

## **Nervenarzt**

### **Fokussierter Ultraschall in der Behandlung von Tremor**

#### **- Focussed ultrasound ablation as tremor treatment**

Sebastian R. Schreglmann, MD<sup>1,2</sup>, Stefan Hägele-Link, MD<sup>2</sup>, Beat Werner<sup>3</sup>, MSc, Ernst Martin<sup>3</sup>, MD,  
Georg Kägi, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, University College London  
(UCL), Institute of Neurology, London, United Kingdom

<sup>2</sup>Klinik für Neurologie, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Switzerland

<sup>3</sup>Zentrum für MR-Forschung, Universitäts-Kinderkliniken Zürich, Zürich Switzerland

Number of references:	34/30
Number of figures & tables:	3/6
Character count paper (incl. references, tables etc.):	24`414/25`000
Character count Abstract:	1611 (D) / 1498 (E) / 1800

Korrespondenz-Author:

Georg Kägi, MD

Klinik Neurologie, Kantonsspital St. Gallen,

Rorschacherstrasse 95, CH-9000 St. Gallen, Switzerland

Tel: +41 71 494 35 94

Fax: +41 71 494 6484

e-mail: georg.kaegi@kssg.ch

## **Abstract**

**Hintergrund:** Mit der Entwicklung des hoch-intensiven MRI-gesteuerten Fokussierten Ultraschalls (MRIgFUS) steht der läsionellen stereotaktischen funktionellen Neurochirurgie eine neue Behandlungstechnik zur Verfügung. Hieraus ergeben sich neue, inzisionslose Interventionsansätze in der Therapie von Tremorerkrankungen, deren Sicherheit und Wirksamkeit durch erste Studienergebnisse belegt sind.

**Ziel der Arbeit:** Dieser Artikel umfasst eine Beschreibung der zugrundeliegenden Ultraschall-Technik, des Ablaufs einer MRIgFUS-Behandlung, einen orientierenden Vergleich zu alternativen offenen und inzisionslosen Interventionsstechniken sowie eine Zusammenfassung der aktuellen Evidenz der MRIgFUS-Behandlung im Kontext der läsionellen Tremor-Therapie.

**Material und Methoden:** Narrativer Literaturvergleich.

**Ergebnisse:** In Abhängigkeit von Zielpunkt und Tremor-Ätiologie zeigen bisherige publizierte Ergebnisse der MRIgFUS-Behandlung eine bis zu 80%ige Reduktion der Tremorintensität nach 6-12 Monaten Nachkontrolle ohne Nachteile einer offenen Schädeloperation.

**Diskussion:** Die MRIgFUS-Technologie wird in der funktionellen Neurochirurgie bislang nur an wenigen Studienzentren weltweit angewandt. Neben dem thalamischen, ventralen intermediären Nucleus (V.im.) als Zielpunkt liegen auch erste Studien zur Ablation subthalamischer Faserbahnen vor. Bisherige Studienergebnisse deuten auf eine effektive und sichere Tremorthherapie durch die MRIgFUS-Behandlung hin.

Die inzisionslose läsionelle Chirurgie mittels MRIgFUS stellt eine wesentliche Erweiterung des Interventions-Spektrums für die funktionelle stereotaktische Neurochirurgie und eine potentiell relevante Alternative zu etablierten interventionellen Therapieoptionen für Tremor dar.

**Background:** The development of high-intensity MRI-guided focused ultrasound ablation (MRIgFUS) has widened the spectrum of interventional techniques for lesional stereotactic functional neurosurgery. This has resulted in novel incision-less intervention approaches for the therapy of tremor disorders, whose safety and efficacy is documented by recent study data.

**Objectives:** This article encompasses a description of the technological basis and typical course of an MRIgFUS-intervention, a comparison to alternative open or incision-less surgical techniques as well as a review of the current evidence base for MRIgFUS-ablation in the context of lesional interventions to treat tremor.

**Materials and methods:** Narrative literature review.

**Results:** Depending on surgical target and tremor aetiology published trials of MRIgFUS-ablation report a reduction of tremor intensity of up to 80% after 6-12 month follow-up without the disadvantages of open brain surgery.

**Conclusion:** MRIgFUS functional neurosurgery is conducted only at a limited number of treatment sites so far. First data from lesioning the thalamic ventral intermediary nucleus (V.im.) as well as subthalamic fibre tracts have been published. These results indicate an effective and safe treatment of tremor disorders by MRIgFUS ablation.

Incision-less lesional surgery using MRIgFUS-is a significant addition to the interventional armamentarium for functional stereotactic neurosurgery and a potentially valuable alternative to established interventional therapy options for tremor disorders.

