

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

BERICHT REPORT	Bereich Department	Ersteller Originator	Tel.Nr. Tel.no.	Unsere Zeichen Our ref.	Tag Date
	AS/CA	Kunze	zwo-16	Kun	22.02.2014

Besprechungs-/Besuchs-Datum: Verteiler/Distribution:
Date of meeting/visit:

Teilnehmer/Attendees:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by / Date:

Abschlussbericht iShunt

Zuwendungsempfänger: RAUMEDIC AG

Förderkennzeichen: 16SV3744

Thema des Vorhabens: Verbundprojekt: Intelligentes mechatronisches Implantat zur Therapie des Hydrocephalus-iShunt

Schlussbericht zum Teilvorhaben: AP1 Projektkoordination, AP3 Implantat/Elektronik, AP4 Housing/Implantat, AP5 Beschichtung, AP7 Sensorik, AP8 External Unit, AP14 CE konforme Dokumentation

Laufzeit: 01.02.2009-31.08.2013



Betreff:
 Subject:

Schlussbericht iShunt

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

Inhalt

1. Aufgabenstellung.....	3
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	5
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	6
4. Stand der Wissenschaft und Technik, an den angeknüpft wurde.....	6
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	10
6. Aufzählung der wichtigsten wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse.....	11
6.1 Telemetrischer Hirndrucksensor.....	11
6.1.2 Tierexperimentelle Ergebnisse für die 29 Tage Zulassung.....	11
6.1.3 Tierexperimentelle Ergebnisse für die 3 Monats Zulassung.....	21
6.1.4 Histopathologische Untersuchungen der explantierten Schweinehirne nach dem Langzeittiersversuch in Aachen.....	35
6.1.5 Humane Applikation der Telemetriekatheter.....	40
6.1.6 Validierung neuer Siganal ASIC.....	43
6.1.7 Optimierung des keramischen Sensorgehäuses.....	44
6.1.8 Testungen am Patienten in häuslicher Umgebung.....	46
6.1.9 MRI-Prüfungen.....	48
6.1.10 Auswertung Auffälligkeiten in der Bildgebung.....	50
6.2 Entwicklung Schlauchset für externe Drainage.....	51
6.3 Modifizierung der Silikonoberfläche für Langzeitimplantationen.....	55
7. Nutzen und Verwertbarkeit.....	55
8. Fortschritt auf dem Gebiet bei anderen Stellen.....	56
9. Veröffentlichungen.....	57
10. Patente.....	57
11. Publikationen.....	58

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

1. Aufgabenstellung

Das Ziel des Verbundprojektes war es ein elektronisches Shuntsystem zu entwickeln, welches die Drainage des Hirnwassers adaptiv reguliert. Die Funktion des Shuntsystems soll über eine Telemetrieinheit transparent kontrolliert werden können. Das dafür erforderliche Implantat besteht aus einem implantierbaren Drucksensor, einer Körperlagesensorik, einem Drainagekatheter sowie – als zentralem Herzstück – einem Shuntventil mit benachbarter intelligenter Einheit.

Die wichtigste Aufgabenstellung für die Raumedic AG im Rahmen des Projektverbundes war die Entwicklung eines langzeitstabilen, telemetrischen Hirndruckmesssystems einschließlich der externen Komponenten zur Energieversorgung und Signaldarstellung. Um den humanen Einsatz dieses Systems zu ermöglichen, musste dies eine entsprechende medizinische Zulassung erlangen. Eine erfolgreiche tierexperimentelle Langzeittestung des Hirndruckmessimplantats war vor dieser Zulassung abzuschließen. Die RAUMEDIC AG fungierte als Projektkoordinator. Das Projekt beinhaltete folgende Arbeitspakete.

AP1: Projektkoordination und Spezifikation

Entsprechend der definierten **Systemanforderungen** wurden die **Systemarchitektur** definiert und die **Schnittstellen** zwischen den Hard- und Softwarekomponenten spezifiziert.

AP2: Ventil/ Aktorik

Hier erfolgte der konstruktive Entwurf von Ventil und Steuereinheit mit der die Liquordrainage reguliert werden kann. Die Materialauswahl erfolgte auf Grund funktioneller, geometrischer und bioverträglicher Gesichtspunkte. Zum Entwurf und Optimierung von Strömungsverlauf und Aktor-Kraft wurden neben prototypischen Experimenten auch numerische Simulationswerkzeuge eingesetzt. Das Entwicklungsziel stellt ein biokompatibles Langzeitimplantat dar, das mit einer ebenfalls implantierten Drucksensorik und Lagesensorik verbunden ist. Die elektronische Regulierung des Liquorflusses durch das Ventilsystem in direkter Abhängigkeit des Hirndrucks sollte im Sinne einer „Closed-Loop-Anwendung“ erfolgen und stellte höchste Anforderungen an die Steuerungssoftware, Systemintegration, Aufbau- und Verbindungsprozesse. Im Gegensatz zu bisher implantierten Systemen sollte es eine Funktionskontrolle des Shunts durch Online-Sensorüberwachung geben. Der Prototyp dieses Systems (externe Drainage) wurde am Schweinmodell überprüft.

AP3: Implantat/ Elektronik

Nach Spezifikation und Einbeziehen der funktionellen Erfordernisse konnektierter Peripheriekomponenten (Aktorik, Sensorik) erfolgte die Auswahl einer **geeigneten Prozessorplattform**. Mit spezifischem Augenmerk auf geringem Energieverbrauch und minimaler Größe sowie EMV gerechtem Entwurf wurde das Design der Elektronik vorgenommen. Ein schützendes Packaging vor elektrischen und mechanischen Störungen wurde implementiert. Einen eigenen Arbeitsschritt bildeten Adaption und Realisierung der Telemetrie. Nach Freigabe erster funktioneller Prototypen werden Rückmeldungen aus Labortests und Integration für ein Redesign verwendet. Darüber hinaus wurde die Systemkompatibilität mit der bestehenden Datenbaueinheit (Datalogger) untersucht.



Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

AP4: Housing/ Implantat

Ein den funktionellen Erfordernissen entsprechendes Gehäuse wurde entworfen. Hierbei wurde als Implantatverkappung Keramik und Silikon verwendet. Wichtige Designparameter waren neben Größe und Gewicht auch Dauerhaftigkeit, mechanische Belastbarkeit, Biokompatibilität, Durchlässigkeit für Telemetriesignale, Sterilisierbarkeit und klinisch-chirurgische Handhabbarkeit. In diesem Arbeitspunkt erfolgte auch das Design des implantierten Schlauchsystems sowie der notwendigen Übergänge und Konnektoren.

AP5: Biokompatibilität/ Beschichtung

In diesem Arbeitspaket wurde untersucht wie durch geeignete Herstellung, Oberflächenmodifikation und/oder Beschichtung, speziell alle Komponenten mit Langzeit-Gewebekontakt (Aktorik, Sensorik, Schläuche, Gehäuse), in ihren biokompatiblen Eigenschaften optimiert werden können. In diesem Arbeitspaket wurden entsprechend unterschiedliche Ansätze durchgeführt und bewertet (durch in vitro und in vivo-Testungen).

AP6: Energieversorgung

Der Arbeitspunkt Energieversorgung befasste sich ausgehend von einer **Abschätzung und Budgetierung des Gesamtenergieverbrauchs** mit der Entwicklung des Energieversorgungskonzeptes. Verschiedene Szenarien der Energieversorgung (z.B. Batterie, Akkumulator, teil-externe oder externe Versorgung, autonome Energiegewinnung) wurden evaluiert.

AP7: Sensorik

Basierend auf Vorarbeiten der Projektpartner wurden die benötigten sensorischen Komponenten für die Anwendung angepasst. Die frühe Verfügbarkeit geeigneter Funktionsmuster von Teilkomponenten (Telemetrie Katheter) wird dazu genutzt diese kritische Komponente früh im Prüflabor und (tier)klinischer Umgebung zu evaluieren und zu optimieren. Bei der Lagesensorik wurde auf marktgängige Typen zurückgegriffen. Für eine Flussensorik wurden geeignete Sensorprinzipien ausgewählt und prototypisch evaluiert.

AP8: External Unit

Ziel des Arbeitspaketes „External Unit“ war es u. a. durch Integration geeigneter Interfaces diese plattformübergreifende Kommunikation zu ermöglichen. Hier wurde die externe Einheit mit der therapeutischen Schnittstelle zum Arzt umgesetzt. Basierend auf der bestehenden Datalogger Plattform der RAUMEDIC wurden diese um erforderliche Funktionskomponenten und Baugruppen erweitert. Ein weiterer Schwerpunkt bestand in der Gestaltung und Umsetzung User-Interfaces. Die externe Unit stellt einen funktionsfähigen Prototyp der aber durch seine Abmessungen noch nicht implantierbar ist.

AP9: Software

Basierend auf Spezifikation und Nutzungsanalyse wurde das Pflichtenheft für die Software-Entwicklung erstellt. Darauf aufbauend erfolgten der strukturelle Entwurf und die Definition von Modulen und Schnittstellen. Drei wesentliche Modulschienen

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

wurden implementiert: Firmware des Implantates, Therapie-Software sowie das User Interface der externen Einheit. Für alle entstehenden Software Module wurden Verifikations- und Validierungspläne erarbeitet.

AP10: Therapiealgorithmen

Ein eigener Arbeitspunkt befasste sich mit der Definition der Therapie-Algorithmen. Basierend auf Sammlung von Expertenwissen sowie einer Weiterentwicklung der bereits etablierter Methodik zur Signalauswertung klinischer Daten, wurden verschiedene Therapiealgorithmen abgeleitet und in Simulation, Laborversuch und in-vitro und in-vivo (tierexperimentell und im klinischen Alltagsbetrieb) Experimenten / Untersuchungen verifiziert.

AP11: System/ Integration

In der Systemintegration wurden die einzelnen Teilkomponenten zum Gesamtsystem zusammengeführt. Die geschah in Form der Telemetrie Katheter als technologischer Repräsentant für das Gesamtsystem. Als weiterer Arbeitsschritt wurden die Systemprototypen für die Labortests und die in-vivo Untersuchungen hergestellt.

AP12: Laboruntersuchungen

Hierzu wurden zwei große Prüflöcke abgearbeitet. Die Versuche deckten zum einen den Bereich der hydraulischen Funktion und Langzeitstabilität ab. Ein weiterer wichtiger Bereich umfasste die Biokompatibilitäts-Untersuchungen. Explantierte Telemetrikatheter (aus Tier und Humananwendung) wurden auf Einhaltung der Spezifikation und mögliche biologische Wechselwirkung überprüft.

AP13: In Vivo Untersuchungen

Die Testungen in diesem Arbeitspaket umfassten Studien bzgl. der Einstellbarkeit des Systems von außen und die Wiederkehrgenauigkeit dieser Aktivitäten. Auch die Drainageleistung bzw. das „On/Off-Schalten“ des Systems in Abhängigkeit zahlreicher simulierter Cerebraldruck-Szenarien wurde durchgespielt um so die Zuverlässigkeit unseres Ansatzes zu demonstrieren.

AP14: CE konforme Dokumentation

Während des gesamten Entwicklungsprozesses wurde eine Dokumentation gepflegt, die ein CE zulassungsfähiges Dossier für die telemetrischen Hirndruckimplantate und deren Zubehör gestattete. Die anderen Komponenten haben das Niveau eines Demonstrators. Bis zur CE-Zulassung des Gesamtsystems bedarf es noch weiterer umfangreicher Untersuchungen und Evaluierungen.

2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Projekt iShunt wurde im Jahre 2009 im Rahmen der Förderbekanntmachung „Intelligente Implantate“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung vergeben. Bei diesem Verbundprojekt konnte auf die gute Vernetzung der Projektpartner aus medizintechnischer Forschung, aus Klinik und Industrie zurückgegriffen werden.

-RWTH Aachen, Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik (MediT), Aachen

Betreff:
Subject:**Schlussbericht iShunt**Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

-Universitäten des Saarlandes, Saarbrücken, Fachrichtung Neurochirurgie, Campus Homburg (NCH)

-RECO MEDIZINTECHNIK Wolfgang, Rentsch e.K.

-RAUMEDIC AG, Münchenberg

Die beim Projektpartnern RAUMEDIC vorhandenen Fähigkeiten zur Fertigung von Medizinprodukten (**Marktzugang**-insbesondere Hirndrucksensoren **Fertigungsprozesse**) und deren Testung sowie das Vorhandensein eines Shunt-Teststandes (RWTH) waren Garant für die Etablierung **funktionell langzeitstabiler Implantate**. Mit der Firma RECO (**ostdeutsche KMU**) besteht eine langjährige Kooperation zu einem Systementwickler mit profunder Kenntnis bei **Aufbau- und Verbindungstechnik(Systemintegration)** medizintechnischer Produkte. Fragen der **Energieversorgung** werden durch Wissensaustausch der RAUMEDIC und Vorarbeiten eines gemeinsamen DFG Projektes des Schwerpunktbereiches „Hydrocephalus & Intrakranieller Druck“ (**HC&ICP**) der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Homburg-Saar (NCH) und des Philips Lehrstuhl für Medizinische Informatik- und Medizintechnik (**MEDIT**) der Rheinisch-Westfälischen Technischen Universität (RWTH) gelöst. Durch **in-vitro und in-vivo Testung** der Teilkomponenten und des projektierten Endproduktes auf dem Shunt-Teststand (RWTH) und **in vivo-Testung** durch die NCH waren beste Voraussetzungen für die Entwicklung und Realisierung eines **funktionell langzeitstabilen Implantates** gegeben (**Standardisierung und Zuverlässigkeit**) gegeben. Die NCH ist sowohl klinisch und als auch wissenschaftlich einer der wichtigsten Standorte zur Behandlung des Hydrocephalus in Deutschland. Die enge Kooperation von RAUMEDIC und RECO stellte die **etablierte interdisziplinäre Zusammenarbeit des Konsortiums** sicher. Durch den so möglichen erheblichen Transfer von substantiellem Vorwissen aller beteiligten Partner konnte trotz der **Komplexität** und des **Risikos** das Vorhaben erfolgreich durchgeführt werden. Dehäsive Shuntkatheter könnten den Export dieser Technik auf verwandte Katheterprodukte, die RAUMEDIC in vielen Teilbereichen der Medizin anbietet und so dieses Marktsegment zusätzlich stärken.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Das Vorhaben startete zum 1. Februar 2009 und sollte innerhalb von drei Jahren abgeschlossen werden. Durch erheblichen Mehraufwand für die klinischen Tests (zeitlichen Mehraufwand durch die Novellierung des Medizinproduktegesetz 9/2009, dadurch für den humanen Einsatz Telemetriekatheters umfangreichere Datengenerierung für die Zulassung für eine Implantationsdauer von 3 Monaten notwendig) und aus personellen Gründen und Engpässen kam es zu Verzögerungen beim Projektablauf. Das Projekt wurde kostenneutral bis Ende August 2013 verlängert. Der dadurch gewonnene Zeitrahmen konnte für die Durchführung von Tierversuchen zur Verbesserung und Validierung des Regelalgorithmus genutzt werden. Die CE-Zulassung der Telemetrischen Hirndruckmessung für eine Implantationsdauer von 3 Monaten konnte innerhalb der Projektzeitverlängerung erreicht werden.

4. Stand der Wissenschaft und Technik, an den angeknüpft wurde...

Das menschliche Gehirn ist von einer wässrigen Flüssigkeit (*liquor cerebrospina-*

Betreff:
Subject:**Schlussbericht iShunt**Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

lis) umgeben, die in erster Linie der Dämpfung von Stößen und der Gewichtsmin-
derung durch Auftrieb dient, aber auch Aufgaben in der Nährstoffversorgung des
Gehirns übernimmt. Im Normalfall stehen die Produktion und die Resorption dieser
Flüssigkeit in einem Fließgleichgewicht. Wird dieses gestört, so kommt es zu einer
erhöhten Ansammlung von Liquor innerhalb des Schädels. Die häufigste, konven-
tionelle Therapie besteht in der Implantation eines mechanischen Überdruckventils,
durch das überschüssige Gehirnflüssigkeit in ein anderes Körperkompartiment
(z.B. Bauchhöhle) abgeleitet wird. Die heutzutage verwendeten Ventilsysteme
(Shunts) wurden mehrheitlich in den 50er Jahren entwickelt und basieren alle auf
rein mechanischen Prinzipien. Obschon etabliert, bestehen in der Therapie auch
heute noch gravierende Defizite, die ohne eine Aufwertung des Implantates durch
mechatronische Funktionskomponenten nicht zu lösen sind. Die wesentlichen be-
stehenden Probleme können wie folgt zusammengefasst werden:

- auch bei Einsatz von modernen Schwerkraft-Ventilen besteht noch ein
hydraulisches Missmanagement der Liquordrainage mit den Folgen der
Über- und Unterdrainage und der daraus resultierenden Komplikationen
und / oder ungenügenden Therapieerfolgen
- mangelhafte Adaptation der verfügbaren Systeme an die Physiologie des
Menschen
- äußerst mangelhaften Möglichkeiten zur Kontrolle der korrekten Funktion
der aktuell verfügbaren Shuntsysteme mit daraus erwachsenden unnöti-
gen, für den Patienten belastenden, zum Teil auch gefährlichen, sowie
auch das Sozialsystem belastenden, Untersuchungen
- unzureichende Materialeigenschaften der bestehenden Shuntsysteme, die
zu erheblichen immunologischen Reaktionen des menschlichen Körpers
führen und andererseits die Adaptation des Shuntsystems an das Wachs-
tum von Kindern verhindern.

Um die offenen Problemfelder zu adressieren, sollte im Rahmen des Forschungs-
vorhabens ein innovatives Shunt-Implantat zur optimierten, physiologischen The-
rapie und zur optimierten noninvasiven, telemedizinischen Therapiekontrolle des
Hydrocephalus entwickelt werden. Wesentliche physiologische Daten (Hirndruck,
Körperlage, Durchfluss) werden mittels integrierter Sensorik erfasst. Diese werden
intelligent interpretiert und basierend auf definierten Therapieprogrammen wird
eine optimale Ansteuerung eines Aktors (Ventils) abgeleitet (*closed loop* Anwen-
dung). Da eine langzeitstabile und genaue Absolut-Druckmessung kann nur durch
regelmäßige Rekalibrierung erreicht werden. Es sollen zukünftig neben der absolu-
ten Größe des Drucks auch daraus abgeleitete relative Messgrößen wie Pul-
samplitude, Elastizität des Gehirns (Compliance) oder der Anteil pathologischer
Hirndruckwellen für die Regelung des Liquorablaufs herangezogen werden. Durch
die gleichzeitige Erfassung aller Daten unter Alltagsbedingungen (telemetrisches
home monitoring des Hirndruckes) wird zudem erstmals eine weitgehend zuverlässige
Überprüfung der Therapiefunktion eines Shuntsystems auf nicht-invasivem
Wege möglich. Die gewonnenen Werte werden telemetrisch an einen externen
Monitor übertragen und stehen dem behandelnden Arzt zur Therapiekontrolle und
-optimierung zur Verfügung. So können kritische Situationen zeitnah erkannt und
Schäden, die aus einer verzögerten Diagnosestellung erwachsen, vermieden wer-
den. Auf der anderen Seite können sehr viele der heute noch immer notwendigen



Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

radiologischen Untersuchungen vermieden werden. Bei der Entwicklung der funktionellen Komponenten wird auch das Problemfeld der Biokompatibilität spezifisch adressiert. So werden unter anderem Beschichtungen der verschiedenen Komponenten evaluiert, die die dehäsiven Eigenschaften der verwendeten Materialien verstärken. Damit sollen immunologische Reaktion des Körpers auf das Fremdmaterial vermindert werden, wodurch bislang eine Unzahl von Shuntkomplikationen entstehen. Zusätzlich soll eine Adhäsion von Proteinen unterdrückt und so die Wahrscheinlichkeit auftretender Infektionen, eine Adhäsion von Proteinen unterdrückt und so die Wahrscheinlichkeit auftretender Infektionen, (heute noch eine relevante Komplikation der Hydrocephalus-Therapie) verringert werden. Der Hydrocephalus ist eine Erkrankung, die grundsätzlich in jedem Alter auftreten kann. Aufgrund der **demographischen Entwicklung** ist allerdings mit einem vermehrten Auftreten des Altershydrocephalus (sog. *Normaldruck-Hydrocephalus*, NPH) zu rechnen (**spezifischer Erkrankungen einer alternden Bevölkerung, neurologische Erkrankungen**). Es existierten zudem bei Projektstart erste wissenschaftliche Hinweise, dass die Drainage von Liquor auch bei Morbus Alzheimer zu klinischen Verbesserungen führen kann. Die Neuerkrankungsrate von Demenzen (70% Alzheimer, 14% NPH) beträgt 125.000 Patienten per anno in Deutschland mit steigender Tendenz, so dass man zu Recht von einer **Volkskrankheit** sprechen muss. Die heute gängige Therapie (Implantation eines rein mechanischen Shuntventils) ist weiterhin mit einer unvermeidbar hohen Zahl von Komplikation (bis zu 50%), bei vergleichsweise bescheidenen Langzeiterfolgen (tlw. nur 30% nach fünf Jahren) verbunden. Die aktuellen, noch relativ primitiven Therapieformen werden der hoch komplexen menschlichen Physiologie nicht hinreichend gerecht. Durch eine Erfassung physiologischer Daten mittels geeigneter **Sensoren** (elektrisch, mechanisch), deren Interpretation (**Datenerfassung und – auswertung**) und einer daraus abgeleiteten intelligenten Liquordrainage mittels eines **Ventils (closed loop Anwendung, Systemintegration)** lassen sich **Behandlungsqualität und dadurch die Lebensqualität** der Betroffenen steigern, indem eine **optimale Anpassung an die menschliche Physiologie** erfolgt. Die drahtlose Übertragung von Patientendaten auf einen externen Monitor (**Telemetrie**), was wiederum die telemedizinische Übertragung an medizinische Experten ermöglicht, trägt überdies zusätzlich zur **Steigerung der Behandlungsqualität** und der Minderung der Patientenbelastung (**verbesserte Lebensqualität**) bei. Eine Verbesserung der **Biokompatibilität** der verwendeten Materialien (**Gewebe-Technik-Interface**) steigern **Behandlungs- und Lebensqualität** zusätzlich.

