

УДК 616.8-089

А.И. Холявин\*, В.Б. Низковолос

## Криохирургический прибор, работающий на твердой углекислоте, и его использование в стереотаксической хирургии головного мозга

UDC 616.8-089

A.I. Kholiyavin\*, V.B. Nizkovolos

### Solid Carbon Dioxide Based Cryosurgical Device and Its Application for Stereotactic Brain Surgery

**Реферат:** В лаборатории стереотаксических методов ИМЧ РАН сконструирован криохирургический аппарат, основанный на действии твердой углекислоты в качестве источника холода. Аппарат использован в нейрохирургической клинике при проведении стереотаксических операций на головном мозге: точечные деструкции подкорковых структур при лечении эпилепсии, паркинсонизма и других хронических заболеваний ЦНС; многопозиционные криодеструкции внутримозговых опухолей, локализующихся в глубоких и функционально значимых отделах мозга. Клинические результаты демонстрируют такие преимущества прибора при воздействии на ткани мозга, как безопасность, управляемость, простота использования и т.д. В результате применения метода криодеструкции существенно увеличился показатель выживаемости пациентов с глубинными опухолями мозга, ранее считавшихся иноперабельными.

**Ключевые слова:** стереотаксис, нейрохирургия, внутримозговые опухоли, криохирurgia, криодеструкция, паркинсонизм, эпилепсия, обсессивно-компульсивное расстройство.

**Реферат:** У лабораторії стереотаксичних методів ІМЛ РАН сконструйовано криохірургічний апарат, що базується на дії твердої вуглецевої кислоти в якості джерела холоду. Апарат використовували в нейрохірургічній клініці при проведенні стереотаксичних операцій на головному мозку: точкові деструкції підкоркових структур при лікуванні епілепсії, паркінсонізму та інших хронічних захворювань ЦНС; багато позиційні криодеструкції внутрішньомозкових пухлин, які локалізуються в глибоких і функціонально важливих відділах мозку. Клінічні результати демонструють такі переваги приладу при дії на тканини мозку, як безпека, керованість, простота використання тощо. У результаті застосування методу криодеструкції суттєво збільшився показник виживання пацієнтів з глибинними пухлинами мозку, які раніше вважалися іноперабельними.

**Ключові слова:** стереотаксис, нейрохірургія, внутрішньомозкові пухлини, криохірургія, криодеструкція, паркінсонізм, епілепсія, обсесивно-компульсивний розлад.

**Abstract:** In the laboratory of stereotactic methods of IHB RAS there has been designed the cryosurgical device based on solid carbon dioxide as a cold source. This device was applied at neurosurgical clinic in stereotactic brain surgeries such as: punctate destructions of subcortical structures in therapy of epilepsy, Parkinson's disease and other chronic CNS diseases; multiposition cryodestructions of intracerebral tumours, localised in deep and functionally important brain compartments. Clinical results demonstrate the advantages of the device when exposed to brain tissue such as: the safety, controllability, easy handling, etc. As a result of cryodestruction application there was a significant increase in survival rate of patients with deep brain tumours previously considered as inoperable.

**Key words:** stereotaxis, neurosurgery, intracerebral tumors, cryosurgery, cryodestruction, Parkinson's disease, epilepsy, obsessive-compulsive disorder.

Стереотаксис представляет собой раздел малоинвазивной нейрохирургии, включающий подготовку прицельных операций на различных (в частности, глубинных) отделах головного мозга, недоступных при обычных нейро-хирургических операциях [1, 3]. Стереотаксические операции выполняются с помощью специальных инструментов, имеющих форму канюли, которые погружаются в головной мозг пациента через фрезевое отверстие диамет-

Stereotaxis is a minimally invasive neurosurgery technique, including the preparation of targeted surgeries in different parts (deep ones, in particular) of the brain inaccessible in conventional neurosurgeries [1, 6]. The stereotactic surgeries are performed using special cannula-shaped instruments, which are immersed into a patient's brain through the burr hole of 5–10 mm diameter. The essence of such interventions consists in punctate effects in strictly defined brain

Лаборатория стереотаксических методов, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН), г. Санкт-Петербург, Россия

\*Автор, которому необходимо направлять корреспонденцию: ул. Академика Павлова, 9, г. Санкт-Петербург, Россия 197376 электронная почта: kholiyavin@mail.ru

Laboratory of Stereotactic Methods, N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain of Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

\*To whom correspondence should be addressed: 9, Akademika Pavlova str., St.-Peterburgh, Russia 197376 e-mail: kholiyavin@mail.ru

Поступила 05.06.2014  
Принята в печать 02.09.2014

Received June, 06, 2014  
Accepted September, 02, 2014

Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2014. – Т. 24, №4. – С. 354–365.  
© 2014 Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины

Probl. Cryobiol. Cryomed. 2014. 24(4): 354–365.  
© 2014 Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

ром 5–10 мм. Суть таких вмешательств заключается в точечных воздействиях в строго определенных зонах головного мозга. Прицельное погружение стереотаксических канюль в целевые зоны (стереотаксическое наведение) осуществляется стереотаксическими манипуляторами с учетом результата предварительно проведенной в предоперационном периоде томографии головного мозга пациента.

Среди различных видов патологии центральной нервной системы выделяют две группы показаний к стереотаксическим операциям. Первая группа – различные патологические внутримозговые образования глубинной локализации, при которых выполняются лечебные или диагностические воздействия (нефункциональный стереотаксис); вторая – хронические прогрессирующие заболевания неврологического или психиатрического профиля, при которых точечные воздействия на морфологически непораженные подкорковые структуры позволяют изменить функциональное состояние головного мозга и тем самым скорректировать патологическую симптоматику (функциональный стереотаксис).

Одним из вариантов локальных воздействий в стереотаксисе является выполнение точечных деструкций в целевых зонах головного мозга с помощью различных физических методов воздействия на биологическую ткань. К основным требованиям для таких методов можно отнести: 1) возможность получения строго отграниченного очага деструкции мозговой ткани, как правило, небольшого размера (сопоставимого с размерами целевой структуры); 2) стабильность геометрических параметров очага, формируемого стереотаксическим инструментом в мозговой ткани, при стандартных параметрах воздействий с целью избежания нежелательного распространения деструкции на соседние структуры мозга; 3) возможность проведения пробных (обратимых) воздействий в целевой точке мозга; 4) управляемость методики и возможность быстрого прекращения процесса деструкции при появлении интраоперационных осложнений; 5) возможность множественных локальных воздействий (в нескольких целевых зонах внутримозговой опухоли, соседних структурах мозга или разных полушариях); 6) отсутствие общих и минимальная выраженность местных тканевых реакций на очаг деструкции [1].

В разные годы стереотаксические деструкции проводились химическим, механическим, термическим, радиационным и другими методами представляющими, как правило, лишь исследовательский интерес [3]. В настоящее время чаще всего применяется диатермокоагуляция радиочастот-

regions. Controlled immersion of stereotactic cannulas into the target areas (stereotactic guidance) is performed by stereotactic manipulators based on the results of preliminary preoperative tomography of a patient's brain.

Among different pathologies of central nervous system one distinguishes two groups of indications for stereotactic surgeries. The first group comprises various pathological intracerebral formations of a deep localization, where there are implemented therapeutic or diagnostic interventions (non-functional stereotaxis); the second one includes chronic progressive neurological or psychiatric diseases, where the punctate impacts on morphologically unaffected subcortical structures allow changing a functional state of brain and thereby adjusting pathological symptoms (functional stereotaxis).

