

Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ

Р.М. Галимова^{1,2}, Д.И. Набиуллина², С.Н. Иллариошкин³, Ш.М. Сафин¹, Ю.А. Сидорова², Г.Н. Ахмадеева^{1,2}, Н.Р. Мухамедеева^{1,2}, Н.Ш. Загидуллин¹, О.В. Качемаева^{1,2}, Д.К. Крехотин², И.В. Бузаев^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия;

²ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», Международный медицинский центр имени В.С. Бузаева, Уфа, Россия;

³ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Введение. Лечение фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (МР-ФУЗ) — новая неинвазивная технология хирургического лечения экстрапиримидных двигательных нарушений. В статье представлен первый в России опыт применения МР-ФУЗ в лечении пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ).

Материалы и методы. Пациентам ($n = 26$; 17 мужчин и 9 женщин) в возрасте 21–82 года (медиана 46,0 лет) с тяжёлым рефрактерным ЭТ проведена МР-ФУЗ-таламотомия («ExAblate 4000», «Insightec»). У 22 пациентов пролечена одна сторона (левый таламус — у 18, правый — у 6), у 2 — две стороны за одну операцию, у 2 пациентов — две стороны поэтапно. Тремор оценивали по шкале CRST (Clinical rating scale for tremor). 5 мая 2020 года из-за невозможности приезда зарубежных клинических специалистов в условиях пандемии COVID-19 впервые в мире проведено телемедицинское внедрение МР-ФУЗ.

Результаты. Удовлетворительный результат достигнут у 25 (96%) из 26 пациентов. Процент улучшения CRST на стороне операции — 64,7%, на контрольной — 10,2%, по полной шкале — 37,5%. Интраоперационные побочные эффекты: головная боль при соникации (42,3%), головокружение (15,4%), тошнота (11,5%), рвота (7,7%), онемение (3,8%), атаксия (3,8%), патологическая реакция на холод (3,8%). Симптомы исчезли сразу после операции. У 5 пациентов отмечена неустойчивость походки, которая полностью прошла через 2 нед. Медиана времени послеоперационного наблюдения — 109 [53; 231] дней, максимально — 625 дней. За время наблюдения рецидивов (при полном исчезновении гиперкинеза) или усиления тремора (при его уменьшении после операции) не отмечено.

Заключение. Эффективность МР-ФУЗ при ЭТ составила 96% без отдалённых осложнений. Как двусторонняя одномоментная, так и этапная МР-ФУЗ-таламотомия возможны, но их эффективность и безопасность следует оценивать в рандомизированном исследовании. Успешное внедрение МР-ФУЗ-технологии впервые в мире осуществлено с помощью телемедицины.

Ключевые слова: фокусированный ультразвук под контролем МРТ; стереотаксическая функциональная нейрохирургия; VIM-таламотомия; эссенциальный тремор; телемедицина

Благодарность. Авторы благодарны специалистам Научного центра неврологии, Национального общества исследований двигательных расстройств и болезни Паркинсона и Башкирского государственного медицинского университета за академическую поддержку.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 450059, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 17/4. ФГБНУ «Научный центр неврологии».
E-mail: igor@buzayev.com. Бузаев И.В.

Для цитирования: Галимова Р.М., Набиуллина Д.И., Иллариошкин С.Н., Сафин Ш.М., Сидорова Ю.А., Ахмадеева Г.Н., Мухамедеева Н.Р., Загидуллин Н.Ш., Качемаева О.В., Крехотин Д.К., Бузаев И.В. Первый в России опыт лечения пациентов с эссенциальным тремором методом фокусированного ультразвука под контролем МРТ. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(2): 5–14.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.1>

Поступила 24.03.2022 / Одобрена после рецензирования 08.04.2022 / Принята в печать 15.04.2022

First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia

Rezida M. Galimova^{1,2}, Dinara I. Nabiullina², Sergey N. Illarioshkin³, Shamil M. Safin¹, Yulia A. Sidorova², Gulnara N. Akhmadeeva^{1,2}, Nailya R. Mukhamadeeva^{1,2}, Naufal Sh. Zagidullin¹, Olga V. Kachemaeva^{1,2}, Dmitriy K. Krekotin², Igor V. Buzaev^{1,2}

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia;

³Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Treatment with MRI-guided focused ultrasound (MRgFUS) is a new, non-invasive surgical technique for treating extrapyramidal movement disorders. This article presents the first use of MRgFUS in Russia for treating patients with essential tremor (ET).

Materials and methods. Patients ($n = 26$; 17 men and 9 women) aged 21–82 years (median age 46.0 years) and with severe and refractory ET, underwent MRgFUS thalamotomy (ExAblate 4000, Insightec). One side was treated in 22 patients (left thalamus in 18 and right thalamus in 6), both sides were treated concurrently in two patients, and both sides were treated consecutively in two patients. Tremor was assessed using the Clinical Rating Scale for Tremor (CRST). Because international clinical specialists could not visit Russia due to the COVID-19 pandemic, MRgFUS was performed via telehealth on May 5, 2020, in a world first.

Results. A satisfactory result was achieved in 25 (96%) out of 26 patients. CRST scores improved by 64.7% on the side of the operation, by 10.2% on the control side, and by 37.5% overall. Intraoperative side effects included headache during sonication (42.3%), vertigo (15.4%), nausea (11.5%), vomiting (7.7%), numbness (3.8%), ataxia (3.8%), and pathological response to cold exposure (3.8%). The symptoms resolved immediately after surgery. Unstable gait was noted in five patients, which completely resolved two weeks after surgery. Median postoperative follow-up duration was 109 days [53; 231], with a maximum of 625 days. No relapses (if the hyperkinesia had completely disappeared) or increased tremor (if reduced after surgery) were observed.

Conclusion. The efficacy of MRgFUS for ET was 96%, with no long-term complications. Both bilateral concurrent and bilateral consecutive MRgFUS thalamotomy is possible, but its efficacy and safety should be assessed in a randomized study. In a world first, MRgFUS was successfully implemented using telehealth.

