

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck
1. Ausgabe 2023

Der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) in der Therapie von Bewegungsstörungen

Dr. med. Steffen Paschen
Oberarzt Klinik für Neurologie

Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmers
Oberärztin Klinik für Neurochirurgie

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Kiel



Der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) in der Therapie von Bewegungsstörungen



Dr. med. Steffen Paschen



Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmers

Bewegungsstörungen wie der essentielle Tremor und der Morbus Parkinson nehmen weltweit stetig zu und können mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden sein. Medikamentöse Therapieansätze sind häufig mit starken Nebenwirkungen verbunden und nicht immer zielführend. Interventionelle Verfahren wie der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS) stellen für viele Tremor-Patienten ein neue und effektive Behandlungsoption dar.

Essentieller Tremor

Der essentielle Tremor zählt mit einer Prävalenz zwischen 0,4 und 5,6 % bei über 40-jährigen zu den häufigsten Bewegungsstörungen. Zumeist ist die Erkrankung langsam progredient und betrifft in leichten Erkrankungsstadien vorwiegend die obere Extremität, bei einer weiteren Zunahme der Erkrankung können auch die untere Extremität, die Stimme und der Rumpf betroffen sein. Kennzeichnend ist hierbei ein Halte- und Aktionstremor, der viele alltägliche Dinge je nach Schweregrad oft unmöglich macht. Fast alle Tremor-Patienten sind sozial eingeschränkt und bei rund 25 % der Patienten sind tremorbedingt ein Berufswechsel oder die Frühberentung erforderlich. Die genaue pathophysiologische Entstehung der Erkrankung ist unklar, aber es werden Fehlfunktionen sowohl im Mittelhirn, im Kleinhirn, im Thalamus und im Netzwerk dieser Strukturen diskutiert.

Morbus Parkinson

Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer fortschreitenden Degeneration von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra und anderer Kerngebiete. Durch die hieraus resultierende Stö-

rung der Basalganglienschleifen und anderer Verbindungen werden die typischen Symptome der Erkrankung wie Akinese, Tremor und Rigor hervorgerufen. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kann der Tremor trotz bestmöglicher medikamentöser Therapie so stark ausgeprägt sein, dass die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt ist (Tremordominanztyp).

Bisherige therapeutische Optionen

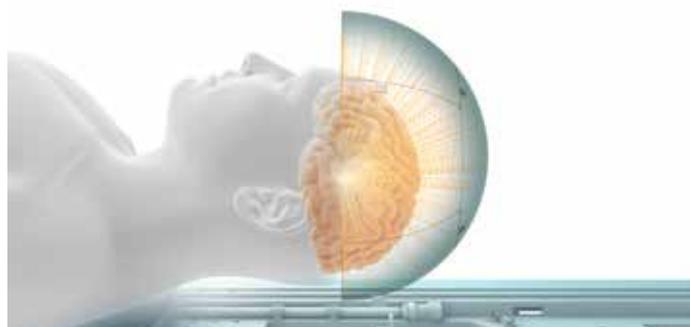
Für die Therapie des essentiellen Tremors stehen zahlreiche Medikamente zur Verfügung. So gelten der Betablocker Propranolol sowie die Antikonvulsiva Primidon und Topiramate als Mittel der ersten Wahl. Allerdings zeigen sich bei der medikamentösen Therapie häufig Nebenwirkungen, die zu Abbruchraten von bis zu 30 % führen. So kann es unter der Therapie mit Propranolol zu Bradykardien, Synkopen und Fatigue kommen. Bei Einnahme von Primidon können u. a. Übelkeit, Schwindel, Müdigkeit, Ataxie und Depression als Nebenwirkungen auftreten. Bei starker Ausprägung des Tremors führt die medikamentöse Therapie zudem häufig nicht zu einer effektiven Symptomkontrolle.

Die Therapie des tremordominanten Morbus Parkinson kann herausfordernd sein. Levodopa und

