

BLICKPUNKT MEDIZIN

Nervenheilkunde



**Transkranieller MRT-gesteuerter
fokussierter Ultraschall als therapeutische
Option bei medikamentenrefraktärem
essentiellen Tremor**

Transkranieller MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall als therapeutische Option bei medikamentenrefraktärem essenziellen Tremor

Transkranieller Magnetresonanz (MR)-gesteuerter hoch fokussierter Ultraschall (TK-MRgFUS, im Weiteren MRgFUS) ist ein für den Bereich der interventionellen Neuromodulation neu entwickeltes Verfahren zur Behandlung eines therapierefraktären Tremors. Es ermöglicht ohne Eröffnung des Schädels (inzisionslos) die gezielte und umschriebene (mittleres Volumen bis ca. $0,4 \text{ cm}^3$ [1–3]) thermische Läsionierung im Bereich des Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM). Das Verfahren stellt für Betroffene mit essenziellem Tremor (ET) eine Alternative zu etablierten invasiven Behandlungsverfahren dar, insbesondere wenn medikamentöse Therapieoptionen erfolglos bleiben oder nicht toleriert werden (bei bis zu 50 % für die Erstlinientherapie des ET [4]). Die Indikation wurde in den USA 2018 auf die Behandlung des tremordominanten Morbus Parkinson (MP) erweitert. In Europa ist laut CE-Zertifizierung ein breiteres Anwendungsgebiet, das zusätzlich auch die Behandlung therapierefraktärer neuropathischer Schmerzen einschließt, zugelassen. Die MRgFUS-Therapie wurde international bei mehr als 3500 Betroffenen mit ET therapeutisch eingesetzt und bei ca. 470 Betroffenen im Rahmen von klinischen Studien angewandt.

ET ist eine der häufigsten Bewegungsstörungen. Eine Metaanalyse epidemiologischer Erhebungen ergab eine Prävalenz von 0,4–0,9 %, abhängig von den in die Analyse eingeschlossenen Studien [5]. Bei über 65-Jährigen beträgt die Prävalenz nach dieser Übersicht ca. 4,6 % (95 %-KI: 2,5–8,3). Nach den Konsensus-Kriterien der International Parkinson and Movement Disorder Society von 2018 wird die Diagnose eines ET dann gestellt, wenn ein isolierter, bilateraler Halte- und/oder Bewegungstremor der oberen Extremität über mindestens 3 Jahre besteht und relevante Differenzialdiagnosen abgeklärt sind [6].

Die Mehrheit der Betroffenen mit eher mildem Verlauf des ET nimmt keine Behandlung in Anspruch, aber schwerere Verlaufsformen sind mit erheblichen motorischen Einschränkungen, psychosozialen Belastungen und damit einhergehenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität verbunden. Ein mehrstufiges Therapieschema sieht auch verschiedene Optionen invasiver Verfahren vor [7], wobei die tiefe Hirnstimulation (THS) sich über viele Jahre etabliert hat. 2019 wurden laut Daten des InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus) jedoch nur 117 THS-Eingriffe bei ET-Betroffenen vorgenommen, davon 10 unilateral.

Die 2016 von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassene Therapie des ET [8] mit fokussiertem Ultraschall auf Basis der Studie von Elias et al. [9] stellt eine innovative Alternative zur operativen

Radiofrequenzablation (RF), der stereotaktischen Radiotherapie (Gamma Knife Radiosurgical Thalamotomy GKRS) und der THS dar. MRgFUS wird anders als RF und THS inzisionslos durchgeführt, erlaubt ein intraprozedurales Monitoring von Wirkung und Nebenwirkungen und ist im Gegensatz zur GKRS frei von Strahlenbelastung. Die Durchführung erfolgt am wachen Patienten. Im Gegensatz zur THS ist keine Narkose für die Implantation des Schrittmachers und der Elektrodenkabel notwendig, welche insbesondere bei älteren Patienten ein zusätzliches Risiko darstellt. Ein Vorteil bzw. Nachteil ist die relative Stabilität der Therapie; so sind post-prozedurale Kontrollen seltener erforderlich, andererseits lassen sich behandlungsimmanente Effekte nicht nachträglich modulieren [7]. Die Nebenwirkungen nach MRgFUS sind überwiegend vorübergehend, bessern sich häufig oder bilden sich vollständig zurück [1, 9, 10, 12].

