

В.Б. Низковолос

УСТРОЙСТВО ДЛЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ КРИОНЕЙРОХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТВЕРДОЙ ДВУОКСИ УГЛЕРОДА

Аннотация

В Институте мозга человека РАН разработан криохирургический прибор, предназначенный для проведения стереотаксических деструктивных операций на мозге человека. Прибор работает на твердой двуокиси углерода с температурой $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Измерены физические и биологические параметры криовоздействия на ткани мозга, и выбран оптимальный режим деструкции опухолевой ткани.

Разработка технических устройств, пригодных для обеспечения оперативных вмешательств на мозге и соизмеримых по точности воздействия с современными диагностическими методами, остается одной из актуальнейших проблем современной медицинской техники.

В 60-х годах прошлого столетия западными [1] и отечественными [2] исследователями были опробованы возможности локального замораживания ограниченного объема патологической ткани в мозге с целью ее деструкции. Для этого были совмещены стереотаксический метод и метод, который назвали криохирургией. Основным прибором для криохирургии являлся криозонд, работающий на жидком азоте.

Однако при использовании указанного криозонда был выявлен ряд недостатков, из-за которых подобные конструкции оказались трудноприменимыми в нейрохирургии, метод стереотаксической крионейрохирургии не развился и от него посте-

пенно практически отказались. Кроме того, причиной отказа послужило еще то, что в 1960-х – 1970-х годах не было достаточно надежных методов визуализации внутримозговых образований, обеспечивающих точное стереотаксическое наведение криозонда на мишень в мозге.

Материалы и методы

В лаборатории стереотаксических методов Института мозга человека разработан криохирургический прибор, работающий на твердой двуокиси углерода (сухой лед) с температурой около $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. [3], [4]. При разработке криозонда, предназначенного для стереотаксических операций на мозге, исходили из следующих требований: это должно быть устройство, похожее на нейрохирургическую канюлю диаметром 2...4 мм, длиной до 200 мм, ствол канюли должен быть термоизолирован, охлаждающая камера должна располагаться на конце зон-

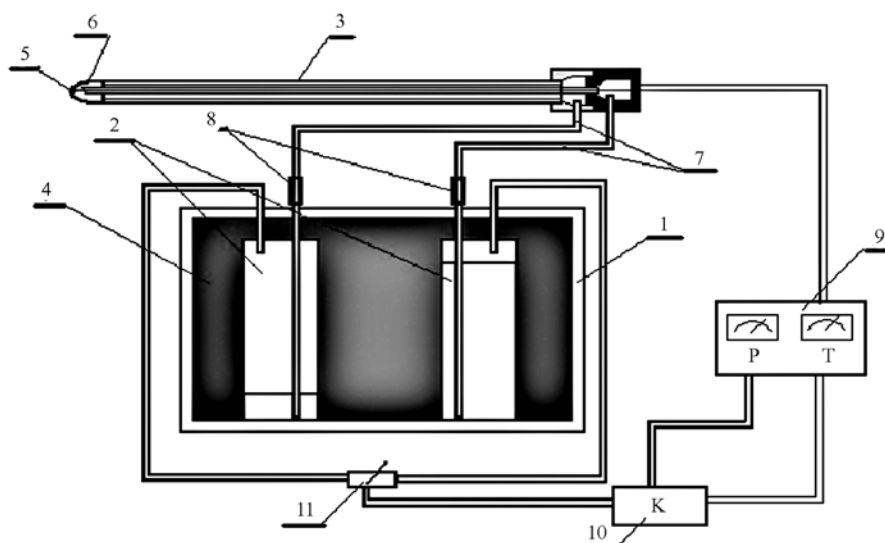


Рис. 1. Схема криохирургического прибора: 1 – корпус холодообменника; 2 – резервуары с ацетоном; 3 – криозонд; 4 – смесь сухого льда со спиртом; 5 – датчик температуры охлаждающей камеры; 6 – охлаждающая камера криозонда; 7 – подводящие шланги; 8 – конические разъемы; 9 – измерительные приборы; 10 – воздушный компрессор; 11 – переключающий кран

да. Криозонд должен замораживать объемы ткани мозга от десятых долей до нескольких кубических сантиметров.