Keywords: MRI-guided focused ultrasound; stereotactic functional neurosurgery; VIM thalamotomy; essential tremor; telehealth

Acknowledgements. The authors would like to thank the specialists of the Research Centre of Neurology, the National Society of Research in Motor Disorders and Parkinson Disease, and the Bashkir State Medical University for their support.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 450059, Ufa, Richard Zorge str., 17/4. E-mail: igor@buzaev.com. Buzaev I.V.

For citation: Galimova R.M., Nabiullina D.I., Illarioshkin S.N., Safin Sh.M., Sidorova Yu.A., Akhmadeeva G.N., Mukhamadeeva N.R., Zagidullin N.Sh., Kachemaeva O.V., Krekotin D.K., Buzaev I.V. [First use of MRI-guided focused ultrasound to treat patients with essential tremor in Russia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(2): 5–14. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.2.1>

Received 24.03.2022 / Approved after peer review 08.04.2022 / Accepted 15.04.2022

Введение

Эссенциальный тремор (ЭТ) является наиболее распространённым неврологическим расстройством и наиболее частым экстрапирамидным двигательным синдромом, встречающимся в мире у 5% населения [1, 2]. В этиологии ЭТ большая роль отводится взаимодействию генетических и средовых факторов [3]. Семейный анамнез установлен у 30–70% пациентов, и эта доля достигает 80% среди лиц, у кого заболевание начинается в возрасте до 40 лет [1, 4]. ЭТ проявляется постуральным (постурально-кинети́ческим) дрожательным гиперкинезом, который чаще всего поражает кисти, предплечья и может быть асимметричным. В настоящее время ЭТ рассматривается как чрезвычайно гетерогенное расстройство, которое в большом числе случаев может быть ассоциировано с другими неврологическими заболеваниями. В связи с этим при обследовании таких пациентов необходим тщательный дифференциально-диагностический поиск [5, 6].

Приоритет «первого выбора» при ЭТ — медикаментозное лечение. Чаще всего используются такие препараты, как пропранолол и примидон, которые (изолированно или в комбинации) могут уменьшать амплитуду ЭТ примерно на 50% [1, 7, 8]. Однако значительная часть пациентов (до 25–55%) медикаментозно резистентны или имеют побочные эффекты [9]. В таком случае нейрохирургическое стереотаксическое вмешательство может быть единственным вариантом для уменьшения тяжести симптомов и улучшения качества жизни пациентов.

Функциональная хирургия ЭТ включает таламотомию с помощью различных методик и глубинную стимуляцию мозга. В качестве мишени используется вентральное промежуточное ядро (ventral intermediate, VIM) таламуса. Стимуляция VIM-ядра улучшает качество жизни пациентов с ЭТ и значительно уменьшает функциональную инвалидизацию [10], но встречаются серьёзные осложнения: дислокация электродов, дисфункция оборудования, а также

(как и для любой открытой нейрохирургической операции) инфицирование, внутричерепные кровоизлияния, кровотечения и судороги [11]. Кроме этого, применяются радиочастотная термоабляция VIM-ядра таламуса и радиохирургия с использованием гамма-ножа [12]. При радиочастотной термоабляции возможны хирургические осложнения, связанные с инвазивностью (введение электрода в точку цели). Гамма-нож представляет собой неинвазивный радиохирургический метод и может быть применен у пациентов с высоким риском развития интраоперационных осложнений. Однако и радиохирургическая таламотомия не лишена недостатков, основным из которых является отсроченный (в течение 6–8 мес после операции) терапевтический эффект. Более того, точка воздействия гамма-ножа определяется не функционально (с помощью неврологических проб во время операции), а анатомически (по предположительному расположению ядра, которое рассчитывают геометрически), поэтому у ряда пациентов с нетипичной функциональной анатомией это приводит к неэффективности процедуры или неврологическим осложнениям.

Метод лечения фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (МР-ФУЗ) — это революционная альтернатива вышеизложенным хирургическим вмешательствам для лечения двигательных нарушений. Основой метода являются два физических явления: термический эффект фокусированных волн ультразвука в ткани и ядерный магнитный резонанс, позволяющий проводить визуализацию с функцией термометрии в реальном времени [13]. С помощью нейрохирургической системы «Insightec Exablate», содержащей 1024 пьезоэлемента с частотой 650 кГц, выполняется контролируемое неинвазивное термическое воздействие на ткани с высочайшей точностью (погрешность 0,50–0,75 мм) без использования ионизирующего излучения, разрезов, необходимости наркоза¹.

Аппарат был представлен в 2001 г., а результаты лечения первых 10 пациентов в мире с экстрапирамидной патологией были опубликованы в 2009 г. [14]. Несмотря на молодость этого уникального метода, он уже давно не является «экспериментальным» и признан во всём мире; так, МР-ФУЗ одобрен в 2016 г. в США², Европе и Израиле [15], в 2017 г. — в России³.

С учётом высокой социальной значимости двигательных расстройств дальнейшее внедрение этого неинвазивного, предсказуемого, контролируемого и точного метода функциональной нейрохирургии, совершенствование техники выполнения процедуры является весьма актуальным для России и других стран. В России первый центр нейрохирургии МР-ФУЗ был открыт 5 мая 2020 г. в Уфе⁴. Эта работа проводится под научно-методическим руководством и в тесном сотрудничестве с Научным центром неврологии и Национальным обществом по изучению болезни Паркин-

сона и расстройств движений. В настоящем исследовании мы представляем опыт первых 26 операций при ЭТ с использованием технологии МР-ФУЗ.

Материалы и методы

Пациенты

Таламотомия с использованием системы МР-ФУЗ («ExAblate 4000», «Insightec») проведена 26 пациентам (17 мужчин и 9 женщин) с тяжёлым рефрактерным ЭТ.

Критерии включения:

- диагноз ЭТ, установленный в соответствии с общепринятыми международными рекомендациями [1, 5, 9];
- недостаточный контроль выраженности ЭТ при использовании стандартных препаратов (пропранолол, примидон, клоназепам, топирамат и др.) [7, 8] или невозможность их использования в рекомендуемых дозах;
- отсутствие противопоказаний к проведению МР-ФУЗ (значительного снижения когнитивных функций, приёма антикоагулянтов или дезагрегантов, опухолей и сосудистых мальформаций головного мозга);
- отсутствие противопоказаний к МРТ (клаустрофобии, установленного электрокардиостимулятора и т.д.).