One of the options of local influences in stereotaxis is the implementation of punctate destructions in targeted areas of brain using various physical methods of the effect on biological tissue. The basic requirements for such methods include as follows: 1) the possibility of obtaining a strictly delimited focus of brain tissue destruction, usually of small size (comparable to the target structure size); 2) the stability of geometric parameters of the focus formed by stereotactic instrument in brain tissue under the standard exposure parameters in order to avoid undesirable spread of destruction to neighboring brain structures; 3) the possibility to perform test (reversible) manipulations in a target point of brain; 4) the controllability of the technique and the possibility to stop rapidly the destruction process when the intraoperative complications occurred; 5) the possibility of multiple local impacts (in several target areas of intracerebral tumor, neighboring brain structures or different hemispheres); 6) no common tissue responses and the minimum manifestation rate of local ones to destruction focus [1].

Within different years the stereotactic destructions were implemented by chemical, mechanical, thermal, radiation and other techniques, being usually of only research interest [6]. The diathermocoagulation with radio-frequency alternate current is now the most often applied [10], however even it does not fully correspond to the mentioned above requirements.

The first attempts to use cryotechniques in stereotactic neurosurgery are referred to the 60–70 years of previous century. The cryodestruction technique with applying liquid nitrogen was proposed by Cooper I.S. and Lee A.S. in 1960 [3], subsequently improved by Kandel E.I. and Shalnikov A.I. [6]. Similar equipment was applied during surgeries carried out at A.P. Romodanov Institute of Neurosurgery in Kiev, Ukraine, but for stereotactic neurosurgery it occurred to be hardly suitable, in spite of quite widespread use of liquid nitro-



ным переменным током [4], однако и она не в полной мере соответствует вышеперечисленным требованиям.

Первые попытки использования криометода в стереотаксической нейрохирургии относятся к 60–70 гг. прошлого столетия. Методика криодеструкции с применением жидкого азота предложена I.S. Cooper и A.S. Lee в 1960 г. [12], в дальнейшем она была усовершенствована Э.И. Канделем и А.И. Шальниковым [3]. С помощью аналогичной аппаратуры подобные операции проводились в киевском НИИ нейрохирургии им. академика А.П. Ромоданова, однако для стереотаксической нейрохирургии она оказалась малоприменимой, несмотря на достаточно распространенное применение криохирургической аппаратуры, работающей на жидком азоте, в других областях хирургии и онкологии. Это связано с недостаточно налаженной методикой, сложностью поддержания стабильных параметров криовоздействия, высоким риском «ледяных переломов» замороженной нервной ткани при охлаждении до температуры  $-100^{\circ}\text{C}$  и ниже, а также повреждением крупных сосудов и возникновением кровотечения после оттаивания. Кроме того, для стереотаксического наведения на внутримозговые мишени использовалась рентгенография, которая не обеспечивала достаточную точность попадания в мишень. Это явилось причиной частых операционных осложнений и основанием для практического отказа от применения криометода в стереотаксической нейрохирургии.

Вместе с тем криохирургическое воздействие имеет и ряд преимуществ перед другими видами локальных вмешательств в стереотаксисе, а именно: четкая демаркация фокуса криодеструкции от окружающей ткани; исключение общих и минимальная выраженность местных тканевых реакций на очаг крионекроза; отсутствие газообразования в процессе деструкции; возможность обратимых воздействий в интервале температур до  $-20^{\circ}\text{C}$ ; гемостатический эффект; нивелирование повреждающего действия на стенки крупных кровеносных сосудов (благодаря отогревающему действию кровотока) и активация клеточного противоопухолевого иммунного ответа при криодеструкции новообразований мозга вследствие отсутствия денатурации опухолевых антигенов при крионекрозе [13, 14].

Таким образом, разработка и клиническое внедрение специализированного для нейрохирургии прибора, обладающего всеми преимуществами криохирургического воздействия на биологическую ткань и лишённого указанных выше недостатков, является актуальной задачей.

gen cryosurgical equipment in other fields of surgery and oncology. This proceeds from the poorly mastered technique, the complexity to maintain stable parameters of cryoexposure, a high risk of 'ice fractures' in frozen neural tissue under cooling down to  $-100^{\circ}\text{C}$  and lower, as well as a damage of large vessels and bleeding occurred after thawing. In addition, one used radiography for stereotactic guidance onto the intracerebral targets, which did not provide a sufficient accuracy in guiding the target. This was the cause of frequent surgical complications and the reason for practical refusal to apply a cryotechnique in stereotactic neurosurgery.

At the same time a cryosurgical exposure has some advantages over the other types of local interventions in stereotaxis, namely a distinct demarcation of cryodestruction focus from the surrounding tissue; the exclusion of common tissue responses and minimum manifestation rate of local ones to the cryonecrosis focus; no gas formation during destruction; the possibility of reversible exposures within temperature range down to  $-20^{\circ}\text{C}$ ; hemostatic effect; leveling of a damaging action on large blood vessel walls (through a warmed effect of blood flow) and the activation of cellular anti-tumor immune response under cryodestruction of brain tumors due to the absence of denaturation of tumor antigens in cryonecrosis [4, 9].

Thus, the design and clinical implementation of specialized instrument for neurosurgery possessing all the advantages of cryosurgical exposure on biological tissue and deprived of the mentioned above deficiencies is an urgent task.

### Materials and methods

Cryosurgical device for local destructive exposures onto brain tissues has been designed in the laboratory of stereotactic methods of N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain (IHB RAS, St. Petersburg, Russia) [13]. Solid carbon dioxide (dry ice) with temperature of  $-79^{\circ}\text{C}$  is a cold source (cooling agent) in this device. Reported data analysis shows this temperature to be the optimal for destruction of brain tissues, providing a good adhesion with tissues and at the same time eliminating occurrence of ice fractures in a frozen tissue. Moreover, dry ice is easily available, relatively safe and easy to use.

Acetone was selected as a coolant (the substance that provides cooling of an active tip of cryosurgical cannula). It does not solidify and retains fluidity at dry ice temperature and does not begin to boil when contacting with the walls of cooling chamber having the temperature of tissue. This resulted in a good temperature contact of a coolant with cooling chamber of probe and then with a brain tissue in exposure area, that, in its turn, greatly accelerated freezing process.



## Материалы и методы

В лаборатории стереотаксических методов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой (ИМЧ РАН, Санкт-Петербург) создан криохирургический прибор, предназначенный для локальных деструктивных воздействий на ткани мозга [10]. Источником холода (хладагентом) в этом приборе является твердая углекислота (сухой лед) с температурой  $-79^{\circ}\text{C}$ . Как показывает анализ данных литературы, такая температура оптимальна для деструкции тканей мозга, обеспечивает хорошую адгезию с тканями и в то же время исключает возникновение ледяных переломов замороженной ткани. При этом сухой лед доступен, относительно безопасен и удобен в работе.

В качестве хладоносителя (вещества, обеспечивающего охлаждение активного конца криохирургической канюли) был выбран ацетон. Ацетон не затвердевает, сохраняет текучесть при температуре сухого льда и не закипает при контакте со стенками охлаждающей камеры, имеющей температуру ткани. В результате обеспечивается хороший температурный контакт хладоносителя с охлаждающей камерой зонда и затем с тканью мозга в зоне воздействия, что, в свою очередь, значительно ускоряет процесс замораживания.

