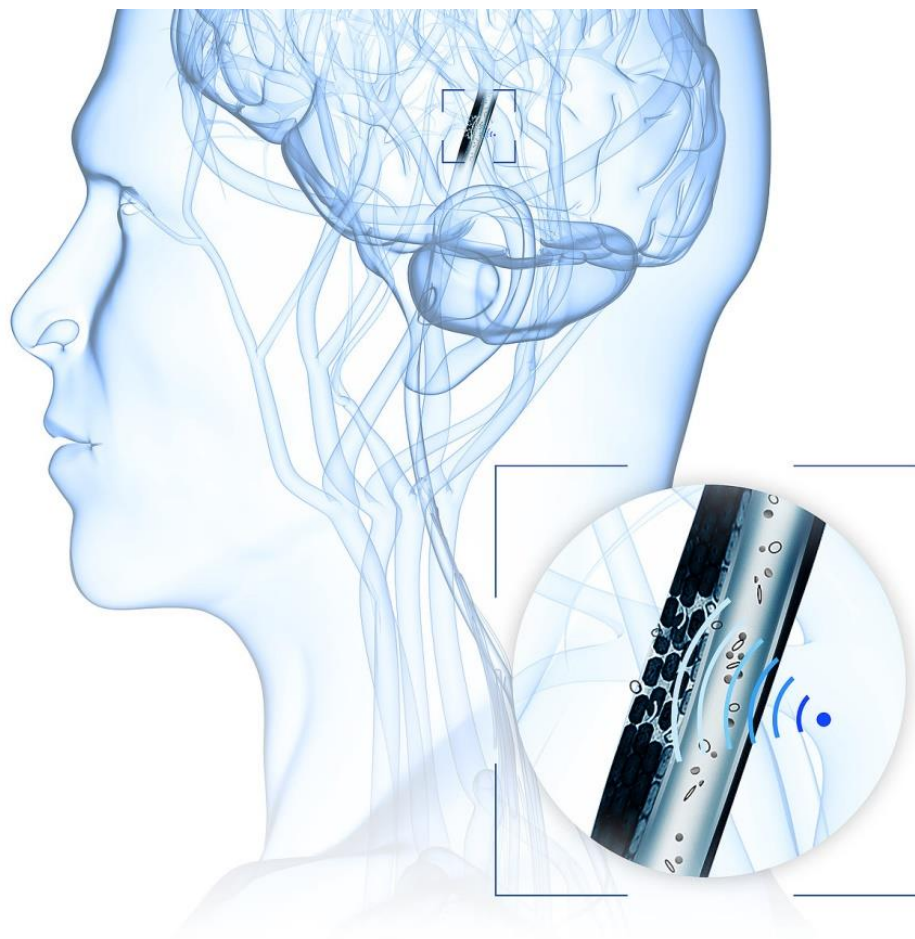


Therapeutischer Ultraschall

Piezo-Transducer für kontaktlose Behandlungen



Inhaltsverzeichnis

Was ist Ultraschall?	3
Leistungultraschall in der Medizin	3
Methoden des therapeutischen Ultraschalls	4
<i>Gewebeablation mit Ultraschall</i>	4
<i>Gezielte Wirkstoffabgabe mithilfe von Schallwellen</i>	5
<i>Intravaskuläre Therapie mit Piezokomponenten</i>	5
Warum piezoelektrische Transducer?	5
Welche Transducer eignen sich für den therapeutischen Ultraschall?	6
<i>HIFU-Transducer mit festem Fokuspunkt</i>	6
<i>HIFU-Transducer mit steuerbarem Fokuspunkt (Phased Arrays)</i>	6
<i>Transducer in minimalinvasiven Kathetern</i>	7
Fazit	8

Was ist Ultraschall?