Keywords: Essentieller Tremor, Parkinson, Radiofrequenz Ablation, Thalamotomie, Subthalamotomie  
Essential Tremor, Parkinson´s disease, radiofrequency ablation, thalamotomy, subthalamotomy

## **Haupttext**

### **Hintergrund**

Die funktionelle Neurochirurgie wird seit fast 100 Jahren in der Tremorthherapie angewandt. Nachdem die Tiefe Hirnstimulation (DBS) das Gros der akademischen Aufmerksamkeit der vergangenen zwei Jahrzehnte eingenommen hatte, hat die Etablierung inzisionsloser Technologien - zuletzt der Gewebeablation mittels MRI-gesteuertem hochintensiven fokussierten Ultraschalls (MRIgFUS) – erneut Interesse an läsionellen Verfahren geweckt [8]. Diese Arbeit fasst technische Grundlagen der MRIgFUS Ablation, den Interventionsablauf, konzeptionelle Unterschiede zu bestehenden Methoden und die aktuelle Behandlungsevidenz zusammen.

### **Historischer Hintergrund läsionell-funktioneller Neurochirurgie bei Tremor**

Mit der konzeptionellen Etablierung des extrapyramidal-motorischen Systems durch Spatz [31] war die theoretische Grundlage zur chirurgischen Behandlung von Bewegungsstörungen gelegt. Mittels des trans-ventrikulären Zugangs waren erstmals chirurgische Eingriffe an den Basalganglien möglich geworden [23]. Ein weiterer wesentlicher technologischer Fortschritt war die Einführung der Stereotaxie. Die Radiofrequenzablation, basierend auf der lokalen Umwandlung elektrischer Energie in Thermokoagulation beeinflusste die Entwicklung der funktionellen Neurochirurgie grundlegend. Interventionelle Aktivitäten konzentrierten sich zunächst auf das Pallidum als Zielpunkt. Basierend auf Hasslers Kenntnissen des Thalamus führten Mundinger und Riechert 1952 die erste Thalamotomie zur Behandlung des Parkinson-Syndroms durch [14], deren in grossen Serien belegte Effektivität [26] die Pallidotomie zur Behandlung von Tremor letztlich komplett verdrängte.

Bereits 1953 war versucht worden, mittels Platzierung der Läsion in subthalamische Faserbahnen die für die Tremorkontrolle notwendige Läsionsgrösse zu minimieren [32] und einen grösseren Sicherheitsabstand zu sensorischen Thalamusanteilen zu erreichen. Der Bereich direkt kaudal der

ventralen Thalamuskern wird als *posteriore subthalamische Area* (PSA) zusammengefasst und enthält u.a. die *Radiatio prelemniscalis* (Ra.prl.) mit *Cerebellothalamischen Trakt* (CTT) und *kaudaler Zona incerta* (cZI). Mundinger etablierte die cZI als Zielpunkt u.a. in einer Serie von 456 behandelten Patienten [23]. Insgesamt verlagerte sich das Hauptaugenmerk Ende der 80iger Jahre jedoch zugunsten der Tiefen Hirnstimulation (DBS).

Als erste inzisionslose Technik wurde die Radiochirurgie mittels Gamma Knife (GK) bereits Ende der 60iger Jahre entwickelt [18]. Ihre Eleganz liegt in der fehlenden Notwendigkeit einer Schädelreparation, dem Wegfall chirurgischer Trajektorien, sowie der Schonung gesunden Hirngewebes. Erst kürzlich wurde die Validität dieser Behandlung für Tremor in einer verblindeten, nicht-kontrollierten Studie klar belegt [34].

Mit der erstmaligen Anwendung zur Therapie zentraler Schmerzsyndrome begann 2009 der Einsatz des MRI-gesteuerten, fokussierten Ultraschalls (MRIgFUS) in der funktionellen Neurochirurgie [22].

### **Hintergrund der MRIgFUS-Behandlung**

Ultraschall als bildgebende Modalität besitzt in der modernen medizinischen Diagnostik seit langem einen hohen Stellenwert, seine therapeutischen Anwendungen jedoch beschränkten sich weitgehend auf die physikalische Therapie und extrakorporale Lithotripsie. Dies ist umso erstaunlicher, als das Konzept der Modulation neuronaler Netzwerke mittels Ultraschall seit mehr als einem halben Jahrhundert bekannt ist [12, 20]. Obgleich damals die technischen Möglichkeiten einer transkraniellen Behandlung ohne Eröffnen des Schädels nicht gegeben waren, eröffnete dies die Möglichkeit, dysfunktionales Hirngewebe mittels fokussiertem Ultraschall unter Schonung des kollateralen Gewebes sehr präzise auszuschalten [12, 20].

Eine weitere Verzögerung der klinischen Anwendung ergab sich aus dem Fehlen einer zuverlässigen Modalität, um diese Eingriffe präzise zu planen und zu überwachen. Erst die bildgesteuerte Interventionsführung mittels MR-Bildgebung und die Möglichkeit der kontinuierlichen Temperaturüberwachung mittels MR-Thermometrie brachte den Durchbruch [7, 16].

