

Aus dem Bioakustischen Laboratorium der Universität von Illinois,
Urbana, Illinois, USA

Intensiver Ultraschall, ein Werkzeug der Neurologie*)

Von

William J. Fry

Die Wirkungen präzise kontrollierter Dosierungen von intensivem Ultraschall auf die Gewebeteile des zentralen Nervensystems sind im einzelnen in einer Reihe von Veröffentlichungen dieses Laboratoriums beschrieben worden¹⁻⁴. Dieser Artikel ist eine kurze Übersicht über die experimentelle Arbeit mit Tieren und schließt ein: (1) Eine abgekürzte histologische Beschreibung der Eingriffe, (2) eine äußerst kurze Übersicht über den physikalischen Wirkungsmechanismus des Schalls auf das Gewebe, (3) eine kurze Beschreibung der Geräte, (4) eine Übersicht über die Bestrahlungstechnik und die Vorbereitung des Tieres und (5) die Darstellung der makroskopischen Erscheinung der Eingriffe und der Genauigkeit der Platzierung.

Die fokussierte Ultraschall-Vielstrahlmethode stellt bei Eingriffen im zentralen Nervensystem einen erheblichen Vorteil gegenüber den älteren Methoden der Gewebeerstörung dar. Veränderungen können in jeder gewünschten Tiefe erzeugt werden ohne das dazwischen liegende Gewebe zu zerstören. Die Auswahl, die bei richtiger Ultraschall-Dosierung hinsichtlich der Verletzungsregion erreicht werden kann, ist für jede andere bisher bekannte Methode unmöglich und stellt eine vollkommen neue Technik für viele neurologische Probleme dar. Die Tatsache, daß alle Nervenbestandteile in einer bestimmten Region zerstört werden können, ohne die Blutgefäße dieses Bereiches zu unterbrechen, eliminiert völlig die Schwierigkeiten der älteren Methoden, nämlich die Ausbreitung der Verletzung auf Regionen, die vornehmlich von Blutgefäßen versorgt werden, die den Ort der Verletzung durchqueren. Da die weiße Hirnsubstanz leichter von Ultraschall angegriffen wird als die graue, ist es möglich, Nervenfasern bzw. -bahnen zu zerstören, ohne die graue Substanz, als auch die Nervenzellen, zu schädi-

*) Die verschiedenen Abschnitte der vorliegenden Arbeit wurden unterstützt von: Contract Nonr 336 (00) NR 119-075, Physiology Branch, Office of Naval Research; Research Grant USPH B-613, Institute of Neurological Disease and Blindness of the National Institute of Health. U.S. Public Health Service; Contract AF 33 (838) - 20 922 Aero Medical Laboratory, Wright-Patterson Airforce Base.

gen. Daher kann ein beliebiger Bereich zerstört werden, ohne die benachbarte graue Substanz in Mitleidenschaft zu ziehen. Eingriffe können natürlich auch am Grau vollführt werden, indem man die Dosierung des Ultraschalls über die für die weiße Substanz erforderliche Stärke hinaus vergrößert. Zusätzlich zu der genauen Auswahlmöglichkeit, die wir schon erwähnt haben, hat man auch Grund anzunehmen, daß unter bestimmten Dosierungsbedingungen Markscheiden in weißer und grauer Substanz zerfallen ohne Zerstörung der Achsenzylinder. Nackte Achsenzylinder sind vier Tage nach der Bestrahlung mikroskopisch untersucht worden — was später aus ihnen wurde, wissen wir heute noch nicht. Genaue Einstellung, geringe Ausdehnung (bis zu einem Kubikmillimeter) und akkurate Wiederholungsmöglichkeit der Eingriffe können verläßlich mit einem geeigneten Instrument erreicht werden, das dafür bestimmt ist, genau kontrollierbare Dosierungen möglich zu machen. Dazu kommt, daß die Versuchstiere die Prozedur gut überstehen, so daß die Sterblichkeit gering ist.

Umfassende histologische Untersuchungen der mit Ultraschall erfolgten Eingriffe wurden durchgeführt. Histologische Präparate von über 400 mit Ultraschall bestrahlten Katzen und Affen wurden im Laufe dieser Untersuchungen studiert. Der Zeitverlauf der Entwicklung, der Grad der Auswahlmöglichkeit und die Genauigkeit der Lokalisierung der mit Ultraschall erzeugten Eingriffe sind untersucht worden. Die Resultate, die sich aus der histologischen Untersuchung nach Eingriffen in die graue und weiße Substanz ergaben, sind in einer bereits veröffentlichten Arbeit (Ref. 4) in Tabellen zusammengefaßt. Diese Tabellen, die für Einzelheiten bei Gewebeänderungen zu Rat gezogen werden sollten, sind so zusammengestellt, daß sie die Zeitfolge der Ereignisse nach der Bestrahlung und den Grad der selektiven Empfänglichkeit der Gewebeelemente für die Dosis der Bestrahlung deutlich machen. Der Tabelleninhalt kann in diesem kurzen Bericht nicht beschrieben werden, da eine solche Beschreibung ihn ungebührlich verlängern würde.

