

Die neue funktionelle Neurochirurgie ohne Schnittführung mittels MR-gesteuerten transkraniellen fokussierten Ultraschall

Dr. med. Marc Gallay

Prof. Dr. med. Daniel Jeanmonod

Zentrum für funktionelle Ultraschall-Neurochirurgie, SoniModul, Solothurn

Zusammenfassung

Die neuen Entwicklungen der intrakraniellen fokussierten Ultraschalltechnologie erlauben seit 2008 die Durchführung von therapeutischen, inzisionslosen Eingriffen am Gehirn mit einer Präzision und Sicherheit, welche durch stereotaktische Methoden mit Penetration des Gehirns niemals erreicht werden konnten. Sie bietet Patienten, welche unter chronischen und therapieresistenten neurologischen Erkrankungen wie essentiellen Tremor, Parkinson'scher Krankheit oder neuropathische Schmerzen leiden, eine Alternative zur Tiefenhirnstimulation.

Einführung

Die neue Technologie der inzisionslosen, fokussierten Ultraschalltechnologie erlaubt, intrazerebrale Thermoläsionen durchzuführen, mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern und ohne Penetration der Schädeldecke. Die Steuerung der Intervention erfolgt unter Echtzeit-Temperaturkontrolle im Magnetresonanztomogramm (MR) und mit einer Präzision im Halbmillimeter-Bereich [1,2]. Die gegenwärtig durch die obligatorische Grundversicherung gedeckten Indikationen sind: neuropathische Schmerzen, die Parkinson'sche Krankheit und der essentielle Tremor, alle chronisch und therapieresistent.

Die Entwicklung der gegenwärtig angewandten neuroanatomischen Zielpunkte wurde durch das Team von Prof. Jeanmonod, früher am Universitätsspital in Zürich und später im Zentrum für funktionelle Ultraschall-Neurochirurgie in Solothurn, lange erprobt und vollumfänglich in der internationalen Literatur publiziert [1–13]. Diese neue Technologie ist aufgrund dieser langjährigen Erfahrung mit therapeutischen Thermoläsionen in der Schweiz auf fruchtbaren Boden gefallen, was im Bereich der funk-

tionellen Neurochirurgie gegenwärtig weltweit äusserst selten ist.

Die hauptsächlich anvisierten Zielpunkte zu den vorgängig erwähnten Indikationen sind: der Nucleus Centralis Lateralis des medialen Thalamus bei neuropathischen Schmerzen, der pallido-thalamische Fasertrakt bei der Parkinson'schen Krankheit sowie der cerebello-thalamische Fasertrakt beim essentiellen Tremor. Die ausgewählte Vorgehensweise verschont bewusst die spezifischen Thalamuskern, insbesondere die motorischen Kerne (Nucleus ventralis lateralis anterior und posterior) sowie die somatosensorischen (Ventralis Posterior lateralis und medialis), um die thalamokortikalen motorischen, somatosensorischen und kognitiven Funktionen zu schonen und somit neurologische Ausfälle zu vermeiden. Die angewandten Zielpunkte gehören zerebralen Subsystemen an, die während der Entwicklung des pathologischen Prozesses ihre normale Funktion verloren haben, und die das betroffene, motorische oder somatosensorische Netzwerk in einem schädlichen Überaktivitätszustand blockieren.

Technik

Mehr als 50 Jahre intensiver Forschung liegen zwischen den ersten Forschungsstudien mit fokussiertem Ultraschall bis zur heutigen Möglichkeit, inzisionslose therapeutische Thermoläsionen durch eine intakte Schädeldecke durchführen zu können.

Folgende grundlegende Entwicklungen brachten den Durchbruch: 1) die Integration der Daten aus der Computertomographie (CT) des individuellen Schädels, 2) die Entwicklung von vernetzten Ultraschallquellen mit digitaler Korrektur der knochenbedingten Wellenbahnverzerrungen, 3) die MR-Thermometrie, welche zusätzlich zur gewöhnlichen MR-Bildgebung Temperaturveränderungen während der Ultraschallanwendung anzeigt, um die vorgesehene Lokalisierung des Zielpunktes zu überprüfen.

