

Univerzita Karlova v Praze  
Fakulta Tělesné Výchovy a Sportu

## AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE



Zbyšek Štěpáník

### **Simulace transportu mozkomíšního moku**

Katedra Anatomie a Biomechaniky

Školitel: Prof. Ing. Stanislav Otáhal, CSc.

Školitel specialista: MUDr. Jakub Otáhal, Ph.D.

Studijní program: Biomechanika

2009

## Abstrakt

**Název:** Simulace transportu mozkomíšního moku

Studium mozkomíšního moku a jeho cirkulace nabývá v posledních letech na významu. Znalost základních hydrodynamických charakteristik kraniospinálního systému je klíčová pro pochopení patologických stavů a procesů centrální nervové soustavy. V předkládané práci navrhujeme model cirkulace mozkomíšního moku prostory kraniospinálního systému. Model rozděluje celý systém na pět likvorových oddílů, dva intrakraniální a tři páteřní. Tato struktura umožňuje sledovat dynamické parametry systému v páteřním kanálu, který je většinou ostatních modelů zanedbán. Díky své struktuře také umožňuje, jako jediný nám známý model, simultánní simulace srdečních i respiračních pulzací likvoru. Model je odvozen ze základních fyzikálních bilančních vztahů a zahrnuje tlakově závislou nelineární poddajnost a proměnnou resorpci, což z něj činí i vhodný nástroj pro simulaci, v klinické praxi používaných, infuzních testů. Výsledky simulované předloženým modelem jsou v souladu s dosud publikovanými výsledky.

**Klíčová slova:** mozkomíšní mok, dynamika CSF, matematická simulace.

**Title:** The Simulation of the Cerebrospinal Fluid Transport

In past years, the study of the cerebrospinal fluid and its circulation is increasingly emphasized. The knowledge of basic hydrodynamic characteristics of the system is crucial for understanding the pathologies and pathological processes in the central nervous system. In this paper, we present a model of the circulation of cerebrospinal fluid in the spaces of the craniospinal system. In the model, we divide this system into five compartments, of which two are intracranial and three spinal. This structure allows us to study system's dynamic parameters in the spinal canal, which is often neglected in other models. To the author's best knowledge, this model is the only one allowing simultaneous simulation of both cardiac and respiration pulsation of cerebrospinal fluid. This is possible mainly due to the structure of the spinal part of the model. The model equations are derived by invoking basic physical laws of conservation and it incorporates pressure-driven non-linear compliance and non-constant resorption. This makes the model a proper tool for simulation of infusion tests, which are often used in clinical practice. The results simulated by the presented model are in good accordance with other results published so far.

**Keywords:** cerebrospinal fluid, CSF dynamics, mathematical simulation.

# 1 Úvod

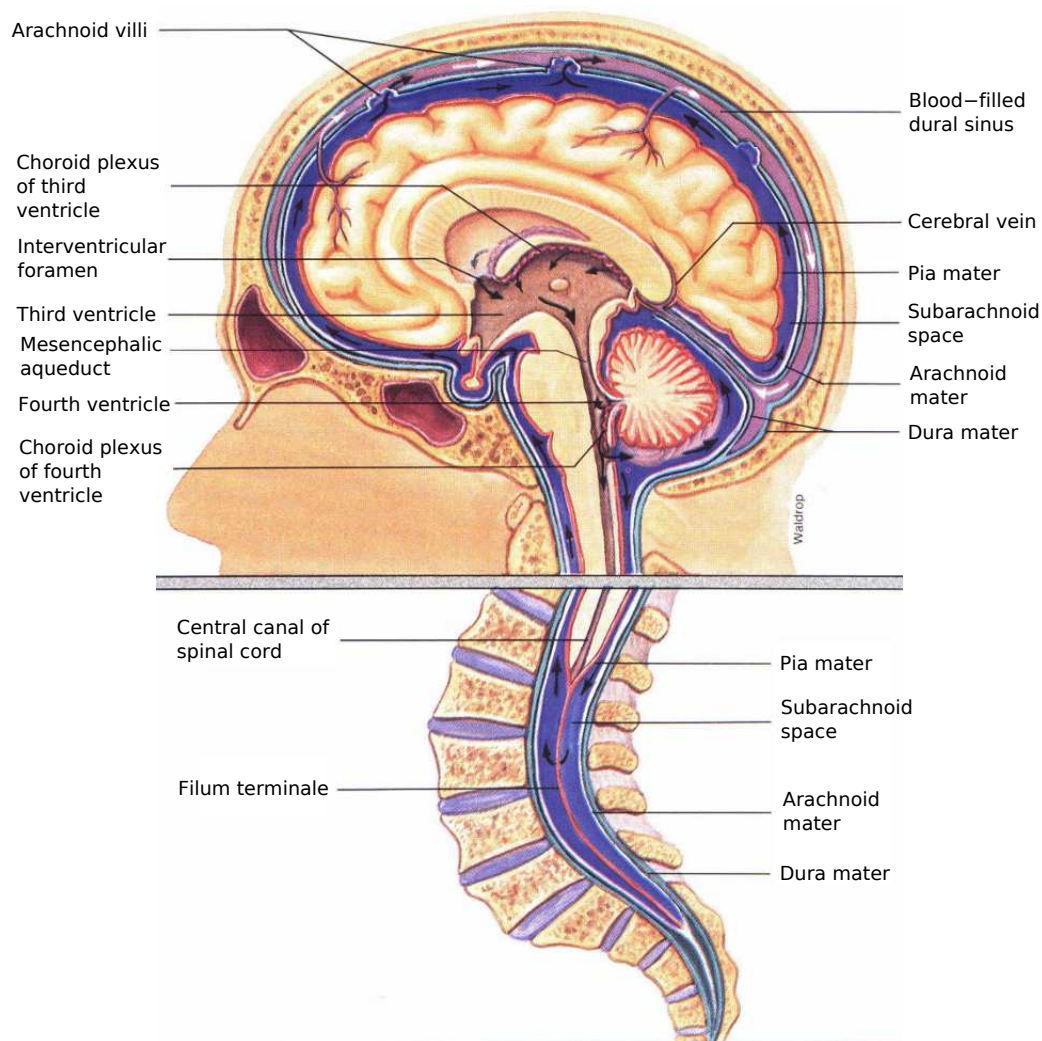
Výzkum mozkomíšního moku (CSF, angl. *cerebrospinal fluid*) a jeho transportní dynamiky nabývá v posledních desetiletích vysokého významu. Současný stav rozvoje zobrazovacích technologií, především magnetická resonance (MRI, angl. *magnetic resonance imaging*) a jejich využití v běžné klinické praxi, umožňuje již poměrně detailní pohled na struktury centrální nervové soustavy (CNS, angl. *central nervous system*), ale představuje rovněž možnost jak neinvazivní cestou zkoumat dynamiku toku CSF v daných regionech. Takové nové pohledy na transportní systém CSF nám pak umožní korigovat naše znalosti a závěry o likvoru jako takovém a mohou být posléze aplikovány i v klinické praxi.

Ukazuje se, že existuje celá řada onemocnění a patologických stavů, které přímo souvisí s hydrodynamickými charakteristikami kraniospinálního systému. Znalost těchto hydrodynamických charakteristik a pochopení základních hydrodynamických dějů probíhajících v kraniospinálním systému pak může být důležitá pro léčbu pacientů, u nichž se tyto patologické stavy vyskytnou. Může se jednat o pacienty s těžkým poraněním hlavy, o pacienty s poruchou tvorby či resorpce likvoru nebo o pacienty trpící některou formou hydrocefalu, syringomyelie či Arnold-Chiariho malformací.

Znalosti o CSF jako takovém byly původně především biochemického charakteru (chemické složení apod.), případně znalost středního tlaku. V současné době, v souvislosti s již dříve zmíněným rozvojem technologií, lze v literatuře pozorovat množení poznatků o toku CSF a jeho charakteru, mechanismech a lokalitách resorpce a formace CSF a rovněž o funkci CSF jako součásti CNS atd. V literatuře lze tedy nalézt řadu dílčích informací o charakteristikách transportního systému CSF. Avšak na druhé straně, hlubší syntéza získaných poznatků prozatím ve velké míře chybí. Přírozeným způsobem jak provést takovou syntézu, je vytvoření vhodného modelu. Je zřejmé, že skutečná realizovatelnost tohoto postupu je úzce spjata s rozvojem výpočetních technologií. Nespornou výhodou modelování je, že akcentuje pochopení fyzikálních souvislostí modelovaného systému a mnohdy vede i k objevu nových a překvapujících vztahů.

Pro studium cirkulace likvoru v celém kraniospinálním systému se jako nejvhodnější přístup jeví použití tzv. *kompartmentového* modelu (také nul-rozměrného). Při návrhu takového modelu vycházíme z faktu, že modelovanou soustavu lze rozdělit na dílčí segmenty (kompartmenty, oddíly). Každý segment popíšeme pomocí sady fyzikálních veličin (tlak, objem atd.), pomocí konstitutivních rovnic charakterizujeme materiálové vlastnosti těchto oddílů a popíšeme vzájemné interakce mezi kompartmenty (např. toky, odpory). Příklady takových modelů nalezneme v literatuře [2, 21, 27, 28, 29, 37, 39, a další].

CSF je čirá, bezbarvá kapalina, která se nachází v komorovém systému a subarachnoidálních prostorech CNS. Pohled na likvorové prostory je k dispozici na obr. 1. Celkový objem extracelulární kapaliny (ECF, angl. *extracellular fluid*) v kraniospinálním systému u dospělého člověka je cca. 420 ml, z čehož 280 ml tvoří mozková a míšň ECF a 140 ml představuje CSF [4, 18]. V komorovém systému se nachází přibližně 30 ml CSF, 80 ml najdeme v kranialních subarachnoidálních prostorech a 30 ml najdeme v míšňích subarachnoidálních prostorech. Je ovšem faktem, že tyto hodnoty podléhají značné interindividuální variabilitě [4].



