



IRCCS *in* **ME**

Bollettino Scientifico

dell'IRCCS Centro Neurolesi Bonino Pulejo

**APPLICAZIONI CLINICHE
IN AMBITO NEUROLOGICO DELLA MRgFUS
(Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound)**

Volume 3 Numero 2 Giugno 2026

SOMMARIO/SUMMARY

- 4 **Editoriale**
Editorial
- 7 **Applicazioni cliniche della MRgFUS**
Clinical Applicaitons of MRgFUS
- 11 **Seminario Scientifico**
Scientific Seminar
- 25 **MRg-FUS, aspetti tecnici, esperienza clinica e prospettive:**
il punto di vista del neuroradiologo
MRg-FUS: Technical Aspects, Clinical Experience, and Outlook:
A Neuroradiologist's Perspective

LEGALE RAPPRESENTANTE

Dott. Maurizio Letterio Lanza

DIRETTORE SCIENTIFICO e RESPONSABILE ISTITUZIONALE

Prof. Angelo Quartarone

REFERENTE AREA COMUNICAZIONE SCIENTIFICA

Antonio Vadalà - Collaboratore Professionale Ricerca Sanitaria

COMITATO SCIENTIFICO

Dott. Rocco Salvatore Calabrò - Dott.ssa Silvia Marino

IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo"
Strada Statale 113 - C.da Casazza - 98124 Messina (ME)



CHI SIAMO

IRCCSinME è il primo bollettino di informazione e divulgazione scientifica dell'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" che si propone di valorizzare e accrescere la massa critica di conoscenze, stimolando l'interesse e l'attenzione dei pazienti sulla ricerca scientifica. IRCCSinME vuole essere un canale di comunicazione anche per gli operatori sanitari, orientati a promuovere e proteggere la salute in base alle evidenze scientifiche disponibili. IRCCSinME invita i ricercatori e il personale sanitario a raccontare il proprio lavoro facendo della comunicazione/divulgazione uno strumento essenziale per la conoscenza e per diffondere la consapevolezza del valore del pensiero scientifico medico e della ricerca scientifica nel miglioramento degli standard sanitari. Questi i principali obiettivi: creazione di uno spazio dedicato ai lavori di ricercatori e operatori dell'IRCCS, promozione dei nuovi approcci tecnologici e terapeutici anche in forza all'Istituto, divulgazione del pensiero scientifico ai pazienti.

ABOUT US

IRCCSinME is the first scientific information and dissemination bulletin of IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" that aims to enhance and increase the critical mass of knowledge, stimulating patients' interest and attention on scientific research. IRCCSinME also aims to be a channel of communication for health professionals, oriented to promote and protect health based on available scientific evidence. IRCCSinME invites researchers and healthcare personnel to tell about their work by making communication/dissemination an essential tool for knowledge and spreading awareness of the value of medical scientific thinking and scientific research in improving healthcare standards. These are the main objectives: creation of a space dedicated to the work of IRCCS researchers and practitioners, promotion of new technological and therapeutic approaches also in force at the Institute, and dissemination of scientific thinking to patients.

Legge 16 luglio 2012, n. 103 di conversione del Decreto Legge 18 maggio 2012, n. 63. "Disposizioni urgenti in materia di riordino dei contributi alle imprese editrici, nonché di vendita della stampa quotidiana e periodica e di pubblicità istituzionale"

Art. 3 bis. Semplificazioni per periodici web di piccole dimensioni

1. Le testate periodiche realizzate unicamente su supporto informatico e diffuse unicamente per via telematica ovvero on line, i cui editori non abbiano fatto domanda di provvidenze, contributi o agevolazioni pubbliche e che conseguano ricavi annui da attività editoriale non superiori a 100.000 euro, non sono soggette agli obblighi stabiliti dall'articolo 5 della legge 8 febbraio 1948, n. 47, dell'articolo 1 della legge 5 agosto 1981, n. 416, e successive modificazioni, e dall'articolo 16 della legge 7 marzo 2001, n. 62, e ad esse non si applicano le disposizioni di cui alla delibera dell'Autorità per le garanzie nelle comunicazioni n. 666/08/CONS del 26 novembre 2008, e successive modificazioni.

2. Ai fini del comma 1 per ricavi annui da attività editoriale si intendono i ricavi derivanti da abbonamenti e vendita in qualsiasi forma, ivi compresa l'offerta di singoli contenuti a pagamento, da pubblicità e sponsorizzazioni, da contratti e convenzioni con soggetti pubblici e privati.

**Prof. Angelo Quartarone***Direttore Scientifico - Scientific Director**IRCCS “Bonino Pulejo”***EDITORIALE****Chirurgia ad ultrasuoni focalizzati guidata da risonanza magnetica: dalla ricerca alla pratica clinica**

Negli ultimi anni, la chirurgia ad ultrasuoni focalizzati guidata da risonanza magnetica (MRgFUS) ha conosciuto una trasformazione sostanziale, passando da procedura sperimentale a opzione terapeutica riconosciuta, in grado di affrontare in modo non invasivo condizioni neurologiche altrimenti di complessa gestione. L'approvazione da parte della FDA e dell'EMA per il trattamento del tremore essenziale farmacoresistente ha sancito l'ingresso definitivo di questa tecnologia nella pratica clinica neurologica, sollevando al contempo questioni scientifiche e assistenziali che richiedono un esame critico approfondito.

La MRgFUS si fonda sulla convergenza di fasci ultrasonici ad alta energia in un punto focale di dimensioni millimetriche all'interno del parenchima cerebrale, sotto monitoraggio termometrico in tempo reale mediante risonanza magnetica. Nel trattamento del tremore, la neuroablazione viene generalmente realizzata a livello del nucleo ventrale intermedio del talamo (VIM), senza ri-

EDITORIAL**Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): from research to clinical practice**

In recent years, magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) has undergone a profound transformation, evolving from an experimental technique into a recognised therapeutic option capable of treating neurological conditions that are otherwise difficult to manage non-invasively. Approval by both the FDA and the EMA for drug-resistant essential tremor has marked the definitive entry of this technology into neurological clinical practice, while simultaneously raising scientific and clinical questions that warrant careful critical consideration.

MRgFUS is based on the convergence of high-energy ultrasound beams at a millimetric focal point within the brain parenchyma, under real-time thermometric guidance provided by magnetic resonance imaging. In the treatment of tremor, neuroablation is typically performed at the level of the ventral intermediate nucleus of the thalamus (VIM), without the



correre a incisioni o impianti e senza le complicanze infettive o correlate all'hardware che possono accompagnare la stimolazione cerebrale profonda (DBS). In particolare, nei pazienti anziani o fragili, tale approccio si traduce in un profilo di sicurezza più favorevole e in un recupero clinico più rapido.

Oltre al tremore essenziale, la MRgFUS ha trovato applicazione anche nel tremore associato alla malattia di Parkinson, mediante procedure di talamotomia o pallidotomia focale unilaterali. Nelle casistiche di maggiore ampiezza, i risultati documentano un miglioramento dei punteggi motori mantenuto fino a 12–24 mesi. Attualmente, la talamotomia unilaterale rappresenta lo standard procedurale di riferimento, mentre il trattamento bilaterale, eseguito in sessioni separate, è ancora oggetto di indagine al fine di definirne il profilo di sicurezza e il potenziale impatto cognitivo nel lungo termine. Un'ulteriore indicazione approvata dall'EMA riguarda il trattamento del dolore neuropatico refrattario alla terapia farmacologica.

In questo contesto, la talamotomia del nucleo centrale laterale (CL) ha evidenziato, in serie selezionate di pazienti, una riduzione significativa dell'intensità del dolore e dell'allodinia, con benefici persistenti nel tempo e comparabili a quelli riportati con la DBS talamica, ma con il rilevante vantaggio della non invasività. Il nostro centro di Messina dispone attualmente della più ampia casistica italiana trattata, con risultati pre-

need for incisions or implants and without the infectious or hardware-related complications that may accompany deep brain stimulation (DBS). Particularly in elderly or frail patients, this approach offers a more favourable safety profile and a more rapid clinical recovery.

Beyond essential tremor, MRgFUS has also been applied to tremor associated with Parkinson's disease through unilateral thalamotomy or focal pallidotomy. In the largest reported series, outcomes have shown sustained improvement in motor scores over 12–24 months. At present, unilateral thalamotomy remains the procedural gold standard, whereas bilateral treatment, performed in separate sessions, is still under investigation in order to define its safety profile and potential long-term cognitive effects. A further indication approved by the EMA is the treatment of neuropathic pain refractory to pharmacological therapy.

In this setting, thalamotomy targeting the central lateral nucleus (CL) has shown, in selected patient series, a significant reduction in pain intensity and allodynia, with sustained benefits over time comparable to those reported with thalamic DBS, while retaining the major advantage of non-invasiveness. Our centre in Messina currently represents the largest treated Italian series, with particularly encouraging preliminary results.

Emerging applications are further broadening the scope of this technology. In



liminari di particolare interesse.

