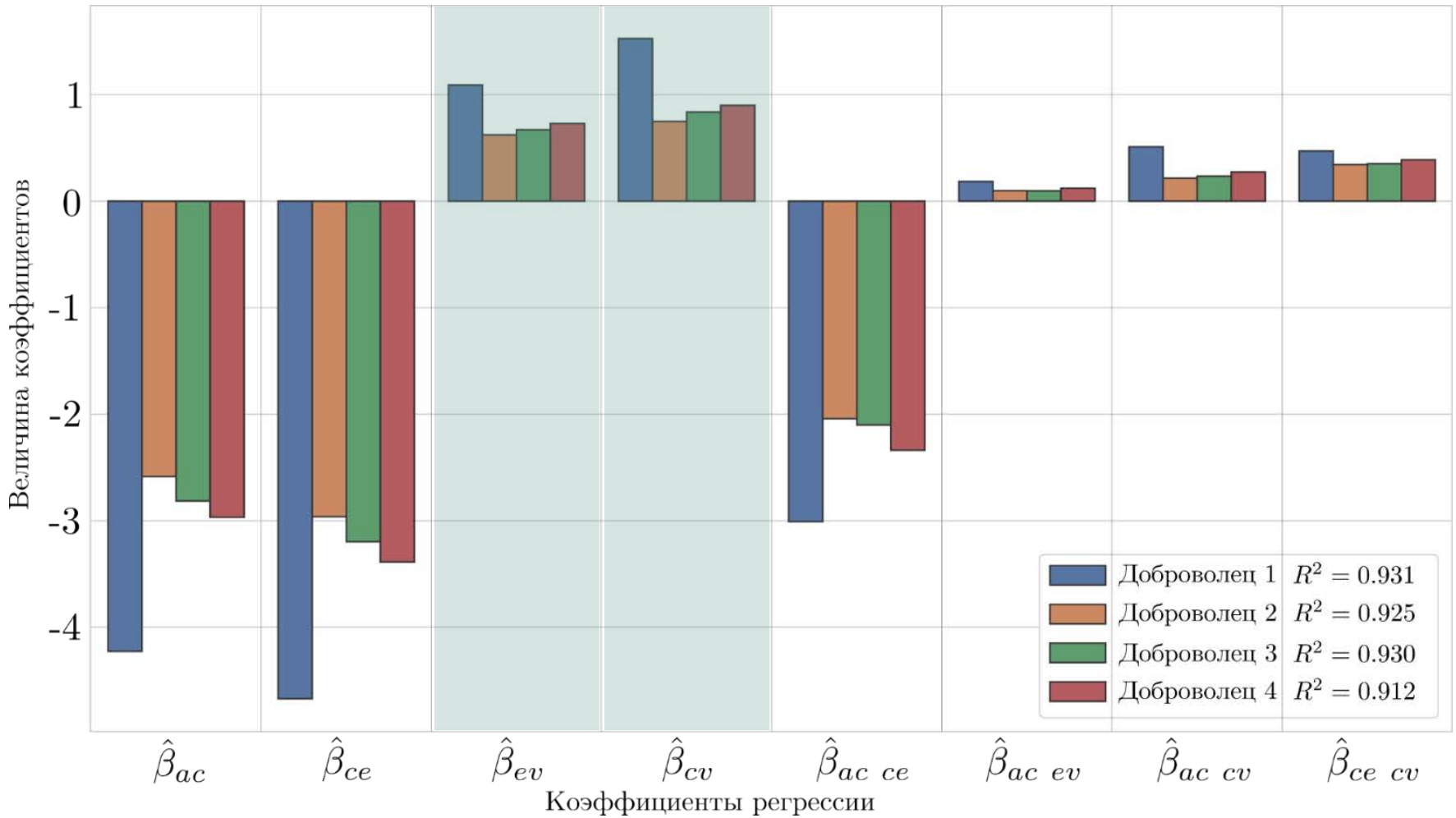
Рис.: Коэффициенты регрессии для 4 добровольцев

