

低强度聚焦超声在神经系统疾病治疗中的研究进展

吕余静, 张璐*, 雷上, 马梦晴, 吕继乐

蚌埠医科大学研究生院, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月14日

摘要

无创神经调节技术是治疗神经系统疾病的重要手段, 多个研究证明低强度聚焦超声(Low-intensity focused ultrasound, LIFU)可应用于多种神经系统疾病, 如癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病等, 并显现出了积极的疗效。LIFU可以穿透颅骨, 聚焦于大脑深部核团, 具有无创、高精确性、高穿透深度等优点。本文通过回顾LIFU的技术进展、作用机制以及在神经系统疾病治疗中的应用, 总结了LIFU作为一种新型的无创神经调节技术, 在神经系统疾病治疗方面的应用前景。研究表明, LIFU通过靶向调控神经元活性及神经可塑性, 可能具有改善神经功能障碍的临床转化价值。本综述为LIFU技术的科学化应用与临床转化研究提供了理论框架与方法学参考。

关键词

神经系统疾病, 低强度聚焦超声, 神经调节, 无创脑刺激

Progress in Investigating Low-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Neurological Diseases

Yujing Lyu, Lu Zhang*, Shang Lei, Mengqing Ma, Jile Lyu

Graduate School of Bengbu Medical University, Bengbu Anhui

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 14th, 2025

Abstract

Noninvasive neuromodulation techniques are important for the treatment of neurological diseases.

*通讯作者。

文章引用: 吕余静, 张璐, 雷上, 马梦晴, 吕继乐. 低强度聚焦超声在神经系统疾病治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 554-561. DOI: 10.12677/acm.2025.1551406

Several studies have demonstrated that low-intensity focused ultrasound (LIFU) can be utilized in various neurological diseases, such as epilepsy, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, with promising therapeutic effects. LIFU has the ability to penetrate the skull and target deep brain structures, offering advantages such as non-invasiveness, high precision, and significant depth of penetration. This review discusses the technical advancements, mechanisms of action, and clinical applications of LIFU in treating neurological diseases. It summarizes the potential of LIFU as a novel non-invasive neuromodulation technology for the treatment of neurological diseases. The study suggests that LIFU may have clinical translational value in improving neurological dysfunction by targeting and modulating neuronal activity and neuroplasticity. This review provides a theoretical framework and methodological reference for the scientific application and clinical translational research of LIFU technology.

Keywords

Neurological Diseases, Low-Intensity Focused Ultrasound, Neuromodulation, Noninvasive Brain Stimulation

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近几十年来, 无创脑刺激技术逐渐在神经系统疾病的研究及治疗中发挥重要作用。其中应用最广泛的无创脑刺激技术是经颅直流电刺激和经颅磁刺激。但这些传统的无创脑刺激技术在临床上的应用由于缺乏空间精确度和穿透深度而受到限制。因此, 迫切需要有更高精确度的无创神经调节技术在达到治疗效果的同时不产生脑组织损伤, 改善患者的预后。

聚焦超声因其能够无创地穿透组织, 具有高精确性和穿透深度, 在临床治疗应用方面引起了人们极大的兴趣。LIFU 作为一种新的无创脑刺激技术具有极大的前景, 与传统无创脑刺激技术不同, 具有优异的空间特异性、穿透深度和空间分辨率等优势, 与深部脑刺激相比, 有望达到与有创脑刺激技术相似的治疗效果, 成为有创治疗的弥补治疗。研究表明, LIFU 能够可逆地调节特定区域的脑功能, 可能在不会产生任何脑损伤的情况下兴奋或抑制神经元的活动[1]。

近年来, LIFU 因其在神经系统疾病治疗方面的潜在应用价值备受关注, 成为研究的热点。本文总结了目前 LIFU 神经调节领域的前沿研究, 讨论了在不同神经系统疾病中 LIFU 的作用以及 LIFU 神经调节的机制。