Die Eingriffe in die weiße Substanz werden als leicht, mittel oder schwer bezeichnet. Eine fortlaufende Graduierung der Schwere von Gewebeschäden kann durch Veränderung der Ultraschall-Dosis erreicht werden, doch bieten Eingriffe dieser drei Kategorien ein ausreichendes Bild von der Auswahlmöglichkeit und dem Grad der beobachteten Schäden. Eine Schädigung im Sinne einer Verletzung bei einer relativ homogenen Nekrose wird „leicht“ genannt (siehe Abb. 1 A). Eine Verletzung, die eine Zentralregion enthält (Insel), die die Farbe normalen Gewebes aufweist und von peripherer Nekrose umgeben ist (Graben), wird als „mittel“ bezeichnet (siehe Abb. 1 B), wenn sie nicht auf die benachbarte graue Substanz übergreifen hat. Eine Schädigung wird „schwer“ genannt (siehe Abb. 1 C), wenn sie eine Insel aufweist und einen Graben und außerdem auf die benachbarte graue Substanz übergreift.

Im bestrahlten Gewebe kann keine morphologische Veränderung beobachtet werden, wenn die Tiere innerhalb von fünf bis zehn Minuten nach der Bestrahlung getötet werden. Bei zwölf bis fünfzehn Minuten Überlebenszeit kann man die ersten gestaltlichen Veränderungen sichtbar

nachweisen. Eine schwere Verletzung zeigt nach einer Stunde einen deutlichen Graben von leicht verfärbtem Material, der eine zentrale Insel umgibt. Eine leichte Reaktion, die von einer geringen Dosis Ultraschall hervorgerufen wurde, kann ohne Schwierigkeit nach einer Stunde Überlebenszeit festgestellt werden. Das gesamte Gebiet des leichten Eingriffes ist dem Graben der schwereren Eingriffe ähnlich, d. h. das Gewebe macht eine rasche morphologische Auflösung durch. Die frühen Veränderungen legen den grundsätzlichen Charakter der Schädigung fest. Die Beschreibung der späteren Veränderungen ist auf den Tafeln eingeteilt in Befunde bei verschiedenen Gewebestandteilen, und zwar in folgender Ordnung: Matrix, Achsenzylinder, Markscheiden, Glia, Blutgefäße, Blutzellen und benachbarte graue Substanz. Einen detaillierten Bericht über diese Veränderungen findet man unter Referenz 4.

Die gleichen Amplituden für akustischen Druck und Partikelgeschwindigkeit können benützt werden, um bestimmte Eingriffe bei der grauen Substanz zu erzeugen, aber die Dauer der Bestrahlung, die notwendig ist, um eine Verletzung hervorzurufen (innerhalb des benützten Schallbereichs) ist 1,5 mal so lang.

Die selektiven Eingriffe in die graue Substanz durch Ultraschall werden in geringe, mäßige und starke eingeteilt. Während der Untersuchungen, über die hier berichtet wird, war es nicht möglich, Kriterien für die Klassifizierung der Eingriffe in die graue Substanz zu formulieren, die denen für die weiße Substanz gleichwertig wären. In der Tat erfolgt die Einreihung einer Verletzung der grauen Substanz in eine bestimmte Gruppe auf einer vergleichenden Basis. Zehn bis fünfzehn Minuten nach der Bestrahlung können die Verletzungen der grauen Substanz durch eine leichte Verfärbung des Grundgewebes charakterisiert werden. Bei der schweren Schädigung umgibt eine schwach verfärbte Region eine normal gefärbte Zentralregion (Insel). Die Veränderungen, die als eine Funktion der Zeit nach der Bestrahlung in den einzelnen Gewebestandteilen, wie Matrix, Nervenzellen, Nervenfasern, Glia und Blutgefäßen stattfinden, wurden ebenfalls in einer Tabelle zusammengefaßt (Ref. 4).

Den physikalischen Wirkungsmechanismus des Schalls auf das Gewebe können wir heute noch nicht erklären, obwohl die Tatsache, daß der primäre Effekt nicht die Wärmewirkung sein kann, klar ist. Daß der Vorgang nicht das Resultat von Temperaturveränderungen ist, die von der Umwandlung akustischer Energie in Wärme herrühren, ist auf verschiedene Weise gezeigt worden. Experimente an unterkühlten Tieren, in denen die durch den Schall erhöhte Temperatur nie die „Normal“-Temperatur überschritt, haben diese Tatsache überzeugend klargelegt⁵. Zusätzlich zeigt sich, daß Schalldruckamplitude oder Schallpartikel-Geschwindigkeit mehr als die Schallintensität ausschlaggebend sind für die Bestrahlungszeit, die notwendig ist, einen bestimmten Effekt auf das zentrale Nervensystem auszuüben⁵. Die Zeitspanne des Erwärmens, hervorgerufen durch den Durchgang des Schalls durch das Gewebe, ist direkt proportional der akustischen Intensität für eine fortlaufende Welle (keine stehenden Wellen). Die Schalldruckamplitude ist ein Maß des fluktuierenden oder wechselnden Drucks im Medium, herrührend vom Durchgang der akustischen Wellen. Die Partikelgeschwindigkeits-Amplitude ist der höchste Wert der wechselnden Geschwindigkeit der Partikel des Mediums während des Durchgangs der Schallwellen. Größere Intensitäten korrespondieren mit größerem wechselndem Druck und Partikelgeschwindigkeits-Amplituden, und diese beiden Größen sind in der Tat direkt

proportional der Quadratwurzel der Intensität in einer ebenen fortschreitenden Welle. Als eine Folge der Tatsache, daß der Druck und die Partikelgeschwindigkeit wahrscheinlich ausschlaggebender für die Schallwirkung auf das Gewebe sind als die Intensität, und da Werte für die Raumverteilung der Intensität nicht völlig den akustischen Feldbedingungen entsprechen, wie sie ein fokussierender Vielstrahl-Bestrahler produziert, werden die Ultraschall-Dosierungsbedingungen als Frequenz, Druckamplitude, Partikelgeschwindigkeits-Amplitude und Bestrahlungsdauer angegeben. Um die Beschreibung zu vervollständigen, muß man auch noch in Betracht ziehen, daß die Schallintensität zu Beginn der Bestrahlung ihren höchsten Wert erreicht und von diesem Höchstwert bei Abschluß der Bestrahlung auf Null zurückfällt in einer Zeit, die sehr kurz ist im Vergleich zur Dauer der Bestrahlung.

