

Magnetisk resonans-imaging (MRI)-styret fokuseret ultralyd

Metode og anvendelser i onkologisk behandling

Ph.d. Rares Salomir, cand.scient. Steffen Hokland & ph.d. Michael Pedersen

University of Bordeaux 2, French National Institute for Health and Medical Research U 386 (INSERM), og Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, MR ForskningsCentret, Klinisk Institut

Resume

Fokuseret ultralyd er den eneste kendte teknologi, der muliggør noninvasiv lokal hypertermi. Da magnetisk resonans-imaging (MRI) samtidig kan anvendes til registrering af temperaturforandringen noninvasivt og i realtid, giver kombinationen af disse to teknologier store fordele især i onkologiske studier. Samtidig identifikation af behandlingsområdet og automatisk kontrol af temperaturudviklingen under behandlingen bliver dermed mulig. Termisk ablation af patologisk væv, lokaliseret frigivelse af medicinske præparater indesluttet i termosensitive mikrobærere og brug af termosensitive promotorer til kontrol af genekspression er for nylig blevet vist ved hjælp af denne unikke teknik. Kombineret fokuseret ultralyd og MRI-temperaturmåling har derfor vigtige potentielle muligheder inden for onkologisk diagnostik og behandling. I denne artikel gennemgås nogle af de seneste metodologiske udviklinger samt eksperimentelle og første kliniske studier anvendt med denne teknik.

Ultralyd er lydbølger med en frekvens, der er højere end 20 kHz. Lydbølger udbredes sædvanligvis som en harmonisk variation og attenueres ved spredning og absorption, hvoraf sidstnævnte hovedsagelig resulterer i opvarmning. Som i alle bølgefænomener er bølgelængden bestemmende for udstrækningen af den region, inden for hvilken bølgen kan fokuseres. I MHz-området er bølgelængden i størrelsesordenen 1 mm, hvorfor man med ultralyd kan fokusere på et lille, veldefineret område af interesse [1].

Fokuseret ultralyd (FUS) er den eneste kendte teknologi, der kan anvendes noninvasivt til at inducere lokal hypertermi. Den enkleste måde at opnå dette på er at benytte en enkelt-element-ultralydstransducer formet som et udsnit af en kugleskal. Fokuspunktet vil i dette tilfælde være formet som en ellipsoide elongeret langs udbredelsesretningen og centreret omkring kugleskallens centrum [2].

Absorption af den mekaniske energi resulterer primært i en termisk effekt, og udbredelsen af meget høje ultralydstryk

kan forårsage kavitation, dvs. dannelse af mikrobobler [3]. Den lokale temperaturstigning, der genereres af ultralydstryk under kavitationstærsklen, kan udnyttes i forbindelse med en lang række medicinske indgreb, f.eks. ved ablation af patologisk væv [4], lokaliseret frigivelse af medicinske præparater ved hjælp af termosensitive mikrobærere [5] og genterapi under anvendelse af termosensitive promotorer [6].

Ved brug af FUS afhænger afsættelsen af energi (varme) i vævet af den lokale absorption af ultralydsenergi, hvilket igen afhænger af det undersøgte medium, (dvs. type af væv, organ, væske, osv.). Omvendt kan varmeledningsmekanismer såsom intracellulær diffusion og vævsperfusion af blod modificere den rumlige og tidlige varmefordeling under behandlingsforløbet i betragteligt omfang. Sekundært vil ændringer i fysiologiske parametre, f.eks. varmeafhængig intracellulær vanddiffusion eller -perfusion, modificere både energiabsorptionen og varmeledningen i vævet under behandlingen. Generelt vil temperaturudviklingen som følge af FUS-induceret hypertermi for alle praktiske formål være umulig at forudsige baseret alene på a priori-informationer og matematiske modeller. En klinisk accept af FUS-baserede terapier i onkologisk øjemed kræver derfor metoder til at styre, overvåge og kontrollere den rumlige og tidlige temperaturudvikling under en ultralydbehandling.

Hurtig og præcis termometri kan udføres noninvasivt med MRI ved at udnytte det kemiske skift af protoners resonansfrekvens [7]. Dette kemiske skift afhænger forbløffende lineært af temperaturen i intervallet 0-100°C [8]. Da denne egenskab yderligere, til en god approksimation, er uafhængig af vævstype og patofysiologisk tilstand, vil subtraktion af det målte fasebillede fra et referencebillede give mulighed for direkte beregning af den relative temperaturændring [9]. Med standard klinisk anvendelige MRI-systemer muliggør protonresonansfrekvensbaseret termometri en standardafvigelse på mindre end 1°C med en tidsopløsning i størrelsesordenen 1 sekund og en voxelstørrelse på cirka $1 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$. Bemærk dog, at bevægelsesartifakter vil reducere præcisionen af beregnede temperaturændringer betragteligt, og det derfor ofte er nødvendigt med en realtidskorrektion af respirationsbetinget eller anden utilsigtet bevægelse af patienten [10, 11].

