

经颅超声在脑部疾病中的应用研究进展

王卫宁¹ 梁思捷¹ 朱玉连^{2,3}

随着社会的进步,生活水平的提高,生活习惯的改变及老龄化程度增加,脑部疾病的发病率逐年增加,其中以脑卒中发病最为常见,另有脑肿瘤、帕金森病、阿尔茨海默病等的发病率也呈逐年上升趋势^[1-3]。这些疾病的出现产生了巨大的社会、经济、家庭负担,因为脑部疾病在急性期过后产生了诸多功能障碍。对此类疾病的治疗和预防到目前为止仍然是一个挑战,主要有以下几种原因:①对疾病的病因和病情进展不完全了解;②未能早期诊断出疾病;③缺乏敏感的生物标志物;④在某些情况下缺乏治疗的时间窗口;⑤损坏或退化的脑组织的不可逆性。现阶段临床上针对脑部疾病的治疗主要以手术治疗、药物治疗和康复治疗为主,随着科技的进步,新兴治疗技术不断涌现,经颅超声应运而生,逐渐应用于临床试验。借助超声的特有特性,这项技术有可能帮助解决一些脑部疾病在治疗方法上遇到的问题。在这篇综述中,主要讨论了超声治疗技术早期的研究以及在各种脑部病中的应用。

1 经颅超声技术及原理

超声波的频率高于20kHz,医学上常利用其穿透性,而且能量损失较小的优势,将其作为一种诊断或治疗技术^[4]。频率范围在1—15MHz之间的超声波主要应用于影像学,计算机技术能够帮助超声诊断发挥影像学诊断的重要作用。临床康复治疗中,超声波通过超声探头在人体组织中以连续波或脉冲波的形式传递,在人体组织中产生热效应和非热效应^[5]。而常用的经颅超声刺激技术有高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)和低强度聚焦超声(low intensity focused ultrasound, LIFU),其主要原理^[6]是在磁共振引导下,通过超声相控阵技术将能量穿过未开放的头颅,作用于病变部位或特定区域产生治疗效果。HIFU利用聚焦超声换能器发出超声波,然后聚焦到颅内一个比较集中的区域,使该区域内病变组织在极短时间内升温至60℃以上,产生不可逆性凝固性坏死,同时对聚焦区域外的正常组织不产生热效应或维持在安全范围内^[7-8],LIFU主要对聚焦区域产生神经调节作用而改善其功能^[9]。

2 经颅超声的机制

2.1 高强度超声的热效应

目前,国内外学者对于超声刺激在神经调控机制方面已经得出初步的研究结论,已有学者发现中枢神经回路的电信号活动可以通过超声波进行调控。高强度聚焦超声^[10]可以产生高热量用于消融肿瘤及其他生物组织^[11];Wahab等^[12]认为高强度聚焦超声可以影响蚯蚓巨轴突的动作电位;同时,其研究发现高强度超声能够通过破坏神经突触的超微结构的方式,来阻断神经元突触之间的联系,从而抑制神经元的电活动过程^[13]。Colucci等^[16]通过实验验证发现高频高强度聚焦超声产生的热效应能够损伤神经组织,从而阻断神经突触间的传导。由此可见,超声波的神经抑制机制基本通过高强度的超声波产生的热效应对神经产生损伤而形成的。

2.2 低强度超声的神经调控

2.2.1 声辐射力效应:低强度经颅超声主要通过超声的辐射压强产生压力对神经组织进行刺激,从而以神经调控的方式改善脑部病变组织周围的血供情况^[15]。Li等^[14]利用低强度脉冲超声预处理光化学致缺血性脑卒中大鼠模型,发现其可能通过降低脑组织代谢速率起到神经保护的作用。神经元细胞膜的磷脂双分子层张力的突然变化会影响离子通道的开放和受体的门控动力,超声波通过受体和通道的机械敏感性产生调控。超声波产生的机械波使门控通道短时间开放,从而影响神经元活动;同时,超声刺激能够使钙离子反向流入神经细胞内,使其浓度升高^[17]。Kubanek等^[18]应用低强度超声刺激细胞,结果使相应的钠离子通道和钾离子通道的电流平均值明显增加;之后使用雷诺嗪阻断钠离子通道和BaCl₂阻断钾离子通道,电流平均值无变化,说明超声刺激能够显著影响离子通道的动作电位。

