

INSIGHTEC

Exablate Neuro

Pro neurologická onemocnění

**INFORMACE PRO PŘEDEPISUJÍCÍ
LÉKAŘE**

Září 2023

Copyright ©2023 InSightec – Image Guided Treatment Ltd. („INSIGHTEC“)

Všechna práva vyhrazena

Exablate 4000 Cradle typ 1.0 a 1.1, Informace pro předepisující lékaře, PUB-0000581, revize 1
Tento dokument byl přeložen z anglického zdrojového dokumentu PUB41008291, Revize 2.

Systém Exablate® pro fokusovaný ultrazvuk řízený magnetickou rezonancí (Exablate 4000 nebo Exablate Neuro), procesní software a související dokumentace jsou důvěrnými informacemi ve vlastnictví společnosti INSIGHTEC. Právo využívat informace obsažené v tomto dokumentu mají výhradně držitelé licence společnosti INSIGHTEC. Právo kopírovat a/nebo předávat tyto informace mají pouze držitelé licencí, kterým byla výslovně udělena práva na kopírování a/nebo převod. Jakékoli neoprávněné použití, zveřejnění, postoupení, převod nebo rozmnožování těchto důvěrných informací bude stíháno v plném rozsahu zákona.

Společnost INSIGHTEC nenese žádnou odpovědnost ani nemá žádné závazky v souvislosti s jakoukoli újmou na zdraví a/nebo škodou na majetku vzniklou v důsledku používání tohoto softwaru, pokud toto používání není v přísném souladu s pokyny a bezpečnostními opatřeními obsaženými v příslušných návodech k obsluze, včetně všech jejich doplňků, na všech štítcích výrobků a v souladu s podmínkami záruky a prodeje tohoto softwaru, ani v případě, že v softwaru zde obsaženém budou provedeny jakékoli změny neschválené společností INSIGHTEC.

Programy nebo protokoly poskytnuté uživatelem nejsou společností INSIGHTEC ověřovány, ani za ně tato společnost neručí. Za využití údajů získaných pomocí takového softwaru nebo protokolů poskytnutých uživatelem nese výhradní odpovědnost uživatel.

Uživatelé by si měli být vědomi rizika přenosu počítačových virů při výměně souborů a disků CD.

Ochranné známky třetích stran jsou výhradním vlastnictvím těchto subjektů.

Technické údaje se mohou změnit bez předchozího upozornění a v souladu s platnými předpisy a zákony.



InSightec, Ltd.
Nachum Heth 5, P.O. Box 2059
Tirat Carmel 39120, Izrael
www.insightec.com



Obelis s.a.
Bd. General Wahis 53,
1030 Brusel, Belgie

Systém Exablate pro transkraniální fokusovaný ultrazvuk řízený magnetickou rezonancí, popsany v tomto dokumentu, se také označuje jako Exablate 4000 nebo Exablate Neuro.

Varování Ošetřující lékař musí být vyškolen a certifikován podle místních právních předpisů k provádění neurochirurgických zákroků.

Použití tohoto zařízení je omezeno na lékaře s odbornou přípravou v oblasti MR, který absolvoval školení v používání tohoto zařízení.

Zařízení Exablate vyžaduje preventivní údržbu, kterou smí provádět pouze společnost INSIGHTEC nebo její certifikovaní poskytovatelé. Zařízení by se nemělo používat, pokud není prováděna požadovaná údržba.

Pokud zařízení nefunguje správně, nepoužívejte jej a informujte společnost INSIGHTEC, aby bylo možné určit, zda lze zařízení používat, nebo zda vyžaduje servis ze strany společnosti INSIGHTEC před dalším použitím.

Používání zařízení bez platné údržby může vést k vážnému zranění.

Před použitím si přečtěte všechny pokyny, včetně KONTRAINDIKACÍ, VAROVÁNÍ a BEZPEČNOSTNÍCH OPATŘENÍ. Nedodržení těchto pokynů může vést k vážnému poranění pacienta.

Specializované školení v oblasti magnetické rezonance i v používání systému Exablate je kriticky důležité pro zajištění správného fungování a bezpečného používání tohoto přístroje.

Lékaři by se měli před prvním použitím systému Exablate obrátit na svého místního zástupce společnosti INSIGHTEC, aby získali informace o školení a obdrželi požadovanou certifikaci.

Tento dokument a pokyny se nesmějí používat ve Spojených státech amerických.

Obsah

KAPITOLA 1: PŘEHLED	5
1.1 Popis zařízení	5
1.2 Určený účel	5
1.3 Cílová skupina	5
KAPITOLA 2: KRITÉRIA VÝBĚRU PACIENTŮ.....	6
2.1 Kritéria výběru pacientů	6
2.2 Kontraindikace	6
2.3 Varování	8
KAPITOLA 3: OČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	9
KAPITOLA 4: OČEKÁVANÉ KLINICKÉ PŘÍNOSY	9
4.1 Esenciální třes	9
4.1.1 Stěžejní klinická studie	9
4.1.2 Údaje ze sledování po uvedení na trh.....	12
4.2 Bilaterální esenciální třes	15
4.2.1 Shrnutí klinické studie	15
4.3 Parkinsonova choroba s převládajícím třesem	17
4.3.1 Shrnutí klinické studie	17
4.4 Parkinsonova choroba	19
4.4.1 Souhrn klinické studie	19
4.5 Neuropatická bolest.....	22
4.5.1 Shrnutí klinické studie	22
KAPITOLA 5: SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH – SHROMÁŽDĚNÉ ZÍSKANÉ ZKUŠENOSTI	24
KAPITOLA 6: POUŽITÁ LITERATURA	26

KAPITOLA 1: PŘEHLED

1.1 Popis zařízení

Systém Exablate Neuro společnosti InSightec dodává fokusovanou ultrazvukovou energii do ohniska v mozkové tkáni přes neporušenou lebku. Tkáň v ohnisku ultrazvukového svazku se zahřívá až do bodu nevratné tepelné koagulace, zatímco okolní tkáň zůstává nezasazena. V průběhu času tělo postupně vstřebává ablovanou tkáň.

Systém Exablate Neuro využívající fokusovaný ultrazvuk pracuje uvnitř skeneru magnetické rezonance (MR). Magnetická rezonance (MR) poskytuje snímky anatomie pacienta, které se používají k vymezení cílové oblasti a k naplánování léčby. Během zákroku systém Exablate využívá snímky z magnetické rezonance k vytvoření tepelné mapy v reálném čase pro sledování nárůstu teploty.

Tabulka 1: Konfigurace systému Exablate

Obecný název	MRgFUS
Obchodní název	Exablate Neuro
Model	4000
Typ lůžka	1.0 a 1.1
Aplikace	Neuro

1.2 Určený účel

Systém Exablate 4000 pro transkraniální fokusovaný ultrazvuk řízený magnetickou rezonancí (typ 1.0 a typ 1.1) je určen k termální ablaci cílů v oblastech thalamu, subthalamu a pallida v mozku pomocí energie termálního fokusovaného ultrazvuku, a to za plného plánování pomocí MR a kontroly pomocí termálního zobrazování, k léčbě esenciálního tremoru (jednostranná a/nebo postupná oboustranná léčba), idiopatické Parkinsonovy choroby (jednostranná léčba) a neuropatické bolesti.