Obr. 1: Schématický nákres likvorových prostor v sagitální rovině. Převzato z [27].

Denně se vytvoří cca. 550 ml likvoru, přičemž se obvykle předpokládá, že rychlost produkce likvoru je v rámci fyziologických podmínek konstantní [4, 18]. Většina likvoru se vytváří uvnitř komorového systému v choroidních plexech [4, 6, 36, 16, 18]. Nicméně existují studie, které ukazují, že tvorba moku závisí na denní době [25], na věku [18, 24], na intrakraniálním tlaku (ICP, angl. *intracranial pressure*) [31] nebo krevním průtoku mozem [17]. Na druhou stranu, resorpce je běžně považovaná za lineárně závislou na tlaku likvoru [1, 6]. Vzhledem k tomu, že likvor je pravděpodobně vstřebáván do intrakraniálního žilního aparátu, lze předpokládat, že ve skutečnosti je resorpce moku závislá také na tlaku v odtokových žilách a na odtokovém odporu [9, 18, 21, 27, a další]. Většina resorpce se zřejmě odehrává v intrakraniu [7, 21, 27].

Jednou z hlavních funkcí CSF je bezesporu ochrana CNS. Relativní hmotnost moku je cca. 1.007, zatímco relativní hmotnost nervové tkáně je cca. 1.040 [4, 6] (hodnoty jsou

uváděny poměrem ke hmotnosti čisté vody). Na nervovou tkáň ponořenou v CSF působí vztlak, který efektivně sníží hmotnost mozku až o 96 % [4]. Další, neméně významnou funkcí CSF je zajištění distribuce důležitých substancí k cílovým buňkám CNS a zároveň odvod metabolitů a dalších látek z prostorů CNS [6, 16, 18]. V neposlední řadě zmiňme funkci systému CSF jako mediátoru intrakraniální poddajnosti [4, 8, 21, 22, a další]. Tato funkce je také klíčovou pokud jde o vysvětlení pulzačního pohybu mozkomíšního moku v celém kraniospinálním systému a je významná i z hlediska patologie. Mimo to byla zdokumentována i funkce likvoru jako média udržujícího stabilní teplotu centrální nervové soustavy [40].

Aby mohl CSF v kraniospinálním systému plnit své funkce, musí se zde pohybovat. Původní hypotéza o pohybu likvoru byla vyslovena Di Chirem na základě výsledků radionuklidové cisternografie [10]. Podle této hypotézy likvor ustáleně proudí z místa tvorby do místa resorpce. Novější studie a klinická pozorování však ukazují, že ve skutečnosti se mozkomíšní mok pohybuje pulzačním pohybem [13, 14, 26, 32, 33, 34, a mnoho dalších], přičemž mimo jiné lze rozlišit srdeční a respirační pulzace likvoru [11, 12, 19, 33]. Podle literatury jsou srdeční pulzace likvoru tvořeny především intrakraniálně, zatímco respirační pulzace v páteřním kanálu [34].

Mechanismus přenosu srdečních pulzací na likvor tedy souvisí především s tokem arteriální krve do intrakrania. V průběhu srdečního cyklu dochází k rytmickým změnám objemu krve a tudíž i mozku [4, 5, 13, 27, 28, 32, a další]. Systolický přísun arteriální krve do intrakrania musí být vykompenzován (*Monro-Kellieova doktrína*) odtokem žilní krve a přesunem likvoru do páteřního kanálu. Intrakraniální poddajnost je zřejmě během systoly vyčerpána a vyšší poddajnost páteřního kanálu umožňuje, aby se přebytečný objem intrakrania přesunul kaudálně, aniž by docházelo k výraznému nárůstu tlaku likvoru [27].

Mechanismus přenosu respiračních pulzací na CSF je závislý na možnosti přenosu respiračních tlaků do epidurálního prostoru páteřního kanálu [12, 22, 23, 27, 33]. Experiment [35] ukazuje, že k tomuto přenosu skutečně dochází. Během výdechu je systolický arteriální tlak zvýšen, což zapříčiní zvýšený přísun krve do intrakrania a do páteřního kanálu na krční a hrudní úrovni. Zároveň však zvýšený nitrobřišní tlak (ITP, angl. *intrathoracal pressure*) zabraňuje žilnímu odtoku krve z těchto oblastí. Na druhé straně, nitrobřišní tlak (IAP, angl. *intraabdominal pressure*) je během výdechu relativně nižší [11]. Uvážíme-li, že ITP a IAP se přímo přenáší do epidurálního prostoru, a tedy i do intradurálního prostoru přes poddajný durální vak a spinální žíly [11, 12, 22, 27, 33], pak lze očekávat, že i v bederní páteři bude patřičně nižší tlak. Za těchto okolností bude mít CSF tendenci se přemístit kaudálně po tlakovém gradientu. Při nádechu je situace opačná.

## 1.1 Cíle a hypotézy

Cílem této práce je vytvořit tzv. *kompartmentový model* transportu mozkomíšního moku celým kraniospinálním systémem s ohledem na vliv kardiovaskulárního aparátu a respirace a jeho experimentální verifikace, „nařizování“ pro fyziologické podmínky a vybrané případy klinických testů, případně patologií.

Návrh modelu bude vycházet ze dvou základních hypotéz. První hypotézou je tvrzení,

že srdeční pulzace likvoru mají svůj původ především v pulzaci intraniální arteriální krve a do modelu je bude možné zavést prostřednictvím naměřeného systémové arteriálního tlaku (SAP, angl. *system arterial pressure*). Podle druhé hypotézy mají respirační pulzace původ především v cyklických změnách tlaku v páteřním epidurálním prostoru, do něhož jsou prostřednictvím žilních pletení přenášeny respirační tlaky. Respirační pulzace bude možné do modelu zavést prostřednictvím naměřeného respiračního tlaku (RP, angl. *respiration pressure*).

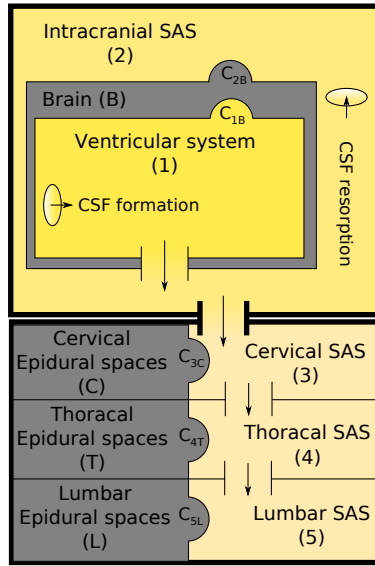
Kraniospinální systém bude rozdělen na dílčí segmenty, jež budou představovat jednotlivé kranální a spinální součásti celého systému. Model by měl umožnit sledovat dynamiku toku CSF mezi jednotlivými oddíly v průběhu srdečních a respiračních pulzací. Pomocí tohoto modelu bude možno sledovat časový vývoj základních fyzikálních parametrů celého systému. Zejména půjde o objemové toky CSF mezi jednotlivými oddíly, tlaky a objemy jednotlivých oddílů. Celý systém bude popsán pomocí bilančních rovnic a materiálových parametrů, jako např. odpor a poddajnost, včetně jejich rozdělení v systému.

Jedním ze základních požadavků je, aby model byl výpočetně rychlý, a aby vstupem byly experimentálně získané tlakové křivky (systémový arteriální tlak a respirační tlak).

## 2 Metody

Pro účel simulace transportu mozkomíšního moku v kraniospinálním systému byl vytvořen 5-kompartmentový model. Při rozdělení CSF systému na jednotlivé oddíly (kompartmenty) jsme vycházeli z funkční anatomie tohoto systému. Schématické vyobrazení likvorových prostor je k dispozici na obr. 1. Schéma vlastního modelu je pak k dispozici na obr. 2. Celý systém byl rozdělen na pět oddílů. Oddíl 1 představuje komorový systém. Tento oddíl je spojen prostřednictvím kanálu s intrakraniálním subarachnoidálním prostorem, který tak představuje oddíl 2 tohoto modelu. Intrakraniální subarachnoidální prostor (SAS, angl. *subarachnoidal space*) je spojen s SAS páteřního kanálu, který je rozčleněn na část krční (oddíl 3), hrudní (oddíl 4) a bederní (oddíl 5). Na obr. 2 jsou také vyobrazeny „pseudo-oddíly“ označené písmeny B, C, T a L. Tyto nepředstavují skutečné oddíly a jsou zde uvedeny především proto, že jejich prostřednictvím je modelován přenos tlakově-objemových pulzů srdečního a respiračního původu na CSF systém. Předpokládáme, že průběh tlaků v těchto oddílech je znám. V modelu předpokládáme proudění ideální kapaliny systémem oddílů se stěnami z pružného, izotropního a nestlačitelného materiálu. Každý oddíl je popsán objemem a tlakem. Oddíly jsou spojeny tokovými kanály s konstatním odporem, v nichž můžeme sledovat toky likvoru. Sousední oddíly mezi sebou mohou mít pružnou přepážku, která je popsána nelineární funkcí poddajnosti.

Koncepce modelu a přenos pulzací na mozkomíšní mok vychází z poznatků uvedených v předchozí kapitole této práce. Srdeční pulzace likvoru se podařilo uspokojivě vysvětlit prostřednictvím pulzací intrakraniální arteriální krve. V našem modelu jsou tyto pulzace přenášeny na rozhraní mezi „pseudo-oddílem“ B a oddíly 1 a 2. Respirační pulzace jsou do modelu naopak zavedeny z páteřní části, jak naznačují poznatky z literatury. Předpokládáme, že respirační vliv se výrazně projeví ve vývoji tlaku v páteřním epidurálním



Obr. 2: Schéma navrženého modelu transportu mozkomíšního moku.

prostoru. Respirační pulzace pak mohou být přenášeny na rozhraní 4–T a 5–L (příp. i na 3–C).