Ein wesentliches Problem ist, dass mechanische Hydrocephalus-Ventile auf Lageänderungen des Körpers und resultierender Änderungen des hydrostatischen Drucks nicht oder in ungenügender Art reagieren. Bis zu 80% der operativen Shuntrevisionen sind wegen eines hydraulischen Missmanagements (Über-, Unterdrainage) erforderlich. Eine unbestreitbare Verbesserung hielt mit dem Aufgreifen und der Optimierung eines Shuntdesigns (Schwerkraftventil von S. Hakim) vor etwas mehr als 10 Jahren in der Hydrocephalustherapie Einzug. Schwerkraftventile ändern analog zum sich ändernden hydrostatischen Druck ihren Abflusswiderstand in Abhängigkeit von der Körperlage, wodurch die Überdrainage gesenkt werden konnte ohne gleichzeitig eine Unterdrainage zu provozieren. Erstmals war es möglich, Shunts mit vergleichsweise niedrigem Öffnungsdruck in liegender Position ohne ein immenses Überdrainagerisiko zu implantieren, was möglicherweise für die jüngst erzielten besseren klinischen Erfolge beim NPH maßgeblich ist. Offen ist jedoch, ob dieser Erfolg tatsächlich den Schwerkraftventilen anzurechnen oder der zwischenzeitlich auch wesentlich verbesserten Indikationsstellung zu verdanken ist (Dynamischer Infusionstest). Mit der bevorstehenden Markteinführung eines ver-



Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

stellbaren Schwerkraftventils scheint aber nach allgemeiner Einschätzung das Entwicklungspotenzial mechanischer Hydrocephalus-Ventile ausgeschöpft zu sein. Die Möglichkeiten die Liquordrainage bei sich ändernden Randbedingungen wie der Erhöhung des intraabdominellen Drucks (Schwangerschaft, Adipositas) anzupassen, sind mit nicht invasiv verstellbare Ventilen sehr beschränkt und erfordern die aktive Intervention des Arztes bzw. bei weniger offensichtlichen Änderungen der Rahmenbedingungen (z. B. Erhöhung des Abflusswiderstands im Shunt durch partielle Okklusion) häufig genug die invasive Diagnostik. Alle Entwicklungstätigkeiten an intelligenten und/oder aktiven Hydrocephalus-Shunts werden jedoch günstigstenfalls nur begrenzte Therapieverbesserungen ergeben können, solange ein anderes, ganz wesentlich zum Versagen der Hydrocephalus Ventile beitragendes Problem nicht auch gelöst wird.

Auch aus mittelfristiger Sicht wird an Silikon als Werkstoff für die Katheter von Hydrocephalus-Shunts kein Weg vorbei führen. Die Probleme der Biokompatibilität der Katheter werden weltweit aktuell nicht adressiert und sind auch in der Vergangenheit nur marginal erforscht, geschweige denn durch Entwicklungen der Hersteller vermindert worden (Immunologische Reaktionen des Patienten gegen Silikon). Zudem provoziert die Oberflächenbeschaffenheit von Silikon geradezu die Adhäsion von Bakterien, so dass Infektionsraten von im Mittel 10% heute noch die Regel sind (bei prämaturen Frühgeborenen sogar > 70%) der Shunt-assoziierten Mortalität (10% der Kinder mit Shuntinfektionen versterben) geht auf Shuntinfektionen zurück, zudem bedingen sie schwerwiegende und dauerhafte Behinderungen (Krampfleiden, Minderung der Intelligenz). Seit dem Jahre 2003 steht mit einem antibiotika-imprägnierten Katheter (Bactiseal®, Codman) ein Implantat zur Verfügung, dass gram-positive Keime wirksam bekämpft, nicht aber andere Keime und Pilze. Dennoch scheint man damit Shuntinfektionen um 50% zu vermindern. Ein Hydrogelüberzug oder eine Imprägnierung mit Silber haben sich dagegen entweder als ineffektiv bei der Bekämpfung von Infektionen oder als medizinisch bedenklich (erwiesen. Wie unter den Punkten 3.1. und 3.2. dargelegt, dürfte das Potential einer besseren Anpassung an die menschliche Physiologie passiver, mechanischer Hydrocephalus Shunts weitgehend ausgereizt sein. Sie werden nie in der Lage sein, Hirndrucksteigerungen durch Valsalvamanöver (Husten, Pressen, Schreien von Kindern etc.) von vasogenen Hirndruckwellen zu differenzieren. Für eine physiologische Liquordrainage ist dies aber unabdingbar. Elektronische **Systeme mit integrierter Sensorik und intelligenter Signalanalyse** sind dazu in der Lage. Eine integrierte, telemetrische und telemedizinische Sensorik verbessert zudem die Nachsorge signifikant, indem die heute oft unnötigen, belastenden und z. T. gefährlichen Untersuchungen der Patienten, **wie sie bei allen Shunts ohne integrierte Sensorik notwendig sind**, entfallen, da die Shuntfunktion damit erstmals nicht-invasiv kontinuierlich möglich sein wird. Die begrenzten Möglichkeiten mechanische Ventile an geänderte Randbedingungen (z. B. deutliche Erhöhung des intraabdominellen Drucks bei Schwangerschaft oder deutlicher Gewichtszunahme) nicht invasiv anzupassen, würden durch die eigenständige Anpassung des projizierten Shuntsystems komplett beseitigt. **Ohne suffiziente Sensorik, intelligenter Signalinterpretation und daraus abgeleiteter intelligenter Liquordrainage** gleicht die mit den derzeit verfügbaren Shuntsystemen mögliche Therapie bei neurodegenerativen (mit Hirnabbau) Hirnerkrankungen wie dem NPH (oder gar Alzheimer) einer

Gratwanderung. Verständlicherweise beschreiten Ärzte eher den konservativen Weg, indem sie die Drainagemenge begrenzen, um das immanente Überdrainagerisiko zu mindern. Wissenschaftliche Untersuchungen zeigten jedoch bereits, dass hierbei die Zahl der Patienten, - im Vergleich zu Drainageprotokollen mit forcierter Drainage, die aber bei > 70% der Patienten zu Komplikationen führten, die sich

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

nach Shuntimplantation bessern, fast halbiert. Wie essentiell eine suffiziente Drainage gerade beim NPH sein kann, illustriert ein Krankheitsbild, das als „low pressure state“ Hydrocephalus bekannt ist. Hierbei bessert sich der klinische Zustand von Patienten mit NPH erst, wenn temporär eine kontrollierte Überdrainage erfolgt, was aber mit den heutigen Mitteln ein äußerst heikles Unterfangen ist. Bei konventionaler Drainage hatten sich diese Patienten nicht gebessert. Die erschreckend niedrigen Erfolgsraten von 30% bis 50%, die z.Zt. für den NPH angegeben werden, erscheinen so in einem ganz neuen Licht: Bei den 50% bis 70% Therapieversagern wurde wahrscheinlich, - aus verständlicher Sorge eine Überdrainage zu provozieren -, deutlich zu wenig Liquor drainiert. Einen ersten Ansatz zur Lösung dieser Probleme soll mit dem projektieren iSHUNT erreicht werden. Es kann aber von den konventionellen, mechanischen Ventilen und insbesondere ohne Sensorik nie zufriedenstellend adressiert werden.

Aus Sicht der Projektpartner stellt deshalb das zum Zeitpunkt der Antragsstellung vorgeschlagene Projekt die best-mögliche Lösung zur Therapieoptimierung dar und war daher sowohl den kommerziell erhältlichen als auch konkurrierenden Entwicklungsprojekten an Potential deutlich überlegen.

5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

In regelmäßigen Projekttreffen mit den Partnern des iShunt Projektes wurde Wissen ausgetauscht und über aktuelle Fortschritte berichtet. In anfänglichen Projekttreffen wurde das Lastenheft zusammen entwickelt, um einen gemeinsamen Nenner zwischen medizinischen Anforderungen, klinisch sinnvollen und idealen Umsetzungen sowie technischer Realisierbarkeit zu finden. Das Risikomanagement wurde projektbegleitend durchgeführt. An den Tierversuchen nahmen sowohl Mediziner, Mitarbeiter der Universität, als auch die Industriepartner teil. Viele der Tierversuche fanden in den Räumlichkeiten der Universität Aachen statt. Für die Tierversuche zur Evaluierung der automatisierten Therapie wurden Schlauchsets von Raumedic speziell für den Versuch hergestellt und die Software auf dem Datalogger von Reco Medizintechnik an die Versuchsbedürfnisse angepasst.

Die Tierversuche mit Kleintieren erfolgten im Institut für Klinisch-Experimentelle Chirurgie der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. Michael D. Menger).

Die Tierversuche mit Großtieren wurden im Institut für Versuchstierkunde der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen (Direktor: Prof. Dr. Tolba) und der Universität Heidelberg Abteilung Neurochirurgie (OA Dr. Aschoff, OA Dr. Sakowitz, Dr. Orakcioglu) durchgeführt.

Die Tierversuchsreihe zur Etablierung eines Hydrozephalusmodells am Schwein erfolgte durch Herrn PD Dr. Weinzierl, Duisburg und Mitarbeiter.

Histologische und Mikrobiologische Untersuchungen erfolgten durch das Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie und Neuropathologie der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. Rainer M. Bohle).

Mikrobiologische Untersuchungen erfolgten am Institut für Mikrobiologie der Universität des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. Mathias Herrmann).

Untersuchungen zur MRI Kompatibilität fanden bei MRcomp Gelsenkirchen statt.

Betreff:
Subject:**Schlussbericht iShunt**Erledigung übernimmt / bis:
Action by:**6. Aufzählung der wichtigsten wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ereignisse****6.1 Telemetrischer Hirndrucksensor**

Ein wesentlicher Bestandteil des iShunt ist der implantierbare telemetrische Hirndrucksensor zur Langzeiterfassung des intracraniellen Druckes. Er stellt den Repräsentant für das implantierbare Gesamtsystem dar, wobei sich die Funktion aber nur auf die reine Druckmessung beschränkt. Wichtige Aspekte wie die biokompatible Verkapselung, die Energie- und –datenübertragung und die Langzeitsstabilität ließen sich damit vorab testen.

Es wurden durch Raumedic zwei verschiedene Typen von Telemetriekathetern entwickelt. Ein Katheter Neurovent-P-tel zur parenchymatösen und ein Katheter Neurovent-P-S-tel zur subduralen Druckmessung. Letztere Ausführung soll vor allem bei Langzeiteinsätzen zur Anwendung kommen, da die mögliche Hirnschädigung bei Patientenbewegung hier geringer ist, da der Sensor nur auf der Hirnoberfläche aufliegt und nicht in diese einsticht.

Das transdermale RAUMEDIC® Telemetriesystem readP dient der kabellosen Messung des intrakraniellen Hirndrucks (ICP). Dabei wird nicht nur die ICP- Messsonde parenchymal oder subdural platziert sondern auch die zur Datenübertragung notwendige Telemetrieinheit vollständig unter der Kopfhaut implantiert. Die Messung erfolgt über die Telemetrieinheit, die die Messdaten an eine externe Ausleseinheit übermittelt. Dabei stellt der RAUMEDIC®Telemetriekatheter eine Alternative zur ICP-Messung mit konventionellen neurochirurgischen Druckkathetern dar.

Im Berichtszeitraum wurden zur Optimierung dieses Messsystems folgende Schwerpunkte abgearbeitet:

6.1.2 Tierexperimentelle Ergebnisse für die 29 Tage Zulassung

Die finale Anwendung des iShunt Systems ist für einen langen Zeitraum im Patienten geplant. Die in der ersten Projektetappe erreichte Zulassung für die Teilkomponente Telemetrischer Hirndrucksensor über 29 Tage war dafür erste Untersuchungen nutzbar, im Sinne des Projektzieles (Implantation des iShunt über mehrere Jahre) aber nicht ausreichend. Die Telemetriekatheter sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt und für eine Liegedauer von bis zu 3 Monaten im stationären Bereich zertifiziert. Die externen Komponenten des Telemetriesystems RAUMEDIC® Reader TDT1 readP und RAUMEDIC® MPR1 Datalogger sind für den mehrmaligen Gebrauch bestimmt.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:



Implantierbarer Telemetrie Katheter zur Messung des Hirndrucks

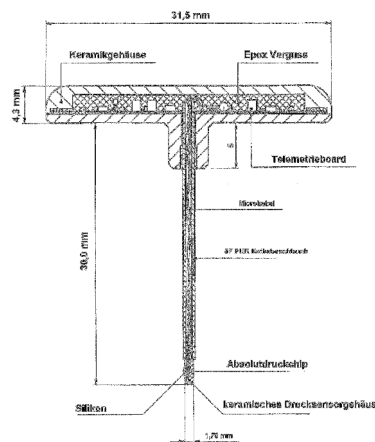
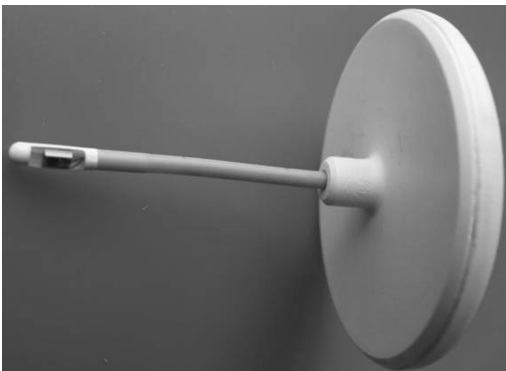


Abbildung 1: transdermale RAUMEDIC® Telemetriesystem readP

Die von den Projektpartnern durchgeführten tierexperimentellen Untersuchungen am Minischwein belegen eine mittlere Verweildauer der Telemetrie Katheter im Tier von 438 Tagen. Die Ergebnisse sind im Folgenden ausführlich dargestellt.

Zur Bewertung des Verhaltens implantierter Telemetrikatheter wurden in Heidelberg und in Aachen tierexperimentelle Langzeitstudien am Schwein durchgeführt.

Heidelberg: Längste Verweildauer 120 Tage, 13 Tiere/26 Katheter. Die Betreuung erfolgte durch die Neurochirurgen des Universitätsklinikums Heidelberg.

Aachen: Längste Verweildauer 679 Tage, 9 Tiere/18 Katheter. Die Betreuung erfolgte durch die Neurochirurgen des Universitätsklinikums Homburg und durch Mitarbeiter des Helmholtz-Institutes der RWTH Aachen.

Die in den Veröffentlichungen zu den Tierstudien von den Ärzten getroffenen

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Aussagen belegen, dass eine sichere (Ausfallrate) und sinnvolle Verwendung (gute Messqualität) der Telemetriekatheter in der humanen Anwendung über ein Jahr gegeben sein wird. Dabei wird unterstellt, dass die mechanischen Belastungen für die Implantate im Tier deutlich höher sind (worst case) als diese human auftreten.

Bei den Versuchen wurden je ein subduraler und ein parenchymatöser Telemetriekatheter pro Tier zur Messung des ICP an Göttinger Mini-Pigs implantiert. Die Messgenauigkeit, das Driftverhalten, die Biokompatibilität und die Anwenderfreundlichkeit wurden beurteilt. Neben der Bewertung des Verhaltens nach 1 Monat, wurde auch das Langzeitverhalten über 3, 6 und 12 Monate beurteilt. Auf Grund der hohen Überlebensrate bei den Aachener Versuchen wurden diese bis auf 23 Monate ausgedehnt. Da in Heidelberg, durch die Art der Tierhaltung, extreme mechanische Belastungen auftraten, die zur Zerstörung der Prüfobjekte führten, wurden die Versuche nach 4 Monaten abgeschlossen.

Die Ergebnisse der Versuche wurden von den klinischen Partnern veröffentlicht. Die dort getroffenen wichtigen Kernaussagen werden als jeweiliges Fazit hier aufgeführt.

Intracranial Pressure Telemetry: First Experience of an Experimental In Vivo Study Using a New Device

Berk Orakcioglu, Christopher Beynon, Modar M. Kentar, Regina Eymann, Michael Kiefer, and Oliver W. Sakowitz

Veröffentlichung erfolgt in: M. Schuhmann and M. Czosnyka (eds.), Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV, Acta Neurochirurgica Supplementum, Vol.114, DOI: 10.1007/978-3-7091-0956-4_19, © Springer-Verlag/Wien 2012

Fazit: 26 Telemetriekatheter in 13 Tiere erfolgreich implantiert (je ein N-P-tel und ein N-S-tel pro Tier). Es wurden intraoperativ Vergleichsmessungen mit einem ICP-Referenzkatheter (Neurovent-P) durchgeführt. Die Bland-Altman Darstellungen zeigen die gute Korrelation des telemetrisch gemessenen ICP mit dem ICP-Wert, der durch das Referenzsystem ermittelt wurde (Neurovent-P-tel: 2,48+/- 1,52 mmHg, Neurovent-S-tel: 2,64+/- 1,79 mmHg).

Intracranial Pressure Telemetry: First Experience of an Experimental in Vivo Study using a new Device

B. Orakcioglu, C. Beynon, M. Kentar, R. Eymann, M. Kiefer, O. Sakowitz

14th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring ICP 2010, 24-27.08.2010 Tübingen, Vortrag O70

Fazit: Der Bland Altman Plot zeigt die gute Übereinstimmung des telemetrisch gemessenen ICP vs. Konventionelle ICP Messung.

Telemetric ICP-Measurement with the first CE-approved device: Data from animal experiments and clinical experiences

M. Kiefer, I. Krause, S. Antes, M. Schmitt, R. Eymann

14th International Conference on Intracranial Pressure and Brain Monitoring ICP 2010, 24.-27.08.2010 Tübingen, Vortrag O70

Fazit: statischer ICP ausreichend stabil ($\mu \pm 2SD$) über ein Jahr, danach Tendenz

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

zur Nullpunktdrift, dynamischer ICP auch darüber hinaus hoch stabil (1...1,5 Jahre)
Telemetrischer Hirndrucksensoren von den Anfängen bis zur ersten CE - Zulassung

Sebastian Antes, Michael Kiefer, Regina Eymann, Melanie Schmitt, Inga Krause, Steffen Leonhardt, Robert Reichenberger, Gerd Kunze und Wolf-Ingo Steudel

Kongressvortrag AUTOMED 2010, 29.-30.10 2010 an der ETH Zürich

Fazit: Die im Vorfeld durchgeführten Tierversuche zeigten stabile und genaue ICP-Messwerte auch noch nach einem Jahr. Bei der vorgestellten Telemetrieinheit handelt es sich um das erste in Deutschland zugelassene Medizinprodukt seiner Art. Aufgrund der sehr guten und reliablen Messergebnisse kristallisieren sich deutliche Vorteile gegenüber konventionellen Methoden heraus.

Weltweit erstes Funkimplantat zur Langzeitmessung des Hirndrucks
Prof. Dr. W.I.-Steudel Universitätsklinikum Homburg Saar
Management&Krankenhaus 03/2011

Fazit: Vorerst ist die Telemetrie-sonde für eine Anwendungsdauer von 29 Tagen zugelassen.Um eine Zulassung für eine zeitlich unbegrenzte Dauer macht sich Neurochirurg Steudel jedoch keine Sorgen. Denn das System funktioniert auch über Jahre fehlerfrei und zuverlässig, wie Tests im Vorfeld ergeben haben.wollen die Mediziner die zeitlich unbegrenzte Zulassung für Sender und Sonde beantragen.“

Telemetric ICP Measurement with the First CE-Approved Device: Data from Animal Experiments and Initial Clinical Experiences
Michael Kiefer, Sebastian Antes, Inga Krause, , Melanie Schmitt, Berk Orakcioglu, and Regina Eymann

M. Schuhmann and M. Czosnyka (eds.), Intracranial Pressure and Brain Monitoring XIV, Acta Neurochirurgica Supplementum, Vol.114,
DOI: 10.1007/978-3-7091-0956-4_20, © Springer-Verlag/Wien 2012

Fazit: Die im Vorfeld durchgeführten Tierversuche zeigten darüber hinaus stabile und genaue ICP-Messwerte auch noch nach einem Jahr“

Antes et al.: Langzeitergebnisse der statischen und dynamischen Hirndruckerfassung mit Telemetriesensoren im Tierversuch, Plenarvortrag V1-02 DGNC Jahrestagung der Sektion Intrakranieller Druck...5.-6.11.2010 Unfallklinik Berlin

Fazit: Die neu entwickelten Telemetriesensoren zeigen bei Langzeitbeobachtungen über eineinhalb Jahre eine exzellente Konstanz bei der Erfassung der dynamischen Elemente des Hirndrucksignals...Die Sensoren sind damit in hervorragender Weise geeignet, den Hirndruckverlauf über einen längeren Zeitraum zu überwachen.

Zur Bewertung des Verhaltens über den Zulassungszeitraum von maximal 29 Tagen erfolgte nach 4 Wochen Implantationsdauer eine erste Zwischenauswertung. Diese Zeitspanne entspricht der primär angestrebten CE Zulassung.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Heidelberg

(Dr. Orakcioglu, OA Dr. Aschoff, OA Dr. Sakowitz)

In Heidelberg wurden bei 13 Schweinen insgesamt 26 Telemetriekatheter (je 13 subdural und parenchymal) appliziert.

Das Tierversuchsvorhaben wurde durch die Ethikkommission unter der Nummer AZ:35-9185.81/G-89/08 freigegeben, die Resultate wurden im Zwischenbericht der Klinik

„Ergebnisse nach Einsatz der Sonden über einen Monat“ positiv bewertet.

Es ergab sich im einzelnen folgender Sachstand:

Als Beispiel ein Kurvenverlauf bei dem der telemetrische ICPT bei verschiedenen Lagemanövern mit den Messwerten des gleichfalls im Hirn platzierten Neurovent-P (als Referenz) verglichen wurde. Man sieht die sehr gute Übereinstimmung beider Messverfahren. Die telemetrisch registrierten Druckänderungen bei den Lagemanövern (Hoch-, Normal- und Tieflagerung) entsprechen der hydrostatischen Druckvariation und der Anzeige des Referenzsensors.