В большинстве случаев (22 больных из 26) проведено одностороннее вмешательство: только левый таламус с воздействием на симптомы со стороны правой половины тела — 16 пациентов; только правый таламус, левая половина тела — 6 пациентов. В литературе описана возможность лечения ЭТ с обеих сторон поэтапно, с интервалом 6–9 мес [16]. В нашем исследовании таким образом были пролечены 2 больных. Кроме того, 2 пациентам с ЭТ операция проведена с обеих сторон сразу за одну процедуру.

Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1. Медиана возраста оперированных больных составила 46,0 [34,50; 64,5] лет (разброс 21–82 года); мужчины



Рис. 1. Диаграмма плотности распределения пациентов по полу и возрасту.

Fig. 1. Density plot for patient gender and age.

¹ INSIGHTEC. Insightec for neurosurgery. Tirat Carmel (Israel): Insightec, 2017.

URL: <http://www.insightec.com/clinical/neurosurgery> (дата обращения 25.01.2020).

² FDA approves first MRI-guided focused ultrasound device to treat essential tremor 2016.

URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-mri-guided-focused-ultrasound-device-treat-essential-tremor> (дата обращения 02.08.2021).

³ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 13.02.2017 № РЗН 2017/5378.

⁴ Государственный интернет-канал «Россия» Впервые в России: в Уфе с помощью ультразвука начали лечить тремор. 20.05.2020. URL: <https://gtrk.tv/novosti/178607-vperve-rossii-ufe-pomoshty-ultrazvuka-nachali-lechit-tremor>; Терапия будущего: без боли, без крови, без наркоза. Вечерняя Уфа. 2020; 34. URL: <http://vechufa.ru/medicine/16958-terapiya-buduschego-bez-boli-bez-krovi-bez-narkoza>

и женщины по этому показателю статистически значимо не различались ($p = 0,94$, тест Вилкоксона). Длительность ЭТ у пациентов составила от 3 до 58 лет (медиана — 26 [18,50; 34,75] лет).

Телемедицинское внедрение процедуры

Политика компании «Insightec» и общие соображения требуют участия опытных клинических специалистов на первых операциях, т.е. на этапе обучения. Однако в связи с невозможностью приезда зарубежных коллег на открытие операционной в условиях пандемии COVID-19 впервые в мире 5 мая 2020 г. было осуществлено телемедицинское внедрение технологии МР-ФУЗ. Для этого в Клинике интеллектуальной нейрохирургии в Уфе на первых процедурах, выполненных командой врачей во главе с нейрохирургом Р.М. Галимовой, было обеспечено виртуальное присутствие прокторов «Insightec» — Р. Wregg (Великобритания), Т. Case (Испания), Д. Молчанов (Россия), а также кураторов проекта — президента Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений члена-корреспондента РАН С.Н. Иллариошкина и главного внештатного нейрохирурга Министерства здравоохранения Республики Башкортостан Ш.М. Сафина.

Девять первых операций проведены с прокторской поддержкой, 17 последующих — самостоятельно. На рис. 2 представлена корреляция опыта и эффекта операции — кривая обучения. Выявлена слабая связь с $R = 0,45$ ($p = 0,02$) между эффектом операции по шкале CRST (Clinical rating scale for tremor) и клиническим опытом; с ростом опыта результаты имеют тенденцию улучшаться.

Визуализация перед планированием

Всем пациентам перед процедурой выполняли МРТ и КТ по единому протоколу.

МРТ-исследования проводились с использованием системы 1,5 Т («Optima MR450», «GE») и включали сканирование в режиме T2-взвешенное быстрое спиновое эхо с высоким разрешением в сагиттальной, аксиальной и ко-

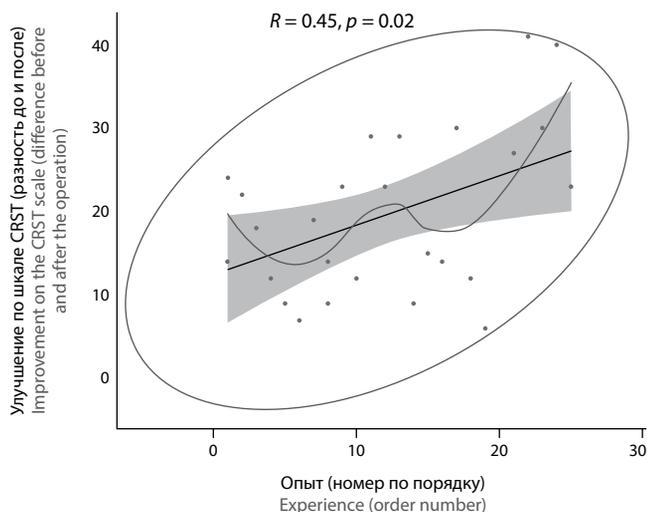


Рис. 2. Диаграмма рассеяния: корреляция опыта и эффекта операции.

Fig. 2. Scatter plot for correlation between experience and operation effect.

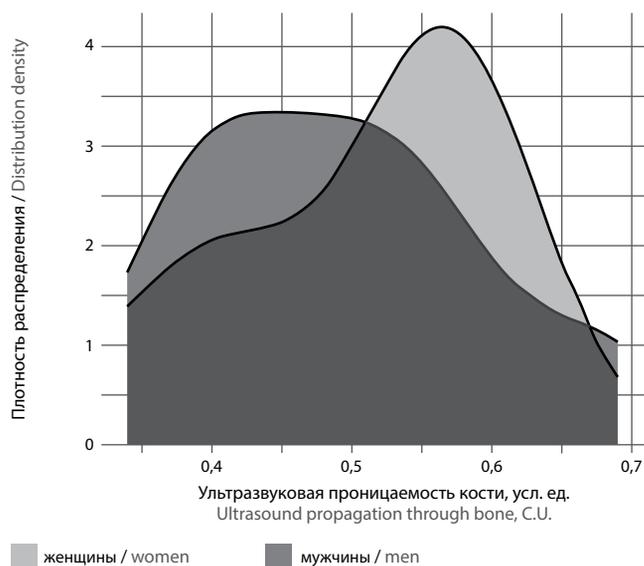


Рис. 3. Диаграмма распределения плотности костей черепа.

