

Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов

Р.М. Галимова¹, С.Н. Иллариошкин², И.В. Бузаев³, О.В. Качемаева⁴

¹ ООО “Клиника интеллектуальной нейрохирургии”

Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева (Уфа)

² ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

³ ГБУЗ “Республиканский клинический центр” (Уфа)

⁴ ФГБОУ ВО “Башкирский государственный медицинский университет” МЗ РФ (Уфа)

Для пациентов, у которых исчерпаны фармакологические возможности лечения тремора, в настоящее время в нашей стране существует несколько важных альтернативных методов – глубинная стимуляция мозга (deep brain stimulation, DBS), радиочастотная и радиохирургическая таламотомия, фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии (МР-ФУЗ) [1–7].

Глубинная стимуляция мозга и радиочастотная таламотомия представляют собой многочасовые хирургические процедуры со всеми их трудностями, осложнениями и последующим подбором параметров стимуляции, заменой генератора в случае DBS и т.д. [1, 8]. Радиохирургическая таламотомия предполагает длительный подготовительный этап, необходимость многократного воздействия, проявление результатов лишь через несколько месяцев, а также радиационное воздействие на организм пациента [1]. В то же время терапия с использованием технологии МР-ФУЗ является неинвазивной однократной процедурой, которая выполняется пациенту, находящемуся в сознании, без

наркоза, что обеспечивает постоянную обратную связь с регистрацией любого дискомфорта или ощущения во время процедуры, со своевременной коррекцией расположения и размеров таргетного участка мозга [2, 9, 10].

Метод МР-ФУЗ – это альтернатива нейрохирургическим вмешательствам для терапии двигательных нарушений, в его основе лежат две доказавшие свою эффективность технологии: фокусированный ультразвук и магнитно-резонансная томография (МРТ) с функцией термометрии в реальном времени. Центральная нервная система (ЦНС) всегда являлась наиболее интересной областью для применения фокусированного ультразвука с преодолением костного барьера и возможностью внедрения неинвазивной терапии различных патологических состояний. При осуществлении МР-ФУЗ с помощью нейрохирургической системы компании INSIGHTEC выполняется контролируемая неинвазивная деструкция тканей с высокой точностью (с погрешностью в среднем 0,50–0,75 мм) без использования ионизирующего излучения [11].



Преимущества терапии с помощью МР-ФУЗ при двигательных нарушениях

Важной особенностью системы является возможность обратимого воздействия за счет применения субтерапевтических уровней интенсивности ультразвука. Это позволяет корригировать параметры в области воздействия с учетом физиологической реакции пациента еще до начала лечебной процедуры. Воздействие на ткани мозга выполняется без оперативного вмешательства, в амбулаторных условиях. Процедура не требует общей анестезии, что дает возможность во время сеанса лечения постоянно контактировать с пациентом и в зависимости от реакции на терапию в случае необходимости осуществлять коррекцию фокуса воздействия, добиваясь максимально выраженного лечебного эффекта [1, 12].

Выполнение процедуры без оперативного вмешательства означает минимальный риск осложнений и короткий восстановительный период. Результат достигается всего за 1 сеанс, и его выраженность контролируется в процессе манипуляции. Дополнительное преимущество метода заключается в том, что большинство побочных эффектов проявляются непосредственно в ходе процедуры. Побочные эффекты, сохраняющиеся сразу

после проведения лечения, как правило, самостоятельно проходят в течение нескольких дней [2, 13].

Преимуществами данного метода с точки зрения клинической практики являются:

- 1) неинвазивность методики (без трепанации костей свода черепа);
- 2) отсутствие облучения;
- 3) определение области воздействия по данным МРТ в реальном времени;
- 4) термометрия вещества головного мозга в реальном времени, что предотвращает повреждение мозга;
- 5) анализ физиологической реакции пациента во время процедуры для минимизации неврологических осложнений;
- 6) точное формирование четких очагов деструкции размером от 1 мм;
- 7) отсутствие необходимости госпитализации;
- 8) привлечение новых категорий пациентов в группу лечения;
- 9) достижение конкурентного преимущества на рынке высокотехнологичной медицинской помощи.

