

Diss. ETH No. 20674

Adaptive Shunts for Cerebrospinal Fluid Control

A dissertation submitted to
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by

Marianne Schmid Daners

Dipl. Masch.-Ing. ETH
born February 17, 1965
citizen of Basadingen-Schlattingen TG, Switzerland

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Lino Guzzella, examiner
Prof. Dr. Peter Bösiger, co-examiner
Dr. Vartan Kurtcuoglu, co-examiner

2012

Abstract

The brain is surrounded by the water-like and colorless cerebrospinal fluid (CSF) and the skull. It is well vascularized by arteries and veins. CSF is mainly produced in the choroid plexus and resorbed in the arachnoid villi of the superior sagittal sinus. The CSF space comprises four ventricles: two lateral ventricles, the third and the fourth ventricle, which are located in the center of the brain as well as the cranial and spinal subarachnoid space. CSF protects the brain from impacts, supports it by buoyancy forces, provides nutrients and removes waste products.

A mismatch of CSF production and resorption leads to hydrocephalus. The intraventricular CSF volume increases and the brain parenchyma decreases. Without obstruction of the ventricular space, the intracranial pressure (ICP) generally lies within a physiological range of 7–15 mmHg and the disease is therefore termed normal pressure hydrocephalus (NPH). Mostly, it is treated with ventriculoperitoneal (VP) shunts. They comprise a proximal catheter, whose tip drains CSF from one of the lateral ventricles, a differential pressure valve typically positioned at ear level and a distal catheter that drains CSF to the peritoneum.

There exists a large variety of VP shunts with preset or adjustable differential pressure valves. To this day, the technology is based on valves designed in the 1950s. None of the valves available have an adaptive control mechanism that could adjust drainage to the effective demand. Thus far, the valves open at a set pressure level and drain as much CSF until they close. Due to hysteresis effects of the valve, drainage can last longer than the intended set value and consequently cause overdrainage. Additionally, posture related ICP variations and hydrostatic pressure differences over the shunt may provoke over- or underdrainage. In upright position, assuming a hydrostatically active height of 50 cm would result in a pressure drop of 38 mmHg, which corresponds to an approximately fourfold physiological ICP. Together

Abstract

with further complications, like infections or shunt obstructions, the overall incidence of a CSF shunt complication occurring after one year is higher than 40%.

For the design of an adaptively regulated CSF shunt valve, appropriate control parameters need to be assessed. Focusing on NPH, pressure does not seem to be the sole reasonable control parameter. Yet, flow regulation as a control strategy is impeded by the lack of an ability to assess the effective CSF secretion and absorption rates. Therefore, further indices need to be found as control parameters.

With the study of age-specific characteristics and the coupling of cerebral arterial inflow and CSF dynamics, such indices for control purposes were investigated. Concurrently, the influence of age and sex to intracranial dynamics were examined. To render phase-contrast magnet resonance (PC MR) flow measurements of subjects with different heart rates for frequency analysis comparable, a novel approach was developed to normalize cardiac cycle lengths. The study results were threefold: (1) No new indices for control purposes have been found as yet. They need to be investigated further. (2) For the first time, the importance of age- and sex-matched control groups for the evaluation of cerebral pathologies such as hydrocephalus was proven with a balanced ratio of female-to-male subjects and an equal number of elderly and young subjects. (3) The novel approach developed to normalize cardiac cycle lengths of PC MR flow measurements for frequency analysis will harmonize further analyses of arterial and venous flows as well as assessments of CSF dynamics in the ventricular, the intracranial and spinal subarachnoid space. This algorithm and the evaluation procedures could build the basis for a standardized evaluation framework, which would help to compare results obtained by different groups. Thus far, every group has been pursuing its own way to preprocess and analyze data.

Functional models of newly designed shunts with implemented adaptive control algorithms have to be examined on a test bench, which adequately mimics intracranial, intra abdominal and respiratory dynamics. In a first step, physiologic and pathologic intracranial flow fluctuations and fast oscillations had to be implemented. Therefore, with the help of numerical models and various hardware designs (phantoms), intracranial pressure-volume relations were reproduced and the

one with the best performance was assessed for further use. During both slow infusion and fast oscillations, a novel feedback controlled phantom for the reproduction of any physiological or pathological pressure-volume relation followed reference curves more precisely than all other implementations. This setup thus provides the most important element for the successful in vitro shunt testing, which is to enable full control over pathophysiologic parameters as well as an excellent reproducibility of experiments.

Zusammenfassung

Das Hirn ist vom wasserartigen und farblosen Liquor cerebrospinalis (Liquor) und dem Schädel umgeben. Es ist sehr gut mit Gefässen wie Arterien und Venen vaskularisiert. Liquor wird hauptsächlich im Plexus choroideus produziert und in den Arachnoidalzotten des Sinus sagittalis superior resorbiert. Zum Liquorraum gehören die vier Hirnkammern, der kraniale und der spinale Raum. Es gibt zwei Seitenventrikel sowie den dritten und vierten Ventrikel, welche in der Mitte des Hirns liegen. Der Liquor schützt das Hirn vor Aufprallen, unterstützt es mit Hilfe der Auftriebskraft, versorgt es mit Nährstoffen und transportiert Abfallprodukte ab.

