

Технические, клинические и экономические аспекты лечебного транскраниального фокусированного ультразвука

А.И. Холявин

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН (Санкт-Петербург)

Фокусированный ультразвук (ФУЗ) – бурно развивающаяся область современной медицины. Методика транскраниального фокусированного ультразвукового воздействия под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) представляет собой яркий пример не только удачных технических решений и грамотной их реализации, но и продуманной стратегии практического внедрения. Первое клиническое использование технологии состоялось в 2009 г. [1], и с тех пор параллельно с продолжающимися исследовательскими работами область практического применения метода постепенно расширяется. Наблюдается стремительный рост числа пациентов, пролеченных с помощью МР-ФУЗ: если в 2018 г. сообщалось о «юбилейном» тысячном пациенте, то к настоящему времени счет пациентов перевалил за 1500. Общее количество функционирующих установок в разных странах в 2019 г. приближается к 50; готовятся к запуску первые в России аппараты в Санкт-Петербурге и Уфе.

Технология транскраниального ультразвукового воздействия

Методика, позволяющая прицельно и неинвазивно осуществить транскраниальную фокусировку ультразвуковой энергии в локальных зонах головного мозга, была разработана фирмой Insightec (Tirat Carmel, Israel) и включала пять принципиальных решений:

1) наличие большого количества источников ультразвука (в последней модели 1024 источника), располагающихся равномерно

вокруг свода черепа пациента и направляющих ультразвуковые волны конвергентно в целевую зону мозга;

2) наведение на целевые точки мозга при помощи МРТ-сканера, интегрированного с аппаратом, генерирующим ультразвуковую энергию;

3) предварительное проведение пациенту компьютерной томографии головного мозга, позволяющей создать виртуальную пространственную модель черепа с верификацией толщины его костей и на ее основе осуществить фазово-амплитудную коррекцию в работе каждого из источников ультразвука, тем самым компенсируя расфокусировку ультразвуковой энергии, вызванную прохождением ультразвука через кости черепа;

4) проведение в ходе сеанса лечебного воздействия МРТ-термометрии с получением температурных карт головного мозга пациента, что обеспечивает контроль температуры в очаге воздействия в режиме реального времени;

5) проведение пробных воздействий в целевой точке мозга пациента с нагревом в диапазоне температур обратимого повреждения ткани (41–45°C) под контролем неврологического статуса пациента. Кратковременный нагрев до указанных температур приводит к функциональному выключению целевой зоны, не вызывая формирования тканевого некроза.

Благодаря пунктам 1–3 обеспечивается точное нацеливание воздействия на внутримозговую мишень (с погрешностью в среднем 0,5–1 мм), а пункты 4–5 позволяют осуществ-



лять “обратную связь” между воздействием и результатом лечения. Это дает возможность во время сеанса лечения в случае необходимости корректировать положение фокуса воздействия, добиваясь получения максимально выраженного лечебного эффекта при отсутствии неблагоприятных побочных явлений. При выявлении оптимального положения мишени в этой зоне осуществляют нагрев до температуры 51–64°C, что приводит к образованию очага лечебной деструкции.

Возможность выполнения пробных воздействий на мозг с одновременной оценкой клинического результата является существенным преимуществом метода МР-ФУЗ по сравнению со стереотаксической радиохирургией, что дает предпосылки для формирования лучшего клинического эффекта. При этом коррекция положения очага воздействия в головном мозге не приводит к увеличению травматичности операции, как это наблюдается при инвазивных стереотаксических вмешательствах, когда для изменения положения целевой точки требуется вводить электрод в мозг по новой траектории. Лечебная процедура является неинвазивной, предусматривает однократное воздействие, осуществляется в амбулаторных условиях и не требует наркоза. Таким образом, технология транскраниального МР-ФУЗ является максимально приближенной к концепции “идеальной хирургии”, подразумевающей возможность аккуратно, прицельно, контролируемо и с минимальной травматичностью разрушить в организме патологический очаг или патологическую функциональную систему, не затрагивая не пораженные патологическим процессом ткани.