2.2.2 空化效应:空化效应在神经调控的作用机制中占据重要作用,细胞膜的通透性由空化效应所改变^[19]。Krasovitski等^[20]推测非热效应可能跟生物活性正常的磷脂双分子层内的纳米泡有关。超声波使纳米泡之间相互活动,引起细胞膜内的空化效应。同时,Plaksin等^[21]认为超声波作用于组织引起生物压电效应的机制是超声波的空化现象,因为动作电位

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.01.022

1 上海体育学院,上海市杨浦区,200438; 2 复旦大学附属华山医院; 3 通讯作者
第一作者简介:王卫宁,男,初级治疗师; 收稿日期:2018-12-06

的出现是由于膜电位的改变导致细胞膜内外电压变化引起的,据此,其推断细胞膜能够吸收声能,并且将声能转化为机械能引起磷脂双分子层的形状的变化^[22]。超声对于神经的调控不一定只通过某一种机制进行介导,对于中枢神经的刺激仍然处于探索阶段,目前仍需进行大量的基础实验去验证超声对于神经调控的机制,从而能够让其临床上发挥更加精准的效果。

3 脑部刺激技术

脑部疾病产生以后,急性期患者一般采取手术治疗,慢性期患者采用药物治疗或者药物治疗合并康复治疗^[23]。随着医疗技术的发展,脑部无创治疗一直是国内外学者和医生探索和追求的目标,目前神经康复治疗领域的大脑刺激调节技术主要分为有创刺激和无创刺激。

3.1 有创刺激

深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)的精度可达微米级别,但是需要开颅将电极植入脑内,从而不可避免地对正常脑组织产生不可逆的损伤^[24-25],这就使得广大学者不断探索新的可以避免对正常脑组织和神经细胞产生损伤技术。

3.2 无创刺激

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)^[26]已经被广泛应用于脑部病变引起的疾病,比如药物治疗无效的抑郁、脑卒中后引起的认知障碍等,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)^[27]也被应用于神经康复领域,区别于DBS技术,这两种技术的优点是不需要进行开颅手术以及其他创伤性处理,它们分别利用磁场与直流电穿过颅骨对脑组织进行刺激,缺点是缺乏较好的空间分辨率,在神经康复应用中具有局限性。对于脑部病变的治疗技术,临床上越来越追求无创性和高空间分辨率,经颅超声的不断发展为临床治疗提供了新的手段,低强度聚焦超声能够确保在精度达到毫米级的高空间分辨率的情况下,非创伤性地对受损脑组织进行刺激^[28-29];有研究显示,经颅超声刺激能够安全无创的作用于特定区域的脑组织,产生预期的脑部神经活动^[30]。20世纪30年代,Harvey^[31]在实验中发现高频超声能够调节蛙神经和乌龟的肌肉细胞的兴奋性。30年后,Fry等^[32]发现超声波刺激开放颅骨下的猫的膝状神经副核,可以在视觉皮质上引出动作电位,此动作电位是可逆性地抑制光诱发出来的;当时的实验条件不能控制颅骨对超声的衰减,因此需要移除颅骨。在接下来的半个世纪中,研究者在神经元活动的调节上,不断尝试不同的频率和强度,寻找神经调控最合适的强度和频率。随着实验设备的不断更新,超声波刺激可以通过组合不同的参数进行刺激,产生调节神经细胞活动的结果。Tyler等^[33]利用较低强度的超声波刺激脑海马切片,此切片是离体状态下培养的,结果有动作电位的