Die Möglichkeit der Kavitation beim Schallwirkungs-Mechanismus ist ebenfalls untersucht worden. Durch Bestrahlung von Tieren unter genügend hohem hydrostatischen Druck wurde gezeigt, daß der Kavitationsvorgang im Wirkungsmechanismus keine Rolle spielt.⁶

Die Technik der Präparation und der Bestrahlung des Objektes und der Kontrollapparat für die Dosierung und Lokalisierung der Bestrahlung sollen im folgenden beschrieben werden.

Die Apparatur auf die die gegebene Beschreibung zutrifft, ist der Prototyp eines Instruments für Neurochirurgie am Menschen. Das Instrumentarium ist in einem Doppelraum untergebracht. Das Objekt wird im unteren Raum bestrahlt (Abb. 2) und das Einstellungssystem befindet sich im oberen Raum (Abb. 3). Der elektrisch abgeschirmte Bestrahlungsraum enthält Apparate, um das Tier zu halten, Kalibrierungsinstrumente, um den akustischen Ausgang des Übertragers zu bestimmen und Kontrollen für die Einstellung des fokussierten Ultraschallstrahls, sowie Stimulatoren, Verstärker, Oszilloskope, Kameras und andere Registrierapparate, die zur Beobachtung der elektrischen Aktivität des zentralen Nervensystems während der Bestrahlung dienen. Durch die Decke dieses Raums ist eine Metallröhre gelegt (3 Meter lang und 178 Millimeter im Durchmesser), die den Träger des fokussierenden Übertragers bildet. Einer der fokussierenden Übertrager, der in unserem Laboratorium dauernd in Gebrauch ist, ist der Vierstrahl-Fokussierungsapparat, der in Abb. 4 dargestellt ist. Die vier individuell fokussierbaren Strahlen können mit Einrichtungen, die am Bestrahler angebracht sind, zur Koinzidenz gebracht werden. Die genaue Einstellung des Fokus der Schallstrahlen wird durch das motorbetriebene System erreicht, das den Übertrager trägt. Dieses System erlaubt übersetzte Bewegungen in drei zueinander senkrechten Richtungen und sieht außerdem zwei rotierende Bewegungsmöglichkeiten vor. Das richtungsbestimmende System selbst, das ungefähr eineinhalb Tonnen wiegt, ist im Raum direkt über dem Bestrahlungsraum auf einem Stahlgerüst aufgebaut. Die Kontrollen für dieses System sind im Bestrahlungsraum untergebracht. Drei geschlossene Fernsehsysteme vermitteln dem Operateur im Bestrahlungsraum eine vergrößerte Ansicht der Skalen, die am richtunggebenden System angebracht sind. Dieses Instrumentarium ermöglicht eine genaue Lokalisierung der akustischen Bestrahlung in jede beliebige Region des zentralen Nervensystems unter genau kontrollierten Dosierungsbedingungen.

Bevor man das Tier präpariert, wird der Vielstrahl-Bestrahler auf den Brennpunkt kalibriert, indem man eine geeignete Spannung wählt, die die vibrierenden Elemente elektrisch erregt. Eine akustische Sonde, die eine rasche und genaue Bestimmung der akustischen Variablen, wie Druckamplitude und Partikelgeschwindigkeits-Amplitude ermöglicht, ist speziell für diese Aufgabe entwickelt worden^{7,8}. Sowohl die Sonde als der Bestrahler tauchen in einen Kalibrierungstank ein, der mit entgastem Salzwasser für den Kalibrierungsvorgang gefüllt wurde. Nun bestimmt man die erregende Spannung, die der gewünschten Schallintensität (Druckamplitude und Partikelgeschwindigkeits-Amplitude) an der Stelle des Eingriffs entspricht. Absorptionsverluste in der Dicke des Gehirngewebes zwischen dem Eintrittsort und dem Brennpunktbereich werden bei dieser Bestimmung in Betracht gezogen.

Um einen präzise lokalisierten Eingriff durch Ultraschall zu erzeugen, wird der Kopf des betäubten Tieres (Katze oder Affe) in einer stereotaxischen Unterstruktur fixiert, in der die üblichen interauralen und mediosagittalen Ebenen als „Nullreferenzen“ benützt werden. Bevor das Tier in dem Apparat fixiert wird, wird ein Zeiger, der am Bestrahler angebracht ist und der mit dem Brennpunkt des Bestrahlers koinzidiert, auf die Mittellinie des stereotaxischen Apparats gerichtet. Dieser Zeiger ist kollinear mit der Linie durch die Stäbe, die den Schädel des Tieres an den Ohren festhalten. Die Koordinaten-Werte auf dem System, das den Bestrahler trägt, werden gemäß diesem Ohrenstab als Null gelesen. Man kann dann etwa 400—500 Koordinaten, die gewöhnlich mit stereotaxischen Apparaten benützt werden, auf die Koordinaten jenes Systems übertragen, das den Bestrahler trägt. Der Zeiger wird dann vom Bestrahler entfernt und das Tier wird in der Apparatur befestigt. Die weichen Gewebe werden über der betreffenden Stelle des Gehirns eingeschnitten und das Schädeldach wird entfernt. Die Duramater braucht nicht geöffnet zu werden. Bis zu diesem Punkt der Prozedur sind keine anderen chirurgischen Maßnahmen erforderlich als Hämostase zu erreichen.

