



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA
CIRCOLAZIONE DEL FLUIDO CEREBROSPINALE”**

Relatrice: Prof. Maria Francesca Susin

Laureanda: Martina Zambon

ANNO ACCADEMICO 2021– 2022


Data di laurea 21-07-2022

Ati miei genitori, che non mi hanno mai fatto mancare nulla.

At Tomaso, che mi ha sempre supportato nelle mie scelte.

INDICE

Sommario

.....	1
 UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA	1
<hr/>	
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA.....	1
“CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA CIRCOLAZIONE DEL FLUIDO CEREBROSPINALE” ..	1
ABSTRACT.....	7
ABSTRACT ITALIANO	7
ABSTRACT IN INGLESE	7
INTRODUZIONE.....	9
CAPITOLO 1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL LIQUOR CEREBROSPINALE.....	10
1.1 ALCUNE CONSIDERAZIONI DI CARATTERE STORICO.....	10
1.2 CARATTERISTICHE SPECIFICHE.....	11
1.3 CIRCOLAZIONE.....	12
1.4 RUOLO	13
SHOCK ABSORBER (“AMMORTIZZATORE”) E OMEOSTASI.....	13
NUTRIZIONE E DIFESA.....	13
CAPITOLO 2. CONDIZIONE IDROCEFALO	14
2.1 INTRODUZIONE GENERALE.....	14
2.2 TRATTAMENTO.....	16
SHUNT VENTRICOLOPERITONEALI (VPS).....	16
SHUNT VENTRICOLOATRIALI (VAS)	17
SHUNT VENTRICOLOPLEURICI (VPLS).....	18
SHUNT LOMBOPERITONEALI (LPS).....	19
TIPOLOGIE DI VALVOLE	19
SERBATOI (RESERVOIR)	21
COMPLICAZIONI	22
2.3 CASE STUDY ABOUT IMPLANTABLE FLOW SENSING TRANSDUCER [2]	24
TRASDUTTORE IMPIANTABILE E COMPONENTI ESTERNE.....	25
PACKAGING DEL TRASDUTTORE E BIOCAMPATIBILITÀ	26

2.4 CASE STUDY SU PERFORMANCE DEL DISPOSITIVO	26
COMPOSIZIONE DEL CSF ARTIFICIALE	27
CONCLUSIONI.....	28
<u>CAPITOLO 3. METODI DI MISURAZIONE CSF.....</u>	<u>29</u>
3.1 MISURAZIONI REAL TIME IN VIVO.....	29
3.2 MODELLO PREDITTIVO	30
3.3 CONFRONTO DATI PREDETTI E DATI REALI.....	33
FLUSSO DEL CSF NEL CERVELLO SANO	33
DINAMICA DEL CSF NEL CERVELLO IDROCEFALICO.....	35
RICOSTRUZIONE TRIDIMENSIONALE	36
CONCLUSIONE.....	37
<u>CAPITOLO 4. DISTRIBUZIONE DI FARMACO PER VIA INTRATECALE</u>	<u>38</u>
4.1 INTRODUZIONE	38
4.2 PRO E CONTRO	38
4.3 CASE STUDY SU DISPERSIONE DI UN FARMACO (BACLOFEN) [7]	39
SETUP DEL CANALE SPINALE.....	39
ESPERIMENTI QUALITATIVI CON TRACCIATORI FLUORESCENTI (DYE)	41
ESPERIMENTI QUANTITATIVI CON ISOTOPO RADIOATTIVO	41
MODELLO COMPUTAZIONALE 3D DELLA SPINA DORSALE	42
RISULTATI	43
CONCLUSIONI.....	45
MODELLO SPECIFICO PER UN PAZIENTE	45
DISCUSSIONE.....	47
<u>CONCLUSIONE</u>	<u>48</u>
<u>BIBLIOGRAFIA.....</u>	<u>49</u>

Abstract

Abstract italiano

Il liquor, in acronimo inglese CSF, è un fluido incolore di viscosità simile al plasma sanguigno contenuto nei ventricoli del cervello e negli spazi subaracnoidei craniali e del midollo spinale.

Quando è presente uno squilibrio tra la quantità di CSF che viene prodotta e la portata a cui è assorbito, può insorgere una patologia chiamata idrocefalo. Nel corso degli ultimi trent'anni l'idrocefalo è stato curato tramite il posizionamento di un sistema di shunt, ovvero di un catetere che rimuove l'eccesso di CSF dai ventricoli. Sfortunatamente il sistema di shunt ha un grande tasso di fallimento e sono richieste costose operazioni e revisioni. A questo proposito verrà presentato un caso di studio che riguarda il posizionamento di un sensore in prossimità della valvola di shunt per monitorare il flusso di liquor che scorre all'interno del catetere.

Al fine di sviluppare tecniche e trattamenti migliori per la condizione di idrocefalo, si rivelano di grande utilità gli avanzamenti in tecniche di risonanza magnetica (MRI-imaging) poiché rendono possibili accurate misurazioni del flusso di fluido cerebrospinale nel cervello umano. Inoltre, strumenti di ricostruzione grafica facilitano la raccolta di dati sulla geometria del cervello di pazienti specifici. Dalla soluzione delle equazioni di massa e quantità di moto è possibile ottenere una maglia computazionale e quindi predire il campo di flusso e di pressione di un determinato paziente.

Nella sezione finale verranno trattati concetti su distribuzione di farmaci per via intratecale. In particolare, sono stati condotti studi sperimentali e computazionali per quantificare l'effetto del flusso pulsatile in merito alla dispersione accelerata di un determinato farmaco (baclofen) nel midollo spinale.

Abstract in inglese

Cerebrospinal fluid (CSF) is a colorless fluid of viscosity like blood plasma contained in the ventricles of the brain and in the subarachnoid cranial and spinal cord spaces.

When there is an imbalance between the amount of CSF that is produced and the flow rate at which it is absorbed, a pathology called hydrocephalus can arise. Over the last thirty years, hydrocephalus is treated by the placement of a shunt system or a catheter that removes excess CSF from the ventricles. Unfortunately, the shunt system has a large failure rate, and expensive operations and revisions are required. In this regard, a case study will be presented

concerning the placement of a sensor near the shunt valve to monitor the flow of liquor flowing inside the catheter.

In order to develop better techniques and treatments for the condition of hydrocephalus, advances in magnetic resonance imaging (MRI) - techniques are useful, which make accurate measurements of the flow of cerebrospinal fluid in the human brain possible. In addition, graphic reconstruction tools facilitate the collection of data on the geometry of the brain of specific patients. From the solution of the mass and momentum equations it is possible to obtain a computational mesh and thus predict the flow and pressure field of a given patient.

Finally, in the final section, concepts on intrathecal distribution of drugs will be discussed. Experimental and computational studies have been conducted to quantify the effect of pulsatile flow on accelerated dispersion in the spinal cord.

INTRODUZIONE

Il sistema nervoso centrale, composto da midollo spinale e cervello, è percorso da fluido cerebrospinale.

In letteratura medica, il liquor è riconosciuto anche con altri sinonimi: liquido rachidospinale, fluido cerebrospinale, liquido cefalorachidiano o più semplicemente CSF (acronimo di cerebrospinal fluid).

Il CSF, fluido trasparente di consistenza simile al plasma sanguigno, scorre in quattro cavità all'interno del cervello conosciute come ventricoli, i quali sono a loro volta connessi agli spazi subaracnoidei craniali e del midollo spinale (chiamati in acronimo inglese SAS).

L'idrocefalo è una condizione che comporta l'accumulo di una quantità eccessiva di liquido cerebrospinale nei ventricoli; non esiste una cura, ma un trattamento adeguato come l'impianto di una valvola shunt può fornire sollievo a lungo termine.

Con l'obiettivo di curare patologie importanti come quella appena presentata è di fondamentale importanza lo studio sulla circolazione del CSF e questo è stato reso possibile grazie agli avanzamenti nel campo di imaging di risonanza magnetica (MRI). In particolare, questa tecnica permette una accurata determinazione del campo di moto misurato in vivo per uno specifico paziente. L'imaging MRI ha anche contribuito a raggiungere un livello di risoluzione spaziale a cui prima non era possibile arrivare. Inoltre, l'unione di accurate attrezzature come la risonanza magnetica con modelli di predizione computazionale fluidodinamica permette di ottenere parametri aggiuntivi importanti come la pressione intracranica.

Il liquido cerebrospinale che circonda il cervello ed il midollo spinale non è a riposo ma si muove secondo un moto pulsatile in sincronizzazione con il battito cardiaco. Proprio grazie a questo si è studiato che un certo tipo di farmaco (il baclofen), che viene iniettato direttamente in circolazione con il liquor, oltre a superare la barriera ematoencefalica si diffonde in modo molto più rapido rispetto ad una condizione stagnante proprio grazie al moto oscillatorio del liquido cefalorachidiano.

Queste considerazioni hanno l'obiettivo di approfondire la conoscenza sul liquor tramite applicazioni su studi relativamente recenti.

Capitolo 1. Anatomia e fisiologia del liquor cerebrospinale

1.1 Alcune considerazioni di carattere storico

Gli studi relativi al sistema ventricolare cominciano ad essere approfonditi soprattutto durante il rinascimento quando le osservazioni presero il sopravvento sulla speculazione e la dissezione di cadaveri umani fu dapprima tollerata, e poi finalmente legalizzata. Le prime illustrazioni del sistema ventricolare, disegnate a partire da un cervello dissezionato, apparvero nel 1510 per mano di Leonardo da Vinci. Le illustrazioni mostrano un nuovo realismo anatomico, in particolare l'acquedotto cerebrale, canale che collega il terzo al quarto ventricolo, è straordinariamente accurato, tanto da essere equiparabile alla struttura proposta un secolo più tardi in letteratura medica. [4]

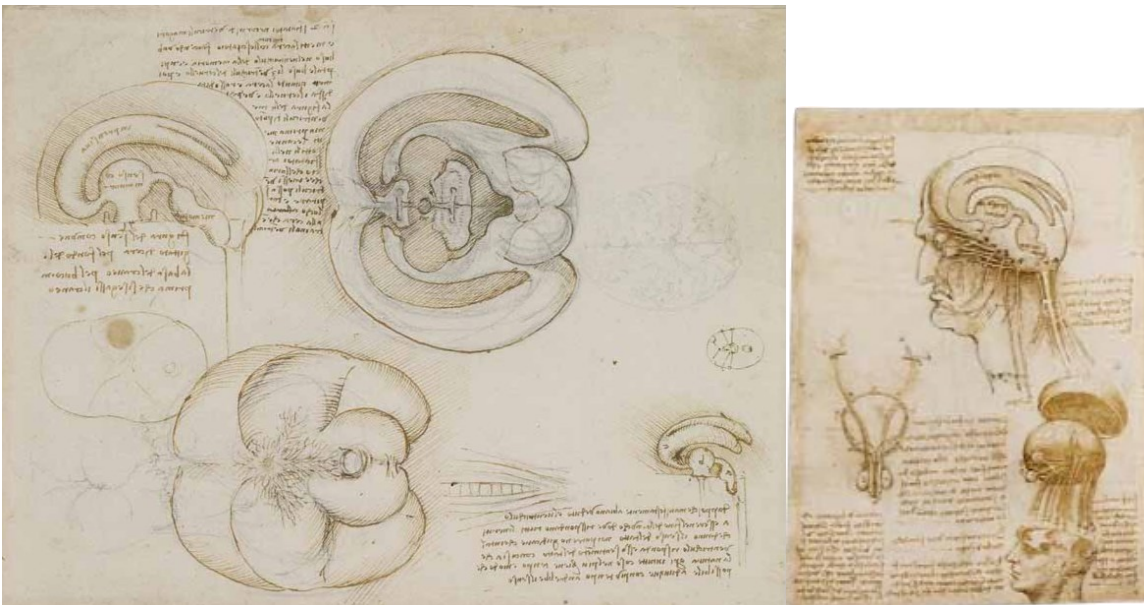


Fig. 1 Prime illustrazioni del sistema ventricolare disegnate da Leonardo da Vinci, 1510, (dal libro Leonardo da Vinci Anatomist Philo R. Cayton M.) [4]

1.2 Caratteristiche specifiche

Un campione di liquido cerebrospinale può essere raccolto mediante rachicentesi (o puntura lombare), una strategia chirurgica che prevede l'inserimento di un ago tra la terza/quarta o quarta/quinta vertebra lombare. Raggiunto lo spazio subaracnoideo, si procede con la raccolta di un campione di liquor.

Il fluido cerebrospinale è incomprimibile e newtoniano e il suo comportamento dinamico può essere descritto usando le leggi fondamentali di conservazione di massa e quantità di moto.

