

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Για νευρολογικές διαταραχές

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΣ

Σεπτέμβριος 2023

Πνευματικά δικαιώματα ©2023 InSightec - Image Guided Treatment Ltd («INSIGHTEC»)**Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος**

Exablate 4000 Τύπος βάσης στήριξης 1.0 και 1.1, Πληροφορίες για τους συνταγογράφους, PUB41009247, Αναθεώρηση 2

Αυτό το έγγραφο βασίζεται στο έγγραφο-πηγή στην αγγλική PUB41008291, Αναθεώρηση 2

Το σύστημα εστιασμένων υπερήχων καθοδηγούμενων με μαγνητικό συντονισμό Exablate[®] (Exablate 4000 ή Exablate Neuro), το λογισμικό επεξεργασίας και τα σχετικά έγγραφα τεκμηρίωσης αποτελούν ιδιοταγείς εμπιστευτικές πληροφορίες της INSIGHTEC. Μόνο οι παραχωρησιούχοι της INSIGHTEC έχουν το δικαίωμα να χρησιμοποιούν τις πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν. Μόνο οι κάτοχοι άδειας στους οποίους έχουν εκχωρηθεί ειδικά δικαιώματα αντιγραφής και/ή μεταφοράς έχουν το δικαίωμα αντιγραφής και/ή μεταφοράς αυτών των πληροφοριών. Οποιαδήποτε μη εξουσιοδοτημένη χρήση, γνωστοποίηση, εκχώρηση, μεταφορά ή αναπαραγωγή αυτών των εμπιστευτικών πληροφοριών θα διώκεται εξαντλώντας τα περιθώρια του νόμου.

Η INSIGHTEC δεν φέρει καμία ευθύνη ούτε υποχρέωση όσον αφορά οποιαδήποτε σωματική βλάβη ή/και υλική ζημία προκύψει από τη χρήση αυτού του λογισμικού, εάν η χρήση αυτή δεν συμμορφώνεται αυστηρά με τις οδηγίες και τις προφυλάξεις ασφαλείας που περιέχονται στα σχετικά εγχειρίδια λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων όλων των συμπληρωμάτων αυτών, σε όλες τις ετικέτες των προϊόντων, και σύμφωνα με τους όρους της εγγύησης και της πώλησης αυτού του λογισμικού, ούτε εάν πραγματοποιηθούν οποιεσδήποτε μη εγκεκριμένες από την INSIGHTEC αλλαγές στο λογισμικό που περιέχεται στο παρόν.

Τα προγράμματα ή τα πρωτόκολλα που παρέχονται από τον χρήστη ούτε επικυρώνονται ούτε διαθέτουν εγγύηση από την INSIGHTEC. Η χρήση των δεδομένων που αποκτήθηκαν με λογισμικό ή πρωτόκολλα που παρασχέθηκαν από τον χρήστη αποτελούν αποκλειστική ευθύνη του χρήστη.

Οι χρήστες θα πρέπει να γνωρίζουν την ύπαρξη κινδύνου μετάδοσης ιών ηλεκτρονικών υπολογιστών κατά την ανταλλαγή αρχείων και CD.

Τα εμπορικά σήματα τρίτων κατόχων αποτελούν αποκλειστική ιδιοκτησία των εν λόγω κατόχων.

Οι προδιαγραφές υπόκεινται σε αλλαγές χωρίς προειδοποίηση και σύμφωνα με τους εφαρμοστέους κανονισμούς και νόμους.



InSightec, Ltd.

5 Nachum Heth St. PO Box 2059
Tirat Carmel 39120 Israel
www.insightec.com



Obelis s.a.
Bd. General Wahis 53,
1030 Brussels, Belgium

Το σύστημα εστιασμένων υπερήχων καθοδηγούμενων με μαγνητικό συντονισμό Exablate που περιγράφεται στο παρόν έγγραφο αναφέρεται επίσης ως Exablate 4000 ή Exablate Neuro

Προειδοποίηση

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να είναι εκπαιδευμένος και πιστοποιημένος βάσει της τοπικής νομοθεσίας στην εκτέλεση νευροχειρουργικών διαδικασιών.

Η συσκευή περιορίζεται στη χρήση από ιατρό εκπαιδευμένο στη μαγνητική τομογραφία ο οποίος έχει ολοκληρώσει την εκπαίδευση στη χρήση της συσκευής.

Η συσκευή Exablate απαιτεί προληπτική συντήρηση που μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο από την INSIGHTEC ή από πιστοποιημένους παρόχους της INSIGHTEC. Η συσκευή δεν θα πρέπει να λειτουργεί εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί η απαιτούμενη συντήρηση.

Εάν η συσκευή δεν λειτουργεί σωστά, μην τη χρησιμοποιείτε και ειδοποιήστε την INSIGHTEC για να προσδιορίσει εάν η συσκευή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή εάν απαιτείται συντήρηση από την INSIGHTEC πριν από τη χρήση.

Η χρήση της συσκευής όταν δεν υποβάλλεται σε σωστή συντήρηση μπορεί να προκαλέσει σοβαρό τραυματισμό.

Διαβάστε όλες τις οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων των ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΩΝ, των ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΩΝ και των ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΝ, πριν από τη χρήση. Η μη τήρηση των παραπάνω οδηγιών μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό τραυματισμό του/της ασθενούς.

Η εξειδικευμένη εκπαίδευση τόσο στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού όσο και στη χρήση του Exablate είναι ύψιστης σημασίας για τη διασφάλιση της σωστής απόδοσης και της ασφαλούς χρήσης αυτής της συσκευής.

Οι γιατροί θα πρέπει να επικοινωνήσουν με τον τοπικό αντιπρόσωπο της INSIGHTEC πριν από την αρχική χρήση του Exablate για να λάβουν πληροφορίες σχετικά με την εκπαίδευση και να λάβουν την απαιτούμενη πιστοποίηση.

Το παρόν έγγραφο και οι οδηγίες δεν προορίζονται προς χρήση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής.

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|--|-------------------------------------|
| CHAPTER 1: OVERVIEW | 5 |
| 1.1. Device Description | 5 |
| 1.2. Intended Purpose..... | 5 |
| 1.3. Target Group..... | 6 |
| CHAPTER 2: PATIENT SELECTION CRITERIA..... | 6 |
| 2.1. Patient Selection Criteria | 6 |
| 2.2. Contraindications | 7 |
| 2.3. Warnings | 8 |
| CHAPTER 3: ANTICIPATED SIDE EFFECTS | 10 |
| CHAPTER 4: EXPECTED CLINICAL BENEFITS | 10 |
| 4.1. Essential Tremor | Error! Bookmark not defined. |
| 4.1.1. Pivotal Clinical Study | 11 |
| 4.1.2. Post Marketing Surveillance Data | 14 |
| 4.2. Bilateral Essential Tremor | 16 |
| 4.2.1. Summary of Clinical Study | 16 |
| 4.3. Tremor-Dominant Parkinson's Disease | 19 |
| 4.3.1. Summary of Clinical Study | 19 |
| 4.4. Parkinson's Disease..... | 21 |
| 4.4.1. Summary of Clinical study..... | 21 |
| 4.5. Neuropathic Pain | 25 |
| 4.5.1. Summary of Clinical Study | 25 |
| CHAPTER 5: POST MARKETING SURVEILLANCE - ACCUMULATED LESSONS LEARNED.. | 27 |
| CHAPTER 6: REFERENCES | 30 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ

1.1. Περιγραφή συσκευής

Το Exablate Neuro της InSightec παρέχει εστιασμένη ενέργεια υπερήχων σε έναν εστιακό εγκεφαλικό ιστό μέσω ενός άθικτου κρανίου. Ο ιστός στο εστιακό σημείο της δέσμης υπερήχων θερμαίνεται στο σημείο μη αναστρέψιμης θερμικής πήξης, ενώ ο γειτονικός ιστός παραμένει ανεπηρέαστος. Με την πάροδο του χρόνου, το σώμα σταδιακά απορροφά τον καταλυμένο ιστό.

Το σύστημα εστιασμένων υπέρηχων Exablate Neuro λειτουργεί μέσα σε έναν μαγνητικό τομογράφο. Η μαγνητική τομογραφία παρέχει εικόνες της ανατομίας του ασθενούς που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της περιοχής-στόχου και τον σχεδιασμό της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, οι εικόνες μαγνητικού συντονισμού (MR) χρησιμοποιούνται από το σύστημα Exablate για τη δημιουργία ενός θερμικού χάρτη σε πραγματικό χρόνο για την παρακολούθηση της ανόδου της θερμοκρασίας.

| Πίνακας 1: Διαμόρφωση συστήματος Exablate | |
|---|----------------|
| Γενική ονομασία | MRgFUS |
| Εμπορική ονομασία | Exablate Neuro |
| Μοντέλο | 4000 |
| Τύπος βάσης στήριξης | 1.0 και 1.1 |
| Εφαρμογή | Νευρολογική |

1.2. Προβλεπόμενος σκοπός

Το σύστημα εστιασμένου υπερήχου καθοδηγούμενου με διακρανιακό μαγνητικό συντονισμό Exablate 4000 (Τύπου 1.0 και Τύπου 1.1) προορίζεται για τη θερμική κατάλυση στόχων στις περιοχές του θαλάμου, του υποθαλάμου και της ωχράς σφαίρας του εγκεφάλου χρησιμοποιώντας θερμική εστιασμένη ενέργεια υπερήχων υπό τον πλήρη έλεγχο σχεδιασμού μαγνητικού συντονισμού και θερμικής απεικόνισης, για τη θεραπεία του ιδιοπαθή τρόμου (μονόπλευρες ή/και βαθμιδωτές αμφοτερόπλευρες θεραπείες), της ιδιοπαθούς νόσου του Πάρκινσον (μονόπλευρες θεραπείες) και του νευροπαθητικού πόνου.

