



Nöroşirürji Pratiğinde Manyetik Rezonans Görüntüleme Rehberliğinde Fokus Ultrasonun Yeri

The Place of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Neurosurgery Practice

Burak ERAL¹, Turan KANDEMİR¹, Can SARICA²

¹Eskişehir Yunus Emre Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir, Türkiye

²Toronto Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Toronto, Kanada

Yazışma adresi: Burak ERAL ✉ drburakeral@gmail.com

ÖZ

Günümüzde birçok alanda termal ablasyon amacıyla kullanılan fokus ultrason, beyin cerrahisi pratiğinde hareket bozuklukları, nöropatik ağrı, nöro-onkolojik ve nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde halihazırda kullanılmakta ve çalışmalar devam etmektedir. Beyin hastalıklarında kullanılmasının önündeki en büyük engel; kafatasının ultrason dalgalarını yansıtması ve dalgaların kemik içinde yayılması sonucu ultrason dalgalarının fokuslanamaması ve kraniyektomi yapma gerekliliğiydi. Fokus ultrason uygulamalarında “Phased array” teknolojisi ile kraniyektomi yapma gerekliliği ortadan kalktı ve MR termometri kullanımıyla birlikte fokus ultrason daha güvenli bir tedavi yöntemi oldu. Yazımızda manyetik rezonans görüntüleme rehberliğinde fokus ultrasonun (MRgFUS) klinik uygulamaları ve devam eden klinik/preklinik çalışmaları literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: MRgFUS, Esansiyel tremor, Parkinson hastalığı, Tümör ablasyon, Kronik ağrı

ABSTRACT

Focused ultrasound, which is used for thermal ablation in many areas today, can be seen as an alternative treatment option in neurosurgery for movement disorders, neuro-oncological and neuropsychiatric diseases, and neuropathic pain, and many studies are carried out in this area. The biggest obstacle to its use in neurosurgery practice has been the necessity to perform craniectomy as the skull reflects the ultrasound waves and the ultrasound waves cannot be focused due to the propagation of the waves in the bone. With the “Phased array” technology, the necessity of performing a craniectomy has been eliminated. It has become a safer treatment method with the use of MR thermometry guidance. In our article, we aimed to present the clinical applications of MRgFUS and ongoing clinical/preclinical studies in the light of the literature.

KEYWORDS: MRgFUS, Essential tremor, Parkinson’s disease, Tumor ablation, Chronic pain

■ GİRİŞ

Fokus ultrason (FUS) dalgalarıyla intrakranial ablasyonu, ilk olarak 1942 yılında Lynn ve arkadaşları tanımlamıştır. Yaptıkları deneyde 37 hayvana yüksek frekanslı ve kısa dalga boylu ultrason dalgaları uygulamışlardır. Bunun sonucunda kortikal ve subkortikal reversible ve irreversible nöro-

lojik değişikliğe sebep olan lezyonlar oluşturmayı başarmışlardır (26). Daha sonra William Fry and Russell Meyers daha kompleks bir cihaz (4 piezo elektrik transdüserli) tasarlayarak kraniyektomi sonrasında intrakranial noktasal lezyonları ablaze etmişlerdir (11). 1970’lerde beyin tümörleri tedavisinde kullanılmak üzere bilgisayar kontrolünde yeni bir FUS sistemi geliştirildi. Bu sistemin uygulanabilmesi için kraniyektomi yapıl-

ması gerekmektedir. Kraniektomi işleminden sonra yara yeri iyileşmesinin ardından cilt üzerinden uygulanmaktaydı. Tedavi sonuçlarının tartışmalı olması ve kraniektomi gerektirmesi nedeniyle cihaz pratikte kullanılmadı (14).