Der nächste Schritt besteht darin, die Haut des Tieres an einem, mit einem speziellen Flansch versehenen Fülltrichter anzubringen und zwar so, daß eine „Pfanne“ gebildet wird, deren Boden die freigelegte Duramater bildet. Diese „Pfanne“ enthält die entgaste physiologische Salzlösung, die das DurchgangsmEDIUM für den Schall bildet.

Der sterilisierte Vielstrahl-Bestrahler, der von einem Fahrgestell (siehe Abb. 3) getragen und bewegt wird, wird dann auf die Salzlösung eingestellt, und zwar auf die Stelle oder die Stellen, die notwendig sind, um den Brennpunkt des Bestrahlers auf jenen Ort zu richten, an dem der Eingriff vorgenommen werden soll. Für die kleinsten Eingriffe wird das Gewebe bestrahlt mit dem Brennpunkt in einzelnen, isolierten Einstellungen. Für größere Eingriffe dagegen wird der Brennpunkt in eine Reihe von aufeinanderfolgenden, nebeneinanderliegenden, übereinandergreifenden Positionen gebracht. Nachdem man das Gehirn der entsprechenden Ultraschalldosierung in der gewünschten Anzahl von Positionen ausgesetzt hat, wird das Tier in den Operationsraum zurückgebracht, wo die Schließung der Schädelmuskeln und des Skalps vorgenommen wird. Diese chirurgische Prozedur kann auch im Bestrahlungsraum vorgenommen werden, da der Apparat so gebaut ist, daß die Röhre, die den Bestrahler trägt, genügend eingezogen werden kann, um darunter zusätzliche operative Eingriffe ohne Behinderung zu ermöglichen.

Die Tiere werden nach der Bestrahlung beobachtet und zwar für Zeiten, die von Minuten bis zu Monaten variieren, so daß man physiologische oder psychologische Veränderungen während dieser Zeit feststellen kann. Die Tiere werden dann getötet und die Gehirne entfernt, fixiert, sezziert und gefärbt.

Es ist möglich, einige der wichtigen Charakteristiken der Ultraschallmethode bei Eingriffen im zentralen Nervensystem durch schwach vergrößerte Aufnahmen von gefärbten Gewebeteilen zu beleuchten. Wenn die subkortikale weiße Substanz eines Katzenhirns an einer einzigen, isolierten Stelle bestrahlt wird, so wird eine Verletzung von der Art erzeugt, wie sie in Abb. 1 A gezeigt wird. Hier lag die Dosierung gerade etwas über derjenigen, die notwendig ist, um einen Minimaleffekt hervorzurufen. Die Eingriffsstelle (die größte Durchschnittsfläche ist in der Illustration dargestellt) zeigt ein relativ homogenes Feld von Nekrose zwei Stunden nach der Bestrahlung. Die Schädigung reicht nicht in die benachbarte graue Substanz hinein. Die Verletzung, die einen maximalen Durchmesser von einem Millimeter hat, ist äußerst scharf begrenzt, eine Eigenschaft, die für die durch Ultraschall produzierten Verletzungen charakteristisch ist. Wenn die Ultraschalldosis ver-

größert wird, zeigt die Verletzung (Abb. 1 B) eine Zentralregion (Insel), die mehr die Farbe von normalem Gewebe aufweist als die peripher nekrotische Region (Graben), sogar viele Stunden nach der Bestrahlung. Selbst bei einer solchen Dosis wird die an die Verletzung angrenzende graue Substanz nicht in Mitleidenschaft gezogen. Eine Verletzung, wie die in Abb. 1 C, ist das Resultat einer Dosierung, die groß genug war, die graue Substanz direkt anzugreifen. Abgestufte Reihen von Verletzungen der gerade gezeigten Art werden erzeugt von Ultraschall mit einer akustischen Druckamplitude von 50 atm, einer Partikelgeschwindigkeits-Amplitude von 400-500 cm/sec und einer Bestrahlungsdauer von 1.00 bis 2.00 Sekunden. Die scharfen Abgrenzungen dieser Ultraschallverletzungen treten sowohl in der weißen als in der grauen Substanz auf.

Der Eingriff kann natürlich völlig auf die graue Substanz beschränkt werden, indem man die Brennpunktregion der Strahlen auf die entsprechende Stelle des Gewebes richtet (Abb. 5). Wie schon vorher erwähnt, ist die Ultraschalldosis, die notwendig ist, um Veränderungen in der grauen Substanz hervorzubringen, größer als die für Veränderungen in der weißen Substanz. Wenn man demnach die graue Substanz zerstören will ohne angrenzende weiße Substanz zu beschädigen, dann muß die Brennpunktregion des Strahls geometrisch in Bezug zur Grenze zwischen der grauen Substanz und dem Faserstrang eingestellt werden, so daß die weiße Substanz nicht von der hohen Schallintensität betroffen wird, die notwendig ist um graue Substanz anzugreifen.

Abstufungen bei Eingriffen in die graue Substanz können erzielt werden, indem man das Gewebe mit den Druck- und Partikelgeschwindigkeits-Amplituden, die oben für die weiße Substanz angegeben wurden, bestrahlt und eine Bestrahlungsdauer von 2.00 bis 3.00 Sekunden anwendet.