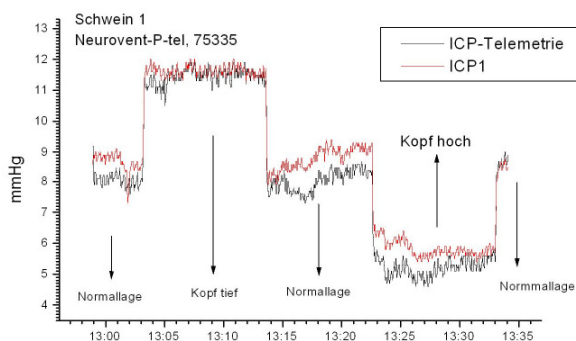


Abbildung 2: Verlauf ICP-Telemetrie und ICP konventionell

Die Abweichung zum Referenzsystem (kabelgebunden Neurovent-P) nach der Implantation aller 26 Telemetriekatheter liegen mit $2,48 \pm 1,52$ mmHg (Neurovent-P-tel)

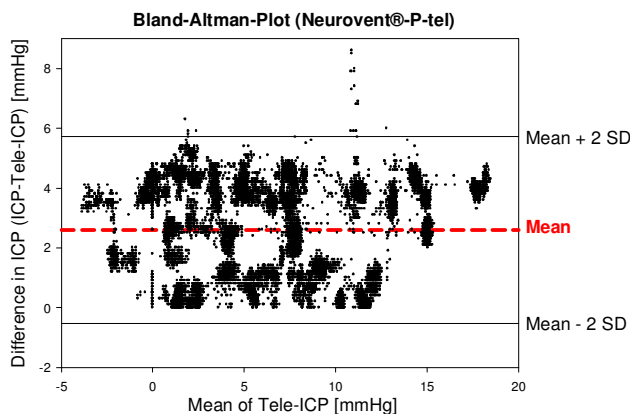


Abbildung 3: Bland-Altman-Plot Neurovent-P-tel vs. Neurovent-P

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

und $2,64 \pm 1,79$ mmHg (Neurovent-S-tel) innerhalb des Fehlerbandes welches sich aus der Summe der möglichen Einzelfehler der Telemetriekatheter

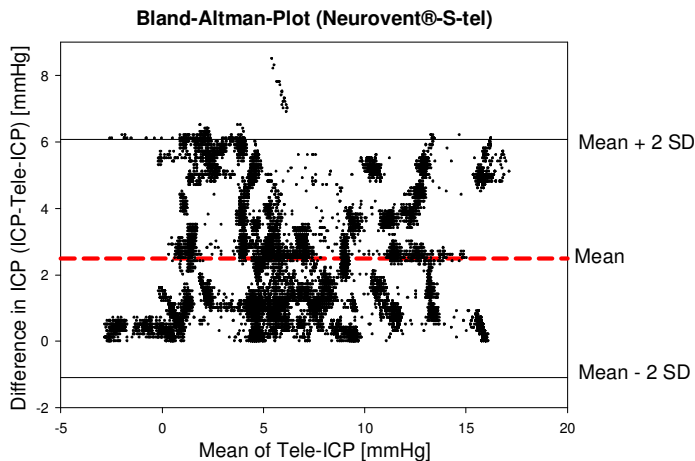


Abbildung 4: Bland-Altman-Plot Neurovent-S-tel vs. Neurovent-P

und des Referenzkatheters ergeben (Fehlerband= ± 2 mmHg (TK) ± 2 mmHg (Referenz)= ± 4 mmHg). Ebenso liegen die Messwerte innerhalb der doppelten Standardabweichung, womit die geforderte Vergleichbarkeit der telemetrischen Hirndruckmessung zur konventionellen Hirndruckmessung (kabelgebunden) gegeben ist.

Wie die Abbildung 5 zeigt werden auch schnelle Druckänderungen durch den Telemetriekatheter synchron zum konventionellen ICP-Katheter (kabelgebunden) wiedergegeben.

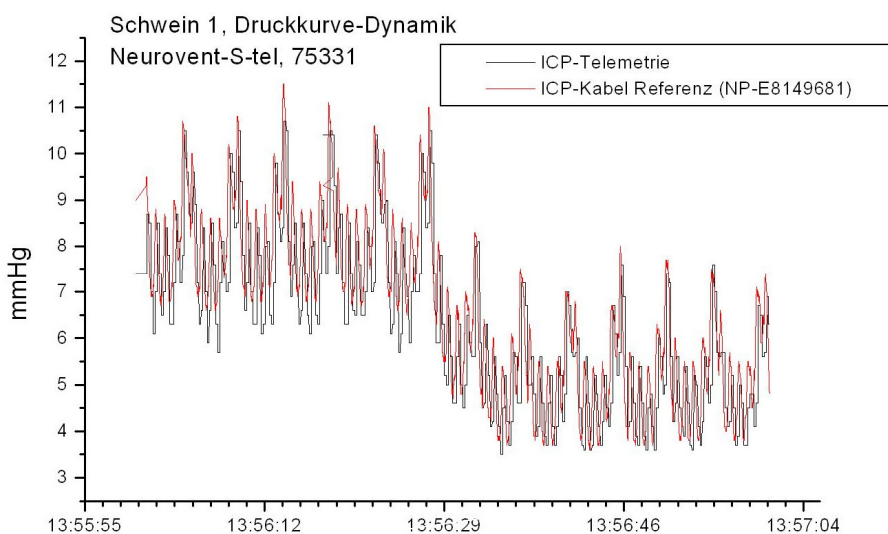


Abbildung 5: Verlauf ICP-Telemetrie und ICP konventionell bei schnellen Druckänderungen

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Damit ist nach Einschätzung der Studienärzte mit den Telemetriekathetern sogar eine suffiziente ICP Wellenform Analyse möglich, was für die mögliche Steuerung des iShunt durch den Telemetrie Katheter notwendig ist.

Das entwickelte Design der Telemetriekatheter ermöglichte diese ohne Probleme auf der Schädeldecke platzieren zu können. Eine zusätzliche Fixierung über die Nahtrille und eine Planierung der Auflagefläche erfolgten nicht. Als Bohrer für das Bohrloch für den Neurovent-P-tel wurde der Raumedic Schädelbohrer Ref 091878-002, CH5 mit einem Durchmesser von 4,5 mm verwendet. Ein separates Ansprechen der beiden Telemetriekatheter war auch bei der direkten Berührung beider Telemetrieinheiten möglich. Zur sicheren Lokalisation der einzelnen platzierten Katheter durch Abtasten der Hautoberfläche wurde für deren Abstand mindestens 10 mm gewählt.

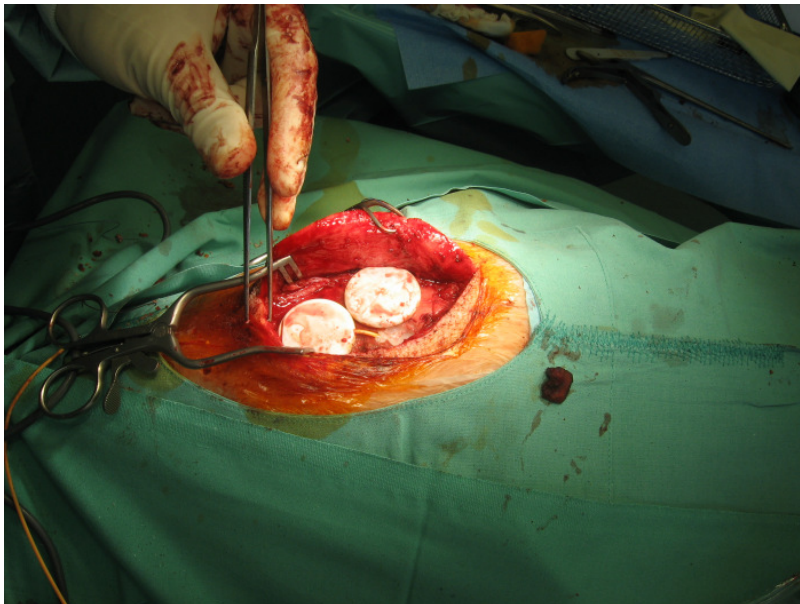


Abbildung 6: Platzierung der Telemetriekatheter am Schwein

Die während der Applikation (auch in der Nähe der Telemetriekatheter) verwendete HF-Chirurgie Schneidpinzette führte zu keinem Ausfall der Katheter. Die Messwertverfälschung während der HF Chirurgie war mit +/- 2 mmHg nach Aussage der Neurochirurgen akzeptabel.

Die Kontrolle im Tierstall nach einem Monat zeigte, dass alle Sensoren intakt waren und ein regelrechtes Auslesesignal abgaben.

Von den leitenden Studienarzt Herrn Dr.Orakcioglu wurde eingeschätzt, dass die telemetrischen Sensoren aufgrund der vorliegenden tierexperimentellen Daten in der kurzfristigen Anwendung bis zu 1 Monat nach Implantation gut einsetzbar sind.

Aachen

(gemeinsam Homburgern Neurochirurgen Frau Dr. Eymann und Herrn PD Dr. Kiefer, Herrn Dr. Antes, Frau Dr. Schmitt und der Phillips Lehrstuhl für Medizinische Informationstechnik der RWTH Aachen, Prof. Dr. Leonhardt, Dr. Walter und Institut für Versuchstierkunde Aachen, Prof. Tolba)

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Bei der ersten Implantationsstaffel in Aachen wurden 6 Telemetriekatheter an 3 Tieren platziert. Die durch Raumedic entwickelte Blisterverpackung der Telemetriekatheter (die für die zeitlich vorgeschobene Heidelberger Serie noch nicht zur Verfügung stand) wird von den Ärzten als gut praktikabel eingestuft. Ein Abknicken der Katheter in der Verpackung trat nicht mehr auf.

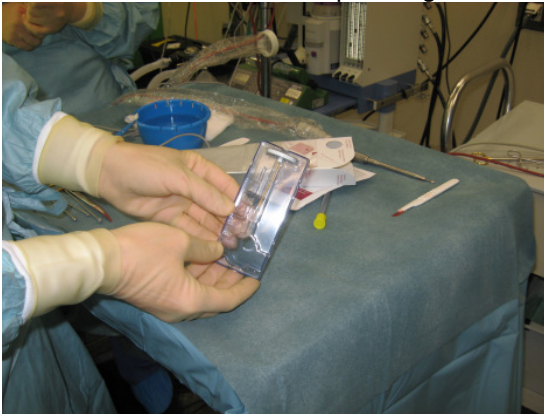


Abbildung 7: Entnahme aus der Blisterverpackung

Die Applikationslänge wurde, wie in Heidelberg, mit 4,5 cm für den NV-S-tel und 3,0 cm für den NV-P-tel festgelegt. Die ursprünglich favorisierten Längen von 7,5 cm und 6,0 cm wurden verworfen. Die Bohrung des hinteren Schädelknochen (Stärke 4,5 cm) zeigte sich als praktisch nicht durchführbar. Die Sonden wurden somit weiter vorn platziert. Das etwas höhere Infektionsrisiko musste dabei in Kauf genommen werden. Durch die andere Anatomie ergeben sich etwas abweichende Katheterlängen, verglichen mit der humanen Anwendung, eine nachteilige Beeinflussung der Eigenschaften der Telemetriekatheter wird dadurch nicht erwartet.

Das folgende Bild zeigt die korrekte Platzierung der Katheter in Schweinehirn.

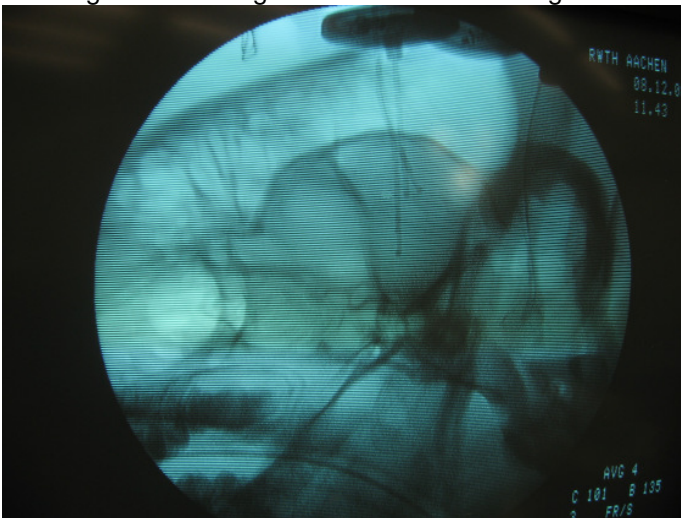


Abbildung 8: Platzierung der NV-P-tel, NV-S-tel und des kabelgebundenen Referenzkathetes NV-P

Nach Verschluss des Hautlappens erfolgte die Kontrollmessung mit Lagemanipulationen:

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

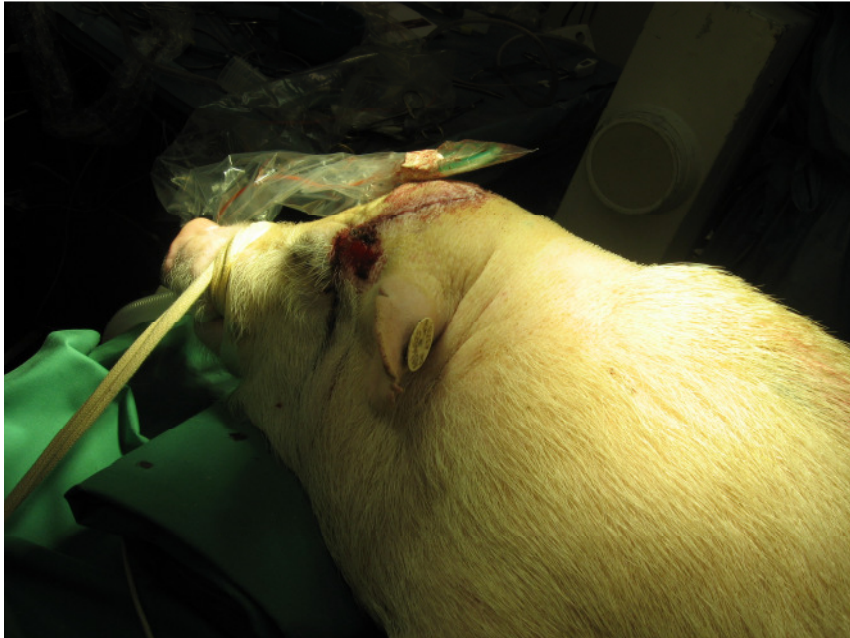


Abbildung 9: intraoperative Kontrollmessung nach der Applikation

Analog wie in Heidelberg lag die Abweichung zum Referenzkatheter bei allen 6 Telemetrikathetern innerhalb des vorgegebenen Fehlerbandes.

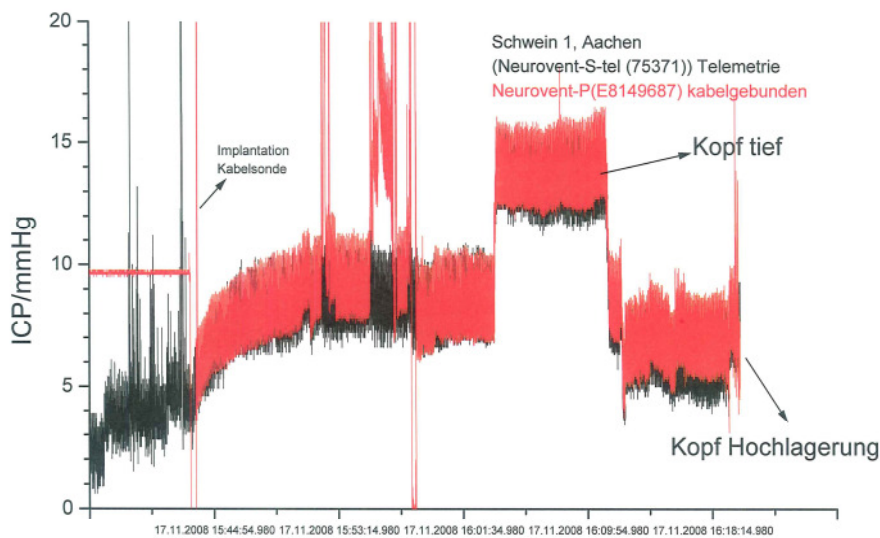


Abbildung 10: intraoperative Kontrollmessung, Tier mit starker ICP-Amplitude

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:



Abbildung 11: gute Übereinstimmung auch in der Feinstruktur des ICP zwischen Telemetriekatheter (schwarze Kurve) und Referenzkatheter (rote Kurve).

Am 2. Tier-OP-Termin (Aachen) wurden eine weitere 3er Gruppe operiert. Zum gleichen Termin erfolgte auch die Kontrolle der Funktionstüchtigkeit der bereits implantierten Katheter. Es ergab sich folgender Sachstand:

LOT Telemetriekatheter	Lage Implantat	Messwert mittlerer ICP	bisherige Applikationsdauer in Tagen
75307 NV-S-tel Tier: 4377	Rechts	12 mmHg	71 Tage
75371 NV-S-tel Tier: 4377	Links	19 mmHg (Messung v. 03.03.09-am 27.01.09 nicht mit erfasst)	71 Tage
75370 NV-S-tel Tier: 4380	Links	15 mmHg	50 Tage
75379 NV-P-tel Tier: 4380	Rechts	5-7 mmHg	50 Tage
75372 NV-S-tel Tier: 4378	Links	12-13 mmHg	50 Tage
75381 NV-P-tel Tier: 4378	Rechts	6 mmHg	50 Tage

Tabelle 1: 1. Kontrollmessung Aachen

Bei der Richtungsbestimmung (links vs. rechts) wurde in Richtung Schweinerüssel geblickt. Die folgende Abbildung zeigt als Beispiel den während der Kontrolle mit

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

dem Reader TDT1 readP und dem Datalogger MPR1 gemessenen ICP-Verlauf.

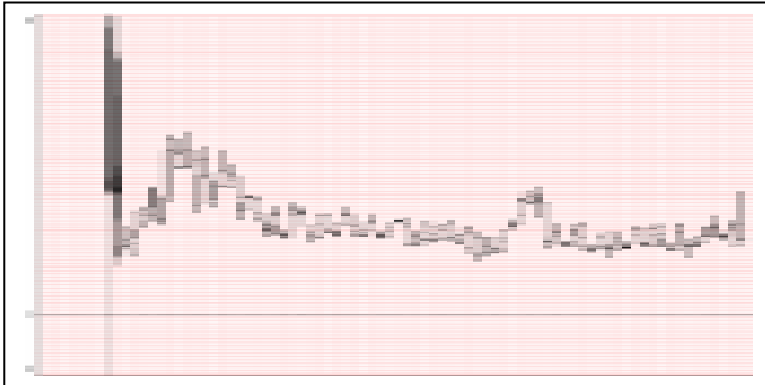


Abbildung 12: ICP Verlauf mit NV-S-tel, 75370 nach 50 Tagen im Schwein
Die Bewertung der Studienärzte:

"Alle Sensoren antworten und messen in der Größenordnung plausible Werte"
bestätigen die regelrechte Funktion der Telemetriekatheter nach einen Monat.

6.1.3 Tierexperimentelle Ergebnisse für die 3 Monats Zulassung

Um das Verhalten der Katheter auch über den angestrebten Zulassungszeitraum von 29 Tagen hinaus zu untersuchen, erfolgte entsprechend dem Studiendesign der weitere Verbleib der Telemetriekatheter im Schwein nach Ablauf der 29 Tage.

Heidelberg

Bei der Kontrollmessung nach 50 Tagen Verweildauer im Stall traten bei 8 Kathetern fragwürdige Werte auf, 16 Telemetriekatheter zeigten korrekte Werte.



Abbildung13: Kontrollmessung im Tierstall (Heidelberg)

Nach vier Monaten erfolgte planmäßig die Kontrollmessung aller Tiere in der Tierklinik. Es wurde das gleiche Versuchsprotokoll wie bei der Implantation der Telemetriekatheter verwendet. In der folgenden Abbildung 14 ist der Werteverlauf des ICP beim Vergleich mit dem konventionellen Druckkatheter nach der Verweildauer

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

im Tier von 4 Monaten dargestellt.