Methode des MRgFUS

Das Prinzip der MRgFUS-Therapie beruht auf einer MRT-gesteuerten Anwendung von fokussiertem Ultraschall zur thermischen Ablation des Zielgewebes. MRT-gesteuert erfolgt hierbei sowohl die Lokalisation des Zielgewebes als auch die Temperaturüberwachung und ggf. Anpassung der applizierten Ultraschallenergie. Die Anwendung erfordert die Fixierung des Kopfes in einem stereotaktischen Rahmen. Das zentrale Element der FUS-Applikation ist ein

Ultraschallwandler, der mit hoher Präzision die Schallenergie von 1024 Transducern im Zielgewebe bündelt und außerhalb des Zielgewebes eine Verteilung der Energie mit geringstmöglicher Erwärmung erlaubt. In der helmähnlichen Vorrichtung ist eine Wasserkühlung (15–19 °C, entgastetes Wasser) für die Schädeldecke integriert. Da der zur Ablation notwendigen Temperaturanstieg im Zielgewebe u. a. von der Schädelknochendichte abhängt, ist im Vorfeld der MRgFUS-Therapie die „Skull-Density-Ratio“ mittels CT zu ermitteln; Werte $<0,3$ – $<0,45$ werden als unterer Grenzwert für die Einsetzbarkeit der Methode angegeben [1, 8, 9, 11]. Die Behandlung erfolgt in mehreren Schritten mit Applikationen des Ultraschalls (Sonikationen) über ca. 10–25 Sekunden. Dabei wird zunächst bei Temperaturen von 40–45 °C die exakte Konformation und Lokalisation des Temperaturanstiegs im MRT überprüft; dann wird die Temperatur graduell erhöht, wobei zunächst nur transiente (reversible) Effekte resultieren, die es ermöglichen, die therapeutische Wirkung und unerwünschte Wirkungen – durch aktive Rückmeldungen der Betroffenen und Überprüfung des Tremors – abzuschätzen und ggf. die Positionierung des Zielareals anzupassen. Erst danach erfolgen die therapeutisch dauerhaft wirksamen Sonikationen schrittweise bis zu einer maximalen Voxel-Temperatur von 56–60 °C, wobei das MRT-Temperaturmonitoring kontinuierlich erfolgt und das individuelle Behandlungsregime bestimmt [9]. In der Regel sind zwischen ca. 6 und 20 Sonikationen notwendig, fallabhängig auch mehr. Die gesamte Dauer der Behandlung beträgt ca. 3–4 Stunden (on-off-table) [1, 9], wobei mit zunehmender Erfahrung der Anwender auch kürzere Behandlungszeiten (<3 Stunden) realisiert werden können. Die Behandlung mit MRgFUS generiert initial Läsionen im Zielgewebe mit einem mittleren Volumen von ca. $0,4 \text{ cm}^3$ (ohne umgebendes Ödem, das weitgehend reversibel ist) [1–3]. Diese Läsionen verkleinern sich in den 3 Monaten nach Behandlung deutlich, bzw. sind mit den heutigen Methoden nur unzureichend darstellbar [3].

Zusammengefasst liegen die wesentlichen Vorteile der Methode gegenüber den eta-

► **Tab. 2** Ergebnisse zur Wirksamkeit der MRgFUS nach 6, 12, 24 und 36 Monaten Nachbeobachtung (Änderungen von CRST und QUEST gegenüber Baseline, offene Nachbeobachtung) [14].