Alle Eingriffe, die bisher beschrieben wurden, sind so erzeugt worden, daß der Brennpunkt des Ultraschallstrahls sich an nur einer Stelle des bestrahlten Gewebes befand. Da es möglich ist, Faserstränge zu zerstören ohne benachbarte graue Substanz anzugreifen, indem man die Dosierung genau kontrolliert, kann man praktisch jede beliebige Region der weißen Substanz

Abb. 1 A Eine „leichte“ Verletzung der subkortikalen weißen Substanz eines Katzenhirns, die durch eine geeignete Dosierung einseitiger Vierstrahl-Ultraschallbehandlung hervorgerufen wurde.

Abb. 1 B Eine „mittlere“ Verletzung der subkortikalen weißen Substanz eines Katzenhirns, erzeugt durch die geeignete Dosierung einseitiger Vierstrahl-Ultraschallbehandlung.

Abb. 1 C Eine „schwere“ Verletzung der subkortikalen weißen und grauen Substanz eines Katzenhirns, erzeugt durch eine geeignete Dosis einseitiger Vierstrahl-Ultraschallbehandlung.

Abb. 2 Bestrahlungsraum mit Vierstrahlschallsender und Haltevorrichtung

Abb. 3 Obere Hälfte des Bestrahlungsraumes mit dem Justierungssystem

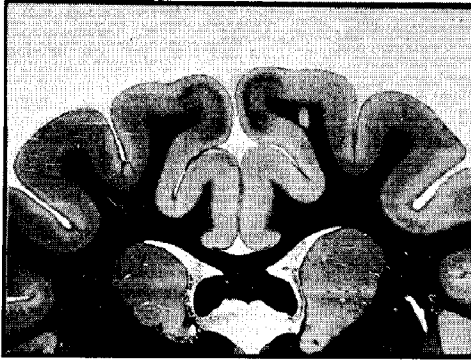


Abb. 1 A

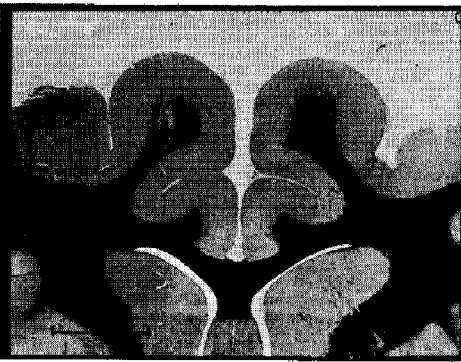


Abb. 1 B

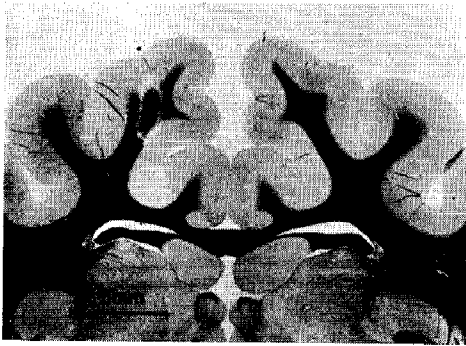


Abb. 1 C

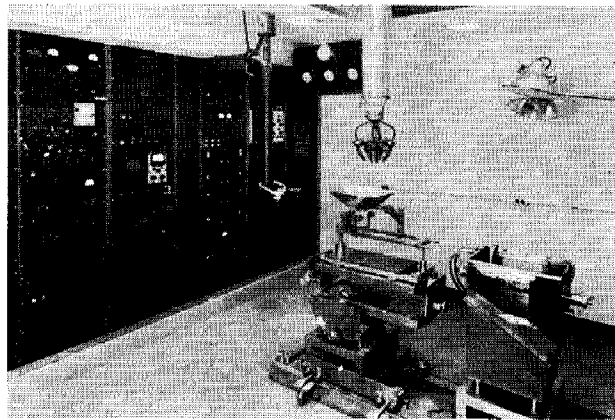


Abb. 2

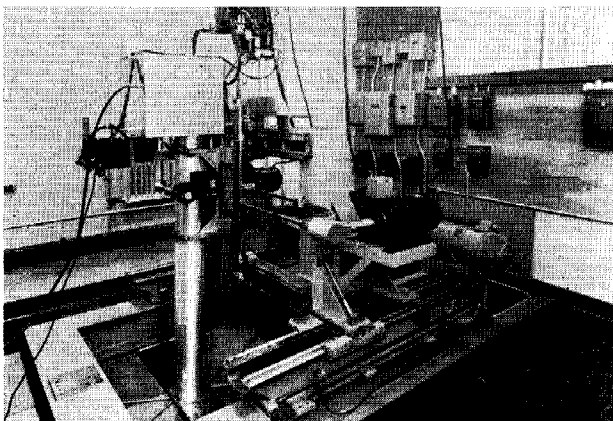


Abb. 3

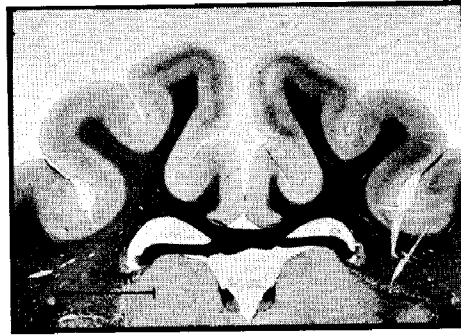
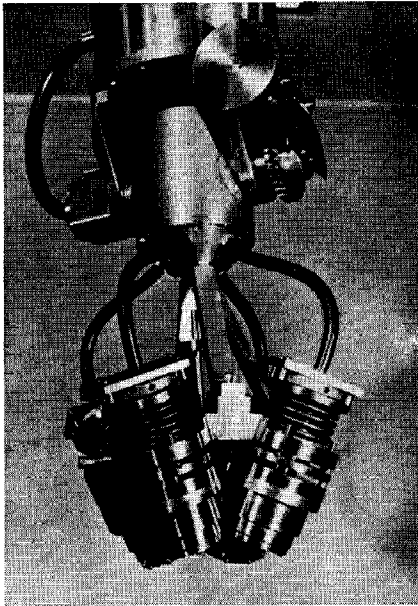