Эффекты транскраниального ультразвукового воздействия на ткань мозга

В клинической практике используются или потенциально могут использоваться (находясь на стадии изучения) следующие виды воздействия ФУЗ на ткань мозга: непосредственный нагрев, кавитация, механическое воздействие и индукция потока жидкостей в акусти-

ческом поле (акустический поток). Наиболее изучен и преимущественно используется в настоящее время у большинства пациентов тепловой эффект с формированием локальных термодеструкций (ФУЗ-абляция). Тепловой эффект определяется поглощением энергии ультразвуковых волн, распространяющихся в вязкой среде (каковой является биологическая ткань), а также рассеянием ультразвука при его прохождении через механические неоднородности ткани. Подъем температуры в очаге воздействия в зависимости от интенсивности энергии ультразвуковых волн за короткое время приводит к денатурации белка и формированию очага коагуляционного некроза [14]. Как правило, для получения эффекта тепловой коагуляции ткани головного мозга используется интенсивность энергии ультразвука порядка 1000 Вт/см². Поскольку часть энергии ультразвука теряется при его прохождении по пути к целевой точке, и рассчитать количество тепла, подведенного к внутримозговой мишени, обычно бывает невозможно, то основным параметром, с помощью которого регулируется величина формируемого очага деструкции, является температура в зоне воздействия. Считается, что нагрев до температуры 57°C вызывает гибель 100% клеток в течение 1 с, до температуры 54°C – в течение 3 с [32]. Ультразвуковой нагрев ткани выше 60°C нежелателен, поскольку в диапазоне 60–70°C отмечено расширение капилляров с формированием менее плотного некроза и повышением риска тканевых кровоизлияний [21].

При использовании основной рабочей частоты установки для транскраниального ФУЗ-воздействия ExAblate Neuro, равной 650 кГц, “окно” для получения очагов лечебной термодеструкции ограничено радиусом около 3,5 см вокруг центра головы пациента. В то же время возможно расширение этого “окна” за счет введения в кровеносное русло пациента “ультразвукового контрастирующего агента” – специально подготовленных микропузырьков, позволяющих повысить локальность выделения тепловой энергии. Расширение “окна” до 6 см также возможно

при использовании экспериментального транскраниального ультразвукового модуля, работающего с частотой 230 кГц.

В исследованиях на биологических моделях показано наличие четкой демаркации очага коагуляционного некроза от окружающей ткани и отсутствие повреждений ткани вне зоны очага воздействия [8]. На МРТ головного мозга пациентов в режиме T2-взвешенных изображений сразу после лечения в очаге воздействия можно отметить три концентрические зоны: гипоинтенсивная зона I в центре очага, окруженная выражено гиперинтенсивной зоной II, которая, в свою очередь, по периферии окружена слегка гиперинтенсивной зоной III. Зоны I и II представляют собой некротическую ткань и участки цитотоксического отека, тогда как зона III отражает перифокальный отек окружающей неповрежденной ткани мозга. На границе зон II и III можно наблюдать тонкий гиперинтенсивный ободок, обусловленный накоплением гемосидерина. Зона III исчезает через 1–7 сут, тогда как зоны I и II эволюционируют в кисту округлой или овальной формы в течение 1–4 нед. Установлено, что диаметр зоны II и размер деструкции в целевой зоне, расположенной в сером веществе головного мозга, через сутки после воздействия соответствуют размерам контура изотермы 51°C по данным МРТ-термометрии, проведенной во время сеанса лечения [3]. Для выполнения этого условия воздействие при температуре не ниже 51°C должно продолжаться более 3 с. Для мишеней, расположенных в области проводящих путей головного мозга (белое вещество), более устойчивых к тепловому повреждению, экспозицию при указанных температурах необходимо повторить четырехкратно, что объясняется более плотным расположением аксонов и их защитой миелиновой оболочкой [21].

Благодаря прицельности, управляемости, четкой демаркации и возможности осуществления пробного воздействия транскраниальная ФУЗ-термоабляция нашла свое применение при лечении пациентов с хроническими прогрессирующими заболеваниями центрально-

ной нервной системы, являющимися показаниями к стереотаксическим вмешательствам на головном мозге. С учетом размеров целевых структур в различных ситуациях функционального стереотаксиса, в результате лечебного сеанса добиваются получения очага деструкции диаметром от 4–5 до 10 мм.