出现;进一步研究发现,超声波刺激了跨突触神经递质的释放从而促进离子通道的开放。随后,Tiffany等^[34]在活体老鼠身上进行了此实验。Tufail等^[35]使用经颅超声刺激小鼠大脑运动区,发现四肢、胡须和尾部产生运动;随后该团队又用与前实验相似的方式刺激小鼠海马区域,也记录到动作电位的出现。之后通过解剖收集到脑源性神经滋养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),整个实验过程使用的强度没有产生明显热效应。Yoo等^[36]发现LIFU能够使去颅骨但保留硬脑膜的兔子的皮质运动区产生兴奋,此强度略高于用于小鼠的强度,并用fMRI记录刺激后的功能成像,结果显示刺激区域小血流量增加。随后,Yoo研究团队又通过尝试不同的刺激参数,在不同的动物身上进行试验证实超声能够可逆性地抑制视觉皮质的兴奋性,同时能够精准的刺激大脑的相应区域^[37-39]。综上所述,神经细胞的电活动可以被超声波调节,而且实验中不同的参数都是安全的。

4 经颅超声的临床应用

4.1 特发性震颤

震颤是影响正常运动功能的常见表现,特发性震颤的患病率在65岁以上的人群中占比为4.6%^[40]。超声治疗对于特发性震颤的治疗是需要神经外科医生来完成的,因为他需要标准的手术流程,超声治疗过程是将丘脑的腹侧中间核作为靶点进行超声消融^[41]。另一种方法包括用植入的神经刺激器进行深度脑刺激,或通过加热植入的电极来进行烧蚀,这两种方法都需要手术植入^[42]。对于上述技术控制震颤是非常有效的,超声消融相对于其他技术而言具有非侵入性的优点。目前已经有两个临床试验项目治疗原发性震颤已经完成,其中一个项目包括4例患者,他们在治疗后都降低了震颤评分;术后3个月,临床评分平均降低81%,无严重不良反应^[43]。也有学者纳入15例患者进行试验,结果显示超声治疗改善了震颤、残疾和生存质量^[44]。

4.2 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是不断进展的神经退行性病变。患者脑中多巴胺减少,而引起多巴胺与乙酰胆碱分泌失调^[45]。药物治疗可以增加多巴胺水平,但不能控制其进行性发展,只能在短期内控制早期产生的症状。为了测试聚焦超声消融丘脑核治疗震颤的作用,以及消融苍白球治疗运动障碍,也有学者已经开展了研究并进行临床试验的注册。Magara等^[46]在9例PD患者中发现,聚焦超声治疗后,统一帕金森病量表(UPDRS)的平均分提高了60%。1例病例报告也详细描述了聚焦超声明显改善患者的症状,但是他消融的是PD的第二个目标区域——苍白球内部。患者的运动障碍情况用UPDRS I—IV部分进行评估,在超声消融后的1周评分提高了40%—76%^[47]。

4.3 中枢神经性疼痛

中枢性神经痛是慢性疼痛,主要是由于中枢神经发生病变、功能失调。慢性神经性疼痛主要通过用药物治疗,手术切除也被用于治疗此疾病患者的丘脑、扣带皮质、脊髓及受累的周围神经^[48]。临床试验采用聚焦超声对11例中枢神经性疼痛患者的丘脑外侧核进行消融治疗,患者报告的疼痛缓解率为30%—100%,术后48h的平均改善率为68%,术后1年平均改善率为57%^[49];但是,在此临床试验中,其中1例患者产生了丘脑出血和运动损伤的不良事件,经康复治疗,运动功能情况随着时间的推移而有所改善;同时,所有患者在治疗过程中都报告了躯体感觉和前庭感觉产生的变化,这可能是由超声波影响神经活动引起的。

4.4 脑肿瘤

在恶性脑肿瘤患者中,超声消融治疗肿瘤在无创操作上有一定优势,因为它是非侵入性的,对健康的脑组织有最小的影响,但是首先需要通过磁共振将超声波穿过完整的颅骨对肿瘤进行定位^[50]。由于治疗区域定位系统的限制,目前主要的研究集中在丘脑肿瘤的临床试验中。有一项临床试验的3例患者中,其中2例经聚焦超声对肿瘤加热,达到了肿瘤凝固的效果^[51]。在另一项基于概念证明的研究中,3例胶质瘤患者利用聚焦超声并没有产生足够的温度来永久消融肿瘤^[52]。而另外一个试验使用较低的频率和较高的功率,肿瘤消融成功,但患者最终死于脑出血^[53]。2014年,第一次临床试验成功地利用聚焦超声切除了脑肿瘤,该患者在丘脑处发现有胶质母细胞瘤,在没有产生不良反应的情况下应用超过4h超声波治疗的治疗时间^[54]。