andere Dopaminergika wie Dopaminagonisten stellen die erste Wahl dar. Die Auswahl des Präparates richtet sich nach individuellen Patientencharakteristika wie Alter, Tremorschwere, Ansprechen des Tremors auf Levodopa, kognitiver Status und weiterer Faktoren. Bei ausgewählten Patienten können Therapien mit Anticholinergika wie Trihexyphenidyl, dem Neuroleptikum Clozapin, dem Benzodiazepin Clonazepam oder dem Betablocker Propranolol angewendet werden. Bei allen medikamentösen Therapien können Nebenwirkungen auftreten, die eine weitere Dosiserhöhung bzw. das Erlangen eines guten Effekts auf den Tremor limitieren. Bei Levodopa sind dies z. B. eine orthostatische Hypotension, Verwirrtheit oder Halluzinationen und bei Dopaminagonisten z. B. Schwindel, Einschlafattacken, Müdigkeit und Impulskontrollstörungen. Die Nebenwirkungen der Zweitlinientherapeutika umfassen für Anticholinergika u. a. Gedächtnisstörungen und Halluzinationen, für Clozapin eine Agranulozytose und Hypotension und für Clonazepam eine Sedierung und Gedächtnisstörungen. Insbesondere die Verwendung der Zweitlinientherapeutika ist nur bei ausgewählten Patienten sinnvoll.

In Deutschland gilt neben der medikamentösen Therapie auch die Tiefe Hirnstimulation (THS) als Standardtherapie. Hierbei erfolgt die stereotaktische Implantation von Stimulationssonden in definierte Kerngebiete im Hirn. Zur Therapie des Tremors erfolgt eine Hochfrequenzstimulation (um die 130 Hz) entweder im Nucleus ventralis intermedius (VIM) innerhalb des Thalamus (beim Essentiellen Tremor und Morbus Parkinson) oder im Nucleus subthalamicus (STN, beim Morbus Parkinson). Die Auswahl des Zielgebiets wird durch individuelle Patientencharakteristika bestimmt. Der Hochfrequenzstimulation wird von einem subcutan, zumeist infraclaviculär positionierten Impulsgenerator erzeugt und über subcutan verlaufende Kabel bis zur Elektroden spitze im Gehirn fortgeleitet.

Dieses jedoch invasive Verfahren zeigt in der Regel gute Ergebnisse. Durch die beidseitige Implantation wird der Tremor auf beiden Körperhälften um ca. 80 % reduziert. Der Langzeiteffekt über mehr als 15 Jahre ist in vielen Studien gut dokumentiert. Die Tiefe Hirnstimulation erlaubt durch eine Erhöhung der Stimulationsintensität eine Kompensation des Erkrankungsprogresses, wovon insbesondere jüngere Patienten profitieren. Das Verfahren kommt allerdings nicht für jeden Patienten in Frage: So können z. B. Blutgefäße im geplanten Verlauf der Elektrode eine OP zu risikoreich machen. Auch Blutverdünner können gegen eine operative Versorgung sprechen. Darüber hinaus erhöht sich bei Patienten, deren biologisches Alter höher als 75 Jahre ist, das Operationsrisiko aufgrund der Invasivität des Verfahrens. Mögliche Nebenwirkungen wie Blutungen, Infektionen und Hardwareprobleme treten bei weniger als 2 % der Patienten auf, stellen aber wichtige Risiken dar, die bei der Indikationsstellung im Rahmen eines partizipativen Entscheidungsprozesses berücksichtigt werden müssen.



Die Ultraschallwellen werden durch mehr als 1000 Ultraschallsender erzeugt, millimetergenau am Zielpunkt gebündelt und führen zu einer Erwärmung und Nekrose des gewünschten Bereiches im Hirn. Die Kopfhaut wird hierbei dauerhaft durch Wasser gekühlt.

Neues Verfahren MRgFUS

Der MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschall ist ein thermisches und weniger invasives Verfahren als die Tiefe Hirnstimulation. Der Schädel des Patienten muss dabei nicht operativ eröffnet werden. Unter der Behandlung mit MRgFUS wird der Kopf des Patienten mit einer Kappe bedeckt, die mehr als 1000 Ultraschallquellen enthält. Werden diese zahlreichen Wellen in einem Punkt gebündelt, erfolgt eine Erhitzung des fokussierten Zielgewebes. Umliegendes Hirngewebe wird dabei weitestgehend geschont. Um die hochexakte Bündelung der Ultraschallwellen und damit auch der lokalen Erhitzung zu überwachen, erfolgt eine kontinuierliche MRT-Thermographie, mit der die Temperatur sowohl im Zielgebiet als auch in der Umgebung kontrolliert wird.

Durch die Möglichkeit, die Ultraschallquellen einzeln anzusteuern, kann die Fokustiefe zwischen 5 und 22 cm und eine zylindrische Fokussgröße zwischen 2x2x4 Millimetern und 10x10x3 Millimetern in der zu behandelnden Hirnregion variieren.

