

Neurochirurgie fonctionnelle sans incision

Ultrasons focalisés de haute intensité guidés par IRM

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

^a Centre de Neurochirurgie Fonctionnelle par Ultrasons, SoniModul, Soleure; ^b Praxisgemeinschaft für Neurologie, Berne; ^c Privatklinik Obach, Soleure; ^d Rodiag Diagnostics Centers, Soleure; ^e Neurologie, Bürgerspital Solothurn, Soleure; ^f Neurologische Praxis Solothurn, Soleure; ^g Physiotherapie R. Jeanmonod, Soleure

Les récentes avancées de la technologie des ultrasons focalisés permettent depuis 2008 la réalisation de lésions cérébrales thérapeutiques sans incision avec une précision et une sécurité jamais atteintes par les techniques stéréotaxiques avec pénétration cérébrale. Elle permet actuellement de proposer aux patients atteints de tremblement essentiel, de la maladie de Parkinson ou de douleurs neuropathiques, chroniques et réfractaires aux traitements conservateurs, une alternative à la stimulation cérébrale profonde.

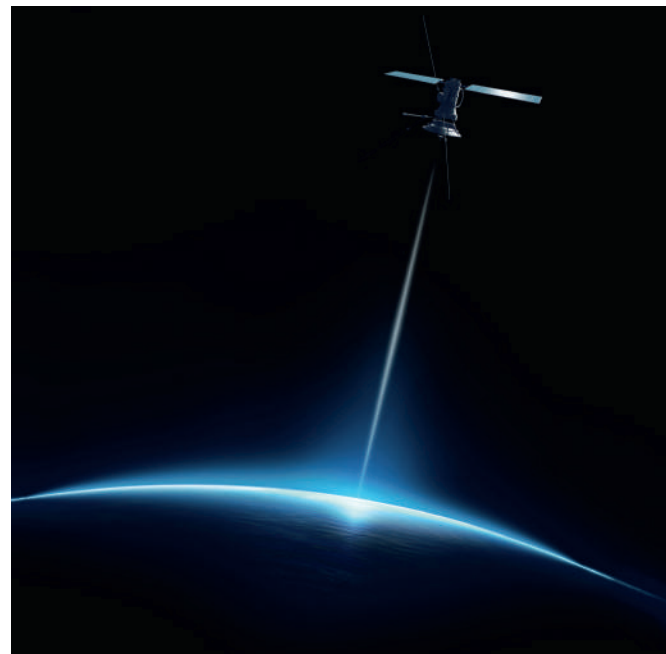
Introduction

La nouvelle technologie des ultrasons focalisés permet de pratiquer des thermolésions intracérébrales de quelques millimètres de diamètre sans incision, ceci en visualisation directe instantanée par thermométrie IRM et avec une précision submillimétrique [1, 2].

Les indications actuellement pratiquées et couvertes par l'assurance obligatoire sont les douleurs neuropathiques, la maladie de Parkinson et le tremblement essentiel, tous chroniques et réfractaires aux traitements conservateurs.

Le développement des cibles neuroanatomiques actuellement utilisées a été poursuivi et largement publié dans la littérature internationale par l'équipe du Professeur Jeanmonod à l'Hôpital Universitaire de Zürich puis au Centre de Neurochirurgie Fonctionnelle par Ultrasons à Soleure [3–22]. Cette technique a pu ainsi trouver en Suisse un terrain favorable avec une expérience lésionnelle de longue date, situation actuellement rare dans le monde de la neurochirurgie fonctionnelle.

Les structures principales visées sont le noyau central latéral du thalamus médian dans les douleurs neuropathiques, le faisceau pallidothalamique dans la maladie de Parkinson ainsi que le faisceau cérébellothalamique dans le tremblement essentiel. L'approche choisie évite sciemment les différents noyaux spécifiques du thalamus, en particulier les noyaux moteurs



Marc N. Gallay

(Ventral Latéral antérieur et postérieur) et sensitifs (Complexe Ventral Postérieur) afin de préserver les fonctions thalamocorticales motrices, sensibles et cognitives, évitant ainsi de nombreux effets neurologiques secondaires. Les cibles utilisées sont des composants de sous-systèmes cérébraux qui ont, au cours du développement du processus pathologique, perdu leurs

fonctions normales, et qui maintiennent le système concerné, moteur ou douloureux, dans un état d'hyperactivité délétère. Leur mise hors-circuit permet ainsi un acte thérapeutique à la fois définitif et épargnant.

Technique

Plus de 50 ans de développements successifs auront été nécessaires depuis les premières applications des ultrasons focalisés nécessitant une craniotomie au préalable avant de parvenir à réaliser des lésions intracrâniennes thérapeutiques, sans incision, au travers d'un crâne intact.