Wirkt auf ein elastisches Medium, z. B. ein Gas, eine Flüssigkeit oder einen Festkörper, eine externe Kraft mit wechselnder Amplitude, kommt es ausgehend vom Ort der Krafteinwirkung zur wellenförmigen Ausbreitung von Druck- und Dichteschwankungen in Raum und Zeit. Diese bezeichnet man als Schall. Der Frequenzbereich des Schalls erstreckt sich von wenigen Hertz bis zu mehreren Gigahertz (Abb. 1).

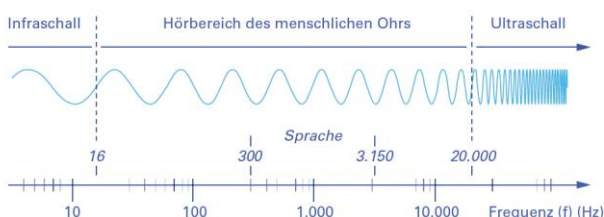


ABBILDUNG 1: FREQUENZBEREICH DES SCHALLS

Dabei liegt der für Menschen nicht hörbare Infraschall bei Frequenzen unter 16 Hz, gefolgt vom Hörbereich, der bis zu 20 kHz reicht. Nicht hörbare Ultraschallwellen liegen im Frequenzbereich von 20 kHz bis 1,6 GHz, also 16 Milliarden Zyklen pro Sekunde. In der Medizintechnik ist der Einsatz von Ultraschall zur diagnostischen Bildgebung ein prominentes Anwendungsbeispiel. In Industrie und Forschung wird Ultraschall vor allem in der Messtechnik eingesetzt, wobei Schall mit geringer Leistung zum Einsatz kommt. Die Intensität des Schalls beschreibt die Leistung, die auf eine bestimmte Fläche trifft. Übersteigt diese 10 W/cm^2 , spricht man von Leistungultraschall, der oftmals Frequenzen von 20 bis 800 kHz aufweist.

Leistungultraschall in der Medizin

Piezokeramiken erzeugen Leistungultraschall, indem sie mithilfe des piezoelektrischen Effekts hochfrequent mechanische Energie in elektrische Energie umwandeln und umgekehrt. Die mit einem piezoelektrischen Transducer erzeugten

Ultraschallwellen können in Flüssigkeiten zur Bildung sogenannter Kavitationsblasen genutzt werden. Sie entstehen, wenn akustische Schallwellen in einem Medium Verdünnungs- und Verdichtungszone mit lokal höheren und geringeren Materialdichten erzeugen. Die dabei entstehenden hohen Zug- und Scherkräfte zwischen den Zonen führen dazu, dass flüssige Medien zerreißen und sich gasgefüllte Hohlräume bilden. Je nach Frequenz und Schalldruck der angelegten Ultraschallwellen können zwei Zustände der Kavitation vorliegen: bei der stabilen Kavitation oszillieren die kleinen Gasbläschen, das heißt, sie pulsieren im Rhythmus der Ultraschallfrequenz und werden dabei kleiner und größer. Bei der instabilen Kavitation hingegen wird eine derart hohe Ultraschallleistung eingesetzt, dass die Kavitationsbläschen sich extrem ausweiten und schließlich implodieren. Dabei werden lokal sehr hohe Kräfte und Drücke in Form von Schockwellen freigesetzt und es können kurzzeitig extrem hohe Temperaturen von mehreren 1.000°C sowie Lichtblitze entstehen (Abb. 2).

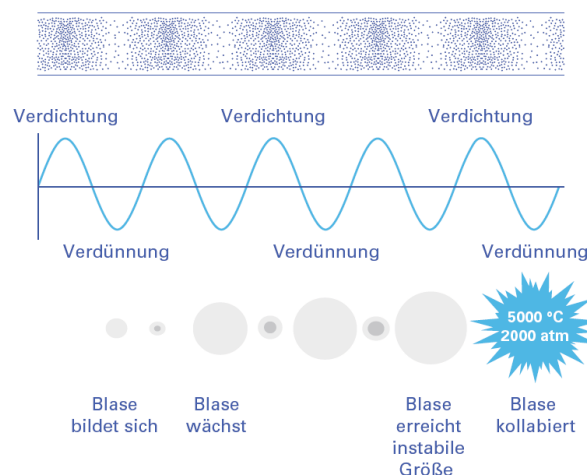


ABBILDUNG 2: ULTRASCHALLWELLEN ERZEUGEN EINE KAVITATION IN FLÜSSIGKEITEN

Diese physikalischen Effekte der Kavitation werden für verschiedenste medizinische Anwendungen genutzt. Die stabile Kavitation