Elastické vlastnosti jednotlivých poddajných přepážek jsou popsány konstitutivním vztahem

$$\dot{V}_{i\alpha} = C_{i\alpha}(P_{i\alpha})\dot{P}_{i\alpha}, \quad (1)$$

pro  $\forall(i, \alpha) \in \{(1, B), (2, B), (3, C), (4, T), (5, L)\}$ .  $C_{i\alpha}$  (ml mmHg<sup>-1</sup>) představuje poddajnost mezi  $i$ -tým a  $\alpha$ -tým oddílem.  $P_{i\alpha} = P_i - P_\alpha$  (mmHg) představuje rozdíl tlaků příslušných oddílů.  $V_{i\alpha}$  (ml) představuje přírůstek objemu  $i$ -tého oddílu na úkor  $\alpha$ -tého oddílu v důsledku pozitivního tlakového rozdílu  $P_{i\alpha}$  mezi těmito dvěma oddíly. O tlacích  $P_B$ ,  $P_C$ ,  $P_T$  a  $P_L$  předpokládáme, že jsou známé. Tečka nad veličinou má obvyklý význam časové derivace této veličiny.

Experiment ukazuje, že poddajnost kraniospinálního systému je nelineární [21, 30, 37]. Z tohoto důvodu je i v tomto modelu implementována nelineární poddajnost, která vychází ze vztahu odvozeného v [37]. Rovnice popisující poddajnost elastické přepážky mezi dvěma oddíly jako nelineární funkce tlakového rozdílu mezi těmito oddíly má tvar

$$C_{i\alpha}(P_{i\alpha}) = C_{i\alpha}^0 \exp(-r_{i\alpha}|P_{i\alpha}|^{a_{i\alpha}}), \quad (2)$$

pro  $\forall(i, \alpha) \in \{(1, B), (2, B), (3, C), (4, T), (5, L)\}$  a kde  $C_{i\alpha}^0$ ,  $r_{i\alpha}$  a  $a_{i\alpha}$  jsou kladné reálné konstanty. Z uvedeného vztahu a hodnot parametrů je patrné, že poddajnost je klesající funkcí absolutní hodnoty tlakového rozdílu  $P_{i\alpha}$ . Parametr  $C_{i\alpha}^0$  představuje maximální hodnotu poddajnosti v případě, kdy  $P_{i\alpha} = 0$ . Parametry  $r_{i\alpha}$  a  $a_{i\alpha}$  určují tvar křivky poddajnosti, a tedy především rychlost poklesu hodnot poddajnosti se zvětšujícím se tlakovým rozdílem.

Všechny oddíly byly vybaveny možností konstantní tvorby likvoru a tlakově závislé resorpce. Jak jsme již uvedli, resorpce moku je závislá především na tlakovém rozdílu mezi

tlakem likvoru a tlakem v odtokových žilách a na odtokovém odporu. Vzhledem ke koncepci modelu budeme předpokládat, že tlak v odtokových žilách je konstantní [1, 6, 9, 21]. Dále předpokládejme, že existuje určitá hodnota tlaku  $P_i^{\min}$  taková, že je-li tlak likvoru nižší než tato hodnota, pak je resorpce nulová [6]. Za těchto předpokladů lze resorpci likvoru v  $i$ -tém oddílu vyjádřit vztahem

$$F_i^{\text{out}}(P_i) = \begin{cases} 0 & \text{pro } P_i < P_i^{\min} \\ Z_i^{\text{out}}(P_i - P_i^{\min}) & \text{pro } P_i \geq P_i^{\min} \end{cases}, \quad (3)$$

kde  $i = 1, 2, 3, 4, 5$  představuje indexy jednotlivých oddílů.  $F_i^{\text{out}}$  ( $\text{ml s}^{-1}$ ) představuje resorpci likvoru v  $i$ -tém oddílu. Konstanta  $Z_i^{\text{out}}$  ( $\text{ml mmHg}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) je převrácená hodnota odtokového odporu  $R_{\text{out}}$ .  $P_i$  ( $\text{mmHg}$ ) je tlak likvoru v  $i$ -tém kompartmentu a konstanta  $P_i^{\min}$  představuje minimální hodnotu tlaku, při které začíná resorpce. Obecně lze předpokládat, že hodnoty konstant  $Z_i^{\text{out}}$  a  $P_i^{\min}$  jsou v různých oddílech různé. Pro konstantu  $Z_i^{\text{out}}$  to ve své práci ověřil např. Marmarou [21]. Experiment ukazuje, že k většině tvorby i resorpce likvoru dochází intrakraniálně (viz sekce 1). Proto jsme v modelu pro zjednodušení nastavili veškerou tvorbu likvoru do oddílu 1 (komorový systém) a resorpci do oddílu 2 (intrakraniální subarachnoidální prostor). V ostatních oddílech jsme tvorbu a resorpci moku nastavili na nulu.

Každý oddíl modelu je rovněž vybaven komponentou umožňující simulaci infuzního testu, a to buď metodou s konstantní rychlostí infuze nebo metodou bolusové infuze. Metoda s konstantním tlakem implementována nebyla.

Při sestavování soustavy diferenciálních rovnic popisujících chování systému vyjdeme z bilance hmoty pro každý oddíl. Můžeme tedy psát

$$\dot{V}_j(t) = F_{ij}(t) - F_{jk}(t) + F_j^{\text{in}}(t) + F_j^{\text{out}}(P_j(t)) + F_j^{\text{inf}}(t), \quad (4)$$

kde  $\dot{V}_j(t)$  ( $\text{ml s}^{-1}$ ) představuje časovou derivaci objemu  $j$ -tého oddílu,  $F_{ij}(t)$  a  $F_{jk}(t)$  ( $\text{ml s}^{-1}$ ) představuje toky do a z  $j$ -tého oddílu,  $F_j^{\text{in}}(t)$ ,  $F_j^{\text{out}}(P_j(t))$  a  $F_j^{\text{inf}}(t)$  ( $\text{ml s}^{-1}$ ) představují postupně tvorbu, resorpci (viz rovnice 3) a infuzi likvoru v  $j$ -tém oddílu.

Pro toky likvoru mezi jednotlivými oddíly platí vztah

$$F_{ij}(t) = \frac{P_i(t) - P_j(t)}{R_{ij}} = \frac{P_{ij}(t)}{R_{ij}} \quad (5)$$

který je vlastně analogií *Ohmova zákona* pro elektrický obvod.  $F_{ij}(t)$  ( $\text{ml s}^{-1}$ ) je tok likvoru z  $i$ -tého do  $j$ -tého oddílu.  $R_{ij}$  ( $\text{mmHg s ml}^{-1}$ ) je konstantní odpor a  $P_i(t) - P_j(t) = P_{ij}(t)$  ( $\text{mmHg}$ ) je rozdíl tlaků mezi  $i$ -tým a  $j$ -tým oddílem.

Ze soustavy 5 můžeme dosadit do pravé strany soustavy 4. Dále platí  $\dot{V}_i = \dot{V}_{i\alpha}$  pro  $\forall(i, \alpha) \in \{(1, B), (2, B), (3, C), (4, T), (5, L)\}$ . Proto můžeme dosadit ze soustavy 1 do levé strany soustavy 4. Po snadných úpravách dostaneme soustavu rovnic (pro zjednodušení



zápisu nebudeme psát, v jakých proměnných jsou funkce uvedeny)

$$\begin{aligned}
\dot{P}_{1B} &= \frac{1}{C_{1B}} (-Z_{12}P_{1B} + Z_{12}P_{2B} + S_1) \\
\dot{P}_{2B} &= \frac{1}{C_{2B}} (Z_{12}P_{1B} - (Z_{12} + Z_{23})P_{2B} + Z_{23}P_{3C} - Z_{23}P_{BC} + S_2) \\
\dot{P}_{3C} &= \frac{1}{C_{3C}} (Z_{23}P_{2B} - (Z_{23} + Z_{34})P_{3C} + Z_{34}P_{4T} + Z_{23}P_{BC} - \dots \\
&\quad - Z_{34}P_{CT} + S_3) \\
\dot{P}_{4T} &= \frac{1}{C_{4T}} (Z_{34}P_{3C} - (Z_{34} + Z_{45})P_{4T} + Z_{45}P_{5L} + Z_{34}P_{CT} - \dots \\
&\quad - Z_{45}P_{TL} + S_4) \\
\dot{P}_{5L} &= \frac{1}{C_{5L}} (Z_{45}P_{4T} - Z_{45}P_{5L} + Z_{45}P_{TL} + S_5)
\end{aligned} \tag{6}$$

kde  $S_i(t) = F_i^{\text{in}}(t) + F_i^{\text{out}}(P_i(t)) + F_i^{\text{inf}}(t)$  (ml s<sup>-1</sup>) představuje součet všech zdrojů a propadů likvoru v  $i$ -tém oddílu a  $Z_{ij} = 1/R_{ij}$ . Řešením soustavy 6 jsou funkce tlakových rozdílů  $P_{i\alpha}$ , které snadno převedeme na průběhy tlaků v jednotlivých kompartmentech

$$P_i(t) = P_{i\alpha}(t) + P_\alpha(t), \tag{7}$$

pro  $i = 1, 2, 3, 4, 5$  a  $\alpha = B, C, T, L$ . Poté můžeme ze soustavy 5 určit toky  $F_{ij}(t)$  a následně ze soustavy 4 objemy  $V_i(t)$ .