“Phased array” teknolojisi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) termometri teknolojilerinin kullanılmasıyla FUS’ın tedavi amacıyla kullanılması yaygınlaşmıştır. Tümör hacminin ve sınırlarının belirlenmesinde ve dokudaki sıcaklık değişikliklerin ölçülmesi nedeniyle MR diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha üstündür (34). Manyetik rezonans görüntüleme rehberliğinde Fokus ultrasonun (MRgFUS) ilk olarak Jolesz ve ekibi 1996 yılında meme fibroadenomlarının ablasyonu için in vivo kullanımını bildirmişlerdir (17). Fokus ultrasonun nöroşirürji pratiğinde kullanılmasında en büyük engel kafatası ve bunun sonucunda kraniektomi yapma gerekliliğiydi. Kafatasının ultrason dalgalarını yansıtması ve aynı zamanda enerjiyi absorbe etmesi sonucunda ısı artışı meydana gelmektedir. Kafatasındaki ısınma sorunu kafatası ve cihaz arasına yerleştirilen soğuk su ile çözüldü (13). Nöroşirürjide; MRgFUS ile yapılan ilk başarılı tedavi 2009 yılında İsviçre’de yapılan 9 kronik nöropatik ağrılı hasta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada hastalara medial talamotomi yapılmış ve takiplerinde yan etki ve nörolojik defisit saptanmamıştır. Hastaların üç aylık takiplerinde 6 hastada ağrısının %50’den fazla şekilde geçtiği bildirilmiştir (28). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2016 yılında ExAblate 4000 (Insightec, FL, ABD) cihazının esansiyel tremor (ET) ve tremor dominant Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde kullanılması için onay vermiştir (13). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) 2016 yılında ExAblate 4000 (Insightec, FL, ABD) cihazının esansiyel tremor (ET) ve tremor dominant Parkinson hastalığı (PH) tedavisinde kullanılması için onay vermiştir (37).

■ KLİNİK UYGULAMA PROSEDÜRÜ

MRgFUS tedavisi için öncelikle saçlar tıraş edilir. Bu sayede kıl köklerindeki hava kabarcıklarının kavitasyon yapması engellenmiş olur ve baş ile ultrason arasında iyi bir temas sağlanmış olur. Hasta monitörize edilir. Stereotaktik çerçeve (Cosman-Roberts-Wells head frame:CRW frame) (Şekil 1) takılır ve baş sabitlenir. Gerekli durumda hastaya sedasyon verilerek rahatlatılır. Başa silikon bir membran geçirilir. Bu silikon membran içerisinden soğuk su dolaşarak kafa derisinin ve kemik yapının ısınmasının engellenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca baş ile ultrason ekipmanı arasında yeterli temasın olmasını sağlar. MR görüntüleri alınır. Tedavi başlamadan önce, muayene yapılır. El motor becerileri ve tremor durumu not edilir. Ultrasonun titremeleri azaltıp azaltmadığını görmek için işlem sırasında muayene belli periyotlarda tekrar edilir. MRgFUS tedavisinde MR görüntüleri kullanılarak hedef doku tespit edildikten sonra 1024 transdüserin bazıları aktif, bazıları inaktif olarak ultrason ışını istenilen hedefe odaklar. Tedavi, hedef bölgeye bir dizi test sonikasyonu ile başlar. Bu düşük enerjili (tedavi dışı) sonikasyonlar ile hedefin doğruluğu test edilir. Hedefin doğruluğu onaylandıktan sonra, ultrason enerjisi artırılır. Her aşamada hedeflenen dokunun sıcaklığı kontrol edilir. MR görüntüleri, cerrahın gerekli ayarlamaları yapabilmesi için gerçek zamanlı geri bildirim sağlar. MR

içindeki tüm prosedür boyunca hasta uyanık ve tıbbi ekip ile iletişim hâindedir. İşlem sırasında acil bir duruma karşı durdurma düğmesi hastaya verilir. Tedavi bittiğinde tekrar MR görüntüsü alınır. İşlem hazırlık aşamasından tedavi bitimine yaklaşık 3 ila 4 saat sürer. Hasta aynı gün eve gidebilir veya hastanın genel durumuna göre 24 saat süre takip amaçlı yatış yapılabilir.