1.3 Cílová skupina

Pacienti trpící neurologickými poruchami, jako jsou esenciální třes, idiopatická Parkinsonova choroba nebo neuropatická bolest.

KAPITOLA 2: KRITÉRIA VÝBĚRU PACIENTŮ

2.1 Kritéria výběru pacientů

- Pacient je schopen podstoupit CT vyšetření s vysokým rozlišením.
- Pacient je schopen vejít se do jednotky MR a splňuje veškeré podmínky týkající se kontraindikací pro konkrétní systém MR, včetně omezení ohledně kontrastní látky, pokud by byla zapotřebí.
- Na MR snímcích musí být zřetelně viditelné thalamus, subthalamus a pallidum.
- Pacient je schopen během zákroku sdělovat lékaři své pocity. Zákrok nevyžaduje celkovou anestezii.
- Pacient musí být schopen volně používat tlačítko zastavení sonikace.
- Před samotným zákrokem musí být pacient oholen.
- Pacient nemá v anamnéze klaustrofobii nereagující na léčbu.
- U pacientů s Parkinsonovou chorobou s motorickými příznaky a dyskinezemi:
 - Pacient reaguje na levodopu, přičemž při porovnání stavu ON a OFF medikace dochází alespoň k 30% snížení skóre motorické subškály MDS-UPDRS.
- U pacienta, u kterého je plánována postupná oboustranná léčba, by měl uplynout alespoň devítiměsíční interval od předchozího zákroku (platí pouze pro talamotomii prováděnou z důvodu esenciálního třesu).

2.2 Kontraindikace

- Pacienti s kontraindikacemi souvisejícími s MR (např. přítomnost kovových implantátů neslučitelných s MR, těžká klaustrofobie, reakce na kontrastní látku),
- Pacienti, u nichž není možné z dráhy ultrazvukového paprsku vyloučit struktury pohlcující energii nebo citlivé tkáně (např. lebeční implantáty, chirurgické svorky, shunt, elektrody, durální záplaty, lebeční záplaty atd.),
- Pacienti se souběžným aktivním infekčním onemocněním a/nebo závažnými alergiemi s horečkou,
- Pacienti, u nichž byl diagnostikován mozkový nádor nebo cévní anomálie,
- Pacienti s anamnézou záchvatů, mozkového krvácení, cévní mozkové příhody v uplynulém roce nebo jakékoli koagulopatie,

- Pacienti užívající antikoagulancia a/nebo antiagregační léky, o nichž je známo, že zvyšují riziko krvácení v období definovaném poločasem konkrétních léčiv,
- Pacient, kterému byla podána jakákoli kontrastní látka (např. pro CT, MR) během 24 hodin před zákrokem,
- Závažná nestabilní hypertenze, kterou nelze kontrolovat léky (diastolický TK > 100 při medikaci),
- Pacienti s nestabilním kardiálním stavem,
- Pacienti vykazující jakékoli chování odpovídající zneužívání ethanolu nebo návykových látek,
- Cerebrovaskulární onemocnění (opakované cévní mozkové příhody nebo cévní mozková příhoda v posledních 6 měsících),
- Pacienti s rizikovými faktory pro intraoperační nebo pooperační krvácení,
- Zobrazovací vyšetření vykazující abnormální nález na CT a/nebo MR (např. mozkový nádor, cévní mozková malformace, shunt atd.),
- U pacientů s Parkinsonovou chorobou s motorickými příznaky a dyskinezemi:
 - Stupeň podle Hoehna a Yahra ve stavu „ON“ (při medikaci) je 3 nebo vyšší,
 - Přítomnost významné kognitivní poruchy při použití MMSE ≤ 24 ,
 - Pacient s nestabilním psychiatrickým onemocněním, které je definováno jako aktivní nekontrolované depresivní příznaky, psychóza, bludy, halucinace nebo sebevražedné myšlenky, a který není stabilizován na antidepresivech po dobu nejméně 3 měsíců,
- Pro pacienty, u nichž je plánována postupná léčba oboustranného esenciálního třesu:
 - Pacient má skóre ve fyzické podškále $\geq 16,5$ v indexu Dysphagia Handicap Index nebo mu byla diagnostikována dysfagie,
 - Pacient má v testu Montreal Cognitive Assessment (MoCA) skóre < 22,
 - Pacient s klinicky významnou abnormální řečovou funkcí určenou logopedem.

2.3 Varování

Poznámka: Informace o bezpečnostních opatřeních a varováních týkajících se technického provozu systému Exablate naleznete v uživatelské příručce.

- Dlouhodobá imobilizace může vést ke zvýšenému riziku hluboké žilní trombózy (DVT) nebo plicní embolie (PE). Aby se tomu předešlo, vylučte pacienty, u nichž nelze toto riziko zmírnit; léčení pacienti by měli mít po celou dobu zákroku v MR nasazeny kompresní punčochy.
- Nesprávné určení cíle může vést k neúspěchu ošetření a nežádoucím účinkům. Během celého ošetření je důležité sledovat zpětnou vazbu od pacienta a systému v reálném čase, aby bylo možné ověřit cílovou polohu a v případě potřeby ji upravit.
- Ujistěte se, že rozhraní měniče je zcela naplněno vodou bez vzduchových bublin, aby bylo zajištěno dostatečné akustické vazební spojení, a že měnič i rám hlavičky jsou mechanicky upevněny na svém místě.
- Před zahájením ošetření se ujistěte, že pacient může aktivovat tlačítko pro zastavení sonikace. V případě bolesti může nedodržení tohoto pokynu vést k poranění.
- Zajistěte, aby byla pokožka hlavy pacienta dobře oholena a aby byly veškeré jizvy nebo léze na pokožce hlavy označeny tak, aby se jim v dráze ozařovacího svazku vyhnulo, a minimalizovalo se tak zahřívání nebo popálení pokožky hlavy.
- Před tímto zákrokem musí být provedeno CT vyšetření k identifikaci parametrů lebky a kalcifikací v dráze ošetření. Tyto snímky se načítají do jednotky MR a synchronizují se se snímky z MR v reálném čase.
- Přesná kalibrace zarovnání měniče na začátku ošetření je zásadní pro správné zacílení na tkáň a pro zabránění poškození necílové tkáně. Před zahájením ošetření proveďte geometrické ověření, abyste zajistili správné vyrovnaní.
- Pokud nebudou během zákroku sledovány teplotní mapy MR, může dojít k nechtěnému zahřátí necílových tkání, což může způsobit trvalé poškození. Operátor musí postup zrušit/přerušit, pokud nejsou k dispozici údaje z MR termometrie nebo pokud nejsou spolehlivé.
- Zajistěte, aby se v cirkulačním prostoru mezi měničem a lebkou pacienta používala pouze odplyněná voda, aby se v systému netvořily vzduchové bubliny, které by mohly způsobit popálení kůže.

