

Низковолос Владимир Бенъевич

**Биофизическое и медико-техническое обоснование
локальных воздействий на ткани мозга для стереотаксической
нейрохирургии.**

03.00.02-Биофизика

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук.

Санкт-Петербург - 2007 год.

Работа выполнена в институте мозга человека РАН

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
лауреат государственной премии СССР

Аничков Андрей Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Доктор технических наук
профессор

Лежнев Энрик Иванович

Доктор технических наук
профессор

Козлов Александр Петрович

Доктор медицинских наук
профессор

Олюшин Виктор Емельянович

Ведущая организация:

С-Петербургский институт ядерной физики
им. Б.П. Константинова

Защита состоится _____ 2007 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д212.229.25 при ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный политехнический университет по адресу: 195251 Санкт-Петербург ул. Политехническая д.29.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ВПО Санкт-Петербургского политехнического университета по адресу: Санкт-Петербург ул. Политехническая д.29.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физико-математических наук

Власова О.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы:

Стереотаксис – медицинская технология, обеспечивающая малотравматичные щадящие доступы к глубоким образованиям мозга человека с целью диагностики, лечения и изучения сложных заболеваний и поражений центральной нервной системы.

Появление во второй половине прошлого столетия компьютерной рентгеновской и магнитно-резонансной томографии значительно повысило информативность диагностики заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Это привело к диспропорции между точной диагностикой и общепринятым в то время в нейрохирургии подходом, когда оперативное вмешательство осуществлялось на основе субъективных знаний анатомии и пространственном воображении нейрохирурга. Сложившееся положение стимулировало развитие малоинвазивных инструментальных методов лечения ряда заболеваний ЦНС, использующих современную томографическую диагностику и основанных на стереотаксических принципах. (Leksel L. 1980, Аничков А.Д. и др. 1999, Трофимова Т.Н. 1998, Холявин А.И. 2001, Шустин В.А. 1998). В арсенале нейрохирургов появился ряд коммерческих стереотаксических систем, позволяющих нацеливаться на внутримозговые мишени с помощью томографов и оказывать на них локальные воздействия в клинических целях. (Brown R.A. 1975, Leksel L. 1985, Birg W., 1985, Chapter J. 1999, Аничков А.Д. и др. 1998). Все это привело к более широкому применению стереотаксиса. Был разработан ряд хорошо зарекомендовавших себя стереотаксических методик, которые стали широко применяться в нейрохирургии. Особую роль в настоящее время играет стереотаксис для диагностики и лечения опухолей головного мозга, прежде всего диагностированных на ранних стадиях. В большинстве случаев хирургическое лечение опухолей головного мозга с помощью традиционных «открытых» нейрохирургических вмешательств производится, когда объем опухоли уже достаточно велик. В случае малого размера опухоли, расположенной в глубине мозга, только стереотаксис может позволить нейрохирургу отыскать ее, уточнить диагноз путем биопсии и осуществить адекватное лечение. (Mundinger F. 1984, 1985, Ostertag B. 1980, Голанов А.В. 1998). В обзоре, посвященном состоянию стереотаксиса в мировой нейрохирургии (Gildenberg P.L., Franklin P.O. 1993) показано, что за 17 лет число биопсий мозговых опухолей возросло более чем в 6000 раз, эвакуаций гематом более чем в 800 раз, аспираций кист и абсцессов – более чем в 400 раз. К сожалению, деструктивные стереотаксические методики, которые можно было бы использовать для лечения опухолей мозга, в настоящее время используются недостаточно широко. Такое положение связано в основном с отсутствием у нейрохирургов – стереотаксистов методов локального деструктивного воздействия, в достаточной мере удовлетворяющих требованиям малоинвазивной нейрохирургии – это прежде всего локальность и предсказуемость биологических параметров действия на ткани мозга.

Локальное воздействие на стереотаксическую мишень - заключительный этап в диагностике и стереотаксическом лечении нейрохирургических больных. Предшествующие этапы могут быть скорректированы при подготовке и проведении операции, воздействие же на мишень ставит окончательную точку в стереотаксической процедуре и, соответственно, может привести стереотаксическое вмешательство к успеху или неудаче (Кандель Э.И. 1972, 1981). Анатомические особенности мозга, где компактно расположены жизненно важные и функционально значимые структуры, вносят жесткие пространственные ограничения на геометрические параметры воздействия. Высокие требования к точности наведения стереотаксического инструмента на мишень должны быть соизмеримы с требованиями к знанию физических и биологических параметров воздействия на ткани мозга, позволяющих получать планируемый клинический эффект. Современное состояние медицинской техники не всегда позволяет локализовать патологический очаг или функционально-значимую структуру и селективно воздействовать на них с целью объемной деструкции, в то время как потребность нейрохирургии в технологиях подобного рода достаточно высока. Таким образом, **актуальность** настоящего исследования определяется необходимостью разработки новых малоинвазивных методов локального воздействия на здоровые и патологические структуры мозга, определения их медико-биологических параметров, что имеет важное

теоретическое и практическое значение для повышения эффективности и качества медицинской помощи населению.