İşlem sırasında bulantı, kusma, baş ağrısı, parmak uçlarında veya dudaklarda geçici hafif-orta derecede uyuşma ve karıncalanma, yürümede geçici dengesizlik, geçici konuşma veya yutma sorunları gibi yan etkiler görülebilir. Hastalarda aylar veya yıllar sonra semptomlar geri dönebilir veya uygulanan cerrahi fayda etmeyebilir.

a. Esansiyel Tremor

Esansiyel tremorun görülme sıklığı %0.3 - % 5.55 arasında bildirilmiştir (2). Medikal tedaviye dirençli ET vakalarında talamusun ventral intermedius nukleusuna (VİM) ve serebello-rubro-talamik trakta cerrahi uygulanmaktadır (32). İlk olarak Lipsman ve ark. kronik ve medikal tedaviye dirençli 4 ET’lu hastayı tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışma sonucunda tedavi edilen elin tremor skorunda ortalama olarak 1. ayda %89.4 ve 3. ayda %81.3 azalma saptamışlardır (25). Elias ve ark. 2013 yılında 15 medikal tedaviye dirençli esansiyel tremorlu hastada MRgUS ile yapılan tek taraflı VİM ablasyon tedavisini yayınlamışlardır. Hastaların bir yıl takipleri sonrasında ellerindeki tremorda ve yaşam kalitelerinde an-



Şekil 1: Tedavide kullanılan CRW çerçeve.

lamli derecede iyileşme saptamışlardır (9). Bu çalışmayı 2016 yılında daha geniş ve kontrol gruplu bir çalışma izlemiştir. Deney grubunun 3. ayındaki takiplerinde üst ekstremitede %47 oranında iyileşme ve bir yılın sonunda ise %40 iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. En fazla görülen yan etki parestezi ve yürüme güçlüğü olarak tespit edilmiştir (10). Chang ve ark 2018 yılında yaptıkları çalışmada ise 76 hastaya unilateral VIM uygulaması sonrasında el tremorun 6. ay %55, 12. ay %53, 24. ay %56 iyileşme olduğu gözlenmiştir (5). Iorio-Morin ve ark. 2021 yılında medikal tedaviye dirençli ET'li 10 hastaya bilateral talamotomi uyguladıkları faz 2 çalışmasında 3 aylık takiplerinde hastalarda klinik olarak anlamlı iyileşme saptamışlardır (18). Bu çalışmaların dışında Galley ve ark. MRgFUS ile 21 esansiyel tremorlu hastada yaptıkları serebellotalamik traktotomi sonuçlarının olumlu olduğunu bildirmişlerdir (12). Kim ve ark. 2017'de yayınladığı bir çalışmada ET hastalığında RF ile talamotomi (17 hasta), MRgFUS (23 hasta) ve DBS (19 hasta) uygulanan 59 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Postoperatif 1. ayda RF (Radyofrekans) uygulananların %100'ü, DBS (Derin Beyin Stimulasyonu) uygulananların %89.5'i, MRgFUS uygulananların %91.3'ünde hafif tremor ya da tam iyileşme; postoperatif 12. ayda RF uygulananlarda %70.6, DBS uygulananlarda %84.2 ve MRgFUS uygulananlarda %78.3 tedavi başarısı gözlenmiştir. Tedaviler arasında istatistiksel olarak başarı farkı gözlenmemiştir. Postoperatif 1. ayda tedavi ilişkili yan etkiler RF, DBS ve MRgFUS için sırasıyla %58.3, %5.3, %13 olarak bulunmuştur. İkinci ayda ise sırasıyla %11.8, %21.1, %4.4 olarak raporlanmıştır. Komplikasyon en az MRgFUS tedavisinde gözlenmiştir (22).