### 3 Výsledky

Výsledkem této práce je model kraniospinálního systému, který umožňuje simulovat srdeční i respirační pulzace mozkomíšního moku. Schéma modelu je zachyceno na obr. 2, který ukazuje rozdělení celého kraniospinálního systému na 5 oddílů. Každý oddíl je popsán fyzikálními veličinami — tlakem, objemem, vstřebáváním, produkcí likvoru a odtokovým odporem. Oddíly mají pružné stěny, které jsou popsány svou poddajností. Vztah pro poddajnost jsme zvolili nelineární, abychom se co nejvíce přiblížili realitě. Mezi jednotlivými oddíly jsou vytvořeny cesty, kterými likvor proudí. Tyto cesty jsou popsány konstantním odporem. Produkce likvoru byla nastavena konstantní a celá byla soustředěna do komorového systému. Vstřebávání likvoru bylo popsáno tlakově závislou funkcí (viz rovnice 3), přičemž bylo celé soustředěno do intrakraniálních subarachnoidálních prostor. Detailně byl celý model odvozen v předcházející kapitole.

Model zahrnuje zjednodušenou interakci s kardiovaskulárním aparátem, jehož prostřednictvím dochází, podle našeho předpokladu, k přenosu srdečních i respiračních pulzací na likvorový systém. Model však nezahrnuje simulaci krevního průtoku kraniospinálním systémem, a tedy ani žádnou komplexní interakci mezi likvorem a krví. Jedná se zejména o tvorbu a vstřebávání likvoru přechodem do a z kardiovaskulárního systému (CVS, angl. *cardiovascular system*), autoregulaci krevního průtoku mozkem. Důsledkem

Nastavení kraniální části

$C_{1B}^0$	=	$1.500 \times 10^{-4}$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$C_{1B}$	≈	$4.500 \times 10^{-6}$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$R_{12}$	=	$1.600 \times 10^2$	mmHg s ml <sup>-1</sup>
$C_{2B}^0$	=	$2.000 \times 10^{-1}$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$C_{2B}$	≈	$6.000 \times 10^{-3}$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$R_{23}$	=	$3.000 \times 10^{-1}$	mmHg s ml <sup>-1</sup>

Nastavení páteřní části

$C_{3C}^0$	=	$1.125 \times 10^0$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$C_{3C}$	≈	$1.350 \times 10^{-1}$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$R_{34}$	=	$4.000 \times 10^{-1}$	mmHg s ml <sup>-1</sup>
$C_{4T}^0$	=	$1.500 \times 10^0$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$C_{4T}$	≈	$1.850 \times 10^{-1}$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$R_{45}$	=	$3.000 \times 10^{-1}$	mmHg s ml <sup>-1</sup>
$C_{5L}^0$	=	$2.250 \times 10^0$	ml mmHg <sup>-1</sup>
$C_{5L}$	≈	$2.800 \times 10^{-1}$	ml mmHg <sup>-1</sup>

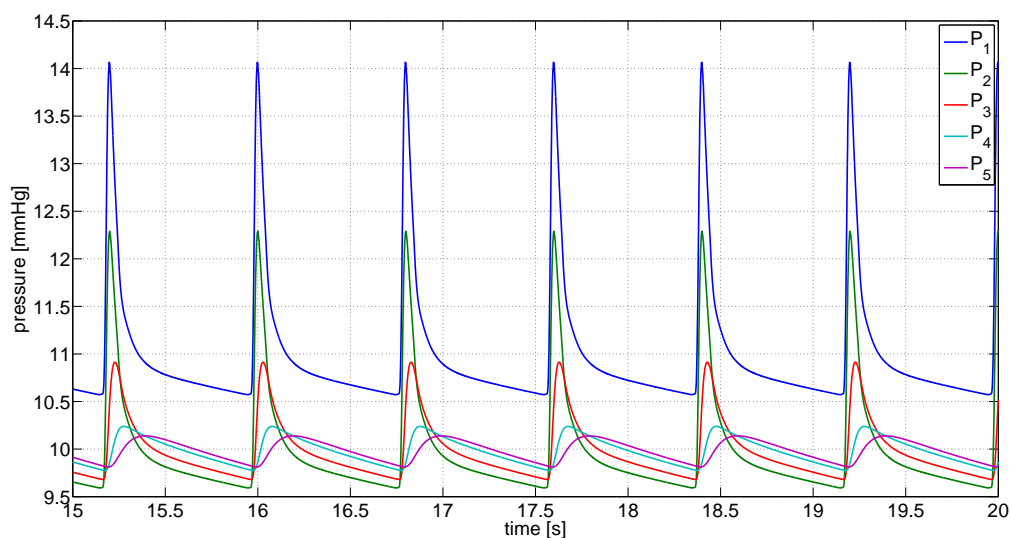
Tab. 1: Stručný přehled nastavení modelu.

zanedbání intrakraniálního žilního systému je i nižší intrakraniální poddajnost likvorových prostor.

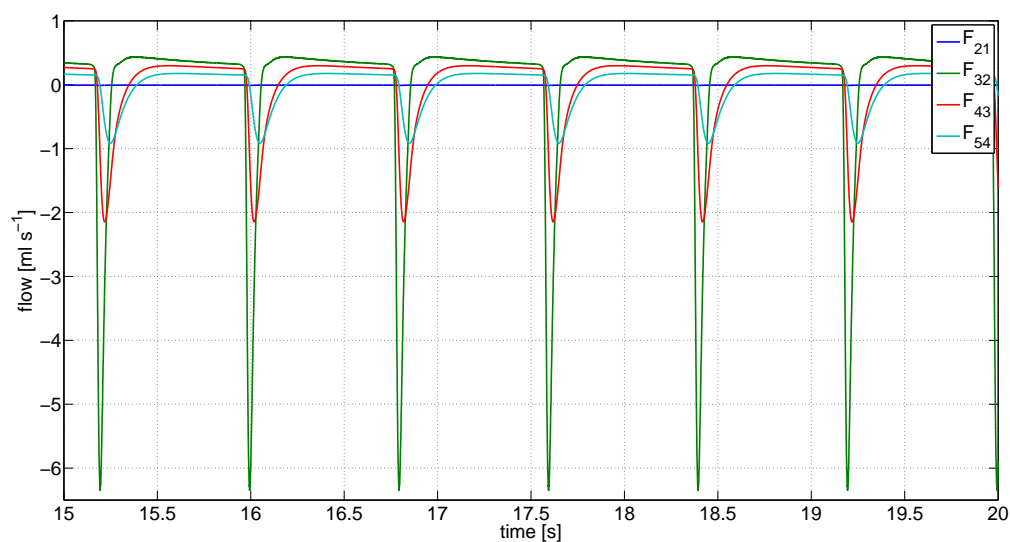
Jednotlivé oddíly modelu jsou vybaveny komponentou určenou k simulaci infuzních testů (zpravidla lumbálních). Tyto testy se rutinně používají pro hodnocení poddajnosti a odtokového odporu likvorového systému. Výsledky provedených infuzních testů naznačují, že test je lépe provádět opakovaně v kratších časových intervalech, s menšími objemy a vyššími rychlostmi infuze, než dlouhodobě s pomalou rychlostí infuze. Tímto způsobem nejsou výsledky testu zkresleny autoregulací a lze od sebe snáze oddělit vliv poddajnosti a odtokového odporu v kratších časových úsecích.

Při základním fitování modelu jsme vycházeli zejména z informací dostupných v literatuře. Střední hodnotu ICP jsme nastavili na 10 mmHg. Střední hodnotu tlaku v hlavových artériích jsme nastavili na 80 mmHg [20, 37]. Střední hodnotu tlaku v epidurálním prostoru páteřního kanálu jsme pokládali za stejnou se střední hodnotou tlaku v centrálním žilním systému a položili ji rovnou 2 mmHg [20]. Tvorba likvoru byla nastavena konstantní a na fyziologickou hodnotu 550 ml za den. Převrácená hodnota odtokového odporu  $Z_{out} = 1/R_{out}$  byla nastavena na hodnotu 0.11 ml s<sup>-1</sup> mmHg<sup>-1</sup>, což odpovídá fyziologickému rozsahu. Resorpce byla vyladěna tak, aby se při tlaku 10 mmHg vyrovnala tvorbě likvoru. Přehled o nastavení odporů a poddajností modelu je uveden v tab. 1.

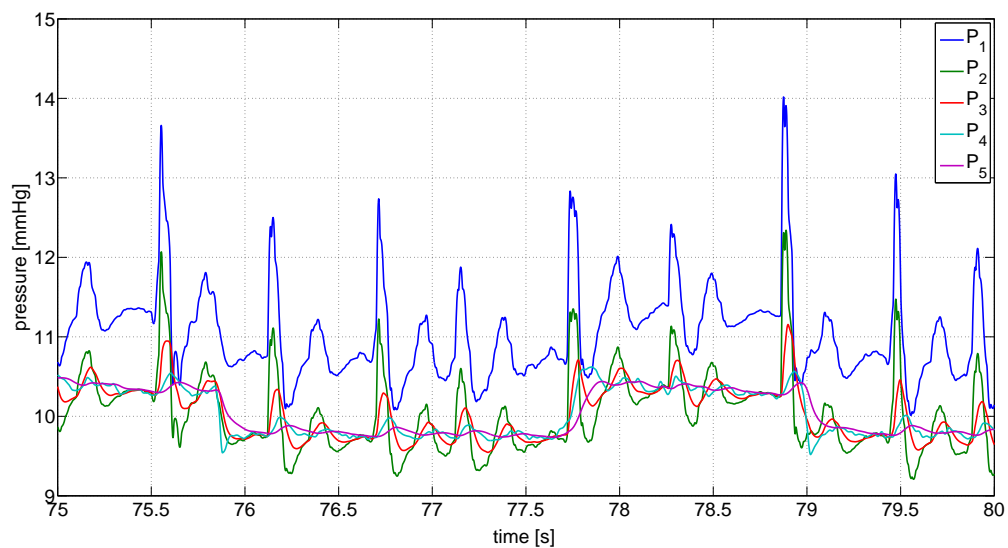
K ověření funkčnosti navrhovaného modelu provedeme několik pokusných simulací s uvedeným laděním. Prvním pokusem je zreprodukovat výsledky z předchozí verze modelu prezentované v [27, 28]. Za tímto účelem vezmeme křivku SAP nasimulovanou modelem kardiovaskulárního systému člověka, který byl rovněž použit pro generování objemových