2. 文献检索

作者于 2023 年 3 月~2024 年 3 月对 PubMed database 数据库检索相关文献, 检索限定出版时间为 2019 年 1 月至 2024 年 3 月。采用“Title”、“Abstract”等文献分类进行检索, 使用运算符“AND”对以下术语进行组合检索:“Low-intensity Focused Ultrasound”、“LIFU”、“Focused ultrasound”、“Ultrasound”、“Neuromodulation”、“Noninvasive Brain Stimulation”、“Nervous system disease”、“Epilepsy”、“Alzheimer Disease”、“Parkinson's disease”、“Neuropathic Pain”、“Mood disorders”等。通过上述检索方式共识别出 135 篇相关文献。文献纳入标准: (1) 公开发表的关于低强度聚焦超声治疗神经系统疾病的文献; (2) 英文文献; 文献排除标准: (1) 非英文文献; (2) 文献类型为专家评论、会议论文、案例报道、未经同

行评审的学位论文等；(3) 不涉及神经系统疾病的文献；(4) 重复文献；(5) 无法获取全文的文献。经评估后，最终纳入 33 篇符合标准的文献，近 5 年文献占比 96.9%。

3. 超声治疗技术的进展

LIFU 是一种非侵入性神经调控方法，通过使用低强度的聚焦超声波对脑部进行精确定位刺激，以可逆和非侵入性的方式刺激或抑制特定的神经回路，实现对特定脑区的调控[2]。

LIFU 在临床应用中具有广泛的前景，特别是在神经系统疾病领域。研究表明 LIFU 可以缓解疼痛，其机制可能是减少神经镇痛物质的释放和减少局部炎症因子[3]。此外，经颅超声刺激可有效调节小鼠的学习行为、细胞凋亡、氧化应激和炎症的表达[4]。帕金森病小鼠模型中，发现 LIFU 能够刺激多巴胺释放和帮助再生多巴胺能神经元[5]。阿尔茨海默病小鼠模型中，通过 LIFU 刺激小胶质细胞与 β -淀粉样蛋白(A β)，发现经过 5 天 LIFU 刺激，A β 清除了近 50% [6]。急性癫痫动物模型中，通过 LIFU 可有效抑制癫痫棘波，并发现其分子机制可能是影响 PI3K-Akt-mTOR 通路[7]。

4. LIFU 潜在机制的研究

目前研究主要从神经细胞、空化效应等方面探讨了 LIFU 神经调节的潜在机制。大多数研究支持 LIFU 使嵌入细胞膜内的机械敏感离子通道发生机械变形的假设，其可能的机制是神经细胞膜中的电生理-机械耦合[8]，包括机械敏感离子通道和膜构象状态。机械敏感离子通道可以将机械能(如声波)直接转换为神经信号。Duque 等人通过在大鼠和小鼠的体内外进行超声处理，发现一种名为 TRPA1 的哺乳动物通道蛋白，该蛋白对超声波敏感[2]。当表达该蛋白的哺乳动物胚胎肾-293t 细胞受到频率为 7 MHz 的超声刺激时，可引发钙内流，产生膜电位变化。这些细胞与肌动蛋白细胞骨架相互作用，诱导钙内流[2]。Yoo 等人的一项研究为 LIFU 神经调节的机制解释提供了进一步的证据，该研究表明，机械敏感离子通道的过表达可强化 LIFU 的效应，而抑制这些通道则导致 LIFU 的效应降低[9]。研究发现通过超声的机械能外源性诱导，可以改变膜的流动性和渗透性，使膜钾通道电导增加，最终对神经活动产生调节作用[10]。

此外，声空化效应也是一种可能的机制，超声刺激后在细胞膜内形成气泡，引起电容或结构变化，使神经元刺激达到其阈值，产生动作电位。超声刺激形成的气泡可能与声导孔平行，作用于膜的不同部分(即离子通道而不是脂质双层) [8]影响超声神经调节的效果，这在已综述的研究中尚未报道，可以是未来研究的方向。