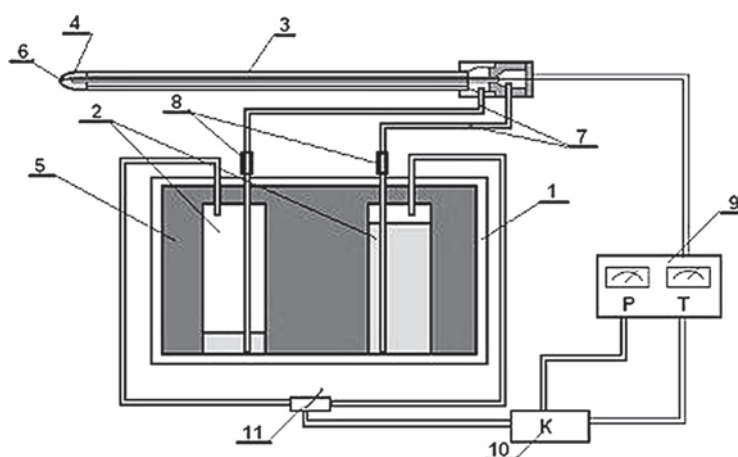
Основными элементами прибора являются холодообменник (1) и криозонд для введения в целевые точки мозга (3) (рис. 1). В набор входят несколько криозондов, имеющих форму канюли длиной до 200 мм и наружным диаметром от 1,5 до 4 мм. Внутри криоканюли расположена двухпросветная трубка, по которой к активному концу канюли и в обратном направлении циркулирует хладоноситель. Криоканюля термоизолирована на всем протяжении за исключением активного конца, на котором располагается охлаждающая камера. Охлаждающие камеры (4) имеют такой же диаметр, что и корпус канюли, но разную длину в зависимости от назначения канюли.

Холодообменник представляет собой термостатированный резервуар для сухого льда (5) с двумя цилиндрическими емкостями (2) для ацетона. Криоканюля соединена с емкостями через конусные разъемы (8) с помощью тонких шлангов (7). При подготовке прибора к работе одна емкость заполняется ацетоном, другая – остается пустой. В свободное пространство

The main elements of the device are cold exchanger (1) and cryoprobe for introduction into the target points of brain (3) (Fig. 1). The set includes several cannula-shaped cryoprobes with 200 mm length and an outer diameter from 1.5 to 4 mm. Inside cryocannula there is located a double-lumen tube, along which a coolant circulates to an active tip of cannula and back. Cryocannula is thermally isolated along the whole its length, excepting an active tip with cooling chamber. The cooling chambers (4) have the same diameter as the body of cannula, but different length depending on intended purpose of cannula.

Cold exchanger is a thermostated container for dry ice (5), with two cylindrical containers (2) for acetone. Cryocannula is connected to containers through cone connectors (8) using thin tubes (7). During pre-starting procedure one container is acetone filled, and the other one remains empty. A free space of cold exchanger is filled with alcohol, then with a crushed dry ice. This mixture improves a thermal exchange between cooling agent and coolant.

Cryocannula is introduced into the precalculated target points of brain, where a sequential cryoexposure is performed in each of them using a stereotactic manipulator. For this purpose the air is pumped by compressor (10) into acetone-filled container. In this case a cooled acetone comes from container of cold exchanger to cooling chamber through a central tube of cryocan-



**Рис. 1.** Схема устройства криохирургического прибора: 1 – холодообменник; 2 – цилиндрические емкости; 3 – криозонд для введения в целевые точки мозга; 4 – охлаждающие камеры; 5 – термостатированный резервуар для сухого льда; 6 – бескорпусный терморезистор; 7 – тонкие шланги; 8 – конусные разъемы; 9 – прямопоказывающие приборы; 10 – компрессор; 11 – переключающий кран.

**Fig. 1.** Design of cryosurgical device: 1 – cold exchanger; 2 – cylindrical containers; 3 – cryoprobe for introduction into the target brain points; 4 – cooling chambers; 5 – thermostated container for dry ice; 6 – frameless thermistor; 7 – thin tubes; 8 – cone connectors; 9 – direct reading instruments; 10 – compressor; 11 – switching faucet.



холодообменника заливают этиловый спирт, затем его заполняют измельченным сухим льдом. Такая смесь улучшает температурный обмен между хладагентом и хладоносителем.

Криоканюлю с помощью стереотаксического манипулятора вводят в заранее рассчитанные целевые точки мозга, в каждой из которой последовательно осуществляют криоэкспозицию. Для этого в емкость, заполненную ацетоном, компрессором нагнетается воздух (10). При этом охлажденный ацетон из емкости холодообменника по центральной трубке криоканюли поступает в охлаждающую камеру и затем по второму просвету трубки попадает в пустую емкость. Цикл охлаждения заканчивается, когда весь ацетон из одной емкости холодообменника перетекает через трубки криоканюли в другую емкость, охлаждая при этом активный конец.

Длительность каждого цикла охлаждения активного конца криоканюли в зависимости от размера охлаждающей камеры составляет от 75 до 150 с. Для повторения цикла охлаждения воздух подается во вторую емкость, и ацетон, заново охлажденный в этой емкости, прокачивается в обратном направлении. Эти циклы можно повторять, меняя направление подачи ацетона в охлаждающую камеру с помощью переключающего краника (11). Суммарное время криоэкспозиции определяется количеством проведенных циклов охлаждения конца криоканюли, введенной в мозг. Температура и давление воздуха, подающегося компрессором, контролируется прямопоказывающими приборами (9).

Температура на конце охлаждающей камеры измеряется термодатчиком. В качестве датчика температуры использован бескорпусный терморезистор (6) с сопротивлением 3,6 кОм и размером 0,3 мм, встроенный в стенку охлаждающей камеры. Показания датчика выводятся на прибор, отградуированный в градусах Цельсия. С помощью термодатчиков можно контролировать температуру ткани, прилежащей к охлаждающей камере, и целенаправленно управлять ею, изменяя давление от компрессора. Максимальная интенсивность теплового потока достигается при давлении 1 атм, которое обеспечивается компрессором, и составляет около 10 Вт/см<sup>2</sup>. Оттаивание замороженной зоны происходит самопроизвольно после прекращения подачи давления компрессором в течение 6–8 мин. Процесс оттаивания контролируется термодатчиком, затем криозонд извлекают из мозга пациента.

Испытания криоканюль проводили в модельных условиях на яичном белке при температуре 37°C, а также на головном мозге экспериментальных жи-

nula and then enters an empty container via the second lumen of tube. Cooling cycle is considered to be completed, when the whole acetone from one container of cold exchanger overflows into another one through cryocannula tubes, cooling thereby an active tip.

The duration of each cooling cycle for cryocannula's active end is from 75 to 150 sec depending on a cooling chamber size. The air is supplied into the second container, and re-cooled here acetone is pumped in opposite direction to repeat cooling cycle. These cycles may be repeated by changing direction of acetone supply into cooling chamber using switching faucet (11). The total time of cryoexposure is determined by a number of cooling cycles for cryocannula end, introduced into the brain. Temperature and pressure of the air supplied by compressor is controlled by direct reading instruments (9).

The temperature at the end of cooling chamber is measured by thermal gauge. Frameless thermistor (6) with 3.6 kOhm resistance and 0.3 mm size, incorporated into the wall of cooling chamber was used as a thermal gauge. The sensor readings are displayed on the device, marked in Celsius degrees. Using thermal gauges one may control the temperature of tissue adjacent to cooling chamber, and purposefully manage it *via* the change in a pressure from a compressor. Maximum intensity of heat flow is achieved at 1 atm pressure, provided by compressor, and is about 10 W/cm<sup>2</sup>. Frozen area is spontaneously thawed after stopping supply of pressure by compressor within 6–8 min. Thawing is controlled by thermal gauge, then cryoprobe is removed from a patient's brain.