Eine Halbkugel, in welcher sich 1024 Ultraschallquellen befinden, wird um den Kopf des Patienten befestigt. Vorgängig wird der Kopf rasiert und unter Lokalanästhesie in einem stereotaktischen Rahmen fixiert. Eine Silikonmembrane ermöglicht, die Lücke zwischen Kopf und Ultraschallquellen abzudichten. Danach wird diese mit entgastem, auf 18 Grad gekühltem Wasser gefüllt. Dieses zirku-

lierende Wasser erfüllt die doppelte Funktion der Kühlung und Schallleitung (Abb. 1).

Die Applikation der Ultraschallwellen erfolgt in mehreren Etappen, um eine endgültige Läsion von 4 mm Durchmesser mit Halbmillimeter-Präzision zu erzielen. Die dreidimensionale Lage des Zielpunktes wird mithilfe eines stereotaktischen Atlas auf die MR-Bilder übertragen [13]. Sobald gewährleistet ist, dass die

Anwendung der Ultraschallwellen im gewählten Zielpunkt erfolgt, wird die Temperatur im Wellenfokus um einige Grade erhöht. Diese wird laufend durch die MR-Thermometrie kontrolliert. Dadurch sind jederzeit Korrekturen möglich, bevor die definitive Thermoläsion im Gewebe durchgeführt wird. Sobald ihre korrekte Position gesichert ist, wird die Temperatur schrittweise erhöht, um die Endtemperaturen zwischen 54 und 60 °C im

Abb. 1: Installation des Patienten mit fixiertem stereotaktischem Rahmen. Füllung der Lücke zwischen Kopf und Ultraschallquellen mit entgastem und gekühltem Wasser.



Zielpunkt zu erreichen. Diese Anwendungen werden so oft wie notwendig wiederholt. Der Patient ist während dieser Behandlung zu keiner Zeit medikamentös sediert, da es wichtig ist, jederzeit von ihm eine Rückmeldung über sein Befinden zu erhalten. Diese Feedbacks sind grundlegend, damit die Behandlung fortgeführt werden kann.

Gegenwärtig sind mehrere Ultraschallsysteme in Entwicklung. Das aktuell einzige Gerät auf dem Markt, welches die Durchführung von intrakraniellen Behandlungen erlaubt, ist das ExAblate Neuro der Firma InSightec.

Vorteile der Technologie

Diese Technologie wurde für die funktionelle Neurochirurgie in der Schweiz erstmals 2008 eingeführt (Weltpremiere) [10,16]. Sie bietet die Möglichkeit einer Weiterentwicklung der thermoläsionellen funktionellen Neurochirurgie als Alternative zur Tiefenhirnstimulation, nämlich ohne Materialimplantierung, minimal invasiv und mit einem stark reduzierten Risikoprofil.

Die Vorteile der fokussierten Ultraschalltechnologie sind:

- Präzision im Halbmillimeter-Bereich, gewährleistet durch die MR-Thermometrie während der Ultraschallanwendung mit tiefen Temperaturen (reversibler Effekt), um Korrekturen in allen drei Dimensionen vornehmen zu können, bevor die Applikation der definitiven, therapeutischen Endtemperaturen erfolgt.
- Keine Penetration der Schädeldecke und des Gehirnes, keine Gewebeverschiebung, Entfallen des Infektionsrisikos und starke Reduktion des Blutungsrisikos.
- Keine Narkose oder Sedierung.
- Kontrolle der durchgeführten Thermoläsion durch MR-Bildgebung am Ende der Intervention.
- Keine Materialimplantation.
- Möglichkeit zur Ergänzung der Thermoläsion ohne Risikoerhöhung bei einer Reintervention.
- Keinerlei Anwendung von ionisierenden Strahlen, keine Langzeitschäden des umliegenden Gewebes.

Operationsindikationen

Der fokussierte Ultraschall kann nicht als neue Operation im Gebiet der funktionellen Neurochirurgie bezeichnet werden. Es handelt sich eher um ein neues technisches Mittel, um zerebrale Thermo-Ablationen mit erhöhter Präzision und reduziertem Risikoprofil durchführen zu können, im Sinne der Fortführung der funktionellen neurochirurgischen Erfahrungen der letzten 60 Jahre.

Die aktuellen Operationsindikationen sind neuropathischen Schmerzen, essentieller Tremor und Parkinson'sche Erkrankung.