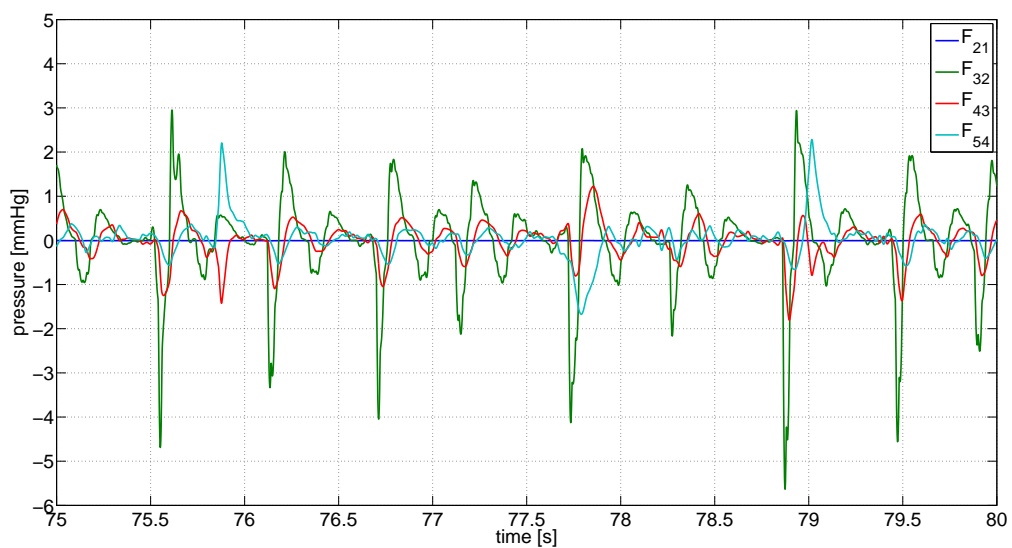
Obr. 3: Tlaky v jednotlivých oddílech kraniospinálního systému simulované prezentovaným modelem. Na obrázku vidíme 6 celých srdečních cyklů.



Obr. 4: Toky mezi jednotlivých oddílů kraniospinálního systému simulované prezentovaným modelem. Kaudálnímu směru odpovídají záporné hodnoty toku, zatímco u kraniálního směru je to naopak. Na obrázku vidíme 6 celých srdečních cyklů.



Obr. 5: Obrázek ukazuje průběh tlaků v jednotlivých oddílech navrhovaného modelu.



Obr. 6: Graf ukazuje průběh toků mezi jednotlivými oddíly navrhovaného modelu. Záporné hodnoty toku představují toky v kaudálním směru.

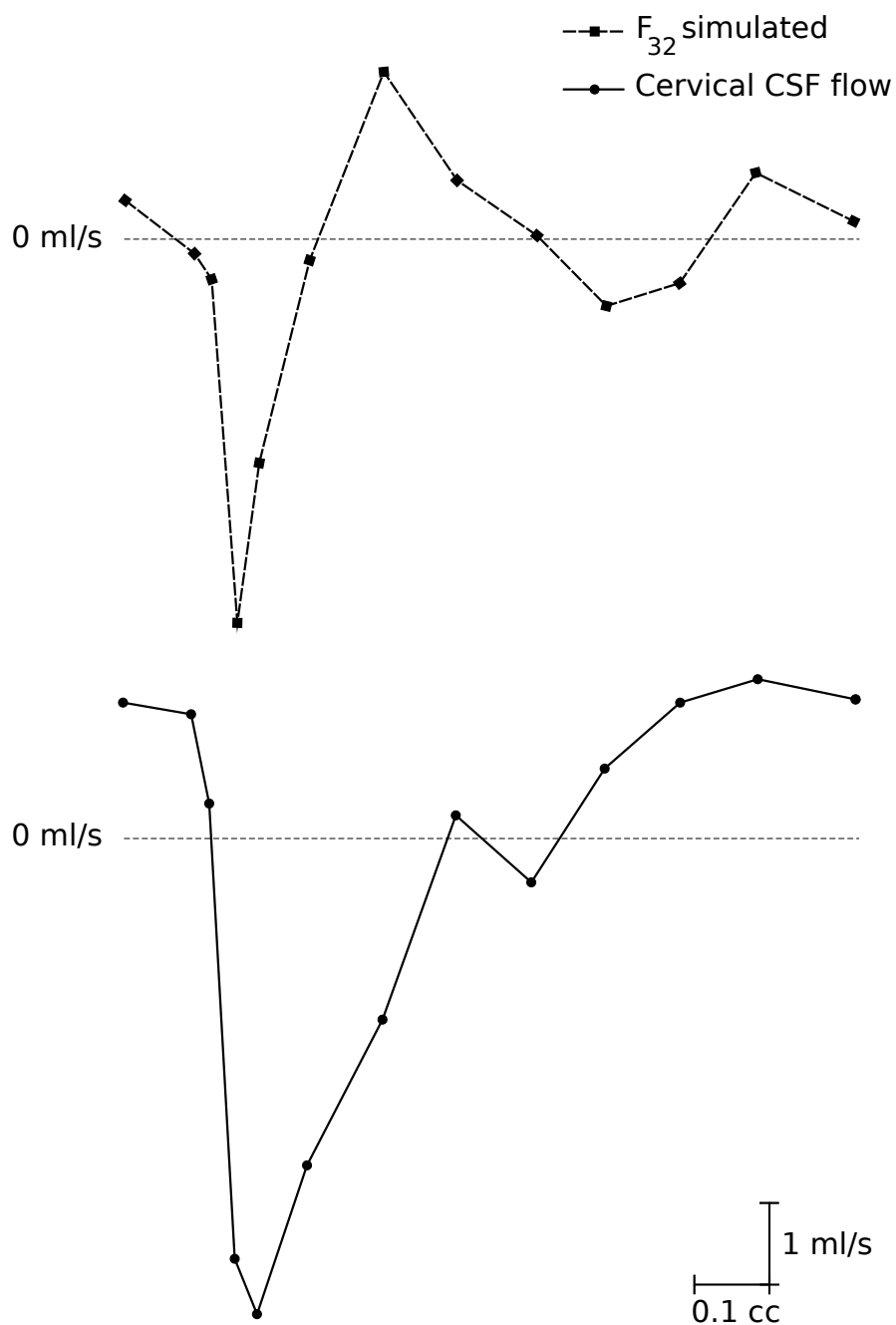
pulzů v předchozí verzi modelu [27, 29]. Tento tlak upravíme tak, aby jeho střední hodnota byla 80 mmHg, což odpovídá střednímu tlaku v kraniálních artériích a dosadíme za tlak  $P_B$ . Tlaky v epidurálních prostorech jsou konstantní (2 mmHg).

Na obr. 3 vidíme průběh tlaků v jednotlivých oddílech kraniospinálního systému vypočítané modelem. Na obr. 4 vidíme odpovídající průběh toků. Zobrazené pulzace kopírují srdeční akci. Při změnách srdeční frekvence dochází ke změnám amplitudy likvorových pulzací a částečně i ke změnám tvaru těchto pulzací. Při zastavení srdeční činnosti zůstává tlak na své střední hodnotě a k pulzaci nedochází. Z obou grafů je zřejmé, že během systoly dochází k přesunu likvoru kaudálně, zatímco během diastoly probíhá tok opačným směrem.

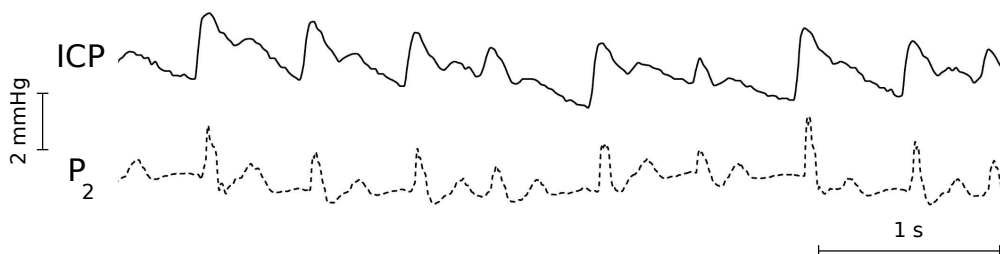
Dalším pokusem, jehož pomocí jsme testovali funkčnost nafitovaného modelu, byl lumbální infuzní test (LIT, angl. *lumbar infusion test*) v modifikaci podle Nelsona Goodmana. Za patologický je označen takový nárůst tlaku, který přesahuje 200 mmH<sub>2</sub>O během 10 minut. Simulace byla provedena jak za fyziologických podmínek, tak za podmínek se zvýšeným odtokovým odporem ( $R_{out} = 14 \text{ mmHg s ml}^{-1}$ ). Výsledky simulace infuzního odpovídají očekávání. V případě simulace ve fyziologickém stavu byl nárůst tlaku pod 200 mmH<sub>2</sub>O, zatímco v případě zvýšeného odtokového odporu nárůst přesahoval mez 200 mmH<sub>2</sub>O. Během testu jsme rovněž mohli pozorovat zvětšování amplitud pulzace likvoru se snižující se poddajností a přibližování amplitud tlaků v páteřním kanálu k amplitudám tlaků v intrakraniu.