Cryocannulas were tested under simulated conditions in egg white at 37°C, as well as in brain of experimental animals (dogs) with subsequent histological examination. We measured the size of formed ice ellipsoid depending on time elapsed since cryoexposure beginning, as well as the tissue temperature at different distances from an active end of cryoprobe.

During stereotactic surgeries the following cryosurgical exposures were performed: 1) cryodestruction of intracerebral target structures in functional stereotaxy in patients with epilepsy, Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome, obsessive-compulsive syndrome, opiate addiction, spasmodic torticollis, torsion dystonia, Huntington's chorea, phantom-pain syndrome (376 operated patients); 2) multi-position cryodestructions of target points in brain glial tumors of deep localization (performed in 131 patients). The patients had surgeries in neurosurgical clinic of IHB RAS, as well as in neurosurgery clinic of Military Medical Academy (Russia). Brain MRI was done to all the patients in postoperative period to control possible complications, as well as to assess the foci after cryodestruction.

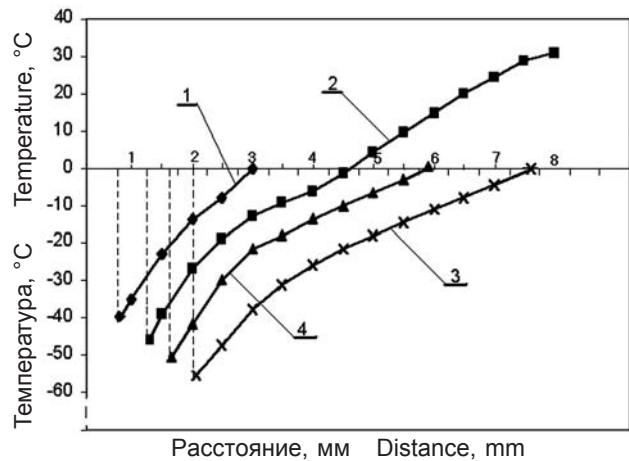


вотных (собак) с последующим гистологическим исследованием. Измеряли размеры формирующегося ледяного эллипсоида в зависимости от времени, прошедшего с момента начала криоэкспозиции, а также температуру ткани на разном расстоянии от активного конца криозонда.

При стереотаксических операциях выполняли следующие криохирургические воздействия: 1) криодеструкции внутримозговых структур-мишеней в функциональном стереотаксисе у пациентов с эпилепсией, паркинсонизмом, болезнью Жилиа де ля Туретта, обсессивно-компульсивном синдроме, опиатной наркоманией, спастической кривошеей, торсионной дистонией, хореей Геттингтона, фантомно-болевым синдроме (прооперировано 376 пациентов); 2) многопозиционные криодеструкции целевых точек глиальных новообразований головного мозга глубинных локализаций (выполнено у 131 больного). Пациенты были прооперированы в нейрохирургической клинике ИМЧ РАН, а также в клинике нейрохирургии Военно-медицинской академии (Россия). Всем пациентам в послеоперационном периоде выполнялась МРТ головного мозга для контроля возможных осложнений, а также для оценки очагов после криодеструкции.

### Результаты и обсуждение

Распределение температуры, измеренной на модельной среде через 2 мин с момента начала криоэкспозиции на различном расстоянии от центра охлаждающей камеры, представлено на рис. 2. Отдельно даны результаты для канюль, имеющих диаметр охлаждающей камеры 1,5 (1), 2,5 (2), 3,2 (4), 4 мм (3). Графики зависимости поперечного диаметра ледяного эллипсоида для канюль с охлаждающими камерами размером 1,5 и 3,2 мм изображены на рис. 3, А и В соответственно. Конеч-



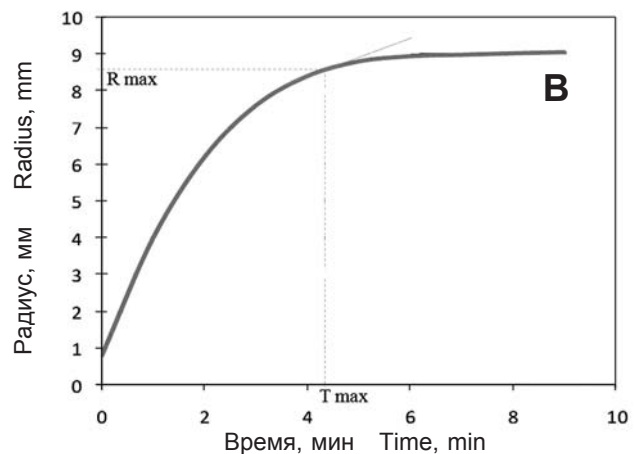
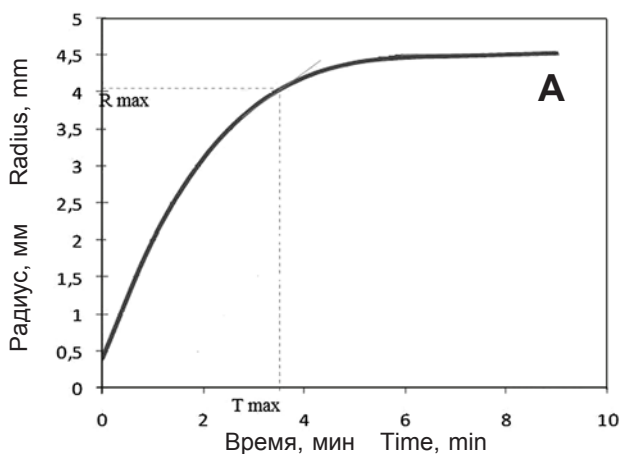
**Рис. 2.** Распределение температуры на различном расстоянии от охлаждающей камеры криоканюли через 2 мин после начала замораживания (нумерация представлена в тексте статьи).

**Fig. 2.** Temperature distribution at different distances from cooling chamber of cryocannula 2 min later the freezing beginning. Numbering is presented in the text.

### Results and discussion

Fig. 2 demonstrates the temperature distribution, measured in a simulated medium 2 min later the cryoexposure beginning at different distances from the cooling chamber center. The results for cannulas with 1.5 (1), 2.5 (2) 3.2 (4), 4 mm (3) diameter of cooling chamber are presented separately. Dependency diagrams of transverse diameter of ice ellipsoid for cannulas with 1.5 and 3.2 mm cooling chambers are shown in Fig. 3A and B, respectively. Final size of destruction ( $R_{max}$ ) was achieved at the exposure equaled approximately 4 min.

Repeated sizes and shapes of ice ellipsoid for each cannula were noted under these parameters of cryoexposure (1 atm compressor pressure, 4 min freezing



**Рис. 3.** Кривая скорости увеличения размера «ледяного эллипсоида» с момента начала криоэкспозиции для канюли с охлаждающей камерой размером 1,5 (А) и 3,2 мм (В).

**Fig. 3.** The curve of the 'ice ellipsoid' size increasing rate since the beginning of cryoexposure for the 1.5 (A) and 3.2 mm (B) cooling chamber cannula.

ный размер деструкции ( $R_{max}$ ) достигался при экспозиции, равной приблизительно 4 мин.

При этих параметрах криоэкспозиции (давление компрессора 1 атм, время замораживания 4 мин) отмечена повторяемость размеров и формы ледяного эллипсоида для каждой из канюль. Размеры криодеструкции на МРТ головного мозга пациента в раннем послеоперационном периоде совпадали с размерами ледяного эллипсоида (рис. 4). Объемы деструкции ткани мозга составили для канюль с диаметрами охлаждающей камеры 1,5; 2,5; 3,2; 4 мм соответственно 0,2; 1,5; 5 и 7 см<sup>3</sup>.