Кавитационный эффект заключается в возможном формировании в ткани пузырьков газа или пара в результате прохождения ультразвуковой волны и сопутствующего растяжения ткани областями пониженного внутритканевого давления. При продолжающемся воздействии ультразвука пузырьки начинают колебаться. Различают две формы кавитации: стабильную и нестационарную (коллапсирующую). При нестационарной кавитации пузырьки, колеблясь и пульсируя, могут увеличиваться в размерах и в какой-то момент спадаться, что приводит к возникновению внутритканевых областей с локальным повышением давления до 20–30 атм и резким подъемом температуры, что сопровождается повреждением клеток и разрывом межклеточного вещества. При стабильной кавитации, возникающей при сравнительно низкой энергии ультразвука, колебания пузырьков сопровождаются появлением микропотоков тканевой жидкости, вызывающих преходящее повреждение клеточных мембран.

Процесс кавитации является менее управляемым по сравнению с тепловым эффектом ультразвукового воздействия. Тем не менее установлено, что при снижении частоты ультразвука уменьшается порог интенсивности энергии, при которой возникает кавитация. Таким образом, увеличивая частоту ультразвукового воздействия, можно снизить риск или избежать возникновения кавитации. Введение микропузырьков (использующихся в качестве контрастирующего агента при ультразвуковой визуализации) позволяет достигать более управляемой стабильной кавитации при сравнительно низкой мощности ультразвукового воздействия.

Кавитационный эффект при низких энергиях транскраниального ультразвука может

использоваться в клинической практике для временного преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) с терапевтическими целями. Для этого применяются фокусированный ультразвук низкой частоты (модуль, работающий с частотой 230 кГц) и микропузырьки, введенные в кровеносное русло и несущие препарат, который необходимо доставить через ГЭБ. Совместное действие ультразвука и микропузырьков способствует появлению микропотоков тканевой жидкости, вызывающих разъединение межклеточных соединений эндотелиальных клеток, что приводит к проникновению высокомолекулярных соединений в мозг. При этом отмечено восстановление ГЭБ приблизительно в течение суток после прекращения воздействия ультразвуком при полном отсутствии повреждающего тканевого эффекта [5, 17].

Непосредственное механическое воздействие ультразвука определяется передачей импульса ультразвуковой волны на ткань. При этом возникают участки механического напряжения и сдавления биологической ткани. Эффекты механического воздействия, по-видимому, также играют роль в осуществлении временного открытия ГЭБ. Кроме того, механическое воздействие ультразвука на клеточные мембраны влияет на функционирование ионных каналов и таким образом участвует в предполагаемом “нейромодулирующем” эффекте транскраниального ультразвука.

Индукция потока жидкостей в акустическом поле (акустический поток), вызванная воздействием ультразвуковых волн, может привести к формированию клеточного апоптоза, ответственного за формирование отсроченной деструкции клеток.

Кавитационный эффект совместно с механическим и тепловым может быть использован для ультразвукового лизиса сгустков крови. В частности, установлено, что введение микропузырьков, содержащих тканевой активатор фибриногена, с одновременным прицельным воздействием ультразвука приводит к увеличению активности действия препарата, что позволяет добиться тромболизиса

при ишемическом инсульте. Аналогично, транскраниальное ультразвуковое воздействие может быть использовано для лизиса сгустков крови при внутричерепных гематомах. Кроме того, описан и гемостатический эффект ультразвукового воздействия, также, по-видимому, связанный с возникновением кавитации [35].