При разработке в качестве хладагента был выбран сухой лед. Этот материал доступен, удобен в работе и относительно безопасен. Температура сухого льда обеспечивает хорошую адгезию с биологической тканью и в то же время не создает ледяных переломов ткани, чреватых образованием гематом. Для переноса низкой температуры в охлаждающую камеру криозонда в качестве хладоносителя используется ацетон. Конструкция криохирургического прибора состоит из трех основных блоков (*рис. 1*): холодообменника 1, криозонда 3 и воздушного компрессора 10.

Холодообменник состоит из термоизолированного резервуара для сухого льда, в котором располагаются две цилиндрические емкости объемом 300 см³ (2), одна из которых заполнена ацетоном. Применяемые криозонды представляют собой канюли до 200 мм длиной и диаметрами от 1,5 до 4 мм. Охлаждающие камеры в зондах (4) изготовлены тех же диаметров, что и ствол зонда, но в зависимости от назначения зонда имеют разную длину. Криозонд соединяется с емкостями с ацетоном через конусные разъемы (8) с помощью шлангов из фторопласта (7). Воздух под давлением может подаваться компрессором (10) в одну из емкостей в зависимости от положения переключающего краника (11). Хладоноситель поступает в охлаждающую камеру криозонда по тонкой центральной трубке или по зазору между центральной трубкой и внутренней трубкой ствола зонда. Контроль температуры и давления воздуха осуществляется прямопоказывающими приборами (9).

На время работы резервуар холодообменника заполняется смесью сухого льда со спиртом, одной зарядки хватает на 5 ч непрерывной работы прибора. Для увеличения этого времени резервуар можно пополнить сухим льдом.

При подаче давления воздуха в емкость с охлажденным ацетоном ацетон перекачивается через зонд в пустую емкость, охлаждая при этом охлаждающую камеру. Для повторения цикла охлаждения воздух с помощью краника подается во вторую емкость и охлажденный ацетон прокачивается в обратном направлении. Эти циклы по мере необходимости можно повторять много раз, меняя направление подачи ацетона в охлаждающую камеру. В качестве датчика температуры использован бескорпусный терморезистор (5) с сопротивлением 3,6 кОм и размером 0,3 мм, касающийся стенки охлаждающей камеры. Показания датчика выводятся на прибор, отградуированный в градусах Цельсия, что позволяет измерять температуру в диапазоне ± 100 °С с погрешностью $\pm 0,5$ °С.

Наиболее важным элементом криохирургического прибора является криозонд. На *рис. 2* представлена подробная схема используемых криозондов.

Отличие криозонда Института мозга человека от зондов, работающих на жидком азоте, состоит

в том, что для термоизоляции ствола в зазоре между двумя трубками, из которых он состоит, не создается вакуум, т. е. там находится воздух под нормальным давлением. Как показали теоретические и экспериментальные исследования, зазор между двумя трубками ствола зонда $\geq 0,4$ мм при атмосферном давлении обеспечивает температуру ствола в процессе подачи охлажденного ацетона не ниже 0 °С при контакте его с тканью, что не приводит к ее замораживанию. Криохирургический прибор был разработан с учетом сформулированных рядом авторов [6]-[8] требований к методу крионейрохирургии, основные из которых следующие: скорость замораживания должна быть большой. Характеризуется скорость замораживания скоростью продвижения ледяного фронта при увеличении замороженного объема $\Delta R / \Delta t$. Для деструкции ткани мозга эта характеристика должна превышать 0,5 мм/мин; скорость оттаивания должна быть медленной, приблизительно на порядок меньше скорости охлаждения. Эта характеристика произвольная и зависит от величины замороженного объема и уровня кровотока в зоне замораживания; для деструкции тканей мозга следует выдерживать экспозицию низкой температуры около 5...10 мин; для получения максимального объема криодеструкции следует повторять циклы замораживание – оттаивание не менее двух раз.