kommt etwa zum Einsatz, wenn gasgefüllte Mikrokugeln als Ultraschallkontrastmittel in der medizinischen Bildgebung verwendet werden. Neben der Kavitation kann Leistungsschall auch Stoffveränderungen oder gar -zerstörungen verursachen; z. B. in medizinischen Anwendungen, aber auch bei der industriellen Materialbearbeitung oder Ultraschallreinigung.

Methoden des therapeutischen Ultraschalls

Ultraschall eröffnet neue und innovative Therapiemöglichkeiten, die viele etablierte Verfahren verbessern oder ersetzen. Therapeutischer Ultraschall bezeichnet dabei eine Gruppe von Therapieverfahren, bei denen Ultraschall nicht nur Mittel zum Zweck der Diagnose, sondern das Kernelement der Therapie selbst ist. Durch die Nutzung piezokeramischer Ultraschall-Transducer können minimalinvasive und schonendere Behandlungsmethoden mit verbessertem Therapieerfolg und geringeren Nebenwirkungen realisiert werden. Dazu gehören Anwendungen, die fokussierten, aber auch unfokussierten Ultraschall nutzen, z. B. die Gewebeablation, die gezielte Wirkstoffabgabe, die ultraschallunterstützte Auflösung von Blutgerinnseln (Thrombolyse) oder die Fragmentation von Nierensteinen (Lithotripsie). Weitere Anwendungsbeispiele, die zum Bereich des therapeutischen Ultraschalls gehören, sind z. B. Knorpeltherapie, die Einbringung von Medikamenten durch die Haut oder kosmetische Behandlungen.

Gewebeablation mit Ultraschall

Mithilfe von fokussiertem Ultraschall ist es möglich, bestimmte Gewebeareale gezielt abzutragen – und das vollkommen kontaktlos (Abb. 3). Ultraschallbetriebene Werkzeuge ermöglichen heute diese minimalinvasiven

Operationstechniken, die häufig auch als „schnittlos“ bezeichnet werden. Die ultraschallbasierte Ablation von Gewebe, beispielsweise von Tumoren in Prostata oder Gebärmutter, erfolgt extrakorporal und damit nicht-invasiv. Für diese Therapiemethode wird mithilfe von piezoelektrischen Elementen hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) in den Körper projiziert. Diese akustischen Wellen führen zu einer thermischen Ablation, da mit der Absorption der Ultraschall-Wellenenergie eine durch Reibung verursachte Wärmebildung von über 42°C erfolgt, sodass die Eiweiße der Zellstrukturen denaturieren und ganze Gewebeareale im Schallfokus koagulieren. Über die gezielte Erwärmung von Hirnstrukturen lassen sich mit HIFU außerdem z. B. Tremor oder Epilepsie medikamentenfrei behandeln. Das Monitoring erfolgt zeitgleich mittels MRT.