	Baseline (n = 75)	6 Monate (n = 67)	12 Monate (n = 70)	24 Monate (n = 50)	36 Monate (n = 52)
CRST (part A & B)					
Median (IQR)	20 (6)	8 (7)	7,5 (6,5)	8 (6)	8 (8,75)
MW ± SD*	20,1 ± 4,7	8,6 ± 4,5	8,9 ± 4,8	8,4 ± 5	9,5 ± 5,4
CRST (part C)**					
Median (IQR)	16 (6)	4 (6)	4 (8)	6 (7,3)	6 (7)
Mittelwert ± SD	16,4 ± 4,6	5,4 ± 4,7	5,6 ± 5,4	6,5 ± 5	7,5 ± 6,1
Lebensqualität (QUEST)					
Median (IQR)	42 (24)	19 (28)	16 (27)	18 (27)	18 (31)
MW ± SD	43,1 ± 18,3	21,6 ± 17,6	20 ± 17,2	22,9 ± 19,6	23,8 ± 19,6

* Mittelwert ± Standardabweichung; ** Part C erfasst die funktionelle Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; CRST: Clinical Rating Scale for Tremor, IQR: Interquartilen-Abstand (interquartile range), QUEST: Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire

24 Monaten und 58 % nach 36 Monaten [14]. Eine Sensitivitätsanalyse unter der konservativen Annahme, dass Patienten ohne 36-Monatsdaten wieder den Ausgangswert des Tremor-Scores erreicht haben, zeigt weiterhin robuste signifikante Ergebnisse [14].

Diese Ergebnisse werden unterstützt durch relevante sekundäre Endpunkte und Post-hoc-Analysen. Der Gesamtscore der CRST (maximal 152 Punkte) zeigte eine Verminderung von 50,1 ± 14 Punkten (Baseline) auf 29,6 ± 13,8 nach 3 Monaten ($p < 0,001$ vs.

Kontrolle) und auf 32,4 ± 14,5 nach 12 Monaten. In allen Domänen des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität (Quality of Life in Essential Tremor, QUEST) und des Part C der CRST (Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten) wurden deutliche und klinisch relevante Verbesserungen in der MRgFUS-Gruppe beobachtet, die jeweils für den primären Vergleich nach 3 Monaten signifikant gegenüber der Kontrollgruppe waren (► **Tab. 1**). Nach 3 Jahren Nachbeobachtung ließen sich für die CRST und die Lebensqualität anhaltende und stabile Verbesserungen nachweisen. Diese Ergebnisse schließen auch die Patienten der Kontrollgruppe ein, die nachträglich eine MRgFUS-Therapie erhielten (► **Tab. 2**).

Sicherheit

► **Tab. 3** fasst unerwünschte Ereignisse (UEs) aus der Studie von Elias et al. [9, 12] zusammen, die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten und der MRgFUS-Behandlung zugeordnet werden konnten. Es wurde ein schwerwiegendes UE, eine andauernde Sensibilitätsstörung von Daumen und Zeigefinger der behandelten Hand, berichtet [9, 12]. Bei 2 Patienten konnte die MRgFUS initial nicht

► **Tab. 3** Ergebnisse zur Sicherheit der MRgFUS [9, 12]. Angegeben sind jeweils die Gesamthäufigkeit der UEs, die Häufigkeit nach 12 Monaten, der Vergleich zur „Sham“-Gruppe während der ersten 3 Monate und die Ergebnisse der Patienten aus der „Sham“-Kontrolle, die sich für eine MRgFUS Intervention entschieden haben (MRgFUS „Sham“-Gruppe**).