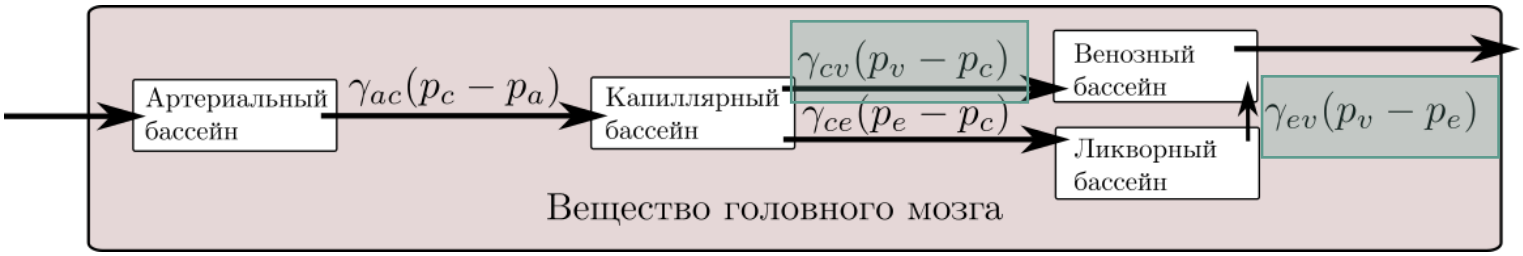
Коэффициенты регрессии для 4 добровольцев