1.3. Ομάδα-στόχος

Ασθενείς που πάσχουν από νευρολογικές διαταραχές όπως ο ιδιοπαθής τρόμος, η ιδιοπαθής νόσος του Πάρκινσον ή ο νευροπαθητικός πόνος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

2.1. Κριτήρια επιλογής ασθενούς

- Ο/Η ασθενής είναι σε θέση να υποβληθεί σε αξονική τομογραφία υψηλής ανάλυσης
- Ο/Η ασθενής χωράει στη μονάδα απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI) και συμμορφώνεται με όλες τις αντενδείξεις για το συγκεκριμένο σύστημα MR, συμπεριλαμβανομένου περιοριστικά του σκιαγραφικού μέσου, σε περίπτωση που χρειάζεται.
- Ο θάλαμος, ο υποθάλαμος και η ωχρά σφαίρα πρέπει να είναι εμφανή στην απεικόνιση MR.
- Ο/Η ασθενής είναι σε θέση να επικοινωνεί τις αισθήσεις του στον ιατρό κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Η διαδικασία δεν απαιτεί γενική αναισθησία.
- Ο/Η ασθενής πρέπει να είναι σε θέση να χρησιμοποιεί ελεύθερα το κουμπί διακοπής υπερήχησης.
- Ο/Η ασθενής πρέπει να έχει ξυριστεί πριν από τη θεραπεία.
- Ο/Η ασθενής δεν έχει ιστορικό κλειστοφοβίας που δεν ελέγχεται φαρμακευτικά.
- Για τον/την ασθενή με νόσο του Πάρκινσον με κινητικά συμπτώματα και δυσκινησία:
 - Ο/Η ασθενής αποκρίνεται στη λεβοντόπα, με τουλάχιστον 30% μείωση στην υποκλίμακα κινητικότητας MDS-UPDRS στην κατάσταση λήψης έναντι της κατάστασης μη λήψης φαρμακευτικής αγωγής
- Ο ασθενής που προορίζεται για βαθμιδωτή αμφοτερόπλευρη θεραπεία θα πρέπει να έχει διανύσει μια περίοδο τουλάχιστον 9 μηνών από την προηγούμενη θεραπεία (αφορά μόνο θαλαμοτομή που πραγματοποιείται για ιδιοπαθή τρόμο).

2.2. Αντενδείξεις

- Ασθενείς με αντενδείξεις σχετιζόμενες με μαγνητική τομογραφία (π.χ. παρουσία μεταλλικών εμφυτευμάτων ασύμβατων με μαγνητική τομογραφία, σοβαρή κλειστοφοβία, αντίδραση στο σκιαγραφικό μέσο)
- Ασθενείς στους οποίους δεν είναι δυνατόν να αποφευχθούν δομές απορρόφησης ενέργειας ή ευαίσθητοι ιστοί (π.χ. εμφυτεύματα κρανίου, χειρουργικά κλιπ, διαφυγές, ηλεκτρόδια, επίθεμα dura, επίθεμα κρανίου, ηλεκτρόδια κ.λπ.) στη διαδρομή της δέσμης υπερήχων
- Ασθενείς με συνυπάρχουσα ασθένεια ενεργών λοιμώξεων ή/και σοβαρές αλλεργίες με πυρετό
- Ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με όγκους εγκεφάλου ή αγγειακή ανωμαλία
- Ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών κρίσεων, εγκεφαλικών αιμορραγιών, εγκεφαλικού επεισοδίου μέσα στο προηγούμενο έτος ή διαταραχών πήξης
- Ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά ή/και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας στη διάρκεια του χρόνου που καθορίζεται από την ημίσεια ζωή των συγκεκριμένων φαρμάκων.
- Ασθενής στον οποίο έχει χορηγηθεί οποιοδήποτε σκιαγραφικό μέσο (π.χ. για αξονική, μαγνητική τομογραφία), εντός 24 ωρών πριν από τη θεραπεία
- Σοβαρή ασταθής υπέρταση που δεν μπορεί να ελεγχθεί με φαρμακευτική αγωγή (διαστολική ΑΠ > 100 με φαρμακευτική αγωγή)
- Ασθενείς με ασταθή καρδιακή κατάσταση
- Ασθενείς που παρουσιάζουν οποιαδήποτε συμπεριφορά ή συμπεριφορές που συνάδουν με κατάχρηση αιθανόλης ή ουσιών
- Εγκεφαλοαγγειακή νόσος (πολλαπλά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εντός των τελευταίων 6 μηνών)
- Ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για διεγχειρητική ή μετεγχειρητική αιμορραγία
- Η απεικόνιση παρουσιάζει μη φυσιολογικά ευρήματα σε CT ή/και MRI (π.χ. όγκος εγκεφάλου, αγγειακή δυσπλασία εγκεφάλου, διαφυγή κ.λπ.)
- Για τον ασθενή με νόσο του Πάρκινσον με κινητικά συμπτώματα και δυσκινησία:
 - Το στάδιο Hoehn και Yahr με απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή είναι κατάστασης 3 ή μεγαλύτερης

- Παρουσία σημαντικής γνωστικής δυσλειτουργίας με χρήση MMSE ≤ 24
- Ασθενής με ασταθή ψυχιατρική νόσο, που ορίζεται ως ενεργά ανεξέλεγκτα καταθλιπτικά συμπτώματα, ψύχωση, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις ή αυτοκτονικός ιδεασμός και δεν είναι σταθεροποιημένος/η με αντικαταθλιπτικά φάρμακα για τουλάχιστον 3 μήνες.
- Για ασθενείς που προορίζονται για βαθμιδωτή αμφοτερόπλευρη θεραπεία του ιδιοπαθούς τρόμου:
 - Ο ασθενής έχει βαθμολογία φυσικής υποκλίμακας $\geq 16,5$ στο Ερωτηματολόγιο σοβαρότητας δυσκολιών κατάποσης (Dysphagia Handicap Index) ή έχει διαγνωστεί με δυσφαγία
 - Ο ασθενής έχει βαθμολογία <22 στη Γνωστική εκτίμηση Μόντρεαλ (Montreal Cognitive Assessment (MoCA))
 - Ασθενής με κλινικά σημαντική μη φυσιολογική λειτουργία ομιλίας, όπως προσδιορίζεται από λογοθεραπευτή

2.3. Προειδοποιήσεις

Σημείωση: Για προφυλάξεις και προειδοποιήσεις σχετικά με την τεχνική λειτουργία του συστήματος Exablate, ανατρέξτε στο Εγχειρίδιο χειριστή.

- Η παρατεταμένη ακινητοποίηση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (DVT) ή πνευμονικής εμβολής (PE). Για να αποφευχθεί αυτό, αποκλείστε τους ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να μετριάσει αυτός ο κίνδυνος και οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία θα πρέπει να φορούν κάλτσες συμπίεσης καθ 'όλη τη διάρκεια της διαδικασίας της μαγνητικής τομογραφίας
- Ο εσφαλμένος προσδιορισμός του στόχου μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία της θεραπείας και σε παρενέργειες. Είναι σημαντικό να παρακολουθείτε τις αντιδράσεις του/της ασθενούς και τις πληροφορίες του συστήματος σε πραγματικό χρόνο καθ 'όλη τη διάρκεια της θεραπείας, να επιβεβαιώνετε τη θέση-στόχο και να την προσαρμόζετε, εάν χρειάζεται.
- Βεβαιωθείτε ότι η διεπαφή του μορφοτροπέα είναι πλήρως γεμάτη με νερό χωρίς φυσαλίδες αέρα για να παρέχει επαρκή ακουστική σύζευξη και ότι ο

μορφοτροπέας και το πλαίσιο κεφαλής είναι μηχανικά ασφαλισμένα στη θέση τους.

