



Derin Beyin Stimülasyonu: Yeni Teknikler ve Teknolojiler

Deep Brain Stimulation: New Techniques and Technologies

Halil ULUTABANCA

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gevher Nesibe Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Yazışma adresi: Halil ULUTABANCA ✉ ulutabanca@gmail.com

ÖZ

Derin beyin stimülasyonu teknik ve yöntemleri görüntüleme ve cihaz teknolojilerindeki gelişimlere paralel olarak gelişim göstermektedir. Derin beyin stimülasyonu cerrahisi pil teknolojilerinin, görüntüleme yöntemlerinin, planlama istasyonlarının, elektrotların, nörofizyolojik kayıtlamaların cerrahi ekipmanların kullanıldığı çok bileşenli bir cerrahi yöntemdir. Teknolojik gelişimler bu bileşenleri farklı şekillerde etkilemiştir ve etkilemeye devam etmektedir. Derin beyin stimülasyonu cerrahisinde hali hazırda sıklıkla çerçeve sistemleri kullanılmaktadır. Çerçevesiz nöronavigasyon sistemleri ve robotik sistemlerin gelişimi de devam etmektedir. Yine kablosuz programlama sistemlerinin gelişimi ve şarj edilebilir pillerin kullanımı hastaların konforunu artıran gelişmeler olmuştur. Son yıllarda beyin cerrahisi alanında kullanıma giren MR rehberli odaklanmış ultrasonografi teknolojisi seçilmiş hareket bozukluğu hastalarında non invazif tedavi imkânı sunmaktadır. Ancak tüm bu gelişmeler ve dijital dönüşüm, hastaların verilerine ve cihazlarına uzaktan müdahale imkânını da beraberinde getirmiştir. Teknolojik gelişim ile birlikte güvenlik prosedürlerinin de gelişimi hastaların güvenliği açısından oldukça önemlidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: DBS, MRgFUS, Robotik cerrahi, Parkinson, Tremor

ABSTRACT

Deep brain stimulation techniques and methods develop in parallel with the developments in imaging and device technologies. Deep brain stimulation surgery is a multi-component surgical method in which battery technologies, imaging methods, planning stations, electrodes, neurophysiological recordings and surgical equipment are used. Technological developments have affected and continue to affect these components in different ways. Frame systems are already frequently used in deep brain stimulation surgery. The development of frameless neuronavigation systems and robotic systems also continues. Again, the development of wireless programming systems and the use of rechargeable batteries have been developments that increase the comfort of patients. MR-guided focused ultrasonography technology, which has been used in the field of neurosurgery in recent years, offers non-invasive treatment in selected movement disorder patients. However, all these developments and digital transformation have brought the possibility of remote intervention in patients' data and devices. Along with technological development, the development of safety procedures is very important for the safety of patients.

KEYWORDS: DBS, MRgFUS, Robotic surgery, Parkinson, Tremor

■ GİRİŞ

Yüz yılı aşkın bir süredir gelişme kaydeden stereoaktif cerrahi yöntemi, elektronik ve dijital teknoloji alanında ki gelişmelerin katkısı ile birlikte insanlığa derin beyin stimülasyonu tedavi yöntemini sunmuş oldu. Malum olduğu

üzere özellikle dijital teknolojiye son 20 yılda kaydedilen gelişmeler baş döndürücü seviyededir. Sağlık alanı ve özelinde nörolojik bilimler teknolojik gelişmelerden en çok beslenen alandır. DBS cerrahisi, keşfinden bugüne teknolojinin gelişimine paralel olarak ilerlemeler kaydetmektedir. Bu yazıda DBS cerrahisindeki yeniliklere görüntüleme tekniklerindeki değişim-

den programlamaya kadar başlıklar hâlinde kısaca değinmeye çalışacağız.