Le applicazioni emergenti ampliano ulteriormente le prospettive di questa tecnologia. In ambito neuro-oncologico, la MRgFUS a bassa intensità, combinata con microbolle e impiegata a potenza sub-terapeutica, consente un'apertura reversibile e focale della barriera ematoencefalica (BBB). Tale approccio potrebbe favorire la somministrazione di farmaci, anticorpi e vettori genici che, in condizioni ordinarie, non raggiungono il parenchima cerebrale. I trial di fase I/II attualmente in corso nel glioblastoma multiforme, nelle metastasi cerebrali e nelle patologie da accumulo proteico, quali la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson, suggeriscono l'esistenza di una concreta finestra terapeutica in studi futuri controllati. Rimane tuttavia necessaria la raccolta di dati più robusti per standardizzare i protocolli di apertura e definire con maggiore precisione il profilo degli eventuali effetti avversi locali. La sfida dei prossimi anni non sarà esclusivamente di natura tecnica, ma anche organizzativa e culturale: integrare la MRgFUS nei percorsi diagnostico-terapeutici in maniera equa, fondata sulle evidenze (medicina di precisione) e capace di rispondere alla crescente domanda di trattamenti non invasivi da parte di una popolazione neurologica sempre più anziana, fragile e gravata da comorbidità multiple.

neuro-oncology, low-intensity MRgFUS combined with microbubbles and delivered at sub-therapeutic power enables reversible, focal opening of the blood-brain barrier (BBB). This strategy may facilitate the delivery of drugs, antibodies, and gene vectors that would otherwise be unable to reach the brain parenchyma. Ongoing phase I/II trials in glioblastoma multiforme, brain metastases, and protein-aggregation disorders such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease suggest the existence of a genuine therapeutic window, although more robust evidence is still required to standardise opening protocols and to define more precisely the profile of potential local adverse effects. The challenge in the coming years will be not only technical, but also organisational and cultural: to integrate MRgFUS into diagnostic and therapeutic pathways in an equitable, evidence-based manner consistent with the principles of precision medicine, while responding to the growing demand for non-invasive treatments in an increasingly elderly, frail neurological population burdened by multiple comorbidities.



Silvia Marino, Chiara Sorbera, Giuseppe Di Lorenzo

*Dirigenti Medici Neurologi
Ricercatori - Researchers
IRCCS "Bonino Pulejo"*



Applicazioni cliniche della MRgFUS

La talamotomia mediante ultrasuoni focalizzati sotto guida di risonanza magnetica (MRgFUS) è una metodica che si basa sull'impiego di ultrasuoni generati da una moltitudine di sorgenti e focalizzati ad alta frequenza sul target prestabilito tramite un trasduttore curvo posto attorno al cranio del paziente.

L'effetto che ne deriva è un surriscaldamento del tessuto cerebrale, in grado di indurre un'ablazione termica focale e di generare lesioni millimetriche.

Metodiche di neuroimaging, come TAC e risonanza magnetica ad alto campo, consentono di definire il target, pianificare il trattamento, calibrare la quantità di energia erogata e misurare la temperatura raggiunta nel tessuto cerebrale.

Durante tutta la procedura il paziente è sveglio e la sua collaborazione è fondamentale per identificare il target migliore per il controllo dei sintomi.

La talamotomia-MRgFUS unilaterale del nucleo ventrale intermedio (Vim) ha trovato ampia applicazione nei pazienti con tremore essenziale (TE) e Malattia di Parkinson (MP) con marcata componente tremorigena, non adeguatamente controllata dalla terapia farmacologica. In

Clinical Applicaitons of MRgFUS

Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) thalamotomy is a technique that harnesses ultrasound waves generated by multiple transducer elements, converging at high frequency on a predetermined intracranial target via a helmet-shaped transducer placed around the patient's skull. The resulting focal thermal energy produces millimetric ablative lesions within brain tissue with exceptional spatial precision. Neuroimaging modalities — including CT and high-field MRI — are integral to every phase of the procedure: target definition, treatment planning, real-time calibration of delivered energy, and continuous thermometric monitoring of the tissue response. Throughout the procedure the patient remains fully awake, and their active cooperation is essential for optimizing target localization and ensuring effective symptom control. Unilateral MRgFUS thalamotomy of the ventral intermediate nucleus (VIM) has become an established treatment for patients with essential tremor (ET) and severely tremor-dominant Parkinson's disease (PD) who do not respond ade-



questi pazienti, la MRgFUS del Vim rappresenta una metodica sicura, altamente efficace e consolidata nella pratica clinica. Nuovi target cerebrali, come il nucleo subtalamico e il globo pallido, hanno invece aperto ulteriori indicazioni per il trattamento di altri sintomi della MP, come rigidità e bradicinesia.

La talamotomia-MRgFUS bilaterale della porzione centrolaterale del talamo trova invece impiego nel trattamento del dolore neuropatico farmaco-resistente.

La selezione clinica, così come la presa in carico dei pazienti candidabili al trattamento con MRgFUS, è fondamentale per la buona riuscita del trattamento.

Presso il nostro IRCCS sono stati trattati, ad oggi, oltre 150 pazienti, con buoni risultati, grazie anche all'ottimo lavoro di team necessario per questa tipologia di trattamento (neurologi esperti in disordini del movimento, terapisti del dolore, neuroradiologi, neurochirurghi, tecnici di radiologia, infermieri, psicologi, tecnici di neurofisiopatologia).

I pazienti affetti da TE e MP hanno mostrato un significativo miglioramento clinico, con notevole impatto sulla qualità di vita e, spesso, anche una riduzione dell'intake farmacologico.

Molti dei nostri pazienti sono già in lista per eseguire il trattamento del secondo lato affetto.

Per quanto riguarda il dolore neuropatico, al momento il nostro è l'unico IRCCS che esegue questo tipo di trattamento. Degli 8 pazienti trattati (nevralgie trigeminali idiopatiche, secondarie o failed back sur-

quately to pharmacological therapy. In this population, VIM MRgFUS offers a safe, highly effective, and well-validated therapeutic option. More recently, novel targets — including the subthalamic nucleus and globus pallidus internus — have expanded the indications to other cardinal features of PD, such as rigidity and bradykinesia. Bilateral thalamotomy targeting the centrolateral thalamic nucleus is employed in the management of drug-resistant neuropathic pain. Rigorous patient selection and comprehensive perioperative management are critical determinants of treatment success. To date, more than 150 patients have been treated at our IRCCS with consistently favourable outcomes, reflecting the coordinated expertise of a dedicated multidisciplinary team comprising movement disorder neurologists, pain specialists, neuroradiologists, neurosurgeons, radiologic technologists, nurses, psychologists, and neurophysiology technicians. Patients with ET and PD have achieved significant clinical improvement, with measurable gains in quality of life and, in many cases, a meaningful reduction in medication burden. A substantial number of patients are currently awaiting treatment of the contralateral side. In the field of neuropathic pain, our Centre is currently the only institution in Italy performing this procedure. Of eight patients treated — encompassing idiopathic and secondary trigeminal neuralgia



gery syndrome), oltre l'80% ha riportato un significativo miglioramento clinico della sintomatologia dolorosa, con notevole riduzione della terapia assunta e miglioramento globale della qualità di vita. Relativamente ai Disordini del Movimento, abbiamo effettuato studi di neuroplasticità che hanno evidenziato una riorganizzazione corticale nelle aree motorie e supplementari, sia nei pazienti affetti da TE sia in quelli con MP; tale riorganizzazione correla bene con il miglioramento clinico ottenuto e misurato attraverso scale cliniche standardizzate (1).

Anche il trattamento con MRgFUS nel dolore neuropatico ha mostrato una significativa correlazione tra la riorganizzazione corticale della Default Mode Network e l'outcome clinico (2).

Come Ente di Ricerca, siamo coinvolti anche in studi multicentrici che prevedono l'utilizzo degli ultrasuoni focalizzati nel trattamento delle distonie focali (3; PNRR-MCNT2-2023-12378417) e come neuromodulazione nei disordini della coscienza, come stati vegetativi e stati di minima coscienza (PNRR-MAD-2022-12375863).

Nuove prospettive di utilizzo di questa metodica, anche attraverso l'impiego degli ultrasuoni come strumento per "veicolare" farmaci attraverso la barriera emato-encefalica, sono rivolte al trattamento dell'epilessia, dei disturbi neuropsichiatrici, delle patologie neuro-oncologiche e delle demenze.

as well as failed back surgery syndrome — more than 80% achieved significant pain reduction, decreased analgesic requirements, and overall improvement in quality of life. Our research activity has extended beyond clinical outcomes. Neuroplasticity studies in patients with ET and PD have demonstrated cortical reorganization within primary motor and supplementary motor areas following MRgFUS, correlating robustly with clinical improvement as measured by validated standardized scales (1). In the neuropathic pain cohort, treatment response has been significantly associated with reorganization of the Default Mode Network (2). As a Research Institution, we are actively participating in multicenter studies investigating MRgFUS for focal dystonia (3; PNRR-MCNT2-2023-12375878) and exploring neuromodulatory applications in disorders of consciousness, including vegetative and minimally conscious states (PNRR-MAD-2022-12375863). Looking ahead, emerging applications — most notably the use of low-intensity focused ultrasound combined with microbubbles to transiently open the blood-brain barrier — hold considerable promise for the targeted delivery of pharmacological agents, gene therapies, and immunotherapies in epilepsy, dementia, neuropsychiatric disorders, and neuro-oncological disease.



REFERENZE/REFERENCES

1. Changes in cerebral cortex activity during a simple motor task after MRgFUS treatment in patients affected by essential tremor and Parkinson's disease: a pilot study using functional NIRS. Gurgone S, De Salvo S, Bonanno L, Muscarà N, Acri G, Caridi F, Paladini G, Borzelli D, Brigandì A, La Torre D, Sorbera C, Anfuso C, Di Lorenzo G, Venuti V, d'Avella A, Marino S. *Phys Med Biol*. 2024 Jan 11;69(2).

2. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound for neuropathic pain treatment. Marino S, Le Cause M, De Salvo S, Cardia L, Corallo F, Anfuso C, Di Lorenzo G, Morabito R, Cammaroto S, Smorto C, Militi A, Sorbera C, Brigandì A, Maugeri R, Lavano A, Quartarone A, La Torre D. *Expert Rev Med Devices*. 2025 May;22(5):455-465.

3. Clinical efficacy of neuromodulation in isolated dystonia: A systematic review of motor function improvement. Carta D, Lo Buono V, Culicetto L, Bertino S, Terranova C, Formica C, Quartarone A, Marino S. *Neurol Sci*. 2026 Apr 7;47(5):405



**Arianna Braccia, MD* and Roberto Eleopra, MD, FP*°**** Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano**° Università degli Studi La Statale, Milano***Ultrasuoni focalizzati guidati dalla risonanza magnetica (MRgFUS) e DISTONIA****Magnetic-Resonance guided Focused Ultrasound (MRgFUS) e DISTONIA****SEMINARIO SCIENTIFICO**

La distonia rappresenta una delle condizioni più articolate e sfidanti nell'ambito dei disturbi del movimento, sia per la varietà delle sue manifestazioni cliniche che per la complessità dei meccanismi fisiopatologici sottostanti. L'inquadramento di questa patologia si è progressivamente spostato da una visione centrata sull'alterato funzionamento di singoli nuclei neuronali, in particolare appartenenti ai gangli della base, a una concezione più ampia di "disfunzione di rete", nella quale sono coinvolte in modo dinamico e interdipendente varie strutture, tra cui gangli della base, talamo, cervelletto e corteccia motoria e somatosensoriale.

In condizioni fisiologiche, il circuito pallido-talamo-corticale svolge un ruolo fondamentale nella selezione e nell'inibizione dei programmi motori. Il globus pallidus internus (GPi), nucleo di output dei gangli della base, esercita un controllo inibitorio tonico sul talamo attraverso proiezioni GABAergiche dirette soprattutto ai nuclei ventro-orali anteriori e posteriori (VoA e VoP). Questi rappresentano un nodo cruciale verso la corteccia premotoria e supplementare, contribuendo alla pianificazione e alla selettività del movimento¹.

L'organizzazione delle proiezioni pallidali è altamente specifica: il GPi modula selettivamente diversi gruppi neuronali talamici, per-

SCIENTIFIC SEMINAR

Dystonia represents one of the most complex and challenging conditions within the spectrum of movement disorders, owing both to the heterogeneity of its clinical manifestations and to the intricacy of its underlying pathophysiological mechanisms.

The conceptual framework of this disorder has progressively shifted from a model centred on dysfunction of individual neuronal nuclei-particularly within the basal ganglia-to a broader view of a "network disorder," in which multiple structures, including the basal ganglia, thalamus, cerebellum, and motor and somatosensory cortices, interact dynamically and interdependently.

Under physiological conditions, the pallido-thalamo-cortical circuit plays a fundamental role in the selection and inhibition of motor programs. The globus pallidus internus (GPi), the principal output nucleus of the basal ganglia, exerts tonic inhibitory control over the thalamus via GABAergic projections, primarily targeting the ventro-oral anterior and posterior nuclei (VoA and VoP). These nuclei represent a critical relay toward the premotor and supplementary motor cortices, contributing to motor planning and selectivity¹.



mettendo di facilitare un programma motorio appropriato e sopprimendo al contempo quelli concorrenti. Questo meccanismo di inibizione selettiva consente una attivazione corticale precisa e coerente con il contesto motorio.

Nella distonia, vi sono evidenze che tale equilibrio venga meno: l'attività pallidale sembra perdere la propria fine regolazione e le proiezioni verso i nuclei ventro-orali diventano così meno selettive; ne deriva una disinibizione talamica più diffusa, con attivazione simultanea o inappropriata di diversi programmi motori. I nuclei talamici trasmettono così segnali disorganizzati alla corteccia, favorendo la comparsa di co-contrazioni, movimenti involontari e posture anomale.

Il ruolo centrale del GPi nel controllo dell'output dei gangli della base si riflette nella pratica clinica: esso ha rappresentato storicamente uno dei principali target della neurochirurgia funzionale nella distonia, sia nelle procedure ablative di radiofrequenza e gamma-knife che, più recentemente, nella stimolazione cerebrale profonda (DBS), dove costituisce tuttora il riferimento terapeutico nelle forme generalizzate e segmentarie².

Un ulteriore elemento riguarda il ruolo integrativo dei nuclei ventro-orali del talamo, che ricevono e combinano informazioni, oltre che dal GPi, anche da cervelletto e sistemi sensoriali. Nella distonia, la disfunzione delle proiezioni pallidali al talamo si associa a un'alterata integrazione sensori-motoria, che contribuisce alla propagazione dell'attività patologica all'interno del network³. Questo spiega perché anche intervenire a livello talamico, in particolare sui nuclei ventro-orali, possa permettere di modulare un nodo critico del circuito distonico e ristabilire una maggiore selettività dell'attività motoria.

Alcune forme di distonia, soprattutto quelle focali, possono essere adeguatamente controllate con terapia farmacologica o iniezio-

The organization of pallidal projections is highly specific: the GPi selectively modulates distinct thalamic neuronal populations, thereby facilitating an appropriate motor program while simultaneously suppressing competing ones. This mechanism of selective inhibition enables precise cortical activation that is coherent with the motor context.

In dystonia, evidence suggests that this balance is disrupted: pallidal activity appears to lose its fine-tuned regulation, and projections to the ventro-oral nuclei become less selective. This results in more widespread thalamic disinhibition, leading to the simultaneous or inappropriate activation of multiple motor programs. Consequently, thalamic nuclei transmit disorganized signals to the cortex, promoting co-contractions, involuntary movements, and abnormal postures.

The central role of the GPi in controlling basal ganglia output is reflected in clinical practice: it has historically been one of the primary targets in functional neurosurgery for dystonia, both in ablative procedures such as radiofrequency and gamma knife lesioning and, more recently, in deep brain stimulation (DBS), where it remains the reference therapeutic target in generalized and segmental forms².

An additional aspect concerns the integrative role of the ventro-oral thalamic nuclei, which receive and combine information not only from the GPi but also from the cerebellum and sensory systems. In dystonia, dysfunction of pallidal projections to the thalamus is associated with impaired sensorimotor integration, contributing to the propagation of pathological activity within the network³. This explains why thalamic interventions-particularly targeting the ventro-oral nuclei-can modulate a critical node of the dystonic circuit and re-



ni periodiche di tossina botulinica. La neurochirurgia funzionale ha assunto un ruolo sempre più rilevante nei pazienti refrattari ai trattamenti convenzionali, soprattutto nelle distonie segmentarie e generalizzate².

Nonostante i noti vantaggi della DBS del GPi, che mostra evidenze consolidate di efficacia a lungo termine e consente la possibilità di regolazione nel tempo, questo intervento presenta alcuni limiti: si tratta di una di una procedura chirurgica che implica la presenza di un hardware impiantato, con conseguenti possibili rischi di complicanze infettive o meccaniche e la necessità di un follow-up di regolazione continuo².

In questo scenario si inserisce lo sviluppo di tecniche non invasive, tra cui l'uso di ultrasuoni focalizzati sotto guida di risonanza magnetica (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound, MRgFUS), che rappresenta una delle innovazioni più rilevanti della neurochirurgia funzionale⁴.

È importante sottolineare come, allo stato attuale, la MRgFUS sia formalmente approvata nei disturbi del movimento per il trattamento del tremore essenziale e per alcune manifestazioni della malattia di Parkinson, in particolare il tremore farmacoresistente e le discinesie. L'impiego della MRgFUS nel trattamento della distonia si basa su evidenze promettenti ma ancora numericamente limitate, provenienti soprattutto da studi osservazionali e case series⁵.

Dal punto di vista tecnico, questa procedura consiste nella creazione di una lesione cerebrale termica mediante l'utilizzo di ultrasuoni ad alta intensità. I fasci ultrasonici, emessi da un casco stereotassico costituito da 1024 elementi trasduttori, attraversano il cranio intatto e convergono in un punto focale, generando un incremento di temperatura localizzato. Il raggiungimento di temperature superiori ai 55–60°C consente di provocare una necrosi coagulativa del tessuto, con ef-

store greater selectivity of motor activity.

Some forms of dystonia, particularly focal types, can be adequately managed with pharmacological therapy or periodic botulinum toxin injections. Functional neurosurgery has assumed an increasingly important role among patients refractory to conventional treatments, especially in segmental and generalized dystonia².

Despite the well-established advantages of GPi-DBS-demonstrating long-term efficacy and allowing for adjustable stimulation-this intervention has certain limitations: it is a surgical procedure requiring implanted hardware, with associated risks of infectious or mechanical complications and the need for continuous follow-up for stimulation adjustments².

Within this context, the development of non-invasive techniques, including magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS), represents one of the most significant innovations in functional neurosurgery.

It is important to emphasize that, at present, MRgFUS is formally approved in movement disorders for the treatment of essential tremor and certain manifestations of Parkinson's disease, particularly medication-refractory tremor and dyskinesias. Its application in dystonia is based on promising but still limited evidence, mainly derived from observational studies and case series⁴.