### **Transkranieller, Magnetresonanz bildgesteuerter, fokussierter Hochenergie-Ultraschall**

## **(tcMRIgFUS)**

Aktuell ist einzig das ExAblate Neuro System der israelischen Firma InSightec (InSightec Ltd., Haifa, Israel) zur klinischen Anwendung zugelassen. Das Risiko der Schädelüberhitzung durch die starke Absorption von Ultraschallenergie im Schädelknochen wird durch die konkave Anordnung von 1024 Einzelementen im Ultraschallwandler (Phased Array Transducer) vorgebeugt, was die lokale akustische Intensität minimiert [6]. Ein Logarithmus zur kompensatorischen Phaseneinstellung auf Basis CT-basierter Analysen der lokalen Schädelknochendichte verhindert eine Verformung oder Verschiebung des akustischen Fokus und optimiert die Präzision der Intervention im mm-Bereich [1]. Durch den Betrieb des Systems in einem 3-Tesla MR-System können sowohl die induzierten Temperaturerhöhungen in Echtzeit kartiert, als auch intraoperativ die resultierenden Gewebeveränderungen monitorisiert werden. Aus akustisch-physikalischen Gründen ist das erreichbare Behandlungsvolumen innerhalb des Gehirns bei den heute verwendeten Ultraschallfrequenzen von 650kHz auf thalamische und subthalamische Regionen beschränkt. Die Kontraindikationen für einen neurochirurgischen MRIgFUS-Eingriff umfassen die Kriterien für ein Hochfeld-Schädel-MRI, sowie, aus akustisch-physikalischen Gründen, Implantate in der Nähe des Zielgebietes.

## **Ablauf der MRIgFUS-Behandlung**

Die Indikation für eine stereotaktische Behandlung wird nach Ausschöpfen aller konservativen, insbesondere medikamentösen Therapiemöglichkeiten und nach den entsprechenden Leitlinien interdisziplinär gestellt.

Im Aufklärungsgespräch ist neben der Beantwortung der zentralen Frage ob die Minderung der Lebensqualität die Risiken eines stereotaktischen Eingriffs rechtfertigen, eine adäquate Aufklärung über die Natur dieser Intervention sicherzustellen. Angesichts fehlender Implantation von Fremdmaterial, geringerem Infektionsrisiko und Behandlung durch die geschlossene Schädeldecke ohne Notwendigkeit der Trepanation entsteht bei den Patienten das Bild einer „geringeren Invasivität“. Hier gilt es, darüber zu informieren, dass es sich zwar um eine inzisionslose, jedoch irreversible, läsionelle Behandlung handelt, die allerdings keine Kollateral-Schäden durch stereotaktische

Trajektorien verursacht und bei Bedarf wiederholt werden kann. Bisherige Studienergebnisse sind insbesondere mit dem bisherigen Stereotaxie-Goldstandard DBS zu vergleichen und dem Patienten darzulegen. Für den Einsatz einer DBS spricht bislang die Möglichkeit der bilateralen Behandlung (bilaterale läsionelle MRIgFUS-Eingriffe bislang nicht etabliert), die prinzipielle Reversibilität des Eingriffes, sowie die Möglichkeit, im Krankheitsverlauf die Stimulationsparameter anzupassen und so auf ein Fortschreiten der Beschwerden ohne erneuten Eingriff reagieren zu können. Erst nach sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden sowie des Patientenwunsches wird die Entscheidung für die entsprechende stereotaktische Behandlung getroffen.

Während des stationären Aufenthaltes erfolgt eine ausführliche präoperative Abklärung in Analogie zur DBS. Der nüchterne Patient wird am Morgen vor dem Eingriff an der Kopfhaut der Schädelkalotte komplett rasiert was Voraussetzung für eine adäquate Übertragung der Ultraschallenergie ist. Im MR-Zentrum erfolgt die Anlage des stereotaktischen Rahmens in Lokalanästhesie und Fixierung des Patienten mittels des stereotaktischen Rahmens auf der Behandlungsliege. Auf dieser ist das ExAblate Neuro-Behandlungssystem montiert, welches in das 3-T MRI-System integriert ist.

Der gesamte Eingriff wird am wachen Patienten durchgeführt und durch ein anästhesiologisches Team zur Monitorisierung der Vitalfunktionen sowie zur Linderung von Lagerungsschmerzen, Angst, oder Übelkeit in Standby begleitet. Die Schmerztherapie am wachen Patienten erfolgt gemäss unseren Erfahrungen bei DBS-Operationen nach Möglichkeit lediglich durch Remifentanyl um die Zielsymptome nicht zu beeinflussen.