Les 3 principaux éléments technologiques à réunir furent les suivants: (1) l'intégration des données tomodensitométriques du crâne individuel (CT), (2) le développement de réseaux de sources d'ultrasons avec correction numérique de la distorsion liée à l'os ainsi que finalement (3) le développement de l'IRM permettant de mesurer en plus des images RM habituelles les changements de température durant l'application des ultrasons et de contrôler la localisation de la lésion planifiée.

Un hémisphère contenant plus de 1000 sources d'ultrasons est placé autour du crâne du patient préalablement rasé et fixé dans un cadre de stéréotaxie conventionnel (fig. 1). Une membrane en silicone permet de fermer l'espace entre le scalp et les sources d'ultrasons avec de l'eau dégazée, circulant à 18 °C et remplissant la double fonction de milieu conducteur et de système de refroidissement.

L'application des ultrasons pour réaliser une lésion finale de 4 mm de diamètre avec une précision à l'inté-

rieur du demi-millimètre est pratiquée en plusieurs étapes. La position tridimensionnelle de la cible choisie est déterminée sur les images RM à l'aide d'un atlas stéréotaxique [19]. On augmente ensuite de quelques degrés la température dans la cible, au point de convergence des faisceaux ultrasonores. La cible est visualisée par une mesure thermométrique IRM dans les 3 plans de l'espace, permettant d'éventuelles corrections avant le développement de tout effet tissulaire irréversible. Une fois la précision du ciblage établie, la température est augmentée par paliers successifs pour atteindre les températures finales entre 54 et 60 °C, répétées si nécessaire selon les cibles. A aucun moment de la procédure le patient n'est soumis à une sédation médicamenteuse, afin de conserver sa collaboration et de garder un feedback en continu.

Bien que plusieurs systèmes soient en développement, la seule machine actuellement sur le marché pour les indications intracrâniennes est l'ExAblate® Neuro de la compagnie InSightec.

Avantages de la technologie

Cette technologie dans sa forme actuelle a été introduite dans le cadre de la neurochirurgie fonctionnelle pour la première fois en Suisse en 2008 (première mondiale) [10, 16]. Elle offre la perspective d'une renaissance de la neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle, sans matériel implanté, minimalement invasive et avec un profil de risques fortement réduit, en tant qu'alternative à la stimulation cérébrale profonde.

Les avantages des ultrasons focalisés sont les suivants:

- précision submillimétrique garantie par la visualisation thermométrique IRM durant l'application des ultrasons à basse température (réversible), afin de pratiquer d'éventuelles corrections dans les 3 plans de l'espace avant l'application des températures thérapeutiques définitives;
- pas de pénétration du crâne et de la substance cérébrale, avec absence de déplacement tissulaire, disparition du risque infectieux et forte diminution du risque de saignement;
- pas de nécessité de présence anesthésiologique, ni de sédation;
- contrôle du site lésionnel par IRM en fin de procédure;
- aucun matériel implanté;
- possibilité de complément lésionnel si nécessaire au décours, sans augmentation du risque;
- aucune utilisation de rayons ionisants, donc aucun effet tissulaire indésirable attendu sur le moyen et long terme.



Figure 1: Installation du patient après fixation du cadre de stéréotaxie. L'espace entre le scalp et les sources d'ultrasons est rempli avec de l'eau dégazée et refroidie.

Indications opératoires

Bien que l'idée puisse paraître séduisante, on ne peut présenter les ultrasons focalisés comme une nouvelle intervention. Il s'agit en réalité clairement d'un nouvel outil pour pratiquer des thermo-ablations cérébrales profondes thérapeutiques dans la continuité de celles qui ont été développées depuis les années 50.

Les indications opératoires actuellement appliquées en routine sont les douleurs neuropathiques, le tremblement essentiel et la maladie de Parkinson.

L'indication au traitement est posée et assumée par un neurochirurgien, avec une expérience dans la neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle, qui s'assure au préalable de la chronicité (>1 année) et de la résistance des symptômes aux traitements conservateurs auprès de collègues neurologues. Le suivi des patients est effectué par une équipe multidisciplinaire comprenant neurologues, internistes et radiologues entourant le neurochirurgien fonctionnel. L'âge n'est pas une contre-indication en soi.

L'évaluation neurologique est complétée par les dimensions plus larges de l'état cognitif («Montreal Cognitive Assessment»), de l'état émotionnel («Hospital Anxiety and Depression Scale»), des activités quotidiennes («Schwab & England Activities of Daily Living») et de la qualité de vie («WHO quality of life»).

Les indications opératoires actuellement appliquées en routine sont les douleurs neuropathiques, le tremblement essentiel et la maladie de Parkinson.