Преимуществами использования МР-ФУЗ для пациентов являются:

- 1) терапия без имплантации каких-либо устройств;
- 2) мгновенные результаты;

Таблица 1. Показания к применению МР-ФУЗ в терапии пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона с преобладанием тремора [11]

Эссенциальный тремор	Болезнь Паркинсона
Возраст старше 22 лет	Возраст старше 30 лет
Подтвержденный диагноз эссенциального тремора и рефрактерность к лекарственной терапии (пропранолол или примидон)	Подтвержденный диагноз дрожательной (дрожательно-ригидной) формы болезни Паркинсона Тремор сохраняется, несмотря на проведение лекарственной терапии Тремор является основным фактором нетрудоспособности
Отсутствие противопоказаний к проведению КТ черепа до проведения терапии с целью определения плотности костной ткани	
Отсутствие противопоказаний к проведению МРТ. Отсутствие патологических изменений в проекции таламуса и субталамического ядра на МРТ головного мозга	
Способность пациента перенести сеанс терапии без седации или с небольшой седацией	
Способность пациента понимать и выполнять двигательные тесты во время процедуры и активировать кнопку для остановки соникации (Stop Sonication)	

Обозначения здесь и в табл. 2: КТ – компьютерная томография.

Таблица 2. Противопоказания к применению МР-ФУЗ в терапии пациентов с эссенциальным тремором и болезнью Паркинсона с преобладанием тремора [11]

Противопоказания	Пояснения и уточнения
Невозможность проведения МРТ	Имплантированные металлические устройства, несовместимые с МРТ (см. ниже); ограничения по массе тела; аллергия на контрастное вещество; выраженная клаустрофобия, которая не может быть преодолена
Наличие имплантатов в головном мозге или на костях черепа	Шунтирующие системы, электроды, пластины, искусственная мозговая оболочка, клипсы
Наличие участков в головном мозге, костях и кожных покровах, которые обладают повышенной ультразвуковой абсорбционной способностью в проекции предполагаемых путей следования ультразвуковых волн	Остаточные изменения в проекции удаленной шунтирующей системы, шрамы на кожной поверхности и т.д.
Наличие других заболеваний со стороны ЦНС	Опухоли головного мозга, аневризмы и т.д.
Наличие в анамнезе в течение предыдущего года определенных заболеваний	Острые нарушения мозгового кровообращения ишемического или геморрагического характера; приступы судорог
Прием определенных лекарственных препаратов	Антикоагулянты в предыдущие 2 нед или препараты, увеличивающие риск кровоизлияний, в течение 1 мес после процедуры
Нестабильные заболевания сердечно-сосудистой системы и выраженная артериальная гипертензия	Нестабильная стенокардия, независимо от приема лекарств; документированный инфаркт миокарда в предыдущие 6 мес; застойная сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка <40%; нестабильная желудочковая аритмия; неконтролируемая предсердная аритмия; тяжелая артериальная гипертензия (диастолическое АД >100 мм рт. ст. на фоне приема лекарств)
Хроническая почечная недостаточность и нахождение на диализном лечении	Тяжелые нарушения функции почек с предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м ² ; нахождение пациента на диализе
Инфекционное заболевание	Острый период, ремиссия хронического заболевания
Наличие в анамнезе определенных патологических состояний	Аномальные кровотечения; кровоизлияния; коагулопатии
Беременность	На любом сроке
Злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами	Прием препаратов, оказывающих воздействие на ЦНС, в предыдущие 6 мес
Введение контрастного вещества в предыдущие 24 ч	Диагностические исследования (МРТ, КТ, УЗИ, рентгенологическое исследование) с использованием контрастного вещества
Критические значения коэффициента плотности черепа	Значение коэффициента $\leq 0,45 (\pm 0,05)$ по данным КТ
Персональные особенности пациента	Пациент не может или не желает переносить требуемое стационарное положение во время лечения (приблизительно 2 ч), не может общаться самостоятельно с персоналом во время терапии

Обозначения: АД – артериальное давление, УЗИ – ультразвуковое исследование.