Der Raum zwischen halbkugelförmigen Transducer und der Kopfhaut des Patienten wird mit entgastem Wasser von 16°C gefüllt, das zur Schallübertragung und zur lokalen Kühlung der Kopfhaut zirkuliert; eine Silikonmembran dient der Abdichtung zur Kopfhaut des Patienten (siehe Figur 1).

Nachfolgend werden aktuelle MRI-Sequenzen mit vorgängig angefertigten Planungs-Sequenzen fusioniert. Diese sind an der anterioren und posterioren Kommissur ausgerichtete T1-, T2- Sequenzen, an denen vom Neurochirurgen der Zielpunkt unter Einbeziehung stereotaktischer Atlanten [24], bzw. in direkter Zielführung anhand der individuellen Anatomie des Patienten festgelegt wird. Für Kalibrationsmessung, Planungsaufnahme und Behandlungsplanung sind aktuell ca. 90 Minuten Dauer vor Beginn der therapeutischen Intervention einzuplanen, wobei neuere MR-Aufnahmetechniken zu

signifikanten Zeiteinsparungen führen könnten.

Mit Beginn der eigentlichen Intervention werden zunächst 10 Sekunden dauernde Beschallungen (sog. Sonikationen) mit niedriger Beschallungsenergie durchgeführt und die Gewebereaktion bzgl.

Temperaturänderung mittels MR-Thermometrie-Sequenzen (0.5°C thermische, 3.5s zeitliche, 1x1x3 mm räumliche Auflösung) monitorisiert, um geringe Temperaturveränderungen ohne Gewebeschäden zu verursachen. Direkt auf die Sonikation folgt eine obligate Abkühlungsphase, während derer eine

klinische Austestung des Zielsymptoms sowie möglicher Nebenwirkungen durch den Neurologen erfolgt. Eine intraoperative Videodokumentation ist sinnvoll. Während jeder Sonikation wird die

Temperaturentwicklung im Zielvoxel und dessen plangemässe Lokalisierung anhand entsprechender MRI-Sequenzen an der Steuerungskonsole verfolgt. Zusammen mit der klinischen Rückmeldung des

Neurologen ist vor der schrittweisen Erhöhung der applizierten Schallenergie und –dauer (max. 30'000J über max. 30 Sekunden) und damit Erhöhung der Temperatur, eine Korrektur von

Schallenergie sowie Zielpunkt-Position möglich. Auf diese Weise wird die Zieltemperatur von 56-60°C, die eine irreversible Koagulation des Gewebes verursacht, schrittweise und kontrolliert erreicht.

Dieses Vorgehen ermöglicht die sichere Austestung des klinischen Effekts und möglicher Nebeneffekte sowie die Anpassung des Zielpunktes bevor die finale, irreversible Ablation erfolgt, was

einen deutlichen Vorteil im Vergleich zu alternativen inzisionslosen Verfahren wie dem GK, die keine Anpassung des Zielpunktes zulassen, darstellt.

Direkt mit Erreichen einer gewissen Temperatur-Schwelle zwischen ca 48-55°C [29] ist ein

anatomischer wie klinischer Effekt evident, anhand dessen das weitere Vorgehen geplant werden

kann. Der fehlende Zeitverzug bis zum Einsetzen dieser Effekte, die z.B. bei Eingriffen mit GK

vorhanden sind, ist ein relevanter Vorteil dieser Technologie.

In Abhängigkeit des klinischen Ansprechens auf das Zielsymptom, des bildmorphologischen

Nachweises der Ausdehnung einer Läsion im Zielpunkt, sowie der Dokumentation der erreichten

Zieltemperatur wird interdisziplinär entschieden, wann die Therapie beendet wird.

Anschliessend erfolgt die Entfernung des stereotaktischen Rahmens. Die Patienten sind zu diesem

Zeitpunkt direkt wieder mobilisierbar und es erfolgt der Rücktransport auf die Station. In der Regel

verlassen die Patienten nach klinischen und bildgebenden Kontrollen nach 2-3 Tagen die stationäre



Behandlung.

### **Bisherige Evidenz der MRIgFUS-Behandlung bei Tremor**

Bis Februar 2017 lagen insgesamt sechs Interventionsstudien zur Therapie des Essentiellen Tremors mittels MRIgFUS vor, darunter eine randomisierte, sham-kontrollierte Studie. Vier der Studien hatten den V.im. als Zielpunkt [4, 9, 10, 19], der mittels klassischer, stereotaktischer Planung [9, 10], [19], bzw. unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie [4] angepeilt wurde. Die beiden Studien, die auf den CTT in der PSA zielten, wählten 5.0 mm posterior der Midcommissural-Linie, 8.0 mm lateral der thalamo-ventrikulären Grenze und 3.0 mm kaudal der Intercommissural-Ebene [13], bzw. durch Kombination aus Atlas-basierten Koordinaten und direkter Planung [29], was die bekannte individuelle Variabilität innerhalb der PSA berücksichtigt [2]. Das Gros der hiermit behandelten Patienten (n=106) wurde unilateral und nur ein Bruchteil (n=3) im Intervall von 12 Monaten bilateral behandelt [13]. Die Behandlungsdauer ab Anlage des stereotaktischen Rahmens liegt bei durchschnittlich 4 1/2h [29]. Technisch scheint eine adäquate Temperaturveränderung im Gewebe nicht bei allen Patienten möglich [4]. Schädel/-volumen sowie -Knochendichte scheinen für eine effektive Übertragung von wesentlicher Bedeutung [4, 5].