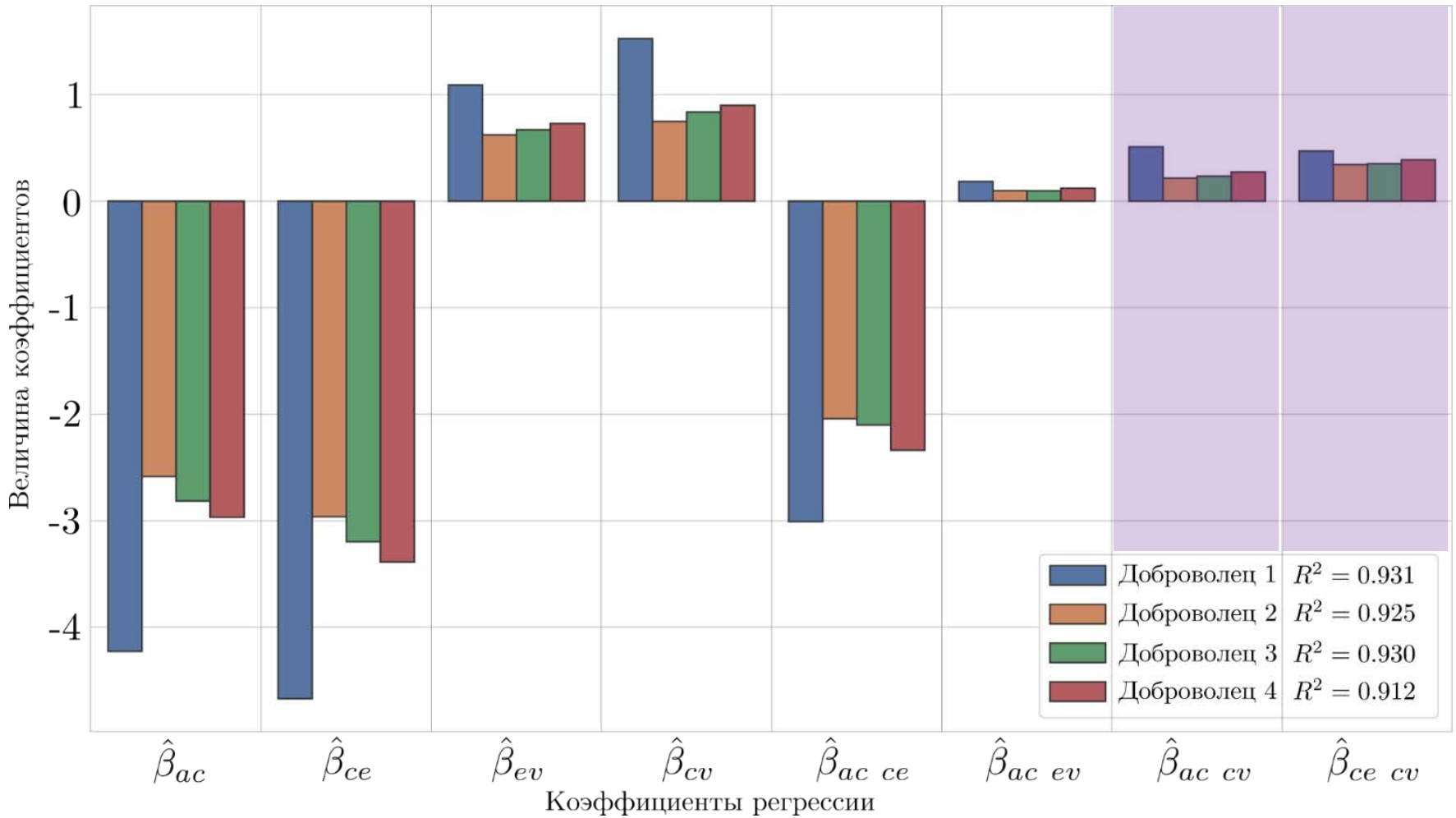


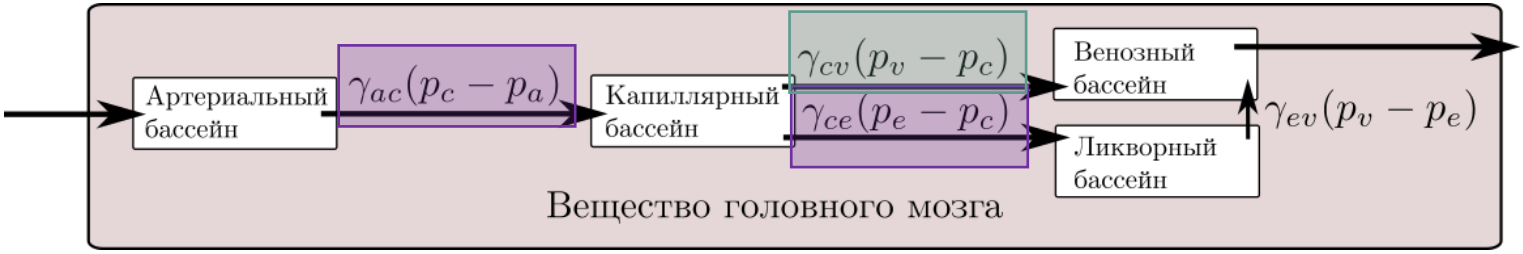
Коэффициенты регрессии для 4 добровольцев