5. LIFU 在神经系统疾病治疗中的应用：

5.1. LIFU 治疗阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病，以进行性认知功能衰退为特征。AD 越来越普遍，并造成越来越严重的衰弱后果，但目前的治疗方法在预防或减缓 AD 发展方面效果有限。

磁共振引导下的 LIFU 已被证明可以可逆地打开阿尔茨海默病患者的血脑屏障[11]-[13]。Park SH 等人通过 LIFU 介导的血脑屏障开放对 6 名 AD 患者的双侧额叶区域进行了 6 次 LUFU 刺激，在刺激后的三个月对患者进行 PET-CT 检查，发现 A β 沉积显著减少[12]。同时，有研究也证明 LIFU 介导的血脑屏障开放对人体 A β 具有减少作用[14]。

Rezai AR 等人评估了抗 A β 药物联合 LIFU 开放血脑屏障影响 AD 淀粉样蛋白去除的安全性和可行性。通过利用抗 A β 药物联合 LIFU 对 3 名 AD 患者进行治疗，并在治疗后 30 至 180 天内进行认知测试和安全性评估。结果发现，接受 LIFU 治疗的脑区 A β 水平的降低程度显著超过未接受治疗的对照脑区，且不良事件的发生率较低[15]。Meng 等人通过对 9 名 AD 患者进行 6 次 LIFU 治疗，使双侧海马、前扣

带皮层和楔前叶的血脑屏障通透性短暂增加,经过 6 个月的随访,没有发现严重的不良事件或长期的有害认知影响,证明了其调节血脑屏障通透性的可行性。但与动物实验相比,人体血脑屏障的恢复可能要慢一些,其背后的关系、机制及临床意义可以是未来研究的方向[16]。

此外,研究表明 LIFU 对海马前额叶皮层(H-PF)通路的功能调节可能对额叶功能起到一定改善作用,并且基于动物和人类实验的研究证明该通路参与基本认知的调节[17]。LIFU 可能在不改变血脑屏障通透性的情况下增加海马区活性,通过调节 H-PF 通路的神经过活性改善记忆。目前认为低于血脑屏障破坏阈强度的 LIFU 是安全的,并可能对 AD 患者的脑葡萄糖代谢和认知产生有益的影响,有望成为治疗 AD 的一种新型非侵入性脑刺激方法。

5.2. LIFU 治疗癫痫

癫痫是一种由脑神经细胞异常放电引起的短暂性脑功能障碍,可导致患者出现短期意识和行为障碍。药物治疗和手术治疗是癫痫的主要治疗方法,然而大多数抗癫痫药物都有明显的副作用,并且高达 60% 的耐药癫痫患者由于功能性组织中存在致病灶或无法确定致病灶不能进行手术。近年来,LIFU 作为癫痫的一种治疗方法受到了广泛的关注。

一项研究显示,经过频率为 0.5 MHz 的 LIFU 刺激后,大鼠皮质中神经元的间接标记物 GAD65 的表达水平显著增加,证明了 LIFU 对神经元活动的潜在抑制作用[7]。Zhang M 等人就 LIFU 对红藻氨酸(KA)诱导的癫痫大鼠模型大脑功能连接的影响进行了研究[18]。通过频率 0.5 MHz 的 LIFU 进行刺激,并测量其指标中的路径长度、局部和全局效率,发现大脑网络连接强度显著降低[18]。此外,LIFU 刺激可使 δ 和 θ 波段明显下降,提示 LIFU 可能通过调节特定频段脑电活动实现抗癫痫效应[18]。虽然这些是 LIFU 在大脑功能连接和活动方面的重要发现,但该研究没有使用多个 LIFU 参数,并且使用的是急性癫痫诱发模型[18]。此外,在观察预期刺激脑区海马体时,发现 LIFU 不仅针对海马体[18],这表明当研究使用啮齿类动物时,刺激区域往往大于预期,这可能导致目标区域的影像难以辨别。然而,该研究仅采用单一超声参数组合,未能系统评估不同超声参数对神经网络的调控效应差异。其次,基于 KA 诱导的急性癫痫模型可能无法充分模拟临床慢性癫痫的病理特征。此外,研究观察发现实际刺激区域显著超出预设海马体靶区,这可能与啮齿类动物颅骨声阻抗特性及超声束聚焦精度有关,该现象提示在进行跨物种研究时需谨慎评估刺激定位的准确性[18]。因此,未来研究需建立多维参数优化体系,并采用更符合临床特征的慢性癫痫模型,同时结合先进的空间定位技术以提高刺激特异性。