Die bei den Sonikationen entstehenden MRIgFUS-Läsionen weisen eine zentrale Nekrose mit umgebendem, vasogenen Ödem auf [9], die über die Zeit kontinuierlich an Volumen abnimmt [5, 29] und in vielen Fällen nach 3 Monaten in T1- oder T2-gewichteten MRI Sequenzen kaum mehr nachweisbar ist [4, 9]. Obgleich offensichtlichem Schrumpfen der Sonikations-Läsionen bleiben die klinischen Effekte unverändert stabil [4, 9, 19, 29] (siehe Tabelle 1).

Konsistent wird eine Abnahme des Gesamt-Tremor-Scores um 41-56% über bis zu 12 Monate nach MRIgFUS-Intervention berichtet [9, 10, 13, 29]. Studien ohne verblindete Auswertung zeigen diesbezüglich leicht bessere Ergebnisse [4, 9, 19] als Verblindete [10]. Bezüglich Hand-Tremors ist eine Reduktion zwischen 73% - 81% [9, 19] (nicht verblindet), bzw. 47% [10] (verblindet) nach V.im. Ablation bzw. 84% [29] (verblindet) nach CTT Ablation dokumentiert. Zwei prospektive Studien konnten eine signifikante Verbesserung der tremor-spezifischen Lebensqualität nachweisen [10, 29].

Bisher liegen hinsichtlich funktioneller und kognitiver Wirkungen und Nebenwirkungen der MRIgFUS-Ablation nur für den CTT Zielpunkt retro- [17] und prospektiv erhobene Daten vor, die keine negativen Effekte auf Geschicklichkeit, Konzentration und Feinmotorik, sowie kognitive Globalwerte erkennen lassen [29]

Neben intra-prozedural sofort reversiblen vestibulären Symptomen [4, 10], die auf Stimulation zentraler vestibulärer Bahnen hinweisen [29], sind die meist berichteten Nebenwirkungen nach unilateraler Läsion des V.im. Zielpunkt insbesondere persistierende Parästhesien in Finger/Hand bzw. Gesicht und Gangunsicherheit, deren Prävalenz mit zunehmendem follow-up tendenziell abnehmen (siehe Tabelle 1). Das Risiko schwerer Nebenwirkungen, z.B. einer persistierenden Hemiparese, liegt nach MRIgFUS im V.im. bei 1.2% und ist damit niedriger als nach Gamma Knife (1.8%) oder RF Ablation im V.im. (9.8%;[30]). Das Spektrum der Nebenwirkungen nach MRIgFUS Behandlung im CTT ist wahrscheinlich aufgrund der grösseren anatomischen Distanz zum Thalamus sogar noch günstiger [29]).

Ein erster retrospektiver Vergleich zwischen bi- und unilateraler DBS sowie unilateraler MRIgFUS-Behandlung zeigte eine deutlichere Verbesserung des Tremor-Scores nach bilateraler DBS auf, wohingegen jedoch die Verbesserung der Lebensqualität zwischen bilateraler DBS und unilateralem MRIgFUS gleich deutlich ausfiel [15] – nicht nur aufgrund ungenügendem matching der Ausgangspopulation sollten jedoch die beiden Methoden in grösseren Studienkollektiven prospektiv verglichen werden.

Zur Behandlung des Parkinson-Tremors liegen bislang methodologisch limitierte Berichte vor. Neben einem Fallbericht sind dies zwei unkontrollierte, unverblindete, retrospektive Studien unilateraler Ablation des pallidothalamischen Traktes bzw. des V.im. mit sehr kurzem follow-up von 3 Monaten bzw. einer Woche [21, 28].

Zwei positive Fallberichte zu Patienten mit Fragile-X-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) geben einen Hinweis darauf, dass sich die bisherigen Erfahrungen mit dieser Technologie wahrscheinlich auch auf andere Tremor-Ätiologien übertragen lassen [3, 11].