La viscosità di $0.00103 \text{ Kg}/(\text{m}^*\text{s})$ e densità di $998.2 \text{ Kg}/\text{m}^3$ che verranno poi assunte negli articoli presentati mostrano come sia un fluido molto simile non solo al plasma ma anche all'acqua (viscosità dinamica acqua = $0.001 \text{ Kg}/(\text{m}^*\text{s})$ densità acqua $1000 \text{ Kg}/\text{m}^3$).

Il volume di CSF in un adulto medio maschio è di 150 ml con una distribuzione di 25 ml nei ventricoli e 125 ml negli spazi subaracnoidei. Quando occorre un restringimento dei ventricoli, questi sono descritti come “slit ventricles” [1] e sono osservati in disturbi complessi della circolazione di CSF associati a edema cerebrale in pazienti con shunt. Al contrario, l'idrocefalo si manifesta quando il volume di fluido, all'interno dei ventricoli, è più elevato rispetto alla condizione fisiologica. Questa patologia può essere difficile da distinguere rispetto alla atrofia cerebrale, nella quale la espansione passiva di CSF compensa lo spazio di riduzione di volume del cervello.

La pressione di CSF è definita come pressione intracranica misurata in posizione prona. Può essere misurata in modo invasivo tramite un trasduttore di pressione posizionato nel parenchima cerebrale o connesso agli spazi di CSF tramite un drenaggio lombare esterno. Vi sono anche metodi non invasivi che consistono nella interpretazione del flusso vascolare tramite ecografia doppler.

I valori fisiologici di pressione variano a seconda dell'individuo e tecnica di studio tra i 10 e i 15 mmHg negli adulti e tra i 3 e 4 mmHg negli infanti. Valori più alti corrispondono a ipertensione endocranica.

La pressione di CSF varia con la pulsazione sistolica, il ciclo respiratorio, pressione addominale, attività fisica e postura. [1]

1.3 Circolazione

Il fluido cerebrospinale viene prodotto per circa 2/3 dalle cellule secretorie del plesso coroideo ad una portata di 20 ml/ora [2], mentre circa 1/3 diffonde dalla membrana del cervello chiamata anche parenchima cerebrale.

Il CSF si muove di moto pulsatile sincronizzato con il battito cardiaco.

Inizia il suo percorso dal sito primario di secrezione nel plesso coroideo, attraversando poi il sistema ventricolare del cervello (4 ventricoli). Il flusso all'interno dei ventricoli si svolge in questo modo: diffonde dapprima nei ventricoli laterali, e attraverso il forame di Monro giunge al terzo ventricolo; da qui scorre attraverso l'acquedotto cerebrale di Silvio fino al quarto ventricolo e nello spazio subaracnoideo tramite le aperture di Magendie e Luschka. Il CSF viene infine assorbito dai villi aracnoidei che riversano nel sistema venoso nel seno sagittale superiore.

Viene rinnovato da quattro a cinque volte ogni 24 h nei giovani e fino a circa 3 volte attorno all'età di 77 anni. La riduzione, durante l'età, può comportare un accumulo di cataboliti nel CSF, osservato in alcune malattie neurodegenerative come l'Alzheimer. [1]

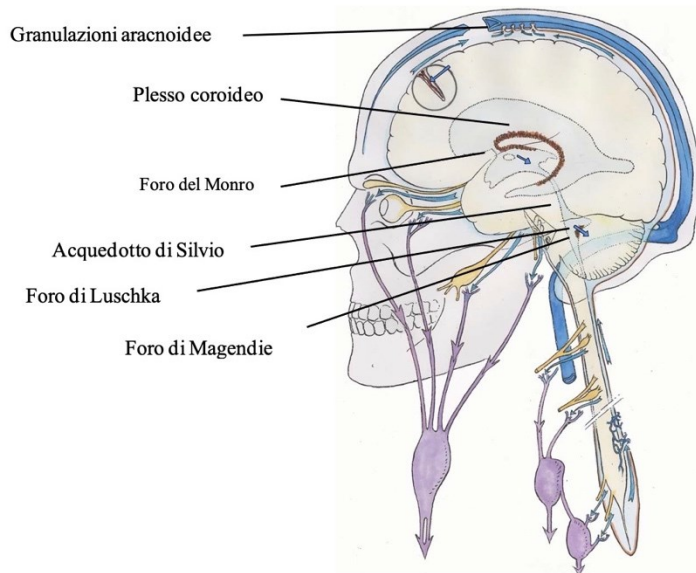


Fig. 2 Processo di secrezione-circolazione-assorbimento

Il CSF viene principalmente secreto dal plesso coroideo, circola dall'alto verso il basso all'interno dei ventricoli laterali e del terzo ventricolo; arrivato nel quarto ventricolo si sposta negli spazi subaracnoidei craniali e del midollo spinale. Negli spazi subaracnoidei craniali fluisce verso i villi aracnoidei nei seni venosi dove è assorbito. [1]

1.4 Ruolo

Shock absorber (“ammortizzatore”) e Omeostasi

Per un lungo periodo la funzione essenziale del CSF era considerata essere la protezione idromeccanica del SNC. Studi recenti che derivano da biologia molecolare mostrano come il CSF giochi un ruolo essenziale nel mantenimento della omeostasi. In particolare, i costituenti biochimici e il volume del liquido cerebrospinale svolgono ruoli come regolazione del bilancio elettrolitico, eliminazione di cataboliti (sostanze di scarto prodotte dal metabolismo del cervello) e mantenimento di temperatura stabile nel SNC. I rifiuti biochimici si diffondono nel liquido cerebrospinale e vengono rimossi quando questo viene riassorbito dai villi aracnoidei.

Nutrizione e Difesa

Il liquido cefalorachidiano fornisce nutrimento al SNC grazie al suo contenuto di glucosio, proteine, lipidi ed elettroliti. La funzione immunitaria è data dal contenuto di immunoglobuline e cellule mononucleate.[8]

Capitolo 2. Condizione idrocefalo

2.1 Introduzione generale

L'idrocefalo è una condizione che si presenta quando c'è uno sbilancio tra la quantità di CSF che viene prodotto e la portata con cui è assorbito. [2].

La dilatazione dei ventricoli, conseguenza di questa patologia, può portare a perdita di cellule cerebrali che causa una serie di sintomi neurologici, ictus e a volte porta a morte per la pressione applicata sul parenchima cerebrale [3].

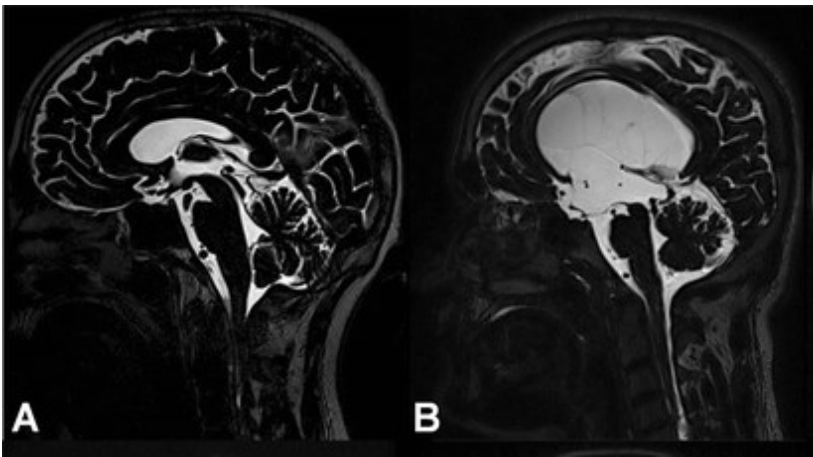


Fig. 3 Confronto di immagini sagittali raccolte tramite tecnica 3D-SPACE, paziente A sano e paziente B affetto da stenosi acqueduttale (una delle cause più comuni di idrocefalo congenito) [3]

Le principali cause legate alla condizione di idrocefalo sono:

- **Bloccaggio o restringimento delle vie attraverso cui scorre il CSF** in modo che il fluido non possa fluire adeguatamente. Le cause di questo blocco possono includere cicatrici, una variazione nello sviluppo delle vie fluidiche (presenti dalla nascita) o talvolta un tumore che blocca il flusso del liquor.
- A volte i **canali di raccolta del fluido** (granulazioni aracnoidee) **possono bloccarsi e smettere di funzionare**. Questo si verifica a seguito di un'infezione o di un'emorragia.

Come risultato di queste, il liquido cerebrospinale si accumula all'interno del cervello, con conseguenti grandi differenze di pressione intracranica (ICP) tra i ventricoli e gli spazi

subaracnoidei [5]. Il paziente riporta più comunemente sintomi di mal di testa, nausea e vomito, ma sono stati riportati anche casi con problemi di equilibrio e memoria a breve termine.

L'idrocefalo rappresenta uno dei più comuni disturbi congeniti del sistema nervoso centrale, tuttavia, può svilupparsi anche dopo la nascita ed essere causata da emorragia cerebrale, infezione, tumore, ictus cerebrale e ferita da trauma. L'occorrenza di idrocefalo nei bambini appena nati è di circa 1 su 500-2000. [2]

Anche se è un disturbo congenito, esiste una forma di idrocefalo, l'NPH (normal pressure Hydrocephalus) o idrocefalo normoteso che si presenta in pazienti che hanno in genere più di 60 anni. La pressione che si registra può non essere elevata rispetto al caso di idrocefalo e presenta sintomi quali demenza, difficoltà nel camminare e incontinenza urinaria. Se la condizione non è trattata i sintomi si intensificano con il tempo mentre se trattata opportunamente l'NPH può essere reversibile.

L'idrocefalo è anche distinto a seconda del meccanismo con cui si accumula il fluido, l'**idrocefalo comunicante** si verifica quando il flusso di liquido cerebrospinale (CSF) viene bloccato dopo che esce dai ventricoli. La parola "comunicante" si riferisce al fatto che il liquido cerebrospinale può ancora fluire tra i ventricoli.

L'**idrocefalo non comunicante**, noto anche come idrocefalo ostruttivo, si verifica quando il flusso di liquido cerebrospinale è bloccato lungo uno o più degli stretti passaggi che collegano i ventricoli. Una delle cause più comuni è la stenosi acqueduttale (B fig 3, A fig 4), un restringimento dell'acquedotto di Sylvius, che è un piccolo canale che permette il passaggio tra il terzo e il quarto ventricolo del cervello.

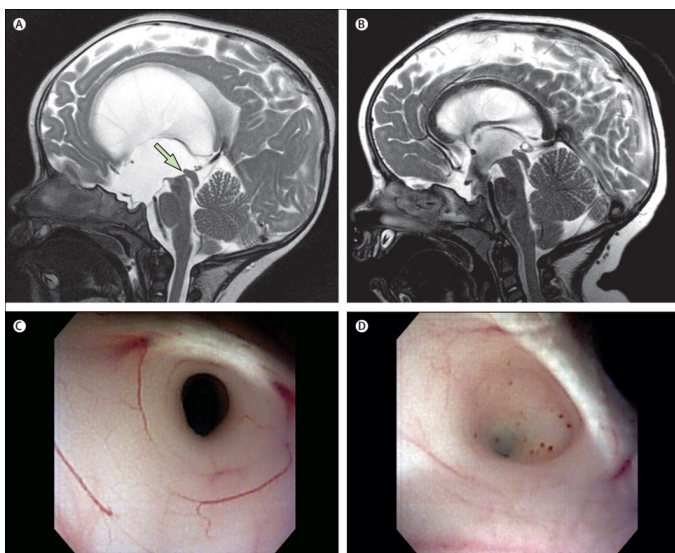


Fig. 4 esempio stenosi acqueduttale, idrocefalo ostruttivo

(A) Risonanza magnetica T2 del cervello sagittale di un bambino con idrocefalo secondario a stenosi congenita dell'acquedotto. La freccia indica il punto di ostruzione.

(B) Stesso paziente dopo terzoventricolostomia endoscopica.

(C) Vista endoscopica dell'acquedotto brevettato sano.

(D) Vista endoscopica dell'acquedotto ostruito. [11]

2.2 Trattamento

Il trattamento richiede l'impianto di un catetere (chiamato shunt) per il drenaggio del fluido (CSF). Lo shunt consiste in un tubo flessibile che è posizionato all'interno dei ventricoli laterali. Da qui raggiunge le altre regioni del corpo, che possono essere, il più delle volte, la cavità addominale o il cuore. In questo modo l'eccesso di fluido viene portato lontano dal cervello, dove può essere assorbito naturalmente dal corpo. [9]

Uno shunt è costituito da tre componenti principali:

- Un **catetere** di afflusso o **prossimale** drena il liquido cerebrospinale dai ventricoli laterali. Questo tubo lascia il cervello attraverso un piccolo foro praticato nel cranio e poi percorre una breve distanza sotto la pelle.
- Un meccanismo valvolare (**shunt valve**) regola la pressione intracranica controllando il flusso del fluido attraverso il tubo di shunt. Questo dispositivo è collegato al catetere prossimale e si trova tra la pelle e il cranio, di solito sulla parte superiore o posteriore della testa, o appena dietro l'orecchio.
- Un **catetere** di deflusso o **distale** scorre sotto la pelle e dirige il liquido cerebrospinale dalla valvola alla cavità addominale (peritoneale), al cuore, o ad un altro sito di drenaggio adatto.