From a technical standpoint, the procedure involves the creation of a thermal brain lesion using high-intensity focused ultrasound. Ultrasound beams, emitted by a stereotactic helmet composed of 1,024 transducer elements, traverse the intact skull and converge at a focal point, generating a localized temperature increase. Temperatures exceeding 55–60°C induce coagulative necrosis, resulting in a permanent ablative effect. Magne-

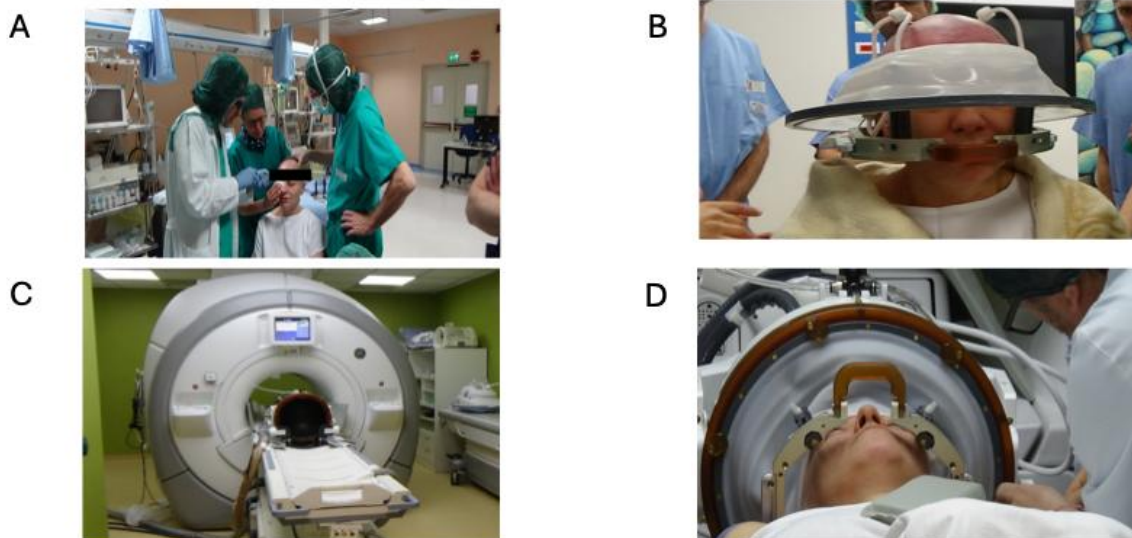
fetto ablativo permanente. Il contributo della risonanza magnetica è fondamentale, poiché il monitoraggio in vivo della temperatura focale raggiunta a livello del bersaglio consente un'estrema precisione terapeutica.

La procedura si articola in diverse fasi: Dopo la pianificazione stereotassica, sono previsti passaggi di ultrasuoni (chiamati "sonicazioni") a bassa energia per valutare il corretto raggiungimento del target ed esaminare gli effetti clinici, ancora reversibili. Una volta confermata la correttezza del bersaglio, si procede con un aumento progressivo della potenza fino al raggiungimento dell'effetto ablativo definitivo. Durante tutto il processo, il paziente è vigile e collaborante, permettendo al clinico una valutazione in tempo reale che aumenta notevolmente il profilo di sicurezza della tecnica⁶.

tic resonance imaging plays a crucial role, enabling real-time monitoring of focal temperature and thus ensuring high therapeutic precision.

The procedure consists of several phases: following stereotactic planning, low-energy ultrasound sonications are initially performed to verify target accuracy and assess reversible clinical effects. Once correct targeting is confirmed, power is progressively increased until a definitive ablative effect is achieved. Throughout the procedure, the patient remains awake and cooperative, allowing real-time clinical assessment and significantly enhancing procedural safety⁵.

MRgFUS - Preparazione del paziente



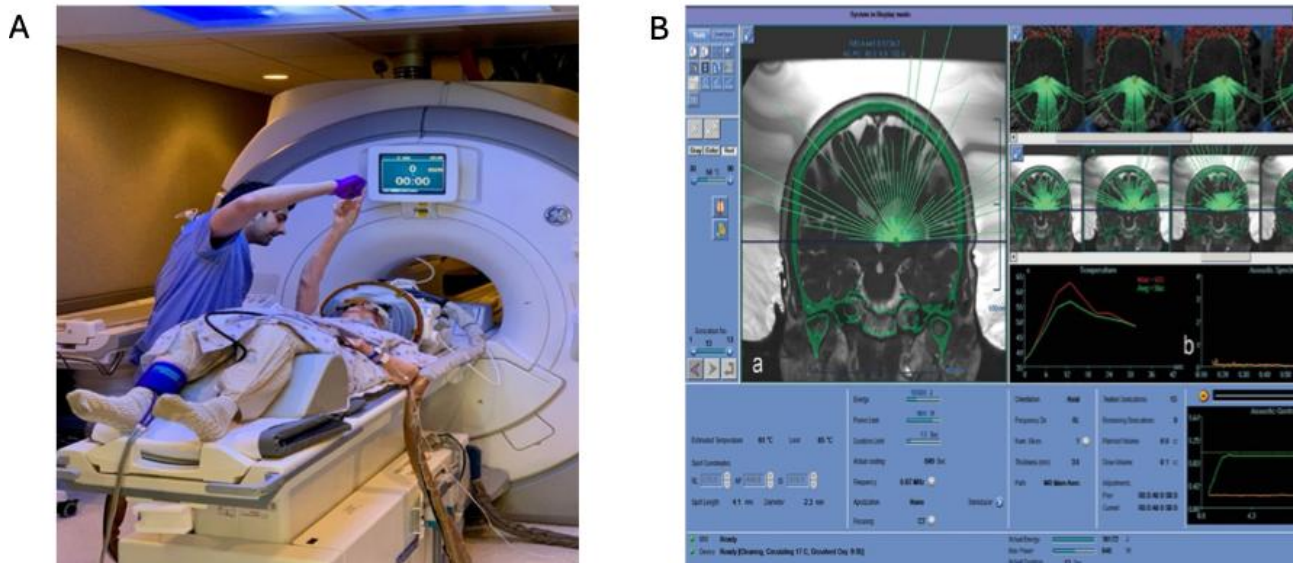
A) Al cranio del paziente, previa anestesia locale, viene ancorato un casco stereotassico.

B) Tra lo scalpo del paziente e il trasduttore che invia gli ultrasuoni, viene collocata una membrana contenente acqua, che ne facilita il passaggio.

C) Il paziente viene posizionato nella macchina della MRgFUS, una risonanza magnetica alla quale è unito un trasduttore per l'invio degli ultrasuoni.

D) La testa del paziente viene ancorata al trasduttore di ultrasuoni posizionato nella RM e membrana viene riempita di acqua.

MRgFUS - Trattamento



A) Nel corso della procedura l'andamento clinico del sintomo del paziente viene monitorato costantemente.

B) La RM con termometria consente il monitoraggio in vivo della temperatura raggiunta a livello del focus prestabilito.

Tra i limiti della MRgFUS occorre ricordare la dipendenza dalle caratteristiche del cranio del paziente, in particolare l'omogeneità dell'osso ("skull density ratio", SDR)⁷. Il parametro SDR è un numero puro che esprime il rapporto tra la densità della componente corticale e spongiosa della teca cranica e riflette la capacità del cranio di trasmettere efficacemente gli ultrasuoni verso il target intracranico. Il suo valore si calcola mediante una TAC preoperatoria e costituisce una stima della "qualità acustica" del cranio: valori più elevati indicano una migliore trasmissione energetica e una maggiore efficienza nella generazione della lesione.

Dal punto di vista tecnico, un valore di SDR basso è associato a una maggiore attenuazione e dispersione del fascio ultrasonico, con più difficoltà nel raggiungimento di temperature ablativo adeguate; ciò può comportare procedure l'aumento della necessità di energia impiegata, tempi maggiori o, in alcuni casi, l'impossibilità di eseguire il trattamento. Oltre alla fattibilità, l'SDR può influenzare indirettamente anche la sicurezza del-

Among the limitations of MRgFUS is its dependence on individual skull characteristics, particularly bone homogeneity, quantified by the skull density ratio (SDR). The SDR is a dimensionless parameter expressing the ratio between cortical and cancellous bone density of the calvarium and reflects the skull's ability to efficiently transmit ultrasound energy to the intracranial target. It is calculated from preoperative CT imaging and represents an estimate of the skull's "acoustic quality": higher values indicate better energy transmission and greater efficiency in lesion generation⁶.

Technically, a low SDR is associated with increased attenuation and dispersion of the ultrasound beam, making it more difficult to achieve adequate ablative temperatures. This may necessitate higher energy delivery, longer procedure times, or, in some cases, render the treatment unfeasible. Beyond feasibility, SDR may also indirectly influence procedural safety: inefficient energy transmission may require increased sonications or higher power, potentially en-



la procedura: una trasmissione inefficiente dell'energia può richiedere un aumento del numero di sonicazioni o della potenza di trasmissione, con un potenziale incremento del volume lesionale e quindi del rischio di effetti avversi⁷.

Per questo motivo, l'SDR viene considerato uno dei principali criteri di selezione dei pazienti candidabili alla MRgFUS.

Nelle principali casistiche, i valori di SDR nei pazienti trattati variano tipicamente tra circa 0,37 e 0,56, evidenziando una certa eterogeneità e la progressiva estensione delle indicazioni grazie ai miglioramenti tecnologici⁷.

Le evidenze cliniche disponibili sulla MRgFUS nella distonia sono ancora limitate, ma consentono di delineare alcune tendenze. La maggior parte degli studi riguarda le distonie focali della mano, in particolare le forme compito-specifiche come il crampo dello scrivano e la distonia del musicista⁸.