Im Zielgebiet wird die Schallenergie in thermische Energie umgewandelt, wodurch Temperaturen von über 60 Grad Celsius erzielt werden können, die zur Denaturierung von Proteinen und einer Koagulationsnekrose im Zielgebiet führen. Die genaue Überwachung und die punktgenaue Bündelung erlauben hierbei eine Schonung der umgebenden Strukturen.

Behandlungsablauf beim MRgFUS-Verfahren

Um sicherzustellen, dass während der Behandlung eine ausreichende Temperatur erreicht wird, muss zunächst eine Computertomographie (CT) des Schädels durchgeführt werden, damit die Schädeldurchdringbarkeit für Ultraschallwellen berechnet werden kann. Des Weiteren wird ein MRT des Hirns benötigt, um schon vor der Behandlung das Zielgebiet festlegen zu können. Zur Verbesserung des Effekts und zur Reduktion von Nebenwirkungen werden heute standardmäßig die relevanten Faserbahnen mittels ‚Fiber-tracking‘ im MRT dargestellt. Als Fiber-tracking bezeichnet man die Visualisierung von Faserbündeln, welche funktionelle Zentren im Gehirn miteinander verbinden. Zentren, die dieses Verfahren bei der Zielpunktplanung anwenden, konnten ihre Behandlungsergebnisse hierdurch signifikant verbessern. Die Kopfbehaarung des Patienten sollte vor der Behandlung entfernt werden, um Hautverbrennungen durch eingeschlossene Luftbläschen zu vermeiden und mögliche unter den Haaren verborgene Narben auf der Kopfhaut zu erkennen. Für die Behandlung erfolgt nach Gabe von Lokalanästhesie die Fixierung in einem stereotaktischen Rahmen. Zusätzlich muss eine Gummimembran, die eine kontinuierliche Wasserkühlung des Kopfes ermöglicht, positioniert werden. Anschließend erfolgt die Lagerung auf dem MRT-Tisch, wobei die Kappe mit den Ultraschallquellen über dem Kopf des Patienten positioniert wird.

Während der Behandlung ist der Patient unter Überwachung der Vitalfunktionen bei vollem Bewusstsein. Unterstützend können Medikamente gegen Übelkeit und Unruhe appliziert werden. Die Behandlung erfolgt unter kontinuierlicher neurologischer Kontrolle in 3 Phasen:

1. Phase: Hier wird zunächst die Übereinstimmung des gewählten Zielbereichs mit dem tatsächlich erwärmten Hirngewebe bei geringer Energiezufuhr überprüft.
2. Phase: Anschließend findet eine Temperaturerhöhung auf 47 bis 52°C statt, um zu verifizieren, ob es sich hierbei um den optimalen Zielpunkt handelt. Bei diesen Temperaturen kommt es zu einem reversiblen Funktionsausfall der betroffenen Zellen, sodass sowohl der Effekt als auch die Nebenwirkungen detektiert werden können.
3. Phase: Es erfolgt die eigentliche Thermoablation mit einer Beschallung von 500 bis 1.000 Watt, wodurch eine Temperatur von 57 bis



63 Grad Celsius im Zielbereich erzeugt wird. Hierbei kann es auch zu einer kurzzeitigen Wahrnehmung eines Druckgefühls im Kopf kommen.

Insgesamt dauert die Behandlung inklusive Fixierung des Rahmens und Lagerung auf dem MRT-Tisch ca. drei Stunden. Der entscheidende Behandlungsschritt, die Thermoablation in Phase 3, nimmt nur 15-25 Sekunden in Anspruch und wird in der Regel wiederholt. Der Therapieeffekt tritt sofort ein, so dass die Patienten den Erfolg sofort feststellen können. Die MRgFUS-Behandlung erfolgt interdisziplinär unter Beteiligung von Neurochirurgie, Neurologie, Anästhesie und Neuroradiologie.