■ GÖRÜNTÜLEME

Bazal ganglionların ve talamik çekirdeklerin fonksiyonel anatomik yapıları, beyindeki birçok alan ile iletişim hâlinde olmaları nedeni ile henüz net ortaya konulamamıştır. Ayrıca bir çekirdeğin etkisi bölgesel özellikler taşımaktadır. Örneğin, ventral GPi uyarılması diskineziyi iyileştirirken dorsal GPi stimülasyonu diskineziyi artırır (2,24). Hali hazırda kullanımı yaygın olan 3T MRG de T2 sekans görüntü penceresinde STN iyi izole edilme imkânı var iken, Gpi ve talamik çekirdeklerin ayırımı yeterli yapılamamaktadır (11,12). Son yıllarda 7T (T1 FGATIR) MRG çalışmaları GPi sınırlarının net olarak görüntülenmesine olanak sağlamıştır (6,38). 7T MRG teknolojisi ultra manyetik alan MRG (UHF MRG) olarak adlandırılmaktadır. UHF MRG teknolojisi talamik çekirdeklerin de görüntülenmesine imkân sağlamaktadır. Ancak UHF MRG yumuşak doku artefaktlarına da sebep olabilmektedir (7,8).

■ CERRAHİ YÖNTEM (ÇERÇEVELİ, ÇERÇEVESİZ SİSTEMLER)

Cerrahi işlem esnasında kullanılan çerçeve sistemleri yıllar içerisinde değişiklik gösterse de cerrahi işlem boyunca hasta ve cerrahın konforunu olumsuz yönde etkilemektedir (9). Çerçevesiz nöronavigasyon sistemleri son yıllarda planlama kabiliyetleri açısından ciddi gelişim göstermiştir (32). Bazal ganglionların veya kraniyal kitlelerin 3D görüntünü oluşturma, traktografi yapabileme, MRG görüntüleri üzerinden gerçek zamanlı hedefi görerek biyopsi (Varioguide-Brainlab) veya ventriküler kateter yerleştirebilme gibi imkânları sağlamıştır (3). Ancak çerçevesiz nöronavigasyon sistemlerinin DBS cerrahisinde kullanımından, elektrot hedeflenmesinde sapma olma ihtimali nedeni ile hâlen kaçınılmaktadır. Zira 1 mm'den fazla olan hedefleme hatası cerrahi işlemin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir, ancak bu korkuların yersiz olduğunu gösteren çalışmalar ortaya çıkmaktadır (32). Belki de robotik sistemlerin yaygınlaşması yakında çerçevelerin gerekliliğini ortadan kaldıracaktır.

■ ROBOTİK CERRAHİ SİSTEMLER

Sinema filmlerinde de sıkça işlendiği gibi beyin cerrahisinde robotik sistemlerin kullanılması fantastik bir yaklaşımdır ve gerçekte de robotik sistemlerin cerrahi gelişiminde beyin cerrahisi ana hedeflerden birisidir. Beyin cerrahisinde kullanılan ilk robotik sistem aslında endüstriyel amaçlı üretilen PUMA (Programmable Universal Machine for Assembly) robotudur (12,13). 1985 yılında 200'e yakın stereotaktik biyopsi yapılmıştır. 2012 yılında ROSA ve Rönesans isimli robotik sistemleri intrakraniyal kullanım için FDA onayı almışlardır (10,31). Cerrahi öncesi planlama aşamasındaki hata ihtimalleri aslında çerçeve sistemleri ve robotik sistemler için aynı oranda geçerlidir. Robotik sistemlerin avantajı cerrahi esnadaki çerçeve ayarlarında ortaya çıkabilecek hataları minimize edebilme imkânı ile birlikte ileri seviye yazılım teknolojileri sayesinde cerrahi işlem esnasında görüntü birleştirme, 3D görüntü oluşturabilme tek-

nikleri sayesinde hedef doğrulama imkânı ve buna bağlı olarak genel anestezi altında nörofizyolojik kayıta gerek kalmaksızın işlem yapabilme kabiliyetlerini artırma, cerrahi sürenin kısalması ve buna bağlı olarak BOS kaçağına bağlı beyin dokusunun yer değiştirme oranının azaltılmasıdır (10,14,15,21,23,29,30). Özellikle yapay zekâ çözümlerinin DBS programlama sistemleri alanında çok etkili olacağı düşünülse de DBS başta olmak üzere kraniyal ve spinal cerrahide robotik sistemlerin kullanımına büyük katkı sağlayacağı beklenilmektedir. Robotik sistemlerin en büyük handikabı ise hâlâ gelişim aşamasında olması ve dünya ve ülkemiz için yüksek maliyet problemidir.