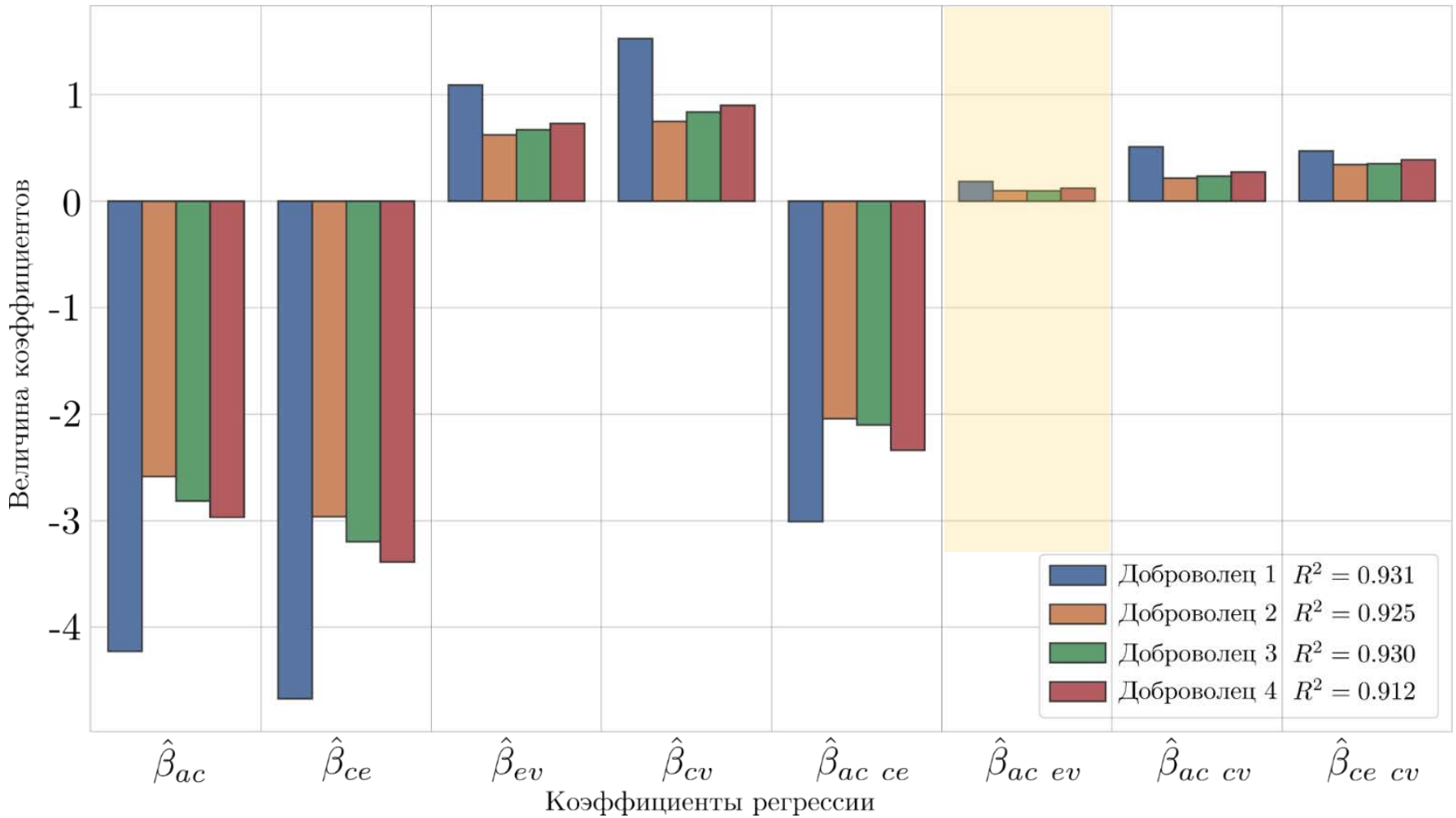


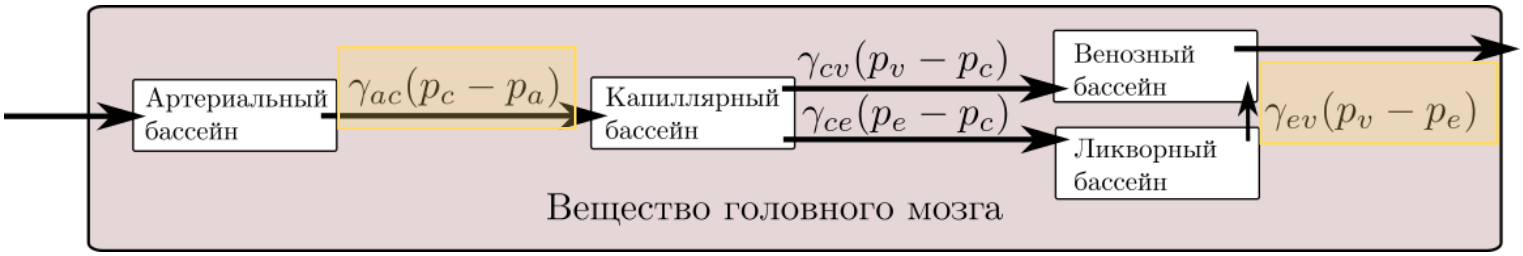
Коэффициенты регрессии для 4 добровольцев