Huss ve ark. ET hastalığında bilateral/unilateral DBS (70 hasta) ve unilateral MRgFUS (15 hasta) hastalarını karşılaştırdığı çalışmada; bilateral DBS %79.5, unilateral DBS %62.8, unilateral MRgFUS ise %55.7 oranında başarılı bulunmuştur. Aksiyel tremorda DBS %100'e yakın etkili tespit edilirken MRgFUS tedavisinde anlamlı iyileşme gözlenmemiştir (%14.8) (16).

Ravikumar ve ark. da MRgFUS, GKS (Gamma Knife Surgery) ve DBS maliyetleri karşılaştırdıkları çalışmada; MRgFUS ve GKS'nin DBS'e göre daha ucuz olduğunu raporlamışlardır (36).

Esansiyel tremor tedavisinde non-invaziv bir işlem olması ve açık cerrahiye has potansiyel risklerin ortadan kalkması nedeniyle MRgFUS tedavi seçeneği olarak diğer tedavi yöntemlerine göre önemli bir avantaja sahiptir.

b. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH) bazal gangliyonlarda GABA aktivitesinde artış ve nigrostriatumda dopamin kaybı ile seyreden motor ve nöropsikiyatrik semptomlarla karakterize nörodegeneratif bir hastalıktır (33). Tremor dominant PH vakalarında talamusun ventral intermedius nukleusuna (VİM), globus pallidus internus (GPİ) ve subtalamik nukleus (STN) hedeflenmektedir (3,8,29). İlk olarak MRgFUS'un PH kullanımını 2014 yılında Magara ve ark. 13 hasta üzerinde yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada pallidotalamik traktotomi uygulanmış ve çalışma sonucunda hastaların klinik semptomların %56.7- %60.9 civarında azaldığı bildirilmiştir (27). Bond ve ark. 2017 yılında

yapmış olduğu çalışmada medikal tedaviye dirençli tremor dominant Parkinson hastalığı olan 27 hastaya talamotomi uygulanmış ve tremor klinik değerlendirme ölçeğinde %62 azalma saptanmıştır. Bu çalışmada 7 hastada parezi ve bir hastada ataksi görülmüştür (3). Eisenberg ve ark. 20 hastaya MRgFUS ile tek taraflı globus pallidus internusa tek taraflı ablasyon uygulanmış, bir yıl takipleri sonucunda hastaların çoğunda klinik olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Sadece bir hastada 3. ayda klinik olarak kötüleşme görülmüştür (8).

2020 yılında Martinez-Fernandez ve ark. yapmış olduğu motor belirtileri ilaçla kontrol edilemeyen veya derin beyin stimülasyon tedavisine uygun olmayan asimmetrik PH'larına yapılan subtalamotomi çalışmasında 27 hastaya fokus ultrason, 13 hastaya plasebo tedavi uygulanmış. Çalışma sonucunda hastaların daha fazla klinik bulgu veren taraf için ortalama MDS-UPDRS (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale) III puanı, fokus ultrason uygulanan tedavi grubunda 4 ayda başlangıçta 19.9'dan 9.9'a düştüğü gözlenmiştir (29).

c. Kronik Ağrı

Kronik ağrıda hedef nokta; central lateral talamik nukleusdur. 2012 yılında Jeanmonod ve ark. tedaviye dirençli 11 kronik nöropatik ağrılı hastaya MRgFUS ile central lateral talamik nukleusta lezyon oluşturduklarını bildirmişlerdir. İşlem sonrasında hastalar ilk 48 saatin sonunda ağrılarında ortalama %68'lik rahatlama ve bir yıllık takiplerinde ise ortalama %57'lik rahatlama olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada bir hastada hedef dokuda işlem sonrasında kanama meydana geldiği görülmüştür (20).