При гистологическом исследовании отчетливо выявлялась бесструктурная, с разрушенными клеточными элементами зона крионекроза. При резком снижении температуры возникала окклюзия капиллярных сосудов вследствие криогенного тромбоза. В мелких сосудах прекращалось интраоперационное капиллярное кровотечение, которое характерно при оперативных вмешательствах. Зона криогенного воздействия на ткань мозга имела достаточно четкие границы, перифокальный клеточный отек в ближайшее время после воздействия был не выражен и распространялся на 1–2 мм.

При функциональных стереотаксических операциях использовали канюли, формирующие очаг деструкции объемом 0,2 и 1,5 см<sup>3</sup> в зависимости от размера внутримозговой структуры-мишени. Криодеструкция поясной извилины (билатерально) выполнена у 305 больных: в области вентролатерального ядра таламуса (57), срединном центре таламуса (3), дорсо-медиальном ядре таламуса (7), медиальном членнике бледного шара (12), переднем бедре внутренней капсулы (билатерально) (11), безымянной субстанции (билатерально) (5), крючке парагиппокампальной извилины (14), миндалевидном ядре (19), гиппокампе (22).

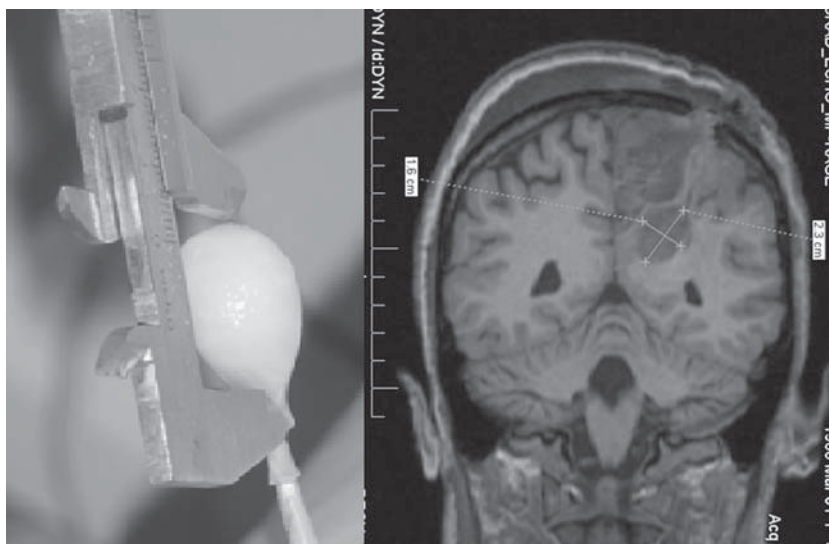
Время криоэкспозиции в каждой из целевых точек составляло 4 мин. Операции выполняли под местной анестезией, криохирургическую канюлю вводили в целевые точки с помощью стереотаксического манипулятора «Ореол» рамной конструкции [7]. Координаты внутримозговых целевых точек для введения криоканюли вычисляли по результатам МРТ, выполняемой пациентам в предоперационном периоде

(time). Sizes of cryodestruction in brain MRI of patient in early postoperative period coincided with ice ellipsoid ones (Fig. 4). Destruction volumes of brain tissue for cannulas with 1.5; 2.5; 3.2; 4 mm cooling chamber diameter were 0.2; 1.5; 5 and 7 cm<sup>3</sup> respectively.

At a histological study there was distinctly revealed a structure-free cryonecrotic area with destroyed cell elements. With a sharp decrease in temperature the occlusion of capillary vessels occurred due to cryogenic thrombosis. In small vessels an intraoperative capillary bleeding, typical for surgical interventions was stopped. The area of cryogenic exposure on brain tissue had quite distinct boundaries, a perifocal cellular edema early after exposure was not expressed and spread to 1–2 mm.

In functional stereotactic surgeries we used the cannulas forming the destruction focus of 0.2 and 1.5 cm<sup>3</sup> volume depending on size of intracerebral target structure. Cryodestruction of cingulate gyrus (bilaterally) was done in 305 patients: in ventrolateral nucleus of the thalamus (57), midline center of the thalamus (3), dorsomedial nucleus of the thalamus (7) medial segment of the globus pallidus (12), anterior limb of the internal capsule (bilaterally) (11), *substantia innominata* (bilaterally) (5), the uncus of parahippocampal gyrus (14), the amygdala (19), the hippocampus (22).

Cryoexposure time in each target point was 4 min. The surgeries were carried-out under local anesthesia, by introducing cryosurgical cannula into the target



**Рис. 4.** Слева – «ледяной эллипсоид», полученный на модельной среде. Справа – послеоперационная МРТ головного мозга пациента (режим T1-взвешенных изображений). Обозначены размеры очага криодеструкции, полученного после воздействия криоканюлей на ткань опухоли головного мозга.

**Fig. 4.** Left: 'ice ellipsoid' obtained in a model medium. Right: postoperative brain MRI of patient (T1-weighted images mode). Sizes of cryodestruction focus, obtained after exposure by cryocannula on brain tumor tissue are indicated.





[9]. После введения криоканюли в целевую структуру вначале осуществляли охлаждение до температуры  $-20^{\circ}\text{C}$  (режим диагностического охлаждения для обратимого «выключения» структуры-мишени) при давлении компрессора 0,2 атм. При отсутствии неврологических выпадений у пациента осуществляли криоэкспозицию в рабочем режиме.

У части пациентов выполняли несколько деструкций в одном или разном полушарии головного мозга. Например, при болезни Жилия де ля Туретта проводили двустороннюю деструкцию поясных извилин в сочетании с правосторонней деструкцией вентролатерального и дорсомедиального ядер таламуса. У 10 пациентов с двусторонней симптоматикой паркинсонизма, а также у больного со спастической кривошеей операции на таламусе и бледном шаре разных полушарий мозга выполняли в два этапа с интервалом от месяца до года во избежание развития дислокационных явлений при одномоментной операции на этих структурах [10].

При выполнении МРТ в раннем послеоперационном периоде фокусы деструкций имели неоднородно гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях и четкие границы. По периферии очагов визуализировались отложения гемосидерина. На T1-взвешенных изображениях очаги деструкций имели гипоинтенсивный характер, при наличии участков геморрагического пропитывания деструкций отмечались гиперинтенсивные очаги. Выявлялся умеренный перифокальный отек (рис. 5). При выполнении МРТ в динамике в зонах криодеструкций отмечено формирование ликворных кист.

Криодеструкция глиальных новообразований мозга проводилась у пациентов с опухолями, локализующимися в таламусе, ножке мозга, островке, мозолистом теле, базальных ганглиях, глубинных отделах височной, лобной и затылочной долей, области центральных извилин. У всех пациентов локализация новообразований являлась противопоказанием к удалению опухоли традиционным способом из-за высокого риска нарастания неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Вследствие этого им была предложена стереотаксическая криодеструкция как более безопасная операция. Одновременно с криодеструкцией проводилась стереотаксическая биопсия новообразования. По результатам гистологического исследования фибриллярно-протоплазматическая астроцитомы выявлена у 52 пациентов (39,7%), анапластическая астроцитомы – у 50 (38,2%), анапластическая олигодендроглиома – у 2 (1,5%), глиобластома – у 27 (20,6%).

У пациентов со стереотаксической криодеструкцией выполнялись два типа операций. Первая – тотальная стереотаксическая криодеструкция

points using stereotactic manipulator Oreol of frame construction [14]. Coordinates of intracerebral target points to introduce cryocannula were calculated by the results of preoperative MRI [8]. After introducing cryocannula into the target structure it was initially cooled down  $-20^{\circ}\text{C}$  (diagnostic cooling regimen for reversible ‘shutdown’ of target structure) at 0.2 atm compressor pressure. If there were no neurological losses in patient the cryoexposure was done by the standard mode.

