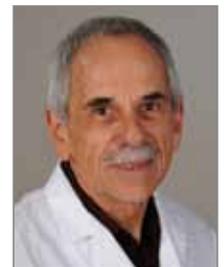


# Mit fokussiertem Hochenergie-Ultraschall gegen chronische, neuropathische Schmerzen

2008 wurden im MR-Zentrum des Universitäts-Kinderspitals Zürich (Prof. Ernst Martin und dipl. phys. ETH Beat Werner) in Zusammenarbeit mit der neurochirurgischen Klinik des UniversitätsSpitals Zürich (Prof. Daniel Jeanmonod und Dr. Anne Morel) weltweit zum ersten Mal Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen mittels fokussierten Ultraschalls behandelt. Die Studie wurde von der Firma InSightec Ltd., dem Schweizerischen Nationalfonds und der ETH Zürich (Prof. Gabor Szekely) unterstützt (Ann Neurol 2009; 66: 858-861).



E. Martin-Fiori, Zürich

## Neurofunktionelle Störungen am Beispiel neuropathischer Schmerzen

Neuropathische Schmerzen werden durch Nervenschädigungen (Deafferenzierung) auf peripherem oder zentralem Niveau ausgelöst und stellen für den behandelnden Arzt ein komplexes Problem dar. Sie sind Symptom einer Funktionsstörung im Gehirn, genauer: im medialen Thalamus. Bei 5 bis 10% der Patienten ist eine solche Hirnfunktionsstörung therapiere-sistent, das heisst, die Schmerzen wer-



Abb. 1

den chronisch. Weder Medikamente (Schmerzmittel, Antiepileptika, Psychopharmaka) noch andere nicht invasive Therapieformen vermögen die

stark eingeschränkte Lebensqualität dieser Patienten nachhaltig zu bessern. Es ist daher nicht erstaunlich, dass die Existenz eines „essential medial thalamic center“, das für die Pathogenese zentraler Schmerzsyndrome verantwortlich gemacht wird, bereits anfangs des 20. Jahrhunderts postuliert wurde. Seither wurden verschiedene therapeutische und technische Modalitäten zur systemischen (Medikamente) oder mehr fokalen Intervention (Stimulation von Rückenmark oder Motorkortex, tiefe Hirnstimulation, intrathekale Medikamentenapplikation, neuroablative Methoden) entwickelt und angewandt.

## Mit Ultraschall durch den intakten Schädel

Transkranieller, Magnetresonanz-bildgesteuerter, fokussierter Hochenergie-Ultraschall (tcMRIGFUS) ist eine neuartige, Echtzeit-bildgesteuerte, nicht invasive „Operationsmethode“, die keine ionisierenden Strahlen verwendet und keiner Narkose bedarf. Dadurch, dass weder der Schädel eröffnet noch gesundes Hirnge-

webe im Zugangsbereich penetriert werden muss, werden die Risiken einer offenen Hirnoperation wie Blutung oder Infektion minimiert respektive ausgeschlossen. Bei der MRIGFUS werden thermische Effekte zur Koagulation von krankhaftem oder tumorösem Gewebe verwendet, indem hochenergetische Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 650kHz aus 1024 Transducer-Elementen, die auf einem halbkugelförmigen, helmartigen Schallkopf montiert sind, auf einen Punkt tief im Gehirn (medialer Thalamus) fokussiert werden.

Die eingestrahelte Ultraschallenergie wird im Zielpunkt gebündelt, vom Hirngewebe absorbiert und so in thermische Energie umgewandelt. Dadurch wird nur ein Gewebavolumen von ungefähr 3-4mm Durchmesser hitzeokoagulierte. Die ganze Ultraschallbehandlung ist MR-bildgesteuert und die Operateure erhalten zudem auf dem Bildschirm alle 3 Sekunden eine neue thermische Karte, um die Wärmeentwicklung im und um das Zielgebiet genau verfolgen zu können. Über die letzten 10 Jahre wurde im MR-Zentrum des Kinderspitals Zürich das

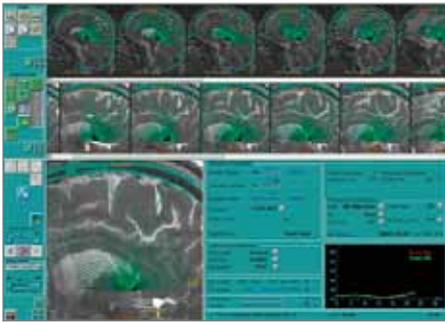


Abb. 2: „Screenshot“ vom Kontrollbildschirm. Hier werden sämtliche Parameter eingestellt. Zu erkennen sind die Ultraschallelemente, die aktiv sind, und diejenigen, die ausgeschaltet werden müssen, damit sie bestimmte Gebiete nicht durchdringen (z.B. Verkalkungen im Gehirn)

erste europäische Kompetenzzentrum für nicht invasive Interventionen mittels MRIgFUS in Zusammenarbeit mit Medizinern, Physikern, Ingenieuren und Computerfachleuten aufgebaut. Kürzlich wurde das System für transkraniellen, fokussierten Ultraschall, ExAblate 4000 der Firma InSightec Ltd., für die Therapie von neurofunktionellen Störungen CE-zertifiziert. Andere zerebrale Eingriffe mittels MRIgFUS, zum Beispiel an Hirntumoren, erfolgen weiterhin im Rahmen von interdisziplinären klinischen Studien und können zurzeit erst an Erwachsenen vorgenommen werden.