Fig. 3. Distribution diagram of skull bone density.

ронарной плоскостях, а также рутинные последовательности для оценки структур головного мозга. Для планирования операции использовали T1 быстрое градиентное эхо с очищением (FSPGR) с толщиной среза 1,2 мм.

Для определения плотности костей черепа [20] всем пациентам проведена КТ головы (последовательные срезы 1 мм, 350 мАс и FOV 254 мм) без наклона. КТ проводилась в разных учреждениях на аппаратах фирм «GE», «Siemens» и «Toshiba». Распределение плотности костей черепа (skull score) представлено на рис. 3, где большему значению плотности соответствует лучшая проницаемость для ультразвука. Коэффициент 0,35 расценивался как пороговый для принятия решения о выполнимости данного вида лечения.

Планирование процедуры

Объединение МРТ-изображений и предоперационной компьютерной томографии было выполнено на консоли «ExAblate 4000 Neuro». Кальцификации, воздухосодержащие структуры (такие как лобные пазухи), складки мембраны шлема, каверномы вручную отмечали на консоли планирования — как зоны не для прохождения ультразвуковых лучей. Планирование проводилось на аксиальной плоскости МРТ, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры (линия АС-РС), для определения дорсовентральной нулевой плоскости.

Подготовка к операции

Перед каждым пациентом аппарат МР-ФУЗ проходил калибровку на специальном фантоме (DQA) (рис. 4). В день лечения голову пациента полностью брили, не оставляя щетины, чтобы пузырьки воздуха не мешали проникновению ультразвука. Наносили крем EMLA за 30 мин до лечебной процедуры. Под местной анестезией, содержащей смесь 2% лидокаина, фиксировали винтами к черепу стереотаксическую раму для удержания головы относительно МР-ФУЗ-стола. Затем на голову надевали



Рис. 4. Рентгенлаборант подготавливает DQA-фантом.

Fig. 4. Ultrasound technician prepares the DQA Phantom.



Рис. 5. Хирургическая бригада фиксирует голову пациента.

Fig. 5. Surgical team secures the patient's head.

эластичную силиконовую мембрану. Голову пациента с мембраной прикрепляли к шлему сфокусированного ультразвука с 1024 пьезоэлектрическими генераторами ультразвука (рис. 5). Пространство между шлемом и мембраной заполнялось дегазированной циркулирующей холодной водой. После позиционирования пациента в МРТ-сканере было выполнено T2-взвешенное МРТ-сканирование в сагиттальной, аксиальной и коронарной плоскостях для планирования в реальном времени, а также для сравнения с предоперационным планированием. После этого фокус преобразователя механически настраивался на расстояние не более 0,5 мм от цели в плоскостях x , y и z . Пациент держал кнопку экстренной остановки, бодрствовал и общался с медицинским персоналом на протяжении всей процедуры. Для профилактики тромбоэмболии лёгочной артерии пациентам надевали эластичные чулки.

Операция МР-ФУЗ

Воздействие ультразвуком выполняли с использованием 1,5 Т МРТ и системы МР-ФУЗ «ExAblate Neuro». Операция проводилась в условиях дневного стационара, и все пациенты были выписаны вечером в день операции после контрольного МРТ с повторным осмотром и перевязкой на следующий день.

Операционную процедуру проводили в 3 этапа.

Первый этап включал ультразвуковое воздействие при очень низкой энергии для подтверждения того, что аппарат фокусируется именно в заданную цель в 3 плоскостях. При необходимости фокус ультразвука корректировался. Температура воздействия на этой стадии обычно достигала 41–46°C.

Второй этап включал воздействие ультразвуком при постепенном увеличении энергии для достижения временного эффекта на точку воздействия и подтверждения отсутствия побочных эффектов. Цель постоянно проверялась на предмет точности в соответствии с запланированными координатами, а также клиническим и неврологическим обследованием пациента, включая оценку ЭТ путём рисования спирали, письма, удерживания чашки и других стандартных предоперационных маневров для объективизации ЭТ. Одной пациентке, связанной профессионально со стрельбой из пистолета, был сделан муляж пистолета с лазерной указкой для проведения тестов. Если при неврологическом осмотре улучшения не наблюдалось или появлялись побочные эффекты, которые на этой стадии всегда носят обратимый характер, фокус обработки ультразвуком, с учётом гомункулуса Пенфилда, перемещали до тех пор, пока не добивались уменьшения ЭТ. Температура в точке воздействия на этой стадии достигала 46–50°C.

Третий этап — этап собственно абляции; он включал постепенное увеличение общей энергии либо за счёт увеличения интенсивности ультразвука, либо за счёт увеличения продолжительности воздействия ультразвуком. Воздействие ультразвуком прекращали при достижении адекватного контроля ЭТ и температуры (не выше 60°C).

Сразу после завершения лечения и удаления стереотаксической рамки выполняли МРТ в режимах T2, SWAN и диффузионно-взвешенных изображений, чтобы убедиться в формировании очага и исключить визуализируемые осложнения.

Оценка результатов лечения

Для оценки эффекта операции использовали шкалу тремора CRST, которая была разработана S. Fahn и сотр. в 1988 г., модифицирована в 1993 г. и заслужила всеобщее признание [17–19]. Шкала состоит из 3 частей. Часть А количественно определяет ЭТ в покое (R) и при движении: постуральный (P) или кинетический (K). ЭТ оценивается для следующих участков тела: лицо (R), язык (R/P), голос (K), голова (R/P), туловище (R/P), правая и левая верхние конечности (R/P/K), правая и левая нижние конечности (R/P/K). Часть В оценивает кинетический ЭТ верхних конечностей во время письма (только ведущая рука), 3 заданий по рисованию и переливанию воды (обеими руками). Часть С оценивает функциональную инвалидность и включает в себя речь, приём пищи, питьё, гигиену, одевание, письмо и работу. Каждый пункт оценивается по шкале от 0 до 4. Максимально возможные баллы первой версии CRST составляют 80, 36 и 28 для частей А, В и С соответственно; таким образом, максимально возможный общий балл составляет 144. В 1993 г. была опубликована пересмотренная версия CRST, в которую были добавлены два пункта в часть А (постуральный и ортостатический ЭТ лица) и один — в часть С (социальная активность) [17].