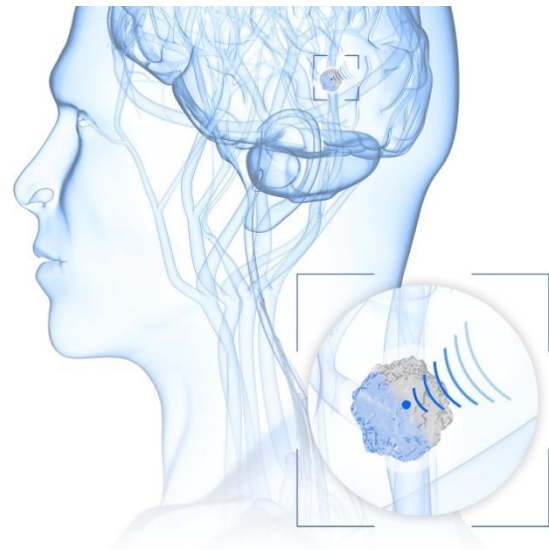


ABBILDUNG 3: ABLATION VON GEWEBESTRUKTUREN MITHILFE VON HIFU

Ein alternatives Verfahren für die Ablation von Gewebe ist die Histotripsie. Dabei entstehen durch HIFU Kavitationsbläschen, deren hohe mechanische Energie ohne eine nennenswerte Erwärmung des betroffenen Gewebes Zellen zerbersten lässt.

Gezielte Wirkstoffabgabe mithilfe von Schallwellen

Ultraschall ermöglicht die gezielte Freisetzung oder Aktivierung von Medikamenten an einem bestimmten Ort im Körper. Dabei kommen verschiedene Wirkmechanismen zum Tragen. Grundvoraussetzung ist die Injektion von Mikrokugeln, die sich während der Behandlung im Blutkreislauf des Patienten verteilen und nur dort genutzt werden können, wo sie sich im Schallfeldfokus befinden. Eine durch Ultraschall hervorgerufene instabile Kavitation führt zum gezielten Platzen der Mikrokugeln. Sind die kleinen Kugeln mit Medikamenten gefüllt, können Wirkstoffe direkt am Bestimmungsort im Körper lokal freigesetzt werden.

Um die Aufnahme therapeutischer Substanzen in bestimmten Geweben zu erhöhen, werden mit Gas gefüllte Mikrokugeln injiziert. Durch deren mithilfe von Ultraschall erzeugte stabile Oszillation entstehen Mikroströmungen, die im Zusammenspiel mit der mechanischen Energie der akustischen Wellen die Permeabilität z. B. der Blutgefäßwände für den Wirkstoff im Blut erhöhen. Dieser Mechanismus der sogenannten Sonoporation wird beispielsweise für die reversible Öffnung der Blut-Hirn-Schranke genutzt – ein Prozess, der die medikamentöse Therapie neurodegenerativer Krankheiten wie Parkinson oder Alzheimer um ein Vielfaches verbessern kann.

Bei der sonodynamischen Therapie induzieren fokussierte Ultraschallwellen die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die zytotoxisch auf Zellen z. B. in Krebstumoren wirken.

Intravaskuläre Therapie mit Piezokomponenten

Um atherosklerotische Plaques in Blutgefäßen oder an den Herzklappen sowie lebensgefährliche Gefäßverengungen (Stenosen) minimalinvasiv abzubauen, wird Ultraschall intravaskulär angewandt. Bei der intravaskulären Lithotripsie erhöhen

Ultraschallwellen die Permeabilität der Blutgefäßwand (Sonoporation), sodass Medikamente besser eindringen und die Auflösung der Plaques einleiten können. Hat sich bereits ein Blutgerinnsel (Thrombus) gebildet, lässt sich dessen Struktur mithilfe der mechanischen Ultraschallenergie auflockern. Medikamente dringen dann leichter ins Innere des Thrombus ein und lösen ihn auf. So wird der Blutfluss zu lebenswichtigen Organen gewährleistet und Embolien vorgebeugt.

Warum piezoelektrische Transducer?

Das Erzeugen und Detektieren von Ultraschall ist eine klassische Anwendung piezoelektrischer Transducer: beim Anlegen einer Wechselspannung beginnt das Piezoelement entsprechend der genutzten Frequenz zu schwingen. Die kurzen Ansprechzeiten und die hohe Dynamik dieser Bewegung kommen der Ultraschallerzeugung ebenfalls entgegen. Piezoelemente (Abb. 4) eignen sich für eine Vielzahl von Ultraschallanwendungen – besonders beim Leistungslithotripsie erzeugen sie beachtliche Leistungsdichten bis zu einigen kW/cm^2 , etwa bei der Nierensteinzertrümmerung. Hier liegt der Vorteil besonders in der kontaktlosen Durchführung von z. B. therapeutischen Eingriffen an Patienten. Ultraschallbetriebene Medizingeräte werden extrakorporal angewendet und sind somit noch schonender für die Patienten als bisher etablierte minimalinvasive Eingriffe.