■ MR REHBERLİ ODAKLANMIŞ ULTRASONOGRAFİ (MRGFUS)

Fokuslanmış ultrason (FUS), 1940'lardan beri beyin cerrahisi uygulamaları için araştırılmaktadır. Lynn ve ark. Columbia Üniversitesi'nde yaptıkları 1943 hayvan deneylerinde kafa derisi yüzeyinden 5,5 cm derinlikte bir sonikasyon (Hücreyi ya da kimyasal bileşiği, yüksek frekansta ses dalgaları etkisine bırakarak parçalama) yapmak için kavisli bir FUS dönüştürücüsü kullandılar (25). Sonikasyon (5-15 dakika boyunca 835 kHz), üstteki kafa derisi, kafatası ve meninkslerde önemli hasara neden oldu (25). Beyin cerrahisi uygulamalarında, kafatası aynı zamanda dokudaki altta yatan değişikliklerin ultrasonik görüntülenmesine de engel teşkil ediyordu (17,25,26).

Bu sebeple odaklanmış USG aracılı termal ablasyonu ilk benimseyenler, bu tekniği prostat, ürolojik, meme ve jinekolojik tümörlerde kullanan genel cerrahlardı (13,16,17).

Transkraniyal bir yöntem oluşturmak ve bir kraniyotomi ihtiyacını ortadan kaldırmak için, FUS'taki ilerlemelerin önündeki iki ana engel yukarıda bahsettiğimiz gibi kafatası yani kemik doku ve baş ve beyin dokusundaki heterojenite idi (27). USG dalgaları kemik dokuda hızlı ve lokalize ısınmaya sebep olur. Yüzey dokusu heterojenitesi de yanlış ışın yayılımına sebep olur. Kemik ve beyin arasındaki empedans uyumsuzluğunun yanı sıra kafatası şekli, kalınlığı ve ilik-kortikal kemik oranındaki bireysel farklılıklar ışın yayılımı probleminin ana sebepleridir (27). Kafatasının ısınma problemi US cihazı ile kafatası arasına yerleştirilen soğuk su sirkülasyonu sağlanarak çözüldü (13,27). Doğru akustik geri beslemeye izin veren izleme teknolojisinin geliştirilmesinden sonra, insan kafatası yoluyla üretilen faz kaymalarını hesaplayarak başarılı faz düzeltme yöntemi geliştirildi. Bu çalışmayı temel alan yazarlar, tedavi öncesi BT taramalarından elde edilen bilgilere dayalı faz düzeltmelerinin doğru ve hastaya özel transkraniyal FUS tedavisine olanak sağlayabileceğini gösterdiler. Bu yöntemler, modern FUS teknolojisinin geliştirilmesinde temel oluşturdu ve derin beyin yapılarının tamamen invaziv olmayan bir şekilde tedavisine izin verdi (5,13,18).

MRG, FUS ablasyonunu yönlendirmek ve izlemek için diğer görüntüleme modalitelerine göre açık avantajlar sunar. İlk olarak, benzersiz yumuşak doku kontrastı ile MRG, tedaviyi planlamak ve tedavi etkilerini değerlendirmek için yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlar. Bunun aksine, tümör sınırlarının net bir şekilde tanımlama yeteneği olmayan USG, FUS teknolojisinin uygulanmasını sınırlayabilir (13,34,35). İkincisi,

MRG, kantitatif sıcaklık haritaları oluşturmak için kanıtlanmış yeteneklere sahip şu anda mevcut olan tek tekniktir. MRG termal görüntüleme, hedef hacmin güvenli ve etkili bir şekilde ablasyonu için, çevre dokuları etkilemeden uygun ultrasonik dalga maruziyetlerinin uygulanmasını sağlamanın bir yolunu sağlayan tek yöntemdir (4,19,33-36). Termal ablasyonları izlemek ve enerji birikimini kontrol etmek için MR tabanlı termometre kullanımı FUS yöntemli tedavilerin önünü açan bir gelişme olmuştur. Sonuç olarak FUS ve MRG nin birleşimi ile MRG kılavuzluğunda odaklanmış ultrason (MRgFUS) tedavisi doğmuştur (13).