Результаты лечения оценивали как по суммарной шкале CRST, так и (для конечностей) по фрагментам CRST отдельно справа и слева. Оценку проводили до операции, во время операции после каждой процедуры соникации, непосредственно после операции, и далее пациент наблюдался в течение года. Плотность черепа измеряли по показателю Scull Score [20] (см. далее), опыт оценивали по порядковому номеру операции.

Для анализа данных использовался язык R версии 4.1.1. Проводили тест нормальности по Шапиро–Уилку, для сравнения групп в связи с небольшой выборкой использовали непараметрический тест Вилкоксона, для оценки эффекта до и после операции — тест Вилкоксона для парных данных. Для анализа линейных зависимостей проводили корреляционный тест с определением коэффициента корреляции R .

Результаты

С 5 мая 2020 г. по 19 марта 2022 г. прооперированы 26 пациентов с ЭТ. Одна пациентка (3,8%) не дала ответ на пробные 15 соникаций; в типичном расположении VIM-ядра точка не найдена, и пациентка была выписана без результата. У остальных 25 больных эффект расценен как удовлетворительный (снижение ЭТ на 30% и более с оперируемой стороны). Только на левом таламусе операция проведена 16 пациентам, только на правом — 6. С двух сторон операция проведена 4 больным (в том числе у 2 пациентов — одновременно, у 2 — двухэтапно).

Длительность ЭТ у пациентов не коррелировала с его тяжестью при оценке по шкале CRST ($R = 0,2; p = 0,3$). Медиана плотности костной ткани составила 0,52 [0,41; 0,57] с разбросом от 0,34 до 0,69, причём менее плотные кости черепа имели тенденцию увеличивать время операции (рис. 6).

Среди интраоперационных побочных эффектов у одного пациента отмечена патологическая реакция на заполняющую шлем холодную воду с ознобом и кратковременной остановкой дыхания; головная боль отмечена у 11 пациентов, головокружение — у 4, тошнота — у 3, рвота — у 2, онемение — у 1, атаксия — у 1. Указанные симптомы были кратковременными и прошли сразу при переводе пациента в палату. У 5 пациентов после операции отмечена неустойчивость походки, которая полностью прошла через 2 нед, что согласуется с данными E. Cacho Asenjo и соавт. [21].

При корреляционном анализе опыта и длительности операции ($R = -0,078; p = 0,71$), а также опыта и количества соникаций ($R = -0,3; p > 0,05$) значимой связи между сопоставляемыми показателями не выявлено. Медиана длительности операции от первой до последней соникации составила 115,07 [81,02; 132,28] мин, наиболее быстрая операция заняла 30,7 мин, наиболее длительная — 189,1 мин.

В таблице представлены непосредственные результаты лечения (сразу после операции), оценённые по шкале CRST.

Для оценки результатов лечения нами проведён парный тест Вилкоксона (показатели тяжести ЭТ до и после операции по шкале CRST — рис. 7, 8), при этом получены статистически значимые различия, свидетельствующие о достигнутом достоверном улучшении. Общее снижение тяжести ЭТ составило 37,51% ($V = 351; p < 0,001$), причём

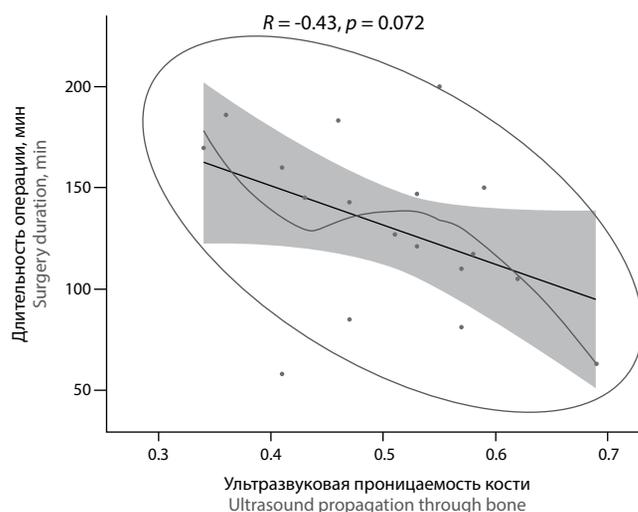


Рис. 6. Зависимость длительность операции от плотности кости.

Fig. 6. Correlation between surgery duration and bone density.

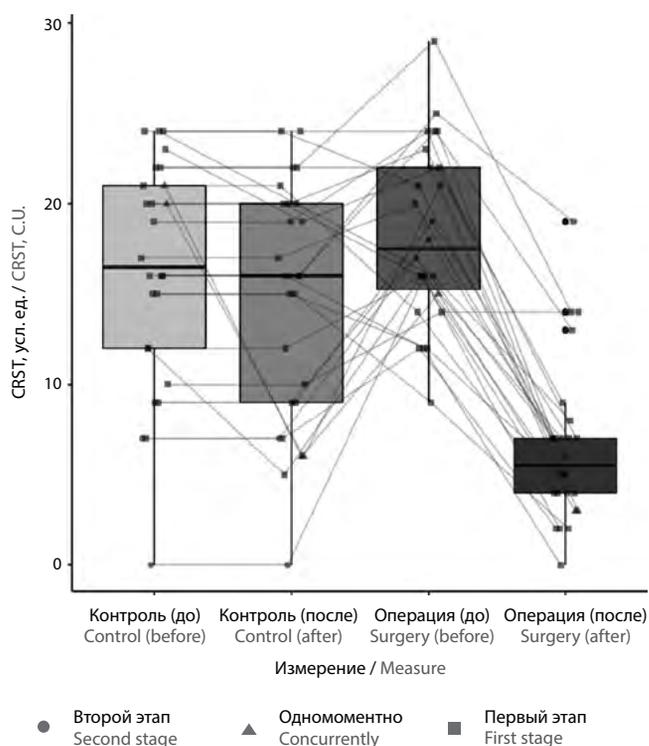


Рис. 7. Показатели шкалы тремора CRST до и после операции (по сторонам).

Fig. 7. CRST scores before and after surgery (for each side).