I sistemi di shunt più comuni sono:

Shunt ventricoloperitoneali (VPS).

Il posizionamento dello shunt ventricoloperitoneale (Fig. 5) è una delle procedure neurochirurgiche più comunemente eseguite ed è necessario per trattare la maggior parte delle

forme di idrocefalo. L'ostruzione è la causa più comune di malfunzionamento di questa valvola, l'infezione, la seconda, soprattutto nei bambini. [10]

Questo tipo di shunt devia il liquido cerebrospinale dai ventricoli del cervello alla cavità peritoneale, lo spazio nell'addome in cui si trovano gli organi digestivi. La punta del catetere distale poggia in questa cavità vicino alle anse dell'intestino ma non al loro interno. Il liquido cerebrospinale in quest'area viene riassorbito nel flusso sanguigno e viene infine secreto attraverso la normale minzione.

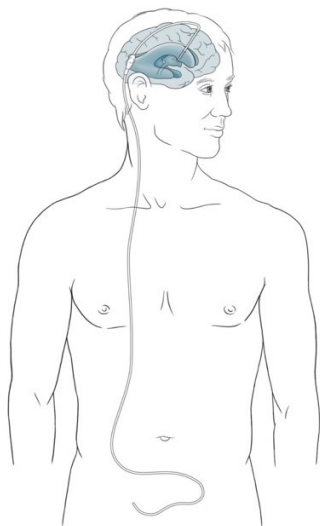


Fig. 5 Shunt ventricoloperitoneali (VPS) [9].

Shunt ventricoloatriali (VAS)

Questa tipologia di shunt indirizza il liquido cerebrospinale a partire dai ventricoli del cervello fino all'atrio destro del cuore (Fig. 6). L'operazione di inserimento di catetere e valvola viene eseguita con il paziente in anestesia generale in posizione supina sul tavolo operatorio. Il catetere distale viene posizionato all'interno della vena giugulare, preferibilmente nel lato destro, in modo tale da essere direttamente in linea con l'atrio destro.

Successivamente il catetere viene fatto avanzare delicatamente attraverso la vena giugulare nell'atrio destro del cuore. A partire da qui, il liquido cerebrospinale passa direttamente nel flusso sanguigno e viene successivamente espulso tramite minzione.

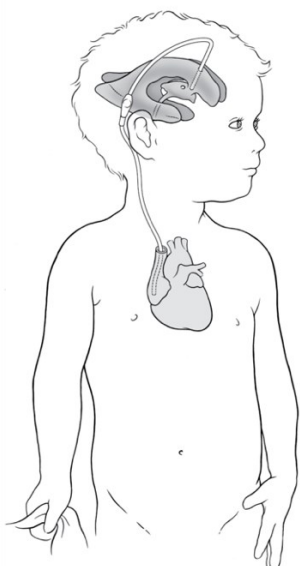


Fig. 6 Shunt Ventricoloatriali (VAS) [9].

Shunt ventricolopleurici (VPLS).

Questo tipo di shunt devia il liquido cerebrospinale dai ventricoli del cervello nella cavità pleurica, che è uno spazio tra la parete toracica e i polmoni. La cavità, rivestita da una membrana sia lungo la parete toracica (membrana pleurica parietale) che sulla superficie polmonare (membrana pleura viscerale) è riempita da liquido pleurico. Il liquido cerebrospinale viene aggiunto a questo fluido e viene assorbito e successivamente eliminato come nei casi precedenti.

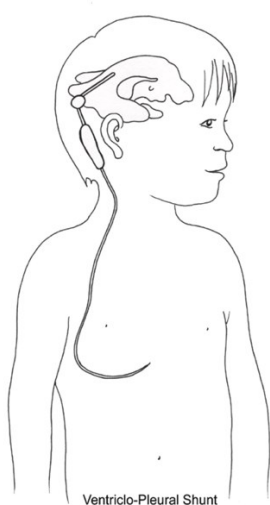


Fig. 7 Shunt Ventricolopleurici (VPLS)

Shunt lomboperitoneali (LPS).

Questo è un tipo unico di shunt che drena il CSF non dal cervello, ma a partire da un'area all'interno della colonna vertebrale chiamata spazio intratecale. Il liquido cerebrospinale scorre poi nella cavità peritoneale, dalla quale viene riassorbito nel flusso sanguigno e infine espulso.

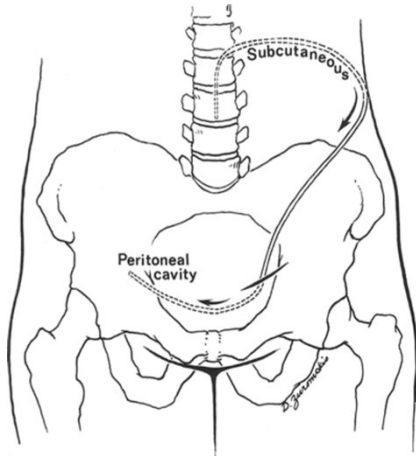


Fig. 8 Shunt lomboperitoneali (LPS)

Tipologie di valvole

Ci sono una grande varietà di “shunt valve”, ma tutte funzionano per controllare la quantità di liquido cerebrospinale drenato. Le valvole sono impostate su una pressione fissa o possono essere regolabili (denominate anche programmabili) dall'esterno del corpo.

Le **valvole a pressione fissa** drenano a una pressione intracranica definita. In particolare, regolano la pressione all'interno del cervello utilizzando una valvola unidirezionale a un'impostazione di pressione predeterminata. Quando è aperta, la valvola consente al liquido cerebrospinale di fluire lontano dal cervello. La maggior parte delle valvole a pressione fissa disponibili in commercio hanno da tre a cinque possibili impostazioni: pressioni basse, medie o alte (e molto basse e molto alte). Una volta impiantato, l'impostazione della pressione non può essere modificata senza un ulteriore intervento chirurgico.

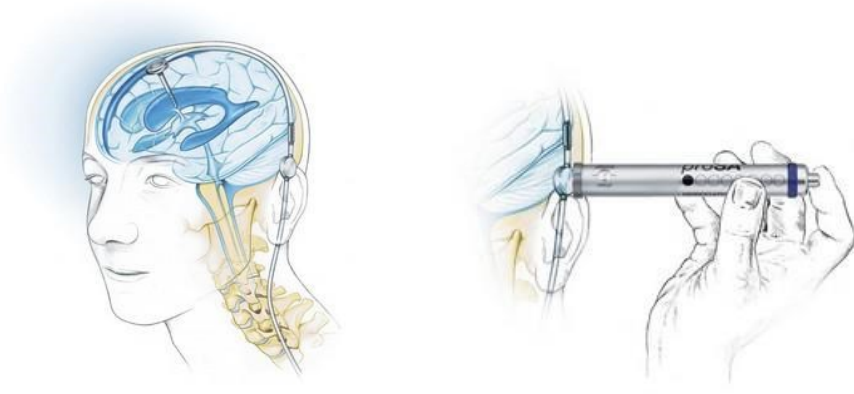


Fig. 9 taratura valvolare esterna tramite magnete (<https://www.neuro.it>)

Le **valvole regolabili** (programmabili) regolano l'ICP in base a un'impostazione della pressione, come la valvola a pressione fissa, ma l'impostazione può essere regolata dal medico (Fig. 9) utilizzando uno strumento di regolazione applicato dall'esterno del corpo (se è necessario modificare la quantità di liquido cerebrospinale che sta drenando). Ciò consente al professionista sanitario di modificare o programmare in modo non invasivo l'impostazione della pressione della valvola durante una visita in ufficio. Il numero di impostazioni disponibili dipende dal modello di valvola e dal produttore.

Queste valvole sono progettate per essere regolate da un forte campo magnetico che si trova nello strumento di regolazione esterno. Alcune valvole possono essere suscettibili ad una regolazione da parte di forti campi magnetici ambientali e bisogna fare attenzione a tenere i giocattoli con magneti e altre fonti di campi magnetici lontani dal dispositivo impiantato.



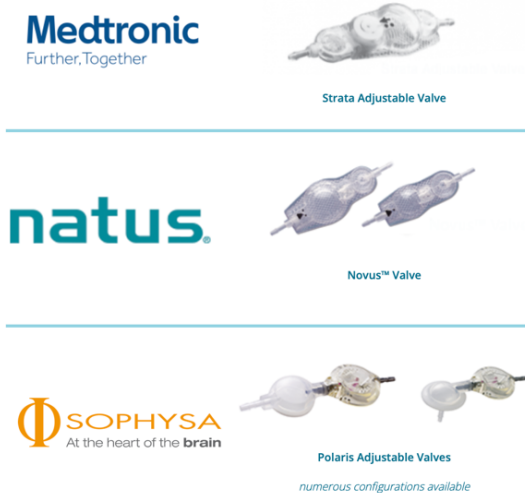


Fig. 10 esempi di valvole shunt [9],

link aziende produttrici

<https://www.aesculapusa.com/en/patients/what-is-hydrocephalus.html>

<https://www.integralife.com/codman-certas-plus-programmable-valve/product/hydrocephalus-programmable-valves-codman-certas-plus-programmable-valve>

<https://www.medtronic.com/it-it/index.html>

<https://neuro.natus.com>

<https://www.sophysa.com>

Serbatoi (Reservoir)

Molti sistemi di shunt hanno anche un serbatoio (Fig. 11) situato sotto la pelle tra il catetere di afflusso (prossimale) e la valvola.

Il serbatoio svolge diverse funzioni importanti. Può essere utilizzato per rimuovere campioni di liquido cerebrospinale per eseguire indagini strumentali ma il medico può anche iniettare fluido nel sistema per testare il flusso e le funzioni dello shunt.

Inoltre, il serbatoio può essere pompato manualmente per aiutare a mantenere aperto il catetere prossimale. In generale, se si spinge sul serbatoio e questo non torna nella posizione iniziale, allora potrebbe esserci un'ostruzione nel catetere prossimale perché il serbatoio non si sta riempiendo di liquido cerebrospinale.

Al contrario, se il serbatoio si sente piuttosto rigido ed è necessaria più forza per comprimerlo, allora la valvola e / o il catetere distale possono essere intasati.

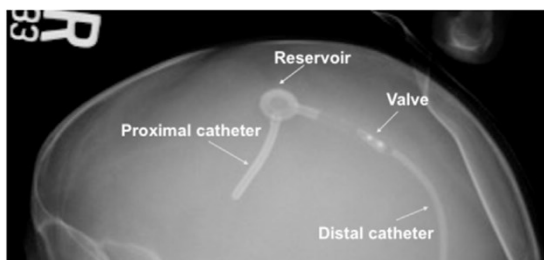


Fig. 11 radiografia laterale ad un sistema di shunt con “reservoir”. [12]

Complicazioni

Ogni anno nel mondo vengono impiantate più di 100'000 shunt valves. [2]

Le complicanze più comuni dovute ad un impianto di valvola shunt sono il malfunzionamento e l'infezione.

Per fare una diagnosi sul sistema di shunt è richiesta una procedura invasiva che comporta un aumento di rischio per il paziente. Quando la diagnosi dà risultati discutibili il sistema di shunt viene comunque rimpiazzato, obbligando il paziente a sottoporsi a procedure chirurgiche in alcuni casi non necessarie che aumentano l'impatto per il paziente e i costi per la cura aggiuntiva. In caso di NPH (normal pressure Hydrocephalus) il rate di complicazione può arrivare al 40%. Il malfunzionamento porta a severe complicazioni, soprattutto per i bambini.

L'**ostruzione** del catetere di shunt è di gran lunga la causa più comune di malfunzionamento dello shunt. L'occorrenza di bloccaggio di uno shunt varia dal 20% al 30% nel primo anno dopo che è stato impiantato. [2] L'ostruzione può verificarsi nel catetere prossimale, all'interno della valvola o all'interno del catetere distale, tuttavia, il sito più comune di ostruzione, dimostrato dalla maggior parte degli studi, è il catetere prossimale.