1996'da Jolesz ve grubu ilk olarak meme fibroadenomlarının ablasyonu için MR kılavuzlu FUS'un (MRgFUS) in vivo kullanımını tanımladı. MRgFUS beyin cerrahisinde ilk kez, 2010 yılında, Jolesz'in grubu Brigham and Women's Hospital ve Toronto Üniversitesi'nden Dr. Kullervo Hynynen, cerrahi uygulanamayan glioblastoma ve beyin metastazı olan 3 hastada uygulandı. İlk vaka serileri 2013 yılında esansiyel tremor vakalarında MRgFUS kullanımı ile ilgili olarak yayınlandı (22,39).

MRgFUS tedavisi sadece ablatif cerrahi uygulamaları kapsamaz. Düşük frekanslarda (200kHz 400 kHz) kan beyin bariyerinin (KBB) geçici olarak açılmasına olanak sağlar. Bu sayede normalde KBB'ni geçemeyen ilaçların beyin dokusuna geçmesini sağlamakta kullanılacak bir yöntem olarak da karşımıza çıkmaktadır (13,35).

MRgFUS prosedüründe, küçük bir beyin hedefi, US ışınlarıyla ısıtılır. MRG, cerrahın enerjisi hedeflemesi için gözleri olarak hizmet ederken, US ışınları ise lezyonu oluşturmak için cerrahın bıçağı olarak hizmet eder. Bu ışınlar dokuyu ısıtır, normal veya anormal herhangi bir dokuyu bir saniye boyunca 57°C'ye ısıtmak (veya eşdeğer bir termal doz) proteini denatüre ederek %100 hücre ölümüne neden olduğundan lezyona (örneğin; talamotomiye) neden olur. Sıcaklığa maruz kalan doku alanı ve bu ısıya maruz kalma süresi, lezyonun boyutunu belirleyen eşdeğer bir termal dozu tanımlar (35).

MRgFUS tedavisi MR cihazı içinde gerçekleştirilir. MRG, hedef tanımlama, tedavi planlaması ve müdahale rehberliği için yüksek hassasiyetle kullanılır. Hedefteki sıcaklığın eş zamanlı gerçek zamanlı izlenmesi, MR termometresi ile sağlanır. İlk önce düşük sıcaklıkta yan etki değerlendirilmesi yapılır. Kesin ve geri dönüşü olmayan termal ablasyon, yalnızca hasta herhangi bir olumsuz etki bildirmediğinde gerçekleştirilir (35).

MRgFUS tedavisi için saçlar tıraş edilir. Bu işlem baş ve ultrason arasında iyi bir temas sağlar. İşlem süresi uzun olabileceği için idrar sondası yerleştirilebilir. Hasta monitörize edilir. Baş bir kafa çerçevesine yerleştirilerek sabitlenir. IV sedasyon yapılarak hasta rahatlatılır. Başa silikon bir membran geçirilir. Bu silikon membran içerisinden soğuk su dolaşarak kafa derisinin ve kemik yapının ısınmasına engel olur. Ayrıca baş ile ultrason ekipmanı arasında yeterli temasın olmasını sağlar. MR görüntüleri alınır. Tedavi başlamadan önce, muayene yapılır ve el becerileri not edilir. Ultrasonun titremleri azaltıp azaltmadığını görmek için tedavinin çeşitli aşamalarında bu işlemler tekrarlanır. MRgFUS tedavisinde MR görüntüleri tarafından yönlendirilen 1000'den fazla ultrason ışını konsantre edilir.