Клиническое применение транскраниального ФУЗ

Эссенциальный тремор (ЭТ) – заболевание, для которого к настоящему времени наиболее разработаны детали применения описываемой технологии. В ходе сеанса лечения производится неинвазивная стереотаксическая ультразвуковая термоабляция внутримозговой структуры, задействованной в формировании устойчивого патологического состояния при данном заболевании. В качестве структуры-мишени для воздействия используется вентральное промежуточное ядро таламуса (Vim) [7, 10, 13, 19] либо черепно-таламический тракт (пучок) (СТТ). Воздействие на указанные стереотаксические мишени приводит к уменьшению или прекращению тремора в контралатеральных конечностях. В результате процедуры, кроме прекращения тремора в конечностях, также отмечается существенное уменьшение аксиального (в том числе голосового) тремора. По шкале CRST (часть А) уменьшение выраженности тремора через 1 мес после процедуры составляет 71,6%, через 12 мес – 65,5%. При двусторонних проявлениях заболевания процедуру выполняют двухэтапно, процедуру на противоположном полушарии выполняют с интервалом в 1 год после первой. При этом во избежание побочных эффектов выполнять абляцию Vim в противоположных полушариях не рекомендуется, тогда как двусторонняя абляция СТТ не вызывает стойких побочных эффектов. При недостаточном эффекте лечения возможно проведение повторной процедуры ФУЗ-абляции.

ФУЗ-абляция одобрена и зарегистрирована в качестве лечебного метода для пациентов с

ЭТ в России, США, Японии, Канаде, Европейском Союзе, Израиле, Южной Корее и на Тайване.

Болезнь Паркинсона (БП) – еще одно показание для неинвазивной МР-направленной ФУЗ-термоабляции. При дрожательной форме БП и смешанной форме с преобладанием тремора в качестве мишени используют контралатеральное Vim-ядро либо СТТ. При наличии у пациента выраженной гипокинезии и инвалидирующих леводопа-индуцированных дискинезий описана процедура успешного воздействия на медиальный членик бледного шара [28], паллидо-таламический тракт (таламический пучок, поле Н1 Фореля) [21] или субталамическое ядро [23]. ФУЗ-паллидотомия дает эффект в виде снижения выраженности клинических симптомов по шкале UPDRS в среднем на 40–50%. ФУЗ-абляция паллидо-таламического тракта дает клиническое улучшение по шкале UPDRS, равное 60,9%. При ФУЗ-субталамотомии снижение выраженности симптомов БП по шкале MDS-UPDRS III через 6 мес после процедуры в периоде “выключения” составляет 53%, в периоде “включения” – 47%. ФУЗ-абляция одобрена и зарегистрирована в качестве лечебного метода для пациентов с дрожательной формой БП в России, Европейском Союзе, Израиле, Японии и Южной Корее.

Из других двигательных экстрапирамидных нарушений имеются единичные сообщения о положительном результате стереотаксической транскраниальной ФУЗ-абляции у пациентов с тремором Холмса и синдромом FXTAS (fragile X tremor/ataxia syndrome). Мишенью для воздействия при этих состояниях является Vim-ядро. При фокальной дистонии музыкантов (спазм музыканта) хороший эффект получен при ФУЗ-абляции заднего вентроорального ядра таламуса контралатерально стороне поражения.

ФУЗ-абляция может также выполняться при нейропатическом болевом синдроме как центрального, так и периферического генеза. Стереотаксической мишенью являются

задние отделы центрально-латерального ядра таламуса [15]. Воздействие осуществляется билатерально в течение однократной процедуры. Облегчение болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале составляет 42% через 3 мес после процедуры и 41% через 1 год. ФУЗ-абляция одобрена и зарегистрирована в качестве лечебного метода для пациентов с нейропатической болью в России, Европейском Союзе, Японии и Южной Корее.

В настоящее время проводятся клинические испытания по использованию ФУЗ-абляции при обсессивно-компульсивном расстройстве и медикаментозно-резистентной депрессии [16]. ФУЗ-воздействие производится билатерально, структурой-мишенью является переднее бедро внутренней капсулы. В отличие от двигательных нарушений эффект воздействия при обсессивно-компульсивном расстройстве развивается постепенно. По результатам лечения, через 6 мес после воздействия уровень obsessions по шкале Y-BOCS снижается на 33%, тревожность по шкале HAM-A – на 68,2%, уровень депрессии по шкале HAM-D – на 61,1%. При обследовании через 12 мес достигнутое улучшение сохраняется.