Posledním pokusem byla simulace srdečních a respiračních pulzací likvoru z dat naměřených na našem spolupracujícím klinickém pracovišti. Kompletní popis experimentu je popsán v práci [23]. Byl měřen průběh SAP, RP a ICP. Vzhledem k tomu, že čidla nemohla být zkalibrována, získané křivky byly upraveny tak, aby odpovídaly očekávaným hodnotám tlaků podle literatury [6, 16]. Křivka SAP zavedena do modelu jako křivka  $P_B$  a její střední hodnota byla nastavena na 80 mmHg. Křivka RP byla zavedena jako křivka  $P_T$  a její střední hodnota byla nastavena na 2 mmHg. Tlak  $P_C$  a  $P_L$  byl nastaven na konstantní hodnotu 2 mmHg. Ladění modelu bylo stejné jako v předchozích případech.

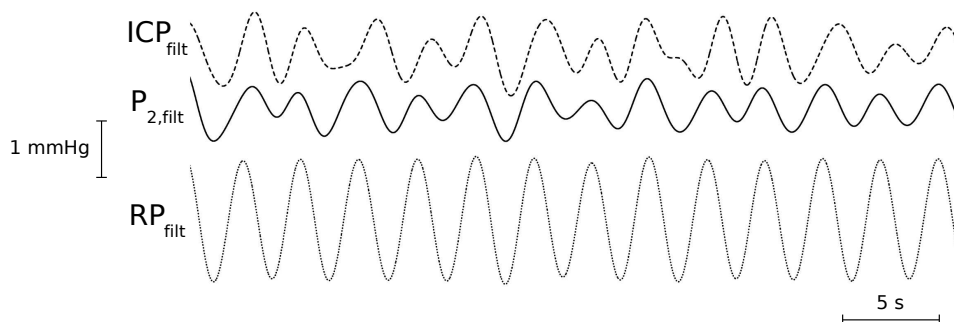
Na obr. 5 je vyobrazen průběh tlaků v jednotlivých kompartmentech vypočítaných modelem. Je patrné, že tlak  $P_1$  je cca. o 1 mmHg vyšší než tlak v ostatních oddílech (podobně jako v předchozí simulaci), a to právě kvůli tvorbě likvoru. Dále je rozlišitelný zřetelný pokles amplitud v kaudálním směru a zároveň zvětšující se fázový posun. Na obr. 6 můžeme sledovat průběh toků vypočítaných modelem. Průběh simulovaného a naměřeného toku v rámci 1 srdečního pulzu je na obr. 7. Z obrázku je patrné, že obě křivky jsou podobné. Na obr. 8 vidíme průběh naměřeného ICP a nasimulovaného tlaku  $P_2$ , který by měl nejlépe tlaku ICP odpovídat. Pravděpodobné příčiny rozdílů křivek na obou obrázcích jsou uvedeny v následující kapitole. Abychom mohli zhodnotit respirační pulzace likvoru aplikovali jsme na křivky ICP, RP a  $P_2$  IIR filtr (angl. *infinite impulse response*), abychom z průběhu odstranili jiné než respirační frekvence. Výsledek je zobrazen na obr. 9. Obrázek naznačuje, že se respirační pulzace likvoru podařilo zavést správně. Pravděpodobné příčiny drobných rozdílů mezi  $ICP_{filt}$  a  $P_{2,filt}$  jsou předloženy v následující kapitole.



Obr. 7: V horní části vidíme průběh toku likvoru přes foramen magnum simulovaný prezentovaným modelem v průběhu jednoho srdečního cyklu (čas je měřen relativně vzhledem k délce srdečního cyklu). Na spodní části je tok přes foramen magnum měřený pomocí MRI ([15]). Časové rozlišení nasimulované křivky bylo přizpůsobeno rozlišení měřené křivky.



Obr. 8: Graf ukazuje srovnání průběhu naměřeného ICP s modelem nasimulovaným průběhem tlaku  $P_2$ .



Obr. 9: Obrázek ukazuje křivky tlaků filtrované IIR filtrem typu pásmová propuť (frekvence 0.15–0.50 Hz, Čebyšev typ I). Horní křivka představuje naměřenou přefiltrovanou křivku ICP, prostřední křivka pak přefiltrovaný tlak  $P_2$  simulovaný modelem a nakonec spodní křivka je přefiltrovaný průběh RP.

## 4 Diskuze

Prezentovaný model navazuje na předchozí práci [27, 28]. Model je zaměřen na simulaci srdečních a respiračních pulzací likvoru. V porovnání s literaturou je jedinečný ve zdůraznění významu páteřního kanálu na dynamiku CSF. Zavedená podrobnější struktura páteřního kanálu umožňuje provádět simulaci komplexních respiračních jevů (kašel, kýchnutí, zívání apod.), pakliže známe průběhy ITP a IAP. Další výhodou modelu oproti některým z již publikovaných je zavedení nelineární, tlakově závislé, poddajnosti a proměnné resorpce. Hlavní nevýhodou modelu v současné podobě je absence intrakraniálního krevního oběhu, což ztěžuje možnost simulace komplexní cerebrální dynamiky s autoregulací krevního průtoku. To však nebylo cílem předkládané práce. Podotkněme ještě, že zmíněná problematika je detailně řešena v literatuře a vzhledem ke koncepci našeho modelu, by v případě potřeby nebylo obtížné intrakraniální krevní oběh zavést.

Ve shodě s literaturou [4, 18, 27, a další] předpokládáme, že srdeční pulzace likvoru mají původ především v intrakraniálních tepnách. V našem je přenášíme přes „pseudo-oddíl“ mozek, v němž předpokládáme známý průběh SAP (s patřičně upravenou střední hodnotou, viz předchozí kapitoly). Zdroj respiračních pulzací je naopak umístěn do páteřního kanálu [12, 11, 34]. Na respiraci závislé tlaky ITP a IAP jsou prostřednictvím žilních pletení přenášeny do epidurálního prostoru a odtud před poddajný durální vak a spinální žíly na CSF [12, 11, 33, 35]. V modelu předpokládáme, že ITP se dosadí za  $P_T$  a IAP za  $P_L$ .

V důsledku absence intrakraniálních žil, jsme byli nuceni nastavit intrakraniální poddajnosti na nižší hodnoty v porovnání s poddajností páteřních kompartmentů. To však není v souladu s výsledky publikovanými v některých experimentálních studiích [21]. Podobně jako v předchozí verzi modelu [27] je to důsledkem zjednodušené koncepce. Zde prezentovaný model ukazuje, že při zvýšení poddajnosti intrakraniálních kompartmentů dochází k příliš velkým tlakovým či objemovým pulzacím likvoru. V předchozí verzi modelu [27] docházelo naopak ke zmenšení pulzací. Z výsledků uvedených v literatuře [2, 20, 37] je však zřejmé, že zavedením intrakraniálního žilního kompartmentu se tento problém odstraní. Během ladění jsme ověřili, že je třeba model přizpůsobit očekávanému rozsahu frekvencí — tedy správně nastavit časovou konstantu modelu ( $RC$  konstantu) [27]. V opačném případě, pokud není alespoň přibližně řádově nastavena, dochází k významným změnám pulzací, které neodpovídají publikovaným experimentálním výsledkům.

V prvním experimentu v kapitole 3 jsme se snažili zreprodukovat výsledky předchozího modelu [27, 28]. Za tímto účelem jsme vzali SAP simulovaný kardiovaskulárním modelem [29]. Tentýž kardiovaskulární model s tímž naladěním byl použit i pro buzení srdečních pulzací v předchozím modelu transportu CSF. Porovnání výsledků obou modelů jsme se přesvědčili, že oba poskytují ekvivalentní výstupy (pokud jde o srdeční pulzace likvoru).

Simulace LIT potvrzují závěr z předchozí práce [27] o nutnosti zavedení proměnné resorpce. Náš model předpovídá, že během infuzního testu, kdy je celková tvorba likvoru navýšena o probíhající infuzi, se ustaví nová rovnovážná hodnota tlaku likvoru  $P_{inf}$ , při které se tvorba likvoru bude rovnat resorpci. Z modelových rovnic lze odvodit vztah pro



výpočet odtokového odporu  $R_{\text{out}}$  (který je v souladu s literaturou [3])

$$R_{\text{out}} = \frac{P_{\text{inf}} - P_{\text{o}}}{F_{\text{inf}}}, \quad (8)$$

kde  $P_{\text{inf}}$  je nový rovnovážný tlak při infuzi,  $P_{\text{o}}$  je rovnovážný tlak před infuzí (otevírací tlak),  $F_{\text{in}}$  představuje tvorbu likvoru. Určitou nevýhodou této rovnice je, že skrývá předpoklad, že tlak žilní krve se nemění (v našem případě tedy  $P_{\text{min}}$  musí být stejné jak před infuzí, tak i po dosažení rovnovážného tlaku během infuze).

Model ukazuje, že poddajnost likvorových prostor (a odpor mezi místy infuze/tvorby likvoru a resorpce) určuje především dobu, za kterou se ustaví nová střední hodnota tlaku likvoru. Platí, že čím vyšší poddajnost, tím delší doba je potřebná k ustavení rovnováhy. Výsledky simulace infuzních testů i testy provedené v klinické praxi ukazují, že 10 minut (po které se standardně provádí LIT v modifikaci Nelsona a Goodmana) pravděpodobně nepředstavuje dost času k ustavení rovnováhy. Z toho vyplývá, že pro hodnocení poddajnosti a odtokového odporu kraniospinálního systému je vhodnější použít bolusový infuzní test tak, jak jej ve své práci popisuje A. Marmarou [21] anebo použít test s konstantní rychlostí infuze, ale po dostatečně dlouhou dobu. Nicméně, dalším argumentem pro používání bolusových testů je i potřeba eliminace vlivu autoregulace na výsledky testu a možnost opakování testu [27].

Simulace infuzních testů demonstrují, že se zvyšujícím se tlakem likvoru a klesající poddajností systému se zvětšují amplituda a částečně se mění i tvar tlakových pulzací likvoru. Zároveň podle očekávání dochází také k relativnímu zvětšování amplitudy tlaku v páteřních segmentech modelu vůči amplitudě tlaků vypočítaných v intrakraniu. Tyto výsledky jsou v souladu s literaturou [3, 21, 38, 39, a další].