- Nedostatečná doba chlazení mezi jednotlivými sonikacemi by mohla vést k hromadění tepla, které může způsobit vážné poškození zdravých tkání mimo cílový objem. Doba ochlazování mezi jednotlivými sonikacemi se automaticky přizpůsobuje podle skutečně dodané energie a parametrů sonikace a neměla by se zkracovat.
- Pokud dojde k výraznému zahřátí lebeční kosti, může teplo absorbovat i kostní tkáň a tkáň přiléhající k lebce, což může vést k jejich poškození. Aby se zabránilo poškození této tkáně, je třeba minimalizovat zahřívání lebky – toho se dosahuje jak cirkulací chlazené vody po vnějším povrchu lebky (zamezení zahřívání vnějšího rozhraní lebka-kůže), tak výběrem cílových oblastí v hloubce mozku alespoň 2,5 cm od lebky (zamezení zahřívání vnitřního rozhraní lebka-tkáň).

KAPITOLA 3: OČEKÁVANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Mezi časté předpokládané potenciální nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout po ošetření metodou MRgFUS, patří: Poruchy chůze (nerovnováha/ataxie/nejistota), dysmetrie, závratě/únava, poruchy citlivosti, jako je parestézie, poruchy řeči (dysartrie), poruchy polykání nebo chuti (dysfagie/hypogeuzie/dysgeuzie) a slabost.

Souhrn bezpečnostních událostí z klinických studií a údajů ze sledování po uvedení na trh je uveden v kapitole 4.

KAPITOLA 4: OČEKÁVANÉ KLINICKÉ PŘÍNOSY

Očekávaným klinickým přínosem u esenciálního třesu a idiopatické Parkinsonovy choroby s převládajícím třesem je zmírnění třesu; u pallidotomie u Parkinsonovy choroby zmírnění třesu a snížení svalové rigidity; a u neuropatické bolesti zmírnění bolesti. Informace uvedené v této kapitole vycházejí z klinických studií a údajů ze sledování po uvedení na trh a popisují její účinnost, bezpečnost a trvanlivost.

4.1 Esenciální třes

4.1.1 Stěžejní klinická studie

Návrh studie – prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, křížová, multicentrická studie se dvěma rameny (rameno léčené systémem Exablate versus kontrolní rameno s falešnou léčbou Exablate Sham) zaměřená na léčbu

třesu rezistentního na medikaci u subjektů s esenciálním třesem (ET) s využitím systému Exablate Neuro.

Do studie bylo zařazeno 76 způsobilých subjektů s idiopatickým esenciálním třesem refrakterním na medikaci, kteří byli randomizováni v poměru 3:1 buď do léčebného ramene Exablate (56 pacientů), nebo do kontrolního ramene se simulovaným zákrokem (20 pacientů).

Cílové parametry studie –

Bezpečnostní cílový parametr: Bezpečnost systému Exablate byla stanovena na základě vyhodnocení výskytu a závažnosti nežádoucích příhod souvisejících se zařízením, a to ode dne léčby až do časového bodu 12 měsíců po léčbě.

Cílový parametr účinnosti: Účinnost byla hodnocena pomocí validované stupnice pro hodnocení třesu: Clinical Rating Scale for Tremors (Klinická hodnotící stupnice pro třes, CRST) u subjektů s ET. Hodnocení třesu bylo provedeno pomocí CRST Part A & B (části A a B dotazníku CRST). Kromě toho byly v průběhu studie sledovány také vytrvalost (měřená pomocí otázek dotazníku CRST týkajících se horních končetin) a každodenní funkční schopnosti subjektů (měřené pomocí CRST Part-C (části C dotazníku CRST)).

Výsledky studie – ^[1]

Výsledky bezpečnosti: Celkově souhrn údajů o bezpečnosti prokázal, že nedošlo k žádným závažným ani život ohrožujícím příhodám souvisejícím se zdravotnickým prostředkem nebo zákrokem. Během klíčové studie nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí příhody související se zdravotnickým prostředkem, a to ani ve skupině Exablate, ani ve skupině Sham.

U pacientů ve „skupině Exablate“ patřily mezi nežádoucí účinky poruchy chůze u 36 % pacientů a parestézie nebo necitlivost u 38 %; tyto nežádoucí účinky přetrvávaly po 12 měsících u 9 %, respektive 14 % pacientů. Vyskytly se také poruchy chůze, přičemž ataxie byla zaznamenána při pooperačním neurologickém vyšetření (ve 20 %) a po 12 měsících (ve 4 %).

U jednoho pacienta došlo 6 týdnů po podstoupení talamotomie k tranzitorní ischemické atace, která byla posouzena jako nesouvisející se zákrokem Exablate.

Podrobný seznam všech nežádoucích příhod je uveden v **tabulce 2**.

Nežádoucí příhoda		Talamotomie pomocí fokusovaného ultrazvuku (N = 56)				Sham (N = 20)
		Okamžitě	7 dní	3 měsíce	12 měsíců	Okamžitě
<i>Počet pacientů (procento)</i>						
Parestézie nebo necitlivost	Obličej i ruka	6 (11 %)	5	5	5 (9 %)	
	Obličej, rty a jazyk	8 (14 %)	6	6	2 (4 %)	
	Ruka a prsty	6 (11 %)	5	2	1 (2 %)	1 (5 %)
	Dolní končetina	1 (2 %)	1	1		
Porucha chuti		3 (5 %)	2	2	2 (4 %)	
Porucha chůze	Ataxie, objektivně zjištěná při vyšetření	11 (20 %)	10	2	2 (4 %)	
	„Nestabilní“ nebo „nevyvážené“, subjektivně vnímané	9 (16 %)	8	7	3 (5 %)	1 (5 %)
Dysmetrie končetin		7 (12 %)	7	5	2 (4 %)	
Slabost, kontralaterální		2 (4 %)	2	2	1 (2 %)	
Dysartrie		1 (2 %)	1	1		
Dysfagie		1 (2 %)	1	1		
Bolest hlavy trvající > 1 den		8 (14 %)	4	2		4 (20 %)
Únava		3 (5 %)	3	1		1 (5 %)
Pocit nerovnováhy		5 (9 %)	5	3	1 (2 %)	
Tinnitus		3 (5 %)	3			
Intraprocedurální pocity nebo události	Bolest hlavy / nepříjemné pocity v hlavě: „teplo“ nebo „tlak“	17 (30 %)				
	Závrať (Vertigo): závrať	12 (21 %)				
	Nevolnost	11 (20 %)				2 (10 %)
	Zvracení	2 (4 %)				
	Mravenčení pokožky hlavy	4 (7 %)				1 (5 %)
	Bolest zad	5 (9 %)				1 (5 %)
	Úzkost	3 (5 %)				2 (10 %)
	Bolest v místě zavedení hrotů, otok nebo podlitina způsobené umístěním stereotaktického rámu	17 (30 %)				7 (35%)