Metoder og udvælgelse af cases

Formålet med denne oversigtsartikel er at gennemgå nyere metodologisk udvikling, klinisk vigtige eksperimenter og kli-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

niske studier frem til i dag inden for MR-guided FUS. Denne teknologi bliver for øjeblikket kun udført på ganske få laboratorier i verden, herunder af forskergruppen ledet af *Dr. Moonen* i Bordeaux, Frankrig, som har kunnet udvise markante metodologiske fremskridt i realtidstemperaturkontrol samt ensartet og hurtig behandling af store vævsområder. En anden betydningsfuld forskergruppe ledet af *Dr. Hynynen* i Boston, USA, har for nylig rapporteret dels om muligheden for at anvende teknikken i hjernen, dels om de første kliniske behandlingsstudier af godartede tumorer i bryst og livmoder.

I den metodologiske del om udviklingen i denne oversigtsartikel fokuseres der på realtidsfeedback af temperatur baseret på noninvasiv billedoptagelse. Kobling af fokuseret ultralyd og MR-termometri har indtil videre grundlæggende været brugt til de tre forskellige in vivo-applikationer: termisk fjernelse af væv, genekspression baseret på varmeaktiverede promotorer og lokal aktivering af farmaka. I denne tekst præsenteres udvalgte arbejder for hver af disse applikationer, disse arbejder er udvalgt på baggrund af forfatterens erfaringer inden for dette felt.

Automatisk feedback til realtidstemperaturkontrol

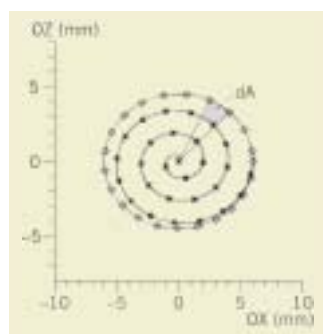
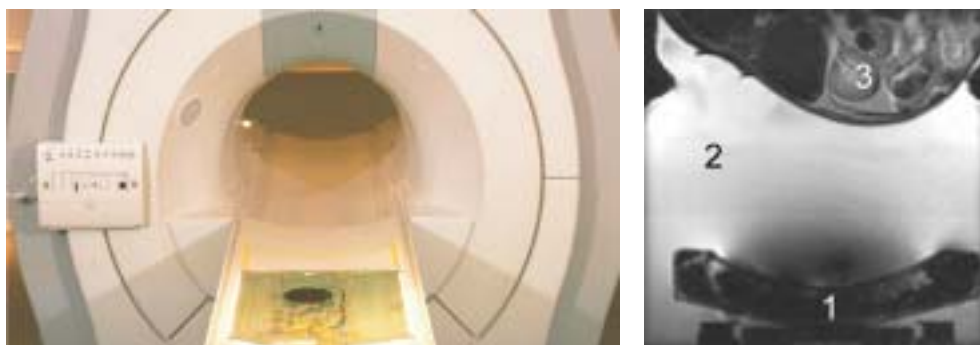
En optimal kontrol af temperaturbaserede behandlingsformer kræver som udgangspunkt en nøje regulering af temperaturen. Dette kan opnås ved hurtig MRI-optagelse efterfulgt af onlinedatabehandling og realtidsfeedback til FUS-systemet.

I det tilfælde, hvor fokuspunktets position fastholdes, er

der kun en enkelt frihedsgrad, nemlig FUS-transducerens udgangseffekt. Det er således kun temperaturen i fokuspunktet, der kan reguleres direkte, hvorfor to mål bør forsøges opfyldt: 1) Temperaturen skal nå en prædefineret værdi så hurtigt som muligt uden dog at overstige dette niveau [12], og 2) efter at den ønskede temperatur er opnået, skal den holdes konstant i et veldefineret tidsrum. Pionerarbejde ved Bordeaux Universitet har vist, hvordan en FUS-induceret temperaturudvikling i fokuspunktet kan kontrolleres ved hjælp af hurtig MRI-termometri og en fysisk model over lokal energideponering og varmediffusion [12] (**Figur 1**).