- Βεβαιωθείτε ότι ο/η ασθενής μπορεί να ενεργοποιήσει το κουμπί διακοπής υπερήχησης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Σε περίπτωση πόνου, η μη συμμόρφωση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρό τραυματισμό
- Βεβαιωθείτε ότι το τριχωτό της κεφαλής του/της ασθενούς είναι καλά ξυρισμένο και ότι τυχόν ουλές ή πληγές στο τριχωτό της κεφαλής έχουν επισημανθεί για να αποφευχθούν στη διαδρομή της δέσμης θεραπείας ώστε να ελαχιστοποιηθεί η υπερθέρμανση / τα εγκαύματα στο τριχωτό της κεφαλής.
- Πριν από αυτή τη διαδικασία πρέπει να εκτελεστεί μια αξονική τομογραφία για τον προσδιορισμό των παραμέτρων του κρανίου και των αποτιτανώσεων στη διαδρομή της θεραπείας. Αυτές οι εικόνες φορτώνονται στη μονάδα MR (μαγνητικού συντονισμού) και συγχρονίζονται με εικόνες MR σε πραγματικό χρόνο.
- Η ακριβής βαθμονόμηση της ευθυγράμμισης του μορφοτροπέα κατά την έναρξη της θεραπείας είναι κρίσιμη για τη σωστή στόχευση των ιστών και για την αποφυγή τραυματισμού μη στοχευμένου ιστού. Εκτελέστε γεωμετρική επαλήθευση πριν από τη θεραπεία για να διασφαλίσετε τη σωστή ευθυγράμμιση πριν από την έναρξη της θεραπείας
- Η μη παρακολούθηση των θερμικών χαρτών MR κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια θέρμανση μη στοχευόμενων ιστών, που μπορεί να προκαλέσει μόνιμο τραυματισμό. Ο χειριστής πρέπει να ακυρώσει/ματαιώσει τη διαδικασία, εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμα ή αξιόπιστα δεδομένα θερμομετρίας MR.
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείται μόνο απαερωμένο νερό στην περιοχή κυκλοφορίας μεταξύ του μορφοτροπέα και του κρανίου του/της ασθενούς για την αποφυγή φυσαλίδων αέρα στο σύστημα που μπορεί να προκαλέσουν εγκαύματα στο δέρμα.
- Ο ανεπαρκής χρόνος ψύξης μεταξύ των υπερηχώσεων θα μπορούσε να οδηγήσει σε θερμική συσσώρευση που μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς εκτός του στοχευόμενου όγκου. Ο χρόνος ψύξης μεταξύ των υπερηχώσεων κλιμακώνεται αυτόματα ανάλογα με την

πραγματική ενέργεια που εφαρμόζεται και τις παραμέτρους της υπερήχησης και δεν θα πρέπει να μειώνεται.

- Εάν το οστό του κρανίου θερμανθεί σημαντικά, ο οστικός ιστός και ο ιστός που γειτνιάζει με το κρανίο μπορεί επίσης να απορροφήσει θερμότητα και μπορεί να υποστεί βλάβη. Για να αποφευχθεί η βλάβη σε αυτόν τον ιστό, η θέρμανση του κρανίου θα πρέπει να ελαχιστοποιείται – αυτό επιτυγχάνεται τόσο με την κυκλοφορία ψυχρού νερού στην εξωτερική επιφάνεια του κρανίου (αποφύγετε τη θέρμανση της εξωτερικής διεπαφής κρανίου-δέρματος) και με την επιλογή περιοχών - στόχων στον εγκέφαλο σε βάθος τουλάχιστον 2,5 cm από το κρανίο (αποφύγετε τη θέρμανση της εσωτερικής διεπαφής κρανίου-ιστού).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Οι συχνές αναμενόμενες πιθανές παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν μετά τη θεραπεία με MRgFUS είναι: Διαταραχή στη βάδιση (ανισορροπία / αταξία / αστάθεια), δυσμετρία, ζάλη/κούραση, αισθητηριακή διαταραχή όπως παραισθησία, διαταραχές του λόγου (δυσαρθρία), διαταραχή της κατάποσης ή της γεύσης (δυσφαγία/υπογευσία/δυσγευσία) και αδυναμία.

Περίληψη των συμβάντων ασφάλειας από κλινικές μελέτες και δεδομένα παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται στο Κεφάλαιο 4.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΣΔΟΚΩΜΕΝΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΟΦΕΛΗ

Το προσδοκώμενο κλινικό όφελος στον ιδιοπαθή τρόμο και στην ιδιοπαθή νόσο του Πάρκινσον με κυρίαρχο σύμπτωμα τον τρόμο είναι η ανακούφιση από τον τρόμο, στη νόσο του Πάρκινσον η παλλιδοτομή – ανακούφιση από τον τρόμο, μείωση της μυϊκής ακαμψίας και στον νευροπαθητικό πόνο είναι η ανακούφιση από τον πόνο. Οι πληροφορίες που παρουσιάζονται σε αυτό το κεφάλαιο προέρχονται από κλινικές μελέτες και δεδομένα παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία, περιγράφουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την αντοχή.

4.1. Ιδιοπαθής τρόμος

4.1.1. Κομβική κλινική μελέτη

Σχέδιο μελέτης – μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διασταυρούμενη, πολυκεντρική, μελέτη δύο βραχιόνων (βραχίονας θεραπείας με Exablate έναντι βραχίονα εικονικής θεραπείας με Exablate) στη θεραπεία του μη αποκρινόμενου στη φαρμακευτική αγωγή τρόμου σε συμμετέχοντες με ιδιοπαθή τρόπο (IT) με τη χρήση του Exablate Neuro.

Η μελέτη περιελάμβανε 76 κατάλληλους συμμετέχοντες με ιδιοπαθή μη αποκρινόμενο στη φαρμακευτική αγωγή ιδιοπαθή τρόπο που τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 είτε στον βραχίονα θεραπείας με Exablate (56 ασθενείς) είτε βραχίονα ελεγχόμενης εικονικής θεραπείας, (20 ασθενείς).

Τελικά σημεία μελέτης –

Τελικό σημείο ασφαλείας: Η ασφάλεια του Exablate καθορίστηκε από μια αξιολόγηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη συσκευή από την ημέρα της θεραπείας έως το χρονικό σημείο των 12 μηνών μετά τη θεραπεία.

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση μιας επικυρωμένης κλίμακας αξιολόγησης τρόμου: την κλίμακα κλινικής αξιολόγησης τρόμου (CRST) για τους ασθενείς με IT. Οι αξιολογήσεις τρόμου έγιναν βάσει κλίμακας CRST μέρος Α και Β. Επιπλέον, η ανθεκτικότητα (όπως μετράται βάσει των ερωτήσεων άνω άκρου - βραχίονα της κλίμακας CRST) και οι καθημερινές λειτουργικότητες των ασθενών (όπως μετρώνται από την κλίμακα CRST μέρος-Γ) ακολουθήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Αποτελέσματα της μελέτης - ^[1]

Αποτελέσματα ασφαλείας: Συνολικά, η περίληψη της ασφάλειας κατέδειξε ότι δεν σημειώθηκαν σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα που σχετίζονται με τη συσκευή ή τη διαδικασία. Δεν αναφέρθηκαν απρόβλεπτα ανεπιθύμητα συμβάντα της συσκευής, ούτε στην ομάδα Exablate ούτε στην ομάδα εικονικής θεραπείας, κατά τη διάρκεια της κομβικής μελέτης.

Για τους ασθενείς της «ομάδας Exablate», τα ανεπιθύμητα συμβάντα περιελάμβαναν διαταραχή βάδισης στο 36% των ασθενών και παραισθησία ή μούδιασμα στο 38%. Αυτά τα ανεπιθύμητα συμβάντα επέμειναν στους 12 μήνες στο 9% και στο 14% των ασθενών, αντίστοιχα. Διαταραχές βάδισης παρατηρήθηκαν επίσης, με την αταξία να σημειώνεται στην μετεγχειρητική νευρολογική εξέταση (στο 20%) και σε 12 μήνες (στο 4%).

Ένας ασθενής υπέστη παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο 6 εβδομάδες αφού υποβλήθηκε σε θαλαμοτομή που θεωρήθηκε μη σχετιζόμενη με τη διαδικασία του Exablate.

Λεπτομερής κατάλογος όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων εμφανίζεται στον **Πίνακα 2**:

| Ανεπιθύμητο συμβάν | | Διαδικασία θαλαμοτομής με εστιασμένους υπερήχους (N = 56) | | | | Εικονική θεραπεία (N = 20) |
|--|---|---|----------|---------|----------|----------------------------|
| | | Άμεσα | 7 ημέρες | 3 μήνες | 12 μήνες | Άμεσα |
| Αριθμός ασθενών (%) | | | | | | |
| Παραισθησία ή μούδιασμα | Πρόσωπο και χέρι | 6 (11%) | 5 | 5 | 5 (9%) | |
| | Πρόσωπο, χείλη και γλώσσα | 8 (14%) | 6 | 6 | 2 (4%) | |
| | Χέρι και δάχτυλα | 6 (11%) | 5 | 2 | 1 (2%) | 1 (5%) |
| | Πόδι | 1 (2%) | 1 | 1 | | |
| Διαταραχή γεύσης | | 3 (5%) | 2 | 2 | 2 (4%) | |
| Διαταραχή βάδισης | Αταξία, παρατηρήθηκε αντικειμενικά κατά την εξέταση | 11 (20%) | 10 | 2 | 2 (4%) | |
| | «Αστάθεια» ή «απώλεια ισορροπίας», αναφέρθηκαν υποκειμενικά | 9 (16%) | 8 | 7 | 3 (5%) | 1 (5%) |
| Δυσμετρία, άκρο | | 7 (12%) | 7 | 5 | 2 (4%) | |
| Αδυναμία, ετερόπλευρα | | 2 (4%) | 2 | 2 | 1 (2%) | |
| Δυσαρθρία | | 1 (2%) | 1 | 1 | | |
| Δυσφαγία | | 1 (2%) | 1 | 1 | | |
| Πονοκέφαλος που διαρκεί >1 ημέρα | | 8 (14%) | 4 | 2 | | 4 (20%) |
| Κόπωση | | 3 (5%) | 3 | 1 | | 1 (5%) |
| Αίσθηση αστάθειας | | 5 (9%) | 5 | 3 | 1 (2%) | |
| Εμβοές | | 3 (5%) | 3 | | | |
| Ενδοδιαδικαστικές αισθήσεις ή συμβάντα | Ενοχλήσεις στο κεφάλι: «θερμότητα» ή «πίεση» | 17 (30%) | | | | |
| | Ίλιγγος: «ζαλάδα» | 12 (21%) | | | | |
| | Ναυτία | 11 (20%) | | | | 2 (10%) |
| | Έμετος | 2 (4%) | | | | |