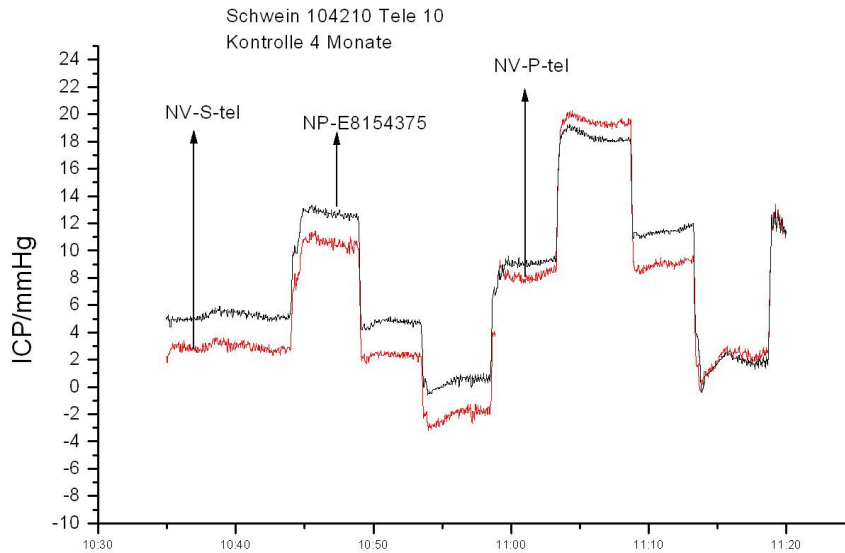


Abbildung 14: Kontrolle des ICP Verlaufes nach vier Monaten Implantationsdauer, Vergleich mit Referenzsystem (schwarze Kurve)

Auch nach den vier Monaten ist die Abweichung zum Sollwert in der gleichen Größenordnung wie bei der Implantation (< 2 bis 3 mmHg). Damit werden die Driftvorgaben eingehalten, eine Veränderung der Sensorempfindlichkeit durch Ablagerungen auf dem Messfenster konnte nicht festgestellt werden. Auffällig und überraschend ist die totale Überknöcherung der Implantate. Die Überwucherung konnte nur mit Hilfe eines Knochenmeißels entfernt werden. Dies Vorgehen war erforderlich, da der Kanal für die Referenzsonde freigelegt, und die Unversehrtheit der Implantate kontrolliert werden sollte. Dieses Vorgehen stellt jedoch eine starke, zusätzliche Belastung für die Telemetriekatheter dar.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

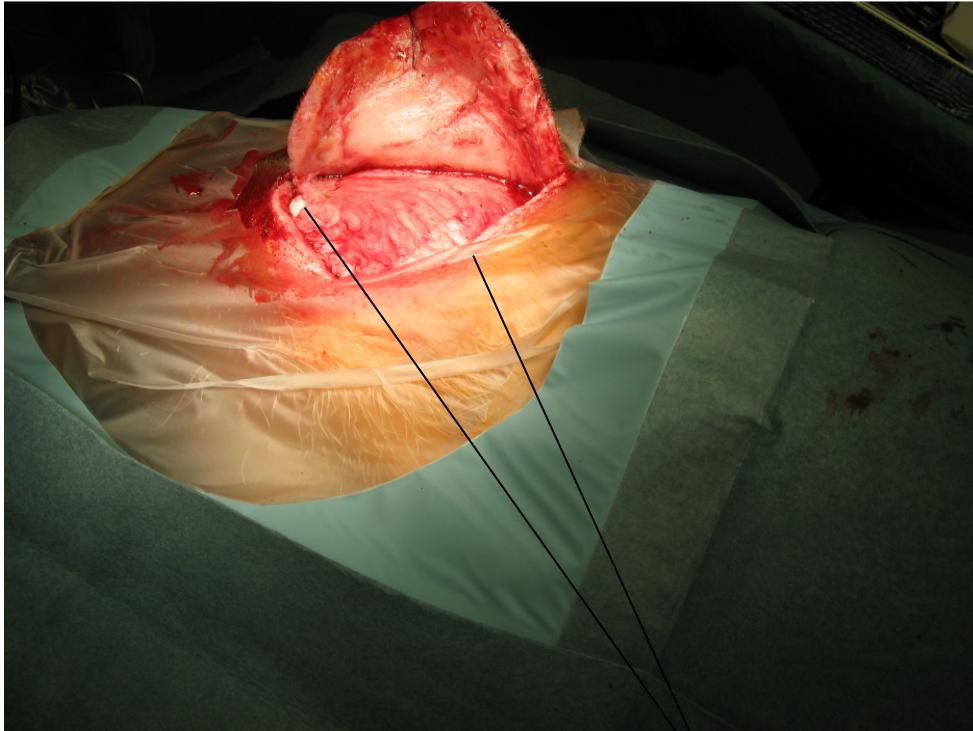
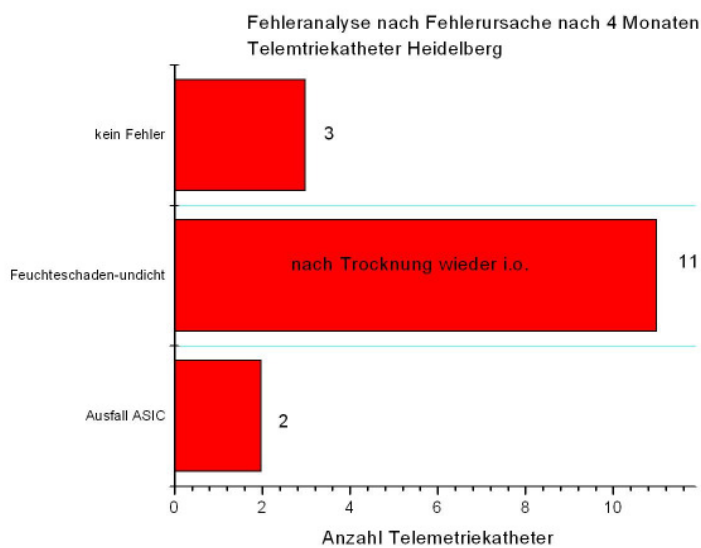


Abbildung 15: Überknöcherung der Telemetriekatheter nach 4 Monaten Implantationszeit, die Implantate schauen nur noch an zwei kleinen Stellen unter der Überknöcherung heraus.

Leider zeigten 13 Telemetriekatheter vor der Kontroll-OP unglaubliche oder gar keine Werte. Diese Telemetriekatheter wurden entfernt und zur Fehleranalyse übergeben. Die Analyse erfolgte direkt nach der Anlieferung der Telemetriekatheter aus der Klinik. Es ergibt sich somit folgendes, nach Fehlerursache gewichtetes, Ausfallbild.



An drei Kathetern konnte im Labor kein Fehler gefunden werden. Als Ursache für

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

den Funktionsausfall im Tierexperiment wird die starke Überknöcherung angenommen, so dass die zulässige Übertragungsdistanz (auch zusätzlich durch die sehr dicke Kopfschwarte der Tiere bedingt) überschritten wurde. Diese Effekte werden human nicht erwartet.

Bei 11 Kathetern war die Dichtfunktion des Katheters nicht mehr gegeben. Bei einem dieser Sensoren trat Blut aus dem Klebspalt der Keramikteile der Boardumhüllung aus und ein weiterer zeigte eine beginnende Rissbildung am Katheterstutzen.

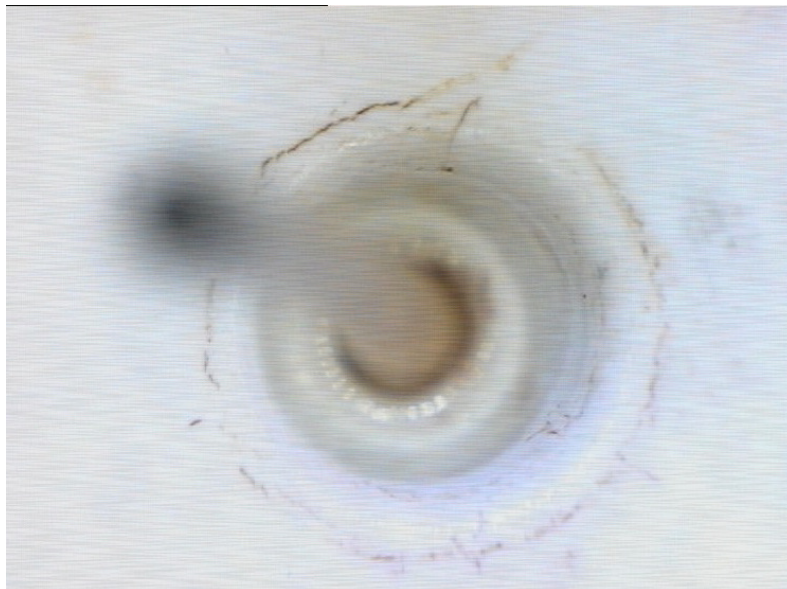


Abbildung 16: NV-P-tel75403, beginnende Rissbildung am zentralen Stutzen

Bei drei Kathetern zeigten sich Undichtigkeiten im Katheterschlauch die zum Ausfall der Anschlussdrähte geführt haben. Die Katheter/Drahtschädigung ist eindeutig der schwierigen Freilegung der überknöchernden Sonden zur Kontrollmessung (Katheterschlauch wurde durchtrennt) zuzuordnen.



Abbildung 17: Katheter an zwei Stellen bei der Freipräparation angeschnitten, in Folge Undicht und Drähte durchtrennt

Bei einem Katheter NV-P-tel lag die Ursache der Undichtigkeit des Katheterschlauches in einem drehbaren Keramikdeckel was zur teilweisen Ablösung der Schlauchverklebung führte. Bei drei Kathetern war der Keramikdeckel völlig abge-

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

löst, bei 2 dieser Katheter war der Deckel zusätzlich mechanisch zerstört. Dies führte zur Durchtrennung der Anschlussdrähte. Bei einen dieser Katheter konnte der Messkopf wieder angelötet werden. Die korrekte Funktion war danach gegeben.

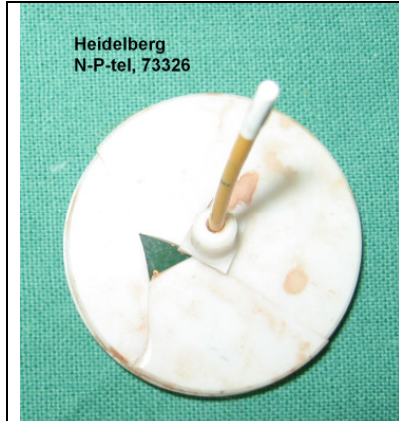


Abbildung 18: völlige Zerstörung des Keramikdeckels, nach Anlöten der Sensorenschlußdrähte war Telemetrikatheter wieder funktionsfähig!

Bei zwei Katheter zeigten die Fehlermeldung Read Telid Status (hier liegt ein Fehler des ASIC oder dessen Umfeldes (Schwingquarz...) vor). Die Katheter wurden völlig demontiert. Die Haftung des Epoxy-Vergusses auf der Keramik kapsel war hervorragend (ließ sich nicht ablösen). Auch die Unterfüllung der Bauteile der Platine war ohne Fehler. Im äußeren Bereich der Antennenspule zeigten sich jedoch Spuren eingedrungener Feuchte, so dass der ASIC Ausfall auf eine Disfunktion der Antenne durch Undichtigkeit zurückzuführen ist

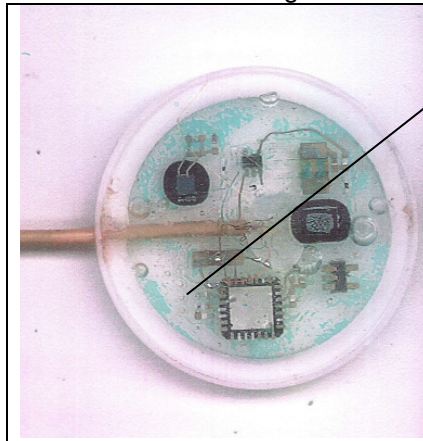


Abbildung 19: Feuchteschaden

Die untersuchten Katheter entstammen 6 verschiedenen Fertigungschargen. Ein individueller Montage- oder Materialfehler kann somit ausgeschlossen werden. Da Undichtigkeiten bei Langzeittestungen im Labor nicht aufgetreten waren, wird eine starke mechanische Überlastung der Telemetrikatheter in Tierexperiment vermutet. Da solche Fehlerbilder in Aachen nicht beobachtet wurden, müssen mögliche Ursachen in Unterschieden der örtlichen Gegebenheiten gesucht werden.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Kriterium	Heidelberg	Aachen	Bewertung
Tierstatus	Göttinger MiniPigs, weiblich, 10 Monate Gewicht: 17-30 kg	Göttinger Mini Pigs, männlich, kastriert, >12 Monate Gewicht: ca. 60 kg	Die Heidelberger Schweine bewegen sich schneller und zeigen aggressives Verhalten. Heidelberger Schweine wachsen während der Studie noch deutlich- zeigte sich in der Überwucherung der Implantate
Tierhaltung	Box, wagerechte Stangen über dem Futtertrog. Kopf passt darunter	Käfig, senkrechte Stangen, Futtertrog innerhalb des Gatters, Kopf der (großen) Tiere passt nicht durch die Stangen	Fressen (Futterneid) führt bei der Heidelberger Haltung zum massiven Anstoßen der Implantate an die Stangen
Tiergruppen	6 und 7 in einer Box	max. 3 in einer Box	Aachen weniger Kampf um Rangordnung Tiere in Aachen kastriert, in Heidelberg nicht
Kontrollmessung	Tiertransport (LKW) vom Bauern in die Klinik und zurück	im zum Tierstall benachbarten OP-kein Tiertransport erforderlich	der Stress des Einfangen der Tiere und die räumliche Enge beim Transport werden in Aachen vermieden

Tabelle 1: Unterschiede Tierexperiment Heidelberg vs. Aachen

Als zentrale Fehlerursache der starken mechanischen Belastungen werden Stöße an den Absperrstangen über dem Futtertrog und die Rangkämpfe der im Stall frei laufenden Tiere in Heidelberg ermittelt.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:



Abbildung 20. starke mechanische Belastungen durch waagerechte Stangen-Heidelberg

Im Gegensatz dazu sind es in Aachen engere Stangen (Kopf passt nicht durch) die senkrecht verlaufen.



Abbildung 21. keine mechanische Belastung, hier senkrechte Stangen-Aachen

Diese Belastungen werden durch die Wölbung des Schädelknochens nur auf eine kleine Fläche des Implantatgehäuses konzentriert (Punktbelastung). Diese Annahme deckt sich mit den Rissbildern (Abbildung 16 und 18) in dem defekten Deckeln. Diese Punktbelastung führt im ungünstigsten Fall zur Zerstörung des Deckels. Weiterhin wird der sehr dünne, umlaufende Klebspalt zwischen den Keramikober- und Unterteil stark beansprucht. Die Folge ist die Bildung von Rissen im Kleber und das Eindringen von Feuchte.

Fazit: Die Ergebnisse in Heidelberg, bestätigen die korrekte Funktion aller implantierten Telemetriekatheter nach der Implantation und nach einer Ver-

Betreff:
 Subject:

Schlussbericht iShunt

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

weildauer von 30 Tagen. Eine Aussage darüber hinaus, zum Langzeitverhalten lässt sich, durch die bei der Tierhaltung und dem für jede Messung erforderlichen Tiertransport auftretenden zerstörerischen mechanischen Kräfte nicht gewinnen. Schlüsse darüber können nur aus den, diese Einflüsse vermeidenden, Aachener Untersuchungen abgeleitet werden.

Aus diesem Grund wurde auf weitere Kontrollmessungen der noch verbleibenden 10 von 26 Kathetern, entsprechend dem ursprünglichen Studiendesign nach 8 und 12 Monaten, in Heidelberg verzichtet

Aachen

Die Kontrollmessung des bei der 1. Überprüfung "übersehenen" (nur wenig Zeit für eine Messung zur Verfügung - begrenzte Wirkdauer der Sedierung) Katheters 75371 wurde im Rahmen der tierärztlichen Kontrolle mit folgendem Ergebnis nachgeholt.

LOT Telemetriekatheter	Lage Implantat	Messwert mittlerer ICP	bisherige Applikationsdauer in Tagen
75371 NV-P-tel	Rechts	19 mmHg	105 Tage

Tabelle 2: Messwerte 75371 nach 105 Tagen

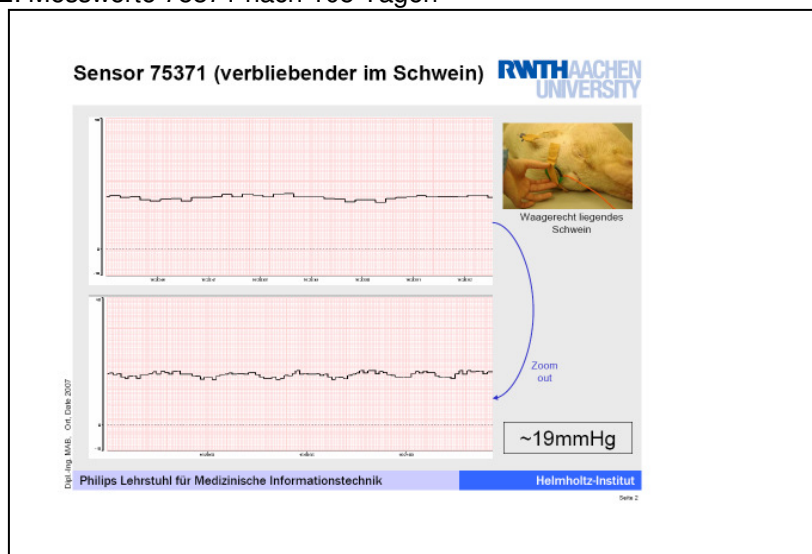


Abbildung 22. ICP Verlauf mit NV-P-tel, 75371 nach 105 Tagen im Schwein

Der leicht erhöhte ICP korreliert mit der beobachteten Entzündung des Tieres. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass eine Telemetrieinheit aus der Kopfhaut teilweise herausragt (nach Dr. Kiefer aseptische Nekrose-Ursache Applikation im pneumatisierten Gebiet-beim Schweinemodell nicht anders möglich). Der betroffene Telemetriekatheter NV-S-tel, 75307 wurde entfernt und uns zur technischen Analyse übergeben. Die durchgeführte Kontrolle zeigte die normale Funktion des Katheters. Die Nullpunktabweichung über der Implantationsdauer lag bei +0,42 mmHg/105 Tagen.

Eine Driftmessung des explantierten Telemetriekatheters im Wasserbad über 5 Tage zeigte eine maximale Abweichung von -1,1 mmHg und liegt damit in der Vorgabe der von < 2,8 mmHg/60h.

Eine weitere Kontrollmessung der Tiere nach max. 127 Tagen belegte die korrekte

Betreff:
 Subject:

Schlussbericht iShunt

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

Funktion der Implantate. Bei den 6 Schweinen erfolgte während einer Kurznarkose eine "ambulante" Kontrolle der Messfunktion der Implantate. Dazu wurde der ICPT-Verlauf jeweils für ca. 3 Minuten aufgezeichnet.

Es ergab sich im Detail folgendes Bild (Tabelle 3):

LOT Telemetriekatheter	Lage Implantat	Messwert mittlerer ICP	bisherige Applikationsdauer in Tagen
75307 NV-S-tel Tier: 4377	Mitte	technische in vitro Überprüfung, Vorgaben werden eingehalten	105 Tage
75371 NV-P-tel Tier:4377	Rechts	19,04±1,79 mmHg	127 Tage
75370 NV-S-tel Tier: 4380	Links	13,83±1,17 mmHg	106 Tage
75379 NV-P-tel Tier: 4380	Rechts	13,04±1,85 mmHg	106 Tage
75372 NV-S-tel Tier: 4378	Links	13,78±1,99 mmHg	106 Tage
75381 NV-P-tel Tier: 4378	Rechts	5,40±3,12 mmHg	106 Tage
73338 NV-S-tel Tier:4381	Links	21,96±1,74 mmHg	58 Tage
75310 NV-P-tel Tier:4381	Rechts	24,62±2,16 mmHg	58 Tage
75399 NV-P-tel Tier:4385	Links	24,77±10,08 mmHg	57 Tage
75308 NV-S-tel Tier:4385	Rechts	25,57±10,83 mmHg	57 Tage
75318 NV-S-tel Tier:4382	Links	12,05±2,23 mmHg	57 Tage
75315 NV-P-tel Tier:4382	Rechts	15,46±2,47 mmHg	57 Tage
Mittelwert:	Subdural	18,10 mmHg	81,5 Tage
	Paren-chymal	19,47 mmHg	85,2 Tage

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

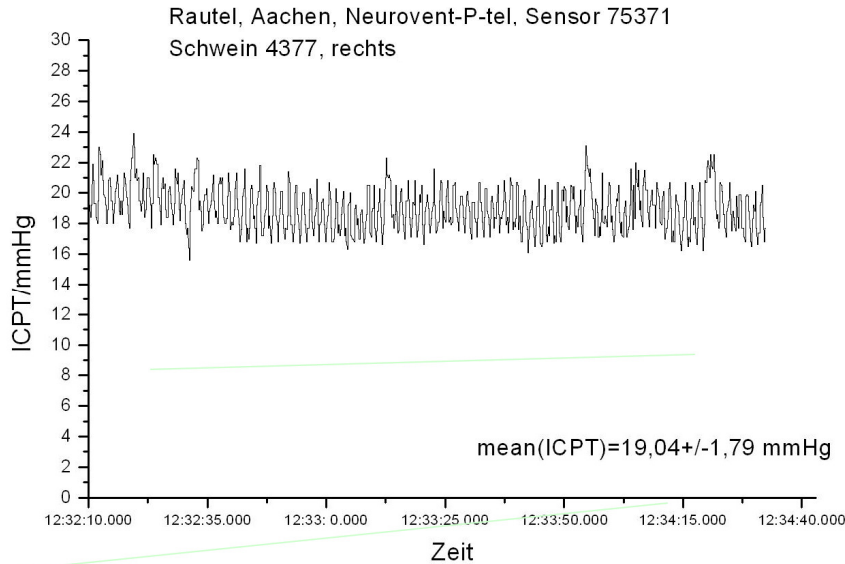


Abbildung 23: ICPT/Kontrollmessung nach 127 Tagen Implantationsdauer

Die Messwerte subdural und parenchymal weichen nur gering voneinander ab. Der mittlere Unterschied von 1,37 mmHg kann durch die leichte Seitenlage des Kopfes bei der Messung (der subdurale Sensor liegt oben) erklärt werden. Beim Vergleich der Messwerte der unterschiedlichen Platzierungsorte wurde das Tier 4378 ausgeklammert. Hier wird eine nicht ausreichend tiefe Platzierung des NV-P-tel vermutet (Schädeldicke gewachsen), so dass dessen ICPT-Werte deutlich geringer ausfallen. Die Implantation von weiteren 6 Telemetriekathetern an drei Tieren, als auch der Vergleich mit einem Referenzkatheter im OP erfolgte an 6 weiteren OP-Terminen.