Die Indikation für eine Behandlung wird durch einen Neurochirurgen gestellt und getragen, welcher im Gebiet der funktionellen läsionellen Neurochirurgie erfahren ist. Er vergewissert sich der Chronizität (> 1 Jahr) der Beschwerden sowie der Therapieresistenz bei einem Neurologen. Die Nachbetreuung der Patienten erfolgt durch ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Neurologen, Internisten und Radiologen, welche mit dem behandelnden funktionellen Neurochirurgen zusammenarbeiten. Das Alter eines Patienten ist grundsätzlich keine Kontraindikation.

Unsere Erfahrung

Die Schweiz hat aktuell eine Führungsposition im Bereich der funktionellen Ultraschall-Neurochirurgie. Die weltweit erstmalige Studie mit intrakraniell fokussiertem Ultraschall wurde 2008–2009 zur Behandlung von neurogenen Schmerzen in Zürich durchgeführt [10,16]. Die Entwicklung wurde in Solothurn im Rahmen einer Studie zwischen 2011 und 2012 weitergeführt. Die europäische CE-Zertifizierung für das Gerät ExAblate Neuro erfolgte Ende 2012. Seither wurden zwei Publikationen über Zielgenauigkeit [1,2] sowie die ersten Resultate bei Parkinson [13] und essentiellen Tremor [5] veröffentlicht. Die Solothurner Erfahrung bleibt mit mehr als 200 realisierten Zielpunkten somit die grösste weltweit. Die für jede Behandlung kontrollierte Zielgenauigkeit liegt im Bereich eines halben Millimeters.

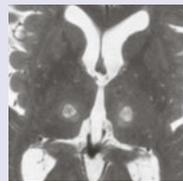
Während der gesamten Tätigkeit sind zwei Ereignisse zu erwähnen: Beim ersten hat das einmalige Erstrecken des thermischen Effektes ausserhalb der Sicherheitszone um den Zielpunkt, entweder wegen einer schlechten Fokussierung oder einer vaskulären Störung, eine vorübergehende leichte Sensibilitätsstörung

im Bereich der Unterlippe eines Patienten verursacht. Beim zweiten Ereignis – noch während der Studie 2009 in Zürich – trat eine Blutung im Zielpunkt auf, welche sich spontan zurückgebildet hat. Diese Blutung ereignete sich höchstwahrscheinlich wegen einer Temperaturapplikation im Zielpunkt höher als 60° [10]. Seit der routinemässigen Anwendung eines Kavitationsdetektors und dem Einhalten einer Maximaltemperatur von 60° traten keine Blutungen mehr auf. Es ist zu vermerken, dass alle ausgeführten Thermoläsionen unmittelbar postoperativ sowie im Verlauf mittels MR kontrolliert wurden.

Unsere Vorgehensweise betreffend verschiedener Zielstrukturen wurde während der letzten 20 Jahre umfassend publiziert [3–22] und führte aufgrund der klinischen und pathophysiologischen Erkenntnisse zu einer Auswahl von für das thalamokortikale Netzwerk schonenden Zielpunkten, wie den bereits erwähnten pallidothalamischen Fasertrakt im Parkinson, cerebellothalamischen Fasertrakt beim essentiellen Tremor und Nucleus Centralis Lateralis des medialen Thalamus bei neuropathischen Schmerzen (Abb. 2).

Die Resultate bei chronischen und therapierefrakären neuropathischen Schmerzen wurden 2009 und 2012 publiziert [10,16]. Sie belegen eine durchschnittliche Schmerzentlastung zwischen 50

Abb. 2: MR-Bilder, 2 Tage nach durchgeführten Thermoablationen mit periläsionellem Ödem



Beidseitige Nucleus Centralis Lateralis Thalamotomie im medialen Thalamus bei neuropathischen Schmerzen



Pallidothalamische Traktotomie bei Parkinson



Cerebellothalamische Traktotomie beim essentiellen Tremor

und 60% ein Jahr nach der Intervention. Diese Resultate, welche bei einer bekanntlich besonders schwierigen Patientengruppe gesammelt wurden, entsprechen denjenigen, welche in der Vergangenheit mit der Anwendung von Radiofrequenz in den gleichen Zielgebieten erzielt und publiziert wurden [8,9]. Die neue Methode hat jedoch ein bedeutend tieferes Risikoprofil.