V poslední provedené simulaci jsme provedli simulaci srdečních a respiračních pulzací likvoru z reálně naměřených dat. Pro respirační pulzace jsme vzali RP měřené v okruhu ventilátoru a pro zjednodušení jej ztotožnili s tlakem  $P_{\text{T}}$ , přičemž tlaky ve zbylých epidurálních „pseudo-oddílech“ jsme považovali za konstantní. Z hlediska respirace byl tedy zanedbán vliv nitrobřišního tlaku na dynamiku CSF. Určité experimentální ospravedlnění tohoto zjednodušení nalezneme v [35]. Uvedená studie ukazuje, že během nádechu, kdy poklesne ITP, je IAP relativně vyšší a během výdechu naopak. Protože však neznáme skutečný průběh IAP, zvolili jsme jej jako konstantní. Při této volbě jsou uvedené vztahy mezi nitrobřišním a nitrohrudním tlakem splněny. Pro vyhodnocení toho, zda se nám podařilo správně zavést respirační pulzaci srovnáváme naměřený ICP (byl měřen intraparenchymálně) s modelem vypočteným tlakem  $P_2$ , které by se měly nejvíce podobat. Abychom mohli dobře srovnat respirační pulzaci, odfiltrovali jsme z křivek RP, ICP a  $P_2$  vyšší i nižší frekvence (viz obr. 9). Vidíme, že obě křivky jsou velmi podobné. Mezi filtrovanými křivkami však můžeme také pozorovat drobný fázový posun. Domníváme se, že tento posun může být způsoben především faktem, že RP, který byl použit pro buzení respiračních pulzací byl měřen ve ventilačním okruhu u úst pacienta. Lze tedy očekávat, že ITP bude kopírovat průběh tohoto naměřeného tlaku s určitým fázovým zpožděním. Faktorem, které mohl zapříčinit některé drobné odlišnosti je také IAP, jehož průběh jsme při simulaci zanedbali.

Výsledky simulace srdečních pulzací likvoru z naměřených dat jsou pro srovnání k dispozici na obr. 7 a 8. Na prvním z obrázků můžeme sledovat průběh toku likvoru přes foramen magnum (tedy tok mezi intrakraniem a krční částí páteřního kanálu). Z obrázku je vidět přijatelná shoda průběhu měřeného i simulovaného toku likvoru, alespoň pokud se jedná o velikost toku či jednotlivé peaky. Podobně i na druhém obrázku můžeme sledovat podobný průběh obou tlaků — nasimulovaného i naměřeného. V obou případech odpovídají základní charakteristiky nasimulovaných křivek údajům v literatuře. Domníváme se, že odlišnosti, které jsou patrné na obou obrázcích mají především příčinu v použité budící křivce SAP. Tato křivka byla získána měřením SAP periferně v a. radialis a z jejího průběhu je ihned patrné, že je významně ovlivněna periferní poddajností a odporem CVS (zejména hluboký dikrotický zářez). Oproti tomu tlak v intrakraniálních tepnách má ve skutečnosti průběh více podobný průběhu tlaku v aortě [20, 39]. Ve skutečnosti by tedy měl být dikrotický zářez budící křivky podstatně mělčí a výše položen. Celkový pokles tlaku na budící křivce by měl být pozvolnější pozvolnější. Domníváme se, že pokud bychom místo naměřeného periferního SAP použili tlak průběhem více odpovídajícím tlaku v intrakraniálních tepnách [20, 39], model by byl schopen nasimulovat průběh tlaků a toků, které přesněji odpovídají provedeným měřením a publikovaným výsledkům. Dalším faktorem, který má zřejmě vliv na průběh simulovaný tlaků a toků, je nepřítomnost intrakraniálního žilního aparátu a tedy nízká intrakraniální poddajnost.

## 5 Závěr

Cílem této práce bylo vytvořit kompartmentový model kraniospinálního systému, který by umožnil simulovat srdeční a respirační pulzace mozkomíšního moku. Přitom měl model umožňovat provést simulaci z naměřených tlaků SAP a RP. Cíle práce se podařilo beze zbytku splnit. Výsledky ukazují, že obě hypotézy o zavedení srdečních a respiračních pulzací likvoru byly oprávněné. Model umožňuje simulovat srdeční i respirační pulzace likvoru za fyziologických podmínek, ale také lumbální infuzní test a vybrané patologie. V průběhu ladění modelu se ukázalo, že je důležité celou soustavu přizpůsobit očekávanému rozsahu frekvencí (tedy naladit časovou konstantu modelu) vhodným nastavením odporů a poddajností. V porovnání s dostupnou literaturou je model ojedinělý zejména strukturou a popisem dynamiky likvoru v páteřním kanálu a zavedením respiračních pulzací. V současné podobě model není uzpůsoben ke studiu pomalých vln ICP.

Zavedení nelineární poddajnosti a proměnné resorpce umožňuje simulovat i infuzní testy a komplexnější dynamické jevy (kašel, kýchání apod., pakliže známe průběh ITP a IAP). Výsledky simulace infuzních testů naznačují, že pro výpočet poddajnosti a odtokového odporu kraniospinálního systému jsou oproti testům s konstantní rychlostí infuze výhodnější testy s bolusovou infuzí.

Dalším krokem v rozšiřování modelu by mělo být zavedení intrakraniálního krevního oběhu s možností jeho autoregulace a zpracování respirační soustavy, která by umožňovala simulaci ITP a IAP a jejich přenos do epidurálních oddílů prezentovaného modelu. Tím by se vyřešily nedostatky modelu, na které bylo poukázáno v kapitole 4.

Zaujímavým a dosud neřešeným problém z hlediska likvorové dynamiky, je také vliv pohybu a deformací páteřního kanálu na průběh tlaků a toků CSF. V současné době se na našich pracovištích připravují modely kinematiky páteře, které by mohly tuto problematiku lépe osvětlit.

Předpokládáme, že model bude dále rozšiřován, ale také využíván a „doladován“ na našich spolupracujících klinických pracovištích při diagnostice a léčbě poruch cirkulace mozkomíšního moku.

## Literatura

- [1] M. J. Albeck, F. Gjerris, P. S. Sorenson, et al. Intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow conductance in healthy subjects. *J Neurosurgery*, 74:597–600, 1991.
- [2] K. Ambarki, O. Baledent, G. Kongolo, R. Bouzerar, S. Fall, and M.-E. Meyer. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 54:483–491, 2007.
- [3] N. Andersson. *Cerebrospinal Fluid Infusion Methods*. Phd thesis, Umeå University, 2007.
- [4] M. Bergsneider. Evolving concepts of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurg Clin N Am*, 36(4):631–638, October 2001.
- [5] R. A. Bhadelia, A. R. Bogdan, and S. M. Wolpert. Analysis of cerebrospinal fluid flow waveforms with gated phase-contrast MR velocity measurements. *Am J Neuroradiol*, 16:389–400, 1995.
- [6] W. F. Boron and E. L. Boulpaep. *Medical Physiology: a Cellular and Molecular Approach*. Elsevier Saunders, Updated edition, 2005.
- [7] R. Bozanovic-Sosic, R. Mollanji, and M. G. Johnston. Spinal and cranial contributions to total cerebrospinal fluid transport. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 281(3):R909–R916, 2001.
- [8] M. Czosnyka and J. D. Pickard. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75:813–821, 2004.
- [9] H. Davson, G. Hollingsworth, and M. B. Segal. The mechanism of drainage of the cerebrospinal fluid. *Brain*, 93(4):665–678, 1970.
- [10] G. Di Chiro. Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature*, 204:290–291, 1964.
- [11] S. Friese, U. Hamhaber, M. Erb, and U. Klose. B-waves in cerebral and spinal cerebrospinal fluid pulsation measurement by magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 28(2):255–262, 2004.
- [12] S. Friese, U. Hamhaber, M. Erb, W. Kueker, and U. Klose. The influence of pulse and respiration on spinal cerebrospinal fluid pulsation. *Investigative Radiology*, 39(2):120–130, 2004.

- [13] D. Greitz. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics: a radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. *Acta Radiol Suppl.*, 386:1–23, 1993.
- [14] D. Greitz. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev*, 27:145–165, 2004.
- [15] D. Greitz, J. Hannerz, T. Rahn, H. Bolander, and A. Ericsson. Mr imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease: on the vascular pathogenesis of communicating hydrocephalus and benign intracranial hypertension. *Acta Radiol*, 35(3):204–211, 1994.
- [16] A. C. Guyton and J. E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders, 11<sup>th</sup> edition, 2006.
- [17] K. Higashi, M. Katano, K. Ihara, and S. Katayama. Cerebral blood flow and production of cerebrospinal fluid. In F. Gotoh, H. Nagai, and Y. Tazaki, editors, *Cerebral Blood Flow and Metabolism*, pages 598–599. 1979.
- [18] C. E. Johanson, J. A. Duncan, III, P. M. Klinge, T. Brinker, E. G. Stopa, and G. D. Silverberg. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: New challenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res*, 5:10, 2008.
- [19] U. Klose, C. Strik, C. Kieffer, and W. Grodd. Detection of a relation between respiration and CSF pulsation with an echoplanar technique. *J Magn Reson Imaging*, 11:438–444, 1997.
- [20] W. Lakin, S. Stevens, B. Tranmer, and P. Penar. A whole-body mathematical model for intracranial pressure dynamics. *Journal of Mathematical Biology*, 46:347–383, 2003.
- [21] A. Marmarou, K. Shulman, and J. LaMorgese. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid system. *J Neurosurg*, 43:523–534, 1975.
- [22] A. N. Martins, J. K. Wiley, and P. W. Myers. Dynamics of the cerebrospinal fluid and the spinal dura mater. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 35(4):468–473, 1972.
- [23] K. Matoušková. Vliv respirace na dynamiku mozkomíšního moku. Diploma thesis, Charles University in Prague, 2008.
- [24] C. May, J. Kaye, J. Atack, et al. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology*, 40:500–503, 1990.
- [25] C. Nilsson, F. Ståhlberg, C. Thomsen, O. Henriksen, M. Herning, and C. Owman. Circadian variation in human cerebrospinal fluid production measured by magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 262(1):20–24, 1992.
- [26] D. Oreškovič, M. Klarica, and M. Vukic. The formation and circulation of cerebrospinal fluid inside the cat brain ventricles: a fact or an illusion? *Neuroscience Letters*, 327:103–106, 2002.
- [27] J. Otáhal. *Simulace transportu mozkomíšního moku*. Phd thesis, Charles University in Prague, 2003.