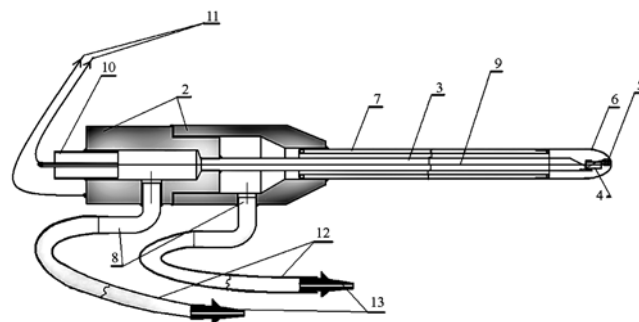


Рис. 2. Схема криозонда: 1 – ствол зонда; 2 – корпус зонда; 3 – центральная подающая трубка; 4 – изолятор; 5 – терморезистор; 6 – охлаждающая камера; 7 – зазор между трубками ствола; 8 – трубки подачи ацетона; 9 – контактный провод от терморезистора; 10 – изолированный вывод контактного провода; 11 – провода к прибору – измерителю температуры; 12 – шланги, подающие охлажденный ацетон; 13 – конусные разъемы соединения с резервуарами хладообменника

Результаты и обсуждение

В начале XXI века с развитием томографических методов визуализации и стереотаксической техники стало возможным осуществлять стереотаксическое наведение на внутримозговую мишень с точностью до 1 мм. Это требует определения физических и биологических пространственных параметров криовоздействия на ткань мозга на таком же уровне точности.

Для определения биологической специфичности действия примененных низких температур на

ткани мозга были проведены эксперименты на животных по определению особенностей кровотока в зоне замораживания, а также цитологические и гистологические исследования ткани в замороженной области. Опыт проводили *in vivo* на беспородных собаках массой 7...12 кг. Для исследования уровня мозгового кровотока в зоне замораживания был использован метод водородного клиренса [9].

Опыт показал, что в зоне замораживания уровень кровотока снижается до нуля и, после выдержки в течение 5 мин, не восстанавливается после оттаивания ткани по истечении 0,5 ч. Гистологические исследования показали, что в этой зоне образуется крионекроз. Поперечный диаметр крионекроза, измеренный на различных срезах, хорошо совпадает с результатом тарирования примененного зонда на яичном белке с соблюдением аналогичных режимов замораживания.

С целью определения оптимального режима замораживания с помощью разработанного прибора были проведены измерения взаимозависимостей следующих физических величин, влияющих на пространственные параметры криовоздействия: температуры хладоносителя (T); температуры окружающей ткани (T^1); температуры охлаждающей камеры (T^2) и временной экспозиции замораживания (t) [10], [11].

В конструкции криоприбора был обеспечен контроль температуры охлаждающей камеры и давления компрессора. В качестве датчиков температуры окружающей среды использовали бескорпусные терморезисторы, показания которых измерялись прибором с погрешностью $\pm 0,5$ °С. Один из терморезисторов располагался в охлаждающей камере вплотную к ее стенке.

Для определения оптимальных режимов замораживания определяли следующие физические зависимости: зависимость радиального распределения температуры в окружающей среде $T^1 = F(R)$ при постоянных давлении компрессора и температуре хладоносителя P, T (const) (рис. 3); зависимость размера замороженной сферы от времени $R = F(t)$ при постоянных температуре охлаждающей камеры и давлении T^2, P (const) (рис. 4-1) и зависимость скорости нарастания ледяного фронта от времени $V = F(t)$ при постоянных давлении компрессора и температуре охлаждающей камеры P, T^2 (const) (рис. 4-2).

Зависимость $T^1 = F(R)$ (рис. 3) измерялась для зонда диаметром 2,7 мм на яичном белке, нагретом до +37 °С. Из этой зависимости был определен температурный градиент в зоне замораживания. Зависимости, представленные на рис. 4, были получены с помощью УЗИ *in vivo*. На открытой операции по удалению опухоли мозга с применением криозонда с помощью УЗИ определяли в динамике размеры замороженного объема опухоли. Из зависимостей видно, что экспозиция процесса замораживания должна составлять около 5 мин, дальнейшее охлаждение не приводит к значительному увеличению размеров замороженной сферы. Скорость продвижения ледяного фронта оценивалась как

разница в размерах ледяной сферы, произошедшая за текущую минуту. Как видно из рисунка, эта величина через 5 мин после начала замораживания уменьшается до критического уровня $R_{кр} \leq 0,5$ мм/мин, когда дальнейшее замораживание уже не должно приводить к деструкции ткани [7].