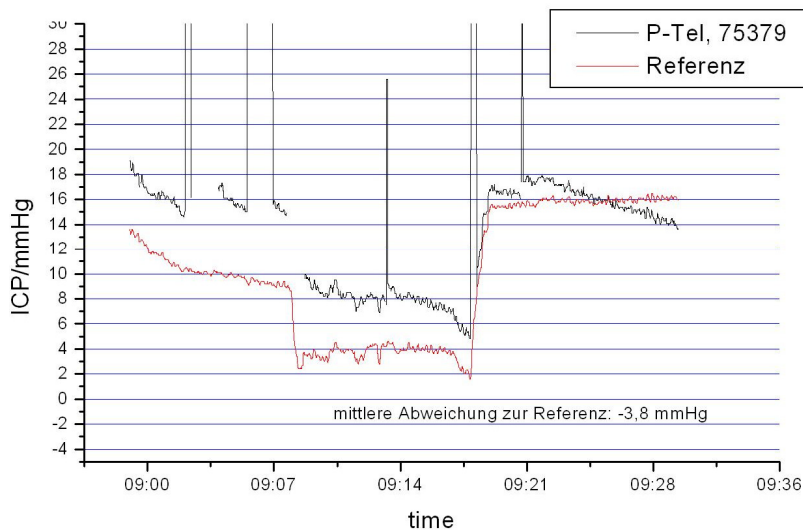


Abbildung 24: Beispiel-ICPT/Kontrollmessung nach 540 Tagen Implantationsdauer im Schwein

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
 Subject:

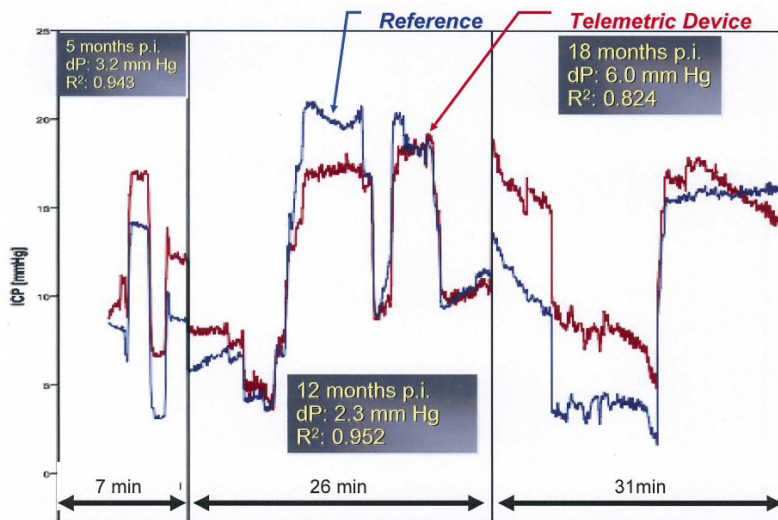
 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:


Abbildung 25: Vergleich der Kontrollmessungen mit wachsender Implantationsdauer-Nullpunktfehler bis ein Jahr stabil, danach Anstieg

Es ergibt sich folgendes Bild der Implantationsdauern:

Typ/LOT	Verweildauer
NV-S-tel/75371	168 d
NV-S-tel/75307	106 d
NV-S-tel/75372	326 d
NV-P-tel/75381	326 d
NV-S-tel/75370	364 d
NV-P-tel/75379	679 d
NV-S-tel/73338	274 d
NV-P-tel/75310	630 d
NV-P-tel/75399	630 d
NV-P-tel/75399	629 d
NV-S-tel/75308	629 d
NV-P-tel/75315	572 d
NV-S-tel/75309	532 d
NV-P-tel/70993	532 d
NV-P-tel/70992	170 d
NV-S-tel/75340	259 d
NV-S-tel/75337	531 d
NV-S-tel/75359	531 d
Mittelwert der 18 Katheter	438+/- 188d

Tabelle 4: Applikationsdauer Telemetrie Katheter

Die kürzeste Verweildauer war 106 Tage (Sensor durch Erkrankung des Tieres (Stirnhöhlenvereiterung) herausgefallen), die längste 679 Tage. Die ursprüngliche Zielstellung von 240 Tagen mittlere Implantationszeit (6 x 4 Mo + 6 x 8 Mo + 6 x 12 Mo = 144 Monate/18 Katheter) konnte somit deutlich überschritten werden. Die Vergleichsmessungen belegen nach Aussage der Studienärzte akzeptable Driften in einem Implantationszeitraum von einem Jahr. Die mittlere Verweildauer im Tier liegt mit 438 Tagen über der human angestrebten maximalen Implantationsdauer

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

von einem Jahr. Für ein implantierbares iShuntsystem ist aber der Zeitraum von einem Jahr noch zu gering.

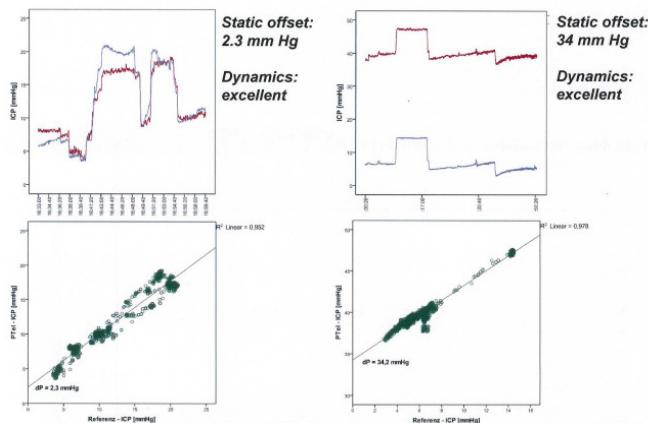


Abbildung. 26: Vergleich statischer und dynamischer ICP nach 18 Monaten

Über den Zeitraum von einem Jahr hinaus zeigen einige Katheter deutlich größere Abweichungen des Nullpunktwertes, die Amplitude bei Druckänderung bleibt jedoch auch in diesen Fällen sehr gut mit der Referenz vergleichbar (rechte Hälfte der Abbildung 26). Damit eröffnet sich die Möglichkeit die Hirnamplitude zur Beurteilung bei möglichen Langzeitimplantationen heranzuziehen. Die im Zeitraum von 18 Monaten auftretenden Ablagerungen auf der Sensormembran sind erfreulicher Weise so gering, dass dieses Vorgehen möglich wird. Auch die wichtige Beurteilung von Veränderungen der Stufenhöhe bei Verstellung der Ventildrücke von Shunt Ventilen bleibt damit möglich. Die Abbildung 27 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der Telemetrie Katheter in der Tierstudie in Aachen. Alle Katheter der Ausführung NV-P-tel (parenchymal) haben die Applikation ohne Ausfälle überstanden.

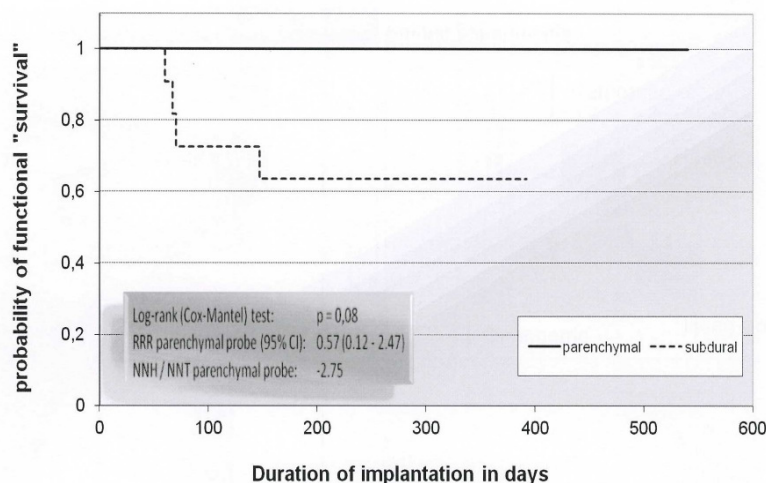


Abbildung. 27: Überlebenswahrscheinlichkeit Telemetrikatheter

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
 Subject:

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

Die Ausfälle der NV-S-tel gliedern sich in folgende Fehlerbilder:

NV-S-tel/75307	Sensor herausgenommen (Infektion)	nach 106 d	Kanal führt zur Pneumatisierung: Schweinemodell sub-optimal
NV-S-tel/75372	dito	nach 326 d	dito
NV-S-tel/75340	dito	nach 259 d	Dito
NV-S-tel/75371	Katheterschlauch	nach 168 d	Schädigung im OP
NV-S-tel/75370	dito	nach 364 d	Dito
NV-S-tel/75307	Katheterschlauch	nach 274 d	Knick-da parenchymal und nicht subdural platziert.

Tabelle 5: Fehlerbilder

Die aufgetretenen Schadensbilder sind bei der humanen Applikation nicht zu erwarten (es wird keine Pneumatisierung, keine Vergleichsmessung bei der entlang des Katheterschlauches des liegenden Telemetriekatheters ein Kanal gestanzt werden muss und der subdurale Katheter wird auch wirklich subdural platziert werden).

In zwei Fällen kam es bei der Kontrollmessung zunächst nicht zu einer Signalgewinnung. Ursache dafür war eine Überlappung der beiden Telemetriekatheter Sendespulen, nach operativer Korrektur war die regelrechte Messung wieder möglich.

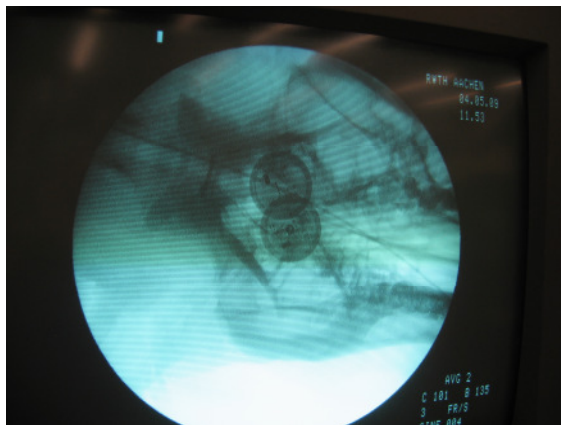


Abbildung. 28: Überlappung zweier Telemetriekatheter

Auch dieses Fehlerbild wird bei der humanen Applikation nicht auftreten, da hier nur ein Sensor pro Patient implantiert wird. Sollten dennoch zwei Sensoren platziert werden, so gestattet die Platzierung in getrennten Hemisphären einen ausreichenden Abstand der beiden Katheter. Die finale Überprüfung der explantierten Telemetriekatheter ergab folgendes Bild.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
 Subject:

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

Finale Laborüberprüfung nach Explantation der Sonden:

Typ/LOT	Implantationsdauer in Tagen	Kalibrierdaten	Nullpunkt 37°C (mmHg) Bewertung: < 3 mmHg	60h Drift (mmHg) Bewertung: < 2,8 mmHg	Bemerkungen
NV-S-tel/75371	168	i.o.	Katheterschlauch im OP geschädigt	Katheterschlauch im OP geschädigt	Schaden wurde durch die OP gesetzt-bei Lage der Vergleichssonde
NV-S-tel/75307	106	i.o.	1,7 mmHg i.o.	2,4 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75372	326	i.o.	1,8 mmHg i.o.	2,0 mmHg i.o.	-
NV-P-tel/75381	326	i.o.	2,2 mmHg i.o.	2,2 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75370	364		Katheterschlauch durch falsche Platzierung geschädigt	Katheterschlauch im OP geschädigt	Schaden durch falsche Platzierung-Schlauch abgeknickt Ursache: viel dickere Schädeldecke
NV-P-tel/75379	679	i.o.	3,2 mmHg n.i.o.	2,1 mmHg i.o.	Nullpunkt leicht erhöht
NV-S-tel/73338	274	i.o.	1,1 mmHg i.o.	1,7 mmHg i.o.	-
NV-P-tel/75310	630	i.o.	-4,1 mmHg n.i.o.	1,9 mmHg i.o.	Nullpunkt erhöht
NV-P-tel/75399	630	i.o.	-4,3 mmHg n.i.o.	2,3 mmHg i.o.	Nullpunkt erhöht
NV-P-tel/75399	629	i.o.	2,7 mmHg i.o.	2,1 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75308	629	i.o.	-4,6 mmHg n.i.o.	2,6 mmHg i.o.	Nullpunkt erhöht
NV-P-tel/75315	572	i.o.	2,4 mmHg i.o.	2,1 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75309	532	i.o.	2,7 mmHg i.o.	1,7 mmHg i.o.	-
NV-P-tel/70993	532	i.o.	- 2,3 mmHg i.o.	1,5 mmHg i.o.	-
NV-P-tel/70992	170	i.o.	1,1 mmHg i.o.	1,3 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75340	259	i.o.	0,7 mmHg i.o.	1,4 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75337	531	i.o.	2,3 mmHg i.o.	2,0 mmHg i.o.	-
NV-S-tel/75359	531	i.o.	2,6 mmHg i.o.	2,4 mmHg i.o.	-
Mittelwert der 18 Katheter	438+/- 188	i.o.	2,48 mmHg	1,98 mmHg	Bis zu 572 Tagen werden alle Werte in der Labor-nachprüfung eingehalten, danach in 3 von 4 Fällen Überschreitung des Nullwertes

Tabelle 6: Finale Prüfung

Fazit: mechanische Defekte wie in Heidelberg traten bei den tierexperimentellen Überprüfungen der Telemetriekatheter in Aachen nicht auf. Die Funktionsfähigkeit der implantierten Katheter über 18 Monate konnte belegt werden. Die Nullpunktdrift

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

über 1 Jahr ist akzeptabel. Der dynamische Anteil des ICP ist auch darüber hinaus zur Auswertung und Beurteilung der Patientensituation geeignet (1,5 Jahre): Der Kathetertyp NV-S-tel ist kritisch zu sehen wenn dieser im Parenchym (Knickstelle im Katheterschlauch) platziert wird. Hier ist auf eine Typgerechte Platzierung zu achten. Bei diesem Kathetertyp kann es auch zum Anwachsen des Messkopfes am Knochen kommen. Aus dieser Sicht ist die Ausführung NV-P-tel, entgegen der ursprünglichen Annahme, für mögliche Langzeitimplantationen zu bevorzugen.

6.1.4 Histopathologische Untersuchungen der explantierten Schweinehirne nach dem Langzeitierversuch in Aachen

Die 9 Schweinehirne wurden nach Abschluss der Messreihen entnommen und der histopathologischen Aufarbeitung zugeführt.

Es wurden eventuelle Fremdkörperreaktionen auf das Implantatmaterial sowie Gewebeveränderungen des Gehirns und des angrenzenden Knochens untersucht.

Zusammenfassung der makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen:

Leichte gliomesenchymale Vernarbungen mit umgebender Siderose im Bereich der Katheter (alle P-Tel und 7/9 S-Tel. Chronisch granulomatöse Meningoenzephalitiden unklarer Genese (4/9 S-Tel), kein Anhalt für Osteoinduktivität des Gehäuses, kein Anhalt für Fremdkörperreaktionen (Gehäuse & Katheter).

Die Ergebnisse im Detail:

Zur histopathologischen Aufarbeitung:

FFPE – Präparate (formalin-fixed & paraffin-embedded) 3µ slides

Standardfärbungen:

H&E	Differenzierung Zellen & Bindegewebe
Giemsa	Zelldifferenzierung (Erys, Lymphos, Baks...)
EvG	Differenzierung BG (kollagen vs elastisch)
Berliner Blau	Eisennachweis (Blutungen!)

Immunhistochemie (fluoreszenzmark. monoklon. AK):

CD3+	Nachweis von T-Lymphozyten (Entzündungen!)
GFAP	Darstellung von Astrozyten (Astroglia)
NF	Differenzierung Glia & Neurone

Abklärung der **Ursachen für die Knochenkäppchen** über dem Implantat (siehe auch Abbildung 15 und 29)



Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Abbildung 29 : typische Bild nach Hautöffnung-Ursache OSTEOINDUKTIVITÄT des Keramikmaterials?

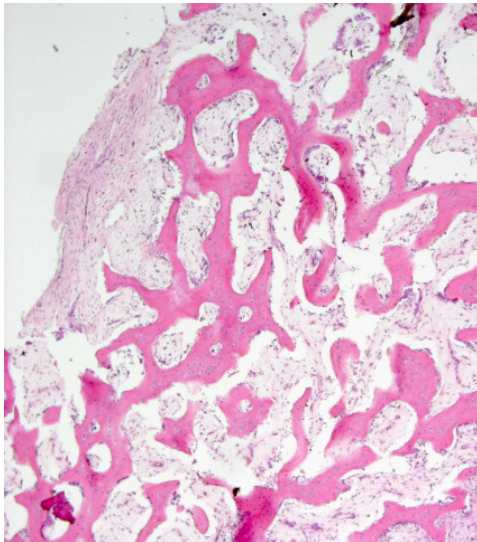


Abbildung 30: Gewebehistologie nach Langzeitkatheterapplikation

Histologie:

- 1) Teils lamellärer Knochen, teils Geflechtknochen
Zeichen für (rez.) Frakturen und entsprechende Knochenheilung
- 2) Unterliegend Weichgewebe mit Hämatomen unterschiedlichen Alters
→ Zeichen für rezidiv. Traumata

Fazit: KEINE HINWEISE AUF OSTEOINDUKTIVITÄT DER KERAMIK, die Knochenköpchen haben ihre **Ursache in Rankämpfen** der Tiere.

makroskopische Befunde

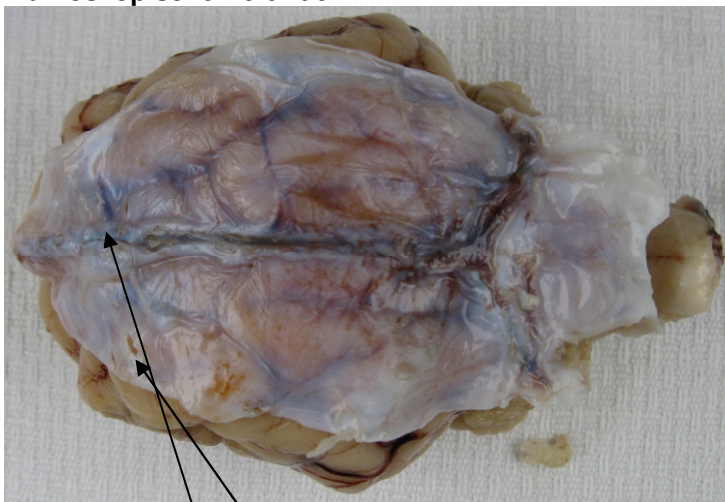


Abbildung 31: Kathetereintrittsstellen

Identifizierung der Eintrittsstellen der Sonden- milde („übliche“) Duradefekte

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

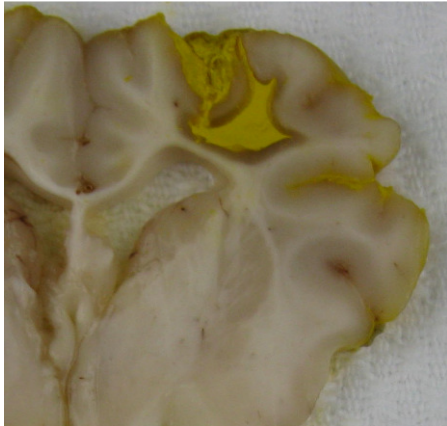


Abbildung 32: Parenchymdefekt im Bereich des Telemetriekatheters

Parenchymdefekt (Nekrose) relevanten Ausmaßes bei S-Tel 3/9 und P-Tel 1/7. Die Ursache ist der ungünstige Implantationswinkel. Durch die sehr dicken Stirnhöhlen, selbst wenn man schräg bohrt, kann die subdurale Sonde nur sehr schwer zu 100% parallel zur Hirnoberfläche platziert werden. Aufgrund des durch die Elastizität des Katheterschlauches entstehenden chronischen Druckes auf den Kortex entstehen Nekrosen. Dieser Effekt wird human so nicht auftreten, da eine ganz andere Anatomie vorliegt.

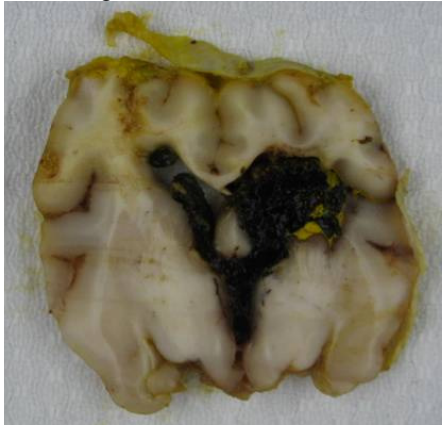


Abbildung 33: Einblutung durch Referenzkatheter

Eine Einblutung erfolgt durch die mehrfache Implantation des Referenzkatheters (Erzeugung einer intraventrikulären Blutung durch Referenz-Messsonde bei einem Tier). Dies ist eine mögliche Komplikation der Kathetertechnik und stellt kein zusätzliches Risiko verursacht durch die Telemetrie Katheter dar.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Gewebeveränderungen im Bereich der Katheter

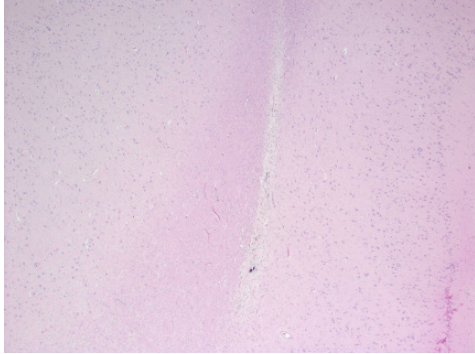


Abbildung 34: Stichkanal

Die H&E, der Stichkanäles ergab leichtgradige gliomesenchymale narbige Veränderungen im Bereich der Katheter (Sondenkanal) bei 7/7 P-Tel-Sonden und bei 7/9 S-Tel-Sonden. Bei 7 S-Tel-Sonden whs. initiale „Fehlimplantation“ ins Parenchym. Bei 2 S-Tel-Sonden keine Hirnparenchym-Veränderungen (hier regelrechte subdurale Lage).

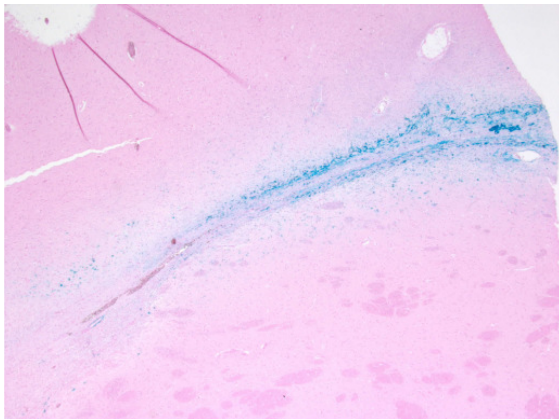


Abbildung 35: Sondenkanal mit Berliner Blau angefärbt

Zum Nachweis von Mikroblutungen im Stichkanal wurde dieser mit Berliner Blau angefärbt. Damit soll ein Nachweis von Fe³⁺ in Siderophagen erfolgen.

Fazit: Mäßige Siderose als Zeichen von (rezidiven?) Mikroblutungen

Als Ursache für diese Mikroblutungen kommt das initiale Implantationstrauma und die chronische Irritation durch Pulsationen, Atmung und Bewegung des Hirngewebes in Frage. Der histologische Befund zeigt gliomesenchymale Vernarbungen mit umgebender Siderose im Bereich der Sondenkanäle. Das Ausmaß ist mit Schädigungen die bei stereotaktischen, neurochirurgischen Eingriffen entstehen vergleichbar.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Untersuchung auf **Entzündungsreaktionen**

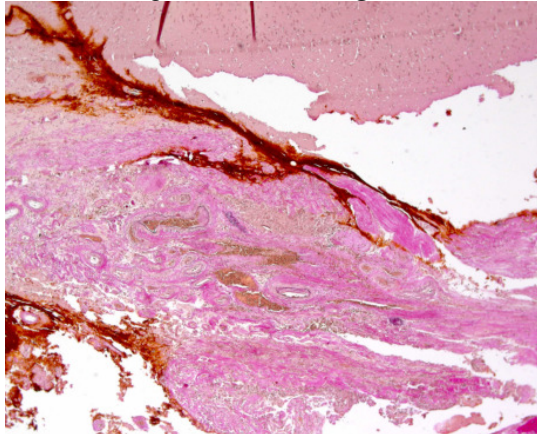


Abbildung 36: EVG

Chronische Veränderungen im Bereich der Dura mater bei 4/9 S-tel Sonden. Es zeigt sich eine adhäsive Verdickung der Dura, Epitheloidzellen mit Randwall aus Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten. Diese sog. Granulome sind ein Zeichen einer chronisch granulomatösen Entzündungsreaktion.

