

ORIGINAL

Talamotomía unilateral con ultrasonidos focales de alta intensidad en el temblor refractario. Primeros resultados de un hospital público en España

G. Fernández-Pajarín^{a,b,*}, M. Blanco-Ulla^c, E. Arán^d, B. Ares^{a,b}, P. Román-Pena^d, A. Jesús Mosqueira^c, I. Jiménez-Martín^{a,b}, M. Gelabert-González^d, J.M. Prieto-González^{a,b} y Á. Sesar^{a,b}

^a Servicio de Neurología, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza, Santiago de Compostela, España

^b Grupo Clínico de Trastornos del Movimiento, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España

^c Servicio de Radiología, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza, Santiago de Compostela, España

^d Servicio de Neurocirugía, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza, Santiago de Compostela, España

Recibido el 6 de octubre de 2022; aceptado el 2 de febrero de 2023

Accesible en línea el 12 de noviembre de 2024



PALABRAS CLAVE

Ultrasonidos focales de alta intensidad; Segmentación anatómica; Temblor refractario; Temblor esencial; Talamotomía

Resumen

Introducción: La talamotomía unilateral con ultrasonidos focales de alta intensidad (HIFU) es un tratamiento novedoso y eficiente para el temblor refractario. En los estudios más recientes la magnitud del temblor se reduce en al menos un 70%. El objetivo de este estudio es analizar los resultados de la primera serie de casos tratados en un hospital público en España.

Métodos: En nuestro centro, desde marzo del 2021 hasta marzo del 2022, 46 pacientes se han sometido a una talamotomía por HIFU. Se predeterminó el área de tratamiento en la superficie inferior del núcleo ventral intermedio del tálamo mediante la segmentación anatómica automática de manera individualizada. Se han analizado los datos de 44 pacientes a los 6 meses del procedimiento.

Resultados: La edad media de los pacientes tratados fue de $70,5 \pm 14,4$ años y el 68% eran varones. El diagnóstico más común fue temblor esencial (40 casos). Previo al tratamiento con HIFU, la Clinical Rating Scale for Tremor del hemicuerpo tratado (CRST A + B) era de $22,4 \pm 5,9$ y la discapacidad funcional (CRST C) de $18,3 \pm 4,8$. El número medio de sonicaciones fue de $6,8 \pm 1,7$. A los 6 meses del tratamiento fueron $4,5 \pm 5,6$ y $4,2 \pm 5,2$, respectivamente ($p < 0,0001$). En los 20 pacientes con temblor cefálico se observó una mejoría significativa ($1,9 \pm 0,7$ a $0,7 \pm 0,8$, $p < 0,0001$). Solo 4 pacientes presentaron efectos adversos a los 6 meses, en todos ellos de intensidad leve.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gferpaj@gmail.com, gustavo.fernandez.pajarin@sergas.es (G. Fernández-Pajarín).

Conclusiones: El beneficio clínico tras la talamotomía por HIFU alcanza el 80% de reducción en el temblor y tiene una tasa baja de efectos adversos a los 6 meses del procedimiento. El método de localización de la diana empleado permitió realizar un menor número de sonicaciones. © 2024 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

High-intensity focused ultrasound; Anatomic segmentation; Refractory tremor; Essential tremor; Thalamotomy

Unilateral Thalamotomy with High-Intensity Focused Ultrasound in Refractory Tremor. First Results of a Public Hospital in Spain

Abstract

Introduction: Unilateral high-intensity focused ultrasound (HIFU) thalamotomy is a novel and efficient treatment for refractory tremor. In the most recent studies, the tremor is reduced by at least 70%. The objective of this study is to analyse the results of the first series of cases treated in a public hospital in Spain.

Methods: In our centre, from March 2021 to March 2022, 46 patients have undergone a HIFU thalamotomy. The treatment area was predetermined on the inferior surface of the ventral intermediate nucleus of the thalamus using automatic anatomical segmentation on an individual basis. The data of 44 patients 6 months after the procedure have been analysed.