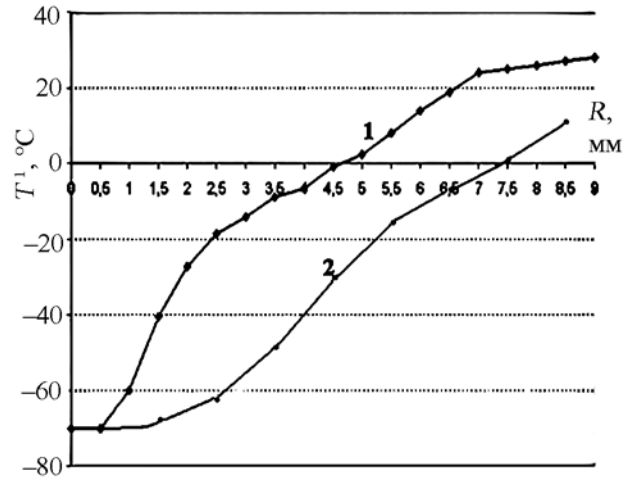


Рис. 3. Радиальное распределение температуры вокруг криозонда с охлаждающей камерой $\varnothing = 2,7$ мм и длиной 10 мм: 1 – замораживание в течение 1 мин; 2 – замораживание в течение 5 мин

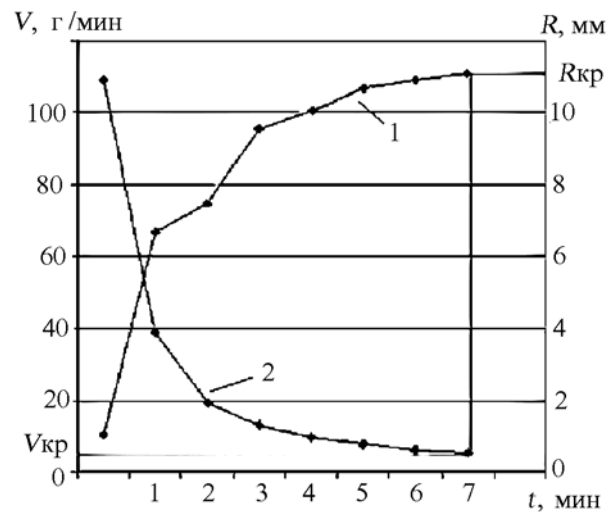


Рис. 4. Зависимость размера ледяной сферы (1) и скорости продвижения ледяного фронта (2) от времени замораживания

На основании проведенных исследований был выбран оптимальный режим криодеструкции ткани мозга: температура охлаждающей камеры постоянная $T \sim -73$ °С (при транспортировке охлажденного ацетона в охлаждающую камеру происходит небольшая потеря низкой температуры); давление компрессора постоянное $P = 1$ атм.; время замораживания $t = 5$ мин. Этот режим используется при планировании криохирургии опухолей мозга, причем окончательный объем деструкции достигается применением криозондов с разными размерами охлаждающей камеры и суммированием отдельных объемов деструкции.

На рис. 5 представлены технология и результаты тарирования криозонда диаметром 2,7 мм на яичном белке, нагретом до температуры +37 °С, и полученный с помощью МРТ результат криодеструкции опухоли мозга, произведенной этим криозондом. Как видно из рисунка, при сохранении оптимальных физических параметров замораживания размеры ледяной сферы, полученные на модельной среде, с достаточной степенью точности совпадают с размерами криодеструкции опухолевой ткани, определяемыми с помощью МРТ. Это дает возможность осуществлять планирование стереотаксического криовоздействия на опухоли мозга.