### Nicht invasive Neurochirurgie mit MRIgFUS

Zu Beginn der Behandlung wird dem Patienten unter lokaler Anästhesie ein stereotaktischer Rahmen angezogen, damit der Kopf im haubenförmigen Ultraschall-Transducer fest fixiert werden kann. Kühlwasser zirkuliert um den Kopf des Patienten, während er in den 3-Tesla-Hochfeld-MR-Scanner gefahren wird. Computertomografie- und Magnetresonanztomografie- und Magnetresonanztomografie-Vorbilder, auf denen die Koordinaten der zu behandelnden Zielpunkte im Gehirn tags zuvor berechnet worden sind, werden mit aktuell aufgenommenen MR-Bildern fusioniert und die Punkte des Eingriffs genau kontrolliert. Wenn die Vorbereitungen abgeschlossen sind, beginnt die eigentliche Ultraschallbehandlung (Sonikation). Während jeweils 10 bis 30 Sekunden wird Ultraschallenergie so eingestrahlt, dass Temperaturen um 40°C im Zielpunkt erreicht werden. Diese Temperaturen sind für das Hirngewebe nicht schädlich, machen aber dem

Operateur den Zielpunkt, den posterioren zentrolateralen Thalamuskern (CLp), auf der Temperaturkarte sichtbar, sodass seine genaue Position überprüft und allenfalls korrigiert werden kann. Stimmt die Zielposition, wird die Temperatur schrittweise bis auf maximal 60°C erhöht.

Zahlreiche elektrophysiologische Studien haben gezeigt, dass die Neurone im CLp bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen ihre physiologische Funktion verloren haben und autonom mit einer tiefen Frequenz (Theta-Band) feuern. Ihre Ausschaltung durch Hitzekoagulation führt somit zu keinen neurologischen Ausfällen und lässt die normale Funktion des thalamokortikalen Systems unangestastet. Sie unterbricht aber den stö-

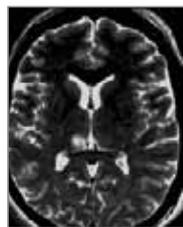


Abb. 3: T2-gewichtetes, axiales MRI, 48 Stunden postinterventionell, zeigt zwei Läsionen im Bereich des rechten medialen Thalamus (CLp) bei einem Patienten mit Trigeminalneuralgie

renden Einfluss dieser Neurone auf verschiedene kortikale Areale der Schmerzmatrix. Der Patient ist während der ganzen Operation wach und kann nach jeder Sonikation nach seinem Befinden befragt und neurologisch untersucht werden. Dies erlaubt dem Operateur, die Wirkung der Sonikationen zu kontrollieren und insbesondere unerwünschte Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen. Der Operateur und der Patient können die Sonikation zu jedem Zeitpunkt sofort unterbrechen. Die ganze Intervention kann, je nach Anzahl

der Zielpunkte sowie unilateraler oder bilateraler Behandlung, mehrere Stunden dauern. Während die meisten Patienten bereits unmittelbar nach der MRIgFUS-Intervention im Schnitt um 55% weniger Schmerzen verspürten, beträgt die Schmerzentlastung nach zwei Tagen sogar über 70%. Danach fluktuieren die klinischen Ergebnisse. Die 1-Jahres-Kontrolle der ersten zwölf Patienten ergab eine durchschnittliche Schmerzentlastung von 57%. Bis heute wurden weltweit an vier Zentren (Schweiz, USA und Südkorea) über 70 Patienten mit neurofunktionellen Hirnstörungen, vorwiegend chronischen neuropathischen Schmerzen, aber auch Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson, Tremor, Dystonie) und neuropsychiatrischen Störungen (Zwangsstörungen) behandelt. Weitere potenzielle Indikationsgebiete für eine MRIgFUS-Behandlung sind Tinnitus nach Akustikusläsion, fokale oder multifokale Epilepsien sowie depressive, manisch-depressive und psychotische Störungen.

Das Potenzial der Anwendung von fokussiertem Ultraschall im Gehirn ist bei Weitem noch nicht ausgeschöpft. Die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke für gezielte Pharmakotherapie und die Neuromodulation von neuronalen Schaltkreisen zur Testung bestimmter Funktionen respektive Ausschaltung pathologischer Funktionen sind zwei Gebiete, die in präklinischer Forschung bereits weit gediehen sind.

■  
Autor:

Prof. Dr. med. Ernst Martin-Fiori, MD  
University Children's Hospital, Zürich