Рассматривается возможность использования ФУЗ-абляции при височной эпилепсии. Мишенями для воздействия являются миндалевидное ядро, крючок парагиппокампальной извилины и передние отделы гиппокампа [24]. К настоящему времени получено экспериментальное обоснование методики и проведено лечение у одного пациента.

Использование ФУЗ-абляции при новообразованиях головного мозга находится в стадии изучения (имеются единичные сообщения о проведении лечебных процедур у пациентов с глиомами [9, 11, 27] и гипоталамическими гамартомами, а также у пациента с туберозным склерозом). Изучается возможность лечения глиальных новообразований и метастазов в головной мозг. Требуются дальнейшие исследования для оценки всего потенциала использования этой методики в клинической практике. Перспективным явля-

ется сочетанное лечение, включающее разрушение основной части новообразования ФУЗ-абляцией с последующим временным открытием ГЭБ при помощи ФУЗ и более прицельным воздействием химио-, иммунных препаратов и т.д.

Временное открытие ГЭБ – единственный нетепловой эффект транскраниального ФУЗ, использование которого дошло к настоящему времени до стадии клинических испытаний [22]. Эффект в перспективе может быть использован со следующими целями:

1) для прицельной доставки химиопрепаратов (темозоломид, доксорубицин) в опухолевую ткань у пациентов с новообразованиями мозга;

2) для введения стволовых клеток или векторов, несущих генетический материал, в целевые отделы мозга, например для восстановления утраченной дофаминсинтезирующей функции клеток черной субстанции у пациентов с БП;

3) для повышения проницаемости ГЭБ для антител с целью элиминации патологического субстрата из клеток, например α -синуклеина при БП или β -амилоида у пациентов с болезнью Альцгеймера.

Повышение проницаемости ГЭБ к настоящему времени осуществлено у нескольких пациентов с новообразованиями головного мозга и болезнью Альцгеймера [20]; на данном этапе доказаны техническая осуществимость и безопасность процедуры, оценка клинической эффективности пока не проводилась.

Среди перспективных направлений использования транскраниального МР-ФУЗ, находящихся на стадиях теоретических разработок или экспериментальных доклинических испытаний, можно упомянуть ФУЗ-абляцию зоны входа корешка тройничного нерва при тригеминальной невралгии [26], тромболитическое лечение при ишемическом инсульте [33], растворение сгустков крови в паренхиматозных и желудочковых интрацеребральных кровоизлияниях [25], ультразвуковую гипертермию злокачественных внутримозговых новообразований с целью повы-

шения противоопухолевого иммунитета и сенсибилизации к лучевой терапии [4, 36], а также неинвазивную триентрикулоцистерностомию путем ультразвуковой деструкции переднеинфундальной стенки третьего желудочка у пациентов с окклюзионной гидроцефалией [2, 24]. Учитывая современное развитие технологии и динамику ее клинического внедрения, вполне реально ожидать, что хотя бы часть из предложенных возможностей в скором времени найдет свое применение в клинике.

Экономическая эффективность транскраниального ультразвука

Современное оборудование для транскраниального МР-ФУЗ является дорогостоящим. Кроме того, проходя под контролем МРТ в режиме реального времени, процедура задействует рабочее время томографа в течение 3–6 ч, что повышает ее стоимость. Нельзя также забывать о стоимости расходных материалов (мембраны и геля для герметизации жидкости, охлаждающей голову пациента, винтов для ее фиксации и т.д.). Тем не менее если сравнивать ФУЗ-абляцию с альтернативными стереотаксическими методами лечения, используемыми у пациентов с экстрапирамидной патологией, то безусловным преимуществом ультразвукового воздействия перед хирургической радиочастотной термоабляцией глубоких структур мозга и гамма-таламотомией является безопасность процедуры и гораздо меньший риск осложнений, что в конечном счете приводит к снижению экономических затрат в пересчете на одного больного [30].