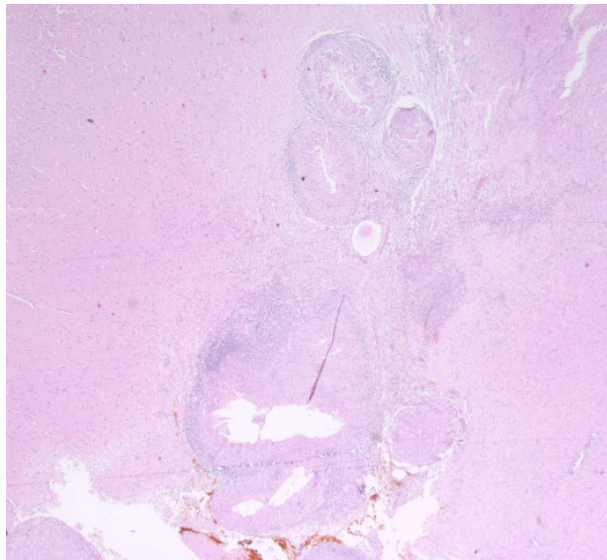


Abbildung 37:H&E

In 4/9 Fällen (S-Tel) Ausdehnung der leptomeningealen Reaktion auf angrenzendes Parenchym, in 2/9 Fällen (S-tel) Dissemination der Granulome (intraventrikulär). Innerhalb der meisten Granulome sind optisch leere Hohlräume (keine Fremdkörper, Bak's...). Vereinzelt tritt Fremdmaterial (z.B. Kalkfragmente) innerhalb der Granulome auf.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

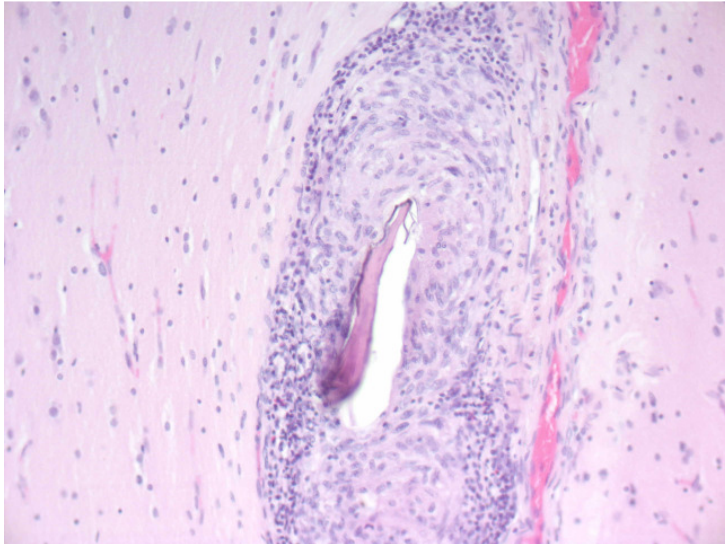


Abbildung 38: Granulom mit Kalkfragment

Als Besonderheit wurde festgestellt, dass diese Granulome nur bei den S-tel Sonden auftraten.

Vermutungen zur Ursache:

iatrogene Fistelbildung zu paranasalen Sinus → infektiöse Genese?
Initiierung oder Aggravation durch rezidivierende Traumata ?

Histologischer Befund: Leptomeningeale sowie parenchymatöse chronisch granulomatöse Entzündungsreaktion (chronisch granulomatöse Meningoenzephalitiden). Die Ursache ist unklar weitere 16S-rRNA (bakterielle Genese) der Gewebeschnitte soll eine Klärung bringen.

Es wird vom Ärzteteam vermutet, dass die Ursache für diese Beobachtung an den Versuchstieren selbst liegt. Die großen un-sterilen Stirnhöhlen direkt über dem Gehirn, durch welche ja gebohrt werden muss sind die Infektionsquelle die zu den Parenchymläsionen und Meningitiden führt.

Fazit: Die gefundenen Komplikationen sollten aus der Sicht der Ärzte nicht unbeachtet bleiben, sind in dieser Form mit Sicherheit nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragbar. Beim N-P-tel bestehen keine histopathologische Einschränkungen.

6.1.5 Humane Applikation der Telemetriekatheter

Die mittlere Verweildauer im Tier liegt weit über der bis dato maximal zugelassenen humanen Anwendungszeit von 29 Tagen. Auf dieser Datenbasis wurden an 6 neurochirurgischen Kliniken die Telemetrie Katheter human appliziert. Auch wenn die im Rahmen der Zertifizierung erlaubte, Implantationsdauer von 29 Tagen nicht überschritten werden sollte, erfolgte in einer Vielzahl der Fälle auf ausdrücklichen Wunsch der Patienten, respektive deren gesetzlicher Vertreter und mit Zustimmung des behandelnden Arztes, eine Explantation zu einem späteren Zeitpunkt. Dabei liegt für 8 Patienten die Implantationsdauer bei 111 – 591 Tagen.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Auch wenn im Rahmen der Zertifizierung die Anwendung für Kinder unter 6 Jahren nicht zulässig ist, erfolgte für 6 Kinder mit einem Alter unter 6 Jahren eine Implantation. Auch dies geschah auf ausdrücklichen Wunsch der gesetzlichen Vertreter und mit Zustimmung des behandelnden Arztes.



Abbildung 39: Anwendung des telemetrischen Hirndruckmesung bei einem 3-jährigem Kind in häuslicher Umgebung

49 Stück human eingesetzten telemetrischen ICP-Katheter wurden nach dem klinischen Einsatz einer labortechnischen Nachkontrolle unterzogen. Es konnte gezeigt werden, dass die technischen Parameter von den explantierten Telemetriekathetern auch nach dem klinischen Einsatz eingehalten wurden. Somit kam es innerhalb der klinischen Applikation zu keiner Schädigung der Telemetriekatheter. Die Abweichung des Nullpunktwertes lag auch nach einer humanen Implantationszeit von maximal 632 Tagen bei maximal 2,8 mmHg. Dieser Wert ist wichtig, da der mit dem iShunt zu regelnde Hirndruck etwa im Bereich 10 mmHg liegt und nicht durch Eigenfehler der Sensoren in gleicher Größenordnung verfälscht werden sollte. **Damit wurde gezeigt, dass dieses telemetrische Hirndrucksystem über diesen Zeitraum von 632 Tagen prinzipiell für die Steuerung des intelligenten Hirnwasserventils geeignet ist.**

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

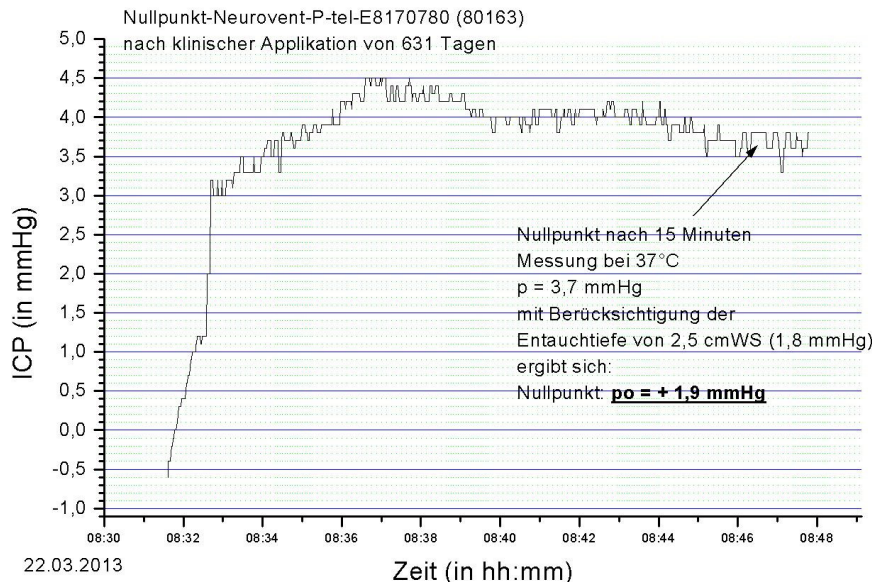


Abbildung 40: Nullpunktwert des ICP nach 632 Tagen Applikationszeit

Bei den Untersuchungen zur Bestimmung des Nullpunktes und der 60 Stunden Drift zeigten lediglich zwei der 49 Explantate keine völlige Übereinstimmung mit den vorgegebenen Grenzen. Für ein Explantat (193 Tage) zeigte sich eine geringfügige Überschreitung der Langzeitdrift. Nach Dr. Aschoff wird für die klinische Routine eine Drift von ± 4 mmHg akzeptiert. Die Vorgaben zur Bestimmung der aktuellen Leistungsfähigkeit nach Explantation liegen mit < 2.8 mmHg innerhalb dieser Grenze. Die gemessenen Abweichungen der oben genannten Explantate liegen bei 2.8 und 2.9 mmHg und somit innerhalb der zur klinischen Routine geforderten Grenzen.

Eine mögliche Erklärung ist ein nicht völlig entfernbare Biofilm, der nach Eintrocknen das Messverhalten beeinflusst hat. Bei einem weiteren Explantat zeigte sich ebenfalls eine geringfügige Überschreitung der 60 Stunden Drift. Eine Ursache hierfür könnte eine Beschädigung Chipaufhängung sein, verursacht durch ein versehentliches Greifen des Messkopfes mit einer Pinzette.

Auf Basis der erarbeiteten Faktenlage konnte in Abstimmung mit der benannten Stelle die human maximal zugelassene Anwendungsdauer auf **3 Monate** erhöht werden.

Die bisher veröffentlichten Fallberichte zeigen, dass das neue Telemetrie-System sicher und wirksam den intrakraniellen Druck in der Langzeitbeobachtung zu messen vermag, auch im ambulanten Bereich. Für die Patienten war das System einfach zu handhaben, gleichzeitig wurden verlässliche Messwerte auch über viele Wochen ermittelt.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

6.1.6 Validierung neuer Siganal ASIC

Zur Generierung des digitalen Druck- und Temperaturwertes wird ein ASIC eingesetzt. Dieser misst die Signalspannung des Absolutdrucksensorchips und wandelt dies in einen Digitalwert um. Bei der Messung und Signalwandlung kommt es systembedingt zu einem kleinen Rauschanteil im gewonnenen Messsignal. Um das Signalrauschen weiter zu reduzieren und die Auflösung der Temperaturmessung zu verbessern wurde ein neuer ASIC entwickelt. Die Eignung dieses ASIC's für die Anwendung im implantierbaren Drucksensor wurde validiert. Dabei konnte die Zuverlässigkeit über einem Zeitraum von 10 Jahren, im Rahmen von beschleunigten Alterungstestungen, belegt werden. Wie die Versuche zeigten, ist die Zuverlässigkeit der im ASIC abgelegten Kalibrierdaten der Sensoren über diesen Zeitraum gegeben, es kam innerhalb der simulierten Alterung zu keinem Datenverlust. Wichtig für die Messeigenschaften des ASIC's ist dessen Genauigkeit mit dem er die Messwerte ermittelt. Zur Überprüfung wurden definierte Druckwerte im Bereich von 0 bis 200mmHg auf den Telemetrikatheter aufgebracht und der vom Messsystem angezeigte Druckwert damit verglichen. Die Genauigkeit des Druckwertes +/- 2,0 mmHg im Bereich 0 bis 200 mmHg ist gegeben.

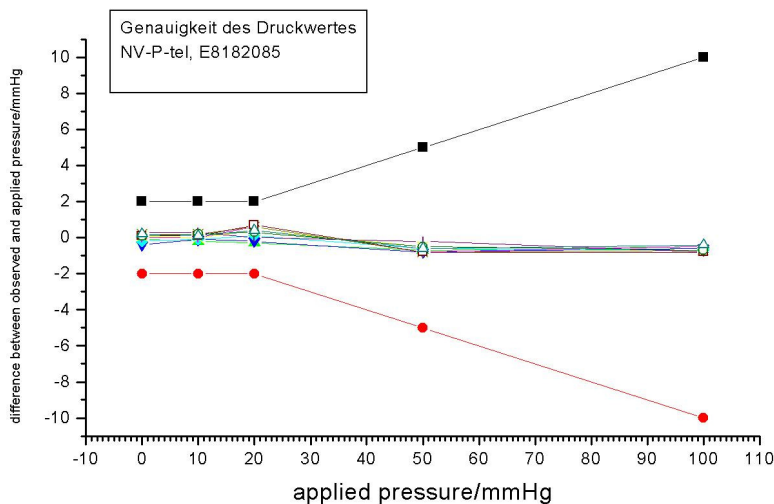


Abbildung 41: Genauigkeit nach ASTM NS 28, telemetrische Druckmessung mit neuem ASIC

Die interne Auflösung für die Druckwerte liegt bei 0,01 mmHg und ist damit besser als die von den Anwendern erhobene Forderung von +/- 0,25 mmHg. Dito bei der Temperatur. Hier liegt die Auflösung mit dem neuen ASIC bei 0,01 °C und damit besser als die für klinische Anforderungen notwendigen 0,1 °C entsprechend ASTM 1112.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

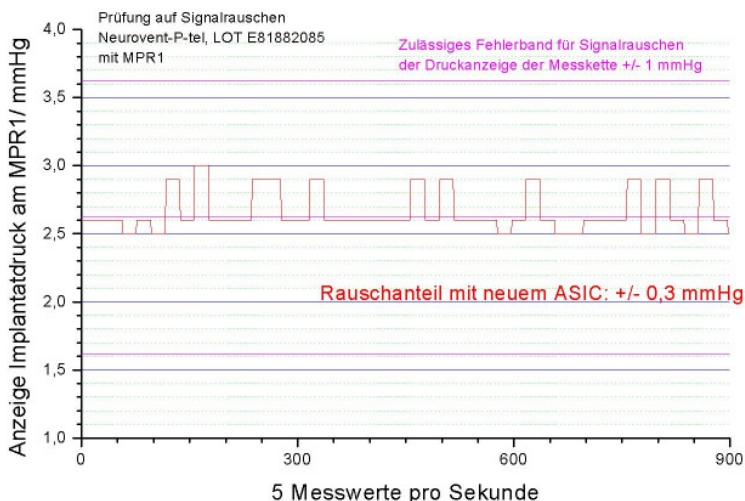


Abbildung 42: Signalrauschen mit neuem ASIC

Das gemessene Signalrauschen liegt bei +/- 0,3 mmHg und erfüllt damit die Voraussetzung für den Einbau als Signalgeber im iShunt Ventil. Die kleinsten Hirndruckwellen, die zur Bewertung der Wirksamkeit des Shuntsystems herangezogen werden, liegen etwa dem Faktor 10 über diesen Wert und sind somit klar aus dem Rauschen herauszulösen.

6.1.7 Optimierung keramisches Sensorgehäuse

Das in der ersten Projektphase eingesetzte keramische Gehäuse zur Aufnahme des Absolutdrucksensorchips zeigt rechtwinklige Kanten. Diese Kanten können bei längeren Einsätzen zur Ausbildung von Mikrorissen führen. Deshalb wurde das Design der Chipaufnahme optimiert. Durch Vermeidung dieser Kanten soll diese Gefahr der Rissbildung vermieden werden.

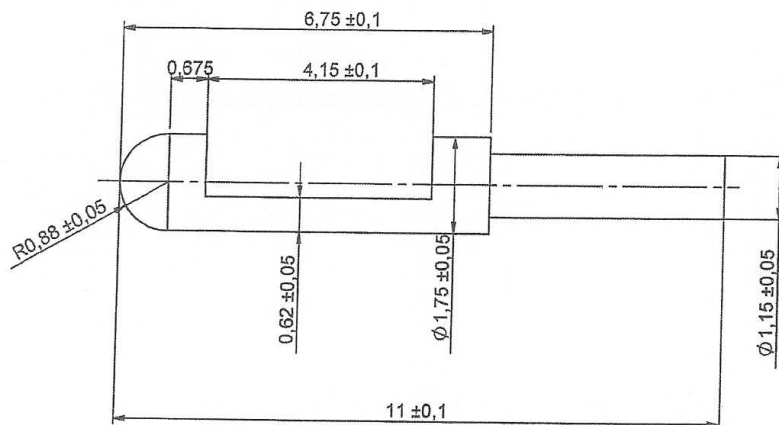


Abbildung 43: Alte (bisherige Version) des Chipgehäuses mit scharfen Übergängen

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

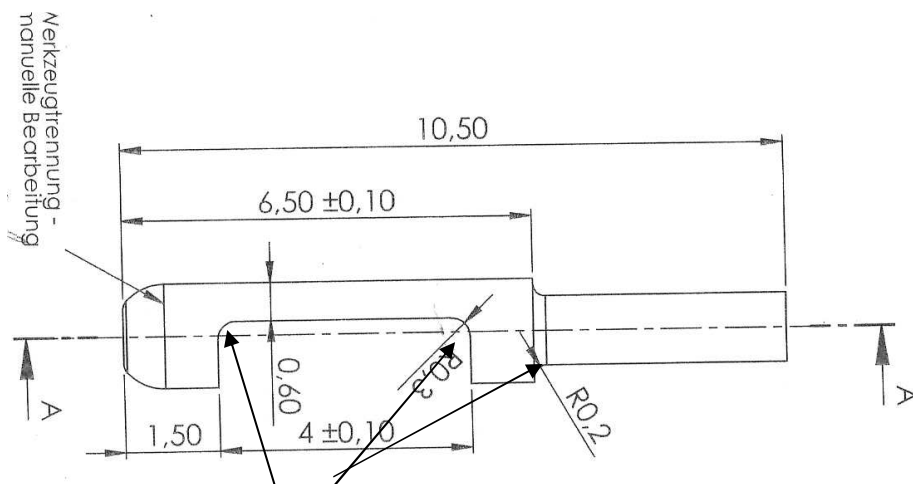


Abbildung 44: neue Version mit gerundeten Übergängen

Um das Implantationstrauma (Gewebeschädigung bei der Implantation im Stichkanal) zu reduzieren wird zusätzlich Formung an der Spitze des Gehäuses eine atraumatische Spitze „Soft-Tip“ ausgebildet.

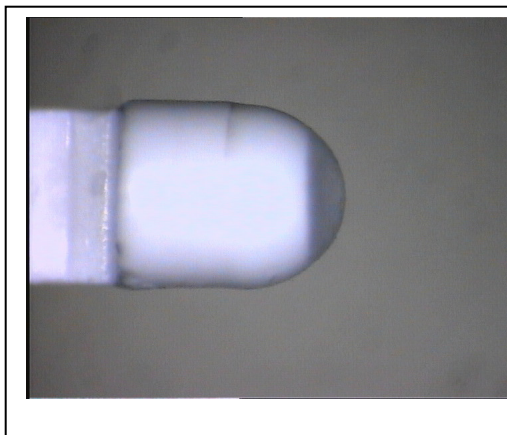


Abbildung 45: Soft-Tip durch Silikonkuppe an der Spitze des Keramikgehäuses

Auch die Irritationen des Hirngewebes (bei Patientenbewegung) in der Umgebung der Sondenspitze können durch die weiche Spitze klein gehalten werden. Das Risiko des Verbleibens von großen Bruchstücken des Keramikgehäuses mit scharfen Kanten wird auf das Restrisiko des Verbleibens der kleinen Silikonkuppe (weich) zurückgeführt. In der Neurochirurgie werden alte Silikonkatheter (von Shuntsystemen) nicht entfernt und verbleiben dauerhaft im Körper, so dass durch den Verbleib der kleinen Kuppe ein bereits in der Praxis akzeptiertes Restrisiko verbleibt. Das Hirngewebe ist sehr weich, so dass eine Ablösung der Silikonkuppe sehr unwahrscheinlich ist. Eine Ablösung der aus gleichem Silikon gleichfalls auf dem keramischen Gehäuse hergestellten Chipabdeckung trat bisher weder bei den konventionellen Hirndruckkathetern, noch bei den Telemetriekathetern auf.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
 Subject:

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

Die Zuverlässigkeit des neuen Gehäusedesign gegen Bruch und die ausreichende Haftfestigkeit der Silikonkuppe konnte durch entsprechende Labormessungen nach Langzeitalterungen belegt werden (Widerstand gegen seitliche Scherkräfte).

6.1.8 Testungen am Patienten in häuslicher Umgebung

Die Anwendung des iShunt in häuslicher Umgebung stellt eine wesentliche Anforderung an dieses System dar. Da für die häusliche Umgebung keine Zulassung vorliegt (nur klinische Verwendung) konnten erste Erfahrungen mit Patienten gewonnen werden, die diese Art der Anwendung auf eigenen Wunsch durchgeführt haben. In dem Praxistest zeigte sich die stabile Funktion des implantierten Systems auch im häuslichen Umfeld. Bei den externen Komponenten sind für die häusliche Umgebung zukünftig Optimierungen erforderlich (häufiger Ausfall der Steckverbindungen, Gerät schwer und zu groß...) die aber primär nicht funktionsrelevant sind (ergometrische Anforderungen). Es konnten eine Vielzahl von interessanten Druckepisoden aufgezeichnet werden, die für die Generierung der Steuerungs-Algorithmen des intelligenten Ventils sehr wichtig sind.