## **Diskussion**

Für die Etablierung einer neuen Behandlungsmethode für Bewegungsstörungen/Tremor sind verschiedene weitere Aspekte zu bedenken und kritisch zu evaluieren. Neben Sicherheit in Planung und Anwendung, Präzision, Steuerbarkeit und Zuverlässigkeit hinsichtlich anatomischem wie klinischem Effekt spielen auch Verfügbarkeit, System-Kompatibilität, sowie im 21. Jahrhundert auch der Kostenfaktor bezüglich totaler Kosten über die gesamte Behandlungsdauer eine relevante Rolle. Tabelle 2 fasst die konzeptuellen Unterschiede zwischen den bekannten, läsionellen Modalitäten zusammen. Gemeinsam mit der ebenso inzisionslosen GK Radiochirurgie ist die fehlende Notwendigkeit zur Schädeltrepanation ein wesentlicher Vorteil, die sowohl Infektions- und Blutungsrisiko – bislang nur eine intrazerebrale Blutung nach MRIgFUS-Eingriff bekannt [22] – minimiert, als auch die Präzision des Eingriffs durch Vermeidung eines brain shift durch Liquorverlust verbessert. Die stereotaktische Planung eines MRIgFUS-Eingriffs unterscheidet sich bzgl. Zielpunktplanung nicht relevant von der eines DBS-Eingriffs – ein relevanter Vorteil ist dass der Eingriff ohne Restriktion durch allfällige Trajektorien geplant werden kann, was vor allem bei der physiologischen alters-assozierten Hirnatrophie sonst problematisch sein kann. MRIgFUS bietet insbesondere auch die Möglichkeit der Zielpunktkontrolle und –Anpassung in Echtzeit. Erste Publikationen zur Präzision berichten eine Abweichung des Zielpunktes im Bereich von 0.6mm – 1.0mm euklidisch [13, 21, 25] bzw. 2.2mm in dorso-ventraler Richtung [9], abhängig von der Art der intraprozeduralen Zielpunktkontrolle – die Methodik hierzu ist jedoch noch nicht als etabliert oder standardisiert anzusehen.

Im Unterschied zu RF-Ablation und DBS ist jedoch eine elektrophysiologische Zielpunktverifikation nicht möglich. Der Einsatz der MRIgFUS-Elemente in einem 3-Tesla MRI ermöglicht jedoch im Vergleich zur Radiochirurgie und DBS eine Kontrolle von Lage und Temperatur des Zielvoxels in Echtzeit. Daneben erlaubt die therapie-inherente, schrittweise Durchführung der Sonikationen unter kontinuierlicher klinischer Kontrolle des wachen Patienten zu einem gewissen Grad das Reagieren auf Nebenwirkungen sowie die Adjustage des Zielpunktes unter bildgebender Kontrolle, wenngleich dies am V.im. Zielpunkt das Auftreten persistierender Hemiparesen bei einem Bruchteil der Patienten nicht verhindert. Letztlich ist das sofortige Auftreten eines anatomischen sowie klinischen Effektes mit vorhersehbarer kontinuierlicher Abnahme der Läsionsgröße ein wesentlicher Vorteil des MRIgFUS,

wohingegen der radiobiologische Effekt des GK mit mindestens 4-wöchiger Verzögerung auftritt und in seinen Abmessungen im individuellen Fall weiterhin nicht vorhersehbar ist [34].

Relative Nachteile der MRIgFUS-Intervention sind die aktuell vergleichsweise lange Dauer des Eingriffs in liegender Position, während dem es in einer relevanten Anzahl von Fällen während der Sonikationen der höchsten Energiestufe zur Reizung der wahrscheinlich zentralen vestibulären Bahnen mit Schwindel und Übelkeit kommen kann [29].

Die technische Zuverlässigkeit des hierzu bislang einzig zugelassenen ExAblate Neuro-Systems ist durch CE Markierung (2014) und FDA Zulassung (2016) dokumentiert. Die Zuverlässigkeit in der klinischen Anwendung ist jedoch sicherlich noch weiter zu untermauern. Die bislang limitierte Verfügbarkeit ist angesichts der wachsenden Anzahl klinisch betriebener ExAblate Neuro MRIgFUS-Systeme weltweit (Stand Februar 2017: 30 Zentren) zunehmend weniger relevant, wodurch mittelfristig mit einem Rückgang von Wartezeit und Eingriffskosten zu rechnen ist. Technisch ist das genannte System bislang einzig mit MRI-Geräten von GE Healthcare kompatibel – an einer Anpassung an Siemens MR-Systeme wird jedoch laut Hersteller aktuell gearbeitet, um eine weitere Verbreitung der Technik zu gewährleisten. Erste Daten zur Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu DBS und läsionellen Radiochirurgie für ET ergeben selbst ohne Einbezug kürzerer peri-interventioneller Aufenthaltsdauer, sowie weniger komplexer ambulanter Nachbehandlung einen Kostenvorteil zugunsten der inzisionslosen Verfahren bei gleichzeitig signifikant besserer Behandlungsergebnisse bezüglich funktioneller Behinderung [27].