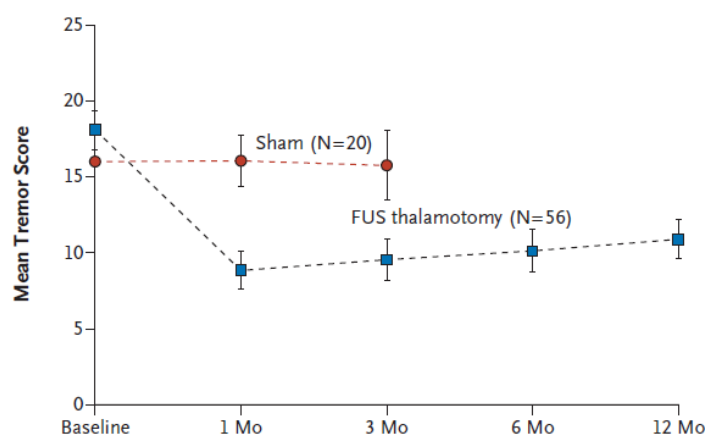
| | | | | | |
|---|----------|--|--|--|---------|
| Μούδιασμα τριχωτού της κεφαλής | 4 (7%) | | | | 1 (5%) |
| Πόνος στην πλάτη | 5 (9%) | | | | 1 (5%) |
| Άγχος | 3 (5%) | | | | 2 (10%) |
| Πόνος, οίδημα ή μώλωπες στα σημεία επαφής των ακίδων που οφείλονται στην τοποθέτηση του στερεοτακτικού πλαισίου | 17 (30%) | | | | 7 (35%) |

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στην κεντρική μελέτη εντός 12 μηνών

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας: Η μέση βαθμολογία για τον τρόπο των χεριών (υψηλότερη δυνατή βαθμολογία, 32) βελτιώθηκε κατά 47% στους 3 μήνες στην ομάδα της θαλαμοτομής και κατά 0,1% στην ομάδα της εικονικής διαδικασίας θεραπείας. Η βελτίωση συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της 12μηνιας περιόδου της μελέτης.

Οι μέσες συνολικές βαθμολογίες τρόμου στην κλίμακα CRST βελτιώθηκαν κατά 41% στους 3 μήνες και κατά 35% στους 12 μήνες. Αυτή η βελτίωση δεν παρατηρήθηκε στην εικονική διαδικασία. Τα δεδομένα παρουσιάζονται στο παρακάτω γράφημα (**Εικόνα 1**).

Η συνολική βαθμολογία αναπηρίας από το μέρος Γ της κλίμακας CRST βελτιώθηκε σημαντικά στους 3 μήνες (μείωση κατά 62% της βαθμολογίας από την έναρξη έως τους 3 μήνες) και η βελτίωση διατηρήθηκε στους 12 μήνες.



Εικόνα 1: CRST που αναφέρθηκε στην κομβική μελέτη έως τους 12 μήνες

4.1.2. Δεδομένα παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία

Πτυχή της ασφάλειας -

1) Ανάλυση ασφαλείας 186 ασθενών με IT που υποβλήθηκαν σε θεραπεία βάσει της υποβολής αίτησης έγκρισης πριν την εμπορική διάθεση προς τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) (P150038) σε 14 κέντρα με θαλαμοτομή με MRgFUS με παρακολούθηση ενός έτους (Fishman κ.α. 2018 ^[2]).

- Τα περισσότερα ανεπιθύμητα συμβάντα που προέκυψαν από αυτές τις μελέτες ήταν ήπια (79%) ή μέτρια (20%). Μόνο 5 περιπτώσεις (1%) είχαν χαρακτηριστεί ως σοβαρές.
- Από τις 5 σοβαρές περιπτώσεις, οι 2 ήταν παροδικές και διήρκεσαν λιγότερο από 3 ημέρες μετά τη διαδικασία (η γενική κόπωση και ο πονοκέφαλος που σχετίζονταν με την υπερήχηση υποχώρησαν την ίδια ημέρα). Επιπλέον, 2 περιπτώσεις αστάθειας και 1 περίπτωση αταξίας επέμειναν για περισσότερο από 12 μήνες.

Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα ΑΣ μετά τη θαλαμοτομή με MRgFUS ανά τύπο και επίπεδο σοβαρότητας (N=186 άτομα/443 συμβάντα)

| | Mild | Moderate | Severe |
|---------------------|-----------|------------|----------|
| Frame-related | 39 (9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| Sonation-related | 132 (30%) | 55 (12.4%) | 2 (0.4%) |
| Thalamotomy-related | | | |
| Sensory | 84 (19%) | 8 (2%) | |
| Speech | 15 (3%) | 2 (0.4%) | |
| Balance | 59 (13%) | 14 (3.2%) | 3 (0.7%) |
| Strength | 23 (5%) | 4 (1%) | |
| Totals | 352 (79%) | 86 (20%) | 5 (1%) |

Πίνακας 3: *Ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε πολλαπλές μελέτες έγκρισης πριν από την εμπορική διάθεση έως τους 12 μήνες*

- 2) Ανεκδοτικές πληροφορίες ασφαλείας που προέκυψαν μετά την κομβική μελέτη:
- Ένα μόνο κέντρο δημοσίευσε δεδομένα για 2 ασθενείς που παρουσίασαν δυστονία μετά τη θεραπεία (Martino κ.α., 2019^[3]).
- Οι συγγραφείς συνιστούν να εξετάζονται οι ασθενείς προσεκτικά για συνοδή δυστονία και να προειδοποιούνται για

τον πιθανό κίνδυνο επιδείνωσης ή εκδήλωσης δυστονίας παρά τη βελτίωση του τρόμου.

- Σε μια τοπική δοκιμή σε ασθενείς με IT στην Ιαπωνία το 2018, ένας ασθενής ανέφερε θαλαμικό πόνο μετά τη θεραπεία για 1 έτος, που εκδηλώθηκε ως σύνδρομο άνω άκρων-στόματος (Cheiro-Oram Syndrome) και υπεραλγησία.

Πτυχή της αποτελεσματικότητας -

Ανάλυση αποτελεσματικότητας σε 179 ασθενείς με IT που έλαβαν θεραπεία με μονόπλευρη θαλαμοτομή σε πολλαπλά διεθνή κέντρα στο πλαίσιο της κομβικής και μετα-κομβικής μελέτης με παρακολούθηση ενός έτους (Krishna κ.α. 2019 ^[4]).

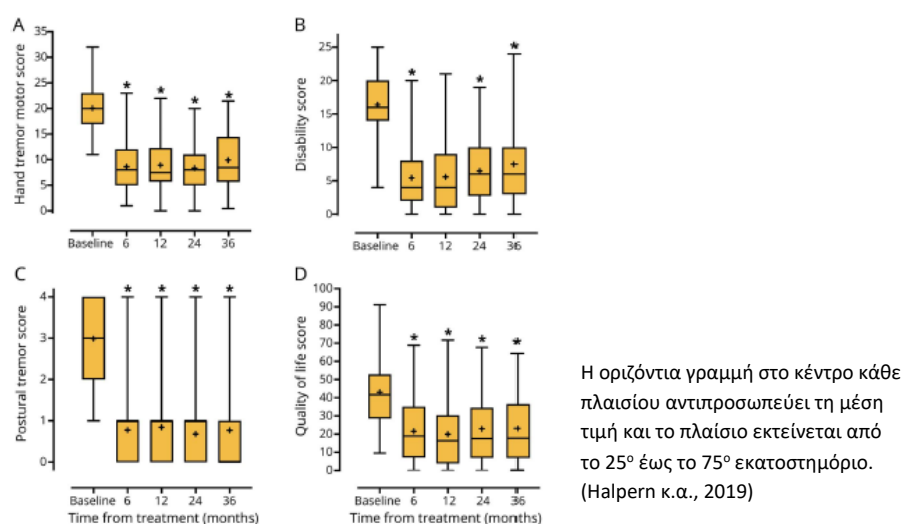
- Συνολικά, ο μέσος τρόμος βελτιώθηκε κατά 60,7% στους 3 μήνες. Η βελτίωση συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της 12μηνιαίας περιόδου της μελέτης (57,9%). Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των κομβικών και των μετα-κομβικών ομάδων, με μεγαλύτερη βελτίωση του τρόμου στην μετα-κομβική κοόρτη αντικατοπτρίζοντας ενδεχομένως μια καμπύλη μάθησης με τη θαλαμοτομή με εστιασμένους υπέρηχους.
- Η ποιότητα ζωής, όπως μετρήθηκε βάσει της κλίμακας CRST μέρος Γ, βελτιώθηκε κατά 70,7% στους 3 μήνες και διατηρήθηκε στο 1 έτος.
- Ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των αποτελεσμάτων μετά το MRgFUS παρατηρήθηκαν η μικρότερη ηλικία και η μικρότερη διάρκεια της νόσου, παρόμοια με την αναφερόμενη επίδραση της διάρκειας της νόσου στις θεραπείες εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης (DBS) για τη νόσο του Πάρκινσον.