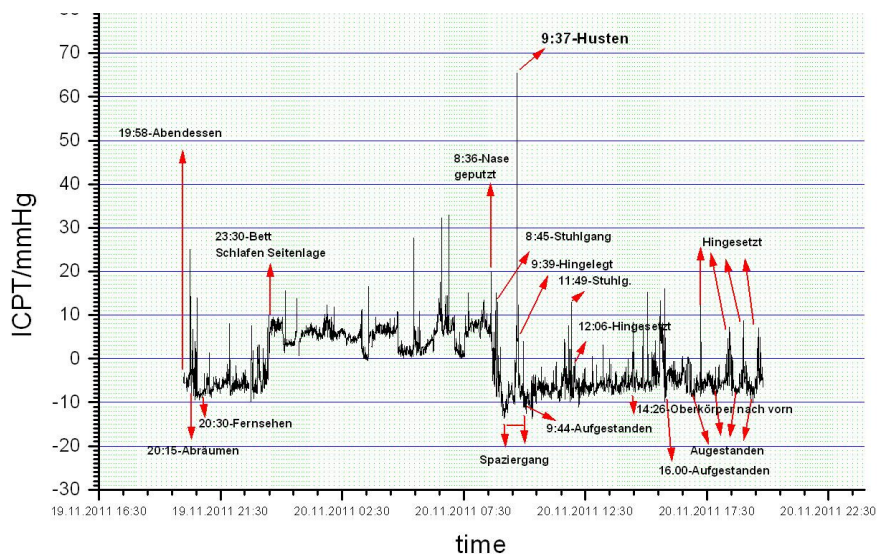


Abbildung 46: Hirndruckverlauf bei Tätigkeiten des Alltages, gemessen mit dem telemetrischen Drucksensor (iShunt)

Um die Möglichkeit der Detektion der Veränderungen des Hirndruckes durch das telemetrische Hirndruckmesssystem zu belegen, wurde der Hirndruck bei veränderter Ventilstellung (Basisfunktion des iShunt) gemessen.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

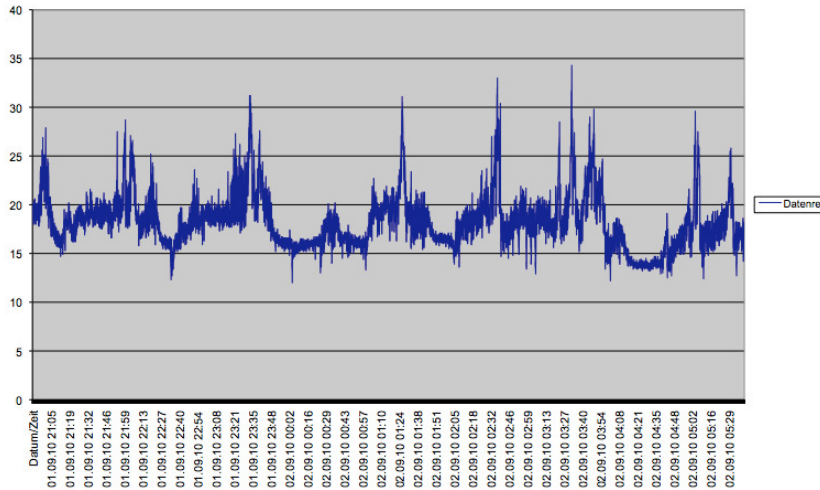


Abbildung 47: Hirndruck beim geschlossenen Ventil: 18,2 mmHg

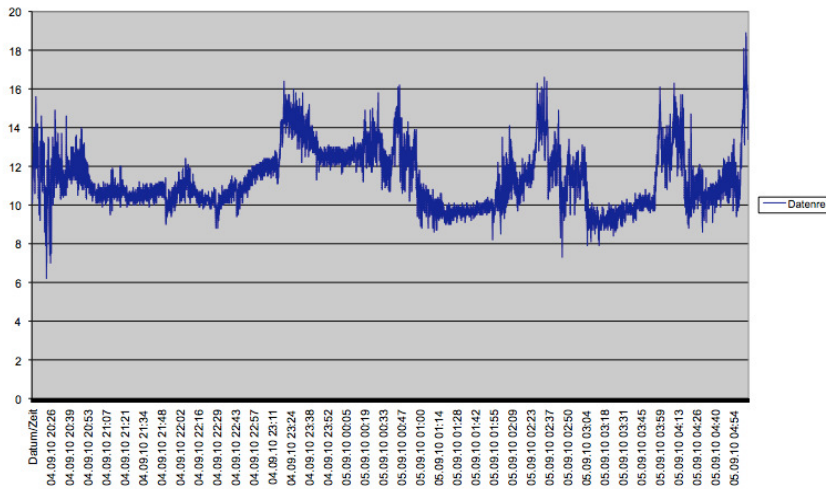


Abbildung 48: Hirndruck beim geöffneten Ventil: 11,7 mmHg

Um diese Messung zu ermöglichen erfolgte die Implantation des Telemtriesystems parallel zum Shuntsystem mit integriertem Ablassventil.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

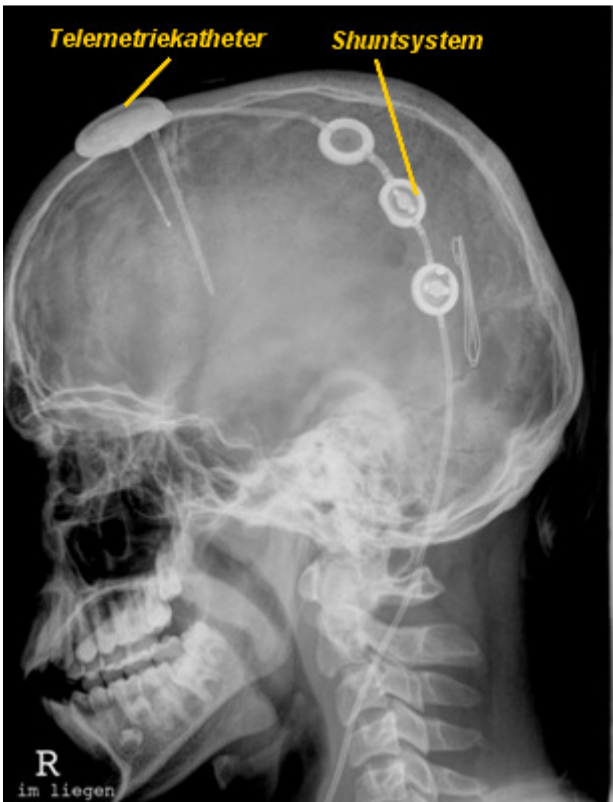


Abbildung 49: ICP-Telemetriesystem und Shuntsystem

Der Hirndruck konnte durch definiertes Einstellen des Shuntventils von 18,2 mmHg auf 11,7 mmHg gesenkt werden. Damit wurde die prinzipielle Eignung des Telemetriekatheters zur Überwachung der Ventilstellung des Shuntsystems belegt.

6.1.9 MRI-Prüfungen

Bei der angestrebten längeren Implantationsdauer des iShuntsystems ist von mehreren Bildgebungen in diesem Zeitraum auszugehen. Um die Strahlenbelastung der Patienten klein zu halten, kommen dabei vermehrt MRI-Scanner zum Einsatz. Somit ist die Möglichkeit, die Patienten bei implantierten System in diese Kernspintomografen einbringen zu können, eine wichtige, zu erfüllende Eigenschaft des intelligenten Ventils. Kritisch sind metallische Komponenten zu sehen, da diese durch die Wechselwirkung mit dem RF-Feldes des MRI-Scanners zu Erwärmungen des Bauteils führen können. Die Wechselwirkung mit dem geschalteten Gradientenfeld führt zur Induktion von el. Spannungen und zur möglichen Vibration des Implantates. Darüber hinaus kann die Wechselwirkung mit dem Magnetfeld zur Verschiebung und Drehung des Implantates führen. Ursache für die Ortsveränderung stellen sowohl statisch als auch dynamisch magnetisch induzierte Kräfte dar. Zusätzlich führen metallische Komponenten durch die Deformation des magnetischen Feldes zu Bildstörungen (Suszeptibilitätsartefakte). Als kritische Baugruppe im Sinne dieser Gefahrenquellen werden die Baugruppen der telemetrischen Druckmessung eingestuft. Die übrigen Komponenten aus nichtleitenden Kunststoffen sind als MR safe einzustufen. Als worst case Ausführung für die durchgeführten MRI Untersuchungen wurde ein Katheter zusammengestellt, der neben der Druckmessung auch die Temperaturmessung und die Bestimmung des

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
 Subject:

 Erledigung übernimmt / bis:
 Action by:

Sauerstoffpartialdruckes zulässt. Damit soll das multimodale Monitoring, das das zukünftige iShunt System besitzen soll nachgebildet werden. Die Messkopfabmessung (5F), der eingesetzte PUR-Katheterschlauch, der Druckchip, das Drahtsystem, die Montagetechnologie und die gewählte Eindringtiefe ins Hirngewebe entsprechen dabei dem im iShunt zur Anwendung kommenden Bauteilkomponenten. Die Prüfung wurden entsprechend der relevanten Normen für Feldstärken von 1,5 T und 3,0 T durchgeführt:

Induced Displacement Force, ASTM F 2052-06e1

Induced Torque, ASTM F 2213-06

Induced Heating, ASTM F 2182-11a

Image Artifacts, ASTM F 2119-07

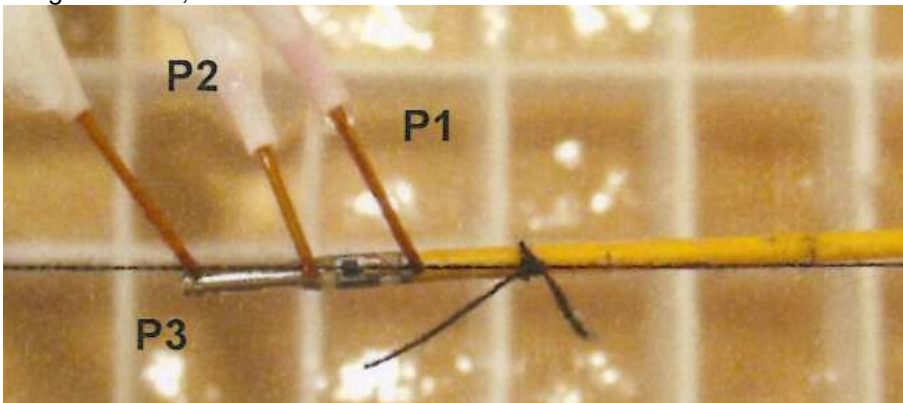


Abbildung 50: Lage der Temperatursonden während der Messung nach Norm ASTM F 2182-11a

Die Prüfungen wurden positive durchlaufen, die maximale Erwärmung beträgt bei einem Kopf SAR von 2,4 W/kg bei 1,5 T und 3,2 W/kg bei 3,0 T maximal 1,6 K (Gewebeerwärmung an der Stelle des Implantates minus Gewebeerwärmung ohne Implantat und liegt dabei unter der Anforderung an Implantate die maximal eine Eigenerwärmung von 2,0 K (Wert wird für das gut durchblutete Hirngewebe akzeptiert) zulässt.

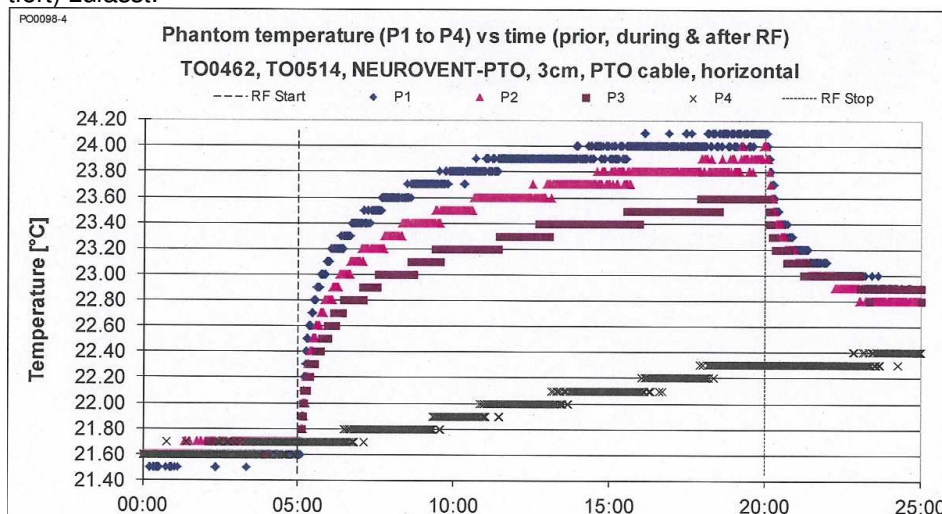


Abbildung 51: Beispiel für den Temperaturverlauf während der Messung nach TM

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

F 2182-11a

Fazit: Der Telemetriekatheter ist für die Anwendung im MRI-Scanner für 1,5 T und 3,0 T geeignet.

6.1.10 Auswertung Auffälligkeiten in der Bildgebung

Bei der Bildgebung im MRI/CT wurden bei etwa der Hälfte der Katheter Auffälligkeiten im Bild festgestellt. Diese wurden als extrazelluläre Flüssigkeitsansammlung klassifiziert (Ödem). In allen Fällen bildete sich diese Ödembildung nach Entfernen der Telemetriekatheter zurück. Klinische Defizite der Patienten wurden nicht beobachtet.

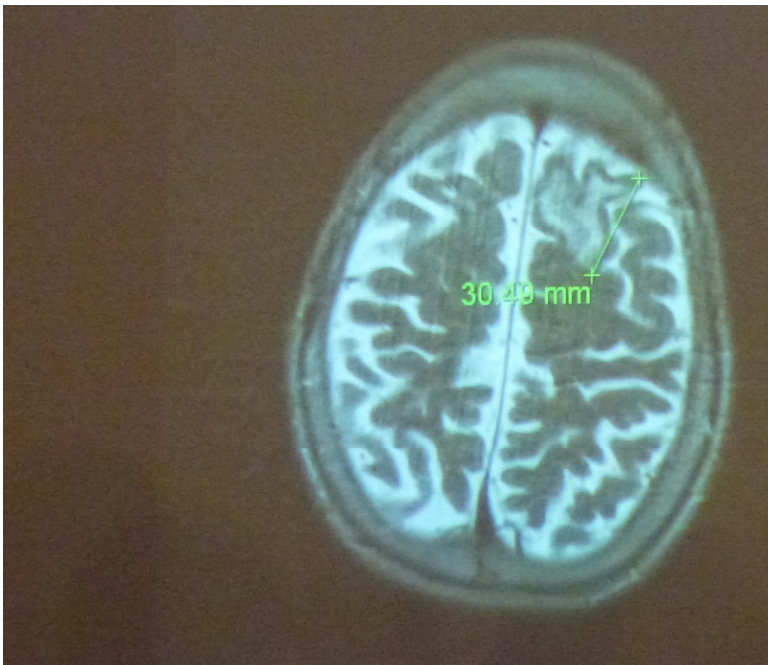


Abbildung 52: Beispiel Hirnödeme im Bereich der Sondenlage (Telemetrie Katheter)

Bei den im Telemetriekatheter verwendeten Materialien handelt es sich um für Implantate geeignete Materialien:

Keramikgehäuse-Keramik: Wird seit mehr als 30 Jahren bei diversen Implantaten eingesetzt (Knie, Hüfte, Zähne...) und zählt durch die passive Oberfläche zu den besten Implantatwerkstoffen. Bei den bisher über 6000 eingesetzten neurochirurgischen Raumedic-Druckkathetern (nicht telemetrisch) mit einem gleichen Gehäuse wurden solche Effekte bisher nicht festgestellt.

PUR-Katheter: geprüfetes Material, bei den bisher über 50 000 eingesetzten neurochirurgischen Raumedic-Druckkathetern (nicht telemetrisch) mit einem gleichen Schlauch wurden solche Effekte bisher nicht festgestellt.

Silikon-Sensorabdeckung: geprüfetes Material, bei den bisher über 50 000 eingesetzten neurochirurgischen Raumedic-Druckkathetern (nicht telemetrisch) mit einem gleichen Silikon wurden solche Effekte bisher nicht festgestellt.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Somit ist von einem Hervorrufen der Ödeme durch ungeeignete Materialien nicht auszugehen.

Eine Zuordnung zu Fertigungschargen und Materialchargen existiert nicht

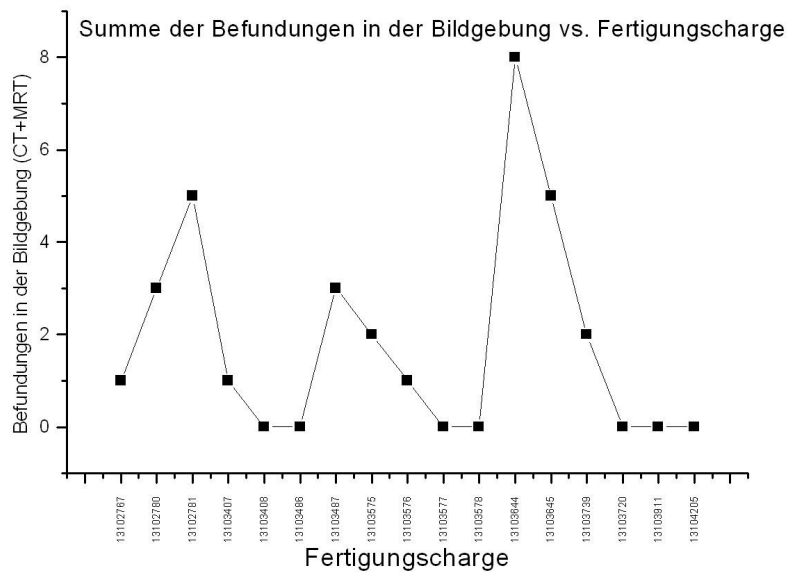


Abbildung 53: Ödembildung vs. Fertigungscharge

Auffällig in Abbildung 53 ist, dass die beiden Fertigungschargen 13103578 und 13103645 zu völlig unterschiedlichen Ödemraten führen, obwohl alle eingesetzten Materialien aus den gleichen Chargen stammen.

Es wird vermutet, dass die Ödeme durch mechanische Reizungen des Hirngewebes durch das Implantat hervorgerufen werden (Reibung) und somit zum „normalen“ OP-Risiko dieser Technik gehören. Die weitere Abklärung dieses Sachverhaltes und Ermittlung von Möglichkeiten zur Reduzierung durch veränderte OP-Technik wird von dem Projektpartner Uniklinik Homburg NC durchgeführt. Die bisher vorliegenden Ergebnisse wurden veröffentlicht.

6.2 Entwicklung Schlauchset für externe Drainage

Es erfolgte die Vortestung aller Komplettkomponenten und der Steuerung über ein Entwicklungssystem „externe Drainage Aachen-Reco“. Für diese externe Drainage, die alle Komponenten des zukünftigen iShunts makroskopisch nachbildet erfolgte die Entwicklung eines geeigneten Schlauchsets durch Raumedic.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Drainagekatheter für externe Drainage

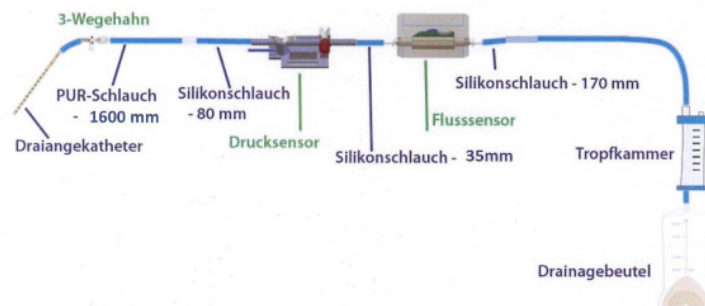


Abbildung 54: Drainagekatheter für externe Drainage für labortechnische Erprobung

Set Nr. 1 – 25.08.2011 – Zweck: Laborversuche

Das iShunt-Team in Aachen hat für Vorversuche der externen Unit zunächst das Raumedic Standard EVD-Set verwendet.

Als die technische Gestaltung der externen Unit immer konkreter wurde, gab es im August 2011 eine konkrete Anfrage für ein spezielles Drainageset für die externe Unit. Im August wurden dann **3 Sets** in der Konfektion MUEB durch gebaut und nach Aachen geschickt. Die Labortestungen an der RWTH Aachen liefen mit diesem Set sehr gut. Es wurde festgehalten, dass es in Zukunft zu weiteren Anfragen für Sets kommen wird, welche aber von den Spezifikationen leicht anders ausfallen können.

Spezielle Entwicklungen bei Raumedic liefern zum Pumpschlauchsegment, zur Schlauchbeschichtung und zum miniaturisierten Drainageschlauch.

Set Nr. 2 – 14.12.2012 – Zweck: Vorversuche für Tierexperiment

Im Oktober 2012 kam vom iShunt-Team Aachen die nächste Anfrage für ein weiteres Schlauchset (siehe Set-Nr.2_01).

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

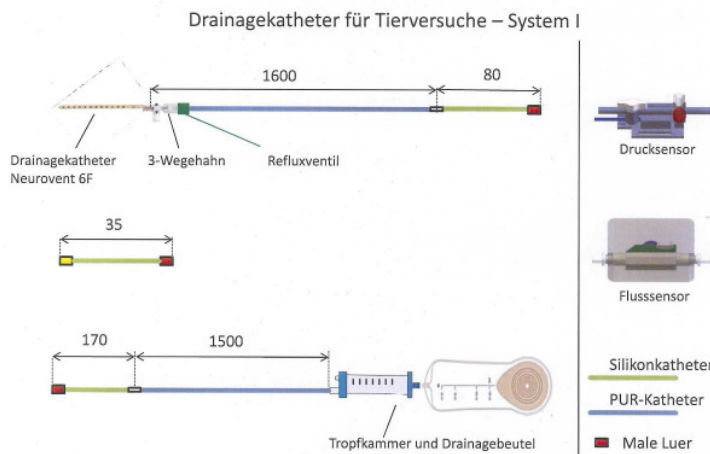


Abbildung 55: modifiziertes Drainageset für tierexperimentelle Erprobung

Dieses wurde zunächst im Labor getestet und später in einer endgültigen Version im Tierversuch eingesetzt. Die Änderungen im Gegensatz zum ersten Set umfassten ein paar Änderungen der Schlauchlängen damit das Set noch besser in die externe Unit eingebaut werden konnte, einen dünneren Drainageschlauch (6F, statt 9F) damit dieser später besser in die Ventrikel des Schweinehirns passte und es wurde ein Überbrückungsschlauch beigelegt der die Reinigung des Flusssensors während der Tierversuche erlaubte ohne die Drainage zu unterbrechen zu müssen. **1 Set** für Laborvorversuche wurde nach Aachen geschickt. Die Testungen verliefen ebenfalls zufriedenstellend, d.h. das Set funktionierte gut in der externen Unit, es wurden lediglich noch kleinere Anpassungen bzgl. der Position der Ventile gefordert, so dass weitere Sets für die Tierversuche gefertigt wurden.