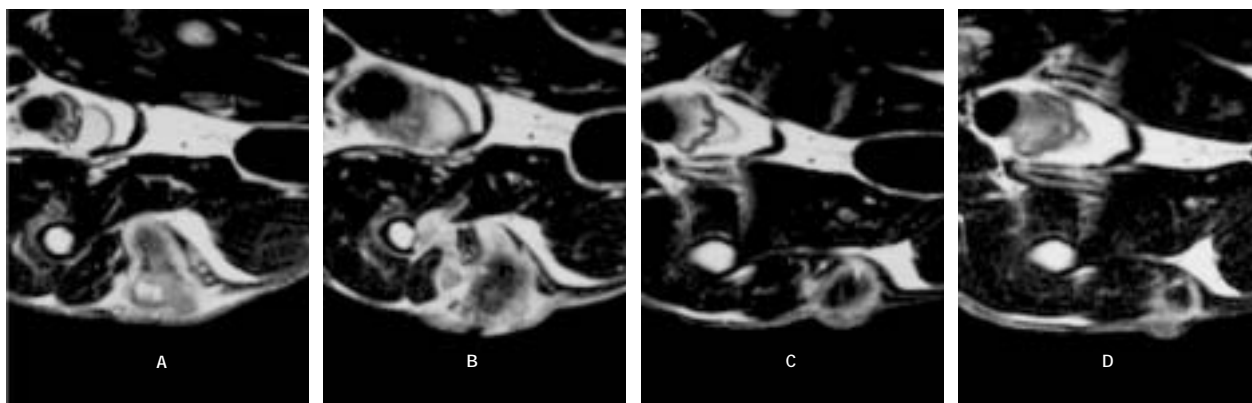
I klinisk praksis er udstrækningen af det behandlingskrævende volumen, f.eks. tumorområder, meget større end udstrækningen af fokuspunktet. Behandlingen af store volumener har derfor været baseret på gentagne FUS-behandlinger med MRI-kontrol for hvert enkelt punkt i området, hvilket i praksis er realiseret ved, at proceduren gentages for et nyt punkt, når temperaturen i et givet område er faldet til nær det fysiologiske niveau [13]. En alternativ metode består i at bevæge fokuspunktet langs en udadgående spiralbane med en konstant og maksimal FUS-effekt for at minimere behandlingstiden [14] (**Figur 2**). En udadgående spiralbane har den fordel, at energien som udgangspunkt deponeres i centrum af behandlingsområdet. Fordi varmediffusion vil søge at udjævne lokale temperaturforskelle, vil temperaturen blive uniformt distribueret i store dele af spiralbanens virkeområde, hvorimod temperaturen vil falde brat ved spiralbanens rand-

Figur 1. Venstre: et eksperimentelt magnetisk resonans imaging (MRI)/fokuseret ultralyd (FUS)-system udviklet ved Bordeaux Universitet 2 (venligst udlånt af *Dr. C. Moonen*). Højre: et transverselt MRI-billede af en FUS-transducer in situ. Signaturforklaring: 1) MR-kompatibel transducer, 80 mm radius/96 mm åbning; 2) vandfyldt forbindelse mellem FUS-transducer og en kanin; 3) en kaninnyre er målområde i dette tilfælde.



Figur 2. Demonstration af kontinuerlig sonikering med spiralbevægelse af fokuseret ultralyd (FUS)-fokuspunktet. Magnetisk resonans-imaging-baserede temperaturfordelinger vist i henholdsvis et koronalt (A), transversalt (C) og sagittalt (D) plan efter gennemførelsen af FUS-spiralbanen. Farvekoder repræsenterer temperaturstigningerne: blå = 7°C, grøn = 10°C og rød = 13°C.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 3. Et eksempel på VX2-tumor-ablation gengivet fra Palussière *et al* [16]. Signaturforklaring: (A) T2-vægtet magnetisk resonans-*imaging*-billede af VX2-carcinoma i kaninlår før FUS-behandling, og (B), (C) og (D) repræsenterer den samme sekvens henholdsvis syv, 25 og 33 dage efter behandlingen.

områder. To mål bør i den forbindelse tilsigtes: 1) at opnå en uniform temperaturfordeling i et givet område uden energiforsætelse i omkringliggende områder, og 2) at minimere den totale behandlingstid. Disse mål kan i højere grad opnås ved at benytte flere på hinanden følgende spiralbaner for at dække behandlingsområdet [15].