ABBILDUNG 4: PIEZOELEKTRISCHE HALBKUGELN ODER FOKUSSCHALEN FÜR THERAPEUTISCHEN ULTRASCHALL

Welche Transducer eignen sich für den therapeutischen Ultraschall?

Die Auswahl eines geeigneten Transducers für den therapeutischen Ultraschall hängt stark von den potentiellen Gerätespezifikationen ab, beispielweise Fokustiefe, Fokusgröße, maximale elektrische Spannung, Bauraum, Schalldruck und Umgebungsbedingungen, z. B. starke Magnetfelder. Im Folgenden sind verschiedene Transducer-Typen erklärt, die für den therapeutischen Ultraschall genutzt werden können.

HIFU-Transducer mit festem Fokuspunkt

Transducer mit einem gerätespezifischen festen Fokuspunkt (Abb. 5) werden meist in Ultraschallhandstücken z. B. zur kosmetischen Haut- bzw. Unterhautbehandlung oder Knorpeltherapie genutzt. Die Fokustiefe, die meist im Bereich weniger Zentimeter liegt, wird hierbei durch die Geometrie des Transducers bestimmt. Für die Erzeugung des

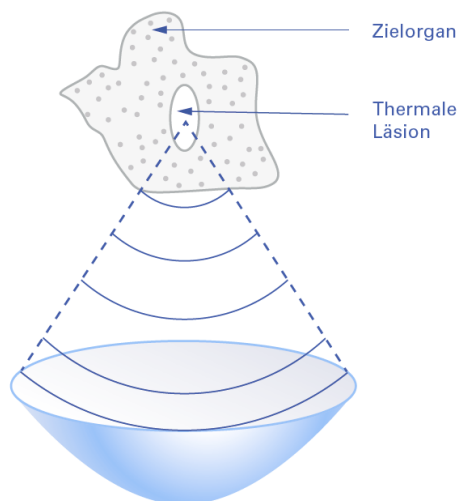


ABBILDUNG 5: HIFU-TRANSDUCER MIT FESTEM ULTRASCHALLFOKUS

fokussierten Ultraschalls können piezokeramische Fokusschalen eingesetzt werden, deren Radius die Ultraschallfokustiefe bestimmt. Je nach Anwendung kommen ferroelektrisch weiche oder harte

Keramiken wie PIC255, PIC155 und PIC151 oder PIC181 zum Einsatz.

Die piezokeramischen Fokusschalen können kundenspezifisch mit Außendurchmessern von 2 bis zu 130 mm in verschiedensten Ausführungen und Stückzahlen hergestellt werden. Spezielle Geometrievierungen sind möglich, etwa ein Bund, Abplattungen, Fasen oder anwendungsspezifisches Design. Die Elektrode einer solchen Fokusschale kann mit einem oder mehreren Umkontakten versehen werden, um den Einbau und die Kabelführung im Endgerät zu erleichtern. PI führt außerdem die Konfektionierung mit Drähten oder Litzen aus.

HIFU-Transducer mit steuerbarem Fokuspunkt (Phased Arrays)

Um einen Ultraschallfokus gezielt zu bewegen, kommen sogenannte Phased Array Transducer zum Einsatz. Derartige Ultraschallwandler sind meist aus zahlreichen piezoelektrischen Einzelelementen (Array) aufgebaut, die individuell angesteuert werden. Über eine zeitlich versetzte elektrische Ansteuerung (Phase) kommt es zu Interferenzen im Schallfeld, die einen definierten und steuerbaren Fokuspunkt erzeugen. Die Bewegung des Ultraschallfokus in diesen Phased Array Transducern kann über die entsprechende Ansteuerelektronik erfolgen. Typischerweise für den therapeutischen Ultraschall genutzte Transducer sind Annular Phased Arrays oder Curved Phased Arrays.