Set Nr. 3 – XX.XX.2013 – Zweck: Tierexperiment

Nach den erfolgreichen Laborvorversuchen wurden weitere Sets für die bevorstehenden Tierversuche im Januar/13 geordert. Diese wurden speziell für die Tierexperimente zusätzlich mit einem Stilet zur leichteren Implantation versehen. Am 11.01.2013 wurde eine erste Teillieferung von **4 Sets** nach Aachen geschickt.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:



Abbildung 56: externes Draingeset-finale Ausführung

Aufgrund von Personalengpässen wurden die Tierversuche von 10 auf 5 Versuchsschweine reduziert und auch Versuchstage gesplittet. So wurde in der letzten Januarwoche 2013 nur ein Schwein gemessen. Dieses erkrankte kurz vor dem Versuch an einer Entzündung im Ventrikel, der dadurch nicht mehr stark geweitet war (Schlitzventrikel). Durch die Anwendung des speziell angefertigten 6F-Katheters mit Stilett konnte der Tierversuch mit der externen Unit jedoch planmäßig durchgeführt werden. Die übrig gebliebenen 3 Sets wurden wieder zurück an RAUMEDIC gesendet, um noch eine EO-Sterilisation im Vorfeld der Tierversuche durchzuführen. Das erste Sets wurde an der RWTH sterilisiert. Die abschließenden Tierversuche wurden dann auf den 07.04.2013 verschoben. Die letzten **8 Sets** wurden dann am 14.03.2013 bei Raumedic konfektioniert und am 18.03.2013 zur Sterilisation geschickt. Die Teile kamen Anfang April in Aachen an und wurden planmäßig für die restlichen Tierversuche eingesetzt. Die Versuche verliefen erfolgreich.

Betreff: **Schlussbericht iShunt**
Subject:Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

6.3 Modifizierung der Silikonoberfläche für Langzeitimplantationen

Zur Verbesserung der Unterdrückung von Fremdkörperreaktionen wurden diverse Raumedic-Silikonschläuche mit neu entwickelten Oberflächenbehandlungen versehen. Dabei handelt es sich um folgende Modifikationen:

- silikatisierte Oberfläche (SiO_x)
- DLC (diamond-like carbon)
- Fluorierung

Derart modifizierte Schlauchstücke wurden dem Projektpartner NCH zur Implantation in den Bauchraum von Ratten zur Verfügung gestellt. Dabei kamen Schläuche mit jeweils zwei Shoregraden zum Einsatz. Gute Ergebnisse konnten mit der Fluorierung erreicht werden. Die kompletten sind im Bericht des Partners NCH dargestellt.

7 Nutzen und Verwertbarkeit

Im Forschungsvorhaben wurde ein mechatronisches Hydrocephalusimplantat zur automatisierten Drainage von Hirnwasser in den Bauchraum entwickelt. Dieses Implantat besteht aus einem Kugel-Konus-Ventil mit verstellbarem Öffnungsdruck energiesparend realisiert durch einen selbsthemmenden Piezomotor. Das Hydrocephalusimplantat enthält neben Hirndruck- und Bauchdrucksensor, einen Fluss- und einen Gravitationsensor. Mit diesen Sensoren kann die abgeführte Hirnwassermenge gemessen werden, und die Regelung im Implantat auf die sich ändernde hydrostatische Wassersäule bei Lageänderung reagieren. Ein induktives Aufladegerät versorgt den Akku des Implantats mit Energie. Über den induktiven Link können kleine Datenmengen übertragen werden. Für eine hohe Datenrate kann ein im Implantat integrierter Funkchip aktiviert werden.

Da sich bei der Hirndruckmessung bei längerer Verweildauer im Körper ein Offset auf den mittleren Hirndruck, nicht aber den dynamischen Druckverlauf, d.h. der Amplitude addieren kann, wurde eine Regelung auf die Puls-Wellenform im Hirndruck konzipiert. Diese Wellenformregelung ist unabhängig vom Offset, beinhaltet eine Regelung auf Compliance abgeleitete Werte und ermöglicht eventuell eine universellere Behandlung von Hydrocephalus, insbesondere auch von Normaldruckhydrocephaluspatienten. Dieses neue Regelungskonzept wurde im Tierversuch an hydrocephalen Hausschweinen mit einer entwickelten mechatronischen externen Ventrikeldrainage (Demonstrator) evaluiert.

Die Funktion der externen Drainage und ihrer Zusatzkomponenten zur Einstellung eines elektronisch gesteuerte „Sollhirndruckes“ konnte auch unter den kritischen Bedingungen der Schlitzventrikel gezeigt werden. Neben der Regelgröße Absolutdruck wurden auch davon abgeleitete Größen wie Pulsamplitude und Compliance in das Regelkonzept erfolgreich mit eingebaut. Damit reduzieren sich die erforderlichen Anforderungen an die absolute Genauigkeit der telemetrischen Drucksensoren, oder bei gleich bleibender Qualität kann die Implantationszeit des Systems erhöht werden. Dies ist eine wichtige Erkenntnis aus dem Förderprojekt, die Raumedic die Fortführung der Entwicklung hin zu einem **telemetrischen Hommonitoring Systems für den Hirndruck**, das auch über Zeiträume von mehreren Jahren implantiert bleiben kann, mit ermöglichen wird. Dies wird weltweit das erste System dieser Art sein.

Betreff:
Subject:**Schlussbericht iShunt**Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Die im Projekt gefundene Teillösung bestehend aus einem implantierbarer telemetrischer Hirndrucksensor und einem parallel dazu implantiertes Shuntsystem mit Gravitations- und Verstelleinheit kommen der ursprünglichen Zielsetzung des iShunt sehr nahe. Diese Lösung wird durch Raumedic umgesetzt werden und weltweit das erste kommerzielle System dieser Art sein. Raumedic konzentriert sich dabei auf die Fertigung und den Vertrieb der Telemetriekatheter und der externen Komponenten zur Hirndruckmessung. Die Bereitstellung der Shuntsysteme erfolgt durch Drittanbieter. Wie erste Erfahrungen zeigen, profitieren die Patienten von dieser Kombination. Selbst schwierige Fälle bei Patienten mit langem Leidensweg konnten einer Besserung durch die druckgesteuerte Ventileinstellung zugeführt werden.

Die Vermarktung der „externen Drainage“ wird, vor dem Hintergrund der hohen Zulassungskosten, trotz der sehr guten Ergebnisse aus dem Förderprojekt aus ökonomischen Gründen durch Raumedic aktuell nicht weiterverfolgt werden können.

In Deutschland erfolgen z.Zt. durchschnittlich circa 13.000 Neuimplantationen von Hydrocephalus-Ventilen (Kinder und Erwachsene) per anno. Die Anzahl der Shuntrevisionen kann mit mindestens 5.000 pro Jahr veranschlagt werden. Damit beträgt die Gesamtanzahl der Shuntimplantation in Deutschland mindestens 18.000 Implantate pro Jahr. Sind neben dem NPH, der mindestens 10% aller (prä-) senilen Demenzen (jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland: 125.000), auch vaskuläre und Alzheimer Demenz durch Shunts günstig zu beeinflussen, kann dies leicht zu einer Verzehnfachung der Implantationszahlen führen. Angesichts der demographischen Entwicklung in fast allen Industrienationen entsprechen diese Zahlen noch eher einer konservativen Schätzung. Eine Verkaufsstückzahlenkalkulation ist derzeit nicht sinnvoll darstellbar. Im Rückgriff auf die Erfahrung mit den RAUMEDIC Mikrochipkathetern, mit denen in Deutschland in wenigen Jahren ein Marktanteil von 45% erreicht werden konnte, ist eine vergleichbare Marktdurchdringung mit einem ähnlich intelligenten Produkt in vergleichbarer Höhe nach 5-6 Jahren sehr wahrscheinlich. Damit ergibt sich ein Potential von min. 13.800 Systemen pro Jahr. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Kosten von den Krankenkassen getragen werden.

Hinsichtlich der Biokompatibilität von Silikon-Dauerimplantaten – besonders der implantierbaren Kathetersysteme – können die gewonnenen Erkenntnisse deutlich zur Verbesserung hinsichtlich der Verträglichkeit und Langzeitstabilität der Implantate führen (Arbeiten von Frau Pd Dr. R. Eymann). Bis zur Marktreife sind aber weitere Langzeitversuche zur Stabilität der funktionellen Oberflächen notwendig.

Der erfolgreiche Abschluss des Projektes wird zu einer deutlich enger vernetzten Zusammenarbeit der industriellen Partner führen. Dabei wird RECO als Zulieferer Systemkomponenten des Telemetriesystems sowie der Software zur Datengenerierung für RAUMEDIC fungieren. Der Projektkoordinator RAUMEDIC wird mittelfristig durch die Innovation ihren Anteil auf dem Markt neurochirurgischer Systeme und Komponenten ausbauen können.

8 Fortschritt auf dem Gebiet bei anderen Stellen

Es liegen relevante Ergebnisse von dritter Seite vor, die jedoch keine Gefährdung

Betreff:
Subject:**Schlussbericht iShunt**Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

des Vorhabens darstellen. Von Raumedic wurden 57 relevante Schutzrechte ermittelt. Davon werden in der Patentschrift EP 2090330 A1 Details der geplanten Lösung beschrieben. Jedoch geht diese Schrift nicht über den in der Publikation Marian Walter "Mechatronische Systeme für die Hydrozephalustherapie" Shaker Verlag, Aachen 2002 beschriebenen Stand der Technik hinaus. Von MedIT wurden 77 Patente zum Sachverhalt geprüft. Diese zeigen gewisse Restriktionen für reine mechatronische Lösungen (Pumpe, Piezoventile) und die externe Drainage durch Schlauchrollenpumpen. Keine Einschränkungen bestehen zur angestrebten Lösung zur variablen Öffnungsdruckverstellung durch einen Aktor.

Zur Kollisionsrelevanz des ermittelten, relevanten US-Patents 5,704,352 (Tremblay et al.) ergibt sich, dass nach derzeitigem Stand die Rechtsbeständigkeit der Ansprüche des Tremblay-Patents mit Stand der Technik erschüttert werden können, und somit eine Gefährdung des iShunt in explizit gesehen wird.

Allerdings muss bei der weiteren Nutzung das Patent von Codman (EP 2090330 A1) berücksichtigt werden.

9 Veröffentlichungen Patente

9.1 Patente

Um eine erfolgreiche Verwertung der Projektergebnisse gem. NKBF98 zu gewährleisten, werden Komponentenlieferanten verpflichtet, nach Abschluss des Projekts an den jeweiligen Integrator eines "höherwertigen" Systems oder Teilsystems die benötigten Komponenten oder die dazu erforderlichen Rechte zu branchenüblichen Bedingungen nach Bedarf zur Verfügung zu stellen. Im Fall von benötigten Rechten auf Algorithmen oder Verfahren gilt dies entsprechend.

• Folgende Schutzrechtsanmeldungen der beteiligten Projektpartner (Altschutzrechte) bestehen derzeit im Kontext des Forschungsvorhabens:

Implantat zur kontrollierten Ableitung von Gehirnflüssigkeit; S. Leonhardt, M. Walter, R. Isermann und W.I. Steudel, DE19643782C1, Drainage- und Spülkatheter mit Druckmesseinrichtung; Y. Bayyoud, Dr. F. Gropp; DE10040164C2,

Device for the determination of the intracerebral pressure gradient; Dr. F. Gropp, G. Kunze; EP1302157A3,

Vorrichtung zur Messung von Parametern im Hirn; Dr. R. Stendel, K.-H. Göhler, G. Kunze, Dr.F. Gropp; WO2004/023993A1,

Sensorsystem zur Messung, Übertragung, Verarbeitung und Darstellung von physiologischen Parametern; R. Reichenberger, G. Kunze, K.-H. Göhler; WO02006/072338A1.

Es besteht ein eigenes Patent zur kontrollierten Ableitung von Hirnflüssigkeiten (EP 982048 A1) das die Vermarktung des hier zu entwickelnden Implantates sichern sollte.

Zum Zwecke der Durchführung des Forschungsvorhabens wurde allen Projekt-

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

partnern ein nicht ausschließliches Nutzungsrecht an den genannten Schutzrechtsanmeldungen für die Dauer des Forschungsvorhabens eingeräumt.

9.2 Publikationen

Die erzielten technologischen, medizintechnischen und daraus abgeleiteten klinischen neuen Erkenntnisse sowie Ergebnisse klinischer Anwendungsstudien der Erprobung der projektierten Einzelkomponenten werden in nationalen und internationalen Fachzeitschriften und auf nationalen und internationalen Fachkongressen der Medizintechnik, der Neurowissenschaften und der Ingenieurwissenschaften vorgetragen und publiziert. Zudem wurden die entstehenden Ergebnisse auf einschlägigen Messen und Industrieausstellungen (z.B. der MEDICA) öffentlich präsentiert.

Der im Projekt validierte telemetrische Hirndrucksensor wurde 2011 auf der Medica mit dem AWARD 2011 in der Kategorie

„Exzellenz im täglichen Betrieb“

ausgezeichnet.

Der vom Projektpartner HNC gehaltene Vortrag auf dem Weltkongress Automatisierungstechnik erhielt den

„BEST PAPER AWARD“ (2011)

Folgende Veröffentlichungen wurden von iShunt Projektteam eingereicht:

Krause I., Jetzki S., Rehbaum H., Linke S., Kiefer M., Walter M., Leonhardt S.: Dynamic bench testing of shunt valves. In: Hydrocephalus 2009, Baltimore 16.-19. September 2009

Krause I., Jetzki S., Linke S., Walter M., Leonhardt S., Radermacher K., Kiefer M., Eymann R., Steudel W.: Dynamischer Test von Shunt Ventilen. In: Jahrestagung der Sektion Hirndruck, Hirndurchblutung, Hydrocephalus der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Homburg 6.-7. September 2009

Krause, I. et al. (2010) „Eine neue automatisierte externe Liquor-Drainage“ In: Automed. 29.-30.10.2010 Zürich

Steudel, W.-I. (2011) Weltweit erstes Funkimplantat zur Langzeitmessung des Hirndrucks In: Management&Krankenhaus 3/2011

Kiefer, M. et al. „Telemetric ICP-Measurement with the first CE-approved device: data from animal experiments and initial clinical experiences, Plenar-vortrag internationale Konferenz ICP-2010 Tübingen,

Antes, S. et al. Telemetrische Hirndruckmessung.... Plenarvortrag internationale Konferenz Automed 29/30.10.2010 Zürich

Schmitt, M. et. Al. „Klinische Studie zur telemetrischen Messung des Hirndrucks“, Plenarvortrag DGNC-5/6.11. 2010 Berlin

Betreff:
Subject:**Schlussbericht iShunt**Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Antes, S. et.al. „Langzeitergebnisse der statischen und dynamischen Hirndruckerfassung mit Telemetriesensoren im Tierversuch“, Plenarvortrag DGNC-5/6.11. 2010 Berlin

Sektion Hirndruck, Hirndurchblutung, Hydrocephalus der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Homburg 6.-7. September 2009

Krause I., Walter M., Kiefer M., Leonhardt S.: Simulation of shunt valves in a hydrocephalus model. In: Hydrocephalus Workshop 2010, Kreta, Griechenland, 20-23. Mai 2010.

Krause I., Hahne S., Walter M., Linke S., Radermacher K., Antes S., Kiefer M., Eymann R., Steudel W.I., Leonhardt S.: Eine automatisierte externe Liquor-Drainage, 9. Workshop "Automatisierungstechnische Verfahren für die Medizin", ETH Zürich, Switzerland, 29. - 30. Okt. 2010

Goffin C, Krause I, Linke S, Walter M, Kiefer M, Eymann R, Steudel WI, Radermacher K, Leonhardt S: Entwicklung einer innovativen mechatronischen externen Ventrikeldrainage. In: Jahrestagung der Sektion Hirndruck, Hirndurchblutung, Hydrocephalus der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Berlin 5./6. November 2010

Elixmann I., Walter M., Goffin C., Hahne S., Kiefer M. and Leonhardt. S. Hirndruckmodellierung und Regelung einer neuen mechatronischen externen drainage. at - Automatisierungstechnik, 59(10):613–621, 2011.

Krause I., Hahne S., Walter M., Kiefer M., Linke S., Radermacher K. and Leonhardt S. Brain Pressure Dynamics and Control with an External Ventricular Drainage. In 5th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering, IFMBE Proceedings, pages 315–318, Budapest, Hungary, 2011.

Krause I., Goffin C., Hansinger J., Walter M., Kiefer M., Radermacher K. and Leonhardt S.. Intracranial pulse waveform analysis. In Hydrocephalus 2011, Copenhagen, Denmark, 2011.

Goffin C., Elixmann I., Jeromin S., Hüwelmann P., Eymann R., Kiefer M., Radermacher K. and Leonhardt S.: A New Approach for the Temporary Hydrocephalus Treatment. In: Hydrocephalus 2011, Copenhagen, Denmark, 2011.

Goffin C., Krause I., Jeromin S., Kiefer M., Eymann R., Radermacher K. and Leonhardt S.: An innovative external ventricular drainage system for the treatment of hydrocephalus. In: Jahrestagung der DGBMT, Freiburg 27.-30. September 2011

Elixmann I., Walter M., Kiefer M. and Leonhardt S., „Simulation of existing and future electromechanical shunt valves in combination with a model for brain fluid dynamics“, Acta Neurochir Suppl. 2012; 113:77-81.

Elixmann I., Köny M., Bertling S., Kiefer M. and Leonhardt S., "Transcutaneous Energy Transfer System Incorporating a Datalink for a Wearable Autonomous Implant"; 9th International Conference on Wearable and Implantable Body Sensor Networks (BSN 2012), London, UK, May 9-12, 2012.

Betreff:
Subject:

Schlussbericht iShunt

Erledigung übernimmt / bis:
Action by:

Elixmann I., Goffin C., Krueger R., Meier U., Lemcke J., Kiefer M., Antes S. and Leonhardt S., "Case Study of Relevant Pressures for an Implanted Hydrocephalus Valve

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN geplant	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel Verbundprojekt: Intelligentes mechatronisches Implantat zur Therapie des Hydrocephalus - iShunt	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Gerd Kunze	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.08.2013
	6. Veröffentlichungsdatum Geplant
	7. Form der Publikation Abschlussbericht
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) RAUMEDIC AG Hermann-Staudinger-Str. 2 95233 Helmbrechts	9. Ber. Nr. Durchführende Institution Kun/22.02.2014
	10. Förderkennzeichen 16SV3744
	11. Seitenzahl 60
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 19
	14. Tabellen 5
	15. Abbildungen 56
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	
18. Kurzfassung Im Forschungsvorhaben wurde ein mechatronisches Hydrocephalusimplantat zur automatisierten Drainage von Hirnwasser in den Bauchraum entwickelt. Als wesentlicher Bestandteil dieses Implantates ist ein Sensor zur zuverlässigen Messung des intracraniellen Druckes anzusehen. Im Rahmen des Projektes wurde deshalb durch die Projektpartner RAUMEDIC und RECO ein System zur telemetrischen Hirndruckmessung (Neurovent-P-tel, Neurovent-S-tel, Raumedic Reader TDT1 readP, Raumedic Datalogger MPR) entwickelt und durch die Partner MediT und NCH tierexperimentell und klinisch validiert. Für das System konnte eine CE-Zulassung erreicht werden. Die zugelassene Implantationsdauer konnte von anfänglich 29 Tagen auf Basis der erarbeiteten Datenlage auf 3 Monate gesteigert werden. Es erfolgten umfangreiche Untersuchungen zur MRI-Tauglichkeit des Systems und zu möglichen Interaktionen mit dem Hirngewebe (temporäre Ödembildung). Die Schlauchsysteme für die externe Unit (makroskopisches Funktionsmuster des Implantates) wurden entwickelt. Dabei kamen teilweise spezielle modifizierte Silikonschläuche (biokompatible Oberflächen) zum Einsatz. In einem Langzeitversuch durch den Partner NCH wurde in Vorfeld die optimale Oberflächenmodifikation herausgearbeitet.	
19. Schlagwörter Transdermale ICP-Messung, intracranieller Druck, telemetrische Hirndruckmessung, mechatronisches Shuntsystem für die Hydrocephalus-Therapie	
20. Verlag	21. Preis

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN planned	2. type of document (e.g. report, publication) Final report
3. title Verbundprojekt: Intelligentes mechatronisches Implantat zur Therapie des Hydrocephalus - iShunt	
4. author(s) (family name, first name(s)) Gerd Kunze	5. end of project 31.08.2013
	6. publication date planned
	7. form of publication Final report
8. performing organization(s) (name, address) RAUMEDIC AG Hermann-Staudinger-Str. 2 95233 Helmbrechts	9. originator's report no. Kun/08.07.2014
	10. reference no. 16SV3744
	11. no. of pages 60
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 19
	14. no. of tables 5
	15. no. of figures 56
16. supplementary notes	
17. presented at (title, place, date)	
18. abstract <p>Within the research project a mechatronic hydrocephalus implant for automated drainage of cerebrospinal fluid into the peritoneal cavity was developed. An essential part of this implant is a sensor for reliable measurement of the intracranial pressure.</p> <p>Therefore the project partners RAUMEDIC and RECO developed a system for telemetric intracranial pressure measurement (NEUROVENT-P-tel, NEUROVENT-S-tel, RAUMEDIC Reader TDT1 readP, RAUMEDIC Datalogger MPR1) which was validated in animal experiments and clinical tests by the MediT and NCH. For the system a CE approval could be achieved. Based on the acquired data the approved duration of implantation could be extended from initial 29 days to 3 months. Furthermore extensive research on the MRI suitability of the system and possible interactions with the brain tissue (temporary edema) was done.</p> <p>The tubing for the external unit (macroscopic functional model of the implant) was developed. Therefore specially modified silicone tubes (biocompatible surfaces) were used. During a long-term test by the partner NCH the optimal surface treatment was defined in advance.</p>	
19. keywords Hydrocephalus, electromechanical shunt, intracranial pressure	
20. publisher	21. price