在癫痫猴子模型中,通过 30 分钟的 LIFU 刺激,在 LIFU 刺激后 8 小时用深度电极记录神经生理效应测量发作参数,发现 LIFU 显著降低了癫痫发作活动参数,并使癫痫发作间隔时间延长[19]。该研究还表明,LIFU 可抑制人类癫痫切片中神经元异常癫痫样放电[19]。这证明了 LIFU 在高级动物中的治疗效果,为 LIFU 治疗人类疾病奠定了基础。

5.3. LIFU 治疗帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性进行性神经退行性疾病,补充内源性多巴胺是目前治疗帕金森病的主要手段,但许多的 PD 药物由于血脑屏障渗透能力差[20],导致其治疗效果有限。因此,急需找到新的治疗方法来提高药物的治疗效果,并使其对中枢神经的不良影响降到最低。

LIFU 在改善 PD 患者运动症状方面显示出一定潜力。Nicodemus 等人的一项对照试验证实,针对患有中度认知障碍的 PD 患者,LIFU 有助于改善粗大运动、精细运动功能以及认知功能[21]。Surya 等的一项临床研究拟纳入帕金森病震颤(PT)和特发性震颤(ET)患者评估 LIFU 治疗震颤的疗效,已在一名受试者身上观察到 LIFUS 刺激丘脑腹中间核(Vim)能改善患者九孔插板测试结果、提高特发性震颤评估量表

(TETRAS)评分[22]。此外, 多项动物研究也表明, LITUS 有助于改善 PD 大鼠或小鼠模型的运动能力[5][23]。在帕金森鼠模型中, 通过 LIFU 治疗 10 天后发现双侧黑质切片出现神经元修复, 神经坏死明显减少, 可能是由于 LIFU 产生的神经元再生和膜通透性改善[5]。这为帕金森病药物治疗难以跨越血脑屏障提供了一个新思路。

5.4. LIFU 治疗神经性疼痛

神经性疼痛(Neuropathic Pain, NP)是由于外周或中枢水平的体感系统原发病变和功能障碍引起的疼痛, 临床症状表现为自发性疼痛、持续性或麻痹性疼痛、诱发性疼痛、感觉异常等。NP 是一种难治性慢性疼痛, 在 NP 小鼠模型中, LIFU 通过逆转异常的中枢重塑, 调节中枢前扣带回(Anterior Cingulate Cortex, ACC)脑区神经重塑, 有效缓解慢性神经性疼痛, 从而证明 LIFU 治疗慢性神经性疼痛的可行性[24]。因此, ACC 的突触可塑性与 NP 密切相关, 可视为 NP 药物干预的重要靶点。