Eine unausgewogene Produktions- und Absorptionsrate von Liquor führt zu Hydrozephalus, was zu einer intrakraniellen Volumenverschiebung führt. Meist vergrössert sich dann das intraventrikuläre Volumen und das Hirn atrophiert. Ohne eine Obstruktion des Liquordurchflusses durch die Ventrikel liegt der Hirndruck im physiologischen Bereich von 7–15 mmHg, weshalb die Krankheit Normaldruckhydrozephalus genannt wird. Diese Erkrankung wird meist mit der Implantierung eines ventrikulo-peritonealen (VP) Shuntsystems behandelt. Das System besteht in der Regel aus einem Schlauchsystem aus Silikonmaterial und einem Einwegventil. Der proximale Katheter drainiert Liquor über das im Ventrikel liegende Ende aus einem der Seitenventrikel. Das Ventil ist oft auf Ohrhöhe platziert. Über den distalen Katheter, der unterhalb der Haut implantiert ist, fliesst der Liquor in das Peritoneum ab.

Auf dem Markt wird eine grosse Vielfalt an VP Shuntsystemen mit voreingestellten oder anpassbaren Differentialdruckventilen angeboten. Bis heute basiert deren Technologie auf den in den 1950iger Jahren entwickelten Ventilen. Keiner der erhältlichen Shunts hat einen adaptiven Kontrollmechanismus, welcher sich dem effektiven Drainagebedarf anpassen könnte. Die Ventile öffnen, wenn der spezifische Öffnungsdruck erreicht ist, dann fliesst Liquor ab, bis das Ventil

Zusammenfassung

wieder schliesst. Wegen Hystereseeffekten der Ventile kann es zu einem längeren Liquorabfluss kommen, was zu einer Überdrainage führen kann. Zusätzlich können körperpositionsabhängige intrakranielle Druckschwankungen und hydrostatisch bedingte Druckänderungen zu vergrösserten oder verkleinerten Ablassmengen führen. Stehend kann der hydrostatisch bedingte Druckabfall bei einer wirkenden Höhe von 50 cm 38 mmHg betragen, was etwa einem vierfachen physiologischen Hirndruck entspricht. Die Inzidenz von Komplikationen nach Shuntimplantationen beträgt nach einem Jahr mehr als 40 %. Neben der Über- oder Unterdrainage führen Infektionen zu Shuntrevisionen.

Für die Entwicklung von adaptiv geregelten VP Shuntsystemen müssen geeignete Regelgrössen gefunden werden. Bei Normaldruckhydrozephalus scheint der Druck alleine nicht die einzige sinnvolle Regelgrösse zu sein. Für eine flussgeregelte Regelstrategie wird die Produktions- und Absorptionsmenge benötigt, um die Volumenbilanz zu erfassen. Diese Grössen sind aber schwierig zu messen. Aus diesem Grund müssen weitere Kenngrössen gefunden werden, die als Regelgrösse verwendet werden können.

Mit der Studie "Age-Specific Characteristics and Coupling of Cerebral Arterial Inflow and Cerebrospinal Fluid Dynamics" wurden solche Kenngrössen gesucht. Gleichzeitig wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die intrakranielle Dynamik erforscht. Um Phasenkontrastmagnetresonanz (PK-MR) Flussmessungen für Frequenzanalysen bei unterschiedlichen Pulsängen vergleichbar zu machen, wurde ein neuer Ansatz zur zeitlichen Normierung entwickelt. Die Resultate der Studie waren: 1. Es wurden keine weiteren Kenngrössen für neue Regelparameter gefunden. Diese müssen weiter ermittelt werden. 2. Zugleich ist dies die erste Studie mit einer ausgeglichenen Anzahl an gesunden weiblichen, männlichen, jungen und älteren Probandinnen und Probanden. Sie beweist die Notwendigkeit angepasster Kontrollgruppen von Alter und Geschlecht bei Untersuchungen von zerebralen Pathologien, wie z. B. Hydrozephalus. 3. Der neue Ansatz zur zeitlichen Normierung der PK-MR Flussmessungen für die Frequenzanalyse vereinheitlicht weitere Untersuchungen von arteriellen oder auch venösen Flüssen und Liquordynamiken in den Ventrikeln und dem intrakraniellen und spinalen Subarachnoidalraum. Dieser Algorithmus und das gewählte Evaluationsverfahren können die Grundlage für ein standar-

disiertes Evaluationsverfahren bilden, welche Resultate von verschiedenen Forschungsgruppen besser vergleichbar machen könnte. Bis heute verwendet jede Gruppe ein eigenes Datenaufbereitungs- und Analyseverfahren.

Funktionsmuster von neu entwickelten Shunts mit einer adaptiven Regelung müssen in einem geeigneten Phantom getestet werden. Dieser Prüfstand muss die intrakraniellen, die abdominalen und die atmungsabhängigen Dynamiken adäquat nachbilden. In einem ersten Schritt wurden physiologische wie pathologische intrakranielle Flussvariationen und schnelle Oszillationen implementiert. Dafür wurden mit Hilfe von numerischen Modellen und unterschiedlichen Aufbauten intrakranielle Druck- und Volumenrelationen reproduziert. Die Aufbauten wurden bewertet und die Lösung mit der besten Güte identifiziert. Das innerhalb dieser Arbeit entwickelte geregelte Phantom folgt sowohl Referenzkurven wie auch langsamen Infusionen und schnellen Druckänderungen präziser als die aus der Literatur bekannten. Es kann jegliche physiologischen und pathologischen intrakraniellen Druck-Volumen-Abhängigkeiten abbilden. Ein wichtiges Bauteil für einen neuen Prüfstand für in vitro Shunttests, welches pathophysiologische Einflüsse exakt wiederholbar nachbilden kann, ist damit verfügbar.