Коэффициенты регрессии для 4 добровольцев





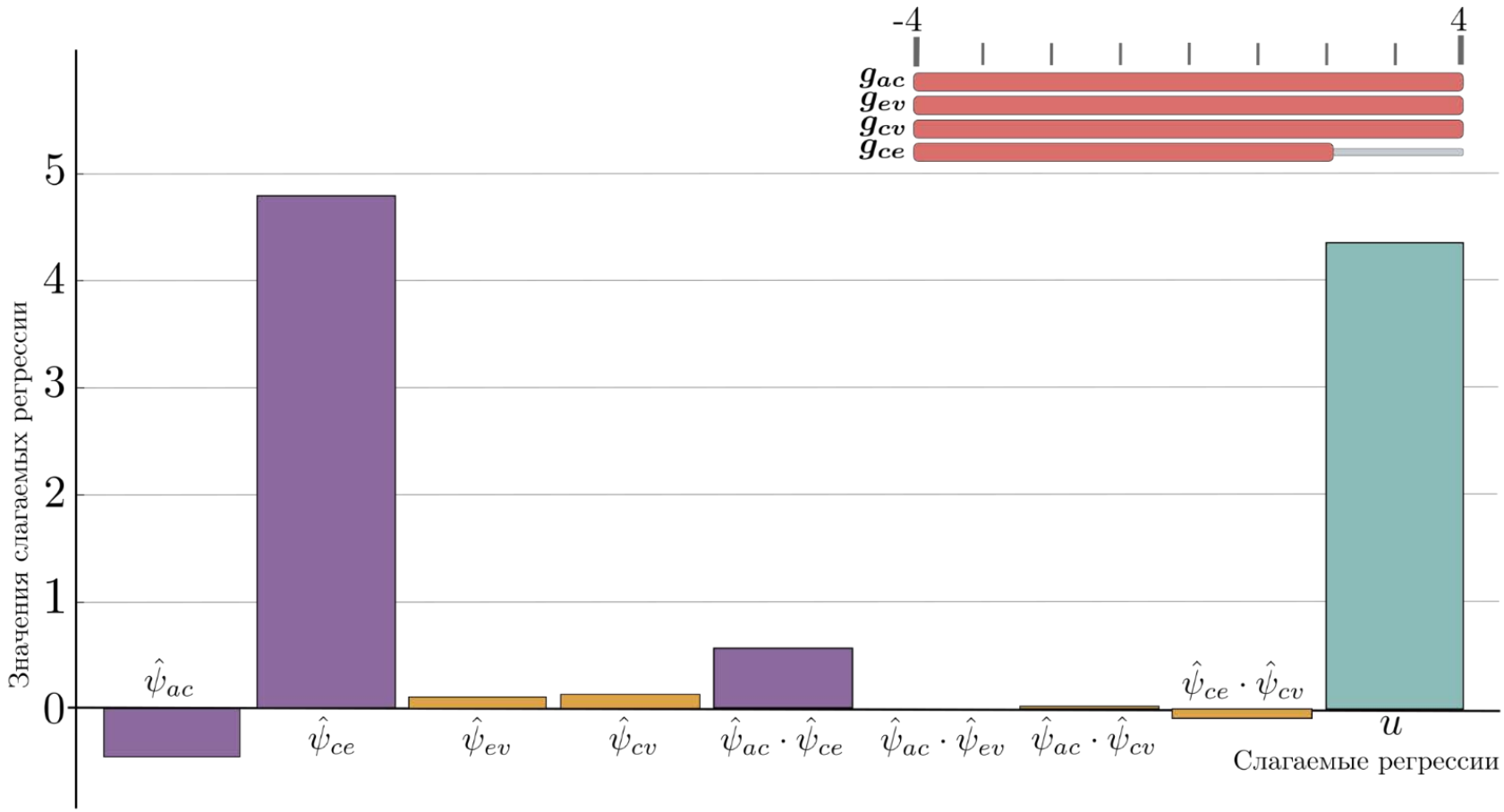
Анализ регрессионной модели: нормотензивная гидроцефалия

$\boldsymbol{\gamma_{yx}}$ – параметр взаимодействия между сетью y и сетью x

$$\boldsymbol{\psi_{yx}} = \ln\left(\frac{\gamma_{**} - \min\gamma_{**}}{\max\gamma_{**} - \min\gamma_{**}} + \boldsymbol{b}\right) \qquad \boldsymbol{g_{yx}} = lg\ \gamma_{yx} \qquad \widehat{\boldsymbol{\psi_{yx}}} = \widehat{\beta_{yx}} \cdot \psi_{yx}$$

$\widehat{\boldsymbol{\beta_{yx}}}$ – коэффициенты регрессии

При больших $\widehat{\psi_{ac}}$ и при малых $\widehat{\psi_{ce}}$ → приток крови в головной мозг сохраняется → нет перетока крови в ИСЖ и ЦСЖ → желудочки расширяются. Венозный отток не нарушен.



8. Valova, G., Bogomyakova, O., Tulupov, A., & Cherevko, A. (2022). Influence of interaction of cerebral fluids on ventricular deformation: A mathematical approach // PLOS ONE, 17(2), e0264395.

Результаты

1. Показано, что для всего рассмотренного диапазона параметров взаимодействия поровых жидкостей место максимального смещения внутренней границы может располагаться только в одной из трех локальных зон в зависимости от величины среднего смещения. Эти зоны согласуются с принятыми в настоящее время при клинической диагностике гидроцефалии размерами церебральных желудочков и соответствуют их сжатию, нормальному размеру и патологическому расширению.
2. Для каждого из четырех добровольцев получена приближенная формула, связывающая параметры взаимодействия поровых жидкостей и средние смещения внутренней границы области, с помощью модели множественной линейной регрессии.
3. В рамках регрессионного анализа выявлен характер влияния параметров взаимодействия поровых жидкостей. На основе полученной формулы найдены величины коэффициентов взаимодействия поровых жидкостей, которые соответствуют клинической картине различных неврологических патологий.