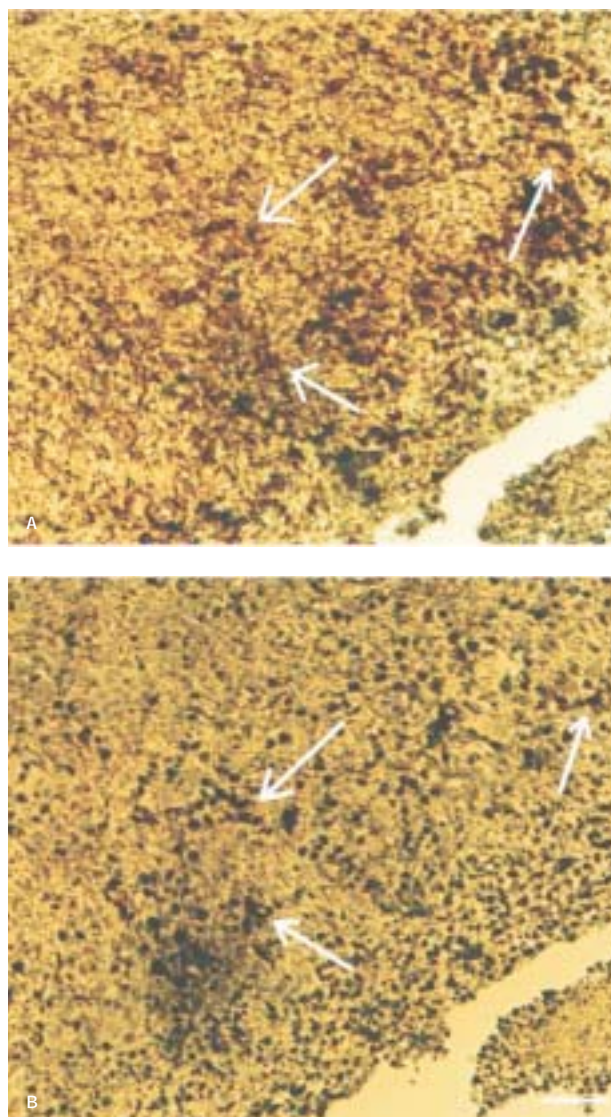
Eksperimentelle studier på dyremodeller

Ablation af VX2-karcinom: et feasibility-studie

Palussière *et al* har påvist effektiviteten af MRI-kontrolleret FUS-hypertermi med kontinuerlig sonikering til behandling af VX2-karcinomtumorer implanteret i lårbensmuskler [16]. Små fragmenter af VX2-tumorer blev dyrket i nøgne mus og implanteret i et lår på new zealandske kaniner. 60% af kaninerne gennemgik FUS-behandling, efter at de respektive tumorer var større end 2 cm (10-21 dage efter implantationen). FUS-metoden var baseret på bevægelse af fokuspunktet langs en spiralbane med konstant FUS-effekt og automatisk realtids-MRI-kontrol. Den totale varmeperiode var ca. 16 minutter, og effektiviteten af behandlingen blev efterfølgende evalueret to gange om ugen baseret på kliniske data og MRI-data. De behandlede kaniner blev aflivet fem uger efter proceduren, hvorefter histologiske undersøgelser blev udført. Tumorregression blev observeret hos alle de behandlede dyr. Total ablation, underbygget med histologi, blev registreret i 85% af tilfældene (Figur 3). I et tilfælde blev der registreret tumorrevitalisering. Hos 50% af dyrene var den varmeinducerede skade fuldstændig begrænset til tumoren, mens der hos de resterende 50% også blev observeret skader på dele af det omkringliggende væv. Der blev generelt fundet god korrelation mellem *in vivo*-MRI og histologisk identifikation af beskadiget tumorvæv.

Kontrol af genekspression

Induktion og kontrol af transgenekspression har vist sig mulig baseret på lokal opvarmning kombineret med en varmesensitiv promoter, om end det kræver en præcis kontrol af



Figur 4. Immunohistokemi af HSP70- (A) og GFP- (B) ekspression efter fokuseret ultralyd-varmebehandling. Den hvide streg svarer til 100 μ m. Pilene peger på typiske brune celler efter immuno-staining. Billederne viser en udpræget HSP70- og GFP-ekspression.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

temperaturen. Da MRI-styret FUS-behandling med realtids-feedbackkontrol muliggør en automatisk eksekvering af en veldefineret tidlig og rumlig temperaturudvikling, vil denne metode også være potentielt velegnet til genekspression.

Guilhon et al har netop vist en præcis kontrol af transgen-ekspression både tidligt og rumligt, baseret på en veldefineret hypertermi, der er genereret med MRI-styret FUS-behandling [6, 17]. Ekspression af det grønt fluorescerende protein (GFP)-markørgen blev anvendt i dette studium. To cellelinjer blev udvundet af G6-gliomaceller. GFP-ekspressionen i den første blev kontrolleret af CMV-promotoren, mens den i den anden blev kontrolleret af HSP70-promotoren og dermed kunne aktiveres af varme. Subkutane tumorer blev dyrket ved injektion i immunodefekte mus og rotter. Tumorerne blev derefter udsat for temperaturer i intervallet 42-50°C (3-25 minutter) kontrolleret af det kombinerede MRI-FUS-system [12]. Histologiske analyser blev udført 24 timer efter varmebehandlingen parallelt med undersøgelse af endogen HSP70-ekspressionen og C6-cellefordelingen. Dette interessante studium viste en udtalt ekspression ved 50°C anvendt i korte perioder (3 minutter), uden at cellernes levedygtighed blev påvirket (**Figur 4**). Ligeledes blev induceret ekspression observeret ved temperaturer på 44-48°C, men ikke ved en temperaturer på 42°C.