È stato ipotizzato che il catetere prossimale possa ostruirsi di parenchima cerebrale mentre viene fatto passare attraverso la corteccia nel ventricolo durante il posizionamento. Tuttavia, proteggere il catetere con una guaina rimovibile mentre viene fatto passare attraverso il cervello non è riuscito a ridurre i tassi di revisione dello shunt. [10]. Altre teorie sostengono che il catetere prossimale può essere ostruito con pezzi di plesso coroideo quando posto vicino al forame di Monroe. Alcuni studi [10] hanno esaminato 117 revisioni dello shunt per vedere se il posizionamento del catetere prossimale all'interno del corno anteriore del ventricolo laterale, più lontano dal plesso coroideo, sia associato a un tasso inferiore di malfunzionamento dello shunt a sei mesi di distanza. Mentre questa associazione non è stata trovata, hanno trovato

il più basso tasso di malfunzionamento dello shunt che si verifica tra i pazienti con NPH. Per quanto riguarda i cateteri distali lunghi, progettati per evitare la necessità di revisioni di allungamento dello shunt, non sono stati associati ad un aumento dei fallimenti dello shunt.

Un'altra ipotesi per spiegare la causa dell'ostruzione dello shunt è che i detriti, come il sangue e il liquido proteico, possono gradualmente accumularsi all'interno e alla fine occludere il tubo sottile del catetere. Questa ipotesi può sembrare supportata dai risultati di alcuni studi che suggeriscono che il malfunzionamento dello shunt può essere leggermente più frequente tra i pazienti con emorragia intracranica come causa dell'idrocefalo. Tuttavia, l'analisi di campioni di CSF di pazienti pediatrici al momento o poco prima del posizionamento di VPS non sono riusciti a dimostrare un aumento dei tassi di fallimento dello shunt associati a un alto contenuto di proteine e globuli rossi nel loro liquido cerebrospinale. [10]

L'**infezione** è la seconda causa più comune di malfunzionamento dello shunt, con un tasso riportato di circa l'8-15% tra i pazienti sottoposti a posizionamento di shunt ventricoloperitoneali (VPS). Alcuni fattori di rischio per l'infezione da shunt, come riportato da più studi, includono la giovane età, la perdita postoperatoria del liquido cerebrospinale e le precedenti infezioni da shunt. La popolazione segnalata per essere a più alto rischio di infezioni da shunt sono neonati prematuri in cui il sistema immunitario non è completamente sviluppato. Uno studio ha osservato un rischio 5 volte maggiore di infezione da shunt inserito in un neonato prematuro. La maggior parte delle infezioni si verificano entro le prime settimane dopo il posizionamento di VPS, sebbene si osservino anche infezioni da shunt tardivo. Mentre le infezioni precoci sono spesso dovute all'introduzione nell'organismo di materiale infettante durante l'inserimento dello shunt, le infezioni tardive sono state ricondotte a casi di pseudocisti addominale e perforazione intestinale.

La **pseudocisti addominale** è una complicanza rara relativa agli shunt ventricoloperitoneali con una frequenza riportata tra i pazienti che vanno dall'1 al 4,5%. Le pseudocisti sono raccolte di liquido che si accumulano intorno alla punta del catetere distale e sono circondate da una parete di tessuto fibroso privo di epitelio. Si ritiene che insorgano a causa dell'effetto di infiammazione delle aderenze addominali, che possono verificarsi con infezioni da shunt e interventi chirurgici addominali multipli. Un paziente affetto da pseudocisti normalmente ha dolore addominale, anche se occasionalmente possono essere presenti anche sintomi neurologici.[10] Lo sviluppo di pseudocisti è spesso una complicazione tardiva del posizionamento dello shunt, con la maggior parte dei casi che si verificano durante la revisione un anno o più dopo il posizionamento.

La **perforazione dell'intestino** mediante tubo del catetere è una rara complicanza sempre relativa ai VPS che si stima si verifichi con un tasso compreso tra 0,1 e 0,7%. Sebbene

alcuni casi siano stati riportati negli adulti, la maggior parte di eventi di perforazione intestinale da parte del catetere distale si verifica nei bambini. Ciò può essere dovuto ai neonati che hanno una parete intestinale relativamente sottile, specialmente nei bambini con meningomielocele in cui l'innervazione della parete intestinale può essere insufficiente. [10].

2.3 Case Study about implantable flow sensing transducer [2]

Lo studio consiste nella progettazione di un dispositivo impiantabile per il monitoraggio del flusso di CSF che scorre all'interno dello shunt, ed è articolato in due parti essenziali.

La prima parte consiste nella progettazione del sensore che dovrà essere perfettamente biocompatibile; inoltre deve permettere di inviare informazioni riguardanti lo stato di funzionamento della valvola (dello shunt) in modo tale da fornire una migliore comprensione riguardo al flusso del CSF durante le condizioni fisiologiche variabili del paziente.

Il secondo obiettivo è quello di eseguire dei test in-vitro sul sensore appena presentato, per quantificare l'effetto della deposizione di proteine da CSF e per verificare la prestazione del dispositivo e l'accuratezza delle misurazioni.

Il sensore impiantabile per il monitoraggio dell'idrocefalo potrebbe rappresentare uno dei componenti essenziali nella creazione delle future valvole intelligenti.

Al fine di misurare il flusso all'interno del catetere attualmente sono utilizzati metodi di MRI imaging [5], i quali sono dispendiosi e non facilmente accessibili con breve preavviso; la "valvola intelligente" permetterebbe di monitorare i dati di flusso tramite un'interfaccia grafica.

Un metodo per monitorare la pressione intracranica causata dal CSF consiste nel posizionamento di sensori di pressione impiantati direttamente sulla membrana del cervello. Questi, oltre ad essere evidentemente invasivi per il paziente, vengono posizionati solo per un tempo limitato. Il sensore di flusso al contrario offre un metodo di misurazione diretta e a lungo tempo per monitorare il funzionamento della valvola, e quindi permette anche di ridurre il numero di revisioni di shunt a cui il paziente va incontro, dal momento che è in grado di capire se la valvola è in fase di rottura.

In ultima analisi la valvola permette di capire se si presenta una condizione di sotto o sopra drenaggio di CSF. Tale informazione può servire soprattutto per i pazienti affetti da NPH in cui la causa di complicazione principale è dovuta proprio ad un drenaggio eccessivo.

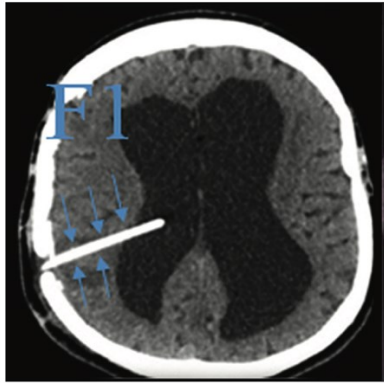


Fig. 12 ventricolo sovra drenato, forze di pressione che agiscono sul catetere F1 mostrate dalle frecce blu. [13]

Trasduttore impiantabile e componenti esterne

Il **trasduttore impiantabile** è racchiuso all'interno di una custodia, assicurato a questa tramite un piatto di polimero per tenerlo fisso. La custodia viene poi incollata nei pressi della valvola di shunt. Un **lettore esterno** alimenta il trasduttore e ne legge le informazioni tramite telemetria passiva.

Il lettore esterno è accoppiato ad un ricetrasmittitore Bluetooth che trasmette i dati raccolti ad un **computer esterno**.

Il trasduttore consiste in un sensore di flusso calorimetrico, una sezione RF (a radio frequenza) responsabile della modulazione del segnale per la comunicazione con il lettore esterno. Infine, nella parte inferiore del trasduttore si trova un canale di flusso (realizzato unendo due cialde di vetro) di vetro borosilicato.

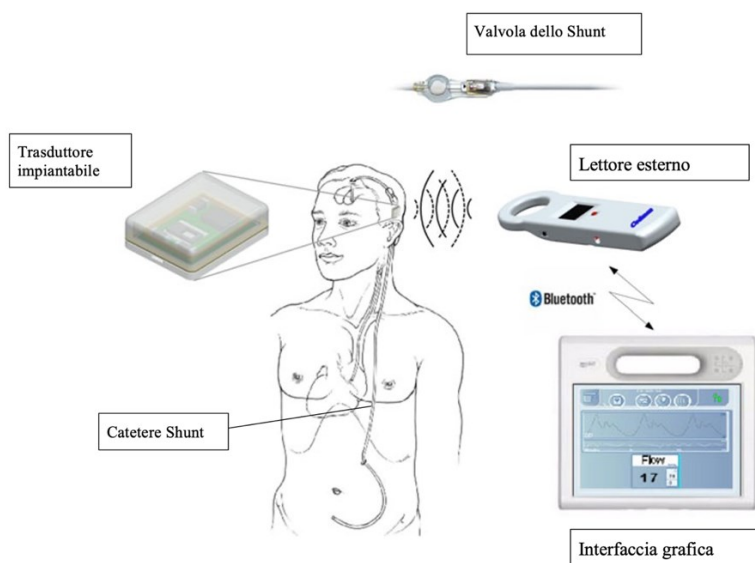


Fig. 13 panoramica del trasduttore impiantabile che include il **sensore** di flusso che comunica con un **lettore esterno**, il quale fornisce energia e riceve i dati di comunicazione. Infine, i dati di flusso sono visualizzati in un **computer esterno** tramite bluetooth. [2]

Packaging del trasduttore e biocompatibilità

Un impianto altamente affidabile e a lungo termine biocompatibile può essere realizzato grazie alla configurazione di vetro borosilicato, posto attorno al sensore di flusso calorimetrico; usando questa configurazione, i sensori di temperatura non sono direttamente esposti ai fluidi corporei.

Si è stimato che la struttura, grazie al tipo di configurazione descritta, potrà rimanere posizionata nei pressi della valvola di shunt per circa dieci anni o più.

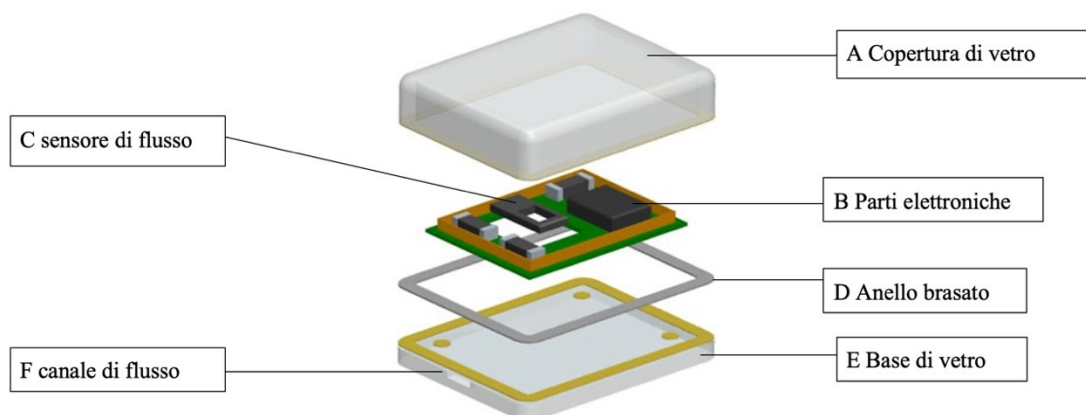


Fig. 14 Packaging del trasduttore impiantabile. A: Copertura di vetro, B: Parti elettroniche con antenna, C: Sensore di flusso, D: Anello brasato, E: Piatto base di vetro, F: canale di flusso. [2].

2.4 Case study su performance del dispositivo

Per quantificare l'effetto della deposizione di proteine da parte del CSF, sono stati effettuati test in vitro sul sensore di flusso appena descritto.

Una concentrazione elevata di proteine nel fluido cerebrospinale potrebbe andare ad ostruire lo shunt o bloccare la valvola, oltre a portare a possibili complicazioni, tra cui infezione sui tessuti circostanti.

La deposizione proteica da parte del normale CSF avviene lentamente ma è stato dimostrato che alcune proteine come vitronectina, fibronectina e fibrinogeno si depositano sulla parete dello shunt subito dopo che è stato inserito. [2]

La composizione di CSF in condizioni normali è vicina a quella del plasma non filtrato, ma, contrariamente ad esso, presenta una concentrazione di proteine inferiore dello 0.5%.

Composizione del CSF artificiale

Per l'esperimento è stato realizzato CSF artificiale con una alta concentrazione di albumina.

Viene utilizzata questa proteina dal momento che in un precedente esperimento è stato dimostrato che il film proteico che si accumula sullo shunt contiene maggiormente albumina.

La concentrazione di questa proteina sul fluido di CSF è di 2 g/l, ben al di sopra rispetto a quella presente in un adulto medio, che varia tra i 0.15 g/l e i 0.45 g/l, e anche rispetto i bambini preadolescenti, la quale si aggira attorno ai 0.35 g/l, anche se, risulta essere più simile a quella dei neonati di 1 g/l. [2] La scelta di un valore così alto è giustificato dal momento che si vuole testare il sensore di flusso con valori più alti rispetto al caso fisiologico.