На рис. 6 представлен пример диагностированной с помощью МРТ (1, 3) и ПЭТ (2) опухоли мозга, планирование криодеструкции с помощью МРТ (1, 3) и результат криодеструкции (4). На ПЭТ-томограммах показано накопление радиофармпрепарата вдоль горизонтальной линии, проходящей через опухоль (PROFILE). Из рисунка видно, что до криодеструкции опухоли накопление радиофармпрепарата в ее области составляло около 160 единиц, а после деструкции – практически равнялось нулю; это говорит о том, что после криодеструкции в опухоли метаболизм снижен до нуля, т. е. это зона некроза.

Выводы

Проведенные исследования показали, что разработанный криохирургический прибор пригоден для локальной стереотаксической криодеструкции опухолей мозга. Стереотаксическая крионейрохирургия на базе описанного криохирургического прибора с применением разработанных методов томографического стереотаксического планирования обладает следующими преимуществами:

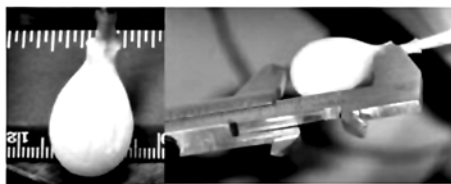
- 1) позволяет с высокой степенью надежности получать ограниченную зону крионекроза в опухоли мозга;
- 2) параметрами криовоздействия на ткани мозга легко управлять. Изменяя размеры зондов, давление компрессора, время замораживания, а также применяя множественные замораживания, можно получать различные объемы и формы деструкции опухолевой ткани;
- 3) высокая повторяемость параметров криовоздействия позволяет прогнозировать размеры предполагаемой зоны деструкции опухолевой ткани мозга и осуществлять точное планирование криохирургической операции;
- 4) позволяет осуществлять пробные обратимые низкотемпературные (-20, -30 °С) воздействия в зоне предполагаемой деструкции;
- 5) позволяет быстро прекратить замораживание и извлечь криозонд в случае аварийной ситуации, путем подачи в криозонд теплого ацетона;
- 6) метод не обладает кумулятивным эффектом и потому может применяться неоднократно при повторных вмешательствах у одного и того же больного;
- 7) операции стереотаксической криодеструкции могут выполняться из одного небольшого трепанационного отверстия, что минимизирует операционную травму;
- 8) криохирургический метод может применяться в комбинации с другими клиническими методами (лучевой и химиотерапией);
- 9) метод не требует больших финансовых затрат и абсолютно безопасен для персонала.

На основании сделанных выводов можно заключить, что особенности описанного криохи-

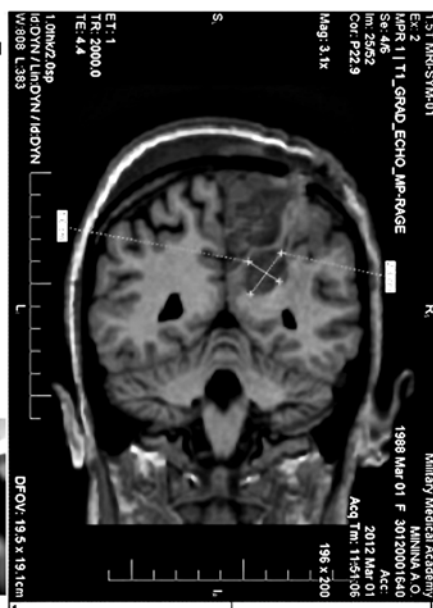
Определение размеров тканевой деструкции, формируемой криозондом



Тарирование криозонда на яичном белке



Размеры «ледяного шара», полученного при замораживании в стандартном режиме, 16×24 мм



Послеоперационная МРТ, размеры очага крионекроза 16×23 мм

Рис. 5. Тарирование криозонда на яичном белке и полученная зона криодеструкции в опухоли мозга (МРТ)