近年来, 越来越多的研究表明钾氯协同转运蛋白 2 (KCC2)的表达在 NP 发病机制中起重要作用, 增加 KCC2 的表达可显著缓解 NP。在 NP 小鼠模型中, 通过对周围神经损伤小鼠 L4-L5 脊髓节段进行 LIFU 刺激, 利用免疫印迹和免疫荧光计算磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (p-ERK1/2), 钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV (CaMKIV), 磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(p-CREB)和 KCC2 的表达, 发现 LIFU 可以抑制 CaMKIV-KCC 激活通路, 抑制 CaMKIV 和 pCREB 的表达, 增加脊髓背角神经元上 KCC2 的表达, 有效缓解大鼠的 NP 表现, 从而证明 LIFU 刺激脊髓可有效改善周围神经损伤引起的 NP, 在 NP 的临床治疗中具有潜在价值[25]。该研究还通过在 L4~L5 处横切脊髓进行 H&E 染色, 没有发现水肿、出血、细胞坏死, 证明 LIFU 刺激脊髓是安全的。

此外, 研究表明 LIFU 可能是治疗癌症相关神经性疼痛的可行方法[25]。目前, LIFU 治疗癌症相关神经性疼痛尚处于起步阶段, 为了进一步研究 LIFU 对癌症相关神经性疼痛的影响, 并确定最有益的治疗参数和治疗方案, 必须进行更大规模的前瞻性研究。

5.5. LIFU 治疗精神疾病

近年来, 随着 LIFU 临床应用的发展, 开始逐渐有关于 LIFU 治疗精神疾病的报道。Faqi Wang 等人通过建立慢性抑郁大鼠模型, 比较了不同强度 LIFU 的抗抑郁效果及其相关神经通路活动和突触功能机制[26]。研究结果表明, 以内侧前额叶(mPFC)为靶区, 不同强度 LIFU 的抗抑郁效果没有显著差异, 其抗抑郁机制可能与增强 vCA1-mPFC 通路突触可塑性有关, 本研究为应用 LIFU 治疗抑郁症提供了临床前证据和理论基础[26]。

此外, Sanguinetti JL 等人通过对 51 名健康志愿者样本进行了右额下回 LIFU 刺激, 观察到暴露在 500 kHz 的 LIFU 中 30 秒可以诱导持续 30 分钟的积极情绪影响[27], 从而证明经颅超声可调节与情绪和焦虑症状有关区域的活动。

近年来的研究为这项技术在精神疾病应用中的安全性和可行性提供了初步证据。这可能为精神疾病的机制探索和治疗提供新的方法。

6. LIFU 的安全问题

目前大多数 LIFU 在声压 < 600 KPa 下进行, 个别研究使用 1000 KPa 以上的刺激方案来抑制癫痫发作[28]。一项动物研究表明, 强度 0.014 mW/cm² 的 LIFU 不会改变健康大鼠运动皮层的兴奋性, 而强度 0.338~12.15 mW/cm² 的 LIFU 会增加皮层兴奋性[29]。对于人类来说, 最低有效刺激强度应该更高, 因为 69%~87% 的超声波会被人类头骨衰减, 导致不同患者的能量效率存在差异[30]。通过 3D 打印技术, 可以

确定颅骨成分与超声能量之间的相关性,并与实际颅骨成分进行比较,从而确定临床研究所需的最佳超声参数[31]。

LIFU 的安全性已在许多研究中得到证实。Legon 等人通过 7 个独立试验,使用不同的超声方案进行人类神经调节,定性评估了轻微不良事件。受试者未出现严重的不良反应,这些研究证明 LIFU 诱导的阳性症状率与其他已被安全用于人类神经调节的非侵入性神经调节类似,表明 LIFU 是安全的,有望成为治疗神经系统疾病的新手段。但应用 LIFU 时仍需谨慎[29],目前还没有关于 LIFU 刺激对人脑影响的长期随访研究[32],还需要进一步研究。