Tabulka 2: nežádoucí účinky hlášené v klíčové studii v období do 12 měsíců

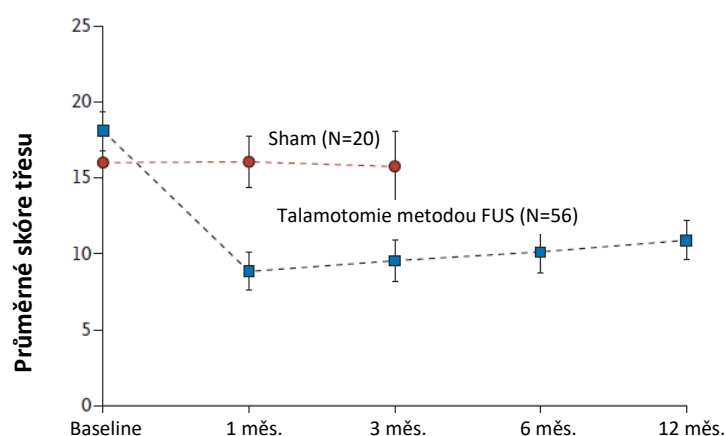
Výsledky účinnosti: Průměrné skóre pro třes rukou (maximální možné skóre 32)

se po 3 měsících zlepšilo o 47 % ve skupině s talamotomií a o 0,1 % ve skupině

s placebem. Zlepšení přetrvávalo po celou 12měsíční dobu studie.

Průměrné celkové skóre třesu podle škály CRST se po 3 měsících zlepšilo o 41 % a po 12 měsících o 35 %. U simulovaného zákroku nebylo toto zlepšení zaznamenáno. Údaje jsou uvedeny v grafu níže (**obrázek 1**).

Celkové skóre postižení z části C dotazníku CRST se po 3 měsících významně zlepšilo (62% snížení skóre oproti výchozí hodnotě po 3 měsících) a toto zlepšení přetrvávalo i po 12 měsících.



Obrázek 1: CRST hlášené v klíčové studii po dobu až 12 měsíců

4.1.2 Údaje ze sledování po uvedení na trh

Bezpečnostní hledisko –

- 1) Analýza bezpečnosti u 186 pacientů s ET, kteří byli léčeni v rámci žádosti o schválení před uvedením na trh FDA (Premarket Approval, P150038) ve 14 centrech pomocí talamotomie metodou MRgFUS s jednoročním sledováním (Fishman et al., 2018 ^[2]).
 - Většina nežádoucích účinků souvisejících s léčbou (AE) vyplývajících z těchto studií byla mírná (79 %) nebo středně závažná (20 %). Pouze 5 případů (1 %) bylo hodnoceno jako závažné.
 - Z 5 závažných případů byly 2 přechodné a trvaly méně než 3 dny po zákroku (celková únava a bolest hlavy související se sonikací odezněly ještě týž den). Kromě toho 2 případy poruchy rovnováhy a 1 případ ataxie přetrvávaly déle než 12 měsíců.

Tabulka 3 shrnuje nežádoucí příhody (AE) po talamotomii metodou MRgFUS podle typu a stupně závažnosti (N = 186 subjektů / 443 příhod).

	Mírné	Střední	Závažné
Související s rámem	39 (9 %)	3 (0,7 %)	0
Související se sonikací	132 (30 %)	55 (12,4 %)	2 (0,4 %)
Související s talamotomií			
Senzorické	84 (19 %)	8 (2 %)	
Poruchy řeči	15 (3 %)	2 (0,4 %)	
Poruchy rovnováhy	59 (13 %)	14 (3,2 %)	3 (0,7 %)
Svalová slabost	23 (5 %)	4 (1 %)	
Celkem	352 (79 %)	86 (20 %)	5 (1 %)

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené ve více studiích pro schválení před uvedením na trh v období do 12 měsíců

2) Anekdotické informace o bezpečnosti zjištěné po pivotní studii:

- Jedno centrum zveřejnilo údaje o 2 pacientech, u nichž se po léčbě objevila dystonie (Martino et al., 2019^[3]). Autoři doporučují, aby byli pacienti pečlivě vyšetřeni z hlediska doprovodné dystonie a aby byli upozorněni na potenciální riziko zhoršení nebo demaskování dystonie i přes zlepšení třesu.
- V rámci místní klinické studie ET v Japonsku v roce 2018 jeden pacient hlásil po léčbě talamickou bolest trvající 1 rok, která se projevovala jako cheiro-orální syndrom a hyperalgezie.

Aspekt účinnosti –

Analýza účinnosti u 179 pacientů s ET léčených jednostrannou talamotomií v mezinárodních centrech v rámci klíčových a post-klíčových studií s jednoročním sledováním (Krishna et al., 2019^[4]).

- Celkově se průměrná hodnota třesu po 3 měsících zlepšila o 60,7 %. Zlepšení přetrvávalo po celou 12měsíční dobu studie (57,9 %). Mezi skupinou z hlavní studie (pivotal) a skupinou z následné studie (post-pivotal) byl zaznamenán statisticky významný rozdíl ve výsledcích, přičemž v kohortě z následné studie bylo zaznamenáno výraznější

zlepšení třesu, což by mohlo odrážet křivku učení při provádění FUS talamotomie.

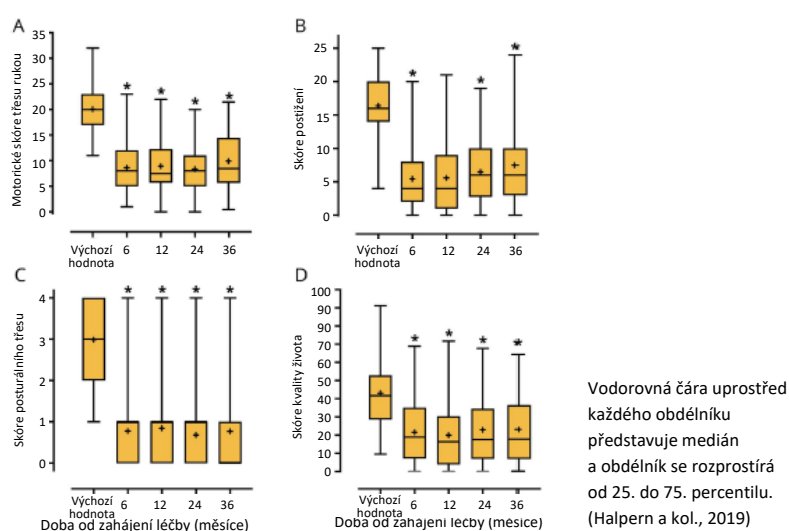
- Kvalita života, měřená pomocí škály CRST, část C, se po 3 měsících zlepšila o 70,7 % a tento stav zůstal zachován i po 1 roce.
- Nižší věk a kratší trvání onemocnění byly pozorovány jako významné prediktory výsledků po MRgFUS, což je podobné uváděnému vlivu trvání onemocnění při léčbě Parkinsonovy nemoci pomocí DBS.

Aspekt trvanlivosti –

Účinnost a trvanlivost léčby metodou MRgFUS u pacientů s ET byly hodnoceny po 3letém sledování pacientů léčených v rámci klíčové studie. 52 ze 75 pacientů dosáhlo hranice 36 měsíců (Halpern et al., 2019 ^[5]).