	MRgFUS (n = 56) gesamt (n [%])	MRgFUS 12 Monate (n [%])	MRgFUS „Sham“- Gruppe** (n = 21) gesamt (n [%])	MRgFUS „Sham“- Gruppe** 12 Monate (n [%])	„Sham“-Kontrolle (n = 20; erste 3 Monate) (n [%])
Parästhesien	21 (38)	8 (14)	6 (29)	5 (24)	1 (5)
Geschmacksstörungen	3 (5)	2 (4)	2 (10)	2 (10)	–
Gangstörungen (gesamt); davon mit objektivierter Ataxie	20 (36) 11 (20)	5 (9) 2 (4)	8 (38) 3 (14)	1 (5) –	1 (5) –
Dysmetrie	7 (12)	2 (4)	3 (14)	2 (10)	–
Gleichgewichtsstörung (Disequilibrium- Empfinden)	5 (9)	1 (2)	3 (14)	1 (5)	–
kontralaterale Schwäche	2 (4)	1 (2)	3 (14)	1 (5)	–
Dysarthrie	1 (2)	–	3 (14)	2 (10)	–
Fatigue	3 (5)	–	4 (19)	2 (10)	1 (5)
Kopfschmerzen > 1 Tag	8 (14)	–	–	–	4 (20)
UEs durch stereotaktischen Rahmen	17 (30)	–	7 (33)	–	7 (35)
Intraprozedurale UEs					
• Hitze- oder Druckgefühl im Kopf	17 (30)	–	7 (33)	–	–
• Schwindelgefühl	12 (21)	–	4 (19)	–	–
• Übelkeit	11 (20)	–	3 (14)	–	2 (10)

* multiple Nennungen (mehrere UEs beim gleichen Patienten) möglich; ** schließt 2 Patienten ein, bei denen eine 2. MRgFUS durchgeführt wurde, nachdem bei der 1. Anwendung kein ausreichender Erfolg erreicht wurde. Bei 5 Patienten wurde die Prozedur wegen Schmerzen, Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen unterbrochen oder beendet.

erfolgreich durchgeführt werden. Diese Patienten unterzogen sich einer 2., erfolgreichen MRgFUS (► **Tab. 3**). Die angestrebte Temperatur im Zielgewebe konnte bei 5 Patienten nicht erreicht werden.

Während der Nachbeobachtung über 2 und 3 Jahre ergaben sich keine neuen UEs und noch bestehende UEs blieben entweder gleich oder bildeten sich zurück [13, 14]. Die Arbeit von Krishna et al. [18], die Ergebnisse aus mehreren 1-armigen Studien zur MRgFUS (114 Patienten mit 12 Monaten Nachbeobachtung) zusammenfasst, bestätigt sowohl die Wirksamkeit in der Behandlung des ET als auch das Sicherheitsprofil der initialen Studie. Als häufigste UEs werden 53 Fälle von Gangstörungen (49 mit geringgradiger, 2 jeweils mit mittelgradiger oder schwergradiger Ausprägung), Dysmetrie, Ataxie oder Schwindelgefühl bei 36 Patienten (30 geringgradig, 5 mittelgradig, 1 Fall schwer) und Sensibilitätsstörungen in 56 Fällen (52 geringgradig, 3 mittelgradig, 1 Fall schwer) berichtet. Eine 2018 von Mohammed et al. [19] veröffentlichte Metaanalyse von 9 Studien (unter Einschluss der Studie von Elias et al. [9]) und 160 mit MRgFUS behandelten Patienten ergab eine mit den genannten Ergebnissen konsistente Wirksamkeit und Sicherheit der Methode. Auch eine monozentrische Kohorte [1], in der einige Patienten bis zu 5 Jahren beobachtet wurden (44 Patienten initial), zeigt ein vergleichbares Spektrum und vergleichbare Häufigkeiten von UEs bei ausgeprägter Wirkung auf Tremor-Score (CRST) und Lebensqualität (QUEST). Die über die Prozedur hinaus anhaltenden UEs traten innerhalb der ersten 7 Tage auf, die meisten waren nach 3 Monaten nicht mehr nachweisbar.