Il liquido cerebrospinale artificiale utilizzato nel test viene preparato secondo tre soluzioni

- CSF artificiale con 2 g/l di albumina estratta da siero umano
- CSF artificiale con 2 g/l di albumina e 10 % di sangue fresco
- Acqua sterile con 0.65 % nitrato di sodio (usato per prevenire la crescita di batteri)

Per simulare una deposizione proteica che possa stimolare il sensore viene preso sangue umano fresco e subito aggiunto alla soluzione di CSF per evitare coaguli. Poiché il composto degrada nel giro di 24 h a 37°C, la soluzione è cambiata giornalmente.

I 3 tipi di liquor artificiali sono fatti scorrere su 3 circuiti fluidici in parallelo mossi da delle pompe peristaltiche.

Vengono fatti due diversi tipi di letture di portata del fluido. In particolare, viene fatta una volta al giorno una lettura a scala di durata 180 s e frequenza di campionamento di 10 Hz. Mentre viene continuamente monitorata la portata misurata dai sensori di flusso.

Prendendo le misurazioni della lettura a scala come punto di riferimento viene calcolata una portata relativa tramite la formula

$$relativeflowrate[\%] = \frac{flowrate(flowsensor) - flowrate(scale)}{flowrate(scale)} \cdot 10$$

Conclusioni

Dal momento che i valori di portata relativa misurati durante tutto l'esperimento non si discostano particolarmente tra di loro, nemmeno quando il livello di proteine testato, di 2 g/l, è addirittura 10 volte più grande rispetto al livello fisiologico, si evince che la presenza di proteine all'interno del fluido cerebrospinale non sia una delle cause principali di ostruzione della valvola.

Capitolo 3. Metodi di misurazione CSF

La maggior parte degli studi più recenti riguardo al flusso di CSF usano simulazioni abbastanza realistiche e dettagliate, ma limitate a piccole zone del cervello (ad es. acquedotto cerebrale). Altri studi, invece, descrivono il campo di flusso del fluido cerebrospinale in tutto il cervello, ma fanno uso di modelli unidimensionali, che risultano meno precisi. [5]

La difficoltà nel descrivere precisamente l'intera dinamica intracranica è dovuta principalmente alla complessità strutturale e geometrica del cervello umano, che comprende parenchima cerebrale e compartimenti riempiti di fluido (ventricoli, spazi subaracnoidei e vasi sanguigni).

Data quindi la mancanza di informazioni quantitative per la descrizione del moto intracranico del fluido cerebrospinale, è di primaria importanza ottenere maggiori dati riguardo il flusso di CSF.

In particolare, il focus è posto sulla ricerca di una misura accurata di velocità di flusso e di 'flow pattern' ("configurazione del campo di moto fluido") in un paziente sano e con idrocefalo.

Per portare a termine tale scopo, vengono dapprima introdotti metodi per misurare i campi di moto di CSF in vivo, poi tramite una analisi fluidodinamica computazionale (CFD) per l'intero cervello, sono calcolati i campi di velocità e di pressione per il caso sano e per il caso idrocefalico.

Dalla raccolta di dati sull'idrocefalo si potranno successivamente sviluppare tecniche e trattamenti migliori per questa patologia. In particolare, conoscenze riguardo a cambiamenti di velocità e gradienti di pressione che si verificano durante l'avanzare dell'idrocefalo potrebbero aiutare nella progettazione di sistemi di shunt più efficaci.

Un modello craniospinale può anche aiutare nella valutazione di moderni sistemi di somministrazione dei farmaci per via intratecale, predicendo la distribuzione del farmaco negli spazi occupati da CSF e nel tessuto del cervello (verrà successivamente approfondito questo argomento in una sezione a parte).

3.1 Misurazioni Real time in vivo

Tramite una tecnica di risonanza magnetica chiamata CINE MRI imaging, si possono misurare accuratamente le velocità di CSF in precise regioni di interesse.

Uno degli svantaggi dell'MRI sta nel fatto che non può misurare la pressione intracranica (ICP), parametro importante per valutare lo stato del paziente. L'ICP può essere monitorata in vivo solo con tecniche invasive impiantando dei sensori intraparenchimali (Fig. 15) o subdurali per la misurazione diretta in una specifica posizione.

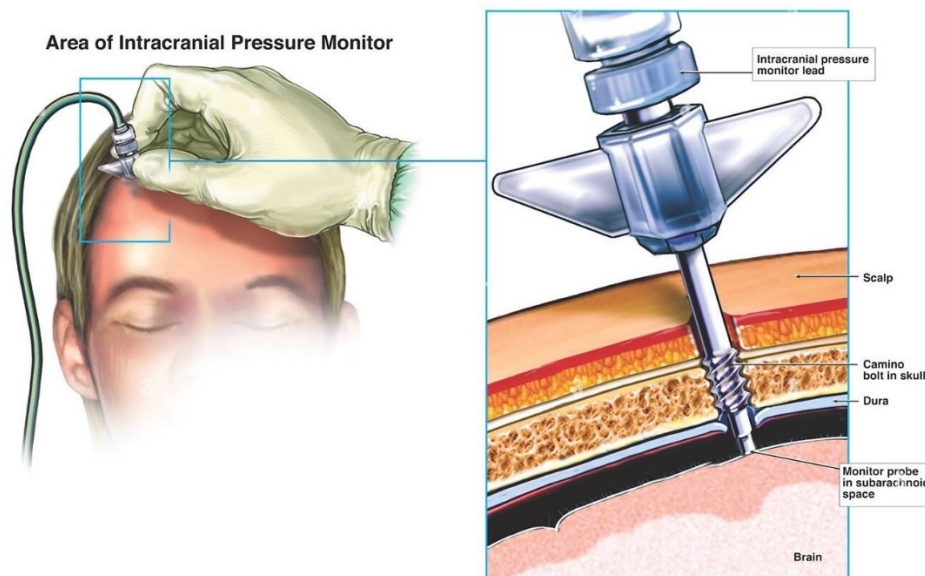


Fig. 15 impianto di sensore intraparenchimale

Nello studio le acquisizioni sono state inizialmente effettuate su otto soggetti sani e tre con idrocefalo; poi verranno analizzati in dettaglio solo uno specifico paziente con idrocefalo e uno sano.

Le immagini di risonanza magnetica sono state scattate a diversi istanti temporali del ciclo cardiaco e nelle sezioni più importanti. Ad esempio, le immagini acquisite nella fetta mediosagittale permettono di vedere i maggiori percorsi di fluido.

3.2 Modello predittivo

Nello stesso momento in cui vengono fatte le misurazioni real time viene elaborato un modello che predice il movimento del fluido.

L'obiettivo è arrivare ad un modello computerizzato, che includa il percorso del CSF nello spazio craniale, necessario per migliorare le conoscenze su alcune malattie del SNC che includono idrocefalo, malformazione di Chiari e ipertensione endocranica benigna.

Come risultati finali si ottengono flow rate, velocità, gradienti ICP (pressione intracranica) nel sistema ventricolare e nel parenchima poroso.

Come primo step, con l'MRI eseguito nella parte iniziale vengono contemporaneamente estratte delle immagini volumetriche.

Le immagini vengono introdotte ad un software di ricostruzione che va a realizzare una accurata rappresentazione geometrica del sistema ventricolare umano, spazi subaracnoidei e parenchima cerebrale. Vengono delineati i contorni tra spazi percorsi da CSF e il tessuto molle del cervello. Si ottiene come risultato finale una rappresentazione tridimensionale della geometria del cervello.

Poi, gli spazi riempiti di fluido sono divisi in piccoli tetraedri tramite un software di generazione di griglie (Gambit)

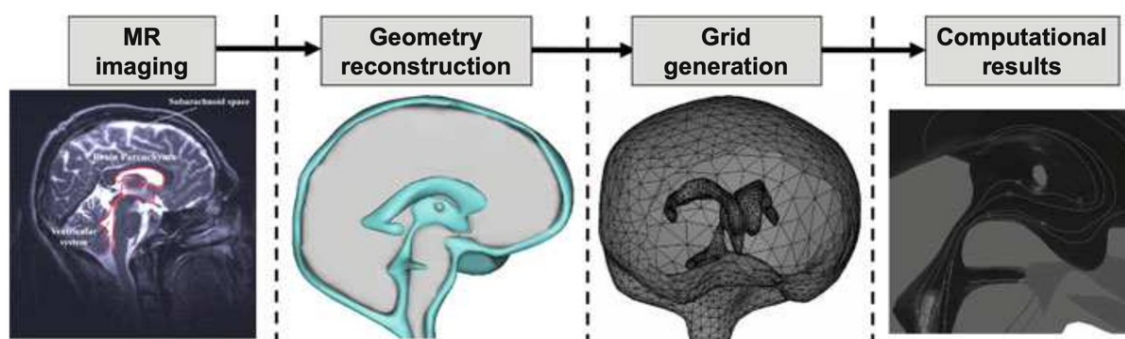


Fig. 16 Schema di lavoro per sviluppare un modello computazionale del SNC. Il primo passo è acquisire immagini mediche con MRI. Poi, la ricostruzione geometrica è usata per individuare bruschi confini delle regioni all'interno del cervello. La generazione a griglie partiziona le superfici trasformandole in elementi tetraedrici. Infine, la analisi computazionale risolve le equazioni di trasporto per predire le velocità e le pressioni del fluido. [5]

Ora l'obbiettivo è usare i principi fisici della fluidodinamica per quantificare la dinamica intracranica.

La descrizione del moto di fluido cerebrospinale è a seconda della zona dove esso scorre.

Nel sistema ventricolare e subaracnoideo soddisfa principi di conservazione di massa (equazione di continuità) (equazione 1) e conservazione della quantità di moto (Navier-Stokes) (equazione 2).

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{q} = 0 \quad (1)$$

$$\rho \left(\frac{\delta \vec{q}}{\delta t} + \vec{q} \cdot \nabla \vec{q} \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{q} \quad (2)$$

Dove \vec{q} è il vettore velocità, ρ è la densità di CSF e μ è la sua viscosità.

Nei tessuti porosi del cervello il flusso del CSF attraversa lo spazio extracellulare del parenchima cerebrale ed è quindi modellato da una equazione di continuità che tiene conto del termine sorgente S dovuto alla nuova produzione di CSF (equazione 3).

Per la conservazione della quantità di moto l'equazione di Navier-Stokes è argomentata da un termine addizionale che quantifica l'interazione di attrito del CSF con il tessuto cerebrale (equazione 4)

$$\nabla \cdot \vec{q} = S \quad (3)$$

$$\rho \left(\frac{\delta \vec{q}}{\delta t} + \vec{q} \cdot \nabla \vec{q} \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \vec{q} - \left(\frac{\mu}{k} \vec{q} + \frac{\beta \rho}{2} \vec{q}^2 \right) \quad (4)$$

Dove k è la permeabilità del tessuto cerebrale e β è il coefficiente di Forseheimer (misura la resistenza inerziale).

I parametri usati sono contenuti nella tabella 1

Parameter	Value	
	Normal	Hydrocephalic
ϕ – porosity of tissue and sagittal sinus	0.3	0.25
k – permeability of tissue	$0.7 \times 10^{-15} \text{ m}^2$	$0.67 \times 10^{-16} \text{ m}^2$
β – inertia resistance of tissue	10^{+4} m^{-1}	10^{+4} m^{-1}
κ – permeability of sagittal sinus	$1.0 \times 10^{-11} \text{ m}^2$	$0.33 \times 10^{-14} \text{ m}^2$
μ – viscosity of CSF and extracellular fluid	0.001003 Kg/m-s	
ρ – density of CSF and extracellular fluid	998.2 Kg/m ³	

Tabella 1 contiene i valori dei parametri utilizzati per il flusso di CSF, [5]

Di seguito sono elencate le condizioni al contorno per la dinamica intracranica:

- Velocità q con cui CSF viene prodotto dal plesso coroideo è posta costante nel tempo

- Velocità v con cui CSF viene riassorbito nel seno sagittale è posta ad un valore fissato. Questo è proporzionale alla differenza di pressione tra l'ICP nel SAS e la pressione venosa all'interno del seno sagittale.
- Nel confine tra cranio e midollo spinale vi è un flusso oscillatorio di CSF descritto da

$$q(t) = \alpha \left[\sin \left(\omega t - \frac{\pi}{2} \right) - \frac{1}{2} \cos \left(2\omega t - \frac{\pi}{2} \right) \right]$$

- Nella dura madre la velocità è zero sul contorno (no slip condition)
- Viene quindi elaborato un modello computazionale per predire il movimento del fluido all'interno della volta cranica per ogni paziente.