d. Tümör Ablasyon

Termal tedaviler; ablasyon (>50 °C) ve hipertermi (42-45 °C arasında) olarak iki kategoriye ayrılır. Termal ablasyonda geri dönüşümsüz protein denatürasyonu nedeniyle nekroz gelişir; bu da termokoagülatif lezyonlar oluşturur (24). Ablasyon yöntemi çevre beyin dokusuna zarar vermeden tümör parankiminin yıkımını hedefler. Malign tümörlerde ultrasonografik ablasyon çalışmaları 1930'larda Japonya'da hayvan deneyleri ile başlamış olup, 1940'larda İsviçre ve Almanya'da insan çalışmalarıyla devam etmiştir (15,31). Nöroşirürji kliniğinde 2006 yılında Zvi Ram ve arkadaşları Glioblastome Multiforme tanılı 3 hastada kraniotomi eşliğinde MRgFUS uygulanmıştır. Hastaların postoperatif MR ve histolojik değerlendirmelerinde keskin sınırlı koagülasyon nekrozu gözlenmiştir. Hastalardan bir tanesinde yan etki olarak hemipareziye neden olan yeni bir odak tespit edilmiş ve bu durum ultrason dalgalarının hedef dokudan yansması nedeniyle olduğunu düşünülmüştür (35). İlk başarılı tedaviyi 2014 yılında Coluccia ve ark. yapmışlardır. Bu çalışmada; 63 yaşındaki sol talamik bölgede nöks glioblastomasi olan hasta nörolojik defitsiz ve tedaviye bağlı herhangi bir yan etki görülmeden tedavi edildiği rapor edilmiştir (6).

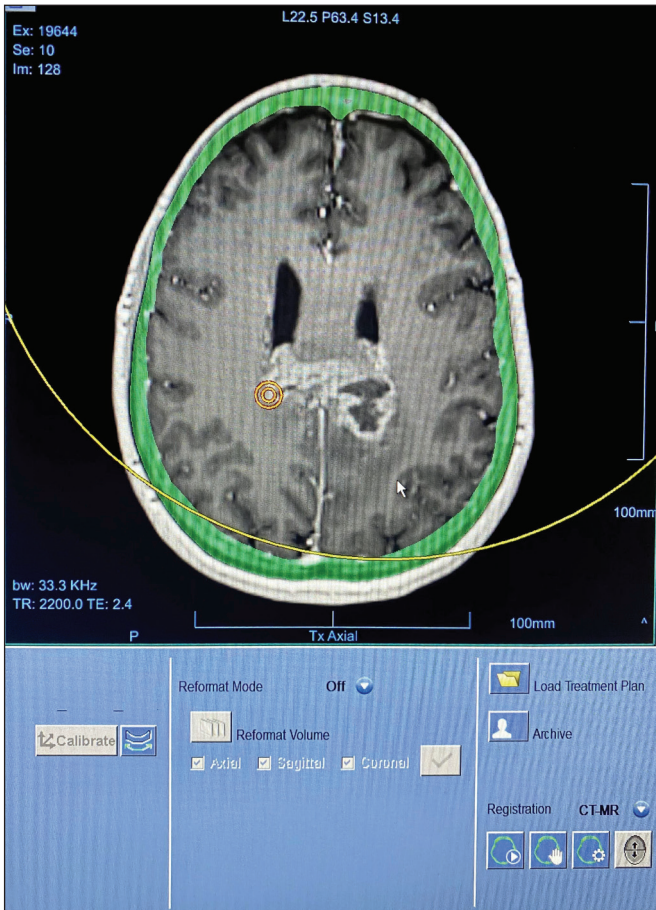
Cerrahi olarak ulaşılamayan lezyonların tedavisinde kullanılmak üzere, MRgFUS cihazı noninvaziv olması nedeniyle gelecekte önemli bir potansiyele sahiptir (13). Kafa tabanı veya posteriyör fossa lezyonlarının kemik yapılarına yakınlığı ve aşırı ısınmaya neden olması, FUS'ü beynin santral bölgeleri dışına