In some patients we did several destructions in one or different brain hemispheres. For example, in case of Gilles de la Tourette syndrome a bilateral destruction of cingulate gyrus was carried-out in combination with right-side destruction of ventrolateral and dorsomedial thalamic nuclei. In 10 patients with bilateral symptoms of Parkinson’s disease and in the one with spastic torticollis the surgeries in thalamus and globus pallidus of different brain hemispheres were performed in two stages with an interval from a month to an year to avoid development of dislocation phenomena during simultaneous surgery in these structures [10].

When performing MRI in early postoperative period the destruction foci had inhomogeneously hyperintense signal and distinct limits in T2-weighted images, the hemosiderin sediments were visualized along the periphery of foci. In the T1-weighted images the foci of destruction had a hypointense character, we observed the hyperintensive foci, when hemorrhagic impregnated sites of destructions were present. Moderate perifocal edema was revealed (Fig. 5). When performing MRI in dynamics we noted the formation of cerebrospinal fluid cysts in cryodestruction areas.

Brain glial neoplasms were cryodestroyed in patients with tumors localized in thalamus, cerebral peduncle, islet, corpus callosum, basal ganglia, deep parts of temporal, frontal and occipital lobes, the area of central convolutions. In all the patients the localization of neoplasms was a contraindication to remove the tumor traditionally because of a high risk of neurological deficit rise in postoperative period. Therefore they were offered a stereotactic cryosurgery as a less dangerous surgery. Stereotactic biopsy of neoplasm was done simultaneously with cryodestruction. Histological studies revealed fibrillar-protoplasmic astrocytoma, anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma and glioblastoma in 52 (39.7), 50 (38.2) 2 (1.5) and 27 (20.6%) patients, respectively.

In patients with stereotactic cryodestruction we did two types of surgery. The first one was a total stereotactic cryodestruction of tumour. In this case the cryonecrotic foci completely overlaid the neoplasm volume. Surgeries were carried out only if a tumor size was not bigger than 3–3.5 cm. The second type: local selective stereotactic cryosurgery was performed if





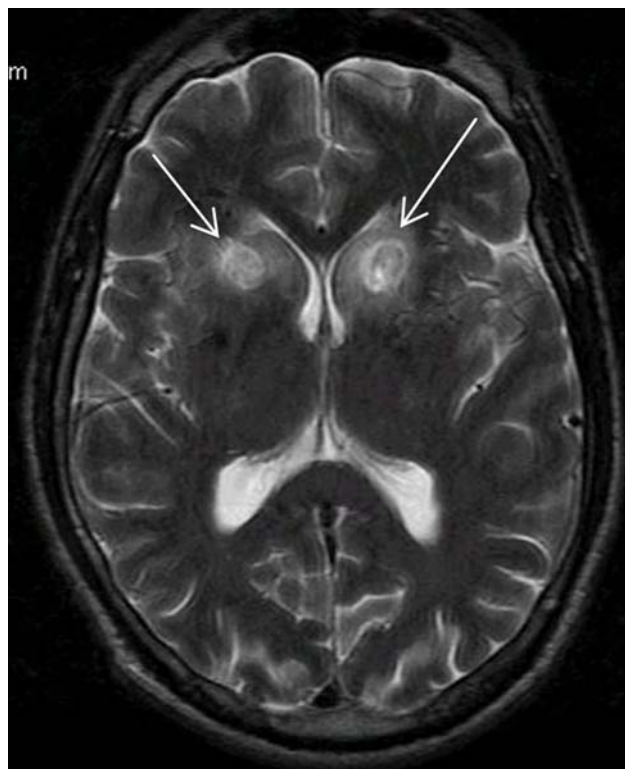
опухоли. При этом очаги крионекроза полностью перекрывали объем новообразования. Операции проводились в том случае, если размеры опухоли не превышали 3–3,5 см. Вторая – локальная селективная стереотаксическая криодеструкция осуществлялась, если размеры опухоли превышали 3,5 см, при этом тотальная деструкция опухоли могла привести к нарастанию дислокационной симптоматики. Поэтому у этих пациентов выполняли избирательную деструкцию участков, расцениваемых как «зоны максимальной пролиферации опухоли». У прооперированных пациентов объем криодеструкции составил в среднем 42% от общего объема опухоли.

Как правило, у пациентов с новообразованиями мозга осуществляли многопозиционную криодеструкцию, то есть последовательно разрушали несколько зон внутри опухоли в зависимости от ее размера и формы. Использовали криоканюли, формирующие очаги деструкции объемом 1,5, 5 и 7 см<sup>3</sup>. В каждой целевой зоне осуществляли криоэкспозицию в течение 4 мин, после оттаивания дополнительно проводили повторную криоэкспозицию с целью увеличения онкологической радикальности [5, 11].

По данным МРТ в послеоперационном периоде в зонах криодеструкции формировались ликворные кисты, постепенно увеличивающиеся в размере, а также наблюдались четкий регресс масс-эффекта, вызванного внутримозговой опухолью и постепенное расправление сдавленных опухолью боковых желудочков. Показатель выживаемости пациентов значительно превышал таковой у неоперированных больных с внутримозговыми опухолями, получивших лучевую и химическую терапию, и коррелировал с данными при тотальном удалении опухолей, соответствующей гистологической структуры [5]. При этом у больных, которым была выполнена только частичная избирательная деструкция пролиферативно-активных зон, также существенно улучшился показатель выживаемости.

Большинство пациентов хорошо переносили стереотаксическую криодеструкцию и могли быть активизированы на следующий день после операции (при условии отсутствия осложнений на контрольной МРТ).

У одного пациента в послеоперационном периоде отмечено развитие абсцесса мозга. Наиболее опасным осложнением являлось формирование послеоперационной гематомы в зоне деструкции (частота около 2%). При этом не выявлено зависимости опасности возникновения геморрагических осложнений от количества криодеструкций, одновременно произведенных у пациента во время операции. Ни в одном случае не отмечено нежела-



**Рис. 5.** МРТ головного мозга пациента после операции билатеральной стереотаксической передней криокапсулотомии, выполненной по поводу обсессивно-компульсивного расстройства. Стрелки указывают на очаги криодеструкции в области переднего бедра внутренней капсулы (в обоих полушариях головного мозга).

**Fig. 5.** Brain MRI of the patient after bilateral stereotactic front cryocapsulotomy made because of obsessive-compulsive disorder. The arrows indicate the cryodestruction foci in anterior limb of internal capsule (in both brain hemispheres).

tumor size did not exceed 3.5 cm, when the total destruction of brain tumor could lead to an increase in dislocation symptoms. Therefore these patients had a selective destruction of the sites, considered as the ‘areas of maximum tumor proliferation’. In the patients who underwent surgeries the volume of cryodestruction was in average 42% of the total tumor volume.

As a rule in the patients with brain neoplasms we did a multi-position cryodestruction, *i.e.* several areas inside tumor were sequentially destroyed depending on its size and shape. We used the cryocannulas, forming destruction foci of 1.5, 5 and 7 cm<sup>3</sup> volume. In each area we carried-out a 4-min cryoexposure, and after thawing we additionally performed a repeated cryoexposure to increase an oncological efficacy [5, 11].

According to postoperative MRI data the cerebrospinal fluid cysts, gradually increasing in size were formed in cryodestruction areas, as well as a distinct regression of mass effect caused by intracerebral tumor and a gradual spreading of tumor-compressed lateral



тельного распространения криодеструкции за пределы целевой структуры. Послеоперационная летальность составила 0,9%.