Tedavi, hedef bölgeye yönelik bir dizi kısa ultrason darbesi ile başlar. Bu düşük enerjili (tedavi dışı) ultrason darbeleri, uygun hedefin yerleştirildiğini doğrulamak için uygulanır. Hedefin doğruluğu MR görüntüleri ile onaylandıktan sonra, ultrason enerjisi bir dizi aşamada kademeli olarak artırılır. Her aşamada hedeflenen dokunun sıcaklığı kontrol edilir ve MR görüntüleri işlemin planlandığı gibi devam ettiğini doğrular. MR görüntüleri, cerrahın gerekli ayarlamaları yapabilmesi için gerçek zamanlı geri bildirim sağlar. MR içindeki tüm prosedür boyunca hasta uyanık olur ve tıbbi ekip ile iletişim hâlinindedir. İşlem sırasında beklenemeyen bir durum için acil durdurma düğmesi hastaya verilir. Tedavi bittiğinde MR görüntüsü alınır. İşlem hazırlık aşamasından tedavi bitimine yaklaşık 3 ila 4 saat sürer. Hasta aynı gün eve gidebilir veya 24 ila 48 saat hastanede takipte tutulabilir. Esansiyel tremor ve Parkinson hastalarının 3 aylık takipleri sonrasında MRgFUS tedavisinin tremoru azaltmada %50 ve üzerinde etki göstermesi ve bir yıllık takiplerinde de iyileşme süreçlerinin devam etmesi FDA tarafından bu tedavinin onaylanmasını sağlamıştır.

Mide bulantısı işlem sırasında 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 (MRgFUS uygulama prosedürü Cleveland Clinic sitesinden alıntılanmıştır).

■ PİL TEKNOLOJİSİ

Pil teknolojisi belki de DBS alanında en yavaş gelişim gösteren teknolojidir. Pil ömrünü uzatmak için şarj edilebilir piller kullanıma girmiştir. Şarj edilebilen piller pilin kullanım ömrünü uzatmakla birlikte hasta uyumu problemlerine sebep olmaktadır (31). Hâlen geliştirme bazında olan kendi kendini şarj edebilen pil üretimi alanında çalışmalar devam etmektedir.

■ ELEKTROT TEKNOLOJİSİ

DBS elektrotları, bir poliüretan kılıf içine yerleştirilmiş platin-iridyum tellerden ve nikel alaşımli konnektörlerden oluşur. Platin-iridyum, minimum toksisitesi ve mükemmel iletim özellikleri nedeniyle seçilmiştir. Şu anda birkaç elektrot konfigürasyonu mevcuttur. Standart elektrot konfigürasyonu dört kutupludur ve probun ucunda 1,27 mm çapında dört uyarıcı kontak noktası vardır. Her silindirik kontak 1,5 mm uzunluğundadır ve kontaklar 0,5 mm veya 1,5 mm aralıktadır. Bu tür elektrot konfigürasyonları, çeşitli anot veya katot kombinasyonlarının programlanması yoluyla elektrik alanının kurşunun z eksenini boyunca şekillendirilmesine izin verir (28,37).

2015'ten bu yana da, Çok yönlü elektrotların mevcudiyeti, elektrik alanının daha çok yönlü şekillendirilmesine izin vermiş, böylece etkinliği artırarak ve olumsuz etkileri azaltarak terapötik pencereyi iyileştirmiştir. Silindirik bir konfigürasyon kullanan geleneksel DBS elektrotlarının aksine, çok yönlü elektrotlar, stimülasyon alanının yatay düzlemde hareket etmesine veya akımı belirli bir yönde yönlendirmek için anotlar ve katotlar kullanılarak şekillendirilmesine izin veren radyal olarak bölümlere ayrılmış kontaklar kullanır. Artan sayıda mevcut kontak

sayesinde gelişmiş yetenekler sağlamasına rağmen, çok yönlü elektrotlar cerrahi implantasyona karmaşıklık katar ve programlama için zorluklar yaratır (1,20). Çoklu kontak noktaları uzatma kablosuyla entegrasyonu cerrahi olarak zorlaştırır. Deneme yanılmadan otomatik programlamaya geçiş de dahil olmak üzere programlama algoritmalarındaki iyileştirmeler veya uzatma kablolarının kullanımını ortadan kaldıracak teknolojiler yeni elektrot tasarımlarının faydalarını en üst düzeye çıkarmak için önemli olacaktır (1,20).