3.3 Confronto dati predetti e dati reali

Sono stati presi nello specifico due soggetti, il primo di trentadue anni sano e il secondo di sessantadue anni con idrocefalo.

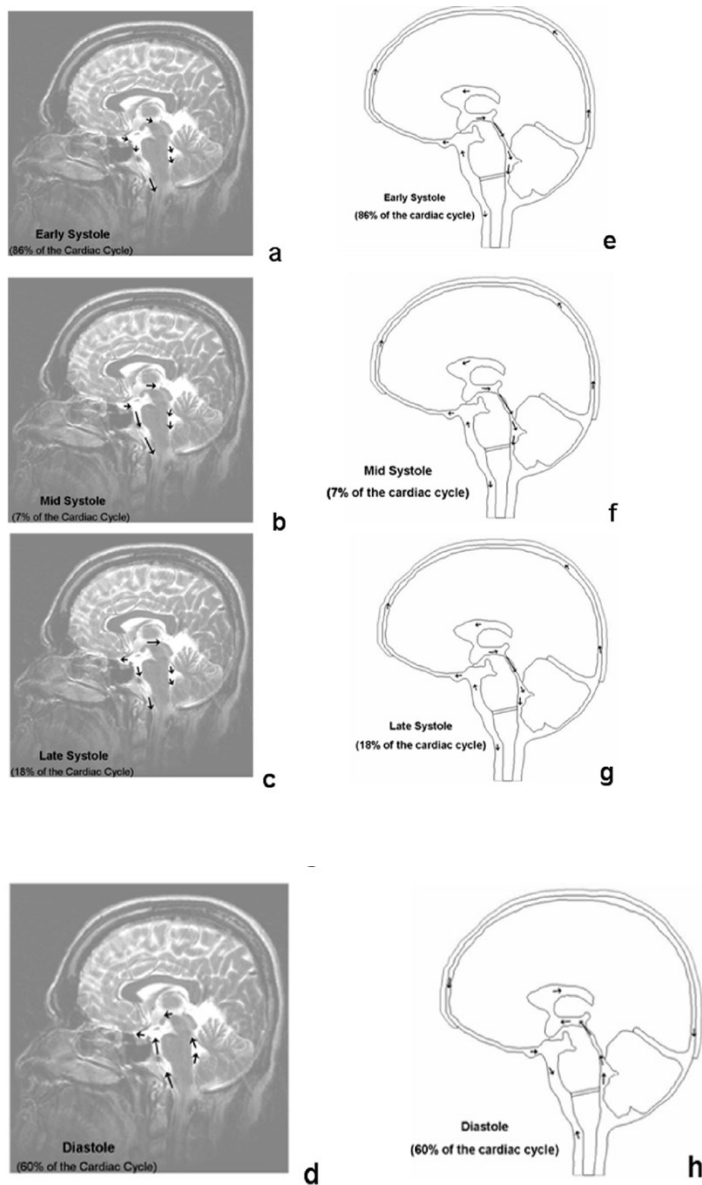
Flusso del CSF nel cervello sano

Le misurazioni sono state effettuate in 6 zone del cervello durante un ciclo cardiaco, in particolare durante sistole precoce, sistole intermedia, sistole tardiva e diastole tardiva.

Fig. 17 (A pagina seguente)

Mostrate successione di 4 figure (a-d) in verticale (misurate con MRI imaging) che rappresentano i vettori velocità con 6 frecce (1 per ogni zona) rispettivamente in sistole precoce, sistole intermedia, sistole tardiva e diastole tardiva. Durante le prime tre figure (a-c) (sistole) flusso prevalentemente rostrale-caudale (Diretto verso la parte posteriore del cervello). Nell'ultima figura (diastole al 60% ciclo cardiaco) il flusso inverte il verso in caudale-rostrale (Verso la parte anteriore del cervello).

Affiancate alle 4 figure principali vi sono altre 4 figure (e-h) che raffigurano i risultati ottenuti con CFD (computational fluid dynamic). [5]



Comparando le misurazioni si vede come i vettori velocità, indicati da frecce nere, siano concordanti con la predizione in ampiezza e orientazione ad eccezione della zona prepontina. La non aderenza al modello in questa zona è probabilmente dovuta ad una distensione del sistema vascolare di cui non si è tenuto conto con il modello computazionale.

Nella tabella 2 vengono riportate le misurazioni di velocità e pressione del CSF effettuate in varie posizioni del cervello umano tramite Computational fluid dynamics, MRI e da dati di letteratura. Si può notare come ci sia meno del 5% di errore tra i valori di velocità nel caso simulato e misurazioni real time.

Human Brain Location	Transport Quantity	Computational Fluid Dynamics				MRI						Literature	
		Normal		HC		Normal			HC			Normal	HC
		Max	Min	Max	Min	Max	Min	Mean	S.D	Max	Min		
Foramina of Monroe	Velocity (m/s)	+0.00443	-0.00434	+0.00769	-0.00708	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.001-0.003 [40]	N/A
3 rd Ventricle	Velocity (m/s)	+0.00401	-0.00384	+0.00568	-0.00567	+0.0036	-0.0034	0.00452	0.00334	+0.0064	-0.0046	N/A	N/A
Aqueduct of Sylvius	Velocity (m/s)	+0.01287	-0.0129	+0.0353	-0.0333	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0023 [13]	N/A
Down the Aqueduct of Sylvius	Velocity (m/s)	+0.00418	-0.00386	+0.01277	-0.01236	+0.0023	-0.0039	0.00252	0.00122	+0.0136	-0.0116	N/A	N/A
4 th Ventricle	Velocity (m/s)	+0.00347	-0.00329	+0.008	-0.00792	+0.0034	-0.0037	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Foramina of Luschke	Velocity (m/s)	+0.00346	-0.00345	+0.01161	-0.01155	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0.0024-0.0056 [40]	N/A
Foramina of Magendie	Velocity (m/s)	+0.00415	-0.00411	+0.00706	-0.00695	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Prepontine Area	Velocity (m/s)	+0.0013	-0.0011	+0.01459	-0.01426	+0.013	-0.011	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Near Subarchnoid space	Velocity (m/s)	+0.0014	-0.0013	+0.00028	-0.00019	+0.003	-0.0031	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Parenchyma	Pressure (Pa)	664	637	3051	2983	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	560-1650	2730-4530
	Pressure (torr)	4.98	4.78	22.9	22.4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4.2-12 [37]	20.5-34.0[37]
Lateral Ventricle	Pressure (Pa)	517	490	2889	2822	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Pressure (torr)	3.88	3.68	21.7	21.2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Subarchnoid space	Pressure (Pa)	525	489	2890	2822	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	Pressure (torr)	3.94	3.67	21.7	21.2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Tabella 2 Comparazione di velocità di flusso e pressioni intracraniche di CSF ottenute da CFD e MRI. [5]

Per quanto riguarda la differenza di pressione intracranica, essa viene misurata durante la sistole precoce. L'ICP è il più alto nel parenchima e il più basso nello spazio subaracnoideo. La predizione è una conseguenza attesa della assunzione di generazione del CSF dal plesso coroideo e dal parenchima.

Dinamica del CSF nel cervello idrocefalico

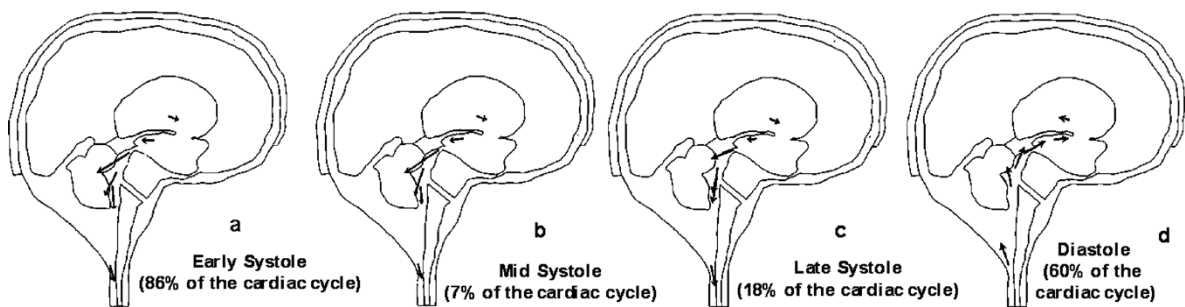


Fig. 18 mostrate 4 figure che mostrano i vettori velocità per 6 zone nel paziente idrocefalico. [5]

Le velocità più alte sono misurate nell'acquedotto cerebrale e nei fori laterali (foramina of Luschke e foramina of Magendie) che mettono in comunicazione il quarto ventricolo con gli spazi subaracnoidei. Il picco di velocità è aumentato di un fattore 2.7 rispetto al caso sano (tabella 2). L'aumento del flusso pulsatile aumenta la portata di un fattore di 10.4.

L'ICP, misurato sempre durante la sistole precoce, è 4.6 volte più grande rispetto al paziente sano.

Ricostruzione tridimensionale

Acquisiti i dati degli stessi due pazienti precedenti, tramite una tecnica di 3-D MR è stato possibile ricostruire le geometrie 3D dei sistemi ventricolari e degli spazi subaracnoidei.

Il sistema ventricolare è mostrato in giallo mentre lo spazio subaracnoideo craniale riempito di fluido CSF è rappresentato in rosso.

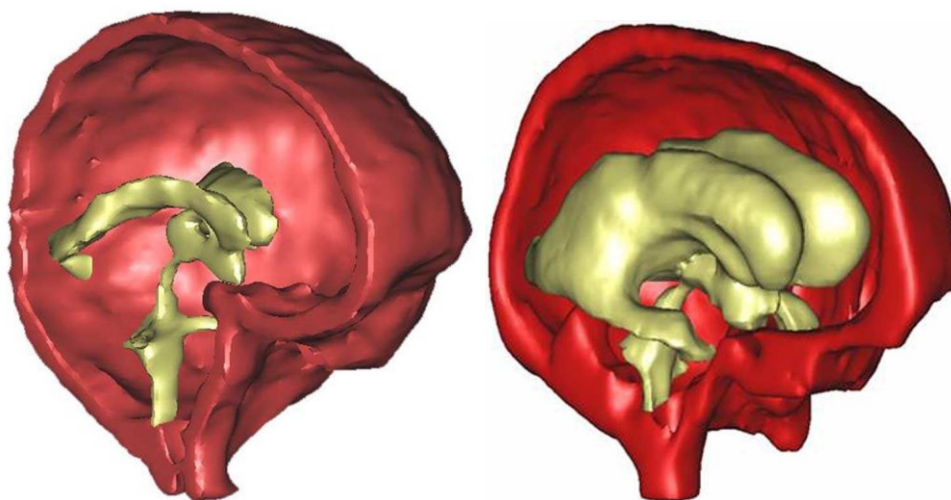


Fig. 19 ricostruzioni in 3D del sistema ventricolare (giallo) e degli spazi subaracnoidei riempiti di CSF (rosso). [5]

Tramite questa tecnica è stato anche possibile definire le dimensioni in volume di CSF contenute in ogni compartimento. Le dimensioni di sottostruttura per paziente idrocefalico e sano sono riportate nella seguente tabella (3)

Substructure	Volume (cm ³)	
	Normal	Hydrocephalic
Lateral Ventricles	9.82	250.2
Third Ventricle	2.48	11.33
Fourth Ventricle	3.31	4.57
Subarachnoid space	103	105

Tabella 3 confronti di volume tra le varie zone occupate da CSF

Il dato più sconvolgente è la differenza di volume nei ventricoli laterali; nel paziente idrocefalico i ventricoli laterali sono 27.2 volte più grandi rispetto al sano.

Conclusione

La procedura sistematica condotta attraverso un dettagliato modello CFD (di predizione computazionale fluidodinamica) fatto per un paziente specifico che si basa anche su tecnica MRI è riportata per la prima volta.

L' integrazione tra approcci MRI-CFD per studiare il flow pattern del CSF è dimostrata essere efficace. Sia le predizioni del campo di moto che l'approccio che quantifica la dinamica intracranica sono aderenti con le misurazioni in vivo. Questa conoscenza potrebbe essere importante per valutare lo specifico stato di salute solamente tramite proprietà fisiche e biomeccaniche conosciute. Inoltre, i campi di flusso ICP, che non possono essere misurati tramite MRI possono essere predetti con CFD e potrebbero essere determinanti nel monitorare lo sviluppo della pressione nel caso di idrocefalo.

Per il futuro ci si aspetta di ottenere una predizione riguardo la dinamica intracranica usando solamente onde di pressione arteriosa e venosa, con la geometria del paziente come input.