In virtù del suo ruolo consolidato come stazione di integrazione dell'output pallidale nei circuiti motori, il talamo è stato il target adottato in tutti gli studi finora condotti sull'impiego della MRgFUS nelle distonie focali.

In un primo studio prospettico su dieci pazienti con distonia focale della mano trattati mediante talamotomia dei nuclei ventro-orali, è stato osservato un miglioramento significativo della sintomatologia, con una riduzione di oltre il 70% dei punteggi di gravità e un miglioramento rilevante della disabilità funzionale. Un dato particolarmente importante riguarda il recupero lavorativo: quattro dei cinque pazienti che risultavano incapaci di lavorare al baseline hanno ripreso l'attività lavorativa entro dodici mesi. Questo sottolinea l'impatto concreto del trattamento sulla qualità di vita⁹.

I risultati di questo studio sono stati supportati da alcuni successivi case reports: in un paziente con distonia del musicista, il trattamento ha determinato un miglioramento

larging lesion volume and increasing the risk of adverse effects. For this reason, SDR is considered one of the main criteria for patient selection for MRgFUS.

In major clinical series, SDR values in treated patients typically range from approximately 0.37 to 0.56, reflecting heterogeneity and progressive expansion of indications due to technological advancements⁷.

Clinical evidence on MRgFUS in dystonia remains limited but allows some trends to be identified. Most studies focus on focal hand dystonias, particularly task-specific forms such as writer's cramp and musician's dystonia⁸.

Given its established role as an integrative relay of pallidal output within motor circuits, the thalamus has been the primary target in all studies conducted thus far on MRgFUS for focal dystonias.

In an initial prospective study of ten patients with focal hand dystonia treated with ventro-oralis thalamotomy, a significant improvement in symptoms was observed, with more than a 70% reduction in severity scores and marked improvement in functional disability⁹. Notably, four out of five patients who were unable to work at baseline resumed occupational activity within twelve months, underscoring the tangible impact on quality of life.

These findings have been supported by subsequent case reports: in a patient with musician's dystonia, motor function improved rapidly within one week and was maintained for up to one year¹⁰. In another case of writer's cramp, symptoms nearly completely resolved within one month¹¹. Reported side effects, occurring in approximately 5–15% of cases, mainly included paresthesias and mild disequilibrium, generally transient.

Overall, data on focal dystonias suggest a high efficacy of MRgFUS, likely related to



rapido della funzione motoria già entro una settimana, mantenuto fino a un anno¹⁰. In un altro caso di crampo dello scrivano, la sintomatologia si è quasi completamente risolta entro un mese dalla procedura¹¹.

Tra gli effetti collaterali sono stati descritti in misura variabile (5-15%) soprattutto parestesie o lieve disequilibrio, generalmente transitori⁸.

Nel complesso, i dati sulle distonie focali suggeriscono un'elevata efficacia della MRgFUS, legata alla sua capacità di lesionare unilateralmente un nodo altamente implicato nel circuito patologico. Questo rende le distonie focali particolarmente adatte a un approccio lesionale focalizzato come la MRgFUS.

Il tremore distonico si colloca in una posizione intermedia tra il tremore essenziale e le manifestazioni motorie tipiche della distonia, riflettendo una possibile sovrapposizione fisiopatologica tra queste due patologie. Dal punto di vista clinico, esso si caratterizza per la sua irregolarità, per la variabilità nel tempo, per la forte dipendenza dal contesto motorio-posturale e una possibile sensibilità al "gesto antagonista", a conferma del suo legame diretto con i meccanismi distonici. Tali caratteristiche lo distinguono nettamente dal tremore essenziale, che presenta invece un andamento più regolare e prevedibile. Diversamente dal tremore essenziale, sostenuto prevalentemente dal circuito cerebello-talamo-corticale, il tremore distonico sembra derivare da un'interazione tra componenti cerebellari e output dei gangli della base, rendendo meno evidente un unico nodo patogenetico dominante¹².

Un contributo rilevante alla comprensione di questo fenomeno proviene da uno studio prospettico che ha analizzato in modo sistematico l'efficacia e il posizionamento delle lesioni talamiche in pazienti con tremore distonico sottoposti a MRgFUS¹²: pur utilizzando inizialmente coordinate so-

its ability to produce a unilateral lesion in a critical node of the pathological circuit, making focal dystonias particularly suitable for a targeted ablative approach.

Dystonic tremor occupies an intermediate position between essential tremor and typical dystonic motor manifestations, reflecting a possible pathophysiological overlap between these conditions. Clinically, it is characterized by irregularity, temporal variability, strong dependence on motor and postural context, and possible responsiveness to sensory tricks, distinguishing it from the more regular and predictable essential tremor. Unlike essential tremor, largely driven by the cerebello-thalamo-cortical circuit, dystonic tremor appears to result from an interaction between cerebellar components and basal ganglia output, without a single dominant pathogenic node¹². A prospective study investigating lesion localization in MRgFUS-treated dystonic tremor showed that, although initial coordinates overlapped with those used for essential tremor, intraoperative adjustments frequently shifted the target anteriorly based on clinical response. Postoperative analysis confirmed that final lesion sites were significantly more anterior, corresponding to the ventro-oral thalamic nuclei. This supports the pivotal role of pallidal afferents in dystonic tremor generation¹².

Moreover, more anterior lesions were associated with a lower incidence of adverse effects, likely due to reduced involvement of posterior sensory nuclei, reinforcing both the pathophysiological relevance and the safety advantage of anterior targeting.

These findings support the view that dystonic tremor is not merely a variant of essential tremor but rather the expression of a functional convergence between cerebellar and pallido-thalamo-cortical circuits, ne-



vrapponibili a quelle impiegate nel tremore essenziale, gli autori hanno osservato che, nel corso della procedura, il target veniva frequentemente spostato in senso anteriore sulla base della risposta clinica intraoperatoria. L'analisi postoperatoria ha confermato che la sede finale della lesione risultava significativamente più anteriore rispetto a quella scelta per i pazienti con tremore essenziale, collocandosi nell'area corrispondente ai nuclei talamici ventro-orali¹². Le aree posteriori del talamo, che comprendono il nucleo ventrale intermedio (Vim), sono prevalentemente connesse al cervelletto e rappresentano una stazione consolidata della via cerebello-talamo-corticale alla base del tremore essenziale. Il fatto che nel tremore distonico il miglioramento clinico sia associato a lesioni più anteriori conferma che le afferenze pallidali abbiano un ruolo cruciale nella generazione di questo sintomo.

Un ulteriore elemento di interesse dello studio è rappresentato dalla relazione tra posizione della lesione ed eventi avversi: nello studio, lesioni più anteriori risultavano associate a una minore probabilità di effetti collaterali, probabilmente per il minor coinvolgimento dei nuclei sensitivi posteriori del talamo. Questo rafforza non solo la rilevanza fisiopatologica del targeting anteriore, ma anche il suo potenziale vantaggio in termini di sicurezza.

Nel complesso, questi risultati rafforzano l'idea che il tremore distonico non possa essere interpretato semplicemente come una variante del tremore essenziale, ma piuttosto come l'espressione di una convergenza funzionale tra circuiti cerebellari e pallido-talamo-corticali. Ne consegue che anche l'approccio terapeutico deve adattarsi a questa complessità: il targeting ottimale richiede un procedimento di individuazione dinamico e personalizzato, basato sulla risposta del paziente e sulla prevalenza relativa delle diverse componenti del network patologico.

cessitating a dynamic and personalized targeting approach¹².

A particularly relevant, though still preliminary, area of application is status dystonicus, a severe and potentially life-threatening condition characterized by persistent exacerbation of dystonia.

In such patients, conventional surgical options such as DBS or bilateral pallidotomy may be effective but are often impractical due to critical clinical status and infection risk. Recent reports have demonstrated the feasibility and safety of bilateral GPi pallidotomy using MRgFUS under general anesthesia in pharmaco-resistant cases. Both patients described showed rapid resolution within days, with reduced sedation requirements and discharge from intensive care. At follow-up, neurological status returned to baseline, and adverse effects were mild and transient. These observations suggest that MRgFUS bilateral GPi ablation may represent a viable rescue option, although limited evidence and the irreversible nature of the procedure warrant caution¹³.

Similarly, preliminary data in X-linked dystonia-parkinsonism (XDP) indicate that unilateral pallido-thalamic tract ablation can achieve more than 30% improvement at 12 months, with early transient worsening followed by progressive recovery, suggesting network adaptation¹⁴.

Regarding cervical dystonia, the evidence supporting the use of MRgFUS is even more limited and less consistent than that available for focal hand dystonia, likely due to the greater complexity and distribution of the involved neural circuits. However, recent studies suggest that, despite these challenges, a more sophisticated target-based approach may yield clinically meaningful results. In particular, a prospective pilot study evaluated the efficacy of selective unilateral lesioning of the pallido-thalamic tract (PTT) using MRgFUS in patients with



Un ambito di particolare interesse, sebbene ancora limitato a evidenze preliminari, è rappresentato dall'applicazione della MRgFUS allo stato distonico, una condizione grave e potenzialmente fatale caratterizzata da una esacerbazione persistente della distonia, spesso refrattaria alla terapia farmacologica. In questi pazienti, le opzioni chirurgiche tradizionali, come la DBS o la pallidotomia bilaterale mediante radiofrequenza, risultano frequentemente efficaci ma non sempre praticabili a causa delle condizioni cliniche critiche del paziente e del rischio infettivo elevato.