Åbning af blod-hjerne-barrieren

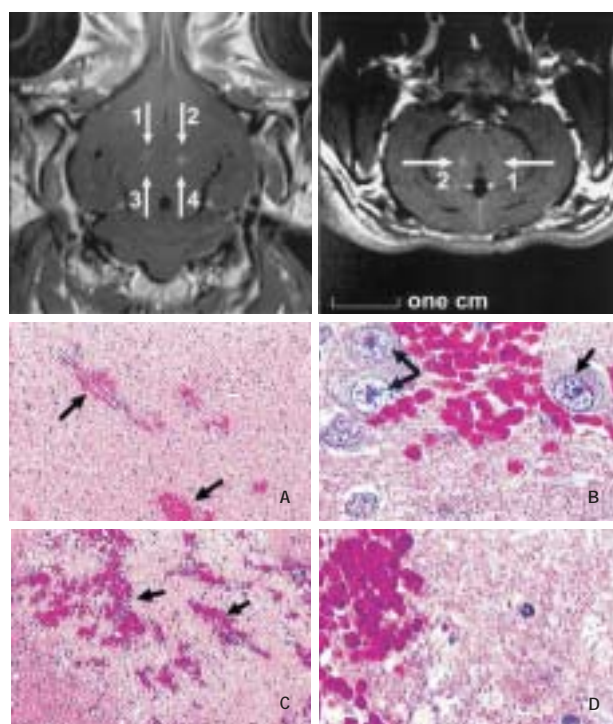
Mange sygdomme i centralnervesystemet er svære at behandle, fordi medikamenter baseret på store molekyler ikke kan passere gennem blod-hjerne-barrieren [18]. *Hynnen et al* har rapporteret om en reproducerbar, konsistent og lokaliseret åbning af blod-hjerne-barrieren uden klare tegn på permanente skader på hjernevævet efter påvirkning med FUS [19]. I et studium blev et stykke kranium (20 × 20 mm) fjernet på en serie af 18 kaniner, hvorefter huden blev fæstnet over kranieåbningen igen. Et ultrasonografisk kontraststof (UCA) blev injiceret intravenøst ca. 10 sekunder før hver ultralydeksponering. Bemærk at laveffekt-FUS er tilstrækkelig til at forårsage kollaps af mikrobobler i UCA-gas i fokuspunktet, hvilket resulterer i kavitationsregioner med et deraf følgende lokaliseret mekanisk stress. Temperaturovervågning med online MRI-termometri indikerede i dette studium en maksimal temperaturstigning på 5°C i løbet af ultralydeksponeringen (20 s), hvorunder termiske effekter var negligeable. Efter FUS-behandlingen blev der optaget T1-vægtede MRI-billeder før og efter intravenøs injektion af en bolus af et paramagnetisk kontraststof med en molekylvægt på 928 Dalton for at påvise en åbning af blod-hjerne-barrieren. Det blev desuden bemærket, at ændringer af signalintensiteten på de T1-vægtede MRI-billeder forårsaget af kontrastvæske, der lækkede gennem blod-hjerne-barrieren, afhang af den anvendte FUS-effekt. Ændringen i signalintensitet var størst umiddelbart efter ultralydeksponeringen og faldt igen efter få timer. Det laveste ultralydtryk, der kunne producere en åbning af blod-

hjerne-barrieren, var mindre end 0,8 mPa. Ligeledes blev det påvist, at ultralydbehandlingen i de fleste tilfælde forårsagede en lokal åbning af blod-hjerne-barrieren uden nogen påviselig skade på det omkringliggende væv (**Figur 5**).

Første kliniske undersøgelser

Brystfibroadenomer

Det første *feasibility*-studium af MRI-kontrolleret fokuseret ultralydkirurgi af benign fibroadenomer i brystet blev rapporteret i 2001 [20]. Fibroadenomer blev af *Hynnen et al* valgt til disse første onkologiske patientundersøgelser med denne teknik, eftersom denne type benigne tumorer er klart afgrænsede og let kan skelnes fra normalt brystvæv på såvel T2- som kontraststofforstærkede T1-vægtede MRI-billeder [21]. Et andet vigtigt aspekt var, at lokal anæstesi og lav medicinering til mild bedøvelse var tilstrækkelig for denne noninvasive procedure. Varigheden af hver ultralydpuls var ti sekunder. Hviletiden mellem gentagne pulser var generelt 50 sekunder, og en enkelt behandlingssession omfattede 25-106 pulser (afhængig af tumorstørrelse). De ablaterede områder var tæt pakket med