Capitolo 4. Distribuzione di farmaco per via intratecale

4.1 Introduzione

La somministrazione di farmaco per via intratecale, anche chiamata IT delivery, consiste nel fornire una certa dose di farmaco direttamente nel fluido cerebrospinale, riuscendo così ad aggirare la barriera ematoencefalica (BBB blood-brain-barrier)

Da oltre trent'anni, la IT delivery è stata usata per gestire i casi di dolore cronico.

Il trattamento tipicamente consegna farmaci, come la morfina, tramite il fluido cerebrospinale a specifici recettori posti nelle regioni dorsali della spina dorsale. [7]

4.2 Pro e contro

Studi clinici mostrano che la tecnica riesce a permettere sollievo anche usandone una piccola frazione di dose e compaiono meno effetti collaterali rispetto ai metodi come intravenoso o tramite somministrazione orale.

IT è anche considerato come promettente metodo di rilascio di fattori neurotrofici (stimolanti della crescita nervosa) per curare malattie neurodegenerative come ALS (sclerosi laterale amiotrofica), e malattie di Parkinson e di Huntington (comportano la morte delle cellule nervose).

Uno dei principali vantaggi del rilascio IT sta nella sua abilità nel bypassare la barriera ematoencefalica, che andrebbe a limitare l'ingresso del farmaco amministrato verso il sistema nervoso centrale.

Nonostante il loro potenziale come metodo di consegna efficace per il trattamento di malattie legate al sistema nervoso centrale, attualmente i trattamenti IT mancano in procedure quantitative e restano principalmente basati su osservazioni empiriche.

Le attuali linee guida da seguire per una somministrazione IT non possono garantire risultati riproducibili né concentrazioni desiderate in specifiche regioni target del cervello o della spina dorsale.

Inoltre, fattori come dati di farmacocinetica che servirebbero a dimostrare l'efficacia del farmaco sono sconosciuti. I fondamentali meccanismi di trasporto che determinano la dispersione del farmaco sono ancora poco conosciuti.

Vi è incertezza anche sulle cause che portano a grandi variazioni nella distribuzione del farmaco osservate in vivo. Possibili fattori potrebbero essere differenze anatomiche individuali, anomalie anatomiche, la densità della soluzione o una resistenza locale agli anestetici.

4.3 Case study su dispersione di un farmaco (Baclofen) [7]

Lo scopo è dimostrare che un farmaco (baclofen) infuso tramite via IT si disperde con più facilità grazie al flusso pulsatile del CSF. Il baclofen è un farmaco antispastico, la sua dispersione IT è stata analizzata e descritta usando dei dati sperimentali e computazionali.

Il termine dispersione descrive il trasporto del farmaco basato su diffusione e convezione dovute al flusso di massa oscillatorio.

Due metodi di imaging sono impiegati per studiare la dispersione di farmaco. Una modalità di imaging ottico che usa la fluorescenza dei traccianti è impiegata per visualizzare i trend di dispersione di farmaco e, un metodo di SPECT (single photon emission computed tomography) è invece impiegato per registrare l'ammontare di dispersione sotto condizioni di flusso pulsatile e stagnante ("fermo").

Verrà poi sviluppato un modello computazionale 3D per predire con accuratezza la dispersione del farmaco durante il flusso pulsatile, la sua validità sarà successivamente confermata dai dati sperimentali.

Setup del canale spinale

L'allestimento sperimentale ideato ha lo scopo di studiare il trasporto di macromolecole iniettate intratecalmente nel midollo spinale sotto flusso pulsatile.

In modo da isolare l'effetto del flusso pulsatile sul trasporto di farmaco (parametro chiave dello studio), molti dettagli anatomici sono stati deliberatamente semplificati nel progetto proposto.

L'apparato sperimentale è mostrato dalla seguente figura (20)

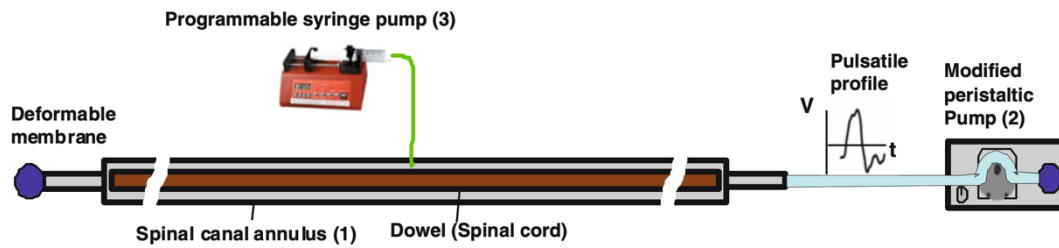


Fig. 20 Spinal canal setup, [6]

In particolare, il modello surrogato di spina dorsale consiste in 3 componenti principali:

- Fluid-filled annular canal (Canale anulare riempito di fluido)

È una pipetta cilindrica lunga 45 cm con un diametro interno di 1.5 cm, dentro la pipetta viene sospeso un tubo cilindrico di diametro 0.78 cm che rappresenta il midollo spinale. In questo modo si crea un volume cilindrico riempito di fluido che simula gli spazi subaracnoidei della regione lombare di un adulto. Le dimensioni sono scelte in modo da approssimare le dimensioni anatomiche reali.

- Oscillatory flow generator (generatore di flusso oscillatorio)

Viene utilizzata una pompa peristaltica per indurre un flusso pulsatile.

Una delle due parti terminali della spina dorsale artificiale è collegata alla pompa peristaltica. L'altra estremità è chiusa da una membrana deformabile.

Il flusso pulsatile generato mostra un profilo di frequenza 1 Hz simile al flusso reale che era stato determinato da degli studi precedenti tramite tecnica di MR imaging, come mostrato dalla seguente figura (21)

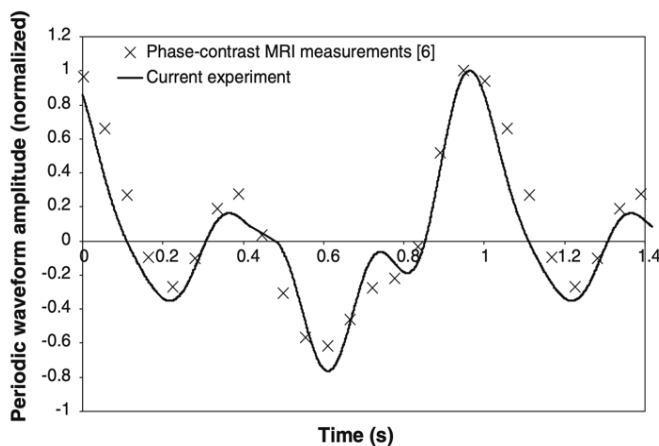


Fig. 21 Forma d'onda pulsatile generata dalla pompa peristaltica comparata alla forma d'onda di CSF misurata con tecnica di phase-contrast MR imaging. La linea continua

(--) e le croci (x) rappresentano le ampiezze di flusso volumetrico normalizzato nell'esperimento corrente e nelle misure in vivo, rispettivamente

- IT infusion mechanism (meccanismo di infusione IT)

La porta di iniezione viene posta al centro della spina dorsale ed ha un diametro di 0.03 mm. Una siringa programmabile è collegata alla porta di iniezione ed è usata per controllare l'iniezione a bolo di 0.1 mL di tracciante durante un periodo di 30 s.

Esperimenti qualitativi con tracciatori fluorescenti (dye)

Sono stati utilizzati tracciatori fluorescenti per visualizzare la dispersione del farmaco durante il flusso pulsatile. Sotto illuminazione ultravioletta (UV) il colorante luminescente emette luce visibile.

La dispersione del tracciante colorato è misurata durante condizioni di flusso pulsatile e stagnante durante un periodo di 30 sec.

In una camera oscura viene montata su un treppiede una fotocamera (Canon 500D) che con un tempo di esposizione di 2 sec registra l'avanzamento del fronte di colorante.

Esperimenti quantitativi con isotopo radioattivo

È impiegata la tecnica di SPECT (single photon emission computed tomography) per gli esperimenti con isotopo radioattivo che hanno l'obiettivo di tracciare la distribuzione spaziotemporale della dose.

In particolare, è impiegato un radionuclide (Technetium-99m) tipicamente usato in test medici

Viene iniettato un bolo di 0.1 ml di soluzione sterile contenente l'isotopo radioattivo durante un periodo di 30 s.

Gli esperimenti con il flusso stagnante e pulsatile sono stati condotti in parallelo

Le immagini sulla distribuzione del radio nucleotide vengono registrate usando una gamma camera con un tempo di esposizione di 10 sec

Modello computazionale 3D della spina dorsale

Per determinare l'effetto del movimento pulsatile tramite simulazione numerica viene realizzata una maglia 3D della spina dorsale. Le dimensioni sono scelte in modo da corrispondere a quelle del setup prima realizzato.

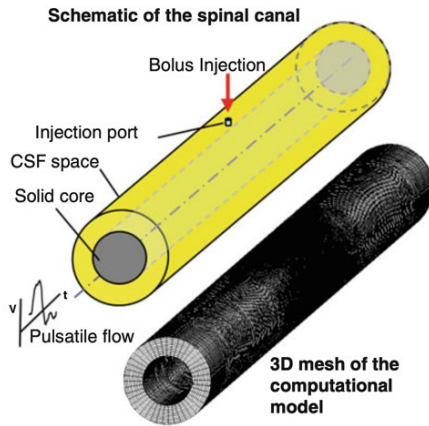


Fig. 22 Schema del modello di spina dorsale e dominio computazionale 3D per le simulazioni

Per calcolare il flusso di CSF e la distribuzione di pressione vengono utilizzate le equazioni di

conservazione di massa (5) e conservazione di quantità di moto (6)

La velocità in ingresso è implementata usando il profilo oscillatorio dato dalla equazione

7

$$\vec{\nabla} \cdot (\rho \vec{u}) = 0 \quad (5)$$

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \vec{u} \cdot \vec{\nabla} \vec{u} = -\frac{1}{\rho} \vec{\nabla} p + \nu \vec{\nabla}^2 \vec{u} + \vec{F} \quad (6)$$

$$\vec{u}(t) \Big|_{inlet} = a_0 + \sum_{n=1}^N (a_n \cos(n\omega t) + b_n \sin(n\omega t)) \quad (7)$$

Nelle equazioni appena descritte (5, 6, 7) ρ è la densità, ν è la viscosità cinematica, F è un termine di forze esterne, u e p descrivono rispettivamente la velocità periodica e i campi di pressione.

La dispersione del farmaco avviene secondo un processo di diffusione e convezione.

Il trasporto viene descritto dalla seguente equazione (8) dove C è la concentrazione, D è la diffusività del farmaco e il vettore u è il campo di velocità.

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (\vec{u}(t)C) = \vec{\nabla} \cdot (D \vec{\nabla} C) \quad (8)$$

Dalla soluzione delle leggi fondamentali di conservazione di massa, quantità di moto e di trasporto delle specie si calcolano la concentrazione delle specie, C, la velocità e i campi di pressione, vettore u e p, rispettivamente nello spazio e nel tempo.

Risultati

Inizialmente viene fatto un confronto su come si disloca il dye con movimento oscillatorio vs stagnante. La figura 23 mostra gli avanzamenti del fronte di colorante nel tempo.

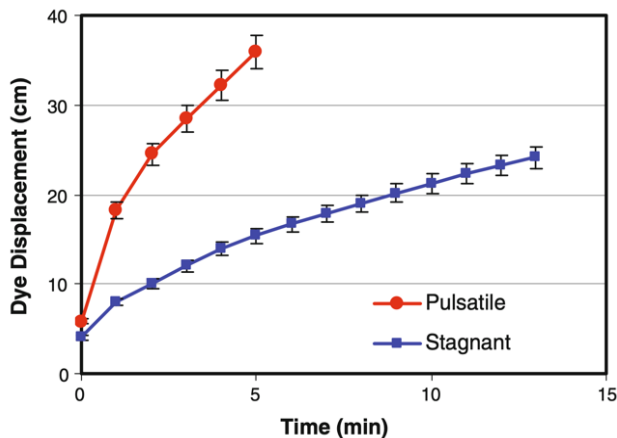


Fig. 23 dislocamento di dye nel caso pulsatile e stagnante con metodo di fluorescenza.