Esistono due recenti dimostrazioni di fattibilità e sicurezza della MRgFUS in pazienti con stato distonico farmacoresistente trattati mediante pallidotomia bilaterale simultanea con MRgFUS in anestesia generale. Questa strategia si discosta dall'approccio standard, generalmente unilaterale, ma risponde alla necessità di ottenere un effetto rapido in una condizione di emergenza. Entrambi i pazienti descritti hanno mostrato una risoluzione dello stato distonico entro pochi giorni dalla procedura, con progressiva riduzione della sedazione e dimissione dall'unità di terapia intensiva. Al follow-up, il quadro neurologico è risultato sovrapponibile a quello precedente allo stato distonico, mentre gli eventi avversi osservati sono stati lievi e transitori¹³. Questi risultati suggeriscono che la MRgFUS con ablazione bilaterale del GPi possa rappresentare un'opzione di salvataggio efficace in pazienti fragili in stato distonico, consentendo un'interruzione rapida del circuito distonico. Tuttavia, la limitata casistica e la natura irreversibile della procedura impongono cautela, rendendo necessario un ulteriore consolidamento delle evidenze prima di una sua applicazione più ampia in questo contesto¹³.

Un altro contesto intrigante è quello dell'utilizzo della MRgFUS nella X-linked dysto-

cervical dystonia, introducendo una strategia distinct from conventional thalamotomy. In this series, ten patients with torticollis (both tonic and phasic forms) were followed for up to six months, demonstrating a mean improvement of approximately 38–43% on the main clinical scales employed (TW-STRS and BFMDRS-neck), albeit with a wide variability (20–92%), indicative of a highly heterogeneous response¹⁵.

This approach is based not on targeting a single nucleus, but rather on interrupting the connectivity pathways between the globus pallidus internus (GPi) and the thalamus. In a condition such as cervical dystonia, which involves multiple axial muscles, targeting these pathways theoretically allows for a more effective modulation of the pathological output of the basal ganglia compared with purely nucleus-based approaches.

Despite these encouraging findings, it is important to emphasize that outcomes remain variable and that some patients exhibit only partial benefit. Moreover, pallido-thalamic tract ablation has been associated with generally mild but non-negligible adverse effects, including bradykinesia (in some cases persistent), weight gain, and transient dysphagia, underscoring the anatomical and functional delicacy of this region.

Overall, these data suggest that MRgFUS in cervical dystonia may represent a promising yet still evolving therapeutic option, the success of which will largely depend on the ability to identify the most relevant network connections in each individual patient. This further reinforces the need for a personalized targeting approach based on connectivity rather than on standardized anatomical landmarks².

It should also be noted that most currently available studies on MRgFUS in dystonia consist of case series or small observational cohorts. The absence of randomized con-



nia-parkinsonism (XDP): in uno studio su quattro pazienti trattati mediante ablazione monolaterale del tratto pallido-talamico (pallido-thalamic tract, PTT) è stato osservato un miglioramento superiore al 30% nei punteggi delle scale cliniche a dodici mesi¹⁴. In particolare, è stato descritto un peggioramento transitorio nelle prime fasi post-procedurali seguito da un miglioramento progressivo, suggerendo un adattamento del network neuronale.

Per quanto riguarda la distonia cervicale, le evidenze sull'impiego della MRgFUS risultano ancora più limitate e meno consistenti rispetto alle forme focali della mano, probabilmente a causa della maggiore complessità e distribuzione dei circuiti coinvolti⁵. Tuttavia, studi recenti suggeriscono che, nonostante queste difficoltà, un approccio target-based più sofisticato possa fornire risultati clinicamente rilevanti: in particolare, uno studio pilota prospettico ha valutato l'efficacia di una lesione selettiva mediante MRgFUS del PTT unilaterale in pazienti con distonia cervicale, introducendo un approccio diverso rispetto alla talamotomia. In questa casistica, dieci pazienti con torcicollo (forme toniche e fasiche) sono stati seguiti fino a sei mesi, mostrando un miglioramento medio compreso tra circa il 38% e il 43% nelle principali scale cliniche impiegate (TWSTRS e BFM-DRS-neck), con una variabilità ampia (20–92%), indicativa di una risposta altamente eterogenea¹⁵.

Questo approccio si basa sul targeting non di un singolo nucleo, ma delle vie di connessione tra GPi e talamo; intervenire su queste strutture in una condizione come la distonia cervicale, che coinvolge numerosi muscoli assiali, consente teoricamente di modulare in modo più efficace l'output patologico dei gangli della base rispetto a un targeting puramente nucleare.

Nonostante i risultati incoraggianti, è importante sottolineare che gli effetti rimangono

trolled trials introduces potential confounding factors and limits the generalizability of the findings. Additionally, variability in targeting strategies and in the clinical rating scales employed further complicates direct comparisons across studies. Data on the durability of treatment effects remain limited, and the long-term persistence of clinical benefit is still unclear.

A distinctive feature of MRgFUS is the rapid onset of action. Studies conducted thus far indicate that, in the majority of cases, some degree of clinical improvement can already be observed during the procedure itself or within the first few days thereafter. This represents a significant advantage, particularly in conditions where rapid symptom relief is desirable. Nevertheless, given the complex and network-based nature of dystonia, a delayed or progressive modification of symptoms may also occur, depending on the specific dystonia phenotype treated.

Another crucial aspect concerns the comparison with deep brain stimulation (DBS), as MRgFUS is often framed as an alternative rather than as a complementary technique. The two approaches differ fundamentally. DBS is a modulatory surgical technique, typically performed bilaterally, adjustable and reversible, and particularly suited for complex and dynamic forms of dystonia. Its therapeutic effect may have a latency related to individualized programming and allows continuous adaptation to the patient's functional needs.

In contrast, MRgFUS is a lesioning, non-invasive, and hardware-free technique, characterized by an immediate therapeutic effect that is, in most cases, permanent and not adjustable over time.

The adverse effects of MRgFUS have been systematically characterized primarily for thalamotomy, which represents the most commonly targeted procedure and the one with the longest post-procedural follow-up.



variabili e che alcuni pazienti hanno presentato benefici solo parziali. Inoltre, con l'ablazione del tratto pallido-talamico sono stati riportati effetti collaterali generalmente lievi ma non trascurabili, tra cui bradicinesia (in alcuni casi persistente), aumento ponderale e disfagia transitoria, a indicare la delicatezza dell'ablazione in questa regione anatomica¹⁵. Nel complesso, questi dati suggeriscono che la MRgFUS nella distonia cervicale possa rappresentare un'opzione terapeutica promettente ma ancora in fase di definizione, in cui il successo dipenderà in larga misura dalla capacità di identificare le connessioni più rilevanti del network patologico in ciascun soggetto. Questo rafforza ulteriormente la necessità di un approccio di targeting personalizzato, basato sulla connettività piuttosto che su riferimenti anatomici standardizzati. Ricordiamo ancora che la maggior parte degli studi disponibili su MRgFUS e distonia è, ad oggi, rappresentata da serie di casi o studi osservazionali con campioni ridotti. L'assenza di studi randomizzati controllati introduce possibili fattori confondenti e limita la generalizzabilità dei risultati. Inoltre, la variabilità nei target utilizzati e nelle scale di valutazione rende ulteriormente difficile il confronto diretto tra i diversi lavori. Anche i dati sulla durata dell'effetto sono ancora scarsi e non è chiaro quanto il beneficio clinico sia mantenuto nel lungo termine⁵.

Un elemento distintivo della MRgFUS è la rapidità dell'effetto. Gli studi effettuati finora sulla MRgFUS nella distonia sottolineano che, nella gran parte dei casi, una quota di miglioramento sia osservabile durante la procedura o nei giorni immediatamente successivi. Questo rappresenta un vantaggio significativo della procedura, soprattutto in condizioni in cui è necessario ottenere un sollievo rapido dei sintomi. Tuttavia, essendo la distonia una patologia complessa e circuitale, è verosimile che possa esservi una latenza maggiore nella modifica del quadro,

These events are generally frequent, but mostly mild to moderate in severity and transient in nature, defining a safety profile that is not negligible but overall favourable. In the early postoperative phase (0–48 hours), the most commonly observed disturbances include balance impairment and cerebellar symptoms, both objective and subjective (such as instability or a sense of disequilibrium), with an overall prevalence of approximately 20–23% during the first month. Sensory symptoms (particularly paresthesias) are also reported in about 22% of patients. Dysarthria (approximately 9%) and motor weakness (approximately 5–6%) may also occur, typically in a transient form.

As follow-up progresses, the frequency of adverse events tends to decline: at one year after the intervention, persistent symptoms are mainly sensory (approximately 18%), followed by cerebellar disturbances (approximately 10%) and, more rarely, motor deficits (approximately 3%). Other very rare but documented effects include taste disturbances and dysphagia.

Overall, the data indicate that most adverse effects are transient and related to the involvement of thalamic structures surrounding the target nucleus—particularly the sensory nuclei—whereas permanent complications are less frequent and generally mild, confirming the favourable safety profile of the procedure despite its lesional nature¹⁶.

In this context, MRgFUS and DBS may be considered part of a therapeutic continuum. The former may represent a particularly attractive option in patients with focal dystonia, in individuals who are not candidates for open surgery, or in those who decline a more invasive intervention. DBS, on the other hand, remains the preferred option in generalized or progressive forms, where bilateral neuromodulation provides a crucial advantage.

anche a seconda del tipo di distonia trattata⁵. Un altro aspetto cruciale riguarda il confronto con la DBS, dal momento che spesso la MRgFUS viene inquadrata come una tecnica alternativa quando dovrebbe piuttosto essere considerata come complementare.