Annular Phased Arrays beschreibt eine Gruppe von Transducern, die aus einer piezoelektrischen Keramikscheibe, -platte oder Fokusschale bestehen. Die aufgebrauchte Elektrode kann aus verschiedensten Materialsystemen ausgewählt werden, z. B. Ag-Dickschichten oder Dünnschichten aus Cu bzw. CuNi. Annular Phased Arrays weisen eine strukturierte Elektrode auf, die z. B. mit dem Laser strukturiert werden kann. Dabei wird die Elektrode in konzentrische Flächen in Form eines zentralen Kreises mit umgebenden Ringen geteilt. Die Breite der Elektrodenringe wird von innen nach außen

immer dünner, da alle Elektrodensegmente die gleiche Fläche beinhalten (Abb. 6). Auf der Vorderseite weisen diese Annular Arrays eine vollflächige Elektrode auf. Eine elektronische Fokussteuerung bei Annular Arrays ist entlang der Ultraschall-Strahlenachse durch eine phasenversetzte Ansteuerung der Einzelelektroden möglich. Annular Arrays kommen z. B. in Handstücken zur Prostata-Ablation zum Einsatz.

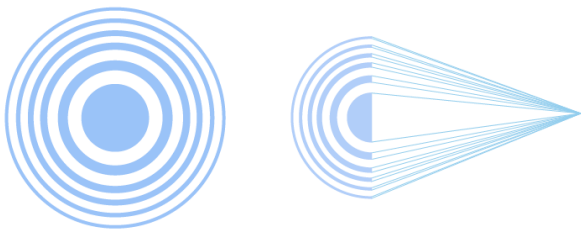


ABBILDUNG 6: RINGFÖRMIGER PHASED ARRAY TRANSDUCER

Curved Phased Arrays sind die wohl komplexesten Schallwandler im Bereich des therapeutischen Ultraschalls. Sie werden meist für die thermische oder durch Histotripsie induzierte Gewebeablation, z. B. von Krebstumoren im Bauchraum sowie für die Therapie von Tremor oder Epilepsie eingesetzt. Um eine gerichtete Ultraschallwelle zu erzeugen, werden je nach Anwendung von einigen wenigen bis über 1.000 Piezoelemente auf einer konkaven Kugelkalotte angeordnet und synchron angeregt (Abb. 7). Dadurch fokussiert sich die Energie in der Stoßwelle. Häufig genutzte Geometrien sind Platten oder Scheiben. Obwohl Piezoplatten dabei eine komplette Flächenausnutzung im Transducer ermöglichen, führen sie dennoch zu Verzerrungen im Schallfeld und einer Aufweichung des Schallfokus. Piezoscheiben weisen dahingehend ein homogeneres Einzel-Schallfeld auf und eignen sich somit besser für die Erzeugung einer möglichst genauen Fokussierung. Auch Sonderformen wie Pentagone und Hexagone bieten sich an, um einen HIFU Phased Array Transducer mit Piezoelementen flächig auszukleiden. Die Elektroden dieser Schallwandler können z. B. Ag-

Dickschichten oder Dünnschichten aus Cu bzw. CuNi sein. Eine Strukturierung der Elektrodenflächen mit Umkontakten ist die beste Lösung, um jegliche