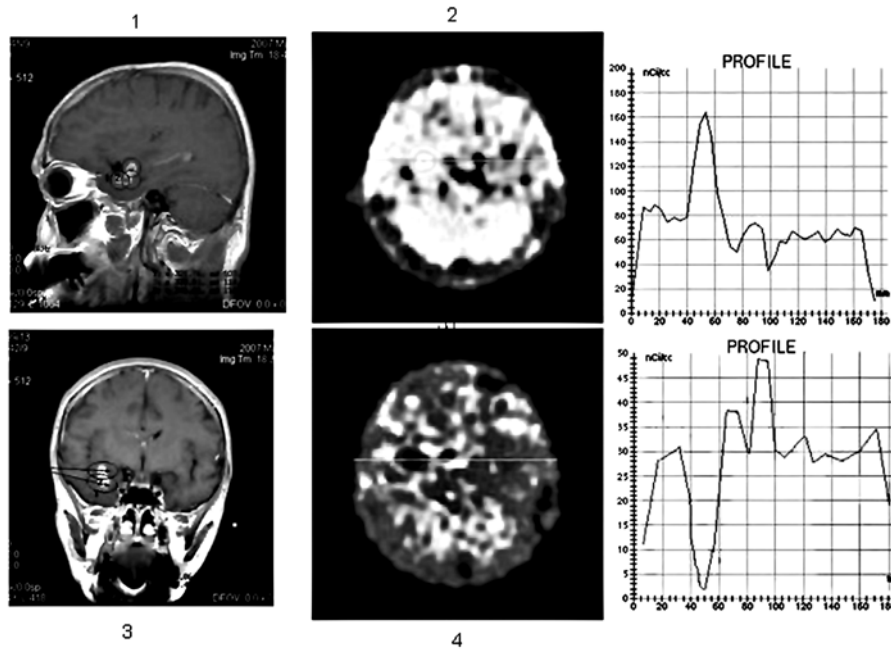


Рис. 6. МРТ (1, 3) и ПЭТ (2) диагностика опухоли мозга; МРТ (1, 3) планирование криодеструкции и ПЭТ (4) – результат операции

рургического прибора в совокупности с применением стереотаксической техники позволяют проводить малотравматичные высокоселективные операции опухолей мозга. Выполненные медико-биологические исследования позволили провести клинические испытания и внедрить метод локальной стереотаксической криохирургии в клиническую практику Института мозга человека и ряда клинических учреждений нашей страны [12].

Список литературы:

1. Cooper I.S. Cryogenic cooling and freezing of the basal ganglia // *Confin. Neurol.* 1962. Vol. 22. PP. 336-342.
2. Шальников А.И., Кандель Э.И., Кукин А.В. Дальнейшее усовершенствование прибора для локального замораживания подкорковых структур при стереотаксических операциях // *Вопросы нейрохирургии.* 1970. № 3. С. 51-52.
3. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. Устройство для криохирургического воздействия / Патент 2115377 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В 17/36. № 94008033/14, заявл. 02.03.94, опубл. 20.07.98. Бюл. № 20. 3 с.
4. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксические системы. – СПб.: Наука, 2006. 142 с.
5. Кандель Э.И. Криохирургия. – М.: Медицина, 1974. 303 с.
6. Коченов В.И. Криохирургическая профилактическая онкология. – Н. Новгород, 2000. 56 с.
7. Будрик В.В. Физические основы криометодов в медицине. – М., 2007. 133 с.
8. Прохоров Г.Г. Основы криохирургии. – СПб., 2004.
9. Низковолос В.Б. Биофизическое и медико-техническое обоснование локальных воздействий на ткани мозга для стереотаксической нейрохирургии / Автореферат диссертации на соискание уч. степени д-ра техн. наук. – СПб., 2007. 35 с.
10. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. Параметры криовоздействий / Сборник V Международного симпозиума «Повреждения мозга». Санкт-Петербург, 31 мая – 4 июня 1999 г.
11. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. Прибор для криохирургии мозга // *Медицинская физика.* 2008. № 3. С. 49-55.
12. Мартынов Б.В., Холявин А.И., Парфенов В.Е., Низковолос В.Б. и др. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами большого мозга // «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко. 2011. № 4. Т. 75. С. 17-24.

Владимир Беневич Низковолос,
д-р техн. наук, ведущий научн. сотрудник,
Институт мозга человека
им. акад. Бехтеревой РАН,
г. Санкт-Петербург,
e-mail: Nizk@ihb.spb.ru