Results: The mean age of the treated patients was 70.5 ± 14.4 years, and 68% were male. The most common diagnosis was essential tremor (40 cases). Prior to HIFU treatment, the Clinical Rating Scale for Tremor of the treated body side (CRST A+B) was 22.4 ± 5.9 , and tremor-related disability (CRST C) was 18.3 ± 4.8 . The mean number of sonications was 6.8 ± 1.7 . Six months after treatment, CRST scales were 4.5 ± 5.6 and 4.2 ± 5.2 , respectively ($P < .0001$). Twenty patients had head tremor. We observed a significant improvement with HIFU (1.9 ± 0.7 to 0.7 ± 0.8 , $P < .0001$). Only 4 patients presented adverse effects at 6 months, all of them mild.

Conclusions: The clinical benefit after HIFU thalamotomy reaches an 80% reduction in tremor and has a low rate of adverse effects 6 months after the procedure. The target localisation method used allowed for fewer sonications.

© 2024 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los ultrasonidos focales de alta intensidad (HIFU) pueden manipularse y concentrarse en un área del organismo previamente seleccionada usando un transductor cóncavo. El objetivo en el caso del tejido cerebral es la consecución de una necrosis por termocoagulación, cuando se aumenta la temperatura lo suficiente. En julio del 2016, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el HIFU para el tratamiento unilateral del temblor refractario lesionando en el núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim). Su efectividad es comparable a la de la estimulación cerebral profunda (ECP) talámica en el hemicuerpo tratado, con una menor tasa de complicaciones graves derivadas del acto quirúrgico (complicaciones hemorrágicas) o de la implantación del material (infección o la rotura del electrodo o sus extensiones)¹. Por el contrario, al tratarse de un procedimiento lesional, algunos efectos adversos como las parestesias o la inestabilidad pueden mantenerse en el tiempo², mientras que la ECP permite la modulación de la estimulación para evitarlos.

El tálamo, y más concretamente el Vim, es una estructura clave en el circuito dentato-rubro-tálamo-cortical, hiperactivo en los pacientes con temblor³. La fisiopatología del temblor se basa en la actividad rítmica en este circuito y, aunque se desconoce el origen de esta oscilación, las descargas celulares que se registran en el Vim se relacionan estrechamente con el temblor⁴.

Existen en la actualidad 2 grandes interrogantes en el procedimiento con HIFU para el tratamiento del temblor. Por un lado, la identificación óptima de la diana, para lo que existen distintos abordajes, como las coordenadas stereotácticas directas o indirectas, métodos de visualización directa del núcleo o tractografía⁵. Por otro lado, la capacidad de predecir el volumen lesional necesario que optimice el beneficio clínico sobre el temblor y minimice los efectos adversos, y qué condiciones de tratamiento son necesarias para cada caso con el fin de lograr una lesión óptima⁶⁻⁹.

En el presente estudio, describimos los primeros resultados de la talamotomía por HIFU en el temblor refractario en un hospital público de España, así como un método de localización de la diana individualizado y basado en la segmentación anatómica automática.