- Medián skóre se zlepšil z výchozí hodnoty 20 bodů na 8 bodů po 6 měsících a po 36 měsících zůstal na hodnotě 8, což představuje 56% mediánové snížení oproti výchozímu stavu.
- Skóre postižení (měřené pomocí části C dotazníku CRST) se 3 roky po léčbě metodou MRgFUS snížilo o 63 %. Celkové skóre QUEST vykázalo po 36 měsících zlepšení o 50 %.

Změna skóre třesu a kvality života po léčbě metodou MRgFUS je znázorněna v níže uvedených grafech (**obrázek 2**).



Obrázek 2: Výsledky měření třesu v klíčové studii po dobu až 3 let

4.2 Bilaterální esenciální třes

4.2.1 Shrnutí klinické studie

Uspořádání studie – Prospektivní, otevřená, multicentrická, jednoramenná, etapová klinická studie. Do studie bylo v 7 centrech v USA zařazeno 51 subjektů, kteří již dříve podstoupili jednostranný zákrok systémem Exablate.

Cílové parametry studie –

Bezpečnostní cílový parametr: Klinická hodnocení a neurologická vyšetření ode dne oboustranného zákroku až po kontrolní návštěvu 12 měsíců po zákroku.

Cílový parametr účinnosti: Procentuální změna skóre CRST 3 měsíce po zákroku na straně se sekundárním třesem, která byla léčena v rámci této studie.

Výsledky studie –

Výsledky bezpečnosti: Nedošlo k žádným závažným ani život ohrožujícím událostem souvisejícím s prostředkem. Nebyly hlášeny žádné neočekávané nežádoucí příhody spojené s prostředkem.

Během prvního měsíce po léčbě patřily mezi hlavní nežádoucí účinky parestézie nebo necitlivost (33 %), dysartrie (29 %), ataxie (23 %), poruchy rovnováhy (18 %) a dysgeuzie (14 %). Vzhledem k tomu, že některé z těchto příhod mají dočasný charakter (např. v důsledku otoku po léčbě), může být vhodnější posoudit profil nežádoucích příhod přetrvávajících po 6 měsících, který vykazuje parestézii nebo necitlivost (u 16 % pacientů), dysartrii (14 %), ataxii (14 %) a dysgeuzii (6 %).

Všechny probíhající související nežádoucí příhody jsou mírné, s výjimkou jedné středně závažné příhody v každé z následujících kategorií: dysfagie, nestabilita/porucha rovnováhy, dysgeuzie.

U jednoho pacienta se vyskytla závažná infekce močových cest, která byla vyhodnocena jako související se zákrokem (v důsledku použití Foleyova katétru během zákroku) a která po 2 týdnech odezněla.

Podrobný seznam všech nežádoucích příhod při návštěvě po 6 měsících je uveden v tabulce níže:

Popis AE	Prevalence ≤ 1 měs.	Prevalence ≤ 3 měs.	Prevalence ≤ 6 měs.	Prevalence – trvající > 6 měs.)
Necitlivost/brnění	17 (33,4 %)	11 (21,6 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)
Dysartrie	15 (29,4 %)	10 (19,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Ataxie	12 (23,5 %)	9 (17,6 %)	8 (15,7 %)	7 (13,7 %)
Nestabilita/nerovnováha	9 (17,6 %)	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	1 (2,0 %)
Dysgeuzie	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	7 (13,7 %)	3 (5,9 %)
Porucha chůze	5 (9,8 %)	3 (5,9 %)	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)
Dysfagie	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	3 (5,9 %)	3 (5,9 %)
Hypogeuzie	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)	4 (7,8 %)
Dysmetrie	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Únava	2 (3,9 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0
Změna hlasu	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	0	0
Sialorrhea	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Hypoestezie	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Sucho v ústech	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Závrať	1 (2,0 %)	0	0	0
Diplopie, intermitentní	1 (2,0 %)	0	0	0
Pokles synchronicity	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Slabost	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)	1 (2,0 %)
Infekce močových cest	1 (2,0 %)	0	0	0
Bolest hlavy	1 (2,0 %)	0	0	0
Pokles koutku úst	1 (2,0 %)	0	0	0

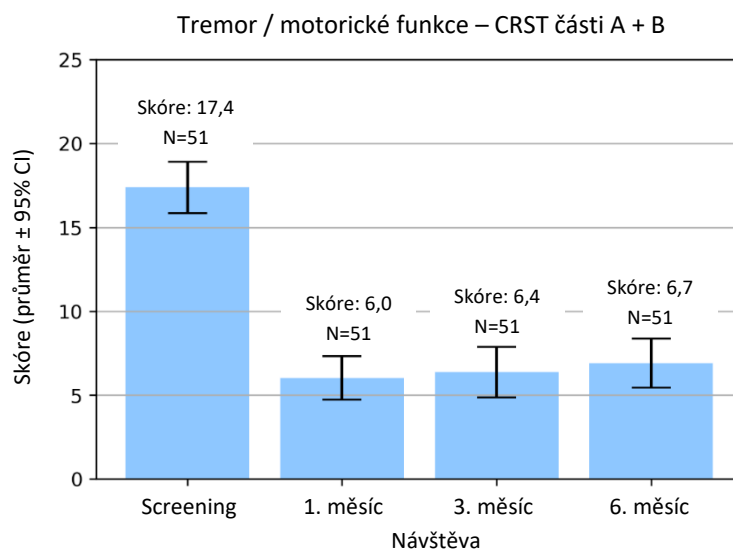
Tabulka 4: Nežádoucí účinky hlášené ve studii Bilateral ET

Výsledky účinnosti: Průměrné skóre pro třes / motorické funkce (části A+B

škály CRST) se zlepšilo o 66 %, a to z výchozí hodnoty $0,6 \pm 0,2$ na $0,2 \pm 0,2$ po 3 měsících. Zlepšení přetrvávalo i při sledování po 6 měsících (obrázek 3).

Průměrné skóre držení horních končetin v testu CRST (část A) se zlepšilo o 81,2 %, a to z výchozí hodnoty $2,5 \pm 0,8$ na $0,6 \pm 0,9$ po 3 měsících, a zůstalo na stejné úrovni i při kontrole po 6 měsících.

Celkové skóre postižení v části C škály CRST se zlepšilo o 73,1 %, z výchozí hodnoty $10,3 \pm 4,7$ na $2,2 \pm 2,8$ po 3 měsících, a tento výsledek byl zachován i po 6 měsících.



Obrázek 3: Průměrné skóre CRST část A+B (třes/motorické funkce) hlášené při oboustranné postupné léčbě ET

4.3 Parkinsonova choroba s převládajícím třesem

4.3.1 Shrnutí klinické studie

Uspořádání studie – prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené klinické hodnocení kontrolované simulovaným zákrokem. Do studie bylo zařazeno 27 subjektů s idiopatickým TDPD s třesem refrakterním na medikaci, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 buď do ramene s aktivní léčbou Exablate, nebo do kontrolního ramene se simulovaným zákrokem (Sham). Při návštěvě ve 3. měsíci bylo subjektům ve skupině s fingovaným zákrokem (Sham) povoleno přejít na aktivní léčbu Exablate. Všichni účastníci byli sledováni po dobu 12 měsíců po léčbě systémem Exablate.