Даже при сравнении с наиболее технологичным современным инвазивным видом стереотаксического лечения экстрапирамидной патологии – методикой хронической электростимуляции глубоких подкорковых структур (DBS), для которой сведены к минимуму “деструктивные” побочные эффекты, анализ конечной стоимости лечения пациента с односторонним ЭТ выявил существенное

Список литературы

преимущество методики ФУЗ-абляции. По данным исследования D. Nandi et al. [29], экономический эффект DBS в пересчете на одного пациента составил 9773 фунта стерлингов, главным образом, за счет высокой стоимости имплантируемого оборудования и необходимости многократных посещений врача в отдаленном послеоперационном периоде для коррекции параметров электростимуляции.

Таким образом, транскраниальное воздействие ФУЗ является современной высокотехнологичной методикой, обеспечивающей локальный лечебный эффект на отдельные участки головного мозга. Процедура является неинвазивной, предусматривает однократное воздействие, осуществляется в амбулаторных условиях и не требует наркоза. Благодаря интеграции прибора для транскраниального воздействия с МР-томографом в процессе сеанса лечения осуществляется постоянный контроль за воздействием на головной мозг пациента в режиме реального времени.

Методика на настоящий момент имеет ряд ограничений. Так, область воздействия находится в пределах лишь 3,5 см вокруг межкомиссуральной линии, а процедуру невозможно осуществить у пациентов с большой толщиной костей или с развитым губчатым веществом костей черепа, с ранее имплантированными внутримозговыми имплантатами и т.д. Тем не менее накопленный мировой опыт позволяет утвердительно говорить об эффективности МР-ФУЗ (как медицинской, так и экономической) и ее безопасности в качестве одного из методов лечения пациентов с ЭТ, БП, нейропатической болью и обсессивно-компульсивным расстройством. Достаточно четко просматриваются перспективы успешного использования методики при ряде других заболеваний центральной нервной системы, включая нейроонкологию и некоторые другие состояния. Внедрение методики в широкую клиническую практику позволит добиться существенного улучшения результатов лечения пациентов с указанной патологией.

1. Тюриков В.М., Гуца А.О. Новая технология функциональной нейрохирургии двигательных расстройств: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2016;3:14-8.
2. Alkins R., Huang Y., Pajek D., Hynynen K. Cavitation-based third ventriculostomy using MRI-guided focused ultrasound. *J. Neurosurg.* 2013;119:1520-9.
3. Bond A.E., Elias W.J. Predicting lesion size during focused ultrasound thalamotomy: a review of 63 lesions over 3 clinical trials. *Neurosurg. Focus.* 2018;44:E5.
4. Borasi G., Nahum A., Paulides M.M. et al. Fast and high temperature hyperthermia coupled with radiotherapy as possible new treatment for glioblastoma. *J. Ther. Ultrasound.* 2016;4:32.
5. Burgess A., Dubey S., Yeung S. et al. Alzheimer disease in a mouse model: MR imaging-guided focused ultrasound targeted to the hippocampus opens the blood brain barrier and improves pathologic abnormalities and behavior. *Radiology.* 2014;273:736-45.
6. Chang W.S., Jung H.H., Zadicario E. et al. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *J. Neurosurg.* 2016;124:411-6.
7. Chang W.S., Jung H.H., Kweon E.J. et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: practices and clinicoradiological outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015;86:257-64.
8. Cohen Z.R., Zaubermann J., Harnof S. et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound for thermal ablation in the brain: a feasibility study in a swine model. *Neurosurgery.* 2007;60:593-600.
9. Coluccia D., Fandino J., Schwyzer L. et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound. *J. Ther. Ultrasound.* 2014;2:17.
10. Elias W.J., Huss D., Voss T. et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:640-8.
11. Fandino J., Coluccia D., Schwyzer L. et al. First non-invasive thermal ablation of a brain tumor with MR guided focused ultrasound. In: Current and future application of focused ultrasound. 4th International Symposium (abstracts). 2014 Oct 12-16; Washington, DC. *J. Ther. Ultrasound.* 2015;3(Suppl. 1):O11.
12. Galloway M., Moser D., Rossi F. et al. Incisionless transcranial MR-guided ultrasound in essential