Таблица 3. Дифференциально-диагностические признаки эссенциального тремора и болезни Паркинсона с преобладанием тремора

Эссенциальный тремор	Тремор при болезни Паркинсона
Тремор – первичный, основной симптом заболевания. Возможны проблемы с походкой (тандемная ходьба) и поддержанием равновесия тела, но эти нарушения обычно выражены в минимальной степени	Симптомы включают брадикинезию, мышечную ригидность, тремор покоя и (в более развернутой стадии) нарушения постурального контроля, застывания, падения, пропульсии и ретропульсии и др.
Высокая частота тремора (8–10 Гц), может уменьшаться по мере прогрессирования заболевания	Низкая частота тремора (4–6 Гц)
Тремор носит постурально-кинетический характер. Может наблюдаться тремор покоя, чаще у более тяжелых пациентов с длительным течением заболевания	Тремор покоя. У части пациентов может наблюдаться постуральный тремор
Почерк крупный и дрожащий	Почерк мелкий, процесс письма становится медленным
Амплитуда кинетического тремора больше амплитуды постурального тремора	Кинетический тремор встречается редко
Семейная история заболевания более чем у 50% пациентов	Семейная история заболевания встречается редко
Обычно в дрожание вовлекаются обе стороны тела (билатеральный тремор), при этом дрожание может быть неодинаковым в идентичных частях тела	Обычно дрожание и другие проявления паркинсонизма возникают с одной стороны тела и только потом переходят на другую сторону
Заболевание может начинаться в любом возрасте (наиболее часто – в среднем)	Заболевание обычно начинается на 6–7-м десятилетии жизни
В дрожание вовлекаются руки, голова и голос, реже – ноги	В дрожание вовлекаются руки, ноги, подбородок и нижняя челюсть, редко – голова и голос

3) минимальный риск инфекционных осложнений;

4) всего 1 сеанс лечения без общей анестезии;

5) быстрое восстановление;

6) отсутствие госпитализации в нейрохирургическое отделение;

7) персонализированное лечение – четкое определение таргетного участка и воздействие только на него.

Показания и противопоказания к проведению терапии с помощью МР-ФУЗ

В настоящее время показания к применению данного метода в неврологии и нейрохирургии – это лечение эссенциального тремора, болезни Паркинсона с преобладанием тремора, невропатической боли [10, 14]. Проводятся клинические исследования по деструктивному воздействию на первичные и

метастатические опухоли головного мозга, а также по таргетной доставке лекарств путем открытия проницаемости гематоэнцефалического барьера, сонотромболизису, лечению психических расстройств, эпилепсии, болезни Альцгеймера [9, 15–17].

Обзор клинических результатов применения МР-ФУЗ у пациентов с медикаментозно-резистентным тремором позволил выделить четкие показания и противопоказания, с разработкой соответствующих клинических рекомендаций для врачей-неврологов, нейрохирургов и других специалистов (табл. 1, 2).

Подготовка пациентов к проведению терапии с помощью МР-ФУЗ

Отбор пациентов должен проводиться междисциплинарной командой, имеющей опыт в терапии тремора, включая врачей,

прошедших специальную подготовку по двигательным нарушениям. На подготовительном этапе необходимо точно установить диагноз и причину развития дрожания. Характерные дифференциально-диагностические признаки двух наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся дрожательным гиперкинезом, представлены в табл. 3.

Пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны понимать, что в настоящее время процедура МР-ФУЗ для лечения тремора проводится сначала на одной (доминирующей) стороне тела, с последующим возможным вмешательством с контралатеральной стороны через 3 мес и более (по мере необходимости). Перед выполнением МР-ФУЗ показано обязательное проведение компьютерной томографии (КТ) костей свода черепа для определения общей плотности костной ткани и выявления участков кальцификации в головном мозге. Результаты КТ, проведенной на подготовительном этапе, загружаются на рабочую станцию для определения толщины и плотности костей с целью проведения расчетов необходимой фазировки ультразвуковой волны и обеспечения точной фокусировки через кости свода черепа. Пациенты с коэффициентом общей плотности костной ткани $\leq 0,45 (\pm 0,05)$ по данным КТ не могут быть допущены к проведению терапии [11].

Результаты ранее проведенных МРТ головного мозга также могут помочь в планировании лечения. Данные МР-нейровизуализации загружаются на рабочую станцию и вместе с результатами КТ используются для идентификации областей, которые следует обходить (например, области кальцификации).

Этапы проведения терапии методом МР-ФУЗ следующие.

1. *Планирование.* Стандартное стереотаксическое планирование с использованием данных МРТ.

2. *Анатомическая верификация.* Подтверждение области воздействия с использованием термометрии в реальном времени.

3. *Физиологическая верификация.* Проверка физиологических реакций пациента во время процедуры для окончательного определения области воздействия. Персонал во время процедуры находится в аппаратной МРТ, где расположен томограф, и после каждой соникации оценивает неврологический статус пациента. Контроль на каждом этапе процедуры означает, что врачи точно знают, на какой именно участок оказывается воздействие, каковы термические эффекты, нужно ли вносить изменения в параметры процедуры и каков будет результат сразу же по окончании сеанса.

4. *Коррекция параметров.* Параметры процедуры можно при необходимости изменять, чтобы гарантировать безопасность и эффективность лечения.

5. *Окончательная терапия* – воздействие на участок головного мозга ультразвуковыми волнами.

6. *Оценка результатов терапии* путем проведения неврологического исследования и МРТ головного мозга.

Экономическая целесообразность использования терапии с помощью МР-ФУЗ

По результатам анализа экономической составляющей была выявлена статистически достоверная эффективность применения технологии МР-ФУЗ в сравнении с DBS ($p < 0,001$) и стереотаксической радиохирургией ($p < 0,001$) [18]. Прогнозируемые затраты на терапию с использованием МР-ФУЗ значительно меньше, чем на процедуру DBS ($p < 0,001$), что достигается за счет отсутствия необходимости госпитализации, использования анестезиологического пособия, отсутствия выраженных осложнений, имплантации устройства и его последующей замены, необходимости повторных визитов для подбора параметров генератора. Именно благодаря экономической целесообразности в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью этот метод стал стандартом лечения во многих странах [5, 19].

Заключение

Фокусированный ультразвук под контролем магнитно-резонансной томографии является эффективным неинвазивным персонализированным методом лечения двигательных нарушений и отвечает всем современным требованиям пациентоориентированного оказания медицинской помощи: проводится быстро, безопасно, без операции, без госпитализации, без необходимости в общем обезболивании.

Пациенты, которые годами испытывали тремор и полностью зависели от ухаживающих за ними лиц для осуществления простых повседневных рутинных действий, после однократной процедуры легко выполняют их и становятся социально адаптированными людьми.

На сегодняшний день по всему миру функционирует более 60 медицинских центров, где оказывается помощь с использованием МР-ФУЗ. В Российской Федерации первый прибор запущен в мае 2020 г. в ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии» Международного медицинского центра им. В.С. Бузаева в Уфе. Следующим шагом по пути расширения применения МР-ФУЗ в неврологии помимо терапии тремора станет оказание помощи пациентам с невропатической болью, депрессией, обсессивно-компульсивными расстройствами, эпилепсией, опухолями головного мозга, гидроцефалией и др. [9, 15–17]. С учетом текущих данных о проводимых в мире исследованиях и разработках можно заключить, что применение МР-ФУЗ в неврологии обладает огромным потенциалом.