En ce qui concerne les douleurs neuropathiques, on demande au moins une résistance à un antiépileptique et un antidépresseur. Le patient décide au final en fonction de la souffrance imposée par ses douleurs de son indication neurochirurgicale. L'évolution des patients douloureux est quantifiée sur la base du «McGill Pain Questionnaire» et d'une échelle visuelle analogue (EVA).

Pour le tremblement essentiel, celui-ci doit représenter une gêne significative pour les activités quotidiennes et la qualité de vie. Son intensité doit atteindre 3 sur une échelle de 4 sur au moins un item de l'échelle de Fahn-Tolosa-Marin, malgré un traitement médicamenteux optimisé.

En ce qui concerne la maladie de Parkinson, les symptômes doivent de même représenter une gêne significative pour les activités quotidiennes et la qualité de vie. Le bilan quantitatif clinique est réalisé grâce à l'échelle «Unified Parkinson Disease Rating Scale»

(UPDRS). Le traitement neurochirurgical est considéré comme indiqué lorsque le patient présente, plus ou moins tôt dans son évolution, une résistance au traitement par L-Dopa. Une opération ne se justifie que lorsque le résultat postopératoire est supérieur au meilleur soulagement permis par le traitement médicamenteux. Un contrôle préopératoire des réserves du réseau thalamocortical est réalisé grâce à un examen IRM et à un bilan cognitif.

Notre expérience

La Suisse conserve à ce jour une position de leader dans le domaine avec la première étude mondiale à Zürich utilisant les ultrasons focalisés en neurochirurgie fonctionnelle en 2008–2009 dans le cadre de douleurs neurogènes [10, 16]. Le développement s'est poursuivi à Soleure avec une étude de 2011 à 2012. La Certification Européenne (CE) pour la machine ExAblate®Neuro a été obtenue fin 2012. Depuis, deux études de précision [1, 2] ainsi que les premiers résultats avec suivi clinique dans la maladie de Parkinson [13] et dans le tremblement essentiel [5] ont été publiés. L'expérience ainsi réunie à Soleure avec plus de 200 lésions réalisées, reste à ce jour la plus large au niveau international. La précision du ciblage contrôlée pour chaque traitement se situe au niveau submillimétrique.

Deux complications sur toute l'expérience sont à rapporter. Premièrement, un dépassement de l'effet thermique hors de la cible, dû soit à une mauvaise focalisation soit à une anomalie vasculaire, a entraîné un déficit sensitif léger et transitoire au niveau de la lèvre inférieure. Deuxièmement, un saignement dans la cible, résorbé spontanément, a eu lieu durant la première étude à Zürich en 2009, en lien probable avec le dépassement de 60 °C au foyer [10]. L'introduction d'un détecteur de cavitation ainsi que le maintien des températures de sonication en dessous de 60 °C font depuis lors partie de la routine et aucun autre événement hémorragique n'a eu lieu. A noter que toutes les lésions pratiquées ont été contrôlées par IRM en postopératoire immédiat et à distance.

Notre approche du choix des différentes structures visées a été publiée de manière exhaustive durant les 20 dernières années [3–22] et a débouché au fil des évidences cliniques et pathophysiologiques à des cibles épargnantes pour le système thalamocortical, comme le faisceau pallidothalamique dans la maladie de Parkinson, le faisceau cérébellothalamique dans le tremblement essentiel et le noyau central latéral du thalamus médian dans les douleurs neuropathiques. Les résultats dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques et résistantes aux traitements

conservateurs ont été publiés en 2009 et 2012 [10, 16] et démontrent un soulagement douloureux de 50–60% en moyenne à une année de suivi. Ces résultats obtenus dans un groupe de patients particulièrement difficiles correspondent aux séries publiées par le passé en utilisant la radiofréquence dans la même cible [8, 9].

L'amélioration globale des symptômes estimée par les patients dans la maladie de Parkinson, 3 mois après opération unilatérale a été rapportée dans une première série [13] et était de 56,7%, avec amélioration de l'UPDRS de 60,9% en moyenne. De plus, une diminution des dyskinésies de 87% a été observée. Les résultats de suivi après traitement uni- ou bilatéral dans la même cible en utilisant la radiofréquence ont été présentés dans le passé [3]. Notre expérience actuelle confirme ces résultats et sera publiée ultérieurement.

Une série de 21 patients opérés pour un tremblement essentiel (3 d'entre eux traités des deux côtés) [5] a montré une réduction du tremblement de 78% à un suivi d'une année. Deux tiers des patients, présentant un tremblement à 3 sur 4 ont bénéficié d'une amélioration de 90%, alors que le reste souffrant d'un tremblement à 4 sur 4 n'a profité, pour plusieurs raisons discutées dans l'article, que d'un soulagement plus partiel. Avec cette approche épargnant le thalamus moteur, les patients traités bilatéralement n'ont pas eu à souffrir des déficits neurologiques classiquement associés aux thalamotomies bilatérales.