Πτυχή της ανθεκτικότητας -

Η αποτελεσματικότητα και η ανθεκτικότητα της θεραπείας με MRgFUS για τους ασθενείς με IT αξιολογήθηκαν στα 3 χρόνια παρακολούθησης των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στο πλαίσιο της κομβικής μελέτης. 52 από τους 75 ασθενείς έχουν φτάσει τους 36 μήνες (Halpern κ.α. 2019 ^[5]).

- Η μέση βαθμολογία βελτιώθηκε από μια αρχική τιμή 20 μονάδων σε 8 μονάδες στους 6 μήνες και παρέμεινε στις 8 μονάδες στους 36 μήνες, μια μέση μείωση 56% από την αρχική τιμή.
- Η βαθμολογία αναπηρίας (που μετράται βάσει της κλίμακας CRST μέρος Γ) μειώθηκε κατά 63% στα 3 χρόνια μετά τη θεραπεία με MRgFUS. Η συνολική βαθμολογία QUEST έδειξε βελτίωση 50% στους 36 μήνες.

Η αλλαγή στον τρόπο και στην ποιότητα ζωής μετά τη θεραπεία με MRgFUS παρουσιάζεται στα παρακάτω γραφήματα (**Εικόνα 2**).



Εικόνα 2: Μετρήσεις τρόμου στην κομβική μελέτη έως τα 3 χρόνια

4.2.Αμφοτερόπλευρος ιδιοπαθής τρόμος

4.2.1. Περίληψη κλινικής μελέτης

Σχεδιασμός μελέτης - Προοπτική, ανοιχτή, πολυκεντρική, μονού σκέλους, βαθμιδωτή κλινική δοκιμή. 51 συμμετέχοντες που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη μονόπλευρη διαδικασία Exablate, στρατολογήθηκαν στη μελέτη σε 7 κέντρα στις ΗΠΑ.

Τελικά σημεία μελέτης –

Τελικό σημείο ασφαλείας: Κλινικές εκτιμήσεις και νευρολογικές εξετάσεις από την ημέρα της αμφοτερόπλευρης θεραπείας έως την επίσκεψη 12 μήνες μετά τη θεραπεία.

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: Ποσοστό μεταβολής της κλίμακας CRST στους 3 μήνες μετά τη διαδικασία για την πλευρά του δευτεροπαθούς τρόμου που υποβλήθηκε σε θεραπεία κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης.

Αποτελέσματα της μελέτης –

Αποτελέσματα ασφαλείας: Δεν σημειώθηκαν σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή συμβάντα που να σχετίζονται με τη συσκευή. Δεν αναφέρθηκαν απρόβλεπτα ανεπιθύμητα συμβάντα της συσκευής.

Κατά τον πρώτο μήνα μετά τη θεραπεία, οι κύρια ανεπιθύμητα συμβάντα περιελάμβαναν παραισθησία ή μούδιασμα (33%), δυσαρθρία (29%), αταξία (23%), ανισορροπία (18%) και δυσγευσία (14%). Καθώς ορισμένα από αυτά τα συμβάντα είναι προσωρινής φύσεως (π.χ. λόγω οιδήματος μετά τη θεραπεία), η εξέταση του προφίλ συνεχιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών στο 6μηνο μπορεί να είναι πιο επαρκής, παρουσιάζοντας παραισθησία ή μούδιασμα (στο 16% των ασθενών), δυσαρθρία (14%), αταξία (14%) και δυσγευσία (6%).

Όλα τα συνεχιζόμενα σχετικά ανεπιθύμητα συμβάντα είναι ήπια εκτός από ένα μέτριο συμβάν σε καθεμία από τις ακόλουθες κατηγορίες: δυσφαγία, αστάθεια/ανισορροπία, δυσγευσία.

Ένας ασθενής είχε σοβαρή ουρολοίμωξη που κρίθηκε σχετιζόμενη με τη διαδικασία (από τη χρήση καθετήρα Foley κατά τη διάρκεια της διαδικασίας) και επιλύθηκε 2 εβδομάδες μετά.

Λεπτομερής κατάλογος όλων των ανεπιθύμητων συμβάντων στην επίσκεψη των 6 μηνών εμφανίζεται στον παρακάτω πίνακα:

| Περιγραφή ΑΣ | Επιπολασμός ≤1Μ | Επιπολασμός ≤3Μ | Επιπολασμός ≤6Μ | Επιπολασμός συνεχιζόμενος >6Μ |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Μούδιασμα/μυρμήγκιασμα | 17 (33.4%) | 11 (21.6%) | 9 (17.6%) | 8 (15.7%) |
| Δυσαρθρία | 15 (29.4%) | 10 (19.6%) | 8 (15.7%) | 7 (13.7%) |
| Αταξία | 12 (23.5%) | 9 (17.6%) | 8 (15.7%) | 7 (13.7%) |
| Αστάθεια / Ανισορροπία | 9 (17.6%) | 5 (9.8%) | 3 (5.9%) | 1 (2.0%) |
| Δυσγευσία | 7 (13.7%) | 7 (13.7%) | 7 (13.7%) | 3 (5.9%) |
| Διαταραχή βάδισης | 5 (9.8%) | 3 (5.9%) | 2 (3.9%) | 1 (2.0%) |
| Δυσφαγία | 4 (7.8%) | 4 (7.8%) | 3 (5.9%) | 3 (5.9%) |
| Υπογευσία | 4 (7.8%) | 4 (7.8%) | 4 (7.8%) | 4 (7.8%) |

| | | | | |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| Δυσμετρία | 2 (3.9%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| Κόπωση | 2 (3.9%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 0 |
| Αλλαγή φωνής | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 0 | 0 |
| Σιελόρροια | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| Υπαισθησία | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| Ξηροστομία | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| Ζάλη | 1 (2.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Διπλωπία, Διαλείπουσα | 1 (2.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Μείωση της συγχρονικότητας | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| Αδυναμία | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) | 1 (2.0%) |
| Ουρολοίμωξη | 1 (2.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Πονοκέφαλος | 1 (2.0%) | 0 | 0 | 0 |
| Πτώση προσώπου | 1 (2.0%) | 0 | 0 | 0 |

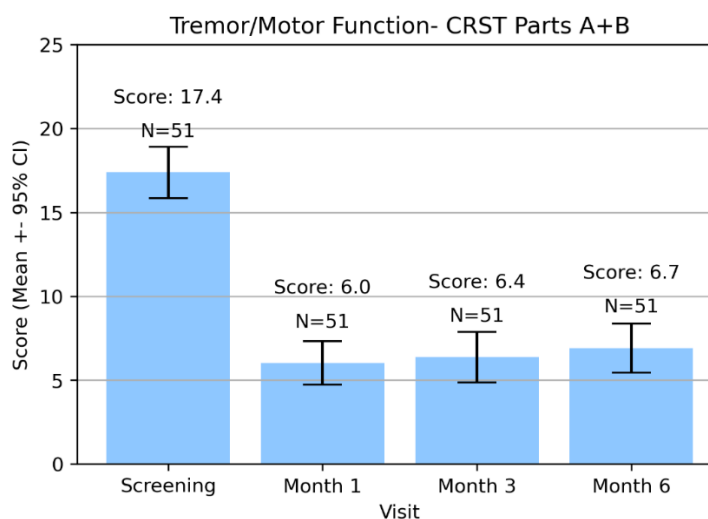
Πίνακας 4: Ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στη μελέτη

Αμφιτερόπλευρου ιδιοπαθούς τρόμου

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας: Η μέση βαθμολογία για τρόπο/κινητική λειτουργία (μέρη A+B κλίμακας CRST) βελτιώθηκε κατά 66%, από $0,6 \pm 0,2$ αρχική βαθμολογία σε $0,2 \pm 0,2$ στους 3 μήνες. Η βελτίωση παρέμεινε σε παρακολούθηση 6 μηνών (Εικόνα 3).

Η μέση βαθμολογία στάσης του άνω άκρου στην κλίμακα CRST (μέρος A) βελτιώθηκε κατά 81,2%, από $2,5 \pm 0,8$ αρχική βαθμολογία σε $0,6 \pm 0,9$ στους 3 μήνες και διατηρήθηκε η ίδια στην επίσκεψη 6 μηνών.

Η συνολική βαθμολογία αναπηρίας από το μέρος Γ της κλίμακας CRST βελτιώθηκε κατά 73.1%, από $10,3 \pm 4,7$ αρχική βαθμολογία σε $2,2 \pm 2,8$ και διατηρήθηκε στους 6 μήνες.



Εικόνα 3: CRST μέρος A+B Τρόμος/Κινητική λειτουργία Μέση βαθμολογία

που αναφέρθηκε στη θεραπεία Αμφιτερόπλευρου βαθμιδωτού ιδιοπαθούς τρόμου

4.3. Νόσος του Πάρκινσον με κυρίαρχο τρόπο

4.3.1. Περίληψη κλινικής μελέτης

Σχέδιο μελέτης – μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη εικονικής θεραπείας, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή. 27 άτομα με ιδιοπαθή Νόσο του Πάρκινσον με κυρίαρχο σύμπτωμα τον τρόπο (TDPD), με ανθεκτικό στη φαρμακευτική αγωγή τρόπο, συμμετείχαν στη μελέτη και τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 είτε στον βραχίονα ενεργούς θεραπείας με Exablate είτε στον βραχίονα ομάδας ελέγχου εικονικής θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της επίσκεψης στον μήνα 3, οι συμμετέχοντες στην εικονική θεραπεία είχαν τη δυνατότητα να μεταβούν σε μια ενεργή θεραπεία με Exablate. Όλοι οι συμμετέχοντες παρακολουθούνταν μέχρι το μήνα 12 μετά από μια θεραπεία με Exablate.