Целью настоящего исследования является: Обоснование и разработка комплекса методов и технических средств стереотаксического лечения заболеваний головного мозга.

Для достижения цели решались следующие задачи:

1. Разработать методы локального низкотемпературного воздействия на ткани мозга. Исследовать биофизические и медико-биологические параметры криовоздействия на патологические и здоровые ткани мозга с точки зрения возможности применения разработанной аппаратуры в клинике стереотаксической нейрохирургии.

2. Дать медико-биологическое обоснование возможности применения в нейрохирургии имплантируемого радиоактивного источника низкоэнергетического Гамма-излучения на базе ^{125}Te .

3. Разработать стереотаксические системы, предназначенные для локализации внутримозговых мишеней с помощью современных интроскопических методов и наведения на них инструмента локального воздействия или узких пучков высокоэнергетического излучения.

4. Исследовать биофизические особенности воздействия на ткани мозга пучков протонов с энергией 1000 МэВ с целью определения возможности применения их для дистанционной стереотаксической радионейрохирургии.

5. На основании проведенных исследований разработать стереотаксические методики малоинвазивных нейрохирургических операций и дать обоснование возможности применения их в клинике для лечения заболеваний головного мозга.

Научная новизна:

Впервые в эксперименте изучено локальное действие температур около -70°C на патологические и здоровые ткани мозга. Дано медико-биологическое обоснование применения этого метода для стереотаксической нейрохирургии.

Впервые исследована и внедрена в клиническую практику новая стереотаксическая методика лечения неоперабельных глиальных опухолей мозга. Методика основана на экспериментально показанном феномене – функциональной неоднородности глиальных опухолей – наличии в них локальных зон гиперметаболизма, сопровождающегося интенсивной пролиферацией. Методика заключается в локализации с помощью позитронно-эмиссионного томографа пролиферативно-активных зон опухоли мозга, которые затем подвергаются стереотаксической криотомии.

Впервые изучены физические параметры и морфологические особенности действия на ткани мозга имплантируемых источников низкоэнергетического гамма-излучения на базе изотопа ^{125}Te , экспериментально показана возможность применения источников в нейроонкологии.

Для проведения малоинвазивных операций на мозге человека разработаны и внедрены в клиническую практику оригинальные стереотаксические системы, обладающие адаптивностью, универсальностью и автономностью относительно интроскопических установок.

Впервые с помощью биодозиметрических тестов исследованы дозиметрические и медико-биологические параметры пучков протонов с энергией 1000 МэВ от синхроциклотрона ПИЯФ РАН, дано обоснование возможности применения данного излучения для целей дистанционной стереотаксической радионейрохирургии.

Разработаны методы и устройства, предназначенные для локализации внутримозговых мишеней с помощью КТ, МРТ и ангиографа при подготовке к стереотаксическим инвазивным вмешательствам и стереотаксическому облучению этих мишеней узкими пучками высокоэнергетического излучения.

Практическая значимость: В работе сформулированы требования к методам локального воздействия на ткани мозга, а также принципы их использования. Проведен сравнительный анализ нескольких методов локального воздействия, разработано техническое обеспечение клинических методик, позволившее применить их для лечения

заболеваний центральной нервной системы. Все разработки, представленные в диссертации, предназначены для использования их в клинических учреждениях нейрохирургического профиля. В разработках учтены специфические особенности отечественной медицины, что позволило широко внедрить их в клиническую практику ряда медицинских учреждений нашей страны и ближнего зарубежья.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Медико-биологические параметры действия кризондов с температурой – 70⁰С и имплантируемых источников на базе Те-125м позволяют получать ограниченные зоны некроза тканей мозга в планируемом объеме.

2. Метод лечения глиальных опухолей мозга, состоящий из стереотаксической локализации пролиферативно-активных зон с помощью позитронно-эмиссионного томографа и криодеструкции этих зон, применим на опухолях, не допускающих открытое вмешательство. Это малоинвазивный нейрохирургический метод, обеспечивающий сохранение качества жизни пациентов после операции.

3. Биофизические и медико-биологические параметры пучков протонов с энергией 1000 МэВ позволяют использовать этот вид излучения в медицине, а применение разработанных стереотаксических устройств обеспечивает возможность проведения радиохирургических операций на мозге.

4. Разработанные стереотаксические системы и методы локализации внутримозговых мишеней с наведением на них стереотаксического инструмента излучения позволяют решать задачи малоинвазивной нейрохирургии.

Апробация