Cílové parametry studie –

Bezpečnostní cílový parametr: Bezpečnost systému Exablate byla stanovena na základě vyhodnocení výskytu a závažnosti nežádoucích příhod souvisejících se zařízením a závažných nežádoucích příhod od dne léčby až do časového bodu 12 měsíců po léčbě.

Cílový parametr účinnosti: Účinnost byla hodnocena pomocí validované stupnice pro hodnocení třesu: Klinická hodnotící škála pro třes (CRST) u subjektů s ET. Posouzení třesu bylo provedeno pomocí částí A a B stupnice CRST.

Výsledky studie –

Výsledky bezpečnosti: údaje z této studie ukazují velmi příznivý bezpečnostní profil zákroku Exablate u populace s TDPD. Ze všech příhod v kohortě Exablate TDPD bylo 71 % přechodných a po 72 hodinách již nebyly přítomny. Všechny události jsou podrobně uvedeny v **tabulce 5**.

U dvou subjektů se vyskytly závažné nežádoucí příhody související s talamotomií. Obojí je důsledkem lokálního mozkového edému a šíření léze směrem k vnitřnímu pouzdru:

- U jednoho subjektu se objevila hemiparéza s projevy ataxie a po propuštění tento pacient potřeboval chodítko. Událost odezněla po 30 dnech.
- U jednoho subjektu se 1 den po léčbě projevila hemiparéza.

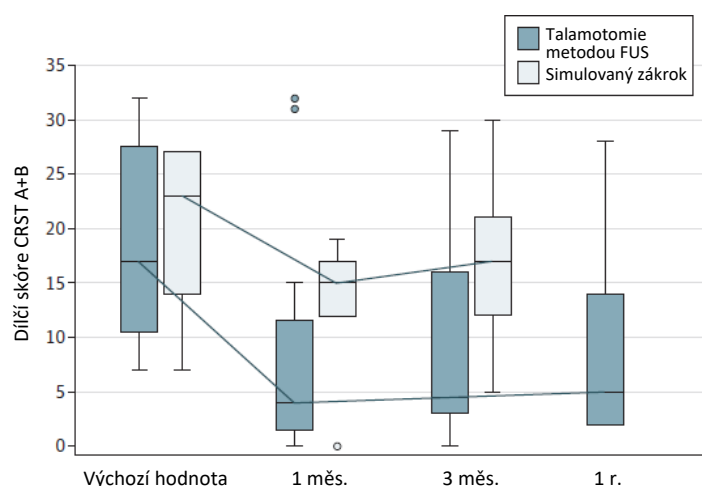
Vztah k prostředku	Tělesná soustava	Pojem nežádoucí události	Počet případů (%)		
			Mírné	Střední	Závažné
Související se zákrokem	Obecné	Únava	2 (10 %)	0	0
	Muskuloskeletální systém	Svalová a kosterní slabost	1 (5 %)	0	0
	Nervový systém	Dysgnózie	1 (5 %)	0	0
	Vestibulární systém	Závrať	1 (5 %)	0	0
Související s talamotomií	Muskuloskeletální systém	Dysmetrie	1 (5 %)	0	0
		Porucha chůze	2 (10 %)	0	0
		Hemiparéza	0	2 (10 %)	0
		Nerovnováha	4 (20 %)	0	0
	Nervový systém	Dysmetrie	1 (5 %)	1 (5 %)	0
		Ataxie	1 (5 %)	0	1 (5 %)
		Necitlivost/brnění	6 (30 %)	0	0
	Neurologické	Necitlivost/brnění	1 (5 %)	0	0
		Nejistá chůze	1 (5 %)	0	0
Přechodný (≤ 3 dny)	Kardiovaskulární	Vysoký krevní tlak (hypertenze)	1 (5 %)	0	0
		Synkopa	1 (5 %)	0	0
	Dermatologické	Návaly horka související se sonikací	0	1 (5 %)	0
	Oční	Výpadek zorného pole	1 (5 %)	0	0
	Gastroenterologické	Nevolnost/zvracení	3 (15 %)	2 (10 %)	0
	Muskuloskeletální systém	Nerovnováha	1 (5 %)	0	0
		Polohová bolest	2 (10 %)	1 (5 %)	0
	Nervový systém	Nerovnováha	1 (5 %)	0	0
		Úzkost	0	2 (10 %)	0

		Dysgnózie	2 (10 %)	0	0
		Necitlivost/brnění	5 (25 %)	0	0
	Bolest / nepříjemné pocity	Bolest hlavy	5 (25 %)	6 (30 %)	0
		Bolest pokožky hlavy související se sonikací	0	1 (5 %)	0
		Bolest hlavy související se sonikací	2 (10 %)	2 (10 %)	1 (5 %)
	Vestibulární systém	Závrať	6 (30 %)	1 (5 %)	0

Tabulka 5: Nežádoucí příhody hlášené v klinické studii TDPD

Výsledky účinnosti: [6]

- Třes ruky, měřený pomocí dílčích skóre CRST A+B ve stavu s medikací, se po talamotomii metodou FUS (n=20) zlepšil o 62 % oproti výchozí hodnotě 17 bodů a po simulovaných zákrocích (N=7) o 22 % oproti výchozí hodnotě 23 bodů (**obrázek 4**).
- Po 3 měsících bylo v léčebné skupině zaznamenáno zlepšení ve všech sekundárních parametrech (CRST, UPDRS a PDQ-39).
- Byla zaznamenána výrazná reakce na placebo, která po 3 měsících ustoupila.



Obrázek 4: CRST v klinické studii TDPD v délce až 1 rok

4.4 Parkinsonova choroba

4.4.1 Souhrn klinické studie

Uspořádání studie – prospektivní, dvouramenná, randomizovaná (3 : 1), multicentrická studie s kontrolou simulovaným zákrokem zaměřená na hodnocení bezpečnosti a účinnosti jednostranné pallidotomie systémem Exablate u pacientů s pokročilou idiopatickou Parkinsonovou nemocí rezistentní

na medikaci. U subjektů byla provedena (skutečná nebo simulovaná, v závislosti na randomizačním přiřazení) jednostranná pallidotomie na straně GPI s dominantními příznaky.

Sledované parametry studie –

Bezpečnostní cílový parametr: Bezpečnost byla stanovena na základě vyhodnocení výskytu a závažnosti nežádoucích příhod souvisejících se zdravotnickým prostředkem a závažných nežádoucích příhod ode dne léčby po celou dobu 12měsíčního sledování.

Cílový parametr účinnosti: účinnost byla hodnocena na základě rozdílu v míře odpovědi mezi skupinou Exablate a kontrolní skupinou. Reakce na léčbu byla posuzována podle toho, zda pacient dosáhl minimálního klinicky významného rozdílu buď v části MDS-UPDRS část III (motorické vyšetření končetin na léčené straně ve stavu bez medikace), NEBO v části Objektivní postižení UDysRS (ve stavu s medikací), aniž by došlo ke zhoršení v druhém z těchto hodnocení.