Le due metodiche presentano infatti caratteristiche profondamente diverse: la DBS è una tecnica chirurgica modulativa, spesso bilaterale, regolabile e reversibile, particolarmente adatta a forme di distonia complesse e dinamiche. Prevede una latenza dell'effetto dipendente dalla regolazione personalizzata dei parametri di stimolazione e la un adattamento continuo del trattamento alle esigenze funzionali del paziente. La MRgFUS, al contrario, è una tecnica lesionale, non invasiva, priva di hardware e associata a un effetto immediato e, nella maggior parte dei casi, permanente e non modificabile nel tempo².

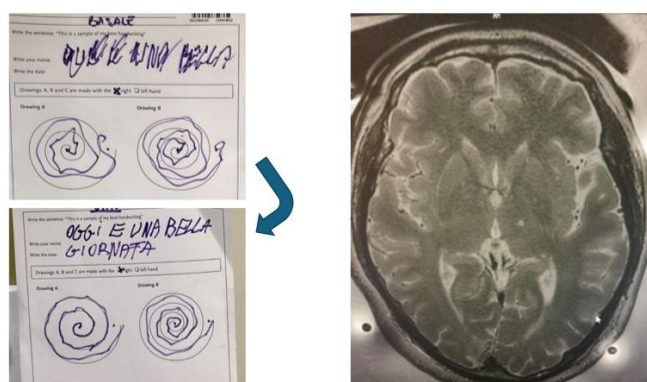
Gli effetti collaterali della MRgFUS sono descritti in maniera sistematica per la talamotomia, che rappresenta il target praticato sul maggior numero di pazienti e con i più lunghi tempi di follow-up post-procedurale.

Tali eventi sono generalmente frequenti, ma per lo più di entità lieve-moderata e a carattere transitorio, definendo un profilo di sicurezza non trascurabile ma complessivamente favorevole. Nella fase postoperatoria precoce (0-48 h), i disturbi più frequentemente osservati includono alterazioni dell'equilibrio e sintomi cerebellari, sia oggettivi sia soggettivi (come instabilità o sensazione di disequilibrio), con una prevalenza complessiva intorno al 20-23% nel primo mese, insieme a sintomi sensitivi (soprattutto parestesie) riportati in circa il 22% dei pazienti. Possono inoltre comparire disartria (circa 9%) e deficit stenici (circa 5-6%), generalmente transitori. Con il progredire del follow-up, la frequenza degli eventi avversi tende a diminuire: a un anno dall'intervento persistono soprattutto sintomi sensitivi (circa 18%), seguiti da disturbi cerebellari (circa 10%) e più

From a future perspective, an increasingly close integration between these techniques can be envisioned, with a personalized approach based on individual patient characteristics and the specific organization of the pathological network.

In conclusion, MRgFUS represents an innovative and promising technology in the treatment of dystonia. Although the current evidence base remains limited, the available results are encouraging, particularly in focal forms. Rather than replacing DBS, MRgFUS should be regarded as an additional therapeutic strategy. The future development of this technique in dystonia will depend on the availability of larger clinical studies, the identification of disease-specific pathological networks, and the discovery of novel predictors of treatment response.

MRgFUS talamotomia sx in un paziente con tremore distonico





raramente deficit di forza (circa 3%). Altri effetti molto rari ma documentati includono alterazioni del gusto e disfagia.

Nel complesso, i dati indicano che la maggior parte degli effetti collaterali è transitoria e legata al coinvolgimento delle strutture talamiche circostanti il nucleo target, in particolare i nuclei sensitivi, mentre le complicanze permanenti risultano meno frequenti e generalmente di entità lieve, confermando il buon profilo di sicurezza della procedura pur nel contesto di una tecnica lesionale¹⁶.

In questo senso, MRgFUS e DBS possono essere considerate parte di un continuum terapeutico. La prima può rappresentare un'opzione particolarmente interessante nei pazienti con distonia focale, nei soggetti non candidabili alla chirurgia "open" o in coloro che rifiutano un intervento più invasivo. La DBS rimane invece la scelta preferenziale nelle forme generalizzate o progressive, in cui la neuromodulazione bilaterale fornisce un vantaggio fondamentale.

In un'ottica futura, è possibile immaginare un'integrazione sempre più stretta tra queste tecniche, con un approccio personalizzato basato sulle caratteristiche del singolo paziente e sulla specifica organizzazione del network patologico.

In conclusione, la MRgFUS rappresenta una tecnologia innovativa e promettente nel trattamento della distonia. Sebbene le evidenze non siano ancora corpose, i risultati disponibili sono incoraggianti, in particolare nelle forme focali. Più che sostituire la DBS, la MRgFUS si configura come una strategia aggiuntiva. Lo sviluppo futuro della metodica nel campo della distonia dipenderà dalla disponibilità di studi clinici più ampi, dalla possibile individuazione di networks patologici specifici per ciascuna forma di distonia e di nuovi predittori di risposta al trattamento.

REFERENZE/REFERENCES

1. Battistella G, Simonyan K. Clinical Implications of Dystonia as a Neural Network Disorder. *Adv Neurobiol.* 2023; 31:223-240. doi: 10.1007/978-3-031-26220-3.13.
2. Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep Brain Stimulation Treating Dystonia: A Systematic Review of Targets, Body Distributions and Etiology Classifications. *Front Hum Neurosci.* 2021 Nov 26;15:757579. doi: 10.3389/fnhum.2021.757579.
3. Gill JS, Nguyen MX, Hull M, van der Heijden ME, Nguyen K, Thomas SP, Sillitoe RV. Function and dysfunction of the dystonia network: an exploration of neural circuits that underlie the acquired and isolated dystonias. *Dystonia.* 2023; 2:11805. doi: 10.3389/dyst.2023.11805.
4. Lee S, Chang JW. From Ablation to Neuro-modulation Platform: The Evolving Role of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in Functional Neurosurgery. *J Clin Neurol.* 2026 Jan;22(1):17-41. doi: 10.3988/jcn.2025.0563. PMID: 41517810; PMCID: PMC12802061.
5. Guinal SM, Jamora RDG, Khu KJO, Aguilar JA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound in dystonia: a scoping review. *Neurol Sci.* 2025 Mar;46(3):1121-1130. doi: 10.1007/s10072-024-07882-1. Epub 2024 Nov 20. PMID: 39562491. Mar;46(3):1121-1130. doi: 10.1007/s10072-024-07882-1. Epub 2024 Nov 20. PMID: 39562491.
6. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An introduction to high-intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications. *J Clin Med.* 2020;9:460
7. Shiramba A, Lane S, Ray N, Gilbertson T, Srinivasiah R, Panicker J, Radon M, Osman-Farah J, Macerollo A. Efficacy and Safety of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: A Systematic Review and Metanalysis. *Mov Disord.* 2025 Jun;40(6):1020-1033. doi: 10.1002/mds.30188.



8. Momin SMB, Aquilina K, Bulstrode H, Taira T, Kalia S, Natalwala A. MRI-Guided Focused Ultrasound for the Treatment of Dystonia: A Narrative Review. *Cureus*. 2024 Feb 16;16(2):e54284. doi: 10.7759/cureus.54284.
9. Horisawa S, Yamaguchi T, Abe K, Hori H, Fukui A, Iijima M, Sumi M, Hodotsuka K, Konishi Y, Kawamata T, Taira T. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Focal Hand Dystonia: A Pilot Study. *Mov Disord*. 2021 Aug;36(8):1955-1959. doi: 10.1002/mds.28613.
10. Horisawa S, Yamaguchi T, Abe K, Hori H, Fukui A, Iijima M, Sumi M, Hodotsuka K, Konishi Y, Kawamata T, Taira T. Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Focal Hand Dystonia: A Pilot Study. *Mov Disord*. 2021 Aug;36(8):1955-1959. doi: 10.1002/mds.28613.
11. Meng Y, Suppiah S, Scantlebury N, Lipsman N, Schwartz ML. Treatment of a Patient With Task-Specific Writing Tremor Using Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound. *Can J Neurol Sci*. 2018 Jul;45(4):474-477. doi: 10.1017/cjn.2018.19. Epub 2018 May 8. PMID: 29734963.
12. Golfrè Andreasi N, Braccia A, Levi V, Rinaldo S, Ghielmetti F, Cilia R, Romito LM, Bonvegna S, Elia AE, Devigili G, Telese R, Colucci F, Bruzzzone MG, Messina G, Corradi M, Stanziano M, Caldiera V, Prioni S, Amami P, Fusar Poli M, Piacentini SHMJ, Grisoli M, Ciceri EFM, DiMeco F, Eleopra R. The Optimal Targeting for Focused Ultrasound Thalamotomy Differs between Dystonic and Essential Tremor: A 12-Month Prospective Pilot Study. *Mov Disord Clin Pract*. 2024 Jan;11(1):69-75. doi: 10.1002/mdc3.13911
13. Levi V, Stanziano M, Pinto C, Zibordi F, Fedeli D, Caldiera V, Cilia R, Golfrè Andreasi N, Braccia A, Carozzi C, Ciceri E, Grisoli M, Gemma M, Nazzi V, DiMeco F, Eleopra R, Zorzi G. Bilateral Simultaneous Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Pallidotomy for Life-Threatening Status Dystonicus. *Mov Disord*. 2024 Aug;39(8):1408-1412. doi: 10.1002/mds.29811.
14. Jamora RDG, Chang WC, Taira T. Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound in X-Linked Dystonia-Parkinsonism. *Life (Basel)*. 2021 Apr 26;11(5):392. doi: 10.3390/life11050392. PMID: 33925939; PMCID: PMC8145494.
15. Horisawa S, Saito R, Qian B, Hori H, Kim K, Murakami M, Kakegawa T, Abe K, Fukui A, Kohara K, Iijima M, Kawamata T, Taira T. Focused Ultrasound Pallidothalamic Tractotomy in Cervical Dystonia: A Pilot Study. *Mov Disord*. 2025 Jan;40(1):132-140. doi: 10.1002/mds.30030
16. Kaplitt MG, Krishna V, Eisenberg HM, Elias WJ, Ghanouni P, Baltuch GH, Rezaei A, Halpern CH, Dalm B, Fishman PS, Buch VP, Moosa S, Sarva H, Murray AM. Safety and Efficacy of Staged, Bilateral Focused Ultrasound Thalamotomy in Essential Tremor: An Open-Label Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2024 Sep 1;81(9):939-946. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.2295.