Abb. 5

Abb. 4

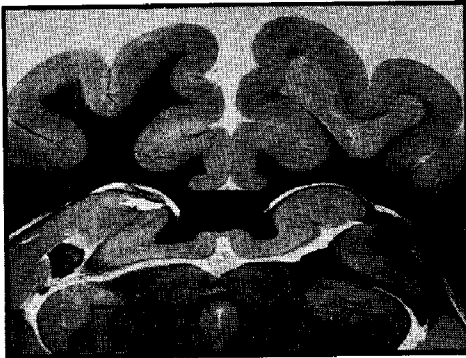


Abb. 6

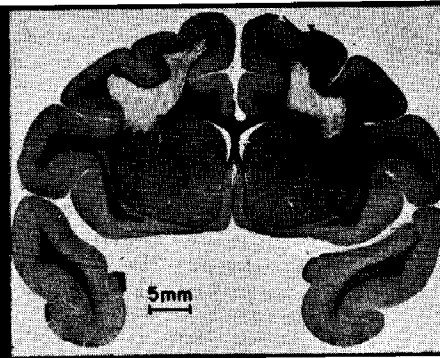
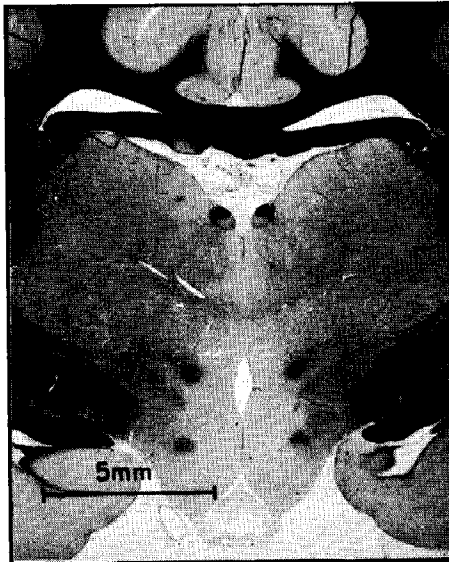
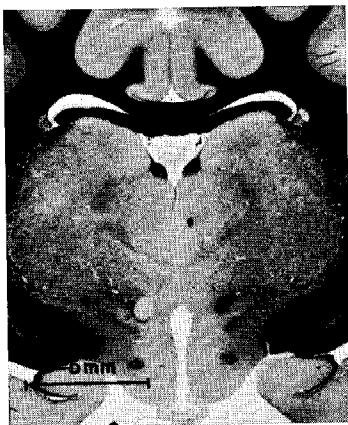


Abb. 7

Abb. 9

Abb. 8



zerstören, ohne benachbarte Zellkörperregionen anzugreifen. Solche Eingriffe in große, kompliziert geformte Regionen werden in den nächsten zwei Bildern gezeigt. Der gefährbte Gewebeschnitt (siehe Abb. 6) zeigt eine große subkortikale Verletzung der weißen Substanz, die durch Bestrahlung des Gewebes (Katze) mit dem Brennpunkt des Ultraschallstrahls in aufeinanderfolgenden Stellungen im Abstand von je 0,5 Millimeter erzeugt wurde. Scharfe Begrenzungen sind an diesen großen Verletzungen sichtbar und die graue Substanz, die an das Verletzungsgebiet angrenzt, ist nicht angegriffen, obwohl sie dieselbe Ultraschalldosierung erhält wie die benachbarten Faserstränge, die völlig zerstört sind. Die Blutgefäße, sind selbst bei einer so umfangreichen Zerstörung nach der Bestrahlung noch immer funktionsfähig, d. h. es wird keine Unterbrechung des Blutzufusses durch den Schall hervorgerufen.

Ein anderes Beispiel einer groß geformten Verletzung der weißen Substanz zeigt Abb. 7. Dieser Gewebeschnitt wurde dem Hirn eines Affen entnommen, der doppelseitig in 52 Stellungen mit einer Dosis bestrahlt wurde, die genügend groß war, um die Faserstränge der weißen Substanz zu zerstören, jedoch ohne die graue Substanz anzugreifen. Die Form der Verletzung um die kortikalen grauen und tiefen Kerne ist klar zu sehen. Das Gehirn wurde mit dem Brennpunkt der Strahlen in einer Folge von Abständen von einem Millimeter bestrahlt. Bei der Einbettung wurde das Gehirn leicht verdreht, daher erscheint im illustrierten Gewebeteil die weiße Substanz im oberen vorderen gyrus auf der rechten Seite nicht völlig zerstört. Allerdings zeigen Untersuchungen von einer Reihe von Sektionen, daß die weiße Substanz in der Tat in dem oberen vorderen gyrus auf dieser Seite auch vollkommen zerstört wurde. Die Bestrahlung des Gehirns wurde innerhalb 1,5 Millimeter, von der Mittellinie auf der Höhe der subkortikalen weißen Substanz des oberen frontalen gyrus durchgeführt, aber in den tieferen Lagen wurde das Gewebe innerhalb 6,5 Millimeter von der Mittellinie nicht berührt. Man kann das klar im Gewebeschnitt sehen, wo deutlich die weiße Substanz des gyrus cinguli intakt geblieben ist. Es ist interessant festzustellen, daß die für diese Verletzung gewählte Ultraschalldosierung dieselbe war wie für gleichwertige Verletzungen im Gehirn einer Katze.