fokuslamadaki güçlükler, Exablate sisteminin birkaç milimetrik boyutlu lezyonların ablasyonu için tasarlanmış olması ve tümöral doku boyutlarının buna kıyasla çok büyük boyutlarda olması nedeniyle tedavi süresinin uzunluğu FUS'ın nöroonkolojik ablasyon amacıyla kullanımı kısıtlamaktadır (34). Tümörün parsiyel ablasyonu ile sıvı biyopsi sonuçlarının geliştirilmesini amaçlayan bir klinik çalışma Toronto Üniversitesi'nde devam etmektedir (Klinik deneme kayıt no: NCT04940507) (Şekil 2). Beyin tümörleri haricinde, FUS uterus fibroidler ve uterus leiomyomlar ablasyonunda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (19).

e. Epilepsi

MRgFUS epilepsi hastalarında epileptik aktivitenin baskılanması ve epileptik odak lezyon etkisi oluşturması amaçlanmaktadır. Hayvan deneylerinde düşük yoğunluklu ve pulse FUS uygulamasında bir sıçan korteksinde epileptik aktivitenin baskılandığı bildirilmiştir (30).

Temporal lob epilepsisinin baskılanması için düşük yoğunluklu FUS pulsasyonunun bir fizibilite çalışması şu anda devam etmektedir (klinik deneme kayıt no. NCT02151175). Tedavi için MRgFUS lezyonu için fizibilite çalışması subkortikal lezyonel epilepsi hastalığı da devam etmektedir (klinik deneme kayıt numarası NCT02804230).



Şekil 2: Korpus Kallozum yerleşimli bir tümörün sıvı biyopsi uygulamasını geliştirmek amacıyla parsiyel rezeksiyonu.

Abe ve ark. 2020 yılında Japonya'da ilaca dirençli mesial temporal lobe epilepsili (MTLE) bir hastada Fokus Ultrason uygulamasını sunmuşlardır. Levitirasetam tedavisine rağmen ayda 2-3 kez parsiyel nöbetleri olan hastanın Fokus Ultrason işlemi sonrasında ve 1. ay çekilen MR görüntülerinde hedef dokuda ödem ve lezyon gözlenmemiştir. İşlem sonrasında 1. aydan sonra hastanın nöbet sıklığında artış tespit edilmiştir (ayda 4 nöbet). Ancak takip eden 12 aylık dönemde nöbetsiz dönem gözlenmiştir. Nöbet sıklığı düzelmesine karşın, MR görüntüsünde hedef dokuda lezyon oluşumu gözlenmemiştir. Hastanın fonksiyonel MR ve FDGPET takipleri devam etmektedir. FDGPET değerlerinde lateral temporal lobda, bilateral striatada, bilateral frontal bazal ve sol posterior cingulat girusta FDG metabolizmasında bir artış olduğu ortaya konulmuştur. 12. ay sonunda ilaç dozunda azalma ve nöbetsiz olarak takipleri sürmektedir (1).

f. Nöropsikiyatrik Hastalıklar

MRgFUS kullanılarak yapılan bilateral kapsülötomisi 2015 yılında Jung ve ark. yaptıkları çalışmada; obsesif-kompulsif bozukluğu olan 4 hastadan oluşan bir seride, en az 6 ay süren, depresyon ve anksiyetede önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır (21).

Kim ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada ise; tedaviye dirençli 11 OKB hastasında bilateral kapsülötomisi uygulanmıştır. Uygulama sonrasında 11 hastanın Yale-Brown skorlarında 2 yıllık takiplerde 13 puan azalma gözlenmiştir (23).

2020 yılında Davidson ve ark.; refrakter obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve majör depresyon sendromunda kapsülötomisi uygulamışlardır. OKB tanılı 6 hastanın 4'ünde; majör depresyon tanılı 6 hastanın ise 2'sinde iyileşme gözlenirken komplikasyon görülmemiştir (7).