**Simona Cammaroto, Rosa Morabito, Annalisa Militi,
Chiara Smorto, Carmelo Anfuso**

*Dirigenti Medici Radiologi
Ricercatori - Researchers
IRCCS "Bonino Pulejo"*



MRg-FUS, aspetti tecnici, esperienza clinica e prospettive: il punto di vista del neuroradiologo

La risonanza magnetica guidata con ultrasuoni focalizzati (MR guided Focused Ultrasound, MRgFUS) rappresenta una tecnologia avanzata di neuroablazione che integra principi fisici e imaging ad alta precisione. Il suo valore clinico risiede nella possibilità di ottenere lesioni selettive e controllate in nuclei cerebrali profondi senza accesso chirurgico diretto. La metodica impiega ultrasuoni ad alta intensità (HIFU) generati da un sistema phased-array composto da circa 1024 trasduttori integrati in un casco stereotassico. Le onde ultrasonore attraversano i tessuti e il cranio per convergere in un punto focale intracerebrale, determinando un incremento termico localizzato.

L'efficienza della trasmissione è influenzata da densità e spessore osseo; per questo lo Skull Density Ratio (SDR), calcolato mediante TC, rappresenta un parametro cruciale per prevedere l'efficacia del trattamento. Temperature di 55–60°C inducono denaturazione proteica e necrosi coagulativa, mentre valori inferiori producono effetti reversibili utili durante la fase di test.

La pianificazione si basa su imaging mul-

MRg-FUS: Technical Aspects, Clinical Experience, and Outlook: A Neuroradiologist's Perspective

Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) is an advanced neuroablative technology that integrates acoustic physics with high-precision imaging, enabling the creation of selective, controlled lesions in deep brain nuclei without direct surgical access. The technique employs high-intensity focused ultrasound (HIFU) generated by a phased-array system of approximately 1,024 transducers integrated into a stereotactic helmet. Ultrasound waves traverse soft tissues and the calvarium to converge on an intracranial focal point, producing a spatially confined thermal rise. The efficiency of acoustic transmission is governed by skull bone density and thickness; accordingly, the Skull Density Ratio (SDR) — derived from CT imaging — is a critical parameter for predicting treatment feasibility and efficacy. Temperatures of 55–60 °C induce protein denaturation and coagulative necrosis, while sub-ablative temperatures produce reversible effects that are exploited during intraoperative test sonications. Treatment planning relies on multimodal imaging. CT characterizes skull



timodale: la TC valuta la struttura cranica e lo SDR, mentre la RM (T1, T2, FLAIR, SWI, DTI) consente la definizione del target e delle aree eloquenti. La fusione TC RM permette di evitare ostacoli alla propagazione ultrasonora e di ottimizzare il planning. Il target viene individuato tramite coordinate stereotassiche AC PC, con eventuali adattamenti basati su imaging avanzato e trattografia.

Durante la procedura, il paziente è vigile, permettendo un monitoraggio clinico diretto. Il casco viene accoppiato al cranio mediante una membrana contenente acqua deossigenata raffreddata, che migliora la trasmissione e limita il surriscaldamento. Il trattamento avviene tramite sonicazioni progressive: inizialmente a bassa energia per verificare il target, poi a energia intermedia per valutare effetti clinici transitori, fino alle sonicazioni ablativo che determinano la lesione definitiva. Un elemento distintivo è il monitoraggio termico in tempo reale tramite RM (MR thermometry), che consente di visualizzare le mappe di temperatura e modulare dinamicamente l'energia, aumentando sicurezza e precisione.

Nel tremore essenziale e parkinsoniano il target principale è il nucleo ventrale intermedio (VIM) del talamo, mentre nel dolore neuropatico vengono trattati nuclei talamici laterali (VLp/CLp), talvolta con strategie multi spot per una copertura funzionale più ampia. La precisione è fondamentale, poiché errori millimetrici possono ridurre l'efficacia o causare effetti collaterali; per questo si utilizzano sistemi di allineamento e fiduciali.

Al termine del trattamento, la RM evidenzia una lesione con core centrale di

morphology and determines the SDR, while MRI sequences (T1, T2, FLAIR, SWI, DTI) enable precise identification of the target structure and delineation of adjacent eloquent areas. CT-MRI fusion optimizes procedural planning by identifying potential obstacles to acoustic propagation. Target coordinates are defined along the AC-PC line using standard stereotactic conventions, with refinements guided by advanced imaging and fiber tractography. Throughout the procedure the patient remains awake, permitting continuous neurological assessment. The HIFU helmet is acoustically coupled to the scalp via a membrane filled with cooled, degassed water, which simultaneously enhances transmission efficiency and prevents superficial thermal injury. Energy is delivered through a staged sonication protocol: low-energy pulses confirm target accuracy; intermediate-energy sonications produce transient, reversible clinical effects to verify the functional target; and high-energy sonications achieve ablative temperatures, generating a permanent lesion. A defining feature of MRgFUS is continuous MR thermometry, which provides real-time temperature maps throughout each sonication and allows dynamic adjustment of energy delivery, substantially enhancing both safety and spatial precision.

For essential tremor and tremor-dominant Parkinson's disease, the primary target is the ventral intermediate nucleus (VIM) of the thalamus. In drug-resistant neuropathic pain, the lateral thalamic nuclei (VLp/CLp) are targeted, occasionally employing multi-spot stra-

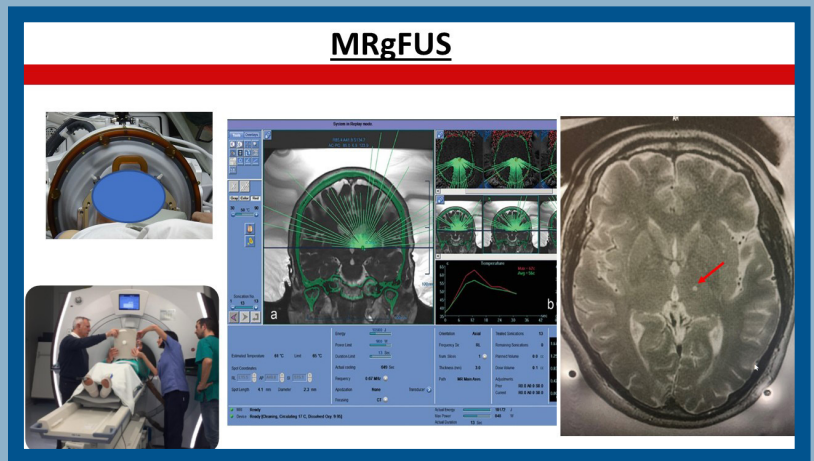


necrosi e area periferica edematosa. Il follow up prevede controlli seriatî per monitorare evoluzione ed esiti clinici.

L'efficacia della procedura può essere limitata da fattori tecnici come basso SDR, elevato spessore cranico, presenza di calcificazioni o difficoltà nel raggiungere temperature adeguate. Inoltre, la natura irreversibile della lesione impone un'elevata accuratezza nella pianificazione e nell'erogazione dell'energia.

In sintesi, la MRgFUS rappresenta una delle tecniche più avanzate della neuroradiologia interventistica, grazie all'integrazione di fisica degli ultrasuoni, imaging multimodale e controllo termico. Il continuo miglioramento dei parametri tecnici e la personalizzazione del trattamento ne costituiscono le principali prospettive future.

occasionally employing multi-spot strategies to achieve broader functional coverage. Millimetric spatial accuracy is paramount, as minor deviations may compromise efficacy or produce adverse effects; fiducial markers and co-registration alignment systems are therefore used to maintain fidelity between planning and intraoperative imaging. Post-procedural MRI typically demonstrates a lesion characterized by a central core of coagulative necrosis surrounded by a rim of perilesional edema. Serial follow-up imaging is performed to track lesion evolution and correlate radiological changes with clinical outcomes. Treatment effectiveness may be constrained by technical factors including a low SDR, excessive skull thickness, the presence of diploic calcifications, or failure to reach ablative temperatures within safety margins. The irreversibility of the lesion underscores the importance of meticulous pre-procedural planning and careful intraoperative energy titration. MRgFUS stands among the most sophisticated tools in interventional neuroradiology, unifying ultrasound physics, multimodal imaging, and real-time thermal control within a single non-invasive framework. Continued refinement of technical parameters and growing individualization of treatment protocols are expected to broaden its clinical indications in the years ahead.



Trattamento MRgFUS



Team Neuropsicologhe MRgFUS



Team Neurofisiologia MRgFUS



Tecnici Sanitari di Radiologia Medica