Die durch die Patienten geschätzte globale Symptomentlastung bei Parkinson, drei Monate nach der Behandlung der ersten (dominanten) Seite, wurde in einem ersten Artikel [10] dokumentiert und liegt bei 56,7%. Die UPDRS-Skala hat sich im Durchschnitt um 60,9% verbessert. Zudem konnte eine Verminderung der Dyskinesien um 87% festgestellt werden. Resultate nach Behandlung mit Radiofrequenz im gleichen Zielgebiet wurden in der Vergangenheit publiziert [3]. Unsere aktuelle Erfahrung bestätigt diese Ergebnisse. Sie werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht.

Bei 21 behandelten (3 davon beidseitig) Patienten mit essentiellen Tremor zeigte sich ein Jahr nach Behandlung einer Seite eine Reduktion des Tremors von 78% [5]. Die zwei Drittel der Patienten, die einer Tremorintensität von 3 von 4 hatten,

erlebten eine Verbesserung von 90%. Diejenigen mit einer Tremorintensität von 4 von 4 konnten hingegen – aus verschiedenen im Artikel erläuterten Gründen – nur von einer anteiligen Tremorentlastung profitieren. Dank der Schonung des motorischen Thalamus erlitten Patienten, welche beidseitig behandelt wurden, keine solchen neurologischen Defizite, welche sonst bei bilateralen Thalamotomien zu erwarten sind. Die fokussierte Ultraschalltechnologie hat somit das Potenzial zu einem Paradigmenwechsel in der funktionellen Neurochirurgie.

Auf internationaler Ebene laufen verschiedene Projekte, hauptsächlich in den USA, Japan, Südkorea und Israel [14–17]. Hierzu wurden Resultate über Behandlungen bei essentiellen und parkinson'schem Tremor publiziert.

Argument der Reversibilität

Das Argument der Reversibilität war wahrscheinlich der Schlüsselfaktor zur Einführung der Tiefenhirnstimulation seit den 90er-Jahren. Dieses Argument scheint vollständig mit den komplexen, wichtigen und empfindlichen Strukturen und Funktionen des Gehirnes übereinzustimmen. Jedoch ist die Reversibilität

niemals der Wunsch des Patienten. Zu wissen, dass die zu kontrollierenden Krankheitssymptome zurückkehren, sobald die Stimulation unterbrochen wird, ist weder ermutigend noch beruhigend. Um eine endgültige Symptomkontrolle von neurochirurgischer Seite zu empfehlen, sind ausreichende Kenntnisse der Pathophysiologie, eine präzise Technik sowie ein annehmbar tiefes Risikoprofil unentbehrlich.

Perspektiven

Die funktionelle Neurochirurgie existiert seit mehr als 60 Jahren. Sie wies über all die Jahre die Charakteristiken eines aus der Asche auferstandenen Phönix auf: brilliant durch die aussergewöhnliche Möglichkeit, schwerwiegende neurologische Symptome zu unterdrücken, aber verzehrt durch motorische oder kognitive

Nebenwirkungen und die Entwicklung von Medikamenten wie L-Dopa.

Sie scheint jetzt endlich in der Lage zu sein, Patienten, welche unter chronischen therapieresistenten Hirnfunktionsstörungen leiden, die folgenden wesentlichen therapeutischen Vorteile zu bieten: 1) Wirksamkeit, 2) Schonung der Hirnfunktionen, 3) Abwesenheit von iatrogenen neurologischen Störungen, 4) tiefes Risikoprofil.

Beaufsichtigung und Kosten

Ein Antrag des Zentrums für funktionelle Ultraschall-Neurochirurgie in Solothurn wurde der Eidgenössischen Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzzfragen (ELGK) vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) zugestellt. Diese hat die funktionelle Neurochirurgie mittels fokussiertem Ultraschall in der Kranken-

Tab. 1

Durchgeführte Läsionen	>200 in >150 Interventionen
	Klinische Resultate
Neuropathische Schmerzen	50–60% Globale Schmerzentlastung
Morbus Parkinson	UPDRS Reduktion: 61%
Reduktion der Dyskinesien	87%
Vom Patienten eingeschätzte Symptomlastung	57%
Essenzieller Tremor	Tremorentlastung: 78%

leistungsverordnung im Juni 2015 eingetragen. Seither werden alle durch diese Technologie behandelten Patienten in einem nationalen Register aufgenommen und durch unabhängige Neurologen postoperativ nach 3 Monaten, 1 Jahr und 3 Jahren kontrolliert.