Erfahrungen eines deutschen Behandlungszentrums

Die ersten Erfahrungen mit der MRgFUS-Thalamotomie an der Universitätsklinik Bonn mit 44 Betroffenen mit ET und einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten sind überwiegend positiv. Der Tremor war ursprünglich moderat bis schwer (Score von ≥ 2 , CRST) in der dominanten Hand und beeinträchtigte die täglichen Aktivitäten und/oder die Lebensqualität (QoL) (Score > 2 für eines der Kriterien in

der „Disability Subsection“ der CRST oder $\geq 30\%$ selbst eingeschätzte Reduktion der QoL durch den Tremor). Im Durchschnitt wurde direkt nach der Behandlung eine Tremorreduktion von $81,5\%$ (von $18,8 \pm 4,4$ auf $3,5 \pm 2,1$, $p < 0,001$) des kontralateralen Arms, gemessen anhand einer modifizierten Subskala (CRSTmod) der CRST (Tremorbeurteilung der behandelten oberen Extremität aus Teil A sowie Rating der motorischen Aufgaben der behandelten oberen Extremität aus Teil B), beobachtet. Nach 1, 6 und 12 Monaten war noch eine Reduktion von $70,1\%$ (Score von $5,6 \pm 4,3$, $p < 0,001$, $n = 43$), $68,3\%$ (Score von $5,8 \pm 4,4$, $p < 0,001$, $n = 39$) und $68,4\%$ (Score von $6,3 \pm 5$, $p < 0,001$, $n = 36$) zu verzeichnen. Auch auf der Summenskala des QUEST zeigten sich anhaltende Verbesserungen der tremorspezifischen Lebensqualität von mehr als 50% [30].

Vergleichende Bewertungen interventioneller Methoden zur Behandlung des ET

Ein retrospektiver Vergleich der MRgFUS mit einseitiger oder beidseitiger THS anhand von Patientenakten über ein Nachbeobachtungszeit von 8,6–13,1 Monaten wurde von Huss et al. [15] durchgeführt, wobei als Wirksamkeitsparameter die Besserung des Tremors und der Lebensqualität (CRST, QUEST) berichtet werden. Verglichen wurden – bei allen bekannten Einschränkungen einer solchen retrospektiven Analyse und z. T. deutlichen Unterschieden der Ausgangswerte – 57 Patienten mit beidseitiger THS mit 13 Patienten mit einseitiger THS- und 15 mit MRgFUS-Behandlung. Die Besserung des Tremors der behandelten Hand war mit $74,5\text{--}78,9\%$ vergleichbar, ebenso die über Part C des CRST erfasste Beeinflussung der Alltagsaktivitäten ($83,1\text{--}88,4\%$), die Besserung eines bestehenden Intentionstremors (Score 2–4) auf Werte von 0–1 ($80\text{--}84,6\%$ der Patienten) und die Verbesserung der Lesbarkeit der Handschrift (von unleserlich auf leserlich; $76,9\text{--}87,5\%$). Der ipsilaterale Handtremor wurde nach MRgFUS nicht, ein axialer Tremor nur geringfügig (anders als unter unilateraler THS) beeinflusst. Die Verbesserung der Lebensqualität (QUEST, Veränderung der Summen-Scores um 72 bzw. 68%) ergab mit Ausnahme der Kommuni-

kation (bilaterale THS signifikant besser) keine signifikanten Unterschiede zwischen bilateraler THS und (unilateraler) MRgFUS. Die UEs sind vergleichbar mit den zu den Methoden publizierten Daten, wobei für die MRgFUS eine höhere Inzidenz transienter Parästhesien beschrieben wird als in der Studie von Elias et al. und der Kohorte von Sinai et al. [1, 9, 12–14].