■ SONUÇ

Gerek yapay zekâ alanında gerekse yazılım teknolojisindeki gelişmeler, görüntü işleme tekniklerindeki gelişmeler, uzaktan programlanabilir cihaz teknolojileri, kendi enerjisini kendi üreten pil teknolojilerindeki gelişmeler DBS cerrahisi alanında yakın gelecekte köklü değişikliklere sebep olacaktır. Ancak şu konuya da değinmeden yazıyı sonlandırmamak gereklidir. DBS teknolojisindeki bu gelişim aynı zamanda hastaların kişisel veri güvenliğini de riske atmaktadır. Uzaktan erişimli cihazların hacklenmesi ile hastaların verileri çalınabilir hastanın sağlığı tehlikeye sokulabilir. Teknolojinin gelişimi esnasında güvenlik prosedürlerinin de birlikte gelişimi bu tarz problemlerin önüne geçebilecektir.

■ KAYNAKLAR

1. Angelov SD, Koenen S, Jakobi J, Heissler HE, Alam M, Schwabe K, Barcikowski S, Krauss JK: Electrophoretic deposition of ligand-free platinum nanoparticles on neural electrodes affects their impedance in vitro and in vivo with no negative effect on reactive gliosis. *J Nanobiotechnology* 14:3, 2016
2. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D: Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 49:1564-1569, 1997
3. Buchalla R, Hopf-Jensen S, Rubarth O, Börm WJ: Frameless navigated biopsy with the BrainLAB VarioGuide system: A technical note. *Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 74(5):321-324, 2013
4. Chung AH, Jolesz FA, Hynynen K: Thermal dosimetry of a focused ultrasound beam in vivo by magnetic resonance imaging. *Medical Physics* 26(9):2017-2026, 1999
5. Clement GT, Hynynen K: A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull. *Phys Med Biol* 47:1219-1236, 2002
6. Coenen VA, Madler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N: Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: A concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery* 68:1069-1075, 2011
7. Dembek TA, Hoevels M, Hellerbach A, Horn A, Petry-Schmelzer J, Borggrete J, Wirths J, Dafsari HS, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Treuer H: Directional DBS leads show large deviations from their intended implantation orientation. *Parkinsonism Relat Disord* 67:117-121, 2019
8. Duchin Y, Shamir RR, Patriat R, Kim J, Vitek JL, Sapiro G, Harel N: Patient-specific anatomical model for deep brain stimulation based on 7 Tesla MRI. *PLoS One* 13(8):1-23, 2018
9. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, Frysinger RC, Scott A, Sperling SA, Wylie S, Monteith SJ, Druzgal J, Shah BB, Harrison M, Wintermark M: A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* 369:640-648, 2013
10. Faraji AH, Kokkinos V, Sweat JC, Crammond DJ, Richardson RM: Robotic-assisted stereotaxy for deep brain stimulation lead implantation in awake patients. *Oper Neurosurg* 19:444-452, 2020
11. Guo T, Parrent AG, Peters TM: Surgical targeting accuracy analysis of six methods for subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Comput Aided Surg* 12:325-334, 2007
12. Hamani C, Richter EO, Andrade-Souza Y, Hutchison W, Saint-Cyr JA, Lozano AM: Correspondence of microelectrode mapping with magnetic resonance imaging for subthalamic nucleus procedures. *Surg Neurol* 63:249-253, 2005
13. Harary M, Segar DJ, Huang KT, Tafel IJ, Valdes PA, Cosgrove GR: Focused ultrasound in neurosurgery: A historical perspective. *Neurosurg Focus* 44(2):1-9, 2018
14. Hiremath GK: Robotic deep brain stimulation (R-DBS)-"Awake" deep brain stimulation using the neuromate robot and O-Arm. *Neurol India* 68 Supplement: 328-332, 2020
15. Ho AL, Pendharkar AV, Brewster R, Martinez DL, Jaffe RA, Xu LW, Miller KJ, Halpern CH: Frameless robot-assisted deep brain stimulation surgery: An initial experience. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 17(4):424-431, 2019
16. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP: Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy. *J Cancer* 7:225-231, 2016
17. Hynynen K, Jolesz FA: Demonstration of potential noninvasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound Med Biol* 24:275-283, 1998
18. Hynynen K, Clement GT, McDannold N, Vykhodtseva N, King R, White PJ, Vitek S, Jolesz FA: 500-element ultrasound phased array system for noninvasive focal surgery of the brain: A preliminary rabbit study with ex vivo human skulls. *Magn Reson Med* 52:100-107, 2004
19. Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, Okamoto K, Suzuki Y, Kuroda K, Suzuki Y: A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magnetic Resonance in Medicine* 34(6):814-823, 1995
20. Koenen S, Rehbock C, Heissler HE, Angelov SD, Schwabe K, Krauss JK, Barcikowski S: Optimizing in vitro impedance and physico-chemical properties of neural electrodes by electrophoretic deposition of Pt nanoparticles. *Chemphyschem* 18:1108-1117, 2017
21. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boute A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM: Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol* 17(2):75-87, 2021
22. 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