4.5 脑卒中

对于脑卒中而言,干预的时机特别重要。对于缺血性脑卒中来说,及时静脉注射纤溶酶原激活剂是治疗的金标准,溶解血栓,恢复缺血脑组织的血供。超声波在治疗缺血性卒中上已经显示出潜力,主要是通过加速血栓的破坏。通过超声波(超声分解)可以实现血栓溶解和血管的再通或者说超声可通过调控携带纤维溶酶原激活剂的微泡来增强其治疗的效果^[55]。研究人员对57例超声在缺血性脑卒中的临床试验进行评估,并对10项研究进行Meta分析,得出超声在兆赫范围内的频率用于治疗缺血性脑卒中是安全有效的^[56]。低频率的治疗与出血的高风险有关,同时对超声空泡性出血的可能原因进行了模拟^[57]。聚焦超声在猪和人尸体上的超声裂解模型中,对大血块进行液化,通过颅骨小洞促进抽吸和清除,从而减轻颅内压。研究结果得出结论,准确清除大血块会减少纤维溶酶原激活剂的需要,而纤维溶酶原激活剂与水肿和再出血的风险有关^[58]。近年来的研究只是对缺血性脑卒中的溶栓促通血管的研究,对于出血性脑卒中的研究相对较少,这可能与超声治疗的特性有关。

4.6 精神疾病

自20世纪40年代以来,手术治疗一直是对药物治疗难以治愈的精神障碍的一种治疗方法。经颅切开术后的超声消融在60年前首次被作为一种替代方法,但并没有取代标准的外科手术,其目的是切断额叶的连接^[59]。随着医疗水平的进步,最新的手术方法将更为精细。例如,在扣带回皮质前部治疗抑郁症和在内囊前肢治疗强迫症的方法在临床试验中被证明是有效的,但仍处于实验性阶段^[60],后续还需扩大样本量来验证其效果。在一项基于概念的实验研究中,研究人员采用聚焦超声治疗强迫症,将4例患者进行双侧内囊前肢切除,在治疗后的6个月,通过强迫行为、抑郁和焦虑量表进行评定,患者的平均改善率分别为33%、61%和69%^[61]。

5 小结

经颅超声刺激具有精准性,高强度超声能够利用其消融的功能,对正常脑组织产生最小化创伤性损伤,有可能在未来作为一种新的手术方式;低强度超声则是通过对脑部病变部位或特定功能区进行刺激,调控神经元活动而产生治疗效果。脑部病变后会产生诸多后遗症,主要以功能障碍为主,康复治疗的目的主要以功能进步为目标,经颅超声能够通过有效地调节神经细胞的兴奋性,提供一种从中枢进行干预的方法,与外周的康复治疗相结合,改善脑部病变产生的功能障碍。虽然经颅超声在基础和临床试验中已取得一定进展,可以对通过手术或药物不能解决的脑部疾病产生较好的治疗效果,但是样本量都比较小。可作为一种新的辅助性治疗方式来进行研究,在未来是否将其精准性和无创性的优势充分应用到临床治疗中还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Gainotti G. Anosognosia in degenerative brain diseases: The role of the right hemisphere and of its dominance for emotions[J]. *Brain Cogn*, 2018, 127: 13—22.
- [2] Chan KY, Wang W, Wu JJ, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381: 2016—2023.
- [3] Li B, Lou Y, Gu H, et al. Trends in incidence of stroke and transition of stroke subtypes in rural tianjin china: a population-based study from 1992 to 2012[J]. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0139461.
- [4] Mckiernan S, Chiarelli P, Warren FH. Diagnostic ultrasound use in physiotherapy, emergency medicine, and anaesthesiology[J]. *Radiography*, 2010, 16(2): 154—159.
- [5] Lentacker I, De CI, Deckers R, et al. Understanding ultrasound induced sonoporation: definitions and underlying mech-

