

Inzisionslose funktionelle Neurochirurgie

MR-gesteuerter fokussierter Ultraschall

Dr. med. Marc N. Gallay^a, David Moser^a, Franziska Rossi^a, Dr. med. Anouk E. Magara^b, Dr. med. Milek Kowalski^c, Dr. med. Payam Pourtehrani^d, Dr. med. Robert Bühler^e, Dr. med. Nina Fravi^b, Dr. med. Maja Strasser^f, Tanja Thalmann^a, Roxanne Jeanmonod^g, Dr. med. Alexander Arnold^c, Prof. Dr. med. Daniel Jeanmonod^a

^a Zentrum für funktionelle Ultraschall-Neurochirurgie, SoniModul, Solothurn; ^b Praxisgemeinschaft für Neurologie, Bern; ^c Privatklinik Obach, Solothurn; ^d Rodiag Diagnostics Centers, Solothurn; ^e Neurologie, Bürgerspital Solothurn; ^f Neurologische Praxis Solothurn, Solothurn; ^g Physiotherapie R. Jeanmonod, Solothurn

Die neuen Entwicklungen der intrakraniellen fokussierten Ultraschalltechnologie erlauben seit 2008 die Durchführung von therapeutischen, inzisionslosen Eingriffen am Gehirn mit einer Präzision und Sicherheit, die durch stereotaktische Methoden mit Penetration des Gehirns niemals erreicht werden konnten. Sie bietet Patienten, die unter chronischen und therapieresistenten neurologischen Erkrankungen wie essentiellen Tremor, Morbus Parkinson oder neuropathischen Schmerzen leiden, eine Alternative zur Tiefenhirnstimulation.

Einführung

Die neue Technologie des inzisionslosen, fokussierten Ultraschalls erlaubt, intrazerebrale Thermoläsionen mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern und ohne Penetration der Schädeldecke durchzuführen. Dies geschieht unter Echtzeit-Temperaturkontrolle in der Magnetresonanztomographie (MRT) und mit einer Präzision im Halbmillimeterbereich [1, 2].

Die derzeit durch die obligatorische Grundversicherung gedeckten Indikationen sind neuropathische Schmerzen, Morbus Parkinson und essentieller Tremor, alle chronisch und therapieresistent.

Die Entwicklung der gegenwärtig angewandten neuroanatomischen Zielpunkte wurde durch das Team von Professor Jeanmonod – früher am UniversitätsSpital Zürich und später im Zentrum für funktionelle Ultraschall-Neurochirurgie in Solothurn – lange erprobt und vollumfänglich in der internationalen Literatur publiziert [3–22]. Die neue Technologie ist aufgrund dieser langjährigen Erfahrung mit therapeutischen Thermoläsionen in der Schweiz auf fruchtbaren Boden gefallen, was im Bereich der funktionellen Neurochirurgie aktuell weltweit äusserst selten ist.

Die hauptsächlich anvisierten Zielpunkte zu den vorgängig erwähnten Indikationen sind: der Nucleus centralis lateralis des medialen Thalamus bei neuropathischen Schmerzen, der pallidothalamische Fasertrakt beim M. Parkinson sowie der cerebellothalamische Fasertrakt beim essentiellen Tremor. Die ausgewählte



Vorgehensweise verschont bewusst die spezifischen Thalamuskern, insbesondere die motorischen (Nucleus ventralis lateralis anterior und posterior) sowie die somatosensorischen (Nucleus ventralis posterior lateralis und medialis) Kerne, um die thalamokortikalen motorischen, somatosensorischen und kognitiven Funktionen zu schonen und somit neurologische Ausfälle zu vermeiden. Die angewandten Zielpunkte gehören



Marc N. Gallay

zerebralen Subsystemen an, die ihre normale Funktion während der Entwicklung des pathologischen Prozesses verloren haben und die das betroffene motorische oder somatosensorische Netzwerk in einem schädlichen Überaktivitätszustand blockieren. Ihre Ausschaltung erlaubt somit eine definitive sowie schonende therapeutische Wirkung.

Technik

Mehr als 50 Jahre intensiver Forschung liegen zwischen den ersten Forschungsstudien mit fokussiertem Ultraschall und der heutigen Möglichkeit, inzisionslose therapeutische Thermoläsionen durch eine intakte Schädeldecke durchführen zu können.