- [28] J. Otáhal, Z. Štěpáník, A. Kaczmarská, F. Maršík, Z. Brož, and S. Otáhal. Simulation of the cerebrospinal fluid transport. *Advances in Engineering Software*, 38:802–806, 2007.
- [29] S. Převorovská and F. Maršík. *Interakce respiračního a kardiovaskulárního systému člověka*. Ústav Termomechaniky AV ČR, 2002.
- [30] H. W. Ryder, F. P. Epsy, F. D. Kimbell, E. J. Penka, A. Rosenauer, B. Podolsky, and J. P. Evans. The mechanism of the change in cerebrospinal fluid space. *J Lab Clin Med*, 41:428–435, 1953.
- [31] A. Sahar. The effect of pressure on the production of cerebrospinal fluid by the choroid plexus. *J Neurol Sci*, 16:49–58, 1972.
- [32] G. Schroth and U. Klose. Cerebrospinal fluid flow: 1. Physiology of cardiac-related pulsations. *Neuroradiology*, 35(1):1–9, 1992.
- [33] G. Schroth and U. Klose. Cerebrospinal fluid flow: 2. Physiology of respiration-related pulsations. *Neuroradiology*, 35(1):10–15, 1992.
- [34] G. Schroth and U. Klose. Cerebrospinal fluid flow: 3. Pathological cerebrospinal fluid pulsations. *Neuroradiology*, 35(1):16–24, 1992.
- [35] J. L. Shah. Positive lumbar extradural space pressure. *Br J Anaesth*, 73(3):309–314, 1994.
- [36] S. Standring et al., editors. *Gray's Anatomy*. Elsevier Churchill Livingstone, 39<sup>th</sup> edition, 2005.
- [37] S. Stevens and W. Lakin. Local compliance effects on the global pressure-volume curve relationship models of intracranial pressure dynamics. *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems*, 6:445–465, 2000.
- [38] H. Takizawa, T. Gabra-Sanders, and J. D. Miller. Spectral analysis of the CSF pulse wave at different locations in the craniospinal axis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49(10):1135–1141, 1986.
- [39] M. Ursino. A mathematical study of human intracranial hydrodynamics - part 1: The cerebrospinal fluid pulse pressure. *Ann Biomed Eng*, 16:379–401, 1988.
- [40] W. Zenker and S. Kubik. Brain cooling in humans—anatomical considerations. *Anat Embryol*, 193(1):1–13, 1996.

## A Odborný životopis

**Jméno a příjmení:** Zbyšek Štěpáník

**Titul:** Ing.

**Bydliště:** Vilímovská 635/17, Praha 6

**E-mail:** zbysek.stepanik@centrum.cz

**Datum a místo narození:** 26. května 1981, Praha

### Vzdělání:

- 1995–1999 *Československá Akademie Obchodní dr. Edvarda Beneše*, Resslova 8  
specializace: Bankovníctví a pojišťovnictví  
závěrečná zkouška: maturita 1999
- 1999–2004 *Vysoká škola ekonomická v Praze*  
specializace 1: Mezinárodní obchod  
specializace 2: Informatika  
závěrečná zkouška: státní závěrečná zkouška 2004
- 2004–současnost *Universita Karlova v Praze*  
obor: Biomechanika

### Vedení diplomových prací:

- V. Grillingerová *Možnosti detekce dyskomfortu pomocí řešení úlohy typu tracking task* obhájeno 2006
- K. Matoušková *Vliv respirace na dynamiku mozkomíšního moku* obhájeno 2008
- odborné konzultace k diplomovým a disertačním pracím
- oponentské posudky na bakalářské a diplomové práce

### Publikační činnost:

1. Z. Štěpáník, M. Otáhal, Z. Brož, F. Maršík, S. Otáhal. Influence of respiration on cerebrospinal fluid biomechanics. In: Third International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines. Ilmenau 2005.
2. M. Otáhal, Z. Štěpáník, S. Otáhal, M. Sochor. Intervertebral mobility and its simulation. In: Third International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines. Ilmenau 2005.
3. S. Otáhal, J. Otáhal, Z. Štěpáník, A. Kaczmarská. CNS logistics and its deficiency as a stimulus of the discomfort feeling. In: M. Novák (editor). Neurodynamics and Neuroinformatics Studies. Czech Technical University in Prague, 2005. ISBN 80-903298-3-7.
4. S. Otáhal, Z. Štěpáník. Základní charakteristiky logistiky CNS z pohledu biomechaniky. In: S. Otáhal a kol. (editors). Biomechanics, biofluidics and alternative biomaterial substitutions. Charles University in Prague, 2006. ISBN 80-86317-40-4.

5. Z. Štěpáník, M. Otáhal, J. Otáhal, S. Otáhal. Respiration and cerebrospinal fluid dynamics. In: S. Otáhal a kol. (editors). Biomechanics, biofluidics and alternative biomaterial substitutions. Charles University in Prague, 2006. ISBN 80-86317-40-4.
6. Z. Štěpáník, J. Otáhal, M. Otáhal, S. Otáhal. Simulation of cerebrospinal fluid transport. In: J. Burša, V. Fuis (editors). Proc. of Human Biomechanics 2006. Brno Technical University, 2006. ISBN 80-214-3232-2.
7. Z. Štěpáník, A. Kaczmarská, J. Otáhal, M. Otáhal, S. Otáhal. Respiration and CSF transport. Journal of Biomechanics, suppl. 1, 39:S367, 2006.
8. A. Kaczmarská, Z. Štěpáník, P. Vaněk, S. Otáhal, J. Otáhal. Influence of degenerative changes of cervical spine on cerebrospinal fluid dynamics. Journal of Biomechanics, suppl. 1, 39:S367, 2006.
9. Z. Štěpáník, A. Kaczmarská, J. Otáhal, S. Otáhal. Simulation of cardiac and respiration related pulsation in CSF transport. Journal of Biomechanics, suppl. 2, 40, 2007.
10. S. Otáhal, Z. Štěpáník, A. Kaczmarská, M. Otáhal, J. Lukeš. Kinematics of intervertebral movement and related CSF transportation dynamics. Journal of Biomechanics, suppl. 2, 40, 2007.
11. A. Kaczmarská, Z. Štěpáník, P. Vaněk, F. Maršík, S. Převorovská, J. Otáhal. Modelling of the CSF flow in the spinal canal in cervical stenosis. Journal of Biomechanics, suppl. 2, 40, 2007.
12. J. Otáhal, Z. Štěpáník, A. Kaczmarská, F. Maršík, Z. Brož, S. Otáhal. Simulation of CSF transport. Advances in Engineering Software, 38:802-806, 2007.
13. Z. Štěpáník, O. Prouza, S. Otáhal. Transfer function evaluation of eye-hand loop under body discomfort perturbing influence. In: M. Novák (editor). Neuroinformatic Databases and Mining of Knowledge of them. Czech Technical University in Prague, 2007. ISBN 978-80-87136-01-2.
14. Z. Štěpáník, A. Kaczmarská, P. Vaněk, J. Otáhal, S. Otáhal. Approaches to simulation of CSF transport. Journal of Biomechanics, suppl. 1, 41:S520, 2008.
15. A. Kaczmarská, Z. Štěpáník, H. Jeřábková, P. Vaněk, V. Štembera, F. Maršík, J. Otáhal. Cerebrospinal fluid flow in cervical spinal canal. Journal of Biomechanics, suppl. 1, 41:S359, 2008.

#### **Aktivní účast na konferencích:**

1. *The Third Symposium on Adaptive Motion in Animals and Mammals*, Ilmenau, Německo, 2005.
2. *The Fifth World Congress of Biomechanics, Mnichov*, keynote lecture, Německo, 2006.
3. *Human Biomechanics*, Hrotovice, Česká republika, 2006.

4. *The 21<sup>st</sup> Congress of International Society of Biomechanics*, Taipei, Taiwan, 2007.
5. *The 16<sup>th</sup> Congress of European Society of Biomechanics*, Luzerne, Švýcarsko, 2008.

**Podíl na řešení grantových projektů:**

2005–2006	GAUK C/114/2005, <i>Model vlivu respirační mechaniky na biomechaniku páteře a transportní dynamiku mozkomíšního moku</i>	hlavní řešitel
2007–2008	GAUK 133507/252335, <i>Modelování transportní dynamiky CSF a ECF</i>	hlavní řešitel
2003–2006	GAČR 106/03/09, <i>Aplikace tkáňové biofluidiky v inovaci biomateriálů</i>	člen řešitelského týmu
2003–2007	ME 701 MŠMT ČR, <i>Vytváření neuroinformačníchází a vytě- žování poznatků z nich</i>	člen řešitelského týmu
2005–2009	FT-TA/131 MPO ČR, <i>Řešení problematiky páteřních onemocnění z pohledu degenerativních a poúrazových stavů s využitím poznatků tkáňového inženýrství, biomechaniky obratků, osseo-integrace umělých náhrad a studia důvodů jejich selhávání</i>	člen řešitelského týmu

**Členství v odborných organizacích:**

2006–současnost Česká společnost pro biomechaniku