Figur 5. Sonikeringsproduceret fokal åbning af blod-hjerne-barrieren uden synlig destruktion på vævet [19]. T1-vægtet *spin echo*, magnetisk resonans-*imaging* af en kaninhjerne viser en øget signalintensitet i fire områder (pile) efter sonikering (A og B). Billederne blev optaget i det fokale plan (A) og parallelt med sonikeringsaksen. Histologiske undersøgelser viser kavitationsbobler 48 timer efter sonikeringen (C-E). Der er vist to sonikeringsområder, hvoraf den første (C og D) var resultatet med en tryk amplitude på 1,0 MPa, der ikke resulterede i neural destruktion. I den anden var tryk amplitude 2,3 MPa, og her blev der observeret et tab af neuroner (E og F). Generelt indikerede de perivaskulære ekstravasationer (mikroblødning er vist med pile) en helt eller delvist ødelagt blod-hjerne-barriere, og det bemærkes, at kaninerne ikke viste tegn på neurologiske symptomer ved undersøgelsen på syvendedagen efter behandlingen.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

en indbyrdes afstand i behandlingsplanet på 2,8 mm. Eksempelvis var behandlingstiden for en 2 cm stor læsion cirka to timer. MRI-termometri blev udført simultant med hver ultralydspuls for både at overvåge fokuspunktets placering og temperaturudviklingen i det behandlede område. På baggrund af kontraststofforstærkede T1-vægtede MRI-billeder kunne 73% af alle læsioner konstateres at være delvist eller fundstændigt behandlet. En samling langsigtede opfølgende billeder er vist på **Figur 6**. Fibroadenomene i den øverste del af det venstre bryst blev behandlet i løbet af en 75 minutter lang session. Omkringliggende ødemer var synlige til og med to dage efter behandlingen. Der var der ingen tegn på øget celleaktivitet i op til tre år efter behandlingsforløbet verificeret med kontraststofbaseret MRI. Efter tre år var læsionen kun synlig som et lille hypointens område af nedsat signalintensitet på ikke-forstærkede T1-vægtede MRI-billeder, hvilket indikerede, at tumoren ikke var reetableret.