7. 总结与展望

本文对近年来 LIFU 在神经系统疾病治疗中的研究进行了深入总结。动物研究和人体研究证明 LIFU 可以无创精确地刺激脑深部特定区域,对神经活动具有兴奋性和抑制性调节作用,表明 LIFU 在神经系统疾病治疗中具有巨大的潜力,并有望成为目前治疗方法的替代或辅助。虽然 LIFU 神经调节的机制尚不明确,但其在许多临床疾病中的广泛应用已经证明了其有效性。例如, LIFU 结合 fMRI 可以帮助识别和诊断大脑功能障碍,如,双相躁狂、强迫症、抑郁症、自闭症等,更有针对性地治疗精神和神经系统疾病。LIFU 可以无创精确地刺激脑深部特定区域,其诱导的神经抑制可能可以治疗神经性疼痛、癫痫和帕金森病等神经疾病。LIFU 还可能在药物治疗和侵入性治疗中发挥一定的作用。LIFU 的临床应用仍需进行长期的纵向安全性研究,重点监测各种参数,以确保其安全性。在未来,制定程序化、标准化的治疗策略,以完善个性化治疗模式将成为研究重点,以期在神经系统疾病的治疗中发挥更显著的效果。毫无疑问,随着 LIFU 的临床研究进一步深入,其潜在的临床应用价值将会不断凸显。

基金项目

安徽省高校自然科学研究重点项目(编号: KJ2021A0350)。

参考文献

- [1] Yang, P., Phipps, M.A., Jonathan, S., Newton, A.T., Byun, N., Gore, J.C., *et al.* (2021) Bidirectional and State-Dependent Modulation of Brain Activity by Transcranial Focused Ultrasound in Non-Human Primates. *Brain Stimulation*, **14**, 261-272. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.01.006>
- [2] Duque, M., Lee-Kubli, C.A., Tufail, Y., Magaram, U., Patel, J., Chakraborty, A., *et al.* (2022) Sonogenetic Control of Mammalian Cells Using Exogenous Transient Receptor Potential A1 Channels. *Nature Communications*, **13**, Article No. 600. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28205-y>
- [3] Liang, D., Chen, J., Zhou, W., Chen, J., Chen, W. and Wang, Y. (2019) Alleviation Effects and Mechanisms of Low-intensity Focused Ultrasound on Pain Triggered by Soft Tissue Injury. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **39**, 997-1005. <https://doi.org/10.1002/jum.15185>
- [4] Pang, N., Huang, X., Zhou, H., Xia, X., Liu, X., Wang, Y., *et al.* (2021) Transcranial Ultrasound Stimulation of Hypothalamus in Aging Mice. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, **68**, 29-37. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2020.2968479>
- [5] Xu, T., Lu, X., Peng, D., Wang, G., Chen, C., Liu, W., *et al.* (2020) Ultrasonic Stimulation of the Brain to Enhance the Release of Dopamine—A Potential Novel Treatment for Parkinson's Disease. *Ultrasonics Sonochemistry*, **63**, Article ID: 104955. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2019.104955>
- [6] Bobola, M.S., Chen, L., Ezeokeke, C.K., Olmstead, T.A., Nguyen, C., Sahota, A., *et al.* (2020) Transcranial Focused Ultrasound, Pulsed at 40 Hz, Activates Microglia Acutely and Reduces A β Load Chronically, as Demonstrated *in Vivo*. *Brain Stimulation*, **13**, 1014-1023. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.03.016>
- [7] Chen, S., Tsai, C., Lin, C., Lee, C., Yu, H., Hsieh, T., *et al.* (2020) Transcranial Focused Ultrasound Pulsation Suppresses Pentylentetrazol Induced Epilepsy *in Vivo*. *Brain Stimulation*, **13**, 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.011>
- [8] Jerusalem, A., Al-Rekabi, Z., Chen, H., Ercole, A., Malboubi, M., Tamayo-Elizalde, M., *et al.* (2019) Electrophysiological-Mechanical Coupling in the Neuronal Membrane and Its Role in Ultrasound Neuromodulation and General