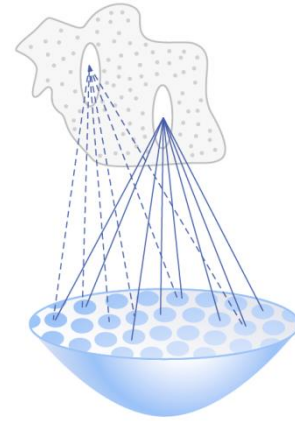


ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES CURVED HIFU PHASED ARRAY TRANSDUCERS

elektrische Kontaktierung zur Rückseite des Transducers zu führen. Die zahlreichen Piezoelemente können einzeln mit Litzen oder Kabeln verlötet oder verklebt werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, kundenspezifische flexible Leiterkarten zur Kontaktierung dieser komplexen Transducer zu verwenden. Die Steuerung des Schallfokus erfolgt in den meisten Fällen über den Phasenversatz der Einzelsignale in der genutzten Treiberelektronik. Konkave HIFU Phased Array Transducer kommen immer in Verbindung mit einem Wasserbalg zum Einsatz, da nur so der Impedanzsprung zwischen den Piezoelementen und der Umgebung möglichst verlustarm überwunden werden kann.

Transducer in minimalinvasiven Kathetern

Minimalinvasive Katheter nutzen Ultraschallwellen zur Therapie z. B. von Blutgefäßablagerungen oder für die gezielte Gewebeablation bei der Therapie von Vorhofflimmern des Herzens (Abb. 8). Dabei kommen meist einzelne Piezokomponenten zum Einsatz, beispielsweise miniaturisierte Piezorohre oder Platten (Abb. 9).



ABBILDUNG 8: INTRAVASKULÄRE LITHOTRIPSIE MIT ULTRASCHALL

Auch Freiformen in Geometrien von wenigen Millimetern bieten hier eine hohe Wirkkraft auf minimalem Bauraum. Für Transducer-Anwendungen besteht außerdem die Möglichkeit, mehrere dieser Elemente in einem Katheter mittels Löten oder Kleben zu assemblieren. Wichtig ist dabei, dass die Piezoelemente nicht in direkten Kontakt mit Gewebe oder Körperflüssigkeiten kommen. Eine elektrisch isolierende Schutzschicht, z. B. aus Silikon oder Parylene, schützt vor einem elektrischen Kurzschluss und bewahrt das Piezoelement vor Korrosion.

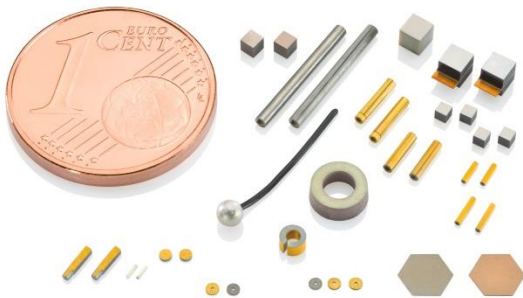


ABBILDUNG 9: MINI-PIEZOELEMENTE WERDEN IN MINIMALINVASIVE KATHETER INTEGRIERT

Fazit

Der therapeutische Ultraschall eröffnet zahlreiche neue Anwendungsfelder für die Behandlung von neurodegenerativen, kardiovaskulären oder Krebs-Erkrankungen. PI unterstützt Sie fachkundig bei der Herstellung von kundenspezifischen Transducern für Ihre Anwendung.

Über die Autorin



M. Sc. Annemarie Oesterle, Segment Marketing Manager Medical Technology bei PI Ceramic.

Über PI Ceramic

Gemeinsam mit Anwendern die Grenzen des Mess- und Bewegbaren verschieben: Als weltweiter Partner mit über 25 Jahren Expertise entwickelt und fertigt PI Ceramic anspruchsvolle piezokeramische Komponenten und Sub-Systeme für Anwendungen in den Bereichen Medizintechnik, Industrielle Ultraschallsensorik, Präzisionsdosierung, Optik und Halbleitertechnik. 70 der aktuell rund 320 Beschäftigten am thüringischen Standort Lederhose arbeiten in der Forschung und Entwicklung. PI Ceramic ist ein Unternehmen der Physik Instrumente (PI) Gruppe, dem Innovations- und Marktführer für hochpräzise Positioniertechnik.