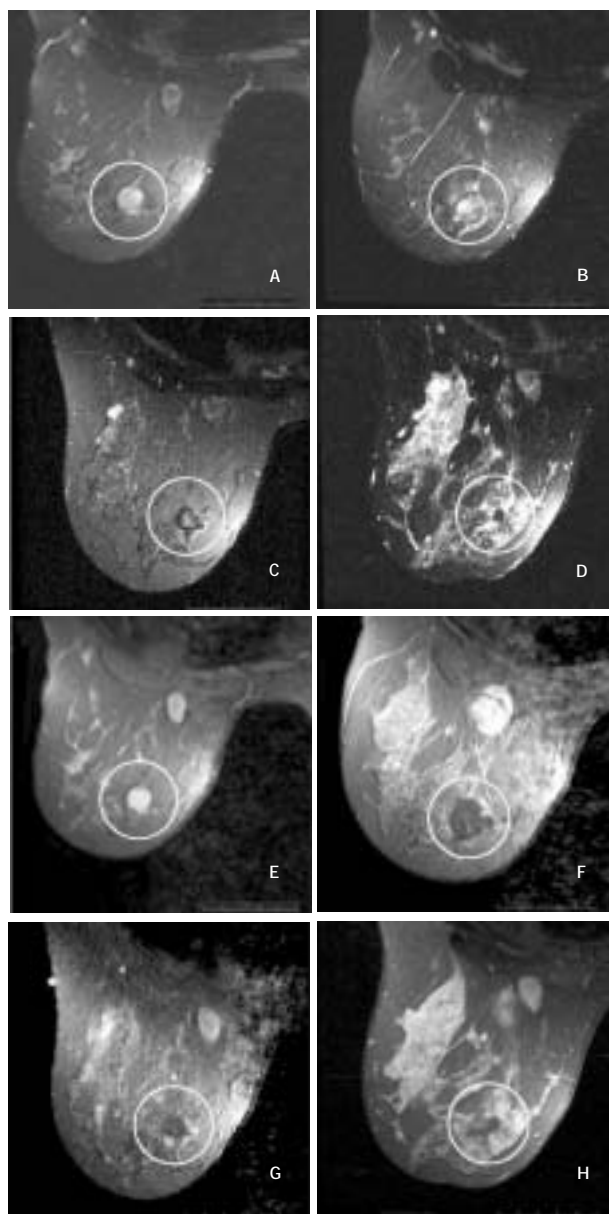
Livmoderleiomyomer

MRI-kontrolleret fokuseret ultralydkirurgi af livmoderleiomyomer er blevet rapporteret i 2003 af *Tempany et al* [22]. Ni patienter blev udsat for en sekvens af ultralydpulser, hvoraf den fulde termiske dosis af en planlagt FUS-behandling blev givet i de tilfælde, hvor fibroidvoluminet var på mellem 68 ml og 425 ml og med et planlagt behandlingsvolumen på mellem 5 ml og 9 ml. I disse tilfælde blev der anvendt 130 ultralydpulser, hvoraf 98,5% af de resulterende *hot spots* var synlige på MRI-billeder. Temperaturen kunne måles i alle *hot spots*, der kunne erkendes visuelt vha. MRI, hvilket indikerede, at der var en tilstrækkelig god billedkvalitet til, at temperaturforløbet kunne rekonstrueres. Behandlingen kunne hos visse patienter ikke gennemføres, hvilket skyldtes ufarlige komplikationer såsom sekundær opvarmning af arvæv i den anteriore abdominalvæg, spredning af ultralydpulsen fra folder i tarmene og tab af forbindelse mellem ultralydtransducer og patient. 89% af patienterne gennemgik efterfølgende hysterektomi. Efter at livmoderen var blevet fjernet, gennemgik radiologerne og patologerne det optagne datamateriale for at sikre identifikationen af det behandlede leiomyom, og det blev vurderet, at en kvalitativ korrespondance mellem histologi og posthypertermikontrastforstærkede MRI-billeder var af afgørende betydning for en effektiv diagnose.

Resultaterne af denne undersøgelse viste desuden, at noninvasiv behandling af livmoderleiomyomer med MRI-kontrolleret FUS-behandling er både realistisk og klinisk anvendelig uden påviselige følgevirkninger, og at MRI er velegnet til at monitorere effekten efter varmepåvirkning.

Perspektiver og konklusion

Nye tekniske og metodologiske fremskridt inden for MRI-kontrolleret FUS-behandling har bragt denne teknik tættere på vigtige kliniske applikationer i onkologisk øjemed. I første omgang synes teknikken at være velegnet til behandling af



Figur 6. Brystterapi med fokuseret ultralyd (FUS)-magnetisk resonans-imaging (MRI) [20]. Magnetisk resonans-billederne viser den komplette respons ved langtidsmonitorering af et brystfibroadenom (omkranset med cirkel) efter behandling med FUS. MRI var optaget med en fedtundertrykkende *spin echo*-sekvens med henholdsvis T2- (A-D) og T1-vægtning (E-H) målt henholdsvis to måneder før terapien (A og E), syv dage efter (B og F), seks måneder efter (C og G) og tre år efter (D og H). Nedsat mængde af kontraststof indikerede en vævsdevascularisering og nekrose.

brystkræft og andre kræftformer, der ikke befinder sig dybt i patientens krop. Med yderligere forfinelse og øget sensitivitet vil teknikken desuden være oplagt til anvendelse dels som led i lokalkirurgiske procedurer, dels som en *trigger* for lokal aktivering af genskpression eller varmefølsomme farmaka. Det er derfor forventeligt, at MRI-styret fokuseret ultralyd med tiden vil udvikles til at være et reelt alternativ til konventionelle invasive terapeutiske teknikker.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Korrespondance: *Michael Pedersen*, MR ForskningsCentret, Klinisk Institut, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N. E-mail: michael@mr.au.dk

Antaget: 6. oktober 2004

Interessekonflikter: Arbejdet er støttet af Dansk Sundhedsvidenskabelig Forskningsråd.