Результаты клинического использования криохирургического прибора выявили высокую степень повторяемости геометрических параметров получаемых очагов деструкций, а также отсутствие общей и выраженной местной тканевой реакции на формирование очагов, даже при наличии нескольких очагов, в том числе и в разных полушариях мозга. Устройство позволяет с высокой степенью надежности получать зону гибели клеточных элементов (как в структурах здорового мозга, так и в опухолевых тканях) в планируемом объеме. Это определяется параметрами работы прибора, обеспечивающими быстрое замораживание ткани (существенно превышающее «минимальную критическую скорость продвижения фронта замораживания», составляющую 0,5 мм/мин [2]) и постепенное самопроизвольное оттаивание. Кроме того, отмечен сравнительно низкий процент геморрагических и инфекционных осложнений, что позволяет считать данную методику отвечающей требованиям, предъявляемым к стереотаксическим воздействиям на головном мозге.

К другим преимуществам описываемого прибора относится легкая управляемость – объем замораживания в большом диапазоне регулируется с помощью криоканюль с различными объемами охлаждающих камер, а у криоканюль со статичной камерой – изменением давления от компрессора или временем замораживания. Устройство имеет небольшой размер, мобильное (размер холодообменника 200×200×300 мм, масса в заряженном состоянии около 4 кг, объем емкостей для ацетона – 300 см<sup>3</sup>), его можно использовать в условиях любой операционной. Рабочим инструментом является легкая криоканюля, которую удобно держать в любом произвольном положении. Устройство практически безопасно для пациента и хирурга. При необходимости возможно экстренно остановить процесс замораживания, прекратив подачу охлажденного ацетона в криоканюлю, и быстро разморозить (оттаять) охлажденную зону путем подачи в зонд теплого ацетона. Метод не обладает кумулятивным эффектом, поэтому может применяться неоднократно при повторных вмешательствах у одного больного. При лечении пациентов с новообразованиями головного мозга он может использоваться в комбинации с другими методами воздействия на опухоль (например, радиохирургией или химиотерапией).

Прибор с успехом апробирован как в функциональном стереотаксисе (альтернатива радиочастотной диатермокоагуляции внутримозговых

ventricles were noted. The survival rate of patients significantly exceeded the one in non-operated ones with intracerebral tumors who received radio- and chemotherapies, and correlated with the data of total removal of tumors of corresponding histological structure [11]. In this case, in patients who had only a partial selective destruction of proliferatively active areas the survival rate was also significantly improved.

Most patients tolerated well a stereotactic cryodestruction and could be activated the next day after surgery (if no complications were present in control MRI).

Brain abscess development was noted in one patient in post-operative period. The most dangerous complication was the postoperative hematoma formation in destruction area (frequency of about 2%). In this case no dependency of a risk of hemorrhagic complications on a number of cryodestructions, simultaneously performed in a patient during surgery, was revealed. No uncontrolled cryodestruction spreading outside the target structure was observed. Postoperative mortality was 0.9%.

The results of the clinical application of cryosurgical device revealed a high degree of repeatability of geometric parameters of obtained destruction foci, as well as no common and manifested local tissue responses on foci formation, even there were several foci, including also in different brain hemispheres. This device allows a reliable obtaining of an area of cell death (both in intact brain structures and tumor tissues) in a controlled volume. This is determined by the device operating parameters, which provide a rapid freezing of tissue (significantly exceeding the 'minimum critical rate of the freezing front advance' equaled to 0.5 mm/min [2]) and a gradual spontaneous thawing. In addition, we noted a relatively low percentage of hemorrhagic and infectious complications, enabling to consider this technique to match the requirements for stereotactic exposures in brain.

Another advantage of the described device is its simple control: the volume of freezing in a large range is regulated by means of cryocannula with cooling chambers of different volumes, and in cryocannulas with static camera it proceeds by changing the pressure from compressor or freezing time. This device is small-sized, mobile (cold exchanger size is 200×200×300 mm, weight in charged state is about 4 kg, 300 cm<sup>3</sup> volume of acetone containers), it may be applied under conditions of any operating room. Operating tool is a lightweight cryocannula, comfortable to handle in any selectable position. This device is virtually safe for patients and surgeons. If necessary the freezing can be urgently stopped by cutting off frozen acetone delivery into cryocannula and a cooled area may be rapidly thawed via supplying warm acetone into a probe. This



структур-мишеней), так и в нефункциональной стереотаксической нейрохирургии. Причем при использовании стереотаксической криохирургии возможно проводить хирургическое лечение даже у иноперабельных пациентов, с глубокой локализацией опухолей. В типичных случаях они получают только лучевую и химиотерапию, которые существенно снижают их выживаемость по сравнению с больными, после хирургического лечения [5, 15]. Установлено, что даже частичная криодеструкция опухоли позволяет существенно продлить срок жизни пациента благодаря прицельному разрушению пролиферативно-активных зон новообразования и активации клеточного противоопухолевого иммунного ответа [5].

Следует отметить важную роль стереотаксического наведения и предоперационной невровизуализации для определения положения внутримозговых мишеней и планирования безопасных траекторий введения криоканюли в мозг. В большинстве случаев наилучшим методом визуализации является предоперационная МРТ, которая наиболее четко выявляет целевые структуры и новообразования, подлежащие криодеструкции, а также проводящие пути и сосуды, интраоперационного повреждения которых следует избегать [9]. Дополнительную информацию для выявления пролиферативно-активных зон опухоли для избирательной деструкции может дать позитронно-эмиссионная томография с туморотропным радиофармпрепаратом [6]. Кроме того, важно подчеркнуть необходимость жесткой фиксации инструмента во время длительной (4 мин и более) криоэкспозиции для избежания повреждений мозговой ткани и геморрагических осложнений. В этом отношении наиболее подходящей аппаратурой для операций являются рамные стереотаксические системы, позволяющие с высокой степенью точности добиваться введения криоканюли в запланированные целевые точки мозга по наиболее безопасным траекториям, а также исключают случайное смещение канюли во время криоэкспозиции [1, 3, 7].

## Выводы

1. Предложенная конструкция криохирургического аппарата, работающего с использованием температуры твердой углекислоты, имеет ряд существенных преимуществ при воздействии на головной мозг по сравнению с приборами, основанными на жидком азоте, и с успехом может быть применена как в функциональном, так и нефункциональном стереотаксисе.

2. Представляется перспективным использование криохирургической методики для стереотаксической деструкции опухолей, располагающихся

method has no cumulative effect, therefore it may be applied many times during repeated interventions in one patient. When treating patients with brain neoplasms it can be used together with other methods of exposure on tumor (for example, radiosurgery or chemotherapy).

The device is successfully tested both in functional stereotaxis (alternative to RF diathermocoagulation of intracerebral target structures) and in nonfunctional stereotactic neurosurgery. Moreover, when using stereotactic cryosurgery the surgical therapy is possible even in inoperable patients with a deep tumor localization. In typical cases, they receive only radio- and chemotherapy, which significantly reduce their survival as compared to patients treated surgically [11, 15]. Even a partial cryodestruction of tumor was established to enable a significant extension of a patient's lifespan due to a targeted destruction of proliferatively active areas of neoplasm and activation of cellular anti-tumor immune response [11].