Список литературы

1. Campbell A, Glover J, Chiang V, Gerrard J, Yu JB. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiotherapy and Oncology* 2015 Mar;114(3):296–301.
2. Chang W, Jung H, Zadicario E, Rachmilevitch I, Tlusty T, Vitek S, Chang JW. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *Journal of Neurosurgery* 2016 Feb;124(2):411–6.
3. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 4):S2–6.
4. Fishman PS. Thalamotomy for essential tremor: FDA approval brings brain treatment with FUS to the clinic. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2017;5:19.
5. Flora E, Perera C, Cameron A, Maddern G. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Movement Disorders* 2010 Aug;25(11):1550–9.
6. Harary M, Segar D, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral thalamic deep brain stimulation versus focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *World Neurosurgery* 2019 Jun;126:e144–52.
7. Iacopino DG, Gagiardo C, Giugno A, Giammalva GR, Napoli A, Maugeri R, Graziano F, Valentino F, Cosentino G, D'Amelio M, Bartolotta TV, Catalano C, Fierro B, Midiri M, Lagalla R. Preliminary experience with a transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery system integrated with a 1.5-T MRI unit in a series of patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Neurosurgical Focus* 2018 Feb;44(2):E7.
8. Frighetto L, Bizzi J, Annes R, Silva Rdos S, Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. *Surgical Neurology International* 2012;3(Suppl 1):S10–6.
9. Fasano A, Llinas M, Munhoz RP, Hlasny E, Kucharczyk W, Lozano AM. MRI-guided focused ultrasound thalamotomy in non-ET tremor syndromes. *Neurology* 2017 Aug;89(8):771–5.
10. Ghanouni P, Pauly K, Elias W, Henderson J, Sheehan J, Monteith S, Wintermark M. Transcranial MRI-guided focused ultrasound: a review of the technologic and neurologic applications. *American Journal of Roentgenology* 2015 Jul;205(1):150–9.
11. INSIGHTEC. Insightec for neurosurgery. Tirat Carmel (Israel): Insightec, 2017. Available from: <http://www.insightec.com/clinical/neurosurgery> Accessed 2020 Jan 25.
12. Schlesinger I, Sinai A, Zaaroor M. MRI-guided focused ultrasound in Parkinson disease: a review. *Parkinson's Disease* 2017;2017:8124624.
13. Gallay M, Moser D, Rossi F, Magara AE, Strasser M, Bühler R, Kowalski M, Pourtehrani P,

- Dragalina C, Federau C, Jeanmonod D. MRgFUS pallidothalamic tractotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience. *Frontiers in Surgery* 2020;6:76.
14. Health Quality Ontario. Magnetic resonance-guided focused ultrasound neurosurgery for essential tremor: a health technology assessment. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2018 May;18(4):1-141. eCollection 2018.
 15. Alkins R, Huang Y, Pajek D, Hynynen K. Cavitation-based third ventriculostomy using MRI-guided focused ultrasound. *Journal of Neurosurgery* 2013 Dec;119(6):1520-9.
 16. Mainprize T, Huang Y, Alkins R, Chapman M, Perry J, Lipsman N, Bethune A, Sahgal A, Trudeau M, Hynynen K. Initial experience in a pilot study of blood-brain barrier opening for chemo-drug delivery to brain tumors by MR-guided focused ultrasound. *Journal of Therapeutic Ultrasound* 2016;4(Suppl 1):17-8.
 17. Monteith S, Newell D, Vermeulen S, Cobbs C. Clinical trial update: treatment of metastatic brain tumors using MRgFUS. In: *Current and future application of focused ultrasound: 4th International Symposium, abstracts*. Bethesda, MD: 2014: 34.
 18. Botzel K, Tronnier V, Gasser T. The differential diagnosis and treatment of tremor. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014 Mar;111(13):25-36.
 19. Ravikumar V, Parker J, Hornbeck T, Santini VE, Pauly KB, Wintermark M, Ghanouni P, Stein SC, Halpern CH. Cost-effectiveness of focused ultrasound, radiosurgery, and DBS for essential tremor. *Movement Disorders* 2017 Aug;32(8):1165-73.