- Anaesthesia. *Acta Biomaterialia*, **97**, 116-140. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.07.041>
- [9] Yoo, S., Mittelstein, D.R., Hurt, R.C., Lacroix, J. and Shapiro, M.G. (2022) Focused Ultrasound Excites Cortical Neurons via Mechanosensitive Calcium Accumulation and Ion Channel Amplification. *Nature Communications*, **13**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28040-1>
 - [10] Taylor, G.J., Heberle, F.A., Seinfeld, J.S., Katsaras, J., Collier, C.P. and Sarles, S.A. (2017) Capacitive Detection of Low-Enthalpy, Higher-Order Phase Transitions in Synthetic and Natural Composition Lipid Membranes. *Langmuir*, **33**, 10016-10026. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.7b02022>
 - [11] Rezai, A.R., Ranjan, M., D'Haese, P., Haut, M.W., Carpenter, J., Najib, U., et al. (2020) Noninvasive Hippocampal Blood-Brain Barrier Opening in Alzheimer's Disease with Focused Ultrasound. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 9180-9182. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002571117>
 - [12] Park, S.H., Baik, K., Jeon, S., Chang, W.S., Ye, B.S. and Chang, J.W. (2021) Extensive Frontal Focused Ultrasound Mediated Blood-Brain Barrier Opening for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Proof-of-Concept Study. *Translational Neurodegeneration*, **10**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00269-8>
 - [13] Rezai, A.R., Ranjan, M., Haut, M.W., Carpenter, J., D'Haese, P., Mehta, R.I., et al. (2023) Focused Ultrasound-Mediated Blood-Brain Barrier Opening in Alzheimer's Disease: Long-Term Safety, Imaging, and Cognitive Outcomes. *Journal of Neurosurgery*, **139**, 275-283. <https://doi.org/10.3171/2022.9.jns.221565>
 - [14] D'Haese, P., Ranjan, M., Song, A., Haut, M.W., Carpenter, J., Dieb, G., et al. (2020) β -Amyloid Plaque Reduction in the Hippocampus after Focused Ultrasound-Induced Blood-Brain Barrier Opening in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, **14**, Article ID: 593672. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.593672>
 - [15] Rezai, A.R., D'Haese, P., Finomore, V., Carpenter, J., Ranjan, M., Wilhelmsen, K., et al. (2024) Ultrasound Blood-Brain Barrier Opening and Aducanumab in Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **390**, 55-62. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2308719>
 - [16] Meng, Y., Goubran, M., Rabin, J.S., McSweeney, M., Ottroy, J., Pople, C.B., et al. (2023) Blood-Brain Barrier Opening of the Default Mode Network in Alzheimer's Disease with Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound. *Brain*, **146**, 865-872. <https://doi.org/10.1093/brain/awac459>
 - [17] Jeong, H., Im, J.J., Park, J., Na, S., Lee, W., Yoo, S., et al. (2021) A Pilot Clinical Study of Low-Intensity Transcranial Focused Ultrasound in Alzheimer's Disease. *Ultrasonography*, **40**, 512-519. <https://doi.org/10.14366/usg.20138>
 - [18] Zhang, M., Li, B., Lv, X., Liu, S., Liu, Y., Tang, R., et al. (2021) Low-Intensity Focused Ultrasound-Mediated Attenuation of Acute Seizure Activity Based on EEG Brain Functional Connectivity. *Brain Sciences*, **11**, Article No. 711. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060711>
 - [19] Lin, Z., Meng, L., Zou, J., Zhou, W., Huang, X., Xue, S., et al. (2020) Non-Invasive Ultrasonic Neuromodulation of Neuronal Excitability for Treatment of Epilepsy. *Theranostics*, **10**, 5514-5526. <https://doi.org/10.7150/thno.40520>
 - [20] Robinson, M., Lou, J., Mehrazma, B., Rauk, A., Beazely, M. and Leonenko, Z. (2021) Pseudopeptide Amyloid Aggregation Inhibitors: *In Silico*, Single Molecule and Cell Viability Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 1051. <https://doi.org/10.3390/ijms22031051>
 - [21] Nicodemus, N.E., Becerra, S., Kuhn, T.P., Packham, H.R., Duncan, J., Mahdavi, K., et al. (2019) Focused Transcranial Ultrasound for Treatment of Neurodegenerative Dementia. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, **5**, 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.06.007>
 - [22] Deveney, C.M., Surya, J.R., Haroon, J.M., Mahdavi, K.D., Hoffman, K.R., Enemu, K.C., et al. (2024) Transcranial Focused Ultrasound for the Treatment of Tremor: A Preliminary Case Series. *Brain Stimulation*, **17**, 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2023.12.007>
 - [23] Sung, C., Chiang, P., Tsai, C. and Yang, F. (2021) Low-Intensity Pulsed Ultrasound Enhances Neurotrophic Factors and Alleviates Neuroinflammation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cerebral Cortex*, **32**, 176-185. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab201>
 - [24] Wang, B., Chen, M., Chen, S., Feng, X., Liao, Y., Zhao, Y., et al. (2022) Low-Intensity Focused Ultrasound Alleviates Chronic Neuropathic Pain-Induced Allodynia by Inhibiting Neuroplasticity in the Anterior Cingulate Cortex. *Neural Plasticity*, **2022**, Article ID: 6472475. <https://doi.org/10.1155/2022/6472475>
 - [25] Liao, Y., Wang, B., Chen, M., Liu, Y. and Ao, L. (2021) LIFU Alleviates Neuropathic Pain by Improving the KCC2 Expression and Inhibiting the CaMKIV-KCC2 Pathway in the L4-L5 Section of the Spinal Cord. *Neural Plasticity*, **2021**, Article ID: 6659668. <https://doi.org/10.1155/2021/6659668>
 - [26] Wang, F., Cai, Q., Ju, R., Wang, S., Liu, L., Pan, M., et al. (2023) Low-Intensity Focused Ultrasound Ameliorates Depression-Like Behaviors Associated with Improving the Synaptic Plasticity in the Vca1-Mpfc Pathway. *Cerebral Cortex*, **33**, 8024-8034. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad095>
 - [27] Sanguinetti, J.L., Hameroff, S., Smith, E.E., Sato, T., Daft, C.M.W., Tyler, W.J., et al. (2020) Transcranial Focused Ultrasound to the Right Prefrontal Cortex Improves Mood and Alters Functional Connectivity in Humans. *Frontiers in*

-
- Human Neuroscience*, **14**, Article No. 52. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00052>
- [28] Zou, J., Meng, L., Lin, Z., Qiao, Y., Tie, C., Wang, Y., *et al.* (2020) Ultrasound Neuromodulation Inhibits Seizures in Acute Epileptic Monkeys. *iScience*, **23**, Article ID: 101066. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101066>
- [29] Chu, P., Huang, C., Chang, P., Chen, R., Chen, K., Hsieh, T., *et al.* (2023) Weak Ultrasound Contributes to Neuromodulatory Effects in the Rat Motor Cortex. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 2578. <https://doi.org/10.3390/ijms24032578>
- [30] Riis, T.S., Webb, T.D. and Kubanek, J. (2022) Acoustic Properties across the Human Skull. *Ultrasonics*, **119**, Article ID: 106591. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2021.106591>
- [31] Kong, C., Park, S.H., Shin, J., Baek, H.G., Park, J., Na, Y.C., *et al.* (2021) Factors Associated with Energy Efficiency of Focused Ultrasound through the Skull: A Study of 3D-Printed Skull Phantoms and Its Comparison with Clinical Experiences. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article ID: 783048. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.783048>
- [32] Legon, W., Adams, S., Bansal, P., Patel, P.D., Hobbs, L., Ai, L., *et al.* (2020) A Retrospective Qualitative Report of Symptoms and Safety from Transcranial Focused Ultrasound for Neuromodulation in Humans. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5573. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62265-8>