Ein weiterer retrospektiver monozentrischer Vergleich der Methoden unilaterale THS (19 Patienten), RF (17) und MRgFUS (23) findet hohe und vergleichbare initiale Erfolgsraten der 3 Therapien [16]. Eine $> 90\%$ Besserung des Tremors nach 1 und 12 Monaten fand sich bei $89,5\%/84,2\%$ der Patienten nach THS, $91,3\%/78,3\%$ nach MRgFUS und $100\%/70,6\%$ nach RF. Die niedrigste Komplikationsrate nach 12 Monaten ergab sich für die MRgFUS-Therapie. Weitere Übersichten zum Vergleich von THS und MRgFUS [20, 21] bewerten die unterschiedlichen Sicherheitsprofile der Methoden, die z. T. wesentlich mit dem Ausmaß des invasiven Vorgehens assoziiert sind.

Gesundheitsökonomische Analysen und Behandlungsempfehlungen

In mehreren Ländern (Kanada, Schweiz, England; [22], NHS England Clinical Commissioning Policy 2020) wurden gesundheitsökonomische Analysen der Kostenträger durchgeführt, die zu einer Befürwortung der Aufnahme der MRgFUS-Therapie in die Leistungskataloge der Krankenversorgung geführt haben. Weitere Publikationen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis aus den USA [23] und Japan [24] kommen ebenfalls zu einer positiven Bewertung der Methode. In einer Übersicht im Auftrag der International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force wird die Methode der MRgFUS als „wahrscheinlich wirksam“ („likely efficacious“) bewertet, die gleiche Kategorie wie sie für die unilaterale THS und RF angegeben wird [25]. In Deutschland hat der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die transkranielle MRgFUS im Mai 2021 bewertet und den Nutzen für Patienten, für die eine THS nicht infrage kommt, anerkannt [26]. Für Patienten, für die die Alternative einer THS besteht, werden voraussichtlich

weitere Daten, aus Sicht der Autoren am ehesten im Rahmen einer prospektiven Registerstudie zur abschließenden Bewertung der Methode erhoben werden.

Evidenz aus anderen Indikationsbereichen

Die Methode der MRgFUS ist in Europa grundsätzlich über die CE-Zertifizierung [27] auch für die Behandlung des tremor-dominanten M. Parkinson und bei zentralen neuropathischen Schmerzen zugelassen. Studien zum MRgFUS zur Behandlung des einseitig dominanten M. Parkinson zeigen einen vergleichbaren Effekt wie in der Behandlung des ET [28, 29]. Gleichwohl ist die Datenlage noch deutlich uneinheitlicher als bei ET.

Zusammenfassung und Ausblick

Die unilaterale MRgFUS kann als sichere Option zur Behandlung des ET bei ausbleibendem oder nicht ausreichendem medikamentösen Therapieerfolg angesehen werden und stellt eine Alternative zur THS und anderen Verfahren wie RF und GKRS, die allerdings in Deutschland kaum mehr zur Anwendung kommen, dar. Dabei ist bei vergleichbarem Therapieerfolg das Vermeiden von Sicherheitsrisiken des chirurgischen Eingriffs (z. B. Infektionen, Blutungen) bei zumeist temporär und moderat ausgeprägten unerwünschten Wirkungen der MRgFUS-Prozedur hervorzuheben. Für viele Betroffene bringt die unilaterale Thalamotomie einen erheblichen Therapieerfolg und Ge-

winn an Lebensqualität. Wenn jedoch eine bilaterale Behandlung erforderlich ist, sollte die bilaterale THS gewählt werden, da die zeitversetzte bilaterale MRgFUS-Thalamotomie derzeit noch Gegenstand von Studien ist. Die MRgFUS wird in 2 Behandlungszentren in Deutschland angeboten (Universitätsklinik Bonn und Kiel) und ist in ca. 80 Zentren weltweit etabliert.