- anisms[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72: 49—64.
- [6] Monteith S, Sheehan J, Medel R, et al. Potential intracranial applications of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery[J]. *J Neurosurg*, 2013, 118: 215—221.
- [7] 刘欢, 李发琪. 双频高强度聚焦超声换能器应用研究进展[J]. *声学技术*, 2018, 37(3): 243—247.
- [8] Caloone J, Huissoud C, Vincenot J, et al. High-intensity focused ultrasound applied to the placenta using a toroidal transducer: a preliminary ex-vivo study[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 45: 313—319.
- [9] Fomenko A, Neudorfer C, Dallapiazza RF, et al. Low-intensity ultrasound neuromodulation: An overview of mechanisms and emerging human applications[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11: 1209—1217.
- [10] Gail. Therapeutic applications of ultrasound[J]. *Prog Biophys Mol Bio*, 2007, 93(1—3): 111—129.
- [11] Bessonova OV, Khokhlova VA, Canney MS, et al. A derating method for therapeutic applications of high intensity focused ultrasound[J]. *Acoust Phys*, 2010, 56: 354—363.
- [12] Wahab RA, Choi M, Liu Y, et al. Mechanical bioeffects of pulsed high intensity focused ultrasound on a simple neural model[J]. *Med Phys*, 2012, 39(7): 4274—4283.
- [13] Borrelli MJ, Bailey KI, Dunn F. Early ultrasonic effects upon mammalian CNS structures (chemical synapses) [J]. *J Acoust Soc Am*, 1981, 69: 1514—1516.
- [14] Li H, Sun J, Zhang D, et al. Low-intensity (400mW/cm², 500kHz) pulsed transcranial ultrasound preconditioning may mitigate focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10: 695—702.
- [15] Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation[J]. *Brain Stimul*, 2011, 4(3): 125—136.
- [16] Colucci V, Strichartz G, Jolesz F, et al. Focused ultrasound effects on nerve action potential in vitro[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(10): 1737—1747.
- [17] Morris CE. Voltage-gated channel mechanosensitivity: fact or friction[J]. *Front Physiol*, 2011, 2(1): 25.
- [18] Kubanek J, Shi J, Marsh J, et al. Ultrasound modulates ion channel currents[J]. *Sci Rep*, 2016, 26(6): 24170.
- [19] King RL, Brown JR, Newsome WT, et al. Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(9): 312—331.
- [20] Krasovitski B, Frenkel V, Shoham S, et al. Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(8): 3258—3263.
- [21] Plaksin M, Shoham S, Kimmel E. Intramembrane cavitation as a predictive bio-piezoelectric mechanism for ultrasonic brain stimulation[J]. *Physrevx*, 2013, 4(1): 331—344.
- [22] Plaksin M, Kimmel E, Shoham S. Cell-Type-Selective effects of intramembrane cavitation as a unifying theoretical framework for ultrasonic neuromodulation[J]. *E Neuro*, 2016, 3(3):doi: 10.1523/ENEURO.0136-15.2016.
- [23] Daly JJ, Wolpaw JR. Brain-computer interfaces in neurological rehabilitation[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11): 1032—1043.
- [24] Morten LK, Ned J, Sarah LF, et al. Translational principles of deep brain stimulation[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(8): 623—635.
- [25] Bledi B, Ryan BK, Sepehr S. Microelectrode accuracy in deep brain stimulation surgery[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 50: 58—61.
- [26] Ana D, Isabel CD, Miguel P, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(1): 1—31.
- [27] Stevan N, Christina H, Donel M, et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 278—288.
- [28] Yusuf T, Yoshihiro A, Pati S, et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(9): 1453—1470.
- [29] Yusuf T, Alexei M, Nathan B, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681—694.
- [30] Hanson, TL, Fuller AM, Lebedev MA, et al. Subcortical neuronal ensembles: an analysis of motor task association, tremor, oscillations, and synchrony in human patients[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(25): 8620—8632.
- [31] Harvey EN. The effect of high frequency sound waves on heart muscle and other irritable tissues[J]. *Am J Physiol*, 1929, 91(1): 284—290.
- [32] Fry FJ, Ades HW, Fry WJ. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound[J]. *Science*, 1958, 127: 83—84.
- [33] Tyler WJ, Tufail Y, Finsterwald M, et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound[J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(10): e3511.
- [34] Scarcelli T, Jordão JF, O'Reilly MA, et al. Stimulation of hippocampal neurogenesis by transcranial focused ultrasound and microbubbles in adult mice[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7: 304—307.
- [35] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. *Neuron*,