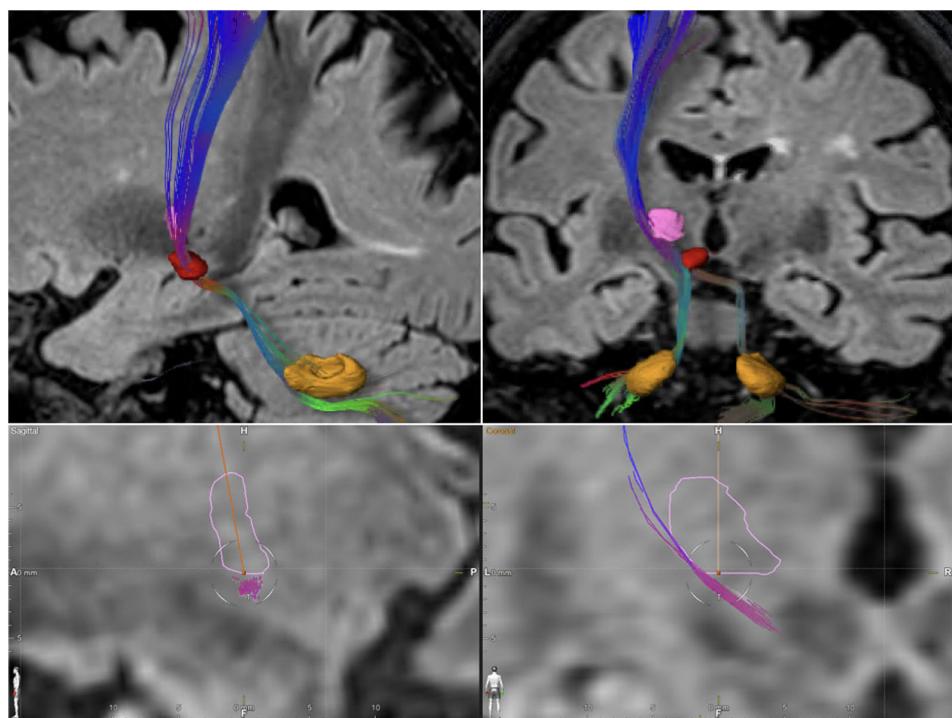


Figura 1 Modelo representativo de la aproximación realizada para la obtención de las coordenadas del área de tratamiento (se representa en amarillo el núcleo dentado, en rojo el núcleo rojo y en rosa el núcleo ventral intermedio del tálamo).

Pacientes y métodos

Todos los pacientes incluidos en este estudio se sometieron al mismo procedimiento. La segmentación del Vim se realizó sobre secuencias volumétricas de resonancia magnética mediante el software Brainlab® (Boston Scientific, Natick, MA, EE. UU.). Se determinó la diana del tratamiento como la confluencia de 2 planos en la superficie inferior del núcleo¹⁰, uno coronal oblicuo que pasa por el centro del núcleo y es paralelo a su eje mayor y otro sagital que pasa por el centro del núcleo (fig. 1), contralateral al hemicuerpo a tratar. El procedimiento se realizó en una resonancia magnética de 3 Tesla Signa Architect (General Electric Medical Systems. Waukesha, Wisconsin, Estados Unidos) y ExAblate 4000 MRgFUS (InSightec Inc., Haifa, Israel). Se observó el efecto clínico y la presencia de efectos adversos con una sonicación de verificación clínica (subterapéutica, idealmente entre 49° y 52°). En caso de que el efecto clínico fuese el deseado a juicio del neurólogo examinador, y libre de efectos adversos, se continuó llevando a cabo al menos 2 sonicaciones terapéuticas en el mismo punto anatómico ($\geq 55^\circ$, con límite en 60°⁸ con monitorización clínica y de termografía por imagen continua. Se estableció como límite para el tratamiento un *skull density ratio* (SDR) $\geq 0,35$, que se determinó en las semanas previas al tratamiento. Todos los pacientes se trajeron con 30 mg de domperidona al día durante los 3 días previos al procedimiento, con 8 mg de ondansetrón una hora antes del procedimiento y 4 mg adicionales antes del inicio de las sonicaciones.

Todos los pacientes tratados estaban diagnosticados de temblor esencial refractario, temblor secundario refrac-

tario o enfermedad de Parkinson tremórica. En los casos de temblor, este debía ser incapacitante y refractario al tratamiento farmacológico, unilateral o bilateral (no necesariamente asimétrico) y no debían padecer un deterioro cognitivo significativo o limitaciones sensoriales que limitasen su comprensión del procedimiento ni la colaboración durante el mismo, una coagulopatía activa (la antiagregación o anticoagulación no fue un criterio de exclusión) o una ataxia de línea media significativa. A los pacientes menores de 70 años y que cumplían criterios para la estimulación cerebral profunda, se les ofreció esta posibilidad. En el caso particular de la enfermedad de Parkinson, la conveniencia de la intervención de estimulación cerebral profunda se descartó por el equipo médico. Esto se hizo básicamente por la edad > 70 años, que el temblor fuese un síntoma incapacitante y predominante en un hemicuerpo mientras que los demás síntomas parkinsonianos se controlaban adecuadamente con medicación. La evaluación del temblor se realizó antes y a los 6 meses del tratamiento con HIFU con la Clinical Rating Scale for Tremor (CRST), mediante su puntuación total (con un máximo de 148 puntos), la puntuación del hemicuerpo tratado (CRST A + B, se constituye con la suma de la gravedad del temblor en reposo, postural y cinético, la escritura —solo en el caso de la mano dominante— y el trazo, con un máximo de 32 puntos)¹¹ y la puntuación de la discapacidad funcional atribuible al temblor (CRST C, con un máximo de 32 puntos). Se registraron las complicaciones inmediatas derivadas del tratamiento (en las primeras 24 h) y los efectos adversos identificados durante el primer mes y a los 6 meses del tratamiento. Se consideraron de intensidad leve aquellos efectos adversos que no condicionaron una