на стороне операции этот показатель — 64,73% ($V = 325; p < 0,001$), а на контрольной стороне различия в степени тяжести ЭТ до и после операции оказались статистически не значимыми ($V = 15; p > 0,05$).

После проведения операции врачи клиники продолжали регулярно наблюдать всех пациентов, медиана времени наблюдения в настоящий момент составляет 109 [53; 231] дней, максимально — 625 дней. За время наблюдения ни

Непосредственные результаты операций МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ

Immediate MRigFUS results in patients with ET

Значение Value	Среднее Average	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Стандартная ошибка Standard error
CRST до (сторона операции) CRST before (surgery side)	18,48	9,00	29,00	0,94
CRST после (сторона операции) CRST after (surgery side)	6,52	0,00	19,00	0,83
CRST до (контрольная сторона) CRST before (control side)	16,04	0,00	24,00	1,21
CRST после (контрольная сторона) CRST after (control side)	14,41	0,00	24,00	1,27
Разница CRST (сторона операции) Difference in CRST (surgery side)	11,96	0,00	20,00	0,83
Разница CRST (контрольная сторона) Difference in CRST (control side)	1,63	0,00	15,00	0,78
CRST до (суммарно для 2 сторон) CRST before (total for both sides)	52,33	26,00	87,00	2,68
CRST после (суммарно для 2 сторон) CRST after (total for both sides)	32,70	17,00	57,00	2,24
Процент улучшения на стороне операции Improvement percentage on the surgery side	64,73%	–	–	–
Процент улучшения на контрольной стороне Improvement percentage on the control side	10,16%	–	–	–
Процент улучшения общий Improvement percentage, total	37,51%	–	–	–

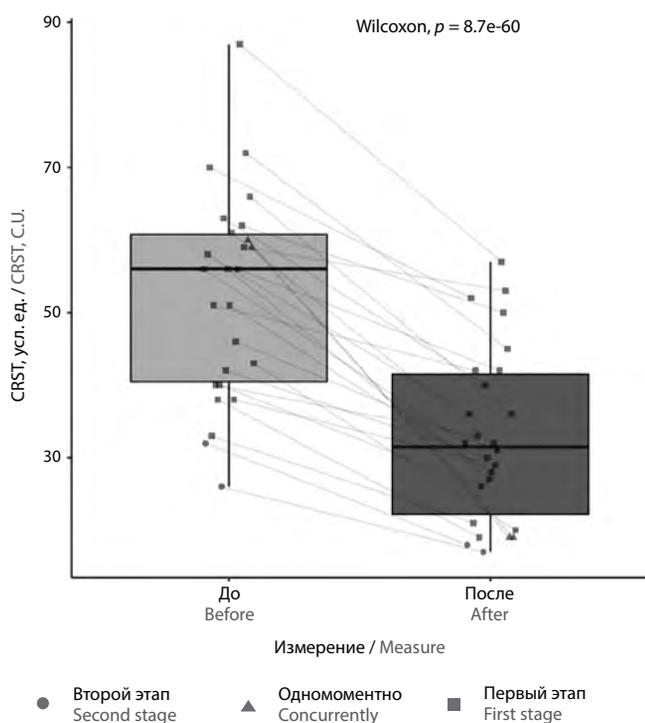


Рис. 8. Суммарные (для двух сторон) показатели шкалы тремора CRST до и после операции.

Fig. 8. CRST total (for both sides) scores before and after surgery.

у одного из 25 пациентов не отмечено возврата (при полном исчезновении гиперкинеза) либо усиления ЭТ (при его уменьшении после операции).

Обсуждение

В настоящем исследовании представлены первые в России результаты лечения 26 пациентов с ЭТ методом МР-ФУЗ. У 25 пациентов значительно снизилась степень ЭТ, а наблюдавшиеся побочные эффекты были лёгкими и временными. У 1 пациентки результат не получен, что, вероятно, связано с другим генезом дрожательного гиперкинеза (выше указывалось на сложности дифференцирования ЭТ с многочисленными экстрапирамидными двигательными синдромами-фенокопиями). Эффект лечения был стабильным на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения.

В настоящее время лечением выбора при резистентных к лекарствам вариантах инвалидирующего ЭТ признаётся стимуляция VIM-ядра таламуса. Тем не менее наши результаты применения МР-ФУЗ у пациентов с ЭТ сопоставимы с описанными при односторонней электростимуляции VIM-ядра. Общий эффект электростимуляции VIM-ядра при ЭТ заключается в уменьшении ЭТ приблизительно у 90% при периоде наблюдения 1–2 года [22], тогда как в нашей когорте больных использование МР-ФУЗ привело к уменьшению ЭТ сразу после процедуры у 96,1% пациентов. Одно из основных различий между лечением МР-ФУЗ и глубокой стимуляцией мозга заключается в профиле нежелательных побочных явлений

и последствий: если у наших пациентов даже после двусторонних вмешательств имели место лишь лёгкие преходящие проявления, то частота осложненной глубинной стимуляции мозга, согласно анализу базы данных более чем 600 пациентов с ЭТ, составила 7,1% [23].

Ещё один известный метод — инвазивная радиочастотная таламотомия — имеет сопоставимую с МР-ФУЗ и глубинной стимуляцией мозга эффективность (купирование ЭТ до 90%) [24]. Различие между этой процедурой и МР-ФУЗ также заключается в профиле нежелательных явлений. В отличие от ультразвуковой абляции, после инвазивной радиочастотной абляции описаны серьёзные осложнения: внутримозговое или экстрацеребральное кровоизлияние, судороги, инфекция, напряжённая пневмоцефалия, прямое повреждение вещества мозга от проведения электрода [23].

Сообщается, что таламотомия с помощью гамма-ножа также обеспечивает уменьшение ЭТ примерно на 90% [25], но, в отличие от других вышеупомянутых процедур, при которых уменьшение ЭТ отмечается сразу или через короткое время после процедуры, при радиохирургической таламотомии имеет место длительный латентный период между операцией и началом купирования ЭТ (обычно от нескольких месяцев до 1 года после облучения). Это неудобно для пациента и его родственников, а также крайне затрудняет оценку эффективности проведённого вмешательства, общего прогноза, определение тактики дальнейшего лечения и т.д. Наиболее частые побочные эффекты после радиохирургической таламотомии гамма-ножом включают двигательные осложнения (от лёгкой преходящей слабости до постоянного гемипареза), дисфагию и даже летальный исход [25]. При этом у 4% пациентов наблюдались временные неблагоприятные эффекты, характерные для лучевой болезни [24].