Abb. 4 Vierstrahlfokussierender Ultraschallsender

Abb. 5 Eine Ultraschallverletzung in der Kortikalen Grauen Substanz eines Katzenhirns.

Abb. 6 Eine große Ultraschallverletzung in der subkortikalen weißen Substanz eines Katzenhirns, hervorgerufen durch Beschallung nebeneinanderliegender Stellen.

Abb. 7 Eine große bilaterale Ultraschallverletzung der subkortikalen weißen Substanz eines Affenhirns, erzeugt durch Bestrahlung einer Reihe nebeneinanderliegender Stellen.

Abb. 8 Die selektive Zerstörung des linken mamillothalamischen Trakts eines Katzenhirns durch Ultraschall.

Abb. 9 Ultraschallverletzung, beschränkt auf einen Teil des inneren linken mamillothalamischen Trakts eines Katzenhirns.

Es ist daher klar, daß eine Untersuchung der Dosierung für Katzen ausreicht, um als Kriterium für die Wahl der Dosierung für Affen zu dienen. Man kann erwarten, daß die Dosierungen, die notwendig sind, um selektive Eingriffe beim Menschen zu produzieren, nicht sehr verschieden sein werden.

Die nächsten zwei Bilder zeigen die Genauigkeit der Lokalisierung selektiver Zerstörung eines Teils oder des Ganzen eines kleinen, tiefen Faserstrangs. Dies wird illustriert durch einen Ultraschalleingriff im mammillothalamischen Trakt einer Katze. Dieser Trakt, der einen Millimeter im Durchmesser mißt und sich in einer Tiefe des Hirns befindet, die vier Fünftel der gesamten Hirndicke entspricht, stellt ein geeignetes Testobjekt dar, an dem sich die Möglichkeiten der Ultraschallmethode beweisen lassen. Um die Plazierungsgenauigkeit mit Hilfe von Schädelkennzeichen zu prüfen, wurden ultraschallerzeugte Verletzungen in den mammillothalamischen Trakts von 34 Katzen gesetzt. Einzelstellungsbestrahlung wurde benützt. 90 Prozent dieser Eingriffe fallen innerhalb $\pm 0,5$ Millimeter der gewünschten Stellung in der Richtung der lateralen Koordinate, und in der anterioposterialen Koordinate sind 75 Prozent der Verletzungen innerhalb $\pm 0,5$ Millimeter des erstrebten anatomischen Ortes. Die vertikale Stellung stellt in dieser Serie keinen Test für Einstellungsgenauigkeit dar, da die Brennpunktregion des Strahls mit seiner Achse gemäß der vertikalen Richtung orientiert war. Da die Länge der Brennpunktregion (5 Millimeter mit einer Partikelgeschwindigkeits-Amplitude gleich oder größer als 90 Prozent des Höchstwertes) des Strahls mehrmals größer ist als sein Durchmesser (0,8 Millimeter mit einer Partikelgeschwindigkeits-Amplitude gleich oder größer als 90 Prozent des Höchstwertes), gab es keine Schwierigkeit, den Trakt jedesmal zu treffen, so weit das von der vertikalen Einstellung beeinflusst wird. Die numerischen Werte für Einstellungsfehler schließen natürlich die Variation in der Lage der Struktur (mammillothalamischer Trakt) ein, in Bezug zu den äußeren Bezugspunkten auf dem Schädel, die zur Ausrichtung des Tierkopfes in der Haltevorrichtung benützt werden⁹. Da die Dosierung so gewählt wurde, daß sie nur den Trakt zerstören sollte ohne in die umgebende graue Substanz einzubrechen, erscheint die Variation der Stellung als eine Verletzung, bei der der Trakt nur teilweise zerstört wird. In Abb. 8 ist der linke mammillothalamische Trakt im wesentlichen völlig zerstört. Abb. 9 zeigt eine Verletzung im Inneren des Trakts. Bei diesem letzten Beispiel war das wirksame Ausmaß der Brennpunktregion des Strahles so klein, daß nur ein kleiner Teil des Traktinneren zerstört wurde. Die gefärbten Gewebeschnitte der Bilder zeigen das Größenausmaß der Verletzung in jedem einzelnen Fall. Mikroskopische Untersuchungen des Gewebes zwischen dem mammillothalamischen Trakt (auf den der Ultraschall fokussiert war) und dem Eintrittspunkt des Schalls in das Hirn (cerebraler Kortex) zeigen keine Gewebeveränderungen an irgend einer Stelle des Durchgangswegs.

Wenn man die Untersuchungen, die bereits durchgeführt wurden, auswertet, so ist es klar, daß die Ultraschallmethode für die Erzeugung genau lokalisierter selektiver Eingriffe im zentralen Nervensystem ein neues und ein-

drucksvolles Werkzeug für die experimentelle Neurologie darstellt, und daß diese Methode für die Neurochirurgie einen beträchtlichen Wert besitzt. Während der Drucklegung dieses Artikels ist die erste präzise Ultraschallchirurgie am Menschen durchgeführt worden. Der Erfolg war außerordentlich vielversprechend!