Tabla 1 Características basales de los pacientes

	N = 44
Edad (años)	70,5 ± 14,1
Sexo (hombres)	30 (68%)
Lado talamotomía	
Izquierda	43
Derecha	1
Diagnóstico	
Tremor esencial	40
Enfermedad de Parkinson	3
Tremor rubral	1
Duración de la enfermedad (años)	25,5 ± 15,1
CRST	57,7 ± 15,4

CRST: Clinical Rating Scale for Tremor.

merma significativa en la autonomía del paciente, fueron transitorios y no llegaron a ser objetivados en la exploración física en el seguimiento.

Los datos se expresan como porcentaje para las variables cualitativas y como media y desviación típica para las variables cuantitativas. Para determinar las diferencias estadísticas tras el tratamiento, se aplicó la prueba t de Student para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon con corrección de continuidad, en función de si la distribución de datos era normal o no determinada por la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

Resultados

Cuarenta y seis pacientes se sometieron a una talamotomía unilateral por HIFU en nuestro centro en el primer año de su disponibilidad en la sanidad pública de nuestro país, de marzo del 2021 a marzo del 2022. Se excluyó a 2 pacientes del análisis debido a que en un caso no se emplearon las coordenadas según el método descrito y en otro caso no se pudo lograr elevar la temperatura por encima del umbral deseado (SDR 0,36, y la presencia de calcificaciones cerebrales cercanas a la diana), por lo que esta paciente solo experimentó una mejoría parcial y transitoria del temblor. Las características clínicas basales, las coordenadas quirúrgicas seleccionadas y los parámetros de tratamiento empleados se recogen en las tablas 1-3.

La gravedad del temblor en el hemicuerpo tratado, medida por la CRST A + B, se redujo en un 80% (22,4 ± 5,9 a 4,5 ± 5,6, p < 0,0001) a los 6 meses del tratamiento con HIFU. La mejoría en la discapacidad funcional, evaluada por

Tabla 3 Parámetros medios del tratamiento

	N = 44
SDR	0,50 ± 0,07
Área craneal (cm ²)	340,1 ± 30,6
Número de elementos activos	934,9 ± 47,0
Número de sonicaciones	6,8 ± 1,7
Energía máxima (J)	16.855,8 ± 8.138,7
T. ^a máxima (°C)	57,3 ± 1,9

J: julios; T.^a: temperatura, SDR: skull density ratio.

la CRST C, fue paralela a la mejoría clínica y se redujo un 77% (18,3 ± 4,8 a 4,2 ± 5,2, p < 0,0001). En los 20 pacientes que presentaban temblor cefálico en la evaluación inicial, se observó una mejoría significativa de la variable temblor cefálico de la CRST (1,9 ± 0,7 a 0,7 ± 0,8, p < 0,0001). En este sentido, 15 pacientes experimentaron mejoría del temblor cefálico y 10 de ellos están asintomáticos. Del mismo modo, en los 13 pacientes que tenían temblor de la voz en la evaluación inicial, se observó una mejoría también significativa de la variable temblor de la voz de la CRST (1,9 ± 0,4 a 1,1 ± 0,9, p = 0,0012). Cuatro de los pacientes se mostraron asintomáticos. Finalmente, la puntuación total de la CRST se redujo en un 57% (57,7 ± 15,4 a 24,6 ± 15,8, p < 0,0001) a los 6 meses del tratamiento. Para más detalle ver tabla 4 y figura 2.