В литературе не описано случаев патологической реакции пациента на контакт головы с охлаждающим контуром, наполненным холодной водой. Переносчиком ультразвуковых волн от передатчиков к мозгу является вода, голова пациента выше мембраны погружена в неё. Воду охлаждают до 15–18 °С, что преследует две цели. Во-первых, с более низкой температурой растворимость газов в воде снижается, что уменьшает количество микропузырьков, которые мешают проведению ультразвука, во-вторых, такой контакт необходим при проведении МР-ФУЗ для охлаждения вещества мозга. Нами приведено первое наблюдение пациента, который при укладывании на стол и заполнении системы холодной водой почувствовал озноб и нарушение дыхания с падением артериального давления. Указанные побочные эффекты после снятия пациента со стола были быстро устранены с помощью симптоматической терапии. Далее нами была проведена специальная подготовка: консультация аллерголога (тесты на холодовую аллергию отрицательные), психотерапия по поводу панических атак. После такой подготовки процедуру МР-ФУЗ удалось выполнить, однако через 1,5 ч операции симптомы повторились, что вынудило снять пациента со стола с удовлетворительным эффектом, но ЭТ был устранен не полностью.

Существуют единичные публикации об ограниченном опыте поэтапной двусторонней МР-ФУЗ таламотомии [26]. Недавние исследования (BEST FUS Phase 2 Trial) позволяют заключить, что такая операция может быть выполнена и имеет разумный профиль безопасности, сходный с таковым при односторонней таламотомии, она уменьшает ЭТ и улучшает качество жизни пациентов с ЭТ [27]. Беспокойство по поводу двустороннего вмешательства в основном связано с высокой частотой ухудшения речи и равновесия, наблюдаемой при традиционной двусторонней хирургической таламотомии чаще при болезни Паркинсона (например, при радиочастотной термоабляции) [28]. В доступной литературе мы не нашли публикаций о проведении одномоментной двусторонней таламотомии с помощью МР-ФУЗ. Между тем метод МР-ФУЗ, по-видимому, предоставляет такую возможность, поскольку он гораздо более точен в воздействии на очаг и не повреждает мозг по пути проведения инструментов к месту хирургии. В нашем исследовании двоим пациентам была проведена двусторонняя одномоментная таламотомия без осложнений. Можно сделать вывод, что при правильном отборе пациентов и точно выверенном очаге воздействия такая одномоментная двусторонняя абляция осуществима, но для оценки эффективности и безопасности её в широкой клинической практике необходимо рандомизированное исследование двусторонней одномоментной и этапной МР-ФУЗ таламотомии.

МР-ФУЗ — новый неинвазивный метод лечения ЭТ. МРТ-термометрия в режиме реального времени, использующаяся для мониторинга, позволяет проводить пробные обратимые воздействия перед лечебной соникацией. Для проведения МР-ФУЗ нет необходимости в общей анестезии или стерильной операционной. По нашему опыту, такая операция эффективно устраняет ЭТ у 96% пациентов, что соответствует результатам применения известных инвазивных хирургических методов. Кроме того, операции с применением МР-ФУЗ не сопровождаются серьёзными побочными эффектами и могут проводиться в условиях дневного стационара. Уникальной для этой технологии является возможность точно нацеливаться на различные области таламуса в соответствии с соматотопическим расположением, что позволяет моделировать абляцию с немедленным облегчением ЭТ в разных областях тела во время одной процедуры. При таком воздействии нет риска инфекции, кровотечения, поломки устройств.

Заключение

Нами представлен первый в мире опыт внедрения технологии МР-ФУЗ с помощью телемедицины. Телемедицинский подход позволяет эффективно и безопасно внедрить новую сложную нейрохирургическую операцию без непосредственного приезда соответствующих клинических специалистов, путём создания виртуального присутствия прокторов в операционной с помощью интеграции оборудования и установки видекамер и микрофонов. Уникальный российский опыт в этой области может быть весьма полезен и для других клинических специальностей.