Mit der MRIgFUS-Ablation erweitert sich das Interventionsspektrum der stereotaktischen funktionellen Neurochirurgie relevant. Die oben dargestellten, ersten Ergebnisse methodisch hochwertiger Studien scheinen eine gewisse Renaissance der läsionellen Neurochirurgie für Tremor einzuleiten. Darüber hinaus sind weitere Anwendungen des läsionell-wirksamen fokussierten Ultraschalls bei chronischen neuropathischen Schmerzen, OCD, Depression und Angststörungen bereits publiziert [33]. Darüber hinaus lässt die Möglichkeit der Änderung von Pulsfrequenz, -dauer und -intensität ebenso die Anwendung nicht-läsionell wirksamen fokussierten Ultraschalls zu, der z.B. zur Neuromodulation oder der selektiven Öffnung der Blut-Hirn-Schranke genutzt werden kann [33].

Trotzdem handelt es sich bei der MRIgFUS-Ablation um ein läsionelles Verfahren, welches *per se* irreversibel ist. Angesichts der therapeutischen Alternative DBS, deren Nebenwirkungen im Gros der Fälle stimulations-assoziiert und damit reversibel sind, ist die niedrige Rate persistierender Nebenwirkungen nach MRIgFUS diesbezüglich ein relevanter Faktor, der sicherlich in weiteren, prospektiven Studien empirisch zu untermauern ist. Die Irreversibilität der Intervention ist weiterhin im Kontext der zu behandelnden Erkrankung zu beurteilen, wobei statische Pathologien einen läsionellen Eingriff eher rechtfertigen. Vor allem sollte nach einer multidisziplinären, prä-interventionellen Abklärung im Aufklärungsgespräch - wie bei sämtlichen invasiven Eingriffen - der Patient exakt über das Spektrum möglicher Wirkung und Nebenwirkung informiert werden. Nicht zuletzt sind die persönlichen Präferenzen des Patienten hinsichtlich Implantation von Stimulator inklusive Kabel und Elektroden im Vergleich zu einer Läsion zu berücksichtigen und zu respektieren.

### **Praktische Schlussfolgerung / Conclusion**

Die MRIgFUS-Technologie eröffnet die Möglichkeit inzisionsloser, läsioneller Eingriffe am menschlichen Gehirn in stereotaktischer Präzision mit anatomisch wie klinisch sofortigem Effekt. Die intra-prozedurale Anpassung des Zielpunktes in Abhängigkeit von klinischem Effekt und Nebenwirkung, sowie die schrittweise Durchführung des Eingriffs sind zusätzliche Sicherheitsfaktoren.

Bislang publizierte Ergebnisse methodisch hochwertiger Studien geben einen ersten positiven Eindruck zur Sicherheit, Effektivität sowie Kosteneffektivität dieser neuen Methode der funktionellen stereotaktischen Neurochirurgie in der Behandlung von Tremor.

### **Darstellungsüberschriften:**

**Tabelle 1:** Bisherige unilaterale MRIgFUS-Therapiestudien für Essentiellen Tremor

**Tabelle 2:** Konzeptionelle und praktische Unterschiede zwischen state-of-the-art Techniken der läsionellen, funktionellen Neurochirurgie mit Vorteilen (+) und Nachteilen (-)

**Figure 1:** a) Schematische Darstellung des ExAblate Neuro Systems und seiner Position zum Schädel des Patienten und zum 3T-MRI. Durch zirkulierendes, entgastes Wasser konstanter Temperatur wird die Schallkopplung zwischen Ultraschallwandler und der Kopfhaut, sowie deren Kühlung sichergestellt. Die 1024 Elemente des Ultraschallwandlers können mechanisch wie elektronisch fokussiert werden. b) Interventionelle Patientenpositionierung. c) Lokalisation der Ablation in der posterior subthalamischen Area in drei räumlichen Achsen 30 Tage nach Intervention.

#### Referenzen:

1. Aubry JF, Tanter M, Pernot M et al (2003) Experimental demonstration of noninvasive transskull adaptive focusing based on prior computed tomography scans. *J Acoust Soc Am* 113:84–93.
2. Blomstedt P, Sandvik U, Fytagoridis A, Tisch S (2009) The posterior subthalamic area in the treatment of movement disorders: past, present, and future. *Neurosurgery* 64:1029–38–discussion 1038–42. doi: 10.1227/01.NEU.0000345643.69486.BC
3. Cerquera C, Rumià J, Herrera JM et al (2016) A single case report of MR-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor in fragile X-associated tremor/ataxia. *Parkinsonism Relat Disord* 28:159–160. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.002
4. Chang WS, Jung HH, Kweon EJ et al (2015) Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 86:257–264. doi: 10.1136/jnnp-2014-307642
5. Chang WS, Jung HH, Zadicario E et al (2016) Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *Journal of Neurosurgery* 124:411–416. doi: 10.3171/2015.3.JNS142592
6. Clement GT, Hynynen K (2002) A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol* 47:1219–1236.
7. Cline HE, Schenck JF, Hynynen K et al (1992) MR-guided focused ultrasound surgery. *J Comput Assist Tomogr* 16:956–965.
8. Deuschl G (2013) New hope for severe essential tremor? *The Lancet Neurology* 12:420–422. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70062-0
9. Elias JW, Huss D, Voss T et al (2013) A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 369:640–648. doi: 10.1056/NEJMoa1300962

10. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al (2016) A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 375:730–739. doi: 10.1056/NEJMoa1600159
11. Fasano A, Sammartino F, Llinas M, Lozano AM (2016) MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Neurology* 87:736–738. doi: 10.1212/WNL.0000000000002982
12. Fry FJ, Ades HW, Fry WJ (1958) Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. *Science* 127:83–84.
13. Gallay MN, Moser D, Rossi F et al (2016) Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 4:5. doi: 10.1186/s40349-016-0049-8
14. Hassler R, Riechert T (1954) [Indications and localization of stereotactic brain operations]. *Nervenarzt* 25:441–447.
15. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB et al (2015) Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 30:1937–1943. doi: 10.1002/mds.26455
16. Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, Schenck JF (1993) MRI-guided noninvasive ultrasound surgery. *Med Phys* 20:107–115. doi: 10.1118/1.597093
17. Ledermann K, Jeanmonod D, McAleese S et al (2015) Effects of Cerebellothalamic Tractotomy on Cognitive and Emotional Functioning in Essential Tremor: A Preliminary Study in 5 Essential Tremor Patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 93:127–132. doi: 10.1159/000368438
18. Leksell L (1968) Cerebral Radiosurgery I. Gammathalamotomy in two cases of intractable pain. *Acta Chir Scand* 134:585–595.
19. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y et al (2013) MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *The Lancet Neurology* 12:462–468. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70048-6
20. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ (1942) THE BIOLOGICAL APPLICATION OF FOCUSED ULTRASONIC WAVES. *Science* 96:119–120. doi: 10.1126/science.96.2483.119
21. Magara A, hler RB, Moser D et al (2014) First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2:1–8. doi: 10.1186/2050-5736-2-11
22. Martin E, Jeanmonod D, Morel A et al (2009) High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol* 66:858–861. doi: 10.1002/ana.21801
23. Meyers R (1958) Historical background and personal experiences in the surgical relief of hyperkinesia and hypertony. In: Fields WS (Hrsg) *Pathogenesis and Treatment of Parkinsonism*. Springfield, S 229–270
24. Morel A (2007) *Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia.*, 1st Aufl. Informa Healthcare, New York
25. Moser D, Zadicario E, Schiff G, Jeanmonod D (2013) MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 1:3. doi: 10.1186/2050-5736-1-3

26. Mundinger F, Riechert T (1966) Indikationen und Langzeitergebnisse von 1400 uni- und bilateralen stereotaktischen Eingriffen beim Parkinsonsyndrom. *Wien Zschr Nervenhk* 23:147–177.
27. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS et al (2017) Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord*. doi: 10.1002/mds.26997
28. Schlesinger I, Eran A, Sinai A et al (2015) MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis* 2015:219149. doi: 10.1155/2015/219149
29. Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S et al (2017) Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound. *Neurology* 88:1329–1333. doi: 10.1212/WNL.0000000000003795
30. Schreglmann SR, Krauss JK, Chang JW et al (2017) Functional lesional neurosurgery for tremor-a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 7:e015409. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015409
31. Spatz H (1927) Spezielle Physiologie des Zentralnervensystems der Wirbeltiere. 10:318–417.
32. Spiegel EA, Wycis HT (1953) Anotomy in paralysis agitans. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 69:652–653.
33. Weintraub D, Elias WJ (2016) The emerging role of transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound in functional neurosurgery. *Movement Disorders* 1–8. doi: 10.1002/mds.26599
34. Witjas T, Carron R, Krack P et al (2015) A prospective single-blind study of Gamma Knife thalamotomy for tremor. *Neurology* 85:1562–1568. doi: 10.1212/WNL.0000000000002087

**Author disclosures:** SRS receives research grants from the Swiss National Science Foundation, the Swiss Neurological Society and European Academy of Neurology. He has received a research grant from the EMDO Foundation, Zurich, Switzerland. BW and EM receive research grants from the Swiss National Science Foundation, they report no other financial disclosures. SHL received travel grants from Abbvie and is member of the scientific advisory boards of Zambon, Teva and UCB. GK receives research grants from the Swiss Parkinson's disease Association, the Swiss heart foundation and the Swiss National Science Foundation and is member of the scientific advisory boards of Zambon, Bayer, Boehringer-Ingelheim and Nestle. None of the authors declares any conflict of interest.