Diecinueve pacientes (43%) presentaron algún efecto adverso durante el procedimiento, en su mayoría cefalea o sensación vertiginosa, y generalmente de intensidad leve. Treinta y tres pacientes (75%) manifestaron algún efecto adverso durante el primer mes posterior al tratamiento con HIFU. La inestabilidad y la disartria fueron los más prevalentes (26 y 8 casos, respectivamente), pero solo en una pequeña proporción los pacientes los describieron de intensidad moderada o pudieron observarse en la exploración neurológica (5 y 2 casos, respectivamente). Los demás efectos adversos por frecuencia fueron debilidad o torpeza en el hemicuerpo tratado (3 casos, un paciente presentó una parálisis facial central durante las 72 h posteriores al tratamiento), dismetría (un caso), diplopía (un caso) e hipoestesia en la región craneal parietal (3 casos, en relación con la fijación del marco de stereotaxia). A los 6 meses del tratamiento con HIFU solo 4 pacientes (9%) refieren algún tipo de efecto adverso persistente, 2 casos con disartria muy leve, un caso con inestabilidad leve y un caso con hipoestesia en la región craneal parietal y sensación subjetiva de disminución de fuerza en el hemicuerpo tratado. Para más detalle, véase la tabla 5.

Tres pacientes se sometieron a un segundo tratamiento debido a que el temblor reapareció y, aunque en ningún caso

Tabla 2 Coordenadas iniciales establecidas por visualización directa del núcleo ventral intermedio del tálamo (Vim), en milímetros

Lateral a la línea AC-PC (plano X)	Anterior al punto PC (plano Y)	Superior a la línea AC-PC (plano Z)	Longitud AC-PC
14,4 ± 1,4	7,5 ± 1,0	1,0 ± 1,1	24,8 ± 1,4

AC: comisura anterior; PC: comisura posterior.

Tabla 4 Evolución del temblor a los 6 meses del tratamiento con HIFU

	Evaluación inicial	6 meses	p
Temblor lado tratado (0-12)	7,3 ± 2,4	1,0 ± 1,5	< 0,0001
Temblor cefálico ^a (0-4)	1,9 ± 0,7	0,7 ± 0,8	< 0,0001
Temblor de la voz ^b (0-4)	1,8 ± 0,4	1,1 ± 0,9	0,0012
CRST A + B (0-32)	22,4 ± 5,9	4,5 ± 5,6	< 0,0001
CRST C (0-32)	18,3 ± 4,8	4,2 ± 5,2	< 0,0001
CRST (0-148)	57,7 ± 15,4	24,6 ± 15,8	0,0001

CRST: Clinical Rating Scale for Tremor; Temblor lado tratado: temblor de reposo, postural y cinético.

^a 20 pacientes.

^b 13 pacientes.