- 2010, 66(5): 681—694.
- [36] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1267—1275.
- [37] Kim H, Taghados SJ, Fischer K, et al. Noninvasive transcranial stimulation of rat abducens nerve by focused ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(9): 1568—1575.
- [38] Kim H, Chiu A, Lee SD, et al. Focused ultrasound-mediated non-invasive brain stimulation: examination of sonication parameters[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(5): 748—756.
- [39] Wonhye L, Stephanie DL, Michael YP, et al. Image-guided focused ultrasound-mediated regional brain stimulation in sheep[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(2): 459—470.
- [40] Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(5): 534—541.
- [41] Hanson TL, Fuller AM, Lebedev MA, et al. Subcortical neuronal ensembles: an analysis of motor task association, tremor, oscillations, and synchrony in human patients[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(25): 8620—8632.
- [42] Picillo M, Fasano A. Recent advances in essential tremor: surgical treatment[J]. *Parkinsonism Relat D*, 2016, 22(Suppl 1): S171—S175.
- [43] Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 462—468.
- [44] Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 640—648.
- [45] Ahn HJ, Yoo WK, Park J, et al. Cognitive dysfunction in drug-induced parkinsonism caused by prokinetics and antiemetics[J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(9): 1328—1333.
- [46] Magara A, Bühler R, Moser D, et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease[J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2:11.
- [47] Na YC, Chang WS, Jung HH, et al. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(6): 549—551.
- [48] Cetas JS, Saedi T, Burchiel KJ. Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review[J]. *J Neurosurg*, 2008, 109(3): 389—404.
- [49] Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain[J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 32(1): E1.
- [50] Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44: E4.
- [51] Kim YG, Kweon EJ, Chang WS, et al. Magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound for treating movement disorders[J]. *Prog Neurol Surg*, 2018, 33: 120—134.
- [52] Colen RR, Sahnoun I, Weinberg JS. Neurosurgical applications of high-intensity focused ultrasound with magnetic resonance thermometry[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2017, 28: 559—567.
- [53] Medel R, Monteith SJ, Elias WJ, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery: Part 2: A review of current and future applications[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(4): 755—763.
- [54] Coluccia D, Fandino J, Schwyzler L, et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound[J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2: 17.
- [55] Andrew DB, Andrei VA, Loren S, et al. Clotbust-Hands Free: pilot safety study of a novel operator-independent ultrasound device in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(12): 3376—3381.
- [56] Saqqur M, Tsvigoulis G, Nicoli F, et al. The role of sonolysis and sonothrombolysis in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and case-control studies[J]. *J Neuroimaging*, 2014, 24(3): 209—220.
- [57] Baron C, Aubry JF, Tanter M, et al. Simulation of intracranial acoustic fields in clinical trials of sonothrombolysis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(7): 1148—1158.
- [58] Monteith SJ, Harnof S, Medel R, et al. Minimally invasive treatment of intracerebral hemorrhage with magnetic resonance-guided focused ultrasound[J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(5): 1035—1045.
- [59] Lindstrom PA. Prefrontal ultrasonic irradiation—a substitute for lobotomy[J]. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 1954, 72(4): 399—425.
- [60] Nuttin B, Wu H, Mayberg H, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders[J]. *J Neurol Neurosurg Ps*, 2014, 85(9): 1003—1008.
- [61] Jung HH, Kim SJ, 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[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 20(10): 1205—1211.