Τελικά σημεία μελέτης –

Τελικό σημείο ασφαλείας: Η ασφάλεια του Exablate καθορίστηκε από μια εκτίμηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη συσκευή από την ημέρα της θεραπείας έως το χρονικό σημείο των 12 μηνών μετά τη θεραπεία.

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια επικυρωμένη κλίμακα αξιολόγησης τρόμου: Την κλίμακα κλινικής αξιολόγησης τρόμου (CRST) για συμμετέχοντες με ΙΤ. Η αξιολόγηση του τρόμου έγινε βάσει της κλίμακας CRST μέρος Α και Β.

Αποτελέσματα της μελέτης –

Αποτελέσματα ασφαλείας: τα δεδομένα αυτής της μελέτης δείχνουν ένα πολύ ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας της διαδικασίας του Exablate στον πληθυσμό με TDPD. Από όλα τα συμβάντα στην κοόρτη με TDPD με θεραπεία

με Exablate, το 71% ήταν παροδικά και δεν ήταν πλέον παρόντα 72 ώρες αργότερα. Όλα τα συμβάντα περιγράφονται αναλυτικά στον **Πίνακα 5**.

Δύο συμμετέχοντες παρουσίασαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σχετιζόμενα με τη θαλαμοτομή. Και στους δύο προέκυψαν από τοπικό εγκεφαλικό οίδημα και συνέχεια της βλάβης προς την έσω κάψα:

- Ένας συμμετέχων παρουσίασε ημιπάρεση με έκφραση αταξίας και ο ασθενής χρειάστηκε περιπατητήρα μετά το εξιτήριο. Το συμβάν υποχώρησε μετά από 30 ημέρες.
- Ένας συμμετέχων παρουσίασε ημιπάρεση 1 ημέρα μετά τη θεραπεία.

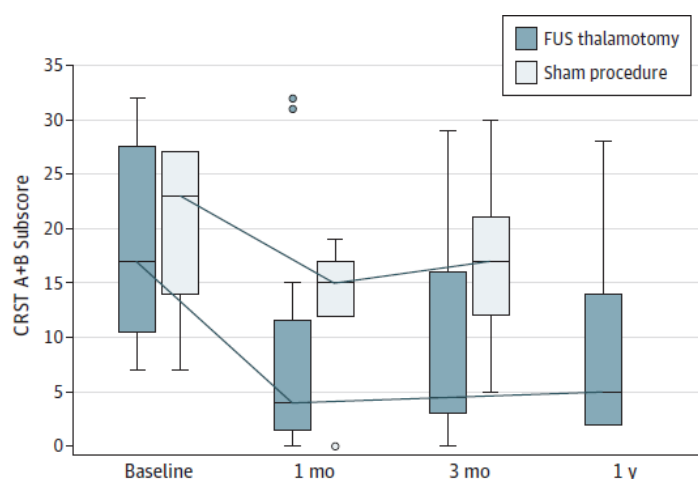
| Σχέση με τη συσκευή | Σύστημα σώματος | Όρος ανεπιθύμητου συμβάντος | Αριθμός συχνότητας (%) | | |
|------------------------------|-----------------|--------------------------------------|------------------------|---------|--------|
| | | | Ήπια | Μέτρια | Σοβαρά |
| Σχετιζόμενο με τη διαδικασία | Γενικό | Κόπωση | 2 (10%) | 0 | 0 |
| | Μυοσκελετικό | Μυοσκελετική αδυναμία | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Νευρικό | Δυσγνωσία | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Αιθουσαίο | Ζάλη | 1 (5%) | 0 | 0 |
| Σχετιζόμενο με θαλαμοτομή | Μυοσκελετικό | Δυσμετρία | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Διαταραχή βάδισης | 2 (10%) | 0 | 0 |
| | | Ημιπάρεση | 0 | 2 (10%) | 0 |
| | | Αστάθεια | 4 (20%) | 0 | 0 |
| | Νευρικό | Δυσμετρία | 1 (5%) | 1 (5%) | 0 |
| | | Αταξία | 1 (5%) | 0 | 1 (5%) |
| | | Μούδιασμα/μυρμήγκιασμα | 6 (30%) | 0 | 0 |
| | Νευρολογικό | Μούδιασμα/μυρμήγκιασμα | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Αστάθεια | 1 (5%) | 0 | 0 |
| Παροδικό (≤3 ημέρες) | Καρδιαγγειακό | Υπέρταση | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Συγκοπή | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Δερματολογικό | Ερύθημα σχετιζόμενο με την υπερήχηση | 0 | 1 (5%) | 0 |
| | Οφθαλμικό | Ελάττωμα οπτικού πεδίου | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | Γαστρικό | Ναυτία/έμετος | 3 (15%) | 2 (10%) | 0 |
| | Μυοσκελετικό | Αστάθεια | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Πόνος λόγω θέσης του σώματος | 2 (10%) | 1 (5%) | 0 |
| | Νευρικό | Αστάθεια | 1 (5%) | 0 | 0 |
| | | Άγχος | 0 | 2 (10%) | 0 |
| | | Δυσγνωσία | 2 (10%) | 0 | 0 |
| | | Μούδιασμα/μυρμήγκιασμα | 5 (25%) | 0 | 0 |
| | Πόνος/ | Πονοκέφαλος | 5 (25%) | 6 (30%) | 0 |

| | | | | | |
|--|-----------|---|---------|---------|--------|
| | Δυσφορία | Πόνος στο τριχωτό της κεφαλής σχετιζόμενος με την υπερήχηση | 0 | 1 (5%) | 0 |
| | | Πονοκέφαλος σχετιζόμενος με την υπερήχηση | 2 (10%) | 2 (10%) | 1 (5%) |
| | Αιθουσαίο | Ζάλη | 6 (30%) | 1 (5%) | 0 |

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στην κλινική δοκιμή TDPD

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας: ^[6]

- Ο τρόμος των χεριών, όπως μετρήθηκε με τις υποβαθμολογίες της κλίμακας CRST A+B στην κατάσταση λήψης φαρμακευτικής αγωγής, βελτιώθηκε κατά 62% από την αρχική τιμή των 17 βαθμών μετά τη θαλαμοτομή με FUS (n=20) και κατά 22% από την αρχική τιμή των 23 βαθμών μετά τις εικονικές διαδικασίες (N=7) (**Εικόνα 4**)
- Βελτιώσεις στους 3 μήνες παρατηρήθηκαν σε όλες τις βαθμολογίες CRST, UPDRS και PDQ-39 δευτερευόντων αποτελεσμάτων στην ομάδα θεραπείας.
- Παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη απόκριση στο εικονικό φάρμακο, η οποία μειώθηκε στους 3 μήνες.



Εικόνα 4: CRST στην κλινική μελέτη TDPD έως το 1 έτος

4.4. Νόσος του Πάρκινσον

4.4.1. Περίληψη κλινικής μελέτης

Σχέδιο μελέτης - μια προοπτική, δύο βραχιόνων, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία, τυχαιοποιημένη (3:1), πολυκεντρική μελέτη για την αξιολόγηση της

ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μονόπλευρης παλλιδοδομής με Exablate για μη αποκρινόμενη στη φαρμακευτική αγωγή, προχωρημένη ιδιοπαθή νόσο του Πάρκινσον. Τα άτομα υποβλήθηκαν (σε πραγματική ή εικονική, σύμφωνα με την ανάθεση τυχαιοποίησης) μονόπλευρη παλλιδοδομή στην πλευρά της εσωτερικής ωχράς σφαίρας όπου κυριαρχεί το σύμπτωμα.

Τελικά σημεία μελέτης –

Τελικό σημείο ασφαλείας: Η ασφάλεια καθορίστηκε από μια εκτίμηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων που σχετίζονται με τη συσκευή από την ημέρα της θεραπείας και για τους επόμενους 12 μήνες παρακολούθησης.

Τελικό σημείο αποτελεσματικότητας: η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε από τη διαφορά στο ποσοστό απόκρισης μεταξύ της ομάδας Exablate και της ομάδας ελέγχου. Η απόκριση στη θεραπεία βασίστηκε στο αν ένας ασθενής πέτυχε μια ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά είτε στην κλίμακα MDS-UPDRS Μέρος III (κινητική εξέταση σε κατάσταση μη λήψης φαρμακευτικής αγωγής για τα άκρα στην πλευρά που υποβλήθηκε σε θεραπεία) ΕΙΤΕ στην κλίμακα UDysRS για αντικειμενική βλάβη (σε κατάσταση λήψης φαρμακευτικής αγωγής) χωρίς επιδείνωση στην άλλη αξιολόγηση.

Αποτελέσματα της μελέτης –

Αποτελέσματα ασφαλείας: Η ανάλυση της ασφαλείας βασίστηκε σε 92 συμμετέχοντες (68 συμμετέχοντες σε Exablate και 24 συμμετέχοντες σε εικονική θεραπεία), διαθέσιμους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των 12 μηνών.

Στην ομάδα Exablate, παρουσιάστηκε μόνο ένα σοβαρό συμβάν. Ένας συμμετέχων παρουσίασε πνευμονική εμβολή που συνέπεσε με άμεσο ταξίδι πριν και μετά τη διαδικασία του Exablate. Η Επιτροπή παρακολούθησης

ασφάλειας δεδομένων, με περισσή προσοχή την έκρινε ως σχετιζόμενη με τη διαδικασία.