Výsledky studie –

Výsledky bezpečnosti: Analýza bezpečnosti vycházela z 92 subjektů (68 subjektů Exablate a 24 subjektů Sham), u nichž byly k dispozici údaje z 12měsíčního sledování.

Ve skupině Exablate došlo pouze k jedné závažné nežádoucí příhodě. U jednoho subjektu došlo k plicní embolii, která se časově shodovala s bezprostředním cestováním před zákrokem Exablate a po něm. Výbor DSMB to z důvodu maximální opatrnosti vyhodnotil jako událost související se zákrokem.

Události související se zákrokem a s pallidotomií jsou uvedeny v **tabulce 6** níže. U nežádoucích účinků, které odezněly, k odeznění obvykle došlo v rozmezí 1 týdne až 3 měsíců. Nežádoucí účinky zařazené do kategorie „Související s výkonem“ jsou obecně takové příhody, které nejsou přechodné a souvisejí s podstoupením výkonu, jako je únava, bolest hlavy atd. Ostatní nežádoucí účinky uvedené jako „Související s pallidotomií“ jsou podobné typům příhod, které byly hlášeny při provádění ablace/stimulace globus pallidus.

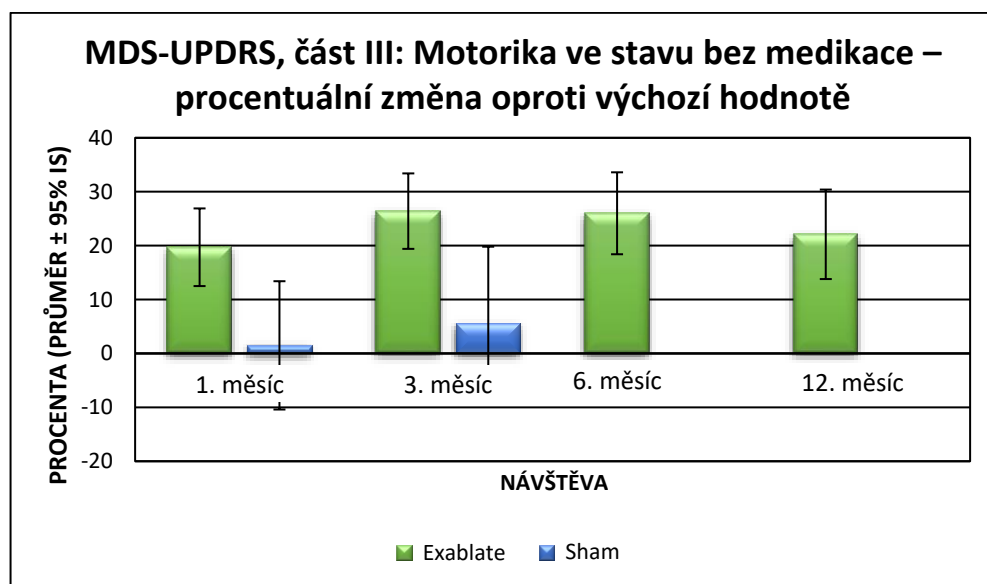
Vztah k prostředku	Tělesná soustava	Pojem nežádoucí události	SKUPINA EXABLADE (N=68)	
			N	%
Související s výkonem	Kardiovaskulární	Plicní embolie	1	1,5 %
	Obecné	Únava	1	1,5 %
	Nervový systém	Závrať	3	4,4 %
	Bolest / nepříjemné pocity	Bolest hlavy	3	4,4 %
		Bolest související se sonikací	1	1,5 %
Související s pallidotomií	Nervový systém	Dysartrie	2	2,9 %
		Pokles obličeje	1	1,5 %
		Poruchy stability chůze	1	1,5 %
		Škytavka	2	2,9 %
		Nerovnováha	1	1,5 %
		Zvýšené slinění/slintání	1	1,5 %
		Necitlivost/brnění	1	1,5 %
		Parestézie	1	1,5 %
	Vize	Rozmazané vidění	1	1,5 %

Tabulka 6: Nežádoucí účinky hlášené ve studii

Všechny události související s výkonem byly vyřešeny v průběhu 12měsíčního sledování. Z příhod souvisejících s pallidotomií po 12 měsících stále přetrvávaly tři mírné/středně závažné příhody: 1 středně závažná dysartrie, 1 mírné zvýšené slinění/slintání, 1 mírné znecitlivění/brnění.

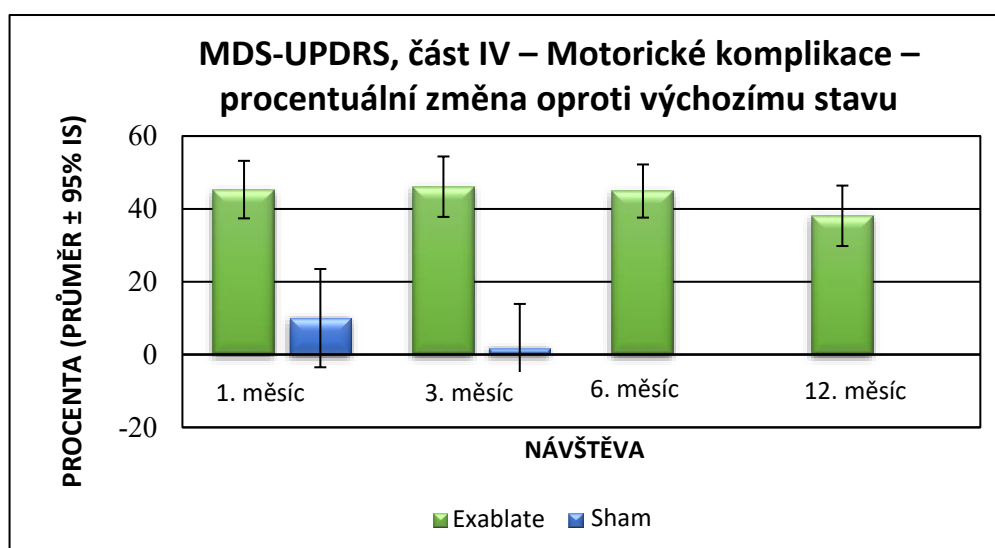
Výsledky účinnosti: Ze 67 subjektů randomizovaných do skupiny Exablate jich bylo 46 (69 %) respondenty, zatímco podíl respondentů ve skupině se simulovaným zákrokem (Sham) činil 33,3 %. (NEBO = 4,4; $p = 0,005$).

Ve skupině léčené systémem Exablate bylo po 3 měsících zaznamenáno 26% zlepšení v hodnocení MDS-UPDRS, část III (motorické vyšetření bez medikace) u končetin na léčené straně ve srovnání se skupinou s fingovaným zákrokem (6 %). Kromě toho bylo zlepšení ve skupině Exablate stabilní po dobu 12 měsíců.