Klinische Anwendung des MRgFUS

Aktuell wird der MRgFUS routinemäßig einseitig angewendet, so dass der Tremor auch nur auf einer Körperseite reduziert wird. Der Effekt auf den Armtremor ist vergleichbar mit der tiefen Hirnstimulation (ca. 80-90%ige Tremorreduktion). Weltweit wurden mit diesem Verfahren mehr als 10.000 Patienten behandelt. Langzeitdaten über 5 Jahre zeigen einen anhaltenden Therapieeffekt. In Studien wird derzeit die beidseitige Anwendung untersucht. Insgesamt sind Nebenwirkungen selten, verlaufen meist mild und sind in einigen Monaten nach der MRgFUS-Behandlung rückläufig. Nebenwirkungen wie Blutungen oder Hirninfektionen treten nicht auf, da keine Schädelöffnung notwendig ist. Die MRgFUS-Behandlung eignet sich vor allem für Patienten mit einem Essentiellen Tremor oder einem tremordominanten Morbus Parkinson, bei denen der Tremor einseitig betont ist, und die ein höheres Lebensalter sowie einen langsamen Erkrankungsprogress aufweisen. Sollte sich die beidseitige Behandlung mittels MRgFUS in den aktuell erfolgenden Studien als sinnvoll erweisen, könnte sich hieraus ein Paradigmenwechsel in der Zukunft ergeben. Insgesamt sollte die Auswahl der optimalen Therapie für jeden Patienten auf individueller Basis unter Einbeziehung eines multidisziplinären Teams erfolgen.

Ausblick zum MRgFUS

Mit dem MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschall steht ein innovatives und nebenwirkungsarmes

Verfahren zur Verfügung, was in der Therapie des Tremors etabliert ist. Die Therapie wird von der DGN und den Partnerorganisationen aus Österreich und der Schweiz nun auch in den Leitlinien zur Behandlung von Essentialem Tremor (ET) empfohlen. Rezente Studien konnten auch für Parkinson-Patienten mit einer deutlich einseitigen Betonung der Symptome wie Rigor und Akinese sowie bei Patienten mit Wirkfluktuationen ein gutes Verhältnis von Nutzen und Risiko nachweisen. Aktuell werden hierbei in Studien unter anderem der optimale Zeitpunkt (Subthalamotomie versus Pallidotomie), die beidseitige Anwendung und der Langzeiteffekt untersucht. Die Studienergebnisse werden weitere Erkenntnisse erbringen, welche Therapieform bei Parkinson-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung primär empfohlen werden sollte. Zum aktuellen Zeitpunkt stellt der MRgFUS bei Parkinson-Patienten mit Wirkfluktuationen und deutlich einseitiger Betonung ein weiteres, effektives Verfahren dar, welches in der individuellen Patientenberatung neben Pumpentherapien und der tiefen Hirnstimulation bei nicht ausreichender Wirksamkeit der bestmöglichen medikamentösen Therapie angewendet werden kann.

Neben der MRgFUS-Therapie des Tremors und des Morbus Parkinson werden auch Patienten mit (fokalen) Dystonien, Demenzen, Epilepsien und neuropathischen Schmerzsyndromen vorwiegend im Rahmen von Studien behandelt. Erste Studienergebnisse liegen für die Behandlung der fokalen Dystonien vor, die einen positiven Nutzen der MRgFUS Behandlung aufweisen. Weitere Studienergebnisse werden eine bessere Einordnung der Therapieeffekte bei den genannten Erkrankungen erlauben.

Schritte zur Behandlung mittels MRgFUS

Eine Behandlung mit einem invasiven Therapieverfahren setzt generell eine ausführliche Beratung und die Durchführung der notwendigen Voruntersuchungen zur Bestimmung von möglichen Risiken voraus. In einem ersten Schritt sollte ein beratendes Gespräch mit dem behandelnden Neurologen erfolgen, in dem die möglichen Therapieoptionen (weitere Optimierung der medikamentösen Therapie, Tiefe Hirnstimulation, MRgFUS, ggf. weitere Therapieoptionen) erörtert werden. Anschließend sollte die Kontaktaufnahme zu einem spezialisierten Zentrum erfolgen, welches die MRgFUS-Therapie anbietet. In Deutschland wird das Verfahren aktuell an den Universitätsklinika in Bonn und Kiel durchgeführt. Im Laufe des ersten Quartals 2023 wird die therapeutische Behandlung auch an der Paracelsus-Elena Klinik in Kassel angeboten. Unter Berücksichtigung der individuellen Patientencharakteristika und Durchführung der notwendigen Voruntersuchungen (MRT des Hirns, CT des Schädels, Gerinnungsdiagnostik, ausführliche Untersuchung mittels Krankheits-spezifischer Skalen, ggf. weitere Untersuchungen) ist die MRgFUS eine erfolgversprechende Anwendung mit langanhaltendem Therapieerfolg.

Informationen

■ Dr. med. Steffen Paschen
Oberarzt Klinik für Neurologie
Prof. Dr. med. Ann-Kristin Helmerts
Oberärztin Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Rosalind-Franklin-Str. 10
24105 Kiel
www.uksh.de

■ Weitere Informationen:
<https://insightec.com/global>