Folgende grundlegende Entwicklungen brachten den Durchbruch: (1) die Integration der Daten aus der Computertomographie (CT) des individuellen Schädels, (2) die Entwicklung von vernetzten Ultraschallquellen mit digitaler Korrektur der knochenbedingten Wellenbahnverzerrungen, (3) die Magnetresonananz(MR)-Thermometrie, die zusätzlich zur gewöhnlichen MR-Bildgebung Temperaturveränderungen während der Ultraschallanwendung anzeigt, um die vorgesehene Lokalisierung der Thermoläsionen zu überprüfen.

Eine Halbkugel, in der sich mehr als 1000 Ultraschallquellen befinden, wird um den Kopf des Patienten befestigt (Abb. 1). Vorgängig wird der Kopf rasiert und unter Lokalanästhesie in einem stereotaktischen Rahmen fixiert. Eine Silikonmembrane ermöglicht, die Lücke zwischen Kopf und Ultraschallquellen abzudichten. Danach wird diese mit entgastem, auf 18 °C gekühltem Wasser gefüllt. Das zirkulierende Wasser dient der Kühlung und der Schalleitung.



Abbildung 1: Installation des Patienten mit fixiertem stereotaktischem Rahmen. Die Lücke zwischen Kopf und Ultraschallquellen wird mit entgastem und gekühltem Wasser gefüllt.

Die Applikation der Ultraschallwellen erfolgt in mehreren Etappen, um eine endgültige Läsion von 4 mm Durchmesser zu erzielen. Die Präzision liegt im Halbmillimeterbereich. Die dreidimensionale Lage des Zielpunktes wird mit Hilfe eines stereotaktischen Atlas auf die MR-Bilder übertragen [19]. Sobald gewährleistet ist, dass die Anwendung der Ultraschallwellen im gewählten Zielpunkt erfolgt, wird die Temperatur im Wellenfokus um einige Grade erhöht. Diese wird laufend durch die MR-Thermometrie kontrolliert. Dadurch sind jederzeit Korrekturen möglich, bevor die definitive Thermoläsion im Gewebe durchgeführt wird. Sobald ihre korrekte Position gesichert ist, wird die Temperatur phasenweise erhöht, um Endtemperaturen zwischen 54 ° und 60 °C im Zielpunkt zu erreichen; dies wird so oft wie notwendig wiederholt. Der Patient bleibt während der ganzen Behandlung ohne medikamentöse Sedierung, da es wichtig ist, jederzeit von ihm Rückmeldungen über sein Befinden zu erhalten. Diese Feedbacks sind grundlegend, damit die Behandlung fortgeführt werden kann.

Gegenwärtig sind mehrere Ultraschallsysteme in Entwicklung. Das aktuell einzige Gerät auf dem Markt, das die Durchführung von intrakraniellen Behandlungen erlaubt, ist das ExAblate®Neuro der Firma InSightec.

Vorteile der Technologie

Diese Technologie wurde für die funktionelle Neurochirurgie in der Schweiz erstmals 2008 eingeführt (Weltpremiere) [10, 16]. Sie bietet die Möglichkeit eines Wiederaufblühens der thermoläsionellen funktionellen Neurochirurgie ohne Materialimplantierung, minimalinvasiv und mit einem stark reduzierten Risiko-profil, als Alternative zur Tiefenhirnstimulation.

Die Vorteile der fokussierten Ultraschalltechnologie sind:

- Präzision im Halbmillimeterbereich, gewährleistet durch die MR-Thermometrie während der Ultraschallanwendung mit tiefen Temperaturen (reversibel); Korrekturen in allen drei Dimensionen möglich vor der Applikation der definitiven, therapeutischen Endtemperaturen;
- keine Penetration der Schädeldecke und des Gehirnes, keine Gewebeverschiebung, Entfallen des Infektionsrisikos und starke Reduktion des Blutungsrisikos;
- keine Narkose oder Sedierung;
- Kontrolle der durchgeführten Thermoläsion durch MR-Bildgebung am Ende der Intervention;
- keine Materialimplantation;
- Möglichkeit zur Ergänzung der Thermoläsion ohne Risikoerhöhung bei einer Reintervention;

- keinerlei Anwendung von ionisierenden Strahlen, und damit keine Langzeitschäden des umliegenden Gewebes.