L'absence actuelle de séries cliniques à long terme par ultrasons focalisés ne constitue pas un argument en sa défaveur: on peut aisément se baser sur les séries réalisées par thermolésions classiques par radiofréquence,

car l'effet tissulaire (thermolésionnel) et les cibles utilisées sont identiques. Les développements nécessaires afin de diminuer les risques de déficits neurologiques doivent être centrés sur l'utilisation de cibles épargnantes et non sur le type d'énergie utilisée, qu'il s'agisse d'un effet thermique, ionisant ou par stimulation continue à haute fréquence. Il est à noter que d'un point de vue historique, l'approche par thermolésion par radiofréquence a été le standard de base dans la neurochirurgie fonctionnelle pendant au moins 30 ans avant le développement de la stimulation cérébrale profonde. Ceci a permis de démontrer l'absence d'effets délétères tissulaires à long terme.

Au niveau international, différents projets sont en cours, principalement en Amérique du Nord, Japon, Corée du Sud et Israël [23–26], avec des résultats de thalamotomies publiés dans les tremblements essentiel et parkinsonien.

Argument de réversibilité

L'argument de la réversibilité a été probablement le facteur clé dans l'avènement de la stimulation cérébrale profonde depuis les années 90. Cet argument semble parfaitement en accord avec le caractère fort complexe, essentiel et délicat des structures et des fonctions cérébrales. A y regarder de plus près, un désir de réversibilité n'est jamais le désir du patient, et de savoir que les symptômes à contrôler réapparaissent dès que la stimulation est interrompue, n'est ni encourageant ni rassurant. Du côté du neurochirurgien, une connaissance suffisante de la pathophysiologie en question et une technique apportant une précision suffisante et un profil de risques bas devraient amener à proposer un traitement définitif.

L'essentiel pour la pratique

- La technologie des ultrasons focalisés permet de réaliser des ablations thermiques intracérébrales thérapeutiques sans incision avec une précision submillimétrique et un profil de risques fortement diminué
- La réalisation de telles ablations thérapeutiques repose sur plus de 50 ans d'expérience dans le domaine de la neurochirurgie fonctionnelle. L'évidence a pu être collectée au long des années que l'activité d'un système cérébral complexe peut être ramenée en direction de la normalité par l'ablation d'un ou plusieurs composants au fonctionnement délétère et ayant perdu leur fonction normale. Ceci permet un acte thérapeutique définitif et à caractère épargnant.
- Le traitement par ultrasons focalisés est inscrit au catalogue des prestations obligatoires de l'assurance de base, sous registre fédéral, pour les indications de douleurs neuropathiques, de la maladie de Parkinson et du tremblement essentiel, chroniques et réfractaires aux traitements conservateurs.

Perspectives et conclusion

La neurochirurgie fonctionnelle a plus de 60 années d'existence. Elle a présenté au fil des années les caractéristiques d'un phénix renaissant à plusieurs reprises de ses cendres, brillant par l'extraordinaire suppression de divers symptômes neurologiques délétères mais consommée par ses effets secondaires moteurs ou cognitifs ou par l'avènement de traitements médicamenteux tels que la L-Dopa. Elle semble pouvoir être enfin en position d'offrir aux patients souffrant de troubles de la fonction cérébrale chroniques et résistants aux traitements conservateurs le couplage des qualités thérapeutiques essentielles suivantes: l'efficacité, l'épargne des fonctions cérébrales, l'absence de troubles neurologiques iatrogènes et un profil de risques bas.

La Suisse est le premier pays au monde à inscrire la neurochirurgie fonctionnelle par ultrasons focalisés à haute énergie au registre des prestations de l'assurance obligatoire, un concentré de technologie nécessitant pluridisciplinarité, rigueur, précision, expérience, ainsi qu'une intégration de la dimension humaine.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

Crédit photo

Photo p. 861: © Johannes Gerhardus Swanepoel

Correspondance:

Dr méd. Marc Nicola Gallay
Centre de Neurochirurgie
Fonctionnelle par Ultrasons,
SoniModul
Leopoldstrasse 1
CH-4500 Solothurn
info[at]sonimodul.ch

Références clés

- 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.

Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur www.medicalforum.ch.

Une version plus courte de cette publication paraît parallèlement dans la revue *Infoméd – Bulletin des assureurs privés*: Gallay MN, Jeanmonod D. «Neurochirurgie fonctionnelle lésionnelle sans incision: renouveau grâce aux ultrasons focalisés». *Infoméd*. 2016/1. Disponible sur: http://www.svv.ch/fr/infomed_2016_1.

Références

- 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