Dopo 5 minuti, il tracciante si mescola di circa il doppio nel caso del moto oscillatorio rispetto a quello stagnante. (Fig.23)

Successivamente si analizza il dislocamento di TC-99 con movimento oscillatorio/stagnante

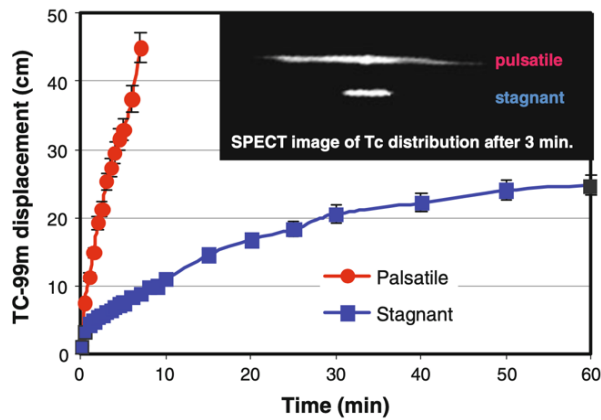


Fig. 24 dislocamento dell'isotopo nel caso pulsatile e stagnante

Dallo SPECT si vede una grande differenza di velocità del fronte di dispersione tra caso stagnante e oscillatorio. (Fig. 24)

Dopo 7 minuti, la dispersione del radionuclide nel modello pulsatile è 5 volte più veloce che con il fluido stagnante.

Già dopo 4 minuti si notano differenze significative (dislocamento di 35 cm nel caso oscillatorio contro i 7 cm nello stagnante)

Il terzo esperimento consiste nel dislocamento di dye al variare della frequenza di oscillazione del moto (0.5, 1, 2 Hz), lo scopo è quello di investigare l'effetto della frequenza nella velocità di dispersione

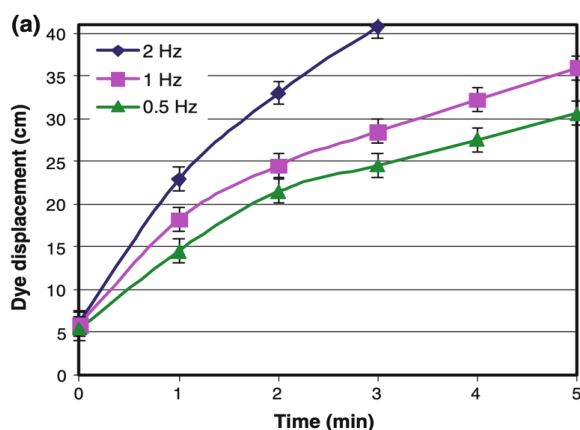


Fig. 25 dislocamento del dye con 3 frequenze di oscillazione

Si nota come la frequenza abbia un effetto significativo sulla velocità di dispersione.

Conclusioni

Dopo l'iniezione del bolo il tracciante diffonde in modo simmetrico principalmente a causa di un moto convettivo causato dal flusso oscillatorio. La dispersione dovuta alla diffusione molecolare ha minor contributo.

Le misurazioni effettuate con SPECT sono corrispondenti alle simulazioni (come si vede dai campi di distribuzione in figura 26)

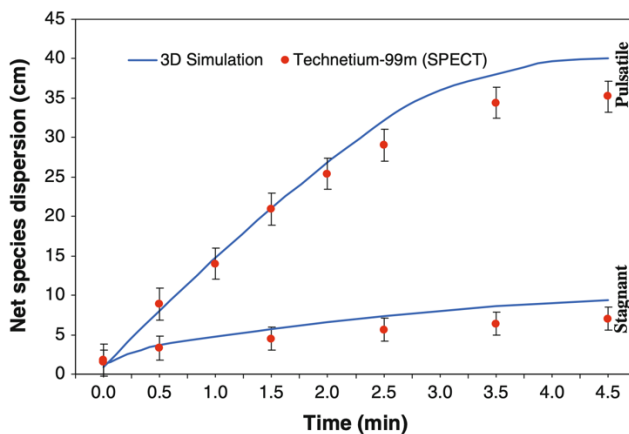


Fig. 26 dispersione con Simulazione 3D vs tecnica SPECT

Modello specifico per un paziente

Lo scopo è dimostrare il potenziale del metodo computazionale nel definire un modello terapeutico rivolto ad un paziente specifico.

Vengono ricostruiti gli spazi percorsi dal CSF del paziente tramite tecniche di ricostruzione dell'immagine con risonanza magnetica

La dispersione del farmaco antispastico (baclofen) è descritta tramite i metodi computazionali presentati precedentemente (equazioni 5, 6, 7)

La simulazione predice l'esito del trattamento con una iniezione a bolo di 100 microgrammi di baclofen dentro la seconda vertebra lombare della spina dorsale di un paziente virtuale

Risultati paziente specifico

(rilascio di farmaco tramite IT in un paziente specifico)

Il profilo di velocità simulato nel punto di misurazione (livello C4) è in buona approssimazione con le velocità misurate. (Come si nota in figura 27)

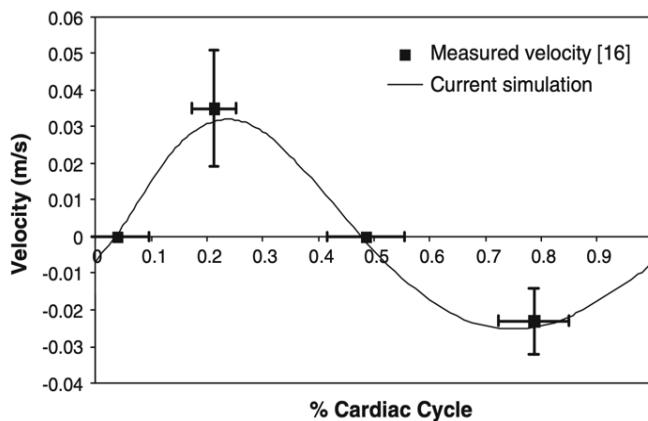


Fig. 27 velocità misurate vs velocità predette in C4

Un'altra figura (28a) mostra la distribuzione di liquor a diversi intervalli di tempo e la 28b mostra la concentrazione di farmaco lungo la spina dorsale; dopo 5 min di infusione circa il 30% della concentrazione iniziale è a livello T10 della spina dorsale. Dopo 15 minuti, il fronte di dispersione raggiunge il punto più alto della zona toracica e dopo 30 minuti circa il 10% della concentrazione iniziale è nella parte più alta della regione cervicale.

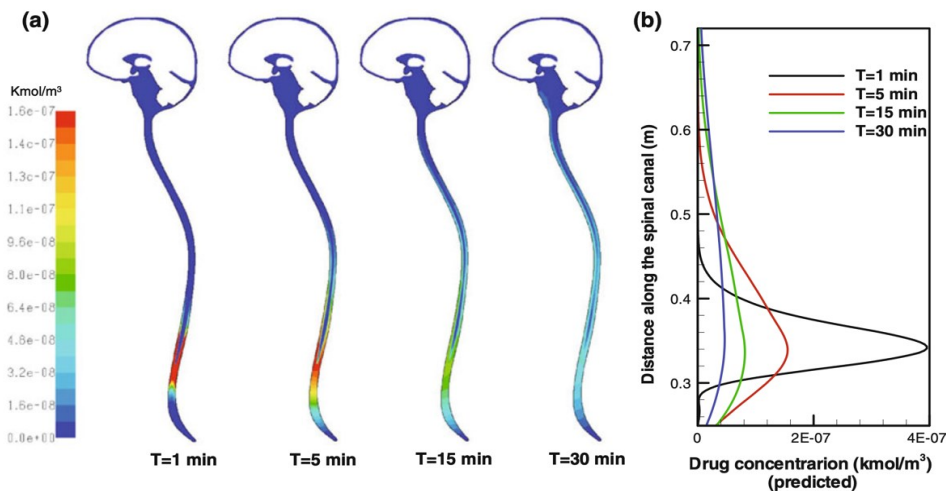


Fig. 28 Diffusione IT simulata nella regione lombare

- a) Distribuzione di farmaco all'interno del sistema nervoso centrale dopo la infusione IT nella seconda vertebra lombare
- b) Concentrazione di farmaco lungo la spina dorsale a differenti intervalli di tempo dopo l'infusione di bolo

Discussione

I risultati sperimentali e le predizioni computazionali mostrano che l'effetto del flusso pulsatile aumenta la velocità di un fattore cinque paragonato al trasporto di un fluido stagnante (sola diffusione).

Le predizioni computazionali sono in buona approssimazione con lo SPECT. Questo conferma la adeguatezza dell'assunzione di fluido incomprimibile laminare

Il moto pulsatile del CSF risulta essere un elemento chiave nel predire il destino della somministrazione IT.

La predizione dei profili di dispersione in un paziente specifico mostra il potenziale dei modelli computazionali nella terapia IT

Una predizione accurata può fornire risposte riguardo a quantità di dose, luogo e durata di infusione, livelli di concentrazione in regioni specifiche ed efficacia di infusione

Conclusione

Il malfunzionamento dello shunt continua ad essere un problema neurochirurgico comune nei pazienti con idrocefalo, che spesso porta a frequenti e talvolta lunghe degenze ospedaliere. Sebbene ci siano stati molti sviluppi volti a ridurre i malfunzionamenti dello shunt, come tecniche sterili e valvole programmabili, i pazienti con idrocefalo richiedono ancora comunemente revisioni multiple dello shunt per tutta la loro vita. Per prevenire la morbilità, la diagnosi precoce e la corretta gestione sono fondamentali. L'infezione da shunt nei neonati prematuri rimane un problema serio in quanto un sistema immunitario sottosviluppato rende questi pazienti particolarmente inclini agli agenti patogeni.

Un primo approccio al problema da un punto di vista bioingegneristico è stato presentato nel paragrafo 2.3 con la progettazione di una “valvola intelligente” in grado di monitorare in modo continuo i parametri principali che caratterizzano il moto di fluido cerebrospinale e mostrarli su display. Con le tecnologie moderne, continuando su questo approccio, in primo luogo, si potrebbe far comunicare la valvola con uno smartphone tramite bluetooth; successivamente lo smartphone, tramite rete internet, può comunicare al medico i parametri di liquor in tempo reale, e se i valori misurati sono al di fuori di certe soglie, può inviare degli avvisi diretti all'ospedale o al medico curante.

Le tesi voleva includere anche un paragrafo sulla influenza della viscosità di CSF al variare della concentrazione di proteine, tuttavia, esistono pochissimi articoli a riguardo. Queste nozioni potrebbero essere utilizzate dagli studi che trattano di ostruzione da shunt causata da materiale proteico.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Sakka L., Coll G., Chazal J., 2011, “Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid”, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 128, 309–316
- [2] Bork T., Hogg A., Lempen M., Müller D., Joss D., Bardyn T., Büchler P., Keppner H., Braun S., Tardy Y., Burger J., 2010, “Development and in-vitro characterization of an implantable flow sensing transducer for hydrocephalus”, *Biomed Microdevices* 12:607–618
- [3] Algin O., Kartal M. G., 2014, “Evaluation of hydrocephalus and other cerebrospinal fluid disorders with MRI: An update”
- [4] Aschoff A., Kremer P., Hashemi B., Kunze S., 1999, “The scientific history of hydrocephalus and its treatment”, *Neurosurg Rev* (1999) 22:67–93
- [5] Linninger A., Xenos M., Zhu D. C., Somayaji M. R., Kondapalli S., Penn R. D., 2007, “Cerebrospinal Fluid Flow in the Normal and Hydrocephalic Human Brain”, *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 54, NO. 2*
- [6] Sweetman B., Lininger A., 2010, “Cerebrospinal Fluid Flow Dynamics in the Central Nervous System”, *Annals of Biomedical Engineering, Vol. 39, No. 1, pp. 484–496*
- [7] Hettiarachchi H. D. M., Hsu Y., Harris T. J. JR., Linninger A., 2011, “The Effect of Pulsatile Flow on Intrathecal Drug Delivery in the Spinal Canal”, *Annals of Biomedical Engineering, Vol. 39, No. 10, pp. 2592–2602*
- [8] Adigun O.; Al-Dhahir M. A., 2020, “Anatomy, Head and Neck, Cerebrospinal Fluid”
- [9] McAllister J. P, McCusker D. J., Walker L., and Sussman M, 2022, “Shunt Systems”, <https://www.hydroassoc.org/shunt-systems/>
- [10] Paff M., Alexandru-Abrams D., Muhonen M., Loudon W., (2018) “Ventriculoperitoneal shunt complications: A review”, *Interdisciplinary Neurosurgery, Volume, Pages 66-70*
- [11] Kahle R., Kulkarni A., Limbrick D., Warf B., 2016, “Hydrocephalus in children”, *The Lancet, Volume 387, Issue 10020, Pages 788-799*
- [12] Maller V, Agarwal A., and Kanekar S., “Imaging of Ventricular Shunts”, 2016
- [13] Kpélao E, Békéti K.A, Moumouni A.K, Hobli-Ahanogbé K.M, Doléagbenou A.K, Egu K, et al. *Iran J Neurosurg.* 2017;3(2):58-62 , “A Technique for Treatment of Overdrainage in Ventriculoperitoneal Shunt” .