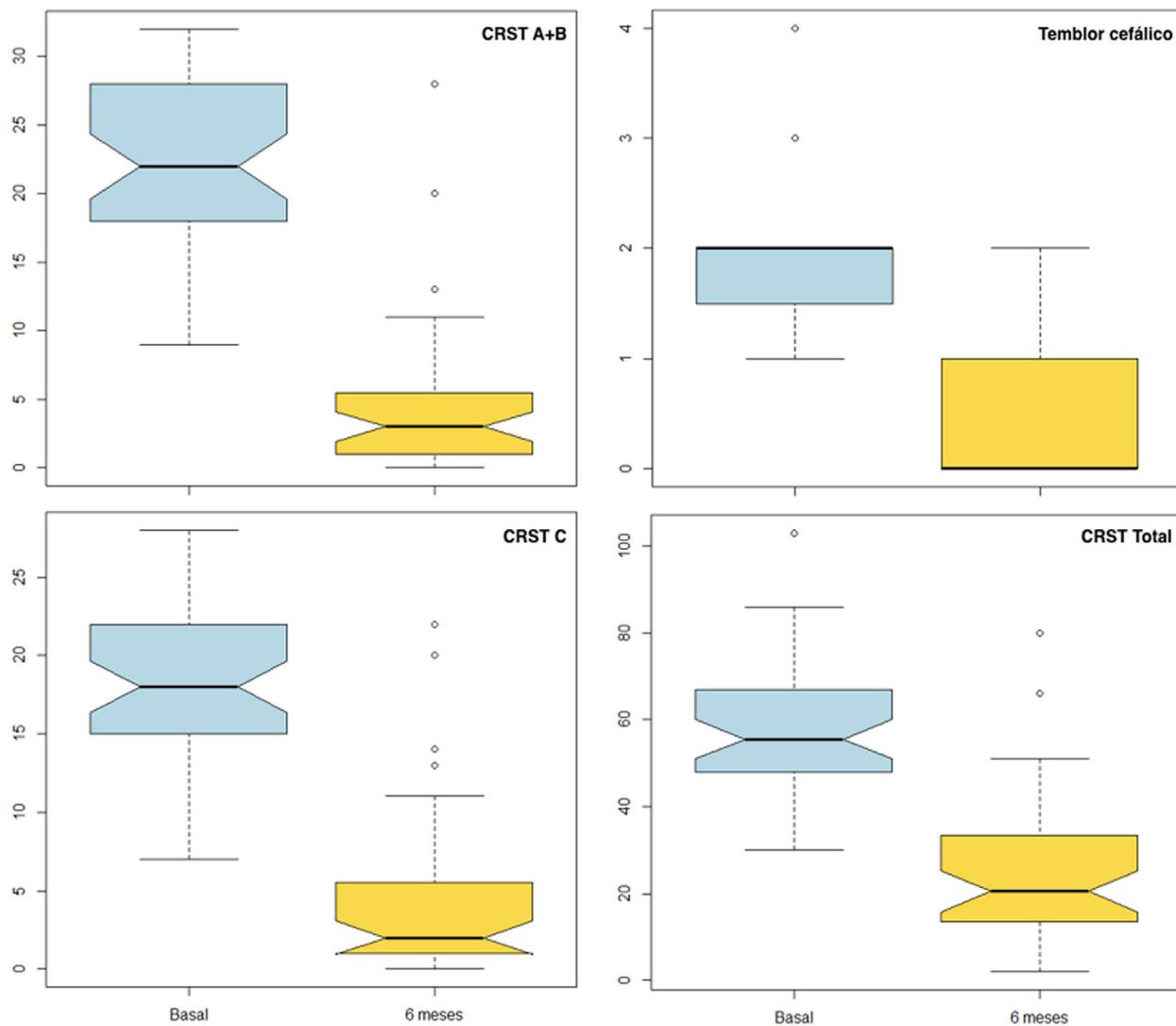


Figura 2 Evolución del temblor a los 6 meses del tratamiento con HIFU (Clinical Rating Scale for Tremor [CRST+]).

Tabla 5 Efectos adversos

Durante el procedimiento	N = 44
Cefalea	7 (16%)
Náuseas	3 (7%)
Vértigo	4 (9%)
Disartria	4 (9%)
Parestesias	3 (7%)
Tras el procedimiento	
	1 mes
Inestabilidad de la marcha	26 (59%) 5 (11%)
Disartria	8 (18%) 2 (5%)
Torpeza, debilidad	3 (7%) 1 (2%)
Diplopía	1 (2%)
Hipoestesia craneal parietal	3 (7%)
	6 meses

En negrita se presentan aquellos efectos adversos considerados de intensidad moderada u objetivables en el seguimiento.

lo hizo con la intensidad inicial, la mejoría no alcanzaba el 50% respecto a la evaluación inicial. El empeoramiento sucedió ya en las primeras semanas tras el tratamiento. Significativamente, estos pacientes fueron de los tratados inicialmente en orden cronológico (2.^o, 5.^o y 8.^o), lo que refleja que existe una curva de aprendizaje inherente a cualquier técnica en desarrollo.