Zusammenfassung

Dieser Artikel stellt eine kurze Übersicht über die wichtigeren Gesichtspunkte selektiver Wirkung intensiven Ultraschalls auf die Gewebekomponenten des zentralen Nervensystems dar. Die Resultate ausgedehnter histologischer Untersuchungen von Eingriffen, produziert unter einer Vielfalt verschiedener Dosierungsbedingungen, sind kurz zusammengefaßt und das makroskopische Bild sowie die Lokalisierungsgenauigkeit von „selektiven“ Ultraschalleingriffen werden in Photographien von gefärbten Gewebeschnitten gezeigt. Die selektive Verschonung des vascularen Systems und die differenzierte Empfänglichkeit für Schallwirkung von weißer Substanz im Gegensatz zu grauer Substanz werden beschrieben. Der gegenwärtige Stand der Untersuchungen des physikalischen Mechanismus der Schallwirkung auf das Gewebe wird berührt. Im Zusammenhang damit wird von Experimenten an unterkühlten Tieren berichtet, die zeigen, daß die lokale Erwärmung als Folge der Fortpflanzung intensiven Ultraschalls im Gewebe nicht den primären Mechanismus der selektiven Wirkung darstellt. Kurz beschrieben sind ferner das für Präzisions-Ultraschallbestrahlungsforschung verwendete Instrumentarium, sowie die Technik der Präparation und der Bestrahlung der Tiere.

Summary

The more important aspects of the selective action of intense ultrasound on the tissue components of the central nervous system are briefly reviewed in this paper. The results of an extensive histological study of lesions, produced by a variety of different dosage conditions, are briefly summarized and the macroscopic appearance and accuracy of placement of "selective" ultrasonic lesions are illustrated by photographs of stained tissue sections. The selective sparing of the vascular system and the differential susceptibility to the action of sound, of white matter as contrasted with gray matter, are described. The present status of investigations of the physical mechanism of the action of the sound on the tissue is indicated. Reference is made, in this connection, to experiments on cooled animals, in which it has been shown that the increased temperature, resulting from the propagation of intense ultrasound in the tissue, is not the primary mechanism involved in the selective action. The instrumentation employed in precision ultrasonic irradiation research is briefly described and the technique of preparation and irradiation of the animal are also described.

Résumé

Cet article passe en revue les aspects les plus importants de l'action sélective de l'ultra-son intensif sur les tissus du système nerveux central.

Les résultats d'une vaste étude histologique de lésions produites par des dosages différents sont résumés brièvement; des photographies de sections de tissus teintés illustrent la précision du placement de lésions ultrasoniques „sélectives“.

tout en donnant l'apparence macroscopique de ces dernières. La protection sélective du système vasculaire et la sensibilité différentielle à l'action du son de la substance blanche par contraste à la substance grise sont décrites.

L'état actuel des recherches ayant trait au mécanisme physique de l'action du son sur les tissus est exposé. A ce propos, il est fait mention d'expériences sur des animaux refroidis au cours desquelles il a été démontré que l'accroissement de température résultant de la propagation intensive de l'ultrason à travers le tissu n'est pas le mécanisme principal responsable de l'action sélective.

Les instruments utilisés dans les recherches d'irradiation ultrasonique de précision sont brièvement décrites ainsi que la technique de préparation et d'irradiation de l'animal.

Schriftenverzeichnis

1. Fry, W. J., Mosberg, W. H., Barnard, J. W., and Fry, F. J.: Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J. Neurosurg.* 11 : 471, 1954. — 2. Barnard, J. W., Fry, W. J., Fry, F. J., and Krumins, R. F.: Effects of high intensity ultrasound on the central nervous system of the cat. *J. Comp. Neurol.* 103 : 459, 1955. — 3. Fry, W. J., Barnard, J. W., Fry, F. J., and Brennan, J. F.: Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system. *Am. J. Phys. Med.* 34 : 413, 1955. — 4. Barnard, J. W., Fry, W. J., Fry, F. J., and Brennan, J. F.: Small localized ultrasonic lesions in the white and gray matter of the cat brain. *Arch. Neurol. and Psychiat.* 75 : 15, 1956. — 5. Fry, W. J. and Dunn, F.: Ultrasonic Irradiation of the Central Nervous System at High Sound Levels. *J. Acous. Soc. Am.* 28 : 129, 1956. — 6. Fry, W. J., Tucker, D., Fry, F. J., and Wulff, V. J.: Physical factors involved in ultrasonically induced changes in living systems. II. Amplitude duration relations and the effect of hydrostatic pressure for nerve tissue. *J. Acous. Soc. Am.* 23 : 364, 1951. — 7. Fry, W. J., and Fry, R. B.: Determination of absolute sound levels and acoustic absorption coefficients by thermocouple probes — Theory. *J. Acous. Soc. Am.* 26 : 294, 1954. — 8. Fry, W. J., and Fry, R. B.: Determination of absolute sound levels and acoustic absorption coefficients by thermocouple probes — Experiment. *J. Acous. Soc. Am.* 26 : 311, 1954. — 9. Jasper, H. H., and Ajmone-Marsan, C.: *A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat.* Ottawa, Natl. Res. Council of Canada, 1955. — 10. Fry, W. J., Meyers, R., Fry, F. J., Schultz, D. F., Dreyer, L. L., and Noyes, R. F.: Topical Differentia of Pathogenic Mechanisms Underlying Parkinsonian Tremor and Rigidity as indicated by Ultrasonic Irradiation of the Human Brain. *Trans. Am. Neurol. Assn.*, 1958.