Litteratur

- Hunt JW. Principles of ultrasound used for hyperthermia: NATO ASI Series E:127. Boston, Martinus Nijhoff Publishers, 1987.
- Cline HE, Hynynen K, Hardy CJ et al. MR temperature mapping of focused ultrasound surgery. *Magn Reson Med* 1994;31:628-36.
- Chavrier E, Chapelon JY, Gelet A et al. Modeling of high-intensity focused ultrasound-induced lesions in the presence of cavitation bubbles. *J Acoust Soc AM* 2000;108:432-40.
- Fry FJ, Johnson LK. Tumor irradiation with intense ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1978;4:337-41.
- de Zwart JA, Salomir R, Vimeux F et al. On the feasibility of local drug delivery using thermosensitive liposomes and MR-guided focused ultrasound. Proceedings of the 8th Scientific Meeting of ISMRM, Denver CO, USA, 2000.
- Guilhon E, Voisin P, de Zwart JA et al. Spatial and temporal control of transgene expression in vivo using a heat-sensitive promoter and MRI-guided focused ultrasound. *J Gene Med* 2003;5:333-42.
- De Poorter J, De Wagter C, De Deene Y et al. Non-invasive MRI thermometry with the proton resonance frequency (PRF) method: in-vivo results in human muscle. *Magn Reson Med* 1995;33:74-81.
- Peters RD, Hinks RS, Henkelman RM. Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry. *Magn Reson Med* 1998;40:454-9.
- Quesson B, de Zwart JA, Moonen CTW. Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy. *J Mag Reson Imag* 2000;12:523-33.
- de Zwart JA, Vimeux F, Palussière J et al. On-Line correction and visualization of motion during MRI-controlled hyperthermia. *Magn Reson Med* 2001;45:128-37.
- Weidensteiner C, Quesson B, Caire-Gana B et al. Realtime MR temperature mapping of rabbit liver in vivo during thermal ablation. *Magn Reson Med* 2003;50:322-30.
- Salomir R, Vimeux FC, de Zwart JA et al. Hyperthermia by MR-guided focused ultrasound: accurate temperature control based on fast MRI and a physical model of local energy deposition and heat conduction. *Magn Reson Med* 2000;43:342-7.
- McDannold NJ, Jolesz FA, Hynynen KH. Determination of the optimal delay between sonications during focused ultrasound surgery in rabbits by using MR imaging to monitor thermal buildup in vivo. *Radiology* 1999;211:419-26.
- Salomir R, Palussiere J, Vimeux FC et al. Local hyperthermia with MR-guided focused ultrasound: spiral trajectory of the focal point optimized for temperature uniformity in the target region. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:571-83.
- Salomir R, Mougenot C, Palussière J et al. MRI Guided Focused Ultrasound: automatic spatial-and-temporal control of temperature evolution within a large treatment volume. Proceedings of the 12th ISMRM Meeting, Kyoto, Japan, 2004.
- Palussiere J, Salomir R, Le Bail B et al. Feasibility of MR-guided focused ultrasound with realtime temperature mapping and continuous sonication for ablation of VX2 carcinoma in rabbit thigh. *Magn Reson Med* 2003;49:89-98.
- Guilhon E, Quesson B, Moraud-Gaudry F et al. Image-guided control of transgene expression based on local hyperthermia. *Mol Imaging* 2003;2:11-7.
- Abbott NJ, Romero IA. Transporting therapeutics across the blood-brain barrier. *Mol Med Today* 1996;2:106-13.
- Hynynen K, McDannold N, Vykhotseva N et al. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology* 2001;220:640-6.
- Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology* 2001;219:176-85.
- Weinreb JC, Newstead G. MR imaging of the breast. *Radiology* 1995;196:593-610.
- Tempany CM, Stewart EA, McDannold N et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003;226:897-905.

Propofolinfusionssyndromet hos børn

Overlæge Tom G. Hansen

Odense Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

Siden det blev markedsført i 1986 er propofol (2,6-diisopropylphenol) blevet et af de mest anvendte intravenøse anæstetika til børn. Det har mange fordele: hurtigt anslag, hurtig restitution efter ophør og en lav incidens af bivirkningerne kvalme og opkastninger. Propofol blev ligeledes hurtigt introduceret som det ideelle sedativum til kritisk syge børn, men i dag anser de fleste klinikere propofol for at være kontraindiceret til langtidssedering af børn på intensivafdelinger. Dette skyldes en række kasuistiske meddelelser om børn, som er døde, eller har fået svære komplikationer i form af tiltagende metabolisk acidose, rhabdomyolyse samt hjerte- og nyresvigt i forbindelse med langtidssedering med propofol [1-5].

I 1990 udsendte Bivirkningsnævnet i Danmark som den første myndighed i verden en advarsel, efter at en toårig pige døde under tiltagende hypotension, hepatomegali og multi-

organssvigt i forbindelse med længerevarende sedering med propofol. Det var imidlertid først efter *Parke et al's* publikation – omhandlende fem børn, der havde svære luftvejsinfektioner og døde på intensivafdelinger efter flere dages propofolinfusion – at bekymringen for alvor tog til [2]. Samtlige fem børn fik kredsløbssvigt med svær metabolisk acidose, lipæmi, hepatomegali og multiorgansvigt. Efterfølgende ophørte sedering af børn med propofol stort set over det meste af verden. Food and Drug Administration (FDA) i USA fandt dog ikke, at der var nogen direkte forbindelse mellem brugen af propofol og død i de beskrevne tilfælde. De efterfølgende fire år rapporteredes der om yderligere syv lignende tilfælde, heraf flere med dødelig udgang. På trods af dette fortsatte man i USA med at bruge propofolsedering til børn på intensivafdelinger, om end en mere restriktiv politik blev indskærpet, idet FDA nu anbefalede at begrænse dosis og behandlingsvarighed.

Med en serie fra 1996 omfattende mere end 140 børn såede *Reed & Blumer* tvivl om den kausale sammenhæng mellem brug af propofol og den beskrevne metaboliske acidose [6].