- tremor cerebellothalamic tractotomy. *J. Ther. Ultrasound.* 2016;4:5.
13. Iacopino D.G., Gagiardo C., Giugno A. et al. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurg. Focus.* 2018;44(2):E7.
 14. Jagannathan J., Sanghvi N.T., Crum L.A. et al. High-intensity focused ultrasound surgery of the brain: part 1 – a historical perspective with modern applications. *Neurosurgery.* 2009;64:201-10; discussion 210-1.
 15. Jeanmonod D., Werner B., Morel A. et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg. Focus.* 2012;32(1):E1.
 16. Jung H.H., Kim S.J., Roh D. et al. Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a proof-of-concept study. *Mol. Psychiatry.* 2015;20:1205-11.
 17. Kobus T., Vykhodtseva N., Pilatou N. et al. Safety validation of repeated blood-brain barrier disruption using focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2016;42:481-92.
 18. Leinenga G., Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci. Transl. Med.* 2015;7:278ra33.
 19. Lipsman N., Schwartz M., Huang Y. et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2013;12:462-8.
 20. Lipsman N., Meng Y., Bethune A.J. et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat. Commun.* 2018;9:2336.
 21. Magara A., Bühler R., Moser D. et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J. Ther. Ultrasound.* 2014;2:11.
 22. Mainprize T., Huang Y., Alkins R. et al. Initial experience in a pilot study of blood-brain barrier opening for chemotherapeutic-drug delivery to brain tumors by MR-guided focused ultrasound. *J. Ther. Ultrasound.* 2016;4(Suppl. 1):17-8.
 23. Martínez-Fernández R., Rodríguez-Rojas R., del Álamo M. et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: a pilot study. *Lancet. Neurol.* 2018;17:54-63.
 24. Monteith S., Sheehan J., Medel R. et al. Potential intracranial applications of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *J. Neurosurg.* 2013;118:215-21.
 25. Monteith S.J., Harnof S., Medel R. et al. Minimally invasive treatment of intracerebral hemorrhage with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *J. Neurosurg.* 2013;118:1035-45.
 26. Monteith S.J., Medel R., Kassell N.F. et al. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: a cadaveric and laboratory feasibility study. *J. Neurosurg.* 2013;118:319-28.
 27. Monteith S., Newell D., Vermeulen S., Cobbs C. Clinical trial update: treatment of metastatic brain tumors using MRgFUS. In: Current and future application of focused ultrasound. 4th International Symposium (abstracts). 2014 Oct 12-16; Washington, DC. *J. Ther. Ultrasound.* 2015;3(Suppl. 1):O12.
 28. Na Y.C., Chang W.S., Jung H.H. et al. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease. *Neurology.* 2015;85:549-51.
 29. Nandi D., Gedroyc W., Hearmon N. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound versus deep brain stimulation in medically-refractory essential tremor: a cost-consequence analysis in the UK setting. In: Proceedings of ISPOR 21st Annual European Congress; 2018 Nov 10-14; Barcelona, Catalonia, Spain: PMD50.
 30. Ravikumar V.K., Parker J.J., Hornbeck T.S. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Mov. Disord.* 2017;32:1165-73.
 31. Sansur C.A., Frysinger R.C., Pouratian N. et al. Incidence of symptomatic hemorrhage after stereotactic electrode placement. *J. Neurosurg.* 2007;107:998-1003.
 32. Schlesinger I., Sinai A., Zaaroor M. MRI-guided focused ultrasound in Parkinson disease: a review. *Parkinsons Dis.* 2017;2017:8124624.
 33. Tsivgoulis G., Eggers J., Ribo M. et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke.* 2010;41:280-7.
 34. Wintermark M., Druzgai J., Huss D.S. et al. Imaging findings in MR imaging-guided focused ultrasound treatment for patients with essential tremor. *Am. J. Neuroradiol.* 2014;35:891-6.
 35. Zderic V., Keshavarzi A., Noble M.L. et al. Hemorrhage control in arteries using high-intensity focused ultrasound: a survival study. *Ultrasonics.* 2006;44:46-53.
 36. Zheng H., Benjamin I.J., Basu S., Li Z. Heat shock factor 1-independent activation of dendritic cells by heat shock: implication for the uncoupling of heat-mediated immunoregulation from the heat shock response. *Eur. J. Immunol.* 2003;33:1754-62.