Operationsindikationen

Der fokussierte Ultraschall kann nicht als neue Operation im Gebiet der funktionellen Neurochirurgie bezeichnet werden. Es handelt sich eher um ein neues technisches Mittel, zerebrale Thermoablationen mit erhöhter Präzision und reduziertem Risikoprofil als Fortführung der funktionellen neurochirurgischen Erfahrungen der letzten 60 Jahre durchführen zu können.

Aktuelle Operationsindikationen sind neuropathische Schmerzen, essentieller Tremor und der Morbus Parkinson.

Die Indikation für eine Behandlung wird durch einen Neurochirurgen gestellt und getragen, der im Gebiet der funktionellen läsionellen Neurochirurgie erfahren ist. Er vergewissert sich der Chronizität (>1 Jahr) der Beschwerden sowie der Therapieresistenz bei einem Neurologen. Die Nachbetreuung der Patienten erfolgt durch ein multidisziplinäres Team, bestehend aus Neurologen, Internisten und Radiologen, die mit dem behandelnden funktionellen Neurochirurgen zusammenarbeiten. Das Alter eines Patienten stellt grundsätzlich keine Kontraindikation dar.

Die neurologische Begutachtung wird mittels validierter Messinstrumente bezüglich kognitiver («Montreal Cognitive Assessment») und emotionaler Zustände

Aktuelle Operationsindikationen sind neuropathische Schmerzen, essentieller Tremor und der Morbus Parkinson.

(«Hospital Anxiety and Depression Scale») sowie täglicher Aktivitäten («Schwab & England Activities of Daily Living») und Lebensqualität («WHO Quality of Life») ergänzt.

Bei neuropathischen Schmerzen wird zumindest die Therapieresistenz auf ein Antiepileptikum und ein Antidepressivum verlangt. Der Patient bestimmt schlussendlich aufgrund seines Leidensdrucks, ob er die Intervention wünscht. Der Verlauf von Schmerzpatienten wird durch den «McGill Pain Questionnaire» und eine visuelle analoge Schmerzskala (VAS) beurteilt.

Bei Patienten mit essentialem Tremor muss der Tremor eine bedeutsame Einschränkung der täglichen Aktivitäten sowie eine Reduktion der Lebensqualität verursachen. Die Tremorintensität muss auf der Fahn-Tolosa-Marin-Skala trotz einer optimierten medikamentösen

Therapie mindestens bei einem Item der Skala die Intensität 3 von 4 erreichen.

Bei Morbus Parkinson müssen die Symptome eine bedeutsame Einschränkung der täglichen Aktivitäten sowie eine Reduktion der Lebensqualität verursachen. Die quantitative klinische Bilanz erfolgt dank der «Unified Parkinson Disease Rating Scale» (UPDRS). Die neurochirurgische Indikation besteht, wenn der Patient früher oder später in seinem Verlauf eine Resistenz gegenüber der L-Dopa-Therapie aufweist. Eine neurochirurgische Intervention ist nur gerechtfertigt, wenn die erwartete postoperative Symptomentlastung besser ist als bei der bestmöglichen medikamentösen Therapie. Eine präoperative Bestandsaufnahme der Reserven des thalamokortikalen Netzwerkes wird mittels MRT und einer kognitiven Testung durchgeführt.

Unsere Erfahrung

Die Schweiz hat aktuell eine Führungsposition im Bereich der funktionellen Ultraschall-Neurochirurgie. Die weltweit erste Studie mit intrakraniell fokussiertem Ultraschall wurde 2008–2009 zur Behandlung von neurogenen Schmerzen in Zürich durchgeführt [10, 16]. Die Entwicklung wurde in Solothurn im Rahmen einer Studie zwischen 2011 und 2012 weitergeführt. Die europäische CE-Zertifizierung für das Gerät ExAblate®Neuro erfolgte Ende 2012. Seither wurden zwei Publikationen über Zielgenauigkeit [1, 2] sowie die ersten Resultate bei Morbus Parkinson [13] und essentialem Tremor [5] veröffentlicht. Die Solothurner Erfahrung ist mit mehr als 200 realisierten Zielpunkten weltweit am grössten. Die für jede Behandlung kontrollierte Zielgenauigkeit liegt im Bereich eines halben Millimeters.