Discusión

La mejoría del temblor en nuestro estudio alcanza el 80% en el hemicuerpo tratado y es similar a la observada en los estudios más recientes publicados (80%^{8,9}, 71%¹² y 84%¹³). En los primeros estudios realizados la mejoría del temblor se sitúa en torno al 40-55%^{2,14,15} y en un metaanálisis realizado en 2018 la mejoría media es del 62%¹⁶. Pese a que es esperable un leve empeoramiento del temblor con la evolución, un buen número de pacientes muestran una gran estabilidad en la respuesta del temblor tras 6 meses de evolución^{12,13}. Hemos observado cómo el temblor cefálico y el temblor de la voz mejoran e incluso pueden llegar a ceder por completo en un porcentaje significativo de los pacientes. Hasta dónde llega nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que refleja este resultado con la talamotomía unilateral con HIFU. Previamente, varios estudios demostraron cómo el temblor de segmentos axiales mejora ya con la ECP talámica unilateral¹⁷, lo que sin duda está en sintonía con nuestra observación. Aun así, la presencia de temblor cefálico o de la voz predominante no debe considerarse actualmente como un criterio de selección para la talamotomía unilateral.

Nuestro método de localización directa de las coordenadas es individualizado y se basa en la segmentación anatómica automática y el aprendizaje realizado. De los 44 pacientes tratados solo en 13 de ellos se realizó un reposicionamiento de las coordenadas iniciales, debido a un efecto clínico deficiente tras la sonicación de verificación clínica. En la mayoría de estos casos mencionados, las coordenadas se corrigieron un milímetro en sentido posterior o inferior, siguiendo la propia anatomía del núcleo y el tracto. El número medio de sonicaciones en nuestro estudio fue muy bajo (6,8, en las que se incluyen necesaria-

mente 2 sonicaciones de alineamiento del punto térmico y una sonicación de verificación clínica) en comparación con las reflejadas en otros estudios en los que se emplean coordenadas estereotácticas fijas^{8,12,13}. Para un resultado óptimo, existe la convicción de realizar lo denominado como *high-temperature effective sonications*¹⁸, o dicho de otro modo, realizar una lesión efectiva en el punto de máxima supresión del temblor sin la necesidad de movimientos adicionales que pueden enmascarar el beneficio clínico por la aparición de edema⁶, además de reducir la predictibilidad de la energía necesaria para las sucesivas sonicaciones¹⁹. En este sentido, lesiones más grandes no necesariamente se relacionan con un mayor grado de reducción del temblor, pero sí con una mayor tasa de efectos adversos^{7,8}. Y es que una localización no suficientemente precisa de la diana puede requerir de un volumen lesionar mayor, por lo que la correcta planificación de las coordenadas parece el factor más decisivo en el resultado. Nuestro método permite la corrección de las coordenadas no basada únicamente en la aparición de efectos adversos (como ocurre en el caso del lemnisco medial). De hecho, solo 3 pacientes experimentaron parestesias transitorias durante el procedimiento y ningún paciente las refirió en los días posteriores al tratamiento con HIFU. En el eje anteroposterior, nuestro punto medio se sitúa en 7,5 mm anterior a la comisura posterior (PC), esto es un 30% de la longitud de la línea ACPC, contrario al 25% empleado de modo habitual con las coordenadas estereotácticas fijas, lo que significa una posición más anterior y por tanto más alejada del lemnisco medial.

Los efectos secundarios son frecuentes tras la realización del tratamiento con HIFU, pero son en su mayoría leves y transitorios^{7,8,13}, como ocurre en nuestra serie. Hemos observado la inestabilidad, muchas veces incluso subjetiva y la disartria como efectos adversos más frecuentes. En buena parte de los pacientes han coexistido. Ambas se han relacionado con el desplazamiento de la lesión en un sentido inferior hacia el tracto cerebelo-talámico^{7,8}, lo que justifica su aparición en nuestra serie y su carácter transitorio, al buscar lesionar el borde inferior del núcleo el edema se extiende en parte hacia el tracto cerebelo-talámico. Tal como se ha mencionado, ningún paciente ha presentado trastorno sensitivo desde el día posterior al tratamiento. A los 6 meses del tratamiento, únicamente 4 pacientes refie-

ren algún tipo de efecto adverso relacionable y su intensidad es, en todos los casos, leve.