Chang ve ark. 2020'de yayınladıkları çalışmada ise tedaviye dirençli depresyon tanılı 4 hastada bilateral kapsülötomisi sonrasında tüm hastalarda iyileşme gözlenirken komplikasyon bildirilmemiştir (4).

■ SONUÇ

FUS'un MRG ile birlikte kullanılmasından sonra sadece beyin cerrahisi değil; diğer cerrahi branşlar tarafında da kullanım alanları genişletilmeye çalışılmaktadır. Diğer cerrahi yöntemlere göre daha az invaziv ve genel anestezi gerektirmemesi MRgFUS'un en büyük avantajıdır. Şu an sadece ET ve tremor dominant PH tedavisinde FDA onaylı olmasına rağmen birçok hastalık üzerinde prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu da yakın gelecekte MRgFUS cihazının beyin cerrahisi pratiğinde önemli bir yere sahip olacağını göstermektedir.

■ BİLGİLENDİRME

Yazı içerisindeki tüm fotoğraflar Dr. Can SARICA'nın kişisel arşivinden alınmıştır.

■ KAYNAKLAR

1. Abe K, Yamaguchi T, Hori H, Sumi M, Horisawa S, Taira T, Hori T: Magnetic resonance-guided focused ultrasound for mesial temporal lobe epilepsy: A case report. *BMC Neurology* 20:1-7, 2020
2. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS: Prevalence of essential tremor in the Parsi community of Bombay, India. *Arc Neurol* 45:907-908, 1988
3. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, Sperling SA, Wang X-Q, Gwinn R, Witt J: Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant Parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurology* 74:1412-1418, 2017
4. Chang JG, Jung HH, Kim SJ, Chang WS, Jung NY, Kim CH, Chang JW: Bilateral thermal capsulotomy with magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with treatment-resistant depression: A proof-of-concept study. *Bipolar Disord* 22:771-774, 2020
5. Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, Gwinn R, Witt J, Tierney TS, Cosgrove GR: A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol* 83:107-114, 2018
6. Coluccia D, Fandino J, Schwyzer L, O'Gorman R, Remonda L, Anon J, Martin E, Werner B: First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focusedultrasound. *J Ther Ultrasound* 2:1-7, 2014
7. Davidson B, Hamani C, Rabin JS, Goubran M, Meng Y, Huang Y, Baskaran A, Sharma S, Ozzoude M, Richter MA: Magnetic resonance-guided focused ultrasound capsulotomy for refractory obsessive compulsive disorder and major depressive disorder: Clinical and imaging results from two phase I trials. *Mol Psychiatry* 25:1946-1957, 2020
8. Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D, Aldrich CE, Fishman PS: MR-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: Safety and feasibility. *J Neurosurg* 135:792-798, 2020
9. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, Frysinger RC, Sperling SA, Wylie S, Monteith SJ: A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 369:640-648, 2013
10. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, Schwartz M, Hynynen K, Lozano AM, Shah BB: A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 375:730-739, 2016
11. Fry W, Meyers R: Ultrasonic method of modifying brain structures. *Confin Neurol* 22:315-327, 1962
12. Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, Arnold A, Jeanmonod D: Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: Cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound* 4:1-10, 2016
13. Harary M, Segar DJ, Huang KT, Tafel IJ, Valdes PA, Cosgrove GR: Focused ultrasound in neurosurgery: A historical perspective. *Neurosurg Focus* 44:E2, 2018
14. Heimburger R: Ultrasound augmentation of central nervous system tumor therapy. *Indiana Med* 78:469-476, 1985
15. Heimburger R, Fry F, Franklin T, Eggleton R: Ultrasound potentiation of chemotherapy for brain malignancy. *Ultrasound in medicine*. Springer, 1975: 273-281
16. Huss DS, Dallapiazza RF, Shah BB, Harrison MB, Diamond J, Elias WJ: Functional assessment and quality of life in essential tremor with bilateral or unilateral DBS and focused ultrasound thalamotomy. *Mov Disord* 30:1937-1943, 2015
17. Hynynen K, Freund WR, Cline HE, Chung AH, Watkins RD, Vetro JP, Jolesz FA: A clinical, noninvasive, MR imaging-monitored ultrasound surgery method. *Radiographics* 16:185-195, 1996
18. Iorio-Morin C, Yamamoto K, Sarica C, Zemmar A, Levesque M, Brisebois S, Germann J, Loh A, Boutet A, Elias GJ: Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov Disord* 36:2653-2662, 2021
19. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P: An introduction to high intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications. *J Clin Med* 9:460, 2020
20. Jeanmonod D, Werner B, Morel A, Michels L, Zadicario E, Schiff G, Martin E: Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: Noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 32:E1, 2012
21. Jung H, Kim S, Roh D, Chang J, Chang W, Kweon E, Kim C, Chang J: Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A proof-of-concept study. *Mol Psychiatry* 20:1205-1211, 2015
22. Kim M, Jung NY, Park CK, Chang WS, Jung HH, Chang JW: Comparative evaluation of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for essential tremor. *Stereotactic Funct Neurosurg* 95:279-286, 2017
23. Kim SJ, Roh D, Jung HH, Chang WS, Kim CH, Chang JW: A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up. *J Psychiatry Neurosci* 43:327-337, 2018
24. Lepock JR: Measurement of protein stability and protein denaturation in cells using differential scanning calorimetry. *Methods* 35:117-125, 2005
25. Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, Lee L, Sankar T, Chapman M, Hynynen K, Lozano AM: MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: A proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 12:462-468, 2013
26. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, Miller AE: A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 26:179, 1942
27. Magara A, Bühler R, Moser D, Kowalski M, Pourtehrani P, Jeanmonod D: First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound* 2:1-8, 2014
28. Martin E, Jeanmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B: High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol* 66:858-861, 2009