Während der gesamten Tätigkeit sind zwei Komplikationen zu erwähnen: Im ersten Fall erstreckte sich der thermische Effekt über den Bereich des Zielpunktes hinaus, bedingt durch schlechte Fokussierung oder eine vaskuläre Störung mit Streueffekt. Es kam zu einer reversiblen leichten Sensibilitätsstörung im Bereich der Unterlippe des Patienten. Im zweiten Fall trat noch während der Studie 2009 in Zürich eine Blutung im Zielpunktbereich auf, die sich spontan zurückbildete. Diese Blutung ereignete sich höchstwahrscheinlich infolge einer Temperaturapplikation von mehr als 60 °C im Zielpunkt [10]. Seit der routinemässigen Anwendung eines Kavitationsdetektors und dem Einhalten einer Maximaltemperatur von unter 60 °C im Zielpunkt traten keine Blutungen mehr auf. Es ist zu vermerken, dass alle ausgeführten Thermoläsionen unmittelbar postoperativ sowie im Verlauf mittels MRT kontrolliert wurden.

Unsere Vorgehensweise betreffend verschiedener Zielstrukturen wurde während der letzten 20 Jahre umfassend publiziert [3–22] und führte aufgrund der klinischen und pathophysiologischen Erkenntnisse zu einer Auswahl von für das thalamokortikale Netzwerk schonenden Zielpunkten, wie dem bereits erwähnten pallidothalamischen Fasertrakt beim Morbus Parkinson, dem cerebellothalamischen Fasertrakt beim essentiellen Tremor und dem Nucleus centralis lateralis des medialen Thalamus bei neuropathischen Schmerzen.

Die Resultate bei chronischen und therapierefraktären neuropathischen Schmerzen wurden 2009 und 2012 publiziert [10, 16]. Sie belegen eine durchschnittliche Schmerzentlastung ein Jahr postoperativ von 50 bis 60%. Diese Resultate, die bei einer bekanntlich besonders schwierigen Patientengruppe gesammelt wurden, entsprechen denjenigen, die in der Vergangenheit mit der Anwendung von Radiofrequenz in den gleichen Zielgebieten erzielt und publiziert wurden [8, 9].

Die von den Patienten geschätzte globale Symptomentlastung bei Morbus Parkinson drei Monate nach unilateraler Behandlung wurde kürzlich in einem Artikel dokumentiert [13] und liegt bei 56,7%. Die UPDRS-Skala hat sich im Durchschnitt um 60,9% verbessert. Zudem konnte eine Verminderung der Dyskinesien um 87% festgestellt werden. Resultate nach Behandlung mit Radiofrequenz im gleichen Zielgebiet wurden in der Vergangenheit publiziert [3]. Unsere aktuelle Erfahrung bestätigt diese Ergebnisse und wird zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden.

Bei 21 behandelten Patienten (3 davon beidseitig) mit essentiellen Tremor zeigte sich ein Jahr nach der Intervention eine Reduktion des Tremors von 78%. Die zwei Drittel der Patienten, die eine Tremorintensität von 3 von 4 aufwiesen, erlebten eine Verbesserung von 90%. Diejenigen mit einer Tremorintensität von 4 von 4 konnten hingegen – aus verschiedenen im Artikel erläuterten Gründen – nur von einer teilweisen Tremorentlastung profitieren. Dank der Schonung des motorischen Thalamus erlitten Patienten, die beidseitig behandelt wurden, keine neurologischen Defizite, wie sie sonst bei bilateralen Thalamotomien zu erwarten sind.

Die Tatsache, dass gegenwärtig keine klinischen Langzeitresultate vorliegen, spricht nicht zu Ungunsten der fokussierten Ultraschalltechnologie. Man kann sich ohne Weiteres auf die Ergebnisse der klassischen Radiofrequenz-Thermoläsionen stützen, da der Effekt (Thermoläsion) und die angewandten Zielpunkte identisch sind. Die notwendigen Entwicklungen, um das Risiko von neurologischen Defiziten zu vermindern, müssen auf schonende Zielpunkte und nicht auf die Art der angewandten Energie (sei es Wärme, ionisierende

Strahlen oder dauernde Stimulation) konzentriert werden. Aus historischer Sicht ist zu vermerken, dass die Thermoläsion mittels Radiofrequenz vor der Entwicklung der Tiefenhirnstimulation während mindestens 30 Jahren den Standard in der funktionellen Neurochirurgie darstellte. Mit Radiofrequenz-Thermoläsionen konnte nachgewiesen werden, dass langfristig keine schädlichen Gewebeeränderungen auftreten.