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones. El tiempo de seguimiento es corto, de tan solo 6 meses. No se ha realizado un análisis sistemático del volumen de lesión, fundamentalmente dadas las dificultades en la sanidad pública para realizar resonancias magnéticas de control. Se han incluido en el análisis 3 casos de enfermedad de Parkinson tremórica y un caso de temblor sintomático, idealmente estos casos deberían ser analizados por separado debido a que es esperable un porcentaje de mejoría más limitado²⁰.

Ética

El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de Santiago (código de identificación del proyecto 2022/181).

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurg.* 2019;126:e144–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.281>.
2. Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, Ghanouni P, Kim YG, Lee W, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med.* 2016;375:730–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1600159>.
3. Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor. *N Engl J Med.* 2018;378:1802–10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1707928>.
4. Hua SE, Lenz FA. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol.* 2005;93:117–27, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00527.2004>.
5. Parras O, Domínguez P, Tomás-Biosca A, Guridi J. The role of tractography in the localization of the Vim nucleus of the thalamus and the dentato-rubro-thalamic tract for the treatment of tremor. *Neurologia (Engl Ed).* 2020;6:S0213–4853, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.09.006>, 30131–8.
6. Harary M, Essayed WI, Valdes PA, McDannold N, Cosgrove GR. Volumetric analysis of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy lesions. *Neurosurg Focus.* 2018;44:E6, <http://dx.doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17587>.
7. Boutet A, Ranjan M, Zhong J, Germann J, Xu D, Schwartz ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain.* 2018;141:3405–14, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awy278>.
8. Segar DJ, Lak AM, Lee S, Harary M, Chavakula V, Lauro P, et al. Lesion location and lesion creation affect outcomes after focused ultrasound thalamotomy. *Brain.* 2021;144:3089–100, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awab176>.
9. Fukutome K, Kuga Y, Ohnishi H, Hirabayashi H, Nakase H. What factors impact the clinical outcome of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor? *J Neurosurg.* 2020;134:1618–23, <http://dx.doi.org/10.3171/2020.2.JNS192814>.
10. Su JH, Choi EY, Tourdias T, Saranathan M, Halpern CH, Henderson JM, et al. Improved Vim targeting for focused ultrasound ablation treatment of essential tremor: A probabilistic and patient-specific approach. *Hum Brain Mapp.* 2020;41:4769–88, <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.25157>.
11. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J, TRS study group. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22:833–8, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21412>.
12. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord.* 2019;34:727–34, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.27637>.
13. Sinai A, Nassar M, Eran A, Constantinescu M, Zaaron M, Sprecher E, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: A 5-year single-center experience. *J Neurosurg.* 2019;133:417–24, <http://dx.doi.org/10.3171/2019.3.JNS19466>.
14. Chang JW, Park CK, Lipsman N, Schwartz ML, Ghanouni P, Henderson JM, et al. A prospective trial of magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Results at the 2-year follow-up. *Ann Neurol.* 2018;83:107–14, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25126>.
15. Meng Y, Solomon B, Boutet A, Llinas M, Scantlebury N, Huang Y, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study. *Mov Disord.* 2018;33:1647–50, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.99>.
16. 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. *Neurosurg Focus.* 2018;44:E4, <http://dx.doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17628>.
17. Mitchell KT, Larson P, Starr PA, Okun MS, Wharen RE Jr, Uitti RJ, et al. Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;60:126–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.09.004>.
18. Martínez-Fernández R, Matarazzo M, Máñez-Miró JU, Obeso JA. The role of focused ultrasound in the management of movement disorders: Insights after 5 years of experience. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8:681–7, <http://dx.doi.org/10.1002/mdc3.13223>.
19. Bond AE, Elias WJ. Predicting lesion size during focused ultrasound thalamotomy: A review of 63 lesions over 3 clinical trials. *Neurosurg Focus.* 2018;44:E5, <http://dx.doi.org/10.3171/2017.11.FOCUS17623>.
20. Bond AE, Shah BB, Huss DS, Dallapiazza RF, Warren A, Harrison MB, et al. Safety and efficacy of focused ultrasound thalamotomy for patients with medication-refractory, tremor-dominant parkinson disease: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2017;74:1412–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3098>.