Τα συμβάντα που σχετίζονται με τη διαδικασία και την παλλιδοτομή παρουσιάζονται στον παρακάτω **Πίνακα 6**. Από τα ΑΣ που υποχώρησαν, αυτό γενικά συνέβη μέσα σε 1 εβδομάδα έως 3 μήνες. Τα ΑΣ που κατηγοριοποιούνται ως σχετιζόμενα με τη διαδικασία είναι γενικά εκείνα τα συμβάντα που δεν είναι παροδικά και σχετίζονται με την υποβολή στη διαδικασία, όπως η κόπωση, ο πονοκέφαλος κ.λπ. Άλλα ΑΣ που αναφέρονται ως σχετιζόμενα με την παλλιδοτομή είναι παρόμοια με τα είδη των συμβάντων που έχουν αναφερθεί κατά την κατάλυση / διέγερση της ωχράς σφαίρας.

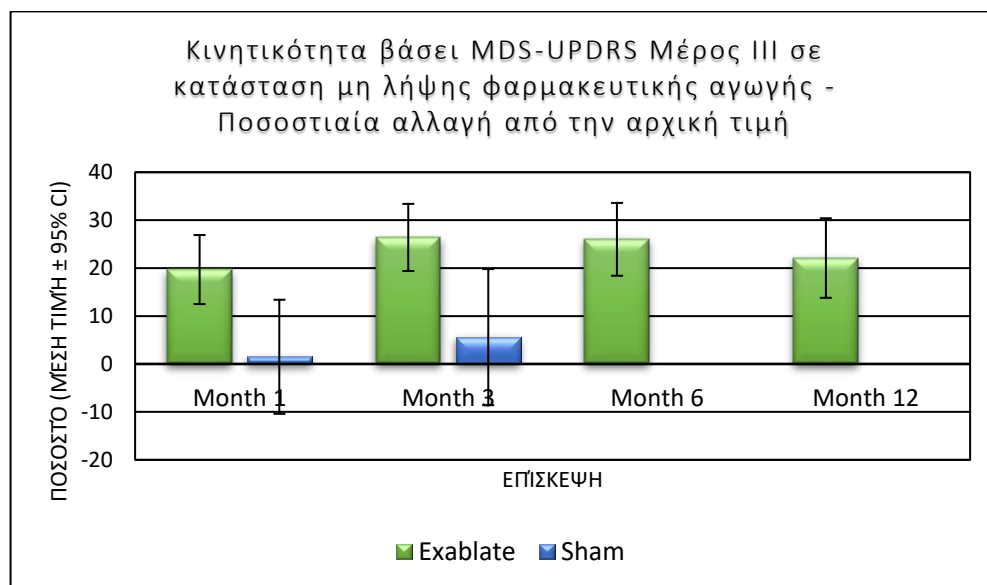
| Σχέση με τη συσκευή | Σύστημα σώματος | Όρος ανεπιθύμητου συμβάντος | ΒΡΑΧΙΟΝΑΣ EXABLATE (N=68) | |
|--------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------|------|
| | | | N | % |
| Σχετιζόμενο με τη διαδικασία | Καρδιαγγειακή | Πνευμονική εμβολή | 1 | 1.5% |
| | Γενικό | Κόπωση | 1 | 1.5% |
| | Νευρικό | Ζάλη | 3 | 4.4% |
| | Πόνος/δυσφορία | Πονοκέφαλος | 3 | 4.4% |
| | | Πόνος σχετιζόμενος με την υπερήχηση | 1 | 1.5% |
| Σχετιζόμενο με την παλλιδοτομή | Νευρικό | Δυσαρθρία | 2 | 2.9% |
| | | Πτώση προσώπου | 1 | 1.5% |
| | | Αστάθεια βάδισης | 1 | 1.5% |
| | | Λόξυγκας | 2 | 2.9% |
| | | Αστάθεια | 1 | 1.5% |
| | | Αυξημένη παραγωγή σάλιου / σιελόρροια | 1 | 1.5% |
| | | Μούδιασμα/μυρμήγκιασμα | 1 | 1.5% |
| | | Παραισθησία | 1 | 1.5% |
| | Όραση | Θολή όραση | 1 | 1.5% |

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στη μελέτη

Όλα τα συμβάντα που σχετίζονται με τη διαδικασία υποχώρησαν κατά τη διάρκεια της 12μηνιας παρακολούθησης. Από τα συμβάντα που σχετίζονται με την παλλιδοτομή, τρία ήπια/μέτρια συμβάντα ήταν ακόμα σε εξέλιξη μετά από 12 μήνες: 1 μέτρια δυσαρθρία, 1 ήπια αυξημένη παραγωγή σάλιου / σιελόρροια, 1 ήπιο μούδιασμα / μυρμήγκιασμα

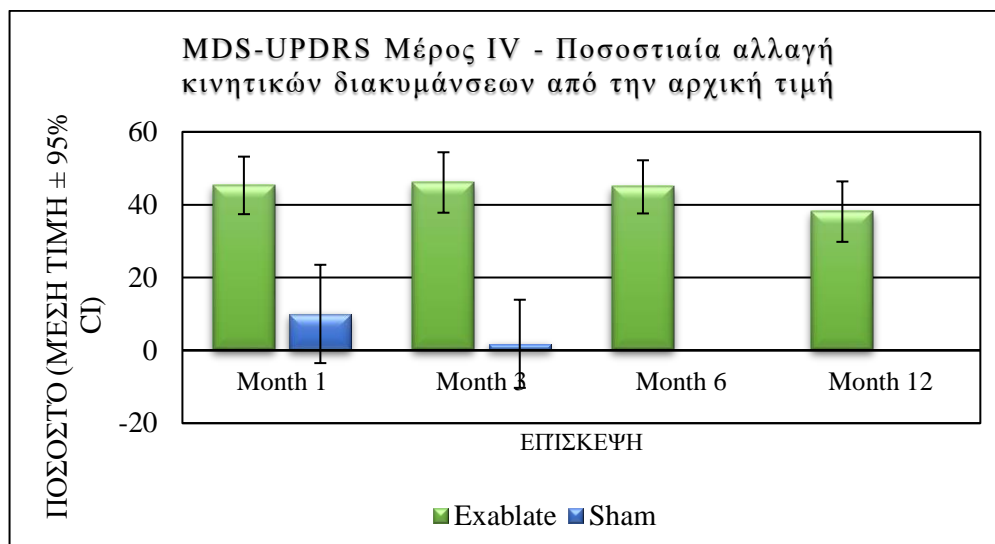
Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας: Από τους 67 συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα Exablate, 46 (69%) συμμετέχοντες αποκρίθηκαν, ενώ το ποσοστό απόκρισης της ομάδας εικονικής θεραπείας ήταν 33,3%. (OR = 4,4, P=0,005).

Η ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Exablate παρουσίασε βελτίωση κατά 26% βάσει MDS-UPDRS Μέρος III (εξέταση κινητικότητας σε κατάσταση μη λήψης φαρμακευτικής αγωγής) για τα άκρα στην πλευρά που υποβλήθηκε σε θεραπεία σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας (6%) στους 3 μήνες. Επιπλέον, η βελτίωση στο βραχίονα Exablate ήταν σταθερή και τους 12 μήνες.



Εικόνα 5: Κλινική μελέτη εσωτερικής ωχράς σφαίρας βάσει MDS-UPDRS σε κατάσταση μη λήψης φαρμακευτικής αγωγής έως το 1 έτος

Η ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία με Exablate παρουσίασε βελτίωση κατά 46% βάσει MDS-UPDRS Μέρος IV - βαθμολογία κινητικών διακυμάνσεων σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής θεραπείας (2%) στους 3 μήνες:



Εικόνα 6: Κλινική μελέτη εσωτερικής ωχράς σφαίρας βάσει MDS-UPDRS έως το 1 έτος

4.5. Νευροπαθητικός πόνος

4.5.1. Περίληψη κλινικής μελέτης

Σχέδιο μελέτης ^[7] -

Δώδεκα ασθενείς με χρόνια νευροπαθητικό πόνο, ανθεκτικό στη θεραπεία, εγγράφηκαν για κεντρική πλευρική θαλαμοτομή με MRgFUS.

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική αξιολόγηση του πόνου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση λεπτομερούς ερωτηματολογίου. Η εκτίμηση της έντασης του πόνου με την κλίμακα VAS σημειώθηκε για τις μικρότερες και μεγαλύτερες εντάσεις πόνου σε μια κλίμακα μεταξύ 1 και 100. Επιπλέον, οι ασθενείς παρείχαν μια σφαιρική ποσοστιαία τιμή της μετεγχειρητικής ανακούφισης από τον πόνο σε σύγκριση με την προεγχειρητική κατάσταση.