Obrázek 5: Klinická studie MDS-UPDRS GPI ve stavu bez medikace s trváním až 1 rok

Skupina léčená systémem Exablate vykázala po 3 měsících 46% zlepšení v MDS-UPDRS část IV – skóre motorických komplikací ve srovnání se skupinou s léčbou placebem (2 %):



Obrázek 6: Klinická studie MDS-UPDRS GPI v délce až 1 rok

4.5 Neuropatická bolest

4.5.1 Shrnutí klinické studie

Uspořádání studie ^[7] –

Do studie zaměřené na centrální laterální talamotomii (Central Lateral Thalamotomy, CLT) pomocí systému MRgFUS bylo zařazeno dvanáct pacientů s chronickou neuropatickou bolestí rezistentní na léčbu.

Hodnocení předoperační a pooperační bolesti bylo provedeno pomocí podrobného dotazníku. Hodnocení intenzity bolesti pomocí stupnice VAS bylo zaznamenáno pro nejmírnější a nejsilnější intenzitu bolesti na stupnici od 1 do 100. Pacienti navíc uvedli celkovou procentuální hodnotu úlevy od pooperační bolesti ve srovnání s předoperačním stavem.

Výsledky studie –

Výsledky bezpečnosti: U jednoho pacienta (8 %) se projevil pravostranný motorický hemineglect a dysmetrie horní a dolní končetiny, jakož i dysartrie v důsledku krvácení o velikosti 8–10 mm ve středu cílové oblasti CLT, přičemž ischemické změny zasahovaly až do oblasti Vim. Během 24 hodin došlo ke zmírnění 70–80 % motorických příznaků a postupem času vymizely všechny dysmetrické příznaky, s výjimkou situací, kdy se subjekt pokoušel psát nebo mluvit. Jeden rok po léčbě měl subjekt i nadále potíže při náročných a stresových interakcích.

Výsledky účinnosti: U 9 pacientů byla provedena analýza procentuálního zmírnění bolesti uváděného pacienty a hodnot VAS (Visual Analogue Scale).

Během zákroku i po jeho skončení byla zaznamenána výrazná úleva od bolesti (průměrná hodnota ve skupině 55 %). Spolehlivější údaje o procentuálním zmírnění bolesti byly shromážděny 2 dny (průměrná hodnota ve skupině 71,1 %, 9 pacientů), 3 měsíce (průměrná hodnota ve skupině 49,4 %, 9 pacientů) a 1 rok (průměrná hodnota ve skupině 56,9 %, 8 pacientů) po léčbě.

Průměrné pooperační skóre VAS činilo 34,3/100 po 3 měsících a 35,3/100 po 1 roce, což představuje pooperační zlepšení o 42,3 % a 40,7 % v uvedeném pořadí.

KAPITOLA 5: SLEDOVÁNÍ PO UVEDENÍ NA TRH – SHROMÁŽDĚNÉ ZÍSKANÉ ZKUŠENOSTI

Společnost INSIGHTEC se zavazuje shromažďovat hlášení o bezpečnostních událostech z komerčních léčebných zákroků prováděných pomocí systému MRgFUS. V rámci tohoto procesu sběru dat bylo identifikováno několik faktorů s potenciálním vlivem na profil bezpečnosti léčby (příslušné faktory jsou uvedeny v kapitole 2):

- Určení cílové polohy – určení cíle je klíčovým úkolem pro úspěch léčby a pro zamezení vedlejších účinků. Tento úkol by proto měl provádět kvalifikovaný lékař s potřebnými znalostmi a zkušenostmi a v souladu s místními standardy neurochirurgické péče. Kromě toho je důležité během celé léčby sledovat zpětnou vazbu od pacienta a systému v reálném čase, aby bylo možné ověřit cílovou polohu a v případě potřeby ji upravit.
- Tvar tepelného bodu – teplo by mělo být omezeno na cílové místo. Měníč s fázovým polem systému Exablate využívá speciální algoritmus ke korekci tepelného zkreslení způsobeného lebkou. V některých případech může variabilita lebky a tkáně stále ovlivňovat tvar ohniska. Proto je nutné během léčby pečlivě sledovat termální snímky v reálném čase a rozpoznávat změny tvaru termálního bodu, jako je například jeho protažení. V případě potřeby by měl operátor použít dostupné nástroje k vymezení tvaru ohniska v rámci cílového místa.
- Zarovnání tepelného bodu – správné zarovnání měniče je zásadní pro správné zacílení tkáně. Proces geometrického ověření musí být proveden na začátku zákroku (při subletálních úrovních energie), aby bylo zajištěno správné vyrovnaní ve všech 3 osách. V případě, že se tepelný bod odchýlí od požadované polohy, je třeba provést seřízení tepelného bodu.
- Fixace pacienta během léčby – určení cíle se provádí na anatomických MR snímcích pořízených na začátku léčby. Proto je důležité, aby od tohoto okamžiku byla hlava pacienta po celou dobu zákroku znehybněna. Toho se dosáhne tak, že ošetřující tým připevní hlavový rám k hlavě pacienta a potvrdí, že je rám upevněn na místě, a následně připojí hlavový rám k ošetřovacímu stolu a zajistí jeho aretaci (viz oddíl 2.3). Kromě toho funkce automatické detekce pohybu na základě snímků upozorní v případě pohybu pacienta před každým přenosem energie; v takových případech by ošetřující tým měl zkontrolovat dostupné informace a v případě potřeby postupovat podle návodu k použití. Kromě toho je při každé

sonikaci důležité vizuálně kontrolovat snímky v reálném čase a porovnávat je s plánovacími snímky, aby bylo možné zachytit případný pohyb pacienta.

- Symptomatický edém – stejně jako u jiných klinických zákroků může dojít k tkáňové reakci na ablaci, která zahrnuje vyvolaný edém. Otok okolní tkáně může být spojen s neurologickými deficity a obvykle způsobuje přechodné a mírné až středně závažné příznaky. Aby se minimalizovaly nežádoucí účinky, musí ošetřující tým v takových případech dodržovat standardní postupy nemocnice či kliniky, které mohou zahrnovat i podávání steroidů v následujících dnech po zákroku.
- Ve výjimečných případech může dojít k abnormální reakci pacienta na léčbu, což může vést k předpokládaným přechodným nebo trvalým neurologickým deficitům. Takové vzácné události nelze vysvětlit žádným z výše uvedených faktorů a mohou souviset s anamnézou nebo fyziologií pacienta. Pro minimalizaci takového rizika je důležité posoudit anamnézu a zdravotní stav pacienta a během celé léčby průběžně sledovat reakce pacienta.

Aby bylo možné dosáhnout dlouhodobého a plného potlačení třesu, může se léčebný přístup v některých případech na základě klinického posouzení lékaře přiklonit k účinnosti na úkor bezpečnosti. V takových případech může dojít k výskytu mírného vedlejšího účinku. Ošetřující tým musí mít jasnou představu o možných rizicích a komplikacích při provádění zákroku, nastavit očekávání pacienta a zajistit odpovídající následné sledování a péči.

KAPITOLA 6: POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Elias WJ, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med*. 2016
- [2] Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, et al. 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