Auf internationaler Ebene werden hauptsächlich in den USA, Japan, Südkorea und Israel ebenfalls verschiedene Projekte bezüglich Einsatzes der fokussierten Ultraschalltechnologie in der funktionellen Neurochirurgie verfolgt. Resultate wurden über Behandlungen bei essentiellen und parkinson'schem Tremor publiziert [23–26].

Argument der Reversibilität

Das Argument der Reversibilität war wahrscheinlich der Schlüsselfaktor zur Einführung der Tiefenhirnstimulation seit den 90er Jahren. Dieses Argument scheint vollständig mit den komplexen, wichtigen und empfindlichen Strukturen und Funktionen des Gehirnes übereinzustimmen. Jedoch ist die Reversibilität niemals der Wunsch des Patienten. Zu wissen, dass die zu kontrollierenden Krankheitssymptome zurückkehren, sobald die Stimulation unterbrochen wird, ist weder ermutigend noch beruhigend. Um eine endgültige Symptomkontrolle von neurochirurgischer Seite zu empfehlen, sind ausreichende Kenntnisse der Pathophysiologie, eine präzise Technik sowie ein annehmbar tiefes Nebenwirkungsrisikoprofil unentbehrlich.

Perspektiven und Schlussfolgerungen

Die funktionelle Neurochirurgie existiert seit mehr als 60 Jahren. Sie wies über all die Jahre die Charakteristiken eines wiederholt aus der Asche auferstandenen Phönix auf: brilliant durch die aussergewöhnliche Möglichkeit, schwerwiegende neurologische Symptome zu unterdrücken, aber durch motorische oder kognitive Nebenwirkungen und durch die Entwicklung von Medikamenten wie L-Dopa zur Asche zerfallen.

Sie ist jetzt in der Lage, Patienten, die unter chronischen therapiereisistenten Hirnfunktionsstörungen leiden, die folgenden wesentlichen therapeutischen Vorteile zu bieten: Wirksamkeit, Schonung der Hirnfunktionen, Abwesenheit von iatrogenen neurologischen Störungen und ein tiefes Nebenwirkungsrisikoprofil.

Die Schweiz ist weltweit das erste Land, in dem funktionelle neurochirurgische Behandlungen mit fokus-

Korrespondenz:
Dr. med. Marc Nicola Gallay
Zentrum für funktionelle
Ultraschall-Neurochirurgie,
SoniModul
Leopoldstrasse 1
CH-4500 Solothurn
info[at]sonimodul.ch

sierter Ultraschalltechnologie von der Grundversicherung übernommen werden. Diese Technologie setzt Pluridisziplinarität, Ausdauer und Geduld, Präzision, Erfahrung sowie die Integration der menschlichen Dimension voraus.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die fokussierte Ultraschalltechnologie erlaubt, therapeutische, inzisionslose Thermoablationen mit einer Präzision im Halbmillimeterbereich und mit einem stark verminderten Risikoprofil durchzuführen.
- Solche therapeutischen Ablationen basieren auf mehr als 50 Jahren Erfahrung im Gebiet der funktionellen Neurochirurgie. Die Evidenz zeigt, dass eine Intervention auf ein Hirnsystem normalisierend wirken kann, und zwar durch die Ablation störender Komponenten, die ihre normale Funktion verloren haben. Ein solcher Therapieeinsatz wirkt somit definitiv und schonend.
- Die Methode der intrakraniellen fokussierten Ultraschalltechnologie wurde zur Behandlung chronischer und therapieresistenter Fälle von neuropathischen Schmerzen, Morbus Parkinson und essentiellen Tremor in den Leistungskatalog der schweizerischen Grundversicherung unter Registerführung aufgenommen.

Bildnachweis

Bild S. 861: © Johannes Gerhardus Swanepoel

Schlüsselpublikationen

- Moser D, Zadicario E, Schiff G, Jeanmonod D. Measurement of targeting accuracy in focused ultrasound functional neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2012;321:E2.
- Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound*. 2016;Feb 13;4:5.
- 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*. 2012;32(1):E1.
- Magara A, Buhler 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*. 2014;2:11.
- Elias W J, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario, Frysinger RC, et al. A Pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2013;7:640–8.

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Eine kürzere Version dieser Publikation erscheint parallel in *Medinfo – Mitteilungen zu Themen der Privatversicherer*: Gallay MN, Jeanmonod D. «Die neue funktionelle Neurochirurgie ohne Schnittführung mittels MR-gesteuerten transkranialen fokussierten Ultraschall». *Medinfo*. 2016/1. Abrufbar unter: www.svv.ch/de/medinfo_2016_1.