Αποτελέσματα της μελέτης -

Αποτελέσματα ασφαλείας: Ένας ασθενής (8%) παρουσίασε κινητική ημιπαραμέληση και δυσμετρία του βραχίονα και του ποδός δεξιάς πλευράς, καθώς και δευτερογενή δυσαρθρία από αιμορραγία 8-10 mm στο κέντρο του στόχου της κεντρικής πλευρικής θαλαμοτομής με ισχυρικές μεταβολές εκτεινόμενες στον κοιλιακό ενδιάμεσο πυρήνα. Μέσα σε 24 ώρες, το 70-80% των κινητικών συμπτωμάτων είχε μειωθεί και με την πάροδο του χρόνου όλα τα συμπτώματα δυσμετρίας είχαν απαλειφθεί εκτός από όταν ο συμμετέχων

προσπαθούσε να γράψει ή να μιλήσει. Στο 1 έτος μετά τη θεραπεία, ο συμμετέχων εξακολουθούσε να δυσκολεύεται κατά τη διάρκεια απαιτητικών και αγχωτικών αλληλεπιδράσεων.

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας: Πραγματοποιήθηκε για 9 ασθενείς ανάλυση των σφαιρικών ποσοστών ανακούφισης από τον πόνο, όπως αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, και των τιμών της κλίμακας VAS.

Σημαντική ανακούφιση από τον πόνο (μέση τιμή ομάδας 55%) αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια και στο τέλος της διαδικασίας. Τα πιο αξιόπιστα ποσοστά ανακούφισης από τον πόνο συλλέχθηκαν στις 2 ημέρες (μέση τιμή ομάδας 71,1%, 9 ασθενείς), στους 3 μήνες (μέση τιμή ομάδας 49,4%, 9 ασθενείς) και στο 1 έτος (μέση τιμή ομάδας 56,9%, 8 ασθενείς) μετά τη θεραπεία.

Η μετεγχειρητική μέση βαθμολογία της κλίμακας VAS ήταν 34,3/100 στους 3 μήνες και 35,3/100 στον 1 μήνα, αντιπροσωπεύοντας μια μετεγχειρητική βελτίωση κατά 42,3% και 40,7%, αντίστοιχα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ - ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΤΙΚΑ ΔΙΔΑΓΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΝΤΛΗΘΗΚΑΝ

Η INSIGHTEC δεσμεύεται να συλλέγει αναφορές σχετικά με συμβάντα ασφαλείας από θεραπείες διαθέσιμες στην αγορά που πραγματοποιούνται με το σύστημα MRgFUS. Στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας συλλογής δεδομένων, εντοπίστηκαν διάφοροι παράγοντες με πιθανή επίδραση στο προφίλ ασφαλείας της θεραπείας (οι εφαρμοστέοι παράγοντες περιλαμβάνονται στο κεφάλαιο 2):

- Προσδιορισμός της θέσης του στόχου – ο προσδιορισμός του στόχου είναι μια εργασία που είναι κρίσιμης σημασίας για την επιτυχία της θεραπείας και για την αποφυγή παρενεργειών. Ως εκ τούτου, αυτή η εργασία θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο ιατρό με τις απαιτούμενες γνώσεις και την εμπειρία και με βάση τα τοπικά καθιερωμένα πρότυπα νευροχειρουργικής περίθαλψης. Επιπλέον, είναι σημαντικό να παρακολουθείτε τις αντιδράσεις του/της ασθενούς σε πραγματικό χρόνο όπως και τις πληροφορίες του συστήματος καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να επιβεβαιώνετε τη θέση-στόχο και να την προσαρμόζετε, εάν χρειάζεται.
- Μορφή θερμικού σημείου – η θερμότητα θα πρέπει να περιορίζεται στη θέση των στόχων. Ο μορφοτροπέας συστοιχίας φάσης Exablate χρησιμοποιεί έναν αποκλειστικό αλγόριθμο για τη διόρθωση της θερμικής παραμόρφωσης που προκαλείται από το κρανίο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η μεταβλητότητα του κρανίου και του ιστού μπορεί να εξακολουθεί να επηρεάζει το σχήμα του σημείου. Ως εκ τούτου, απαιτείται προσεκτική εξέταση των θερμικών εικόνων σε πραγματικό χρόνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και εντοπισμός αλλαγών στο σχήμα του θερμικού σημείου, όπως η επιμήκυνση. Εάν χρειάζεται, ο χειριστής θα πρέπει να εφαρμόζει τα διαθέσιμα εργαλεία για να περιορίζει το σχήμα του σημείου στη θέση-στόχο.
- Ευθυγράμμιση θερμικού σημείου – η σωστή ευθυγράμμιση του μορφοτροπέα είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή στόχευση του ιστού. Στην αρχή της θεραπείας θα πρέπει να εκτελείται διαδικασία γεωμετρικής επαλήθευσης (με υποθανατηφόρα επίπεδα ενέργειας) για να διασφαλίζεται η σωστή ευθυγράμμιση και στους 3 άξονες. Σε περίπτωση που το θερμικό σημείο

αποκλίνει από την επιθυμητή θέση, θα πρέπει να πραγματοποιείται προσαρμογή του θερμικού σημείου.

- Σταθεροποίηση ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας – ο προσδιορισμός του στόχου πραγματοποιείται σε ανατομικές εικόνες μαγνητικού συντονισμού που λαμβάνονται στην αρχή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό από αυτό το σημείο και μετά, το κεφάλι του/της ασθενούς να παραμένει ακινητοποιημένο καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Αυτό επιτυγχάνεται με την τοποθέτηση του πλαισίου κεφαλής στο κεφάλι του/της ασθενούς από την ομάδα θεραπείας και με επιβεβαίωση ότι το πλαίσιο είναι στερεωμένο στη θέση του, και με τη σύνδεση του πλαισίου κεφαλής με το τραπέζι θεραπείας και τη διασφάλιση πως είναι ασφαλισμένο (βλ. ενότητα 2.3). Επιπλέον, μια λειτουργία αυτόματης ανίχνευσης κίνησης βάσει εικόνας προειδοποιεί σε περίπτωση κίνησης του/της ασθενούς, πριν από κάθε μετάδοση ενέργειας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ομάδα θεραπείας θα πρέπει να εξετάζει τις διαθέσιμες πληροφορίες και, εάν χρειάζεται, να λειτουργεί σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης. Επιπλέον, σε κάθε υπερήχηση, είναι σημαντικό να ελέγχετε οπτικά τις εικόνες σε πραγματικό χρόνο και να τις συγκρίνετε με τις εικόνες σχεδιασμού για να εντοπίζετε συμβάντα κίνησης του/της ασθενούς.
- Συμπτωματικό οίδημα – όπως και σε άλλες κλινικές παρεμβάσεις, είναι δυνατόν να υπάρξει αντίδραση του ιστού στην κατάλυση που περιλαμβάνει επαγόμενο οίδημα. Το οίδημα του περιβάλλοντος ιστού μπορεί να σχετίζεται με νευρολογικά ελλείμματα και συνήθως προκαλεί παροδικά και ήπια έως μέτρια συμπτώματα. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ανεπιθύμητη ενέργεια, η ομάδα θεραπείας πρέπει να ακολουθήσει τα καθιερωμένα πρότυπα νοσοκομειακής/κλινικής περίθαλψης για τέτοιου είδους περιστατικά, η οποία μπορεί επίσης να περιλαμβάνει τη χορήγηση στεροειδών τις ημέρες μετά τη διαδικασία.
- Σπάνια, μπορεί να εμφανιστεί μια ανώμαλη αντίδραση του/της ασθενούς στη θεραπεία, οδηγώντας σε αναμενόμενα παροδικά ή μόνιμα νευρολογικά ελλείμματα. Αυτού του είδους τα σπάνια συμβάντα δεν μπορούν να εξηγηθούν από κανέναν από τους παραπάνω παράγοντες και μπορεί να σχετίζονται με την ανατομία ή τη φυσιολογία του/της ασθενούς. Για την ελαχιστοποίηση αυτού του κινδύνου, είναι σημαντικό να αξιολογείτε το ιατρικό ιστορικό και την

κατάσταση του/της ασθενούς και να παρακολουθείτε συνεχώς τις πληροφορίες που παρέχει ο/η ασθενής καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Προκειμένου να επιτευχθεί μια διαρκής και πλήρους δράσης καταστολή του τρόμου, σε ορισμένες περιπτώσεις η προσέγγιση της θεραπείας μπορεί να κλίνει προς την αποτελεσματικότητα έναντι της ασφάλειας, βάσει της κλινικής κρίσης του ιατρού. Τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να καταλήξουν σε πρόκληση ήπιας ανεπιθύμητης ενέργειας. Η ομάδα θεραπείας πρέπει να κατανοεί πλήρως τους πιθανούς κινδύνους και τις επιπλοκές κατά την εκτέλεση της θεραπείας, να ορίζει τις προσδοκίες του/της ασθενούς και να προσφέρει επαρκή παρακολούθηση και περίθαλψη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

- [1] Elias WJ κ.α. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P κ.α. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Mov Disord. 2018
- [3] Martino D, Rockel CP, Bruno V, Mazerolle EL, et al. Dystonia following thalamic neurosurgery: A single centre experience with MR-guided focused ultrasound thalamotomy. Parkinsonism Relat Disord. 2019
- [4] Krishna V, Sammartino F, Cosgrove R, Ghanouni P, et al. Predictors of Outcomes After Focused Ultrasound Thalamotomy. Neurosurgery. 2019
- [5] Halpern CH, Santini V, Lipsman N, Lozano AM, et al. Three-year follow-up of prospective trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. Neurology. 2019
- [6] Bond AE et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Transcranial Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy Trial for the Treatment of Tremor-Dominant, Idiopathic Parkinson Disease. Neurosurgery. 2016
- [7] Jeanmonod D, Martin E. et al, Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, Neurosurg Focus. 2012