Literatur

- [1] Sinai A et al. J Neurosurg 2020; 133: 417–424
- [2] Harary M et al. Neurosurg Focus 2018; 44 (2): E6
- [3] Keil V et al. Neuroradiology 2020; 62: 1111–1122
- [4] Zesiewicz TA et al. Neurology 2011; 77: 1752–1755
- [5] Louis E, Ferreira J. Mov Disord 2010; 25 (5): 534–541
- [6] Bhatia KP et al. Mov Disord 2018; 33 (1): 75–87
- [7] Hopfner F, Deuschl G. Neurotherapeutics 2020; 17: 1603–1621
- [8] US FDA. Summary of Safety and Effectiveness Data; ExAblate Model 4000; PMA P150038 2016. www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150038B.pdf
- [9] Elias WJ et al. N Engl J Med 2016; 375 (8): 730–739
- [10] Fishman PS et al. Mov Disord 2018; 33 (5): 843–847
- [11] Herstellerangaben in: Exablate Model 4000. Information for Prescribers. www.insightec.com/media/1107/exablateneuroinformati-onforprescribers0usa.pdf
- [12] Elias WJ et al. N Engl J Med 2016; 375 (8): suppl
- [13] Chang JW et al. Ann Neurol 2018; 83: 107–114
- [14] Halpern CH et al. Neurology 2019; 93 (24): e2284–e2293
- [15] Huss DS et al. Mov Disord 2015; 30 (14): 1937–1943
- [16] Kim M et al. Stereotactic and Functional Neurosurgery 2017; 95 (4): 279–286
- [17] Fahn S et al. Clinical rating scale for tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (Hrsg.) Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993; 271–280
- [18] Krishna V et al. Neurosurgery 2020; 87 (2): 229–237
- [19] Mohammed N et al. Neurosurgical Focus 2018; 44 (2): E4
- [20] Wüllner U. Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88: 582–585
- [21] Harary M et al. World Neurosurg 2019; 126: e144–e152
- [22] NHS England. Clinical Commissioning Policy Transcranial MRgFUS thalamotomy [200803P] 2020. Im Internet: 1904-Pol.pdf
- [23] Ravikumar VK et al. Mov Disord 2017; 32 (8): 1165–1173
- [24] Igarashi A et al. PLoS One 2019; 14 (7): e0219929
- [25] Ferreira JJ et al. Mov Disord 2019; 34 (7): 950–958
- [26] G-BA; Bewertungsergebnis nach § 137h (SGB V). www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/40
- [27] DEKRA Certification B.V.; ExAblate System 4000 DEKRA CE Certificate 2018; No: 2110597 CE01
- [28] Bond AE, et al. JAMA Neurol 2017; 74 (12): 1412–1418
- [29] Martínez-Fernández R, et al. N Engl J Med 2020; 383: 2501–2513
- [30] Purrer V et al. Publikation eingereicht

Impressum

BLICKPUNKT MEDIZIN zur Zeitschrift Nervenheilkunde

40. Jahrgang, Heft 10, Oktober 2021

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift Nervenheilkunde.

Redaktion: Dr. Anja Borchers, Stuttgart

Titelbild: ©Insightec Ltd., Tirat Carmel, Israel

Für eventuelle Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2021, Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

**Eine Sonderpublikation unterstützt von
Insightec Ltd., Tirat Carmel 39120, Israel.**

AUTOREN

Veronika Purrer^{1,5}, Valeri Borger², Christopher Schmeel³, Neeraj Upadhyay⁴, Thomas Kersting⁶, Jaroslaw Maciaczyk², Henning Boecker^{3,4}, Ullrich Wüllner^{1,5}

1 Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn

2 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Bonn

3 Klinik für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Bonn

4 Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Bonn

5 Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE e. V.) Bonn

6 Institut TakeCare GmbH, Berlin

Die Autoren haben keine persönlichen, finanziellen oder institutionellen Interessen an den in diesem Artikel beschriebenen Medikamenten, Materialien oder Geräten. Der Artikel und dessen Veröffentlichung wurden durch Insightec Ltd., Haifa, Israel finanziell unterstützt. Insightec erhielt das Manuskript vor Veröffentlichung.