Bei posttraumatischen chronischen therapieresistenten neuropathischen Schmerzen übernehmen die Unfallversicherer die Kosten der neurochirurgischen Interventionen mittels fokussiertem Ultraschall.

Obwohl solch eine intrazerebrale funktionelle Intervention ein spezialisiertes Team sowie eine grosse Zeitinvestition für ihre Planung und Durchführung braucht, sind die Kosten deutlich tiefer als für die Implantation eines Tiefenhirnstimulators. Dazu kommen keine Folgekosten für implantiertes Material und langzeitige Handhabungen.

Fazit

Die Schweiz ist weltweit das erste Land, in welchem funktionelle neurochirurgische Behandlungen mit fokussierter Ultraschalltechnologie von der Grundversicherung übernommen werden. Diese Technologie setzt Pluridisziplinarität, Ausdauer und Geduld, Präzision, Erfahrung sowie die Integration der menschlichen Dimension voraus (Tab. 1).

Danksagung

1. Wir bedanken uns bei Franziska Rossi, Roxanne Jeanmonod, Dr. Anouk Magara und Dr. Milek Kowalski für ihre Textkorrekturen.

Referenzen mit Schlüsselpublikationen *

1. * Moser D, Zadicario E, Schiff G, Jeanmonod D. Measurement of targeting accuracy in focused ultrasound functional neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2012; 321:E2
2. Moser D, Zadicario D, Schiff G, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy. *J Ther Ultrasound*. 2013; 1:3
3. Aufenberg C, Sarnthein J, Morel A, Rousson V, Gallay M, Jeanmonod D. A revival of Spiegel's campotomy: long term results of the stereotactic pallidothalamic tractotomy against the parkinsonian thalamocortical dysrhythmia. *Thalamus Relat Syst*. 2005; 3(2):121–32.
4. Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct*. 2008; 212:443–63.
5. * Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, Arnold A, Jeanmonod D. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound*. 2016; Feb 13; 4:5
6. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain*. 1996; 119:363-75.
7. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A, Siegmund M. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: I. Central lateral thalamotomy in neurogenic pain. *Thalamus Relat Syst*. 2001; 1:71-79.
8. Jeanmonod D, Morel A. Book chapter: The central lateral thalamotomy in neurogenic pain. in *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Lozano A., Gildenberg P. (eds.). Springer-Verlag: Berlin, Chapter 123, pp. 2081-2096, 2009
9. * Jeanmonod D, Werner B, Morel A, Michels L, Zadicario E, Schiff G, Martin E. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus*. 2012; 32(1):E1

10. * Magara, A., R. Buhler, D. Moser, M. Kowalski, P. Pourtehrani, and D. Jeanmonod. First Experience with Mr-Guided Focused Ultrasound in the Treatment of Parkinson's Disease. *J Ther Ultrasound*. 2014; 2:11.
11. Magnin M, Jeanmonod D, Morel A, Siegmund M. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: II. Pallidothalamic tractotomy in Parkinson's disease. *Thalamus Relat Syst*. 2001; 1:81–9.
12. Martin E, Jeanmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B. High-Intensity Focused Ultrasound for Noninvasive Functional Neurosurgery. *Ann Neurol*. 2009; 66(6): 858-61.
13. Morel A. *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia*. New York: Informa Healthcare; 2007
14. * Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario, Frysinger RC, et al. A Pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2013; 7: 640-8
15. Jung HH, Chang WS, Rachmilevitch I, Tlusty T, Zadicario E, Chang JW. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*. 2015 Jan;122(1):162-8
16. Ilana Schlesinger, Ayelet Eran, Alon Sinai, Ilana Erikh, Maria Nassar, Dorith Goldsher and Menashe Zaarou. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015; 2015:219149
17. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, Hynynen K, Lozano AM. MR guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2013; 125:462-8