23. Liu L, Mariani SG, De Schlichting E, Grand S, Lefranc M, Seigneuret E, Chabardes S: Frameless ROSA® robot-assisted lead implantation for deep brain stimulation: Technique and accuracy. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 19(1):57-64, 2020
24. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, Matthews K, McIntyre CC, Schlaepfer TE, Schulder M, Temel Y, Volkmann J, Krauss JK: Deep brain stimulation: Current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 15:148-160, 2019
25. 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* 26:179-193, 1942
26. Lynn JG, Putnam TJ: Histology of cerebral lesions produced by focused ultrasound. *Am J Pathol* 20:637-649, 1944
27. McDannold N, Clement GT, Black P, Jolesz F, Hynynen K: Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: Initial findings in 3 patients. *Neurosurgery* 66:323-332, 2010
28. Merola A, Singh J, Reeves K, Changizi B, Goetz S, Rossi L, Pallavaram S, Carcieri S, Harel N, Shaikhouni A, Sammartino F, Krishna V, Verhagen L, Dalm B: New frontiers for deep brain stimulation: Directionality, sensing technologies, remote programming, robotic stereotactic assistance, asleep procedures, and connectomics. *Front Neurol* 12:694747, 2021
29. Neudorfer C, Hunsche S, Hellmich M, El Majdoub F, Maarouf M: Comparative study of robot-assisted versus conventional frame-based deep brain stimulation stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 96:327-334, 2018
30. Paff M, Wang AS, Phielipp N, Vadera S, Morenkova A, Hermanowicz N, Hsu FP: Two-year clinical outcomes associated with robotic-assisted subthalamic lead implantation in patients with Parkinson's disease. *J Robot Surg* 14(4):559-565, 2020
31. Philipp LR, Matias CM, Thalheimer S, Mehta SH, Sharan A, Wu C: Robot-assisted stereotaxy reduces target error: A meta-analysis and meta-regression of 6056 trajectories. *Neurosurgery* 88:222-233, 2020
32. Piano C, Bove F, Mulas D, Bentivoglio AR, Cioni B, Tufo T: Frameless stereotaxy in subthalamic deep brain stimulation: 3-year clinical outcome. *Neurol Sci* 42(1):259-266, 2021
33. Sapareto SA, Dewey WC: Thermal dose determination in cancer therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 10(6):787-800, 1984
34. Schlesinger I, Eran A, Sinai A, Eriq I, Nassar M, Goldsher D, Zaaroor M: MRI guided focused ultrasound thalamotomy for moderate-to-severe tremor in Parkinson's disease. *Parkinson's Disease* 2015:219149, 2017
35. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M: MRI-guided focused ultrasound in parkinson's disease: A review. *Parkinson's Disease* 2017:8124624, 2017
36. Seip R, Vanbaren P, Ebbini ES: Dynamic focusing in ultrasound hyperthermia treatments using implantable hydrophone arrays. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 41:706-713, 1994
37. Steigerwald F, Muller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J: Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord* 31:1240-1243, 2016
38. Tourdias T, Saranathan M, Levesque IR, Su J, Rutt BK: Visualization of intra-thalamic nuclei with optimized white-matter-nulled MPRAGE at 7T. *Neuroimage* 84:534-545, 2014
39. Vansickle D, Volk V, Freeman P, Henry J, Baldwin M, Fitzpatrick CK: Electrode placement accuracy in robot-assisted asleep deep brain stimulation. *Annals of Biomedical Engineering* 47:1212-1222, 2019