Список источников / References

- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.; 2011. 354 с. [Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A. [Trembling hyperkinesia: a guide for physicians]. Moscow; 2011. 354 p.]
- Говорова Т.Г., Попова Т.Е. Эпидемиология эссенциального тремора в мире. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018; (1): 141–151. Govorova T.G., Popova T.E. Epidemiology of essential tremor in the world. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik*. 2018; (1): 141–151. DOI: 10.52485/19986173_2018_1_141
- Dogu O., Sevim S., Camdeviren H. et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology*. 2003; 61(12): 1804–1806. DOI: 10.1212/01.WNL.0000099075.19951.8c
- Jankovic J., Madisetty J., Dat Vuong K. Essential tremor among children. *Pediatrics*. 2004; 114(5): 1203–1205. DOI: 10.1542/peds.2004-0031
- Soto M.C.S., Fasano A. Essential tremor: New advances. *Clin. Parkinsonism Relat. Disord*. 2020; 3: 100031. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.100031
- Elble R.J. Do we belittle essential tremor by calling it a syndrome rather than a disease? No. *Front. Neurol*. 2020; 11: 586606. DOI: 10.3389/fneur.2020.586606
- Rajput A.H., Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis*. 2014; 6: 29–39. DOI: 10.4137/JCNSD.S13570
- Zesiewicz T.A., Elble R., Louis E.D. et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005; 64(12): 2008–2020. DOI: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD
- Louis E.D. Essential tremor. *New Engl. J. Med*. 2001; 345(12): 887–891. DOI: 10.1056/NEJMc010928
- Hariz G.M., Lindberg M., Bergenheim A.T. Impact of thalamic deep brain stimulation on disability and health-related quality of life in patients with essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 72(1): 47–52. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.47
- Fasano A., Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov. Disord*. 2015; 30(11): 1557–1565. DOI: 10.1002/mds.26383
- Kondziolka D., Ong J.G., Lee J.Y.K. et al. Gamma Knife thalamotomy for essential tremor. *J. Neurosurg*. 2008; 108(1): 111–117. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/01/0111
- Галимова Р.М., Иллариошкин С.Н., Бузаев И.В., Качемаева О.В. Терапия двигательных нарушений методом фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Рекомендации для врачей-неврологов по отбору пациентов. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. 2020; (1): 9–15. Galimova R.M., Illarioshkin S.N., Buzaev I.V., Kachemaeva O.V. Therapy of movement disorders by focused ultrasound under the control of magnetic resonance imaging. Recommendations for neurologists on the selection of patients. *Byulleten' Natsional'nogo obshchestva po izucheniyu bolezni Parkinsona i rasstroystv dvizheniy*. 2020; (1): 9–15. (In Russ.) DOI: 10.24411/2226-079X-2020-12168
- Тюрников В.М., Гуша А.О. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в функциональной нейрохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016; 10(4): 52–57. Tyurnikov V.M., Gushcha A.O. High-intensity focused ultrasound in functional neurosurgery. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2016; 10(4): 52–57. (In Russ.)
- Zaaroor M., Sinai A., Goldsher D. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *J. Neurosurg*. 2017; 128(1): 202–210. DOI: 10.3171/2016.10.JNS16758
- Martinez-Fernández R., Mahendran S., Pineda-Pardo J.A. et al. Bilateral staged magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for the treatment of essential tremor: a case series study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021; 92(9): 927–931. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325278
- Fahn S., Tolosa E., Marin C. et al. Clinical rating scale for tremor. In: J. Jankovic, E. Tolosa (eds.). *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore; 1993; 2: 271–280.
- Stacy M.A., Elble R.J., Ondo W.G. et al. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn–Tolosa–Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov. Disord*. 2007; 22(6): 833–838. DOI: 10.1002/mds.21412
- Sarica C., Fomenko A., Iorio-Morin C. et al. Letter to the editor. Clinical rating scale for tremor: a needed clarification. *J. Neurosurg*. 2021; 136(3): 932–933. DOI: 10.3171/2021.7.JNS211783
- Kevin Wen-Kai Tsai, Jui-Cheng Chen, Hui-Chin Lai et al. The distribution of skull score and skull density ratio in tremor patients for MR-guided focused ultrasound thalamotomy. *Front. Neurosci*. 2021; 15: 612940. DOI: 10.3389/fnins.2021.612940
- Cacho-Asenjo E., Honorato-Cia C., Nuñez-Cordoba J.M. et al. Factors associated with headache and nausea during magnetic resonance-guided focused ultrasound for tremor. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2021; 8(5): 701–708. DOI: 10.1002/mdc3.13210
- Limousin P., Speelman J.D., Gielen F., Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1999; 66(3): 289–296. DOI: 10.1136/jnnp.66.3.289
- Fasano A., Deuschl G. Therapeutic advances in tremor. *Mov. Disord*. 2015; 30(11): 1557–1565. DOI: 10.1002/mds.26383
- Frighetto L., Bizzi J., Oppitz P. Stereotactic radiosurgery for movement disorders. In: *Shaped Beam Radiosurgery*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2011: 209–218. DOI: 10.1007/978-3-642-11151-8_18
- Campbell A.M., Glover J., Chiang V.L. et al. Gamma knife stereotactic radiosurgical thalamotomy for intractable tremor: a systematic review of the literature. *Radiother. Oncol*. 2015; 114 (3): 296–301. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.01.013
- Bruno F., Catalucci A., Varrassi M. et al. Bilateral MRgFUS thalamotomy for tremor: A safe solution? Case report and review of current insights. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2020; 197: 106164. DOI: 10.1016/j.clineuro.2020.106164
- Iorio-Morin C., Yamamoto K., Sarica C. et al. Bilateral focused ultrasound thalamotomy for essential tremor (BEST-FUS Phase 2 Trial). *Mov. Disord*. 2021; 36(11): 2653–2662. DOI: 10.1002/mds.28716
- Alshaiikh J., Fishman P.S. Revisiting bilateral thalamotomy for tremor. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2017; 158: 103–107. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.04.025

Информация об авторах

Галимова Резида Маратовна — к.м.н., ассистент каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; генеральный директор, врач-нейрохирург ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Набиуллина Динара Ильгизовна — врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Иллариошкин Сергей Николаевич — д.м.н., acad. РАН, зам. директора по научной работе, директор Института мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Сафин Шамиль Махматович — д.м.н., профессор, зав. каф. нейрохирургии и медицинской реабилитации с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Сидорова Юлия Александровна — врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Ахмадеева Гульнара Наилевна — к.м.н., ассистент каф. неврологии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Мухаммадеева Наиля Рифатовна — врач-кардиолог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5158-2707>

Загидуллин Науфаль Шамилович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

Качемаева Ольга Валерьевна — к.м.н., доцент каф. неврологии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; врач-невролог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>

Крекотин Дмитрий Константинович — врач-рентгенолог ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2215-7178>

Бузаев Игорь Вячеславович — д.м.н., проф. каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия; врач сердечно-сосудистый хирург ООО «Клиника интеллектуальной нейрохирургии», ММЦ им. В.С. Бузаева, Уфа, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Information about the authors

Rezida M. Galimova — Cand. Sci. (Med.), Department of neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; Chief, neurosurgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2758-0351>

Dinara I. Nabiullina — neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2570-3709>

Sergey N. Illarioshkin — D.Sci. (Med.), Prof., Academician of the RAS, Deputy Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Shamil M. Safin — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of neurosurgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0100-6100>

Yulia A. Sidorova — neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0992-0239>

Gulnara N. Akhmadeeva — Cand. Sci. (Med.), Department of neurology, Bashkir State Medical University, neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5516-0587>

Nailya R. Mukhmadeeva — cardiologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5158-2707>

Naufal Sh. Zagidullin — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Department of internal diseases, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2386-6707>

Olga V. Kachemaeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of neurology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; neurologist, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9949-9582>

Dmitriy K. Krekotin — Assistant, Department of MRI, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2215-7178>

Igor V. Buzaev — D. Sci. (Med.), Prof., Surgery department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; cardiovascular surgeon, Intelligent Neurosurgery Clinic, International Medical Center V.S. Buzaev Memorial, Ufa, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0511-9345>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.