Of note is an important role of stereotactic guidance and preoperative neurovisualization to determine the position of intracerebral targets and planning safe trajectories for cryocannula introduction into brain. In most cases, the best visualization method is preoperative MRI, which most distinctly reveals the target structures and neoplasms to be cryodestroyed, as well as the pathways and vessels, which intraoperative damage should be avoided [8]. Additional information to reveal active proliferative areas for selective tumor destruction may be provided by positron emission tomography with a tumorotropic radiopharmaceutical drug [12]. In addition, it is important to emphasize the need in a rigid fixation of the instrument during long-term (4 min and more) cryoexposure to avoid damages in brain tissue and hemorrhagic complications. In this respect, the most appropriate equipment for surgeries are stereotactic frame system, allowing a high accuracy in achieving the cryocannula introduction into planned target points of brain via the most secure trajectories, as well as preventing an accidental displacement of cannula during cryoexposure [1, 6, 14].

## Conclusions

1. The proposed design of solid carbon dioxide based cryosurgical device has some strong advantages during exposure on brain as compared to liquid nitrogen-based devices, and may be successfully applied in both functional and non-functional stereotaxis.

2. The application of cryosurgical technique for stereotactic destruction of tumors, located in deep and functionally important brain areas is seemed to be perspective. As clinical experience has shown, this can significantly increase the survival rates in patients traditionally considered as inoperable.





в глубинных и функционально значимых зонах головного мозга. Как показал клинический опыт, это позволяет существенно повысить показатели выживаемости у пациентов, традиционно считающихся иноперальными.

### Литература

1. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксические системы. – СПб.: Наука, 2006. – 142 с.
2. Будрик В.В. Физические основы криометодов в медицине: Учебное пособие / Под ред. А.М. Архарова, В.И. Коченова. – М.: Лика, 2007. – 136 с.
3. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. – М.: Медицина, 1981. – 367 с.
4. Лапоногов О.А. Сравнительный анализ результатов криодеструкции и высокочастотной электрокоагуляции при выполнении таламотомии больным паркинсонизмом с фармакорезистентным тремором // Тезисы Всерос. науч.-практ. конференции «Поленовские чтения» 22–24 апреля 2009 г.: – СПб, 2009 г. – С. 371.
5. Мартынов Б.В., Холявин А.И., Парфенов В.Е. и др. Метод стереотаксической криодеструкции в лечении больных с глиомами головного мозга // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2011. – Т. 75, №4. – С. 17–24.
6. Низковолос В.Б., Холявин А.И., Гурчин А.Ф. Практические аспекты использования совмещенной МСКТ-ПЭТ в стереотаксической нейроонкологии // Рос. нейрохирург. журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2012. – №2. – С. 16–19.
7. Полонский Ю.З., Холявин А.И., Мартынов Б.В. и др. Безрамная расчетная магнитно-резонансная томография со стереотаксическими манипуляторами класса «Ореол» // Вестн. Рос. Воен.-мед. академии. – 2009. – № 4 (28). – С. 71–78.
8. Холявин А.И., Аничков А.Д., Низковолос В.Б., Обляпин А.В. Криохирургическая методика в функциональной стереотаксической нейрохирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2010. – №5. – С. 94–99.
9. Холявин А.И., Мартынов Б.В., Низковолос В.Б. и др. Предоперационное планирование стереотаксических криодеструкций опухолей головного мозга // Нейрохирургия. – 2009. – №1. – С. 49–53.
10. Пат. № 2115377, Российская Федерация, МПК7 А61В 17/36. Устройство для криохирургического воздействия / В.Б. Низковолос, А.Д. Аничков; опубл. 20.07.98, БИ № 20.
11. Пат. № 2250087, Российская Федерация, МПК7 А61В 18/02,6/03. Способ лечения глиальных новообразований мозга / Б.В. Гайдар, В.Е. Парфенов, В.Б. Низковолос и др.; опубл. 20.04.2005, БИ № 11.
12. Cooper I.S. Cryogenic cooling and freezing of the basal ganglia // Confin. Neurol. – 1962. – Vol. 22. – P. 336–342.
13. Fukagai T., Tazawa K., Higaki Y., Imamura K. Changes in immunoparameters following cryosurgery in prostate cancer // Hinyokika Kiyō – Acta Urologica Japonica. – 1990. – Vol. 36, №3. – P. 307–317.
14. Kindzel'ski L.P., Zlochevskaia L.L., Zakharychev V.D. et al. Changes in cytotoxicity of natural killer cells and level of large granule-containing lymphocytes in patients with lung cancer under the effects of cryosurgery // Klinicheskaia Khirurgiia. – 1991. – Vol. 5. – P. 3–5.
15. Tsitlakidis A., Foroglou N., Venetis C.A., et al. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 112. – № 5. – P. 1020–1032.

### References

1. Anichkov A.D., Polonsky Yu.Z., Nizkovolos V.B. Stereotactic systems. St.-Petersburg: Nauka; 2006.
2. Budrik V.V. Physical grounds of cryomethods in medicine: manual for students. In: Arkharova A.M., Kochenova V.I, editors. Moscow: Lika; 2007. p.136.
3. Cooper I.S. Cryogenic cooling and freezing of the basal ganglia. Confin Neurol 1962; 22: 336–342.
4. Fukagai T., Tazawa K., Higaki Y., Imamura K. Changes in immunoparameters following cryosurgery in prostate cancer. Hinyokika Kiyō Acta Urologica Japonica 1990; 36(3): 307–317.
5. Gaidar B.V., Parfenov V.E., Nizkovolos V.B. et al., inventors. Method of therapy of brain glial neoplasms. Patent 2250087 (Russia), IPC7 A61B 18/02, 6/03. 2005 April 20.
6. Kandel E.I. Functional and stereotactic neurosurgery. Moscow: Meditsina; 1981.
7. Kholyavin A.I., Anichkov A.D., Nizkovolos V.B., Oblyapin A.V. Cryosurgical technique in functional stereotactic neurosurgery. Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova 2010(5): 94–99.
8. Kholyavin A.I., Martynov B.V., Nizkovolos V.B. et al. Preoperative planning of stereotactic cryodestructions of brain tumors. The Russian Journal of Neurosurgery 2009(1): 49– 53.
9. Kindzel'ski L.P., Zlochevskaia L.L., Zakharychev V.D. et al. Changes in cytotoxicity of natural killer cells and level of large granule-containing lymphocytes in patients with lung cancer under the effects of cryosurgery. Klinicheskaia Khirurgiia 1991; 5: 3–5.
10. Laponogov O.A. Comparative analysis of results of cryodestruction and high-frequency electrocoagulation in talamotomy in patients with Parkinson's disease with drug-resistant tremor. Proceedings of the All-Russian Research and Practical Conference 'Polenovskie Chtenia'; 22–24 April 2009; St.-Petersburg; 2009. P. 371.
11. Martynov B.V., Kholyavin A.I., Parfenov V.E. et al. Method of stereotactic cryodestruction in therapy of patients with brain gliomas. Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko 2011; 75(4): 17–24.
12. Nizkovolos V.B., Kholyavin A.I., Gurchin A.F. Practical aspects of use of matched MSKT-PET in stereotactic neurooncology. Rus Neurosurg Journ named after Prof. A.L. Polenov. 2012; (2): 16–19.
13. Nizkovolos V.B., Anichkov A.D., inventors. Cryosurgical device. Patent N 2115377 (Russia), IPC7 A61B 17/36. 1998 July 20.
14. Polonsky Yu.Z., Kholyavin A.I., Martynov B.V. et al. Frameless rated magnetic resonance imaging with stereotactic manipulators of the Oreol class. Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii 2009; 28(4): 71–78.
15. Tsitlakidis A., Foroglou N., Venetis C.A. et al. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg 2010; 112(5): 1020–1032.