29. Martínez-Fernández R, Máñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Monje MH, Fernández-Rodríguez B, Sperling SA: Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 383:2501-2513, 2020
30. Min BK, Bystritsky A, Jung KI, Fischer K, Zhang Y, Maeng LS, In Park S, Chung YA, Jolesz FA, Yoo SS: Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity. *BMC Neurosci* 12:1-12, 2011
31. Monteith SJ, Kassell NF, Goren O, Harnof S: Transcranial MR-guided focused ultrasound sonothrombolysis in the treatment of intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 34:E14, 2013
32. Ozturk G, Akpınar E, Sencan F, Sarica C: Manyetik rezonans görüntüleme rehberliğinde fokus ultrason ile talamotominin esansiyel tremor tedavisindeki yeri. *Türk Nöroşirürji Derg* 28(3):323-327, 2018
33. Özyiğit F, Kabay SC, Özlem A: Akılcı ilaç kullanımı ve parkinson hastalığı. *Çağdaş Tıp Dergisi* 6:104-109, 2016
34. Prada F, Kalani MYS, Yagmurlu K, Norat P, Del Bene M, DiMeco F, Kassell NF: Applications of focused ultrasound in cerebrovascular diseases and brain tumors. *Neurotherapeutics* 16:67-87, 2019
35. Ram Z, Cohen ZR, Harnof S, Tal S, Faibel M, Nass D, Maier SE, Hadani M, Mardor Y: Magnetic resonance imaging-guided, high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy. *Neurosurgery* 59:949-956, 2006
36. Ravikumar VK, Parker JJ, Hornbeck TS, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, Ghanouni P, Stein SC, Halpern CH: Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov Disord* 32:1165-1173, 2017
37. <https://www.fusfoundation.org/diseases-and-conditions/neurological>