Literatur

- 1 Moser D, Zadicario E, Schiff G, Jeanmonod D. Measurement of targeting accuracy in focused ultrasound functional neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2012;321:E2.
- 2 Moser D, Zadicario D, Schiff G, Jeanmonod D. MR-guided focused ultrasound technique in functional neurosurgery: targeting accuracy. *J Ther Ultrasound*. 2013;1:3.
- 3 Aufenberg C, Sarnthein J, Morel A, Rousson V, Gallay M, Jeanmonod D. A revival of Spiegel's campotomy: long term results of the stereotactic pallidothalamic tractotomy against the parkinsonian thalamocortical dysrhythmia. *Thalamus Relat Syst*. 2005;3(2):121–32.
- 4 Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct*. 2008;212:443–63.
- 5 Gallay MN, Moser D, Rossi F, Pourtehrani P, Magara AE, Kowalski M, et al. Incisionless transcranial MR-guided focused ultrasound in essential tremor: cerebellothalamic tractotomy. *J Ther Ultrasound*. 2016;Feb 13;4:5.
- 6 Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain*. 1996;119:363–75.
- 7 Jeanmonod D, Magnin M, Morel A. Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. *Neuroreport*. 1993;4:75–478.
- 8 Jeanmonod D, Magnin M, Morel A, Siegmund M. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: I. Central lateral thalamotomy in neurogenic pain. *Thalamus Relat Syst*. 2001;1:71–9.
- 9 Jeanmonod D, Morel A. Book chapter: The central lateral thalamotomy in neurogenic pain. in *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Lozano A., Gilkenberg P. (eds.). Springer-Verlag: Berlin, Chapter 123, pp. 2081–96, 2009.
- 10 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*. 2012;32(1):E1.
- 11 Ledermann K, Jeanmonod D, McAleese S, Aufenberg C, Opwis K, Martin-Soelch C. Effects of Cerebellothalamic Tractotomy on Cognitive and Emotional Functioning in Essential Tremor: A Preliminary Study in 5 Essential Tremor Patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015 Feb 19;93(2):127–32.
- 12 Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Dec 21;96(26):15222–7.
- 13 Magara A, Buhler 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*. 2014;2:11.
- 14 Magnin M, Morel A, Jeanmonod D. Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience*. 2000;96(3):549–64.
- 15 Magnin M, Jeanmonod D, Morel A, Siegmund M. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia: II. Pallidothalamic tractotomy in Parkinson's disease. *Thalamus Relat Syst*. 2001;1:81–9.
- 16 Martin E, Jeanmonod D, Morel A, Zadicario E, Werner B. High-Intensity Focused Ultrasound for Noninvasive Functional Neurosurgery. *Ann Neurol*. 2009;66(6):858–61.
- 17 Michels L, Moazami-Goudarzi M, Jeanmonod D. Correlations between EEG and clinical outcome in chronic neuropathic pain: surgical effects and treatment resistance. *Brain Imaging Behav*. 2011 Dec;5(4):329–48.
- 18 Moazami-Goudarzi M, Sarnthein J, Michels L, Moukhtieva R, Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *Neuroimage*. 2008 Jul 1;41(3):985–97.
- 19 Morel A. *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia*. New York: Informa Healthcare; 2007.
- 20 Pirrotta R, Jeanmonod D, McAleese S, Aufenberg C, Opwis K, Jenewein J, Martin-Soelch C. Cognitive functioning, emotional processing, mood, and personality variables before and after stereotacticsurgery: a study of 8 cases with chronic neuropathic pain. *Neurosurgery*. 2013 Jul;73(1):121–8.
- 21 Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, Rousson V, Jeanmonod D. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*. 2006 Jan;129(Pt 1):55–64.
- 22 Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage*. 2006 Jun;31(2):721–31.
- 23 Elias W J, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario, Frysinger RC, et al. A Pilot Study of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2013;7:640–8.
- 24 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*. 2013;125:462–8.
- 25 Jung HH, Chang WS, Rachmilevitch I, Tlusty T, Zadicario E, Chang JW. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focusedultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. *J Neurosurg*. 2015 Jan;122(1):162–8.
- 26 Schlesinger I, Eran A, Sinai A, Erikh I, Nassar M, Goldsher D, Zaaroor M. MRI Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Moderate-to-Severe Tremor in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*. 2015;2015:219149