

Kohdennetun ultraäänen sovellukset lääketieteessä

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia
Tietotekniikan laitos, Teknillinen tiedekunta
Kandidaatintutkielma

Laatija:
Veli-Matti Harikkala

Toukokuu 2026

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma
Tietotekniikan laitos, Teknillinen tiedekunta
Turun yliopisto

Tutkinto-ohjelma: Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Tekijä: Veli-Matti Harikkala

Otsikko: Kohdennetun ultraäänen sovellukset lääketieteessä

Sivumäärä: 22 sivua

Päivämäärä: Toukokuu 2026

Kohdennettu ultraääni on nopeasti kehittyvä ja monipuolinen lääketieteellinen hoitomenetelmä, jonka kliininen käyttö on vakiintunut monien syöpien, muiden kasvainten sekä tiettyjen neurologisten sairauksien hoidossa. Suurienergisen kohdennetun ultraäänen (high intensity focused ultrasound, HIFU) vaikutus perustuu kudoksen paikalliseen kumentamiseen, joka mahdollistaa tarkasti rajatun kudostuhon ilman kirurgista toimenpidettä. Tämän kandidaatintyön tavoitteena on selvittää HIFU:n nykyisiä käyttökohteita, arvioida sen etuja ja rajoituksia verrattuna perinteisiin hoitomenetelmiin sekä tarkastella kohdennetun ultraäänen mahdollisuuksia tulevaisuuden hoitomuotona. Työ toteutettiin kirjallisuuskatsauksena, ja se pohjautuu vertaisarvioituihin tieteellisiin julkaisuihin.

HIFU:n merkittäviä etuja ovat sen kajoamattomuus, tarkka kohdennettavuus, vähäiset haittavaikutukset ja potilaiden nopeampi toipuminen verrattuna moniin perinteisiin hoitomenetelmiin. Vaikka HIFU ei aina korvaa muita hoitomuotoja, se voi täydentää niitä ja olla osana laajempaa potilaskohtaisesti räätälöityä hoitostrategiaa.

Tulevaisuuden sovelluksina työssä käsiteltiin myös matalan intensiteetin kohdennettua ultraääntä (low intensity focused ultrasound, LIFU) sekä histotripsiaa, joiden vaikutusmekanismit eroavat HIFU:sta. Histotripsiaa kudosta hajotetaan kohdennetun mekaanisen vaikutuksen avulla ilman lämpöä, kun taas LIFU-menetelmissä ultraääntä käytetään esimerkiksi lääkeaineiden kuljetuksen helpottamiseen aivoihin tai hermoston toiminnan säätelyyn ilman pysyvää kudovauriota. Useimmat näistä sovelluksista ovat vielä tutkimus- ja kehitysvaiheessa, ja laajamittainen käyttöönotto edellyttää vielä lisää kliinistä näyttöä sekä pitkäaikaisseurantaa.

Asiasanat: kohdennettu ultraääni, HIFU, lämpöablaatio, kavitaatio, LIFU, neuromodulaatio, immunoterapia, histotripsia

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	HIFU:n toimintaperiaate	3
2.1	Ultraäänen vaikutukset kudoksissa	4
2.2	Kuvausohjattu HIFU	5
2.2.1	Magneettikuvaohjaus, MRI-HIFU	5
2.2.2	Ultraääniohjaus, US-HIFU	7
3	HIFU:n nykyiset sovellukset lääketieteessä	8
3.1	Eturauhassyöpä	8
3.2	Muut syövät	9
3.3	Myoomat	10
3.4	Luuston sairaudet	11
3.5	Neurologiset sairaudet	12
4	Kohdennetun ultraäänen tulevaisuuden sovellukset	14
4.1	Syövän immunoterapian tukena	14
4.2	Veri-aivoesteen avaaminen	16
4.3	Neuromodulaatio	18
4.4	Histotripsia – kudoksen mekaaninen hajotus ultraäänellä	19
5	Yhteenveto ja pohdinta	21
	Lähteet	23

1 Johdanto

Suurienerginen kohdennettu ultraääni (engl. high intensity focused ultrasound, HIFU) on kajoamaton lääketieteellinen hoitomenetelmä, jossa kudokseen kohdistetaan ultraääntä suurella intensiteetillä. Ultraäänen energia tuottaa halutun hoitovaikutuksen joko lämmittämällä kudosta, jolloin syntyy paikallinen kudonvaurio, tai aikaansaamalla mekaanisia muutoksia. Ultraäänen hyödyntäminen sairauksien hoidossa ei ole uusi menetelmä, mutta aiemmin haasteena oli sen tarkka kohdistaminen juuri haluttuun kohtaan. Viimeisten 20–30 vuoden aikana kuvantamismenetelmät ovat kuitenkin kehittyneet merkittävästi, mikä on ratkaissut aiemmat kohdentamiseen liittyvät ongelmat ja lisännyt kiinnostusta terapeuttisen ultraäänen mahdollisuuksiin (Maloney & Hwang, 2015).

Nykyään HIFU:n käyttö on vakiintunut perinteisten hoitomuotojen vaihtoehtona erilaisten kasvainten, sekä hyvänlaatuisten että syövän, hoidossa (Sequeiros et al., 2017). Yleisiin syövän hoitomuotoihin, kuten kirurgiaan, verrattuna HIFU:n etuna on sen kajoamattomuus, joka vähentää komplikaatioiden riskiä. Tämä mahdollistaa nopeamman toipumisen hoidon jälkeen ja siten lyhyemmät hoitajaksot sairaalassa (Elhelf et al., 2018). Kasvainten lisäksi HIFU-hoitoa käytetään nykyään myös monien neurologisten sairauksien, kuten Parkinsonin taudin ja essentiaalisen vapinan, hoidossa.

Tulevaisuudessa kohdennetun ultraäänen mahdollisia käyttökohteita voisi olla myös neuromodulaatio, jolla voidaan hoitaa muun muassa neuropaattista kipua, pakko-oireista häiriötä ja masennusta. Lisäksi alustavat tutkimukset ovat osoittaneet, että ultraääntä voidaan hyödyntää veri-aivoesteen avaamisessa, mikä tehostaisi lääkkeiden pääsyä keskushermostoon (Brück et al., 2023).

Tämän kandidaatintutkielman tavoitteena on kuvata kohdennetun ultraäänen, erityisesti HIFU:n, toimintaperiaatetta sekä selvittää teknologian nykyisiä ja mahdollisia tulevia lääketieteellisiä sovelluksia. Lisäksi tarkastellaan menetelmän hyötyjä ja haittoja kliinisessä käytössä verrattuna perinteisempiin hoitomenetelmiin. Tutkielman pääpaino on HIFU-teknologiassa, mutta tulevaisuuden sovelluksien osalta tarkastellaan myös muita vasta kehitymässä olevia kohdennetun ultraäänen menetelmiä, joiden toimintaperiaatteet eroavat

HIFU:sta. Näitä ovat muun muassa matalaintensiteettinen kohdennettu ultraääni (engl. low intensity focused ultrasound, LIFU), histotripsia sekä sonodynaaminen hoito (engl. sonodynamic therapy, SDT).

LIFU:ssa käytetään ultraäänen matalampia intensiteettejä, jolloin kudon ei lämpene vaan saadaan aikaan mekaanisia, palautuvia vaikutuksia, kuten veri-aivoesteen avautuminen tai hermoston neuromodulaatio. Histotripsiasa taas hajotetaan kudosta mekaanisesti ilman lämpövaikutusta ja SDT:ssä ultraäänellä aktivoidaan erilaisia lääkeaineita, jotka tuhoavat syöpäsoluja.

Tutkielmassa pyritään vastaamaan seuraaviin tutkimuskysymyksiin.

Tutkimuskysymys 1: Mitä erilaisia lääketieteellisiä sovelluskohteita kohdennetulla ultraäänellä on nykypäivänä ja mahdollisesti tulevaisuudessa?

Tutkimuskysymys 2: Mitä etuja ja haittoja kohdennetulla ultraäänellä on verrattuna perinteisiin hoitomenetelmiin?

Kandidaatintutkielma tehtiin kirjallisuuskatsauksena, ja lähteiden hakemiseen käytettiin PubMed- ja Web of Science -tietokantoja. Molemmista tietokannoissa oli käytössä hakulausekkeena ("high intensity focused ultrasound" OR HIFU) AND ((clinical OR medical) application*) AND (cancer OR tumo* OR oncology) AND (MRI OR "magnetic resonance imaging"). Hakutulokset rajattiin kattamaan vain vuoden 2010 jälkeen julkaistut englannin- ja suomenkieliset artikkelit.

Lääketieteellinen teknologia ja sen sovellukset kehittyvät nopeasti, ja ennen 2010-lukua julkaistut artikkelit eivät tarjoa enää ajankohtaista tietoa. Haun myötä löytyi yhteensä 138 aiheeseen liittyvää artikkelia, jotka arvioitiin aluksi otsikoiden ja abstraktien perusteella. Tästä määrästä rajautui lähteiksi noin 30 artikkelia, jotka olivat tutkimuskysymysten kannalta olennaisimpia.

Tutkielman toisessa luvussa käsitellään kohdennetun ultraäänen toimintaperiaatetta ja esitellään tarkemmin magneettikuvaus- ja ultraääniohjattujen HIFU-hoitojen teknologiaa. Kolmannessa luvussa kuvataan HIFU-hoidon nykyisiä kliinisiä sovelluksia lääketieteen eri aloilla sekä vertaillaan HIFU:n hyötyjä ja haittoja verrattuna perinteisiin hoitomuotoihin, kuten kirurgiaan tai sädehoitoon.

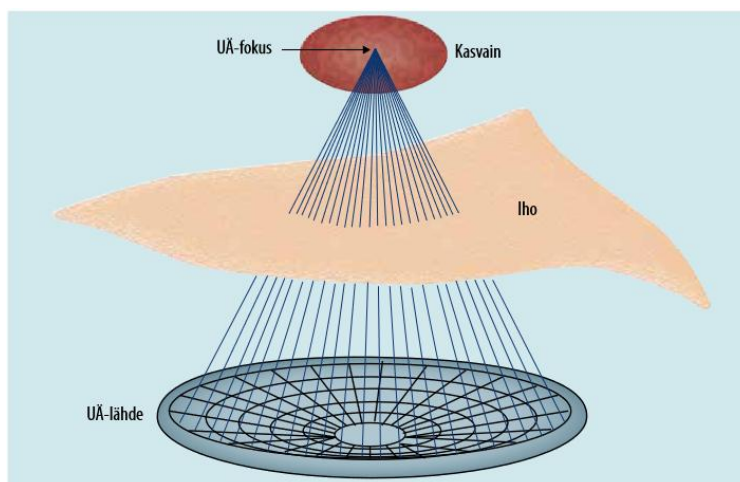
Neljännessä luvussa esitellään mahdollisia sovelluksia tulevaisuudessa. Viimeisessä luvussa kootaan yhteen aineistojen pohjalta saatu tieto ja vastataan tutkimuskysymyksiin.

2 HIFU:n toimintaperiaate

Ultraääni on väliaineessa etenevää mekaanista aaltoliikettä, jonka taajuus on ihmisen kuuloaluetta korkeampi eli yli 20 000 Hz. Tällaista ääntä voidaan tuottaa piezosähköisillä kiteillä, jotka synnyttävät korkeataajuisia mekaanista värähtelyä, kun niihin kytketään vaihtojännite. Lääketieteessä ultraääntä on perinteisesti käytetty kuvantamiseen, joka perustuu ultraäänen lähettämiseen anturista ja sen heijastumiseen kudoksien rajapinnoilla. Eri kudokset heijastavat ultraääntä eri tavoilla, ja heijastumien välisen aikaeron avulla pystytään muodostamaan kuvaa tarkasteltavasta kohteesta (Sequeiros et al., 2017).

HIFU:n erottaa diagnostisesta ultraäänestä sen suurempi intensiteetti. Diagnostisen ultraäänen intensiteetti on alle $0,1 \text{ W/cm}^2$, kun taas HIFU-hoidossa se on välillä $100\text{--}10\,000 \text{ W/cm}^2$, jos halutaan aiheuttaa kudostuho lämmön avulla. Tätä pienempää intensiteettiä ($0,125\text{--}3 \text{ W/cm}^2$) käytetään, jos halutaan saada aikaan mekaaninen vaikutus eli muokata kudoksen rakennetta tai sen fysiologista toimintaa (kudosmodulaatio) (Elhelf et al., 2018).

Suuren intensiteetin ultraääntä tuotetaan diagnostisen ultraäänen tavoin piezosähköisistä elementeistä koostuvilla antureilla. HIFU-hoitoon käytettävät anturit ovat yleensä muodoltaan koveria, jolloin ääniaallot pystytään kohdentamaan tiettyyn haluttuun pisteeseen. Tämä eroaa perinteisistä kuvantamiseen käytetyistä ultraääniantureista, jotka tuottavat joko yhdensuuntaisia tai yhdestä pisteestä hajaantuvia aaltoja kattaakseen suuremman alueen (Siedek et al., 2019). Kuvassa 1 on havainnollistettu, miten ultraäänen energia kohdennetaan koveran anturin avulla hoidettavalle alueelle. Periaate on sama kuin suurennuslasilla, jolla voidaan keskittää valonsäteet yhteen polttopisteeseen.



Kuva 1. HIFU-hoidossa ultraäänen energia kohdistetaan pienelle alueelle (Sequeiros et al., Duodecim, 2017).

2.1 Ultraäänen vaikutukset kudoksissa

Kun ultraääni etenee kudoksissa, se vaimenee ja menettää energiaansa vuorovaikuttamalla eri tavoilla ympäröivän aineen kanssa. Ääniaalto voi absorboitua kudokseen, heijastua kahden eri kudoksen rajapinnasta tai sirota sekä taipua eri suuntiin. Kudoksen fysikaaliset ominaisuudet, erityisesti sen akustinen impedanssi, määräävät vaimenemisen suuruuden. Akustinen impedanssi kuvaa kudoksen tai muun materiaalin kykyä vastustaa niissä etenevää ääniaaltoa. Etenemiseen vaikuttavat kudoksen tiheys sekä ultraäänen nopeus. Aaltojen absorboituessa kudokseen sen energia muuttuu lämmöksi ja kudoksen lämpötila nousee. Jos lämpötila ylittää 60 °C, solujen proteiinirakenteet tuhoutuvat, mikä johtaa solujen kuolemaan eli nekroosiin. Tätä kutsutaan lämpöablaatioksi (engl. thermal ablation), ja se on HIFU-hoidon keskeinen vaikutusmekanismi. Kudonvaurion laajuus riippuu lineaarisesti altistusajasta ja eksponentiaalisesti lämpötilan noususta (Izadifar et al., 2020). Säteen tarkka kohdentaminen HIFU:ssa mahdollistaa lämpenemisen vain pienellä alueella (halkaisija noin 1 mm ja syvyys 10 mm), mikä estää ympäröivien kudoksien vaurioitumisen (Zhou, 2011).

Ultraäänen lämpövaikutus vaihtelee kuitenkin elimen ja kudostyyppin mukaan. Kudosten kyky sietää lämpöä riippuu kudoksen verenkierron tehokkuudesta ja aineenvaihdunnasta. Esimerkiksi runsaasti verta sisältävät elimet, kuten maksa, pystyvät poistamaan lämpöä tehokkaasti, kun taas huonosti verisuonitetut alueet, kuten rasvakudos, ovat alttiimpia lämpövauriolle. Tämä kudokohtainen vaihtelu vaikuttaa HIFU-hoidon suunnitteluun ja tehokkuuteen: hoidon kestoa ja intensiteettiä on mukautettava kudoksen lämpöherkkyyden mukaan (Quarato et al., 2023).

Lämmön tuottamisen lisäksi HIFU:n toinen keskeinen vaikutusmekanismi kudoksessa on mekaaninen kavitaatio (engl. acoustic cavitation). Tällöin ultraäänipulssi aiheuttaa kudoksessa toistuvaa puristumista ja venymistä, minkä seurauksena kudonesteeseen muodostuu mikroskooppisia kaasukuplia. Nämä kuplat alkavat värähdellä ja kasvaa, ja lopulta ne hajoavat, kun paine kasvaa riittävästi. Kuplien hajoaminen tuottaa paikallisia paineaaltoja, jotka voivat vaurioittaa solurakenteita sekä aiheuttaa kudonnesteen mikrovirtauksia, leikkausvoimia ja muita mekaanisia muutoksia (Zhou, 2011). Kavitaatiota tapahtuu aina HIFU-hoidon yhteydessä, ja sen yhteisvaikutus lämpöablaation kanssa mahdollistaa ultraäänen tehokkaan käytön kasvainten hoidossa. Matalammilla intensiteettitasoilla (0,125–3 W/cm²) lämpövaikutus jää kuitenkin vähäiseksi ja kavitaatio on kudonvaurion ensisijainen aiheuttaja (Elhelf et al., 2018).

Matalan intensiteetin kohdennettu ultraääni (LIFU) eroaa HIFU:sta pienemmän intensiteetin (≤ 3 W/cm²) ja erilaisen vaikutusmekanismin suhteen. LIFU:n vaikutukset perustuvat pääasiassa kavitaation aiheuttamiin mekaanisiin ilmiöihin sekä kudoksen pieniin värähtelyihin. Tällöin

kudokseen ei synny pysyvää vauriota, vaan vaikutukset ovat palautuvia. Tämän vuoksi LIFU sopii erityisesti käyttökohteisiin, joissa halutaan välttää pysyvää kudostuhoa (Bachu et al., 2021).

2.2 Kuvausohjattu HIFU

Kohdennettu ultraääni ei ole uusi keksintö: ensimmäiset kliiniset sovellukset esiteltiin jo 1950-luvulla (Elhelf et al., 2018). Tuolloin haasteena oli kuitenkin ultraäänien energian tarkka ohjaaminen haluttuun kohtaan sekä kudostuhon määrän ja hoidon sopivan keston arviointi. Ongelmia aiheuttivat sekä liian pitkäkestoinen ablaatio, joka olisi aiheuttanut ylikuumenemista ja viereisten terveiden kudosten vaurion, että liian lyhyt ultraäänihoito, joka ei olisi riittänyt tuhoamaan kaikkea kasvainsolukkoa (Shehata, 2014). 1990-luvulta alkaen kuvantamismenetelmät ovat kuitenkin kehittyneet niin merkittävästi, että aiemmat haasteet on saatu ratkaistua.

Nykyään HIFU-hoidon kohdistamiseen voidaan käyttää apuna joko magneettikuvausta (MRI-HIFU) tai diagnostista ultraääntä (US-HIFU). Kumpikin kuvantamistapa mahdollistaa ihon ja hoidettavan kudoksen välisen etäisyyden määrittämisen, mutta molemmilla on omat etunsa sekä haittansa ja näiden myötä kehittyneet käyttötarkoituksensa (Jenne et al., 2012). Tässä luvussa tarkastellaan näitä kahta kuvaohjausteknologiaa: niiden toimintaperiaatteita, etuja ja rajoituksia.

2.2.1 Magneettikuvaohjaus, MRI-HIFU

Magneettikuvausohjatussa HIFU:ssa ultraäänianturi on integroitu osaksi MRI-laitetta. Ennen hoitoa tapahtuvassa MRI-kuvauksessa määritetään hoidettavan kohteen koko ja sijainti, ihonalaisen rasvakerroksen paksuus ja mahdolliset ultraäänisäteiden tiellä olevat esteet. Hoitokohteen anatomian lisäksi MRI mahdollistaa myös hoidon todennäköisen vasteen arvioinnin etukäteen (Kim, 2015).

Magneettikuvauksen toiminta perustuu elimistön vesimolekyylien ja näissä olevien vety-ydinten (protonien) käyttäytymiseen ulkoisessa voimakkaassa magneettikentässä. Magneettikentällä vaikutetaan ydinten spiniin, joka on alkeishiukkasten kvanttimekaaninen ominaisuus ja jota voidaan klassisessa fysiikassa kuvata magnetoitumavektorin suuntana (Sequeiros et al., 2017). Ilman ulkoista magneettikenttää ydinten spinin osoittavat satunnaisesti suuntiin, mutta MRI-laitteen luodessa riittävän vahvan magneettikentän (tavallisimmin 1,5 T tai 3 T) spinin kääntyvät samansuuntaisiksi. Tämän jälkeen MRI-laite lähettää radiotaajuisia pulsseja, jotka antavat protoneille energiaa, jolloin spinin kääntyvät hetkellisesti pois kentän suunnasta. Kun radiopulssi lakkaa, protonit palaavat takaisin aikaisempaan energiatilaansa ja samalla emittoivat radiosäteilyä, joka voidaan mitata.

Protonien palaamista tasapainotilaan kutsutaan relaksaatioksi, ja se voidaan jakaa T1- ja T2-relaksaatioihin. T1-relaksaatioissa vety-ytimet luovuttavat ylimääräisen energiansa ympäristöön, kun taas T2-relaksaatioissa energiaa siirtyy ydinten välillä (Sequeiros et al., 2017). Eri kudoksilla on erilaiset relaksaatioajat, mikä mahdollistaa magneettikuvauksen hyvän kontrastin eli kudosten erottamisen toisistaan. T1- ja T2-painotettujen kuvien erot näkyvät eri kudosten kirkkauden muuttumisena.

Magneettikuvauksen kyky erotella pehmytkudokset toisistaan on ylivertainen verrattuna muihin kuvantamismenetelmiin. Lisäksi voimakkaamman magneettikentän mahdollistavien 3 teslan MRI-laitteiden kehitys on edelleen lisännyt MRI-HIFU:n tarkkuutta erottaa kasvainten ja terveen kudoksen rajat syöpien hoidossa (Li & Wu, 2013). Korkea erotuskyky mahdollistaa hoitoalueen rajojen määrittämisen hyvin tarkasti, jolloin vältetään ympäröivän terveen kudoksen vaurioitumiselta.

Toinen MRI-ohjauksen etu ultraäänellä tapahtuvaan verrattuna on reaaliaikainen lämpötilan seuranta hoidettavassa kudoksessa (Kim, 2015). Lämpötilan seuranta mahdollistaa tarkemman säteen kohdistamisen pienemmillä intensiteettitasoilla ennen kuin ultraäänen energia nostetaan kudostuhoa aiheuttavalle hoitotasolle. Lisäksi hoidon aikana pystytään seuraamaan viereisten terveiden kudosten lämpötilan nousua ja tarvittaessa estämään näiden lämpöablaatio (Elhelf et al., 2018). Lämpötilan seurantaan magneettikuvauksen avulla käytetään useita erilaisia metodeja, joista tärkeimmät ovat T1- ja T2-painotettujen kuvien vertailu, diffuusio, protonitiheys (engl. proton density) ja protonien resonanssitaajuus (engl. proton resonance frequency) (Jenne et al., 2012). Lämpötilaseurannan ansiosta magneettikuvausohjausta pidetään nykyään HIFU:n kultaisena standardina, ja sillä on hyvin monia sovelluskohteita. Ensimmäinen MRI-HIFU:n lääketieteellinen käyttötarkoitus hyväksyttiin Yhdysvalloissa vuonna 2004 kohdun hyvänlaatuisten lihaskasvainten hoidossa. Tämän jälkeen menetelmän käyttö on laajentunut yhä useampien erityyppisten kasvainten ja myös neurologisten sairauksien hoitoon (Cabras et al., 2022).

MRI-HIFU:n heikkouksia ultraäänellä tapahtuvaan ohjaukseen verrattuna ovat korkeampi hinta ja huonompi saatavuus. Magneettikuvausta ei voida myöskään käyttää potilailla, joilla on kehossa metalli-implantteja, kuten sydämentahdistin tai proteesi. Metalliesine voi aiheuttaa kuvaan tulkintaa häiritseviä artefaktoja ja lisäksi kuumenemisvaaran hoidon aikana (Li & Wu, 2013). Lisäksi MRI:n heikkous on sen herkkyys liikkeelle, jolloin kuvanlaatu huononee. Herkkyys liikkeelle rajoittaa magneettikuvausohjauksen käyttöä tiettyjen elinten, kuten maksan, sairauksissa, joissa esimerkiksi hengityksen aiheuttama liike aiheuttaa häiriötä. Yhtenä ratkaisuna ongelmaan voisi olla potilaan nukuttaminen toimenpiteen ajaksi. Lisäksi on kehitteillä nopeampia magneettikuvaussarjoja, joiden avulla liikkeen vaikutus kuvanlaatuun voitaisiin minimoida (Elhelf et al., 2018).

2.2.2 Ultraääniohjaus, US-HIFU

Suurin osa HIFU-hoidoista tehdään yhä ultraääniohjauksessa sen edullisemman hinnan ja paremman saatavuuden vuoksi. US-HIFU:ssa diagnostinen ja hoitava ultraääni yhdistetään ja asetetaan rinnakkain, jolloin saadaan reaaliaikaista tietoa hoidettavasta kohteesta, mikä ei ole mahdollista MRI:llä (Duc & Keserci, 2019). Onnistunut lämpöablaatio näkyy ultraäänikuvassa ylimääräisenä kaikuna (engl. hyperecho) toimenpiteen aikana ja sen jälkeen, minkä ansiosta hoidon vaikutuksia voidaan arvioida välittömästi. Lisäksi ultraääni antaa jatkuvaa tietoa HIFU-säteen kulkureitistä ja mahdollisista esteistä, kuten suurista verisuonista tai kalkkeutuneista alueista. Toisin kuin MRI, ultraääni soveltuu myös paremmin hengityksen mukana liikkuvien vatsaontelon elinten, kuten maksan ja munuaisten, hoitoon. Ultraääniohjauksen etuna on myös laitteen helppo siirrettävyys verrattuna magneettikuvauslaitteeseen (Shehata, 2014).

Ultraäänien tarkkuus on kuitenkin paljon magneettikuvantamista heikompi, eikä sillä pysty seuraamaan kohdekudoksen lämpötilaa MRI:n tapaan. Tällöin syntyvän kudostuhoalueen tarkkaa kokoa ei pystytä arvioimaan täysin tarkasti. Lämpötilaseurannan puuttumisen takia ultraääniohjausta ei pidetä yhtä turvallisena menetelmänä kuin magneettikuvausta, jolla nähdään tarkasti ympäröivän terveen kudoksen rajat. Ultraääniohjauksessa kuvan tarkkuus myös heikkenee hoidon edetessä johtuen kudokseen muodostuvista mikrokuplista ja niiden aiheuttamasta ylimääräisestä kaiusta (Sequeiros et al., 2017).

Ultraääniohjauksen tarkkuutta voidaan parantaa kontrastivahvistetulla ultraäänikuvantamisella (engl. contrast-enhanced ultrasound, CEUS). Se on uudempi tekniikka, jossa käytetään kontrastiaineina kaasulla täytettyjä mikrokuplia. Kuplat sirottavat ultraääniaaltoja voimakkaasti kaasun ja veren välisen suuren impedanssieron vuoksi. CEUS on hyvä menetelmä verenkierron ja sen muutosten kuvantamiseen, koska mikrokuplien koko on samaa luokkaa kuin punasolujen eivätkä ne siten pääse pois verisuonista (Torkzaban et al., 2021). Lisäksi useita ultraäänitaajuuksia yhdistävät järjestelmät voivat vähentää hoidon aikana syntyviä artefakteja ja näin parantaa kohdealueen erottelukykyä. Kehittyneet algoritmit ja tekoälypohjaiset kuvankäsittelymenetelmät voivat myös auttaa vähentämään ultraäänikuvan laadun heikkenemistä toimenpiteen aikana ja korjaamaan ultraäänestä johtuvia vääristymiä (Luan et al., 2024).

3 HIFU:n nykyiset sovellukset lääketieteessä

Tarkan kuvantamisohjauksen ansiosta kohdennetun ultraäänen käyttö on yleistynyt viime vuosien aikana useilla lääketieteen erikoisaloilla. Suomessa HIFU on kliinisessä käytössä muun muassa eturauhassyövän, kohdun myoomien, luuston etäpesäkkeiden sekä eri vapinan muotojen, kuten essentiaalisen vapinan ja Parkinsonin tautiin liittyvän vapinan, hoidossa (Brück et al., 2023). Maailmalla kohdennettua ultraääntä on hyödynnetty myös monien muiden syöpätyyppien, kuten haima-, munuais-, maksa- ja rintasyöprien, hoitoon, mutta nämä ovat toistaiseksi enemmän tutkimus- ja kokeiluasteella (Siedek et al., 2019). Focused Ultrasound Foundation, yhdysvaltalainen riippumaton HIFU-tekniikan kehitystä seuraava säätiö, kertoo vuoden 2025 raportissaan, että kohdennettu ultraääni on hyväksytty maailmanlaajuisesti 38 eri sairauden hoitoon (White et al., 2025). Tässä kappaleessa esitellään HIFU-hoidon yleisimpiä ja jo vakiintuneita sovelluksia eri lääketieteen aloilla.

3.1 Eturauhassyöpä

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä, ja sen perinteisiä hoitomuotoja ovat leikkaus, sädehoito, hormonihoito sekä aktiivinen seuranta. Näiden rinnalle täydentäväksi hoitovaihtoehdoksi on viime vuosien aikana noussut myös HIFU:n avulla toteutettu lämpöablaatio. Eturauhassyöpä oli yksi kohdennetun ultraäänen ensimmäisiä kliinisiä sovelluksia ja nykyään maailmanlaajuisesti yleinen käyttökohde (Jenne et al., 2012).

Hoidon valintaan vaikuttavat syövän vaikeusaste, levinneisyys, potilaan yleiskunto sekä hoidon oletetut haitat ja vaikutukset elämänlaatuun. Parhaiten HIFU-hoitoon soveltuvat pienen tai keskisuuren riskin potilaat, joilla on uusi paikallinen syöpä (Sequeiros et al., 2017). Myös potilaiden, joiden syöpä on uusiutunut sädehoidon jälkeen, on todettu hyötyvän HIFU:sta. Tietyn hoidon valinta vaatii kuitenkin huolellista arviointia kuvantamisen ja koepalojen avulla, ja jokaisen potilaan soveltuvuus arvioidaan yksilöllisesti.

Kohdennetun ultraäänen etuja ovat sen kajoamattomuus ja välitön vaikutus jo yhden hoitokerran jälkeen. Lisäksi hoito on muokattavissa hyvin erilaisille potilaille. Kasvaimen koon ja sijainnin perusteella lämpöablaation laajuutta voidaan säätää niin, että lämpövaikutus kohdistetaan joko paikallisesti tietylle alueelle tai vaihtoehtoisesti koko eturauhaseen (Hong & Lee, 2021). Myös HIFU:n komplikaatiot ovat vähäisiä verrattuna esimerkiksi leikkaukseen. Hoidon jälkeen potilaalle voi mahdollisesti jäädä kipua, impotenssia tai verivirtsaisuutta, mutta nämä ovat harvinaisia ja usein vältettävissä tarkalla potilasvalinnalla (Siedek et al., 2019).

Eturauhassyövän HIFU-hoito toteutettiin aiemmin pääasiassa ultraääniohjatusti, mutta hoitotulokset olivat vaihtelevia. Ultraääni ei anna riittävän tarkkaa tietoa kasvaimen rajoista, ja nykyään onkin siirrytty käyttämään yhä enemmän MRI:tä (Hong & Lee, 2021). Syövän tarkan paikallistamisen lisäksi MRI antaa paremmin tietoa eturauhasta ympäröivistä rakenteista, kuten verisuonista ja hermoista, joiden vaurioitumista halutaan välttää.

3.2 Muut syövät

HIFU:a tutkitaan aktiivisesti myös monien muiden syöpien kuten rintasyövän, pahanlaatuisten aivokasvainten sekä useiden vatsan alueen syöpien, kuten maksasyövän, hoidossa. Maailmalla on tehty useita kliinisiä tutkimuksia, jotka osoittavat HIFU-hoidon mahdollisuudet monien eri kasvaintyyppien hoidossa, mutta nämä eivät ole vielä edenneet laajempaan kliiniseen käyttöön (Bachu et al., 2021).

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä. Varhaisen vaiheen paikallisen rintasyövän hoidossa HIFU voi tarjota merkittäviä etuja perinteisiin hoitomuotoihin, kuten leikkaukseen ja sädehoitoon, verrattuna. HIFU:n vahvuudet ovat jälleen kajoamattomuus, lyhyempi toipumisaika ja pienemmät haittavaikutukset. Toisin kuin leikkauksessa, HIFU:sta ei aiheudu verenvuotoa, haavakipua tai arpeutumista. Näiden ansiosta HIFU-hoito soveltuu erityisesti potilaille, joille leikkaus olisi suuri riski, sekä tilanteisiin, jossa rintaa säästävä hoito on tavoitteena (Maloney & Hwang, 2015). Menetelmällä on kuitenkin rajoitteita. HIFU:n haasteena kirurgisiin menetelmiin verrattuna on kasvaimen täydellinen poisto riittävän suurella turvamarginaalilla, sillä hoidonjälkeistä kasvaimen reunojen histologista arviointia ei voida suorittaa (Izadifar et al., 2020).

Maksakasvaimet ovat yleisiä, ja suurin osa niistä on maksan etäpesäkkeitä, jotka syntyvät muiden syöpien leviämisestä maksaan. Primaarimaksasyöpä on harvinaisempi, mutta kirurgian korvaavia hoitovaihtoehtoja etsitään, sillä noin 80 % potilaista ei sovi leikkaukseen taustalla olevan maksakirroosin vuoksi (Maloney & Hwang, 2015). Ultraääniohjattua HIFU:a on käytetty sekä maksasyövän että etäpesäkkeiden hoidossa, ja sen on todettu kliinisesti pidentävän potilaiden elinaikaa sekä parantavan elämänlaatua (Izadifar et al., 2020). Hankaluutena on kuitenkin ultraäänien tarkka kohdentaminen maksan tiettyyn kohtaan kapeista kylkiluuväleistä, sillä luihin osuessaan ultraääniaallot heijastuvat pois päin ja voivat aiheuttaa palovammoja ympäröiviin kudoksiin. Lisäksi hengityksen aiheuttama rintakehän liike hankaloittaa kohdennusta ja hoidon toteuttamista (Maloney & Hwang, 2015).

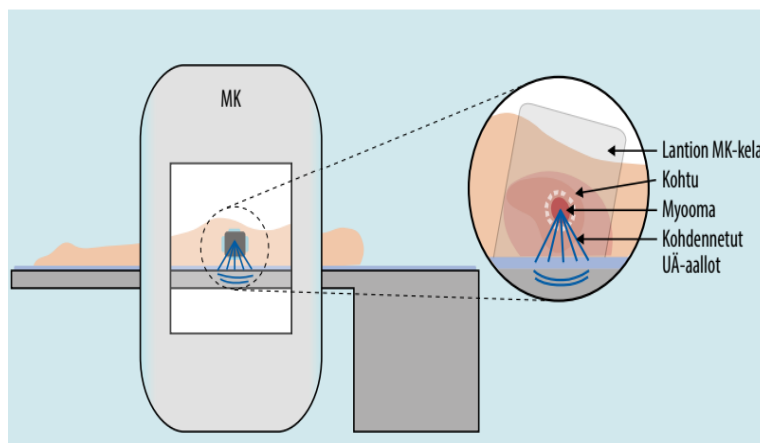
Glioomat ovat yleisimpiä pahanlaatuisia aivokasvaimia. Tavallinen hoitomuoto glioomissa on leikkaus sekä tähän usein yhdistettävä solunsalpaaja- tai sädehoito. Tehokasta hoitoa rajoittaa kuitenkin kasvaimen taipumus levitä laajalle ympäröivään aivokudokseen, jolloin täydellinen kirurginen poisto on usein mahdotonta tai siihen liittyy merkittäviä riskejä. HIFU:a on tutkittu ratkaisuna näihin haasteisiin, sillä sen avulla syöpäsoluja tuhoava energia voitaisiin ohjata tarkasti halutuille alueille ilman leikkausta. Alustavat tutkimukset ovat olleet lupaavia, mutta ongelmana on kavitaation hallinta sekä riski aivojen pienten suonten verenvuodolle suuremmilla intensiteeteillä (Izadifar et al., 2020).

3.3 Myoomat

Myoomia eli kohdun hyvänlaatuisia kasvaimia esiintyy noin 20–40 % lisääntymisikäisistä naisista. Usein myoomat ovat oireettomia, mutta joissakin tapauksissa ne voivat aiheuttaa runsaampaa kuukautisvuotoa, alavatsan paineen tunnetta, tihentynyttä virtsaamistarvetta tai jopa lapsettomuutta (Sequeiros et al., 2017). Tavanomaisia hoitovaihtoehtoja ovat hormonaalinen lääkitys, myooman kirurginen poisto, kohdun valtimoiden suonensisäinen tukkeuttaminen eli embolisaatio sekä vaikeimmissa tapauksissa kohdun poistaminen kokonaan. Näiden lisäksi käytetään tietyissä tilanteissa myös magneettikuvausohjattua HIFU:a. Myoomien hoito oli ensimmäinen kliiniseen käyttöön hyväksytty HIFU-hoidon käyttökohde ja nykyäänkin hyvin yleinen ja vakiintunut lääketieteellinen käyttötarkoitus (Ellis et al., 2013).

Sopivan hoitomuodon valinta riippuu myoomien aiheuttamista oireista ja niiden vaikeusasteesta. HIFU-hoidon soveltuvuuteen potilaalle vaikuttavat myooman koko, sijainti ja rakenne. Hoito soveltuu parhaiten yksittäisten oireilevien myoomien hoitoon ja kun tavoitteena on oireiden lievittäminen ja kasvaimen koon pieneneminen. HIFU ei kuitenkaan sulje pois muita hoitovaihtoehtoja, vaan sen voi yhdistää esimerkiksi hormonilääkitykseen tai käyttää vaihtoehtona ennen radikaalimpia toimenpiteitä (Siedek et al., 2019).

Hoidon aikana potilas makaa vatsallaan MRI-laitteessa ja ultraäänianturi lähettää ultraääntä vatsan alueen kudosten läpi haluttuun kohteeseen. Ultraäänien energia johdetaan kehoon mahdollisimman laajan pinta-alan kautta, mikä vähentää ihon kuumenemistä ja haluttu lämpövaikutus kohdistuu suoraan myoomaan. Kuvassa 2 näkyy, miten magneettikuvauslaitteen avulla ultraääni ohjataan hoidettavaan kohteeseen.



Kuva 2. Magneettikuvausohjattu HIFU kohdun myooman hoidossa (Sequeiros et al., Duodecim, 2017).

HIFU:n etuina ovat jälleen kajoamattomuus sekä potilaan nopea toipuminen toimenpiteen jälkeen. Hoito toteutetaan polikliinisesti, ja potilas voi usein kotiutua jo seuraavana päivänä. Merkittävänä etuna leikkaukseen verrattuna on myös potilaan hedelmällisyyden säilyminen. HIFU onkin usein ensisijainen hoito myoomista kärsiville potilaille, jotka haluavat vielä tulla raskaaksi (Yao et al., 2022).

Haittavaikutukset ovat hyvin harvinaisia ja usein myös lieviä. Yleisimpiä ovat väliaikainen lisääntynyt verenvuoto ja vatsa-alueen ihon pinnallinen palovamma. Nämä paranevat kuitenkin nopeasti, ja niistä ei jää pysyvää haittaa (Sequeiros et al., 2017). Kaikki potilaat eivät kuitenkaan sovellu HIFU-hoitoon. Vasta-aiheita voivat olla esimerkiksi yli 10 cm:n kokoiset myoomat, joiden kuumentaminen ei onnistu tehokkaasti, laaja arpikudos alavatsan alueella tai hermorakenteet, jotka sijaitsevat liian lähellä myoomaa. Tällaisissa tilanteissa hoitoa ei voida toteuttaa riittävän turvallisesti ja potilaalle suositellaan muita hoitomuotoja (Siedek et al., 2019).

3.4 Luuston sairaudet

Osteoidiosteooma on erityisesti lapsilla ja nuorilla esiintyvä pienikokoinen mutta erittäin kivulias luukasvain, joka sijaitsee tavallisesti luun kuorikerroksessa. Perinteinen hoitomuoto on ollut radiotaajuusablaatio, jossa kasvaimen viedään ihon läpi ohut neula, jonka kautta hoitoalueelle johdetaan korkeataajuisia sähkövirtaa. Tämä aiheuttaa kudoksen kuumentamisen ja kasvainsolujen tuhoutumisen. Menetelmä on tehokas, mutta se vaatii ihoviillon tekemisen. Täten myös kajoamattomia hoitoja on tutkittu aktiivisesti, ja HIFU-hoito on osoittautunut tehokkaaksi vaihtoehdoksi.

Ultraääniäallot voidaan kohdistaa tarkasti kasvaimen kohdalle ihon ja pehmytkudosten läpi ilman, että kehoon tarvitsee viedä mitään hoitovälineitä. Tämä vähentää infektioriskiä, poistaa anestesian tarpeen ja tekee toipumisesta nopeampaa ja miellyttävämpää nuorille potilaille. Italialaisessa

monikeskustutkimuksessa hoidettiin 29 raajojen osteoidiosteoomaa MRI-ohjatulla HIFU:lla, ja hoidon onnistumisprosentti oli 90 %, mikä on verrattavissa radiotaajuushoidon tuloksiin (Sequeiros et al., 2017).

Luusto on myös yksi yleisimmistä syövän etäpesäkkeiden eli metastaasien kohteista. Luiden metastaasit aiheuttavat usein kovia kipuja ja lisäävät luunmurtumien riskiä. Kun syöpä on ehtinyt metastasoitua, se ei usein ole enää parannettavissa ja hoito keskittyy tässä vaiheessa lähinnä oireiden lievittämiseen ja jäljellä olevan elinajan laadun parantamiseen (palliativinen hoito). Tällä hetkellä käytettyjä kivunhoitomenetelmiä ovat kemoterapia, hormonihoito, sädehoito, leikkaus sekä lämpöablaatio joko radiotaajuushoidolla tai HIFU:lla. Näistä sädehoito on yleisin ja toimii vertailukohteena muille hoidoille (Siedek et al., 2019).

MRI-ohjattu HIFU-hoito on usein hyödyllinen vaihtoehto potilaille, joille sädehoidon uusiminen ei ole mahdollista tai kipulääkitys ei auta riittävästi. Hoidon vaikutus perustuu luuta ympäröivän kalvon hermotuksen ja kipua välittävien hermopäätteiden tuhoamiseen lämpöablaatiolla, mikä mahdollistaa kivun nopean lievityksen. Tutkimusten mukaan noin kaksi kolmasosaa potilaista saa HIFU:sta apua kipuun, vaikka muu kivunhoito ei olisi auttanut (Hurwitz et al., 2014). Ultraäänen etuna on kajoamattomuuden lisäksi myös ionisoimattomuus, jonka myötä hoito voidaan toistaa tarvittaessa useamman kerran. Harvinaisia haittavaikutuksia voivat olla ihon palovammat ja lihaksensisäinen turvotus, mutta nämä korjaantuvat yleensä muutamassa päivässä (Sequeiros et al., 2017).

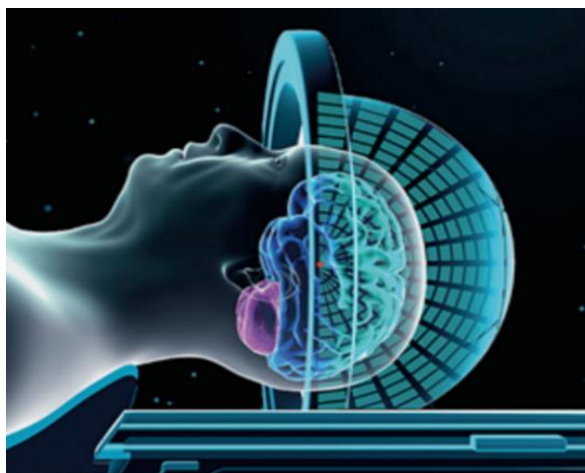
3.5 Neurologiset sairaudet

Kohdennetun ultraäänen käyttö aivosairauksien hoitoon nousi ensimmäisen kerran esille jo 1950-luvulla. Tuolloin teknologia ei kuitenkaan vielä mahdollistanut ultraääniaallon kulkua kallon läpi, minkä vuoksi jouduttiin turvautumaan kraniotomiaan eli kallon avaamiseen. Myöhemmin kuitenkin kehitettiin ultraäänianturi, joka ympäröi koko kallon, ja kajoamaton aivojen hoitaminen tuli mahdolliseksi (Siedek et al., 2019). Yhdysvalloissa HIFU hyväksyttiin kliiniseen käyttöön aivosairauksien hoidossa vuonna 2016 ja Suomessa vuonna 2022. Ensimmäiset kliiniset käyttökohteet ovat essentiaalisen vapinan ja Parkinsonin taudin vapinaoireiston hoito (Brück et al., 2023).

Ensisijainen hoito kumpaankin vapinatyyppiin on lääkitys, mutta jos lääkeaineen teho on heikentynyt lääkeresistenssin kehittymisen myötä, perinteisenä vaihtoehtona on käytetty aivojen syvästimulaatiota (engl. deep brain stimulation, DBS). Tällöin aivoihin asennetaan elektrodit, joiden avulla aivotumakkeisiin kohdistetaan sähköpulsseja ja tämä sähköstimulaatio vähentää vapinaa sekä muita motorisia oireita. Hoito vaatii kuitenkin kirurgisen toimenpiteen ja sisältää siten riskejä, kuten infektio, verenvuoto tai elektrodiin liittyvät tekniset ongelmat (Bretszajn & Gedroyc, 2018).

Aivojen HIFU-hoito tehdään MRI-ohjatusti. Ultraäänen energia kulkee kallon läpi aivoihin ja tekee kohteena olevaan aivotumakkeeseen (talamus) kudonvaurion, joka hillitsee aivotumakkeen aktiivisuutta. Tätä toimenpidettä kutsutaan talamotomiaksi. Potilasvalinta on jälleen tärkeässä osassa: HIFU:a suositellaan potilaille, joille lääkehoito ei enää tehoa ja syvästimulaatio on vasta-aiheinen tai potilas ei muuten halua leikkausta. Ennen hoitoa potilaan pään ympärille asetetaan stereotaktinen kehys, joka pitää pään paikallaan, ja toimenpide toteutetaan jatkuvassa MRI-seurannassa. Kyseiset käytännöt mahdollistavat hoidettavan alueen tarkan kolmiulotteisen tunnistamisen ja ultraäänen vaikutuksen arvioimisen reaaliajassa (Bretszajn & Gedroyc, 2018).

Ennen varsinaista hoitoa talamukseen kohdistetaan pieniannoksisia ultraäänipulsseja, jolloin nähdään vapinan väliaikainen korjaantuminen. Näiden esihoidojen perusteella varmistetaan, että oikea alue on valittu, ja tämän jälkeen suoritetaan lopullinen hoito, joka aiheuttaa pysyvän kudonvaurion. Kuvassa 3 ultraäänisäde kohdistetaan tarkasti aivojen tiettyyn pisteeseen, jolloin kudos lämpenee ja tuhoutuu hallitusti. Kokonaisuudessaan hoito magneettikuvauslaitteessa kestää noin 3–4 tuntia, minkä jälkeen potilasta seurataan vielä muutaman tunnin ajan mahdollisten haittavaikutusten varalta (Brück et al., 2023).



Kuva 3. Ultraäänienergia kohdistetaan tarkasti tiettyyn pisteeseen aivoissa, jossa se aiheuttaa rajatun kudonvaurion (Brück et al., Duodecim, 2023).

HIFU:n on todettu useissa seurantatutkimuksissa vähentävän vapinaa ja parantavan potilaan toimintakykyä arjessa (Elias et al., 2016; Sinai et al., 2022). Hoito voi helpottaa esimerkiksi ruokailua, kirjoittamista ja käden hienomotoriikkaa, mitkä ovat vapinasta kärsiville usein hankalia. Yleisimmät haittavaikutukset, joita potilaalle voi jäädä, ovat puutuminen, kävelyvaikeus ja puheen motoriset ongelmat. Haittavaikutusten vuoksi HIFU-hoitoa annetaan toistaiseksi vain aivojen toiselle puolelle. Tutkimuksissa on havaittu, että molemminpuolinen talamotomia kasvattaa haittavaikutusten riskiä merkittävästi (Brück et al., 2023).

4 Kohdennetun ultraäänen tulevaisuuden sovellukset

Tällä hetkellä HIFU-hoito on vakiintunut muutamien sairauksien hoidossa, joita käsiteltiin aiemmassa luvussa. Kaikki nämä hoidot perustuvat HIFU:n aiheuttamaan lämpöablaatioon (Siedek et al., 2019). Uusia lämpöablaatioon pohjautuvia käyttökohteita on myös kehitteillä, ja osa näistä edennyt jo kliiniseen testaukseen asti. Esimerkiksi syövän immunoterapian tukena voidaan hyödyntää HIFU:n aiheuttamaa lämpövauriota elimistön oman immuunivasteen tehostamiseksi kasvainta vastaan (Wang et al., 2024).

Lämpövaikutusten lisäksi ultraääni saa aikaan myös mekaanisia kudosvaikutuksia. Näitä vaikutuksia hyödynnetään matalan intensiteetin kohdennetussa ultraäänessä (LIFU) ja histotripsiassa, jotka ovat myös vasta tutkimus- ja kehitysvaiheessa. Lupaava tulevaisuuden sovellus on LIFU:n käyttäminen veri-aivoesteen tilapäiseen avaamiseen, jolloin lääkkeitä voitaisiin kuljettaa tehokkaammin aivoihin. Tämä mahdollistaisi esimerkiksi aivokasvainten paremman hoidon ja Alzheimerin tautiin liittyvien amyloidiplakkien hajottamisen (Izadifar et al., 2020). Toinen LIFU:n käyttöaihe liittyy neuromodulaatioon, jossa kohdennetulla ultraäänellä voidaan muokata aivojen toimintaa ja hoitaa erilaisia neurologisia ja psykiatrisia tiloja. Lisäksi kehitteillä on uudenlainen ultraäänihoitomuoto, histotripsia, jossa kudos hajotetaan hallitun kavitaation avulla ilman lämpövaikutusta (Xu et al., 2024). Tässä luvussa tarkastellaan näitä vielä tutkimus- ja ideointivaiheessa olevia kohdennetun ultraäänen sovelluksia.

4.1 Syövän immunoterapian tukena

Immunoterapia on syövän hoitomuoto, joka aktivoi kehon omaa puolustusjärjestelmää taistelemaan syöpäsoluja vastaan. Se on viime vuosina parantanut merkittävästi useiden syöpien, kuten melanooman ja keuhkosyövän, ennustetta. Syöpäkasvainta ympäröi usein monimutkainen mikroympäristö (engl. tumor microenvironment, TME), joka koostuu muun muassa immuunisoluista, verisuonista ja soluväliaineesta. Tämä mikroympäristö tukee kasvaimen kasvua, heikentää immuunivastetta ja auttaa syöpäsoluja piiloutumaan puolustusjärjestelmältä. Immunoterapian tavoitteena on muokata tätä mikroympäristöä hoidoille alttiimmaksi (Uusi-Mäkelä et al., 2020).

Nykyisin käytössä olevia immunoterapeuttisia menetelmiä ovat esimerkiksi immuunivasteen estäjiin kohdistuvat hoidot (ns. immune checkpoint -estäjät), syöpärokotteet sekä erilaiset soluterapiat. Immune checkpoint -hoidoilla estetään syöpäsolujen kykyä sammuttaa tiettyjen valkosolujen (T-solut) toimintaa, jolloin immuunivaste säilyy aktiivisena. Syöpärokotteet kouluttavat immuunijärjestelmää

tunnistamaan syöpäsoluille ominaisia rakenteita, ja soluterapioissa potilaan omia immuunisoluja muokataan laboratoriossa tuhoamaan syöpäsoluja tehokkaammin. Kaikkien näiden hoitojen onnistuminen edellyttää sitä, että immuunisolut pääsevät kasvaimeen ja että kasvain tuottaa riittävästi antigeenejä eli molekyyliä, jotka immuunijärjestelmä tunnistaa vieraiksi (Labib et al., 2024).

Vaikka immunoterapia on parantanut monien syöpien hoitotuloksia, siihen voi liittyä myös merkittäviä haittoja. Yksi suuri haaste on hoidon epätarkka kohdentuminen, jolloin immuunijärjestelmä hyökkää vahingossa myös terveitä kudoksia vastaan. Lisäksi immunoterapiasta voi seurata allergisia reaktioita tai hengenvaarallinen sytokiinimyrsky, jossa elimistö ylireagoi ja alkaa tuottamaan hallitsemattomasti tulehdusta edistäviä välittäjäaineita. Immunoterapian ongelmien vuoksi on etsitty uusia keinoja parantaa hoidon tehoa ja vähentää haittavaikutuksia, ja kohdennettu ultraääni on noussut lupaavaksi tavaksi tehostaa immunoterapian vaikutusta (Wang et al., 2024).

HIFU voi tuhota kasvaimia suoraan lämpöablaation avulla, ja samalla syntyy hajonnutta solumateriaalia, joka tehostaa immuunijärjestelmän toimintaa. Tuhoutuneista kasvainsoluista vapautuu antigeenejä, minkä seurauksena immuunijärjestelmän T-solut aktivoituvat ja alkavat tuhota tunnistettua antigeeniä vastaavia syöpäsoluja muualla elimistössä. Näin HIFU voi toimia paitsi paikallisena hoitona myös laajemman immuunivasteen käynnistäjänä ja tehostajana. Lisäksi ultraäänihoito voi parantaa kasvainalueen verisuonten läpäisevyyttä, mikä helpottaa immuunisolujen ja lääkeaineiden pääsyä kasvainkudokseen (Wang et al., 2024).

HIFU:n vaikutuksia voidaan edelleen tehostaa yhdistämällä se esimerkiksi immuunivastetta voimistaviin checkpoint-estäjiin tai kohdennettuja lääkeaineita kuljettaviin nanosysteemeihin. Nanosysteemit ovat pienikokoisia kuljetusalustoja, joiden avulla voidaan viedä lääkeaineita, geenejä tai muita molekyyliä suoraan kasvainkudokseen. HIFU:n lämpövaikutus vapauttaa nanosysteemeihin pakatut lääkeaineet tarkasti kasvaimen alueelle, jolloin vaikutus kohdistuu suoraan haluttuun kohtaan ja haitat terveisiin kudoksiin jäävät vähäisiksi (Wang et al., 2024).

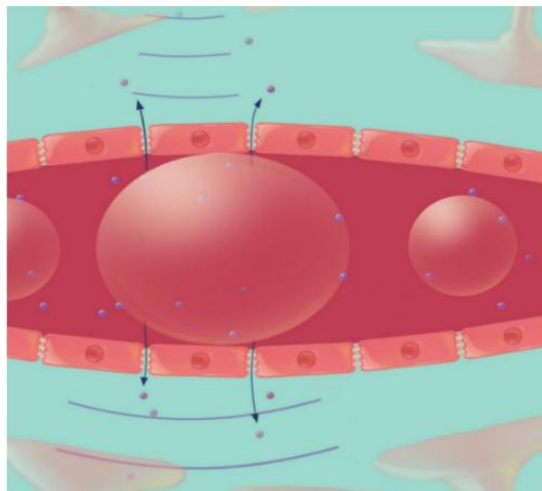
Myös ultraäänen mekaaniset vaikutukset voivat tehostaa immunoterapiaa. Matalaenerginen LIFU aiheuttaa kavitaatiota, joka lisää verisuonten läpäisevyyttä laajentaen solujen välisiä rakoja, jolloin lääkeaineiden imeytyminen kasvaimeen paranee. LIFU:n on todettu myös vähentävän kasvainten immunosuppressiivisia tekijöitä ja pienentävän etäpesäkkeiden riskiä ohjaamalla ja houkuttelemalla valkosoluja kasvaimen mikroympäristöön. Kavitaation tuottamat mikrokuplat voivat puolestaan kuljettaa immuunijärjestelmää stimuloivia aineita vahvistaen immunoterapian vaikutuksia edelleen (Labib et al., 2024).

Sonodynaaminen hoito (SDT) on uusi syövän hoitomenetelmä, jossa yhdistyvät ultraääni, nanoteknologia ja immunoterapia. Hoidossa käytetään erityisiä aineita, joita kutsutaan sonosensitisaattoreiksi. Nämä aineet ohjataan syöpäkasvaimeen, ja kun niihin kohdistetaan matalaintensiteettistä ultraääntä, ne aktivoituvat. Aktivoinnin seurauksena sonosensitisaattorit tuottavat niin sanottuja reaktiivisia happilajeja, jotka vaurioittavat syöpäsolujen rakenteita. Eläinkokeissa ja varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että HIFU:n ja SDT:n yhteisvaikutus voi stimuloida immuunivastetta ja pienentää etäpesäkkeitä. Havainto viittaa siihen, että HIFU:n yhdistäminen immunoterapioihin voisi parantaa hoidon tehokkuutta erityisesti syöpäpotilailla, joilla on levinnyt tauti (Labib et al., 2024).

4.2 Veri-aivoesteen avaaminen

Veri-aivoeste (engl. blood brain barrier, BBB) on aivojen ja verisuonten välinen suojamekanismi, joka muodostuu verisuonten seinämien endoteelisoluista ja niiden välisistä tiukoista liitoksista. Näiden liitosten tarkoituksena on säädellä ionitasapainoa ja ravintoaineiden kulkua sekä estää haitallisten aineiden ja taudinaiheuttajien kulkeutumisen verestä keskushermostoon. Samalla se kuitenkin myös estää monien lääkeaineiden pääsyn aivoihin ja siten rajoittaa monien aivosairauksien, kuten esimerkiksi aivokasvainten ja aivoja rappeuttavien sairauksien, tehokasta hoitoa. Viime vuosina kohdennettu ultraääni on noussut lupaavaksi menetelmäksi, joka mahdollistaa veri-aivoesteen tilapäisen avaamisen ja lääkkeiden kuljetuksen aivokudokseen (Burgess et al., 2015).

LIFU:n avulla veri-aivoeste voidaan avata paikallisesti ilman lämpövaikutusta ja siihen liittyvää kudosaauriota. Toimenpide toteutetaan verenkiertoon injektoidavilla mikrokuplilla, minkä jälkeen haluttuun kohtaan aivoissa kohdistetaan ultraääntä yksittäisinä pulsseina. Ultraääniaaltojen vaikutuksesta mikrokuplat värähtelevät tasaisesti ilman hajoamista ilmiössä, jota kutsutaan vakaaksi kavitaatioksi (engl. stable cavitation). Tämä mekaaninen ärsytys heikentää endoteelisolujen välisiä liitoksia mahdollistaen halutun aineen pääsyn hermokudokseen (Stavarache et al., 2021). Kuvassa 4 on havainnollistettu veri-aivoesteen paikallinen avaaminen kohdennetun ultraäänen avulla.



Kuva 4. Ultraääniäallot saavat mikrokuplat värähtelemään ja laajenemaan verisuonen seinämää vasten, jolloin solujen välille muodostuu aukkoja, joista lääkemolekyylit pääsevät kulkeutumaan aivoihin. Pienet violetit pisteet ovat lääkemolekyylejä ja isot punaiset pallot laajenevia mikrokuplia (Burgess et al., *Expert Rev. Neurother.*, 2015, lupa pyydetty).

Perinteinen tapa veri-aivoesteen ohittamiseksi on ollut lääkeaineiden kuljettaminen injektiona kallon läpi suoraan kohdealueelle. Kyseinen menetelmä on kuitenkin invasiivinen ja lisää siten merkittävästi komplikaatioriskiä, kuten verenvuotoa, infektoita ja hermovaurioita. Näiden riskien vuoksi laajamittainen käyttöönnotto on ollut rajallista. Lisäksi suora injektio soveltuu heikosti pitkäaikaishoitoihin tai toistuviin annosteluihin, sillä jokainen hoitokerta vaatii kirurgista toimenpidettä. Kajoamattomina lääkekuljetusmenetelminä on tutkittu muun muassa nenänsisäistä annostelua ja veri-aivoesteen kemiallista häiritsemistä osmoottisen aineen infuusiolla. Nenänsisäisessä kuljetuksessa ongelmana on kuitenkin aineiden heikko imeytyminen nenän limakalvojen läpi ja osmoosissa veri-aivoesteen laaja häiriintyminen ja siitä seuraava epäspesifinen lääkeaineiden otto (Timbie et al., 2015).

Kohdennettu ultraääni tarjoaa useita merkittäviä etuja perinteisiin tekniikoihin verrattuna. Se on ainoa menetelmä, joka mahdollistaa kajoamattoman, toistuvan ja tilapäisen veri-aivoesteen avaamisen lääkkeiden tehokasta annostelua varten aivoihin. Hoidon vaikutukset ovat palautuvia, ja veri-aivoeste sulkeutuu tavallisesti 6–24 tunnin sisällä toimenpiteestä ilman havaittavia pitkäaikaisia haittavaikutuksia. Lisäksi veri-aivoesteen avaaminen ei vaadi potilaan nukutusta, mikä vähentää anestesiaan liittyviä riskejä (Burgess et al., 2015).

Useissa prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu kohdennetun ultraäänen tehokkuus sekä rajatuilla että laajemmilla aivojen alueilla, mikä tekee siitä lupaavan hoitomuodon monenlaisten neurologisten sairauksien hoidossa. Esimerkiksi Alzheimerin taudin hiirimallissa osoitettiin, että veri-aivoesteen kautta voi kuljettaa laskimonsisäisesti annettuja vasta-aineita aivoihin, mikä johti amyloidiplakkien

merkittävään vähenemiseen kohdealueilla (Jordão et al., 2010). Lisäksi rotan glioblastoomamallissa osoitettiin, että kohdennetun ultraäänikäsittelyn avulla aivokasvaimeen voitiin kuljettaa booria sisältävää lääkeainetta. Boorin kuljetusta veri-aivoesteen läpi hyödynnettiin boorineutronikaappaushoidossa, jossa kasvaimeen kertyneisiin booriatomeihin kohdistetaan neutronisäteilyä, mikä johtaa boorin hajoamisreaktioon ja siitä vapautuvien suurienergisten hiukkasten aiheuttamaan syöpäsolujen tuhoutumiseen (Alkins et al., 2013). Nämä prekliiniset tulokset ovat lupaavia, mutta menetelmän kliinistä käyttöönottoa voivat hidastaa teknologian monimutkaisuus ja riippuvuus MRI-laitteistosta, mikä täytyy huomioida jatkotutkimuksissa ja myöhemmin potilaskäytössä (Burgess et al., 2015).

4.3 Neuromodulaatio

Neuromodulaatio tarkoittaa hermoston toiminnan muokkaamista erilaisilla terapeuttisilla menetelmillä. Sitä käytetään monien neurologisten ja psykiatristen sairauksien, kuten Parkinsonin taudin, kroonisen kivun, epilepsian ja masennuksen, hoidossa. Perinteisiä neuromodulaatiohoitoja ovat esimerkiksi vapinan hoidon yhteydessä mainittu syväaivostimulaatio sekä magneettistimulaatio (engl. transcranial magnetic stimulation, TMS), joka vaikuttaa keskushermostoon magneettikenttien avulla. Näiden rinnalle uudeksi neuromodulaatiomenetelmäksi on viime vuosina noussut myös kohdennettu ultraääni. LIFU:n on havaittu vaikuttavan hermosolujen jänniteohjattuihin ionikanaviin ja muokkaavan hermosolujen toimintaa ilman pysyviä kudosaivourioita (Bachu et al., 2021).

LIFU:n on todettu olevan hyvin siedetty ja turvallinen hoitomuoto, ja se voi tarjota monia etuja verrattuna sähkömagnetismiin perustuviin neuromodulaatiotekniikoihin. Tärkein etu on mahdollisuus kohdistaa hoitovaikutus hyvin tarkasti myös syviin aivoalueisiin täysin kajoamattomasti. Toisin kuin syväaivostimulaatio, LIFU ei vaadi leikkausta ja implanttien asettamista, mikä vähentää komplikaatioiden riskiä huomattavasti. Myös magneettistimulaatio on kajoamaton menetelmä, mutta sen vaikutukset ulottuvat pääosin aivokuoren pintakerrokseen. Lisäksi ultraäänen vaikutuksen voi säätää joko hermoston toimintaa vahvistavaksi tai heikentäväksi riippuen käytetyistä parametreista, kuten taajuudesta, pulssin kestosta ja stimulaation määrästä. Tämä säädettävyys erottaa sen muista neuromodulaatiotekniikoista, joissa vaikutus on joko vahvistava tai estävä mutta harvoin molempia (Meng et al., 2021).

Ultraäänen käyttöä neuromodulaatioon on tarkasteltu useissa kliinisissä potilastutkimuksissa. Eräässä satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä havaittiin, että aivojen otsalohkoon kohdistettu ultraäänihoito paransi mielialaa ja vaikutti tunnesäätelyyn (Sanguinetti et al., 2020). Lupaavia tuloksia on saatu myös kliinisestä tutkimuksesta,

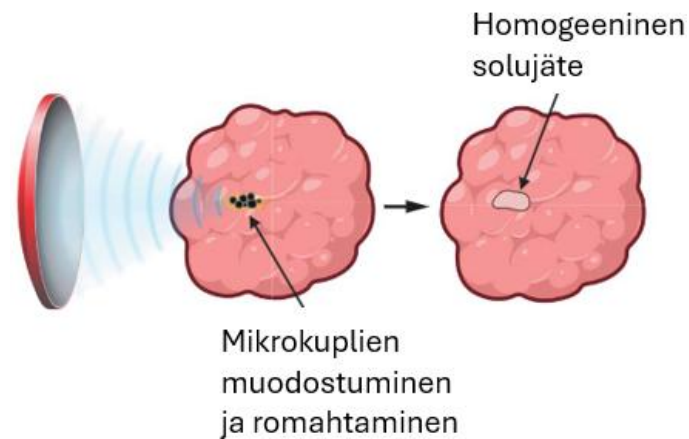
jossa selvitetään LIFU:n mahdollisuuksia opioidiriippuvuuden lisähoitona (Bachu et al., 2021). Toisessa seurantalutkimuksessa selvitettiin magneettiohjatun ultraäänen vaikutuksia aivojen sisäkoteloon (engl. capsula interna) pakko-oireisesta häiriöstä (OCD) ja masennuksesta kärsivillä potilailla. Seuranta jatkui 24 kuukautta alkuperäisen ultraäänihoidon jälkeen, ja tänä aikana ei havaittu merkittäviä sivuvaikutuksia. Hoidon myötä molemmilla potilasryhmillä, mutta erityisesti OCD:tä sairastavilla, havaittiin selkeää parantumista kliinisessä voinnissa (Hamani et al., 2024).

Käynnissä olevien kliinisten kokeiden merkittävä puute on kuitenkin lumekontrolloitujen tutkimusten vähäinen määrä, sillä vain harvassa on verrattu todellista hoitoa lumehoitoon. Lisäksi nykyisissä tutkimuksissa otokoot ovat usein liian pieniä. Aivostimulaatiotutkimuksissa lumevaikutukset voivat olla erittäin suuria, ja siksi tarvitaan usein suuria potilasmääriä (> 100) todellisen ja lumevaikutuksen erottamiseksi (Beisteiner et al., 2023).

4.4 Histotripsia – kudoksen mekaaninen hajotus ultraäänellä

Histotripsia (engl. histotripsy) on ultraäänen hoitomuoto, joka eroaa tavallisesta HIFU-hoidosta vaikutusmekanismiltaan. Histotripsia ei hyödynnetä lämpövaikutusta lainkaan, vaan kudoksesta hajotetaan mekaanisesti kavitaation avulla. Kreikan kielessä "histo" tarkoittaa pehmytkudosta ja "tripsy" viittaa hajottamiseen. Menetelmässä kohdekudokseen lähetetään sarja lyhyitä ja erittäin korkean intensiteetin ultraäänipulseja, jotka saavat aikaan kudokseen liuenneiden kaasujen nopean laajenemisen ja mikroskooppisten kuplien muodostumisen. Kuplien kasvu ja sitä seuraava äkillinen romahtaminen synnyttävät voimakkaita paikallisia paineaaltoja, jotka hajottavat solujen rakenteen ja muuttavat kudoksen homogeeniseksi solujätteeksi (O'Reilly, 2024).

Histotripsian tarkkuus ja turvallisuus varmistetaan reaaliaikaisella ultraäänikuvantamisella, jonka avulla kudoksen sijaintia ja laajuutta voidaan seurata hoidon aikana. Reaaliaikainen kuvantaminen tarjoaa myös välitöntä palautetta hoidon etenemisestä, jolloin ultraäänipulssien voimakkuutta, määrää ja kohdistusta voidaan säätää yksilöllisesti vasteen perusteella. Tämän ansiosta histotripsia soveltuu myös anatomisesti haastaville alueille, joissa kriittiset rakenteet, kuten suuret verisuonet tai hermot, sijaitsevat lähellä hoidettavaa kohdetta (Xu et al., 2025). Kuvassa 5 on havainnollistettu, miten ultraääniaallot aiheuttavat mikrokuplien muodostumisen ja romahtamisen ja kuinka tämä mekaaninen vaikutus hajottaa kudoksen solurakenteen.



Kuva 5. Histotripsian toimintaperiaate. Ultraäänianturin lähettämät korkeaintensiteettiset pulssit aiheuttavat kudoksessa mikrokuplien muodostumisen ja romahtamisen. Muokattu lähteestä: O'Reilly et al., Science, 2024, lupa pyydetty).

Histotripsialla on useita potentiaalisia sovelluskohteita. Sitä tutkitaan erityisesti maksasyövän hoidossa, mutta käyttöä sydämen rakennevikojen hoidossa ja veritulppien poistossa on myös selvitetty. Ultraääni voi hajottaa verisuonen tukkeuman tarkasti ja hallitusti, jolloin se voi avautua ilman leikkausta tai muita kajoavia toimenpiteitä. Kasvaimiin kohdistettuna hoito puolestaan muuttaa kiinteän kasvainkudoksen nestemäiseksi solujätteeksi, jonka elimistö pystyy poistamaan luonnollisesti. Tämän vaikutuksen ansiosta myös arpikudoksen muodostuminen on usein vähäistä (O'Reilly, 2024). Alustavat tulokset viittaavat myös siihen, että histotripsian aiheuttama kasvaimen hajoaminen vapauttaa antigeenejä, jotka aktivoivat immuunivastetta samaan tapaan kuin HIFU tekee. Tätä immunologisten vaikutusten mahdollisuutta tutkitaan parhaillaan yhdistelmähoidoissa, joissa pyritään yhdistämään kudostuho ja immuunijärjestelmän aktivointi erityisesti vaikeahoitoisissa syövässä (Meng et al., 2024).

Histotripsia tarjoaa uusia hoitomahdollisuuksia erityisesti tilanteissa, joissa HIFU:n lämpövaikutukseen tai perinteiseen kirurgiaan perustuvat hoidot ovat liian riskialttiita tai vaikeita toteuttaa. Hoito on useimmissa käyttökohteissa vielä tutkimusasteella, mutta se on saanut Yhdysvalloissa FDA:n hyväksynnän maksakasvainten hoidossa. Menetelmän haasteina ovat toistaiseksi laitteiston korkea tekninen vaatimustaso ja pulssien tarkan kohdistuksen varmistaminen. Lisäksi pitkän aikavälin vaikutuksista ja mahdollisista immuunijärjestelmän vasteista tarvitaan vielä lisää kliinistä näyttöä (Xu et al., 2025).

5 Yhteenveto ja pohdinta

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltiin kohdennetun ultraäänen, erityisesti korkean intensiteetin ultraäänen eli HIFU:n, lääketieteellisiä sovelluksia. Tavoitteena oli selvittää HIFU:n nykyisiä ja tulevaisuuden käyttökohteita sekä arvioida, millaisia etuja ja rajoituksia siihen liittyy verrattuna perinteisiin hoitomenetelmiin. Aineistona käytettiin vertaisarvioituja tieteellisiä artikkeleita PubMed- ja Web of Science -tietokannoista.

Nykyisin kohdennetun ultraäänen kliininen käyttö keskittyy erilaisten hyvän- ja pahanlaatuisten kasvainten hoitoon. HIFU on vakiintunut menetelmä erityisesti gynekologisten ja urologisten kasvainten hoidossa, kuten kohdun myoomissa ja eturauhassyövässä. Hoidon kajoamattomuus, tarkka kohdennettavuus ja pienempi komplikaatoriski tekevät kohdennetusta ultraäänestä hyvän vaihtoehdon kirurgisille toimenpiteille. Viime vuosina HIFU on otettu käyttöön valikoidusti myös tiettyjen neurologisten sairauksien – kuten eri vapinan muotojen – hoidossa, mikä kertoo sen monipuolisuudesta. Näissä käyttökohteissa vaikuttavana mekanismina on ultraäänen aiheuttama lämpöablaatio.

Työssä käsiteltiin myös kohdennetun ultraäänen mahdollisia tulevaisuuden sovelluksia, kuten aivojen neuromodulaatiota, veri-aivoesteen tilapäistä avaamista ja syövän immunoterapian tehostamista. Näissä sovelluksissa käytetään pääosin matalaintensiteettistä ultraääntä (LIFU), jonka vaikutukset perustuvat mekaanisiin ilmiöihin, kuten kavitaatioon. Ultraääni ei näissä tapauksissa ole aina pääasiallinen hoito itsessään, vaan se toimii mahdollistajana esimerkiksi lääkeannostelulle tai immunoterapiaa tukevana hoitona. Kavitaatioon perustuu myös histotripsia, jossa itse ultraääni aiheuttaa hoitovaikutuksen, ja menetelmä voi tarjota uusia mahdollisuuksia erityisesti anatomisesti haastavien tai lämpöherkkien kudosten hoidossa. Näistä uusista sovelluksista saadut alustavat tutkimustulokset ovat rohkaisevia, mutta monet ovat kuitenkin vasta prekliinisessä tai varhaisessa kliinisessä tutkimusvaiheessa. Lisäksi useissa tutkimuksissa käytetyt potilasaineistot ovat niin pieniä, että tuloksia ei voida vielä luotettavasti yleistää laajempaan kliiniseen käyttöön.

Ultraäänen tarkkuus, kajoamaton luonne ja yhdistettävyyys muihin hoitomuotoihin voi mahdollistaa yhä kehittyneemmän yksilöllistetyn lääketieteen. Kun ultraääni kohdistetaan millimetrien tarkkuudella ja sen parametreja säädetään potilaskohtaisesti, on mahdollista räätälöidä hoito paitsi kasvaimen sijainnin ja koon myös sen biologisten ja geneettisten ominaisuuksien perusteella. Tulevaisuudessa potilaan yksilölliset ominaisuudet voivat vaikuttaa hoidon valintaan esimerkiksi tilanteissa, joissa kudokset reagoivat eri tavoin lämpöön tai mekaaniseen ärsytykseen. Tällainen lähestymistapa voisi parantaa hoidon tehokkuutta ja vähentää haittavaikutuksia.

Tärkeää on kuitenkin säilyttää terveen kriittinen suhtautuminen uuden teknologian soveltamiseen: uusi ei aina tarkoita parempaa. Vasta riittävän laajasti toteutetut kliiniset tutkimukset ja vaikutusten pitkäaikaisseurannat osoittavat, missä kohdennettu ultraääni todella tarjoaa lisäarvoa potilaan hoidossa ja missä perinteiset hoitomenetelmät ovat edelleen parempia.

Kohdennetun ultraäänen yleistymistä rajoittavat myös useat käytännön tekijät. Ensinnäkin laitteistot, joita hoidon toteuttaminen vaatii, ovat kalliita, mikä voi estää niiden hankinnan erityisesti pienemmissä sairaaloissa tai kehittyvien maiden terveydenhuoltojärjestelmissä. Lisäksi hoito vaatii erikoistunutta henkilöstöä: niin laitteiston käyttöön perehtyneitä teknisiä asiantuntijoita kuin lääketieteen ammattilaisia, jotka osaavat suunnitella ja toteuttaa hoidon sekä tehokkaasti että turvallisesti. Nämä vaatimukset nostavat paitsi kustannuksia myös edellyttävät investointeja koulutukseen ja infrastruktuuriin. Toinen merkittävä rajoite liittyy siihen, että kohdennettu ultraääni ei ole käyttökelpoinen kaikissa anatomisissa sijainneissa. Esimerkiksi alueet, jotka sijaitsevat lähellä kriittisiä hermoja, suuria verisuonia tai keuhkoja, voivat olla ongelmallisia kohdentamisen ja turvallisuuden kannalta. Myös potilaskohtaiset tekijät, kuten aiemmat leikkaukset, yleiskunto tai krooniset sairaudet, voivat estää hoidon toteuttamisen.

Yhteenvetona voidaan silti todeta, että kohdennettu ultraääni on nopeasti kehittyvä ja monipuolinen teknologia, jolla on jo nyt useita hyödyllisiä käyttökohteita. Lisäksi tulevaisuudessa sen avulla on mahdollista tehostaa ja laajentaa monien eri sairauksien hoitovalikoimaa. Kohdennettu ultraääni on erityisen kiinnostava teknologia juuri siksi, että se ei sulje pois muita hoitomuotoja vaan voi täydentää niitä. Yksi keskeinen havainto onkin, että kohdennettu ultraääni ei välttämättä korvaa perinteisiä hoitoja vaan sen suurin vahvuus on muiden hoitojen täydentäminen ja yhdistyminen osaksi laajempaa hoitokokonaisuutta.

Lähteet

- Alkins, R. D., Brodersen, P. M., Sodhi, R. N. S., & Hynynen, K. (2013). Enhancing drug delivery for boron neutron capture therapy of brain tumors with focused ultrasound. *Neuro-Oncology*, 15(9), 1225–1235. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not052>
- Bachu, V. S., Kedda, J., Suk, I., Green, J. J., & Tyler, B. (2021). High-Intensity Focused Ultrasound: A Review of Mechanisms and Clinical Applications. *Annals of Biomedical Engineering*, 49(9), 1975–1991. <https://doi.org/10.1007/s10439-021-02833-9>
- Beisteiner, R., Hallett, M., & Lozano, A. M. (2023). Ultrasound Neuromodulation as a New Brain Therapy. *Advanced Science*, 10(14). <https://doi.org/10.1002/advs.202205634>
- Bretsztajn, L., & Gedroyc, W. (2018). Brain-focussed ultrasound: what’s the “FUS” all about? A review of current and emerging neurological applications. *British Journal of Radiology*, 91. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170481>
- Brück, A., Sequeiros, R. B., Frantzén, J., Hartiala, O., Hirvonen, J., Jokinen, P., Joutsa, J., Jääskeläinen, S., Korpela, J., Kuusimäki, T., Rinne, J., Sainio, T., & Kaasinen, V. (2023). Kohdennettu ultraääni vapinan hoidossa. *Duodecim*, 139.
- Burgess, A., Shah, K., Hough, O., & Hynynen, K. (2015). Focused ultrasound-mediated drug delivery through the blood-brain barrier. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(5), 477–491. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1028369>
- Cabras, P., Auloge, P., Bing, F., Rao, P. P., Hoarau, S., Dumont, E., Durand, A., Maurin, B., Wach, B., Cuvillon, L., Breton, E., Gangi, A., & Vappou, J. (2022). A new versatile MR-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) device for the treatment of musculoskeletal tumors. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13213-1>
- Duc, N. M., & Keserci, B. (2019). Emerging clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 25(5), 398–409. <https://doi.org/10.5152/dir.2019.18556>
- Elhelf, I. A. S., Albahar, H., Shah, U., Oto, A., Cressman, E., & Almekawy, M. (2018). High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends.

Diagnostic and Interventional Imaging, 99(6), 349–359.

<https://doi.org/10.1016/j.diii.2018.03.001>

- Elias, W. J., Lipsman, N., Ondo, W. G., Ghanouni, P., Kim, Y. G., Lee, W., Schwartz, M., Hynynen, K., Lozano, A. M., Shah, B. B., Huss, D., Dallapiazza, R. F., Gwinn, R., Witt, J., Ro, S., Eisenberg, H. M., Fishman, P. S., Gandhi, D., Halpern, C. H., ... Chang, J. W. (2016). A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 730–739. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1600159>
- Ellis, S., Rieke, V., Kohi, M., & Westphalen, A. C. (2013). Clinical applications for magnetic resonance guided high intensity focused ultrasound (MRgHIFU): Present and future. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 57(4), 391–399. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12085>
- Hamani, C., Davidson, B., Rabin, J. S., Goubran, M., Boone, L., Hynynen, K., De Schlichting, E., Meng, Y., Huang, Y., Jones, R. M., Baskaran, A., Marawi, T., Richter, M. A., Levitt, A., Nestor, S. M., Giacobbe, P., & Lipsman, N. (2024). Long-term safety and efficacy of focused ultrasound capsulotomy for obsessive-compulsive disorder and major depressive disorder. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.08.015>
- Hong, S. K., & Lee, H. (2021). Focused ultrasound and prostate cancer. *Ultrasonography*, 40(2), 191–196. <https://doi.org/10.14366/usg.20100>
- Hurwitz, M. D., Ghanouni, P., Kanaev, S. V., Iozeffi, D., Gianfelice, D., Fennessy, F. M., Kuten, A., Meyer, J. E., Leblang, S. D., Roberts, A., Choi, J., Lerner, J. M., Napoli, A., Turkevich, V. G., Inbar, Y., Tempany, C. M. C., & Pfeffer, R. M. (2014). Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: Phase III trial results. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(5). <https://doi.org/10.1093/jnci/dju082>
- Izadifar, Z., Izadifar, Z., Chapman, D., & Babyn, P. (2020). An introduction to high intensity focused ultrasound: Systematic review on principles, devices, and clinical applications. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020460>
- Jenne, J. W., Preusser, T., & Günther, M. (2012). High-intensity focused ultrasound: Principles, therapy guidance, simulations and applications. *Zeitschrift Fur Medizinische Physik*, 22(4), 311–322. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2012.07.001>

- Jordão, J. F., Ayala-Grosso, C. A., Markham, K., Huang, Y., Chopra, R., McLaurin, J. A., Hynynen, K., & Aubert, I. (2010). Antibodies targeted to the brain with image-guided focused ultrasound reduces amyloid- β plaque load in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 5(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010549>
- Kim, Y. S. (2015). Advances in MR image-guided high-intensity focused ultrasound therapy. *International Journal of Hyperthermia*, 31(3), 225–232. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.976773>
- Labib, S., Bright, R. K., & Liu, J. (2024). Focused Ultrasound in Cancer Immunotherapy: A Review of Mechanisms and Applications. *Ultrasound in Medicine and Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2024.09.008>
- Li, S., & Wu, P. H. (2013). Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 32(8), 441–452. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10104>
- Luan, S., Ji, Y., Liu, Y., Zhu, L., Zhao, H., Zhou, H., Li, K., Zhu, W., & Zhu, B. (2024). AI-powered ultrasonic thermometry for HIFU therapy in deep organ. *Ultrasonics Sonochemistry*, 111. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.107154>
- Maloney, E., & Hwang, J. H. (2015). Emerging HIFU applications in cancer therapy. *International Journal of Hyperthermia*, 31(3), 302–309. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.969789>
- Meng, Y., Pople, C. B., Lea-Banks, H., Hynynen, K., Lipsman, N., & Hamani, C. (2021). Focused ultrasound neuromodulation. *International Review of Neurobiology*, 159, 221–240. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2021.06.004>
- Meng, Y., Pople, C. B., & Lipsman, N. (2024). The Use of Focused Ultrasound to Enhance Liquid Biopsy. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2024.04.006>
- O'Reilly, M. A. (2024). Exploiting the mechanical effects of ultrasound for noninvasive therapy. *Science*, 385(6714). <https://doi.org/10.1126/science.adp7206>
- Quarato, C. M. I., Lacedonia, D., Salvemini, M., Tuccari, G., Mastrodonato, G., Villani, R., Fiore, L. A., Scioscia, G., Mirijello, A., Saponara, A., & Sperandio, M. (2023). A Review on Biological

Effects of Ultrasounds: Key Messages for Clinicians. In *Diagnostics* (Vol. 13, Number 5).
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13050855>

Sanguinetti, J. L., Hameroff, S., Smith, E. E., Sato, T., Daft, C. M. W., Tyler, W. J., & Allen, J. J. B. (2020). Transcranial Focused Ultrasound to the Right Prefrontal Cortex Improves Mood and Alters Functional Connectivity in Humans. *Frontiers in Human Neuroscience*, 14.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00052>

Sequeiros, R. B., Joronen, K., Komar, G., & Koskinen, S. K. (2017). Suurienergiainen kohdennettu ultraääni (HIFU) kasvainten hoidossa. *Duodecim*, 133.

Shehata, I. A. (2014). High intensity focused ultrasound: Imaging is the key! In *Diagnostic and Interventional Imaging*, 95(6), 569–572. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.02.002>

Siedek, F., Yeo, S. Y., Heijman, E., Grinstein, O., Bratke, G., Heneweer, C., Poesken, M., Persigehl, T., Maintz, D., & Grüll, H. (2019). Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Overview of Emerging Applications (Part 2). *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*, 191(6), 531–539.
<https://doi.org/10.1055/a-0817-5686>

Siedek, F., Yeo, S. Y., Heijman, E., Grinstein, O., Bratke, G., Heneweer, C., Poesken, M., Persigehl, T., Maintz, D., & Grull, H. (2019). Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). In *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren*, 191(6), 522–530. <https://doi.org/10.1055/a-0817-5645>

Sinai, A., Nassar, M., Sprecher, E., Constantinescu, M., Zaaroor, M., & Schlesinger, I. (2022). Focused Ultrasound Thalamotomy in Tremor Dominant Parkinson's Disease: Long-Term Results. *Journal of Parkinson's Disease*, 12(1), 199–206. <https://doi.org/10.3233/JPD-212810>

Stavarache, M. A., Chazen, J. L., & Kaplitt, M. G. (2021). Innovative Applications of MR-Guided Focused Ultrasound for Neurological Disorders. *World Neurosurgery*, 145, 581–589.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.08.052>

Timbie, K. F., Mead, B. P., & Price, R. J. (2015). Drug and gene delivery across the blood-brain barrier with focused ultrasound. *Journal of Controlled Release*, 219, 61–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.059>

- Torkzaban, M., Machado, P., Gupta, I., Hai, Y., & Forsberg, F. (2021). Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Non-surgical Treatments of Uterine Fibroids: A Systematic Review. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 47(1), 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.09.016>
- Uusi-Mäkelä, M., Rämetsä, M. (2020). Syöpäimmunologian tulevaisuus – immunologisesti kylmä syöpäkudos kuumaksi. *Duodecim*, 136.
- White, E., Myhre, S., Serafini, M. R., Broad, M., Chesnut, A., Heishman, D., Knupp, J., & Chao, J. C. (2025). State of the Field Report 2025. *Focused Ultrasound Foundation*.
- Xu, Z., Khokhlova, T. D., Cho, C. S., & Khokhlova, V. A. (2025). Histotripsy: A Method for Mechanical Tissue Ablation with Ultrasound. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 11, 44. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-073123>
- Yao, R., Hu, J., Zhao, W., Cheng, Y., & Feng, C. (2022). A review of high-intensity focused ultrasound as a novel and non-invasive interventional radiology technique. *Journal of Interventional Medicine*, 5(3), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2022.06.004>
- Zhou, Y.-F. (2011). High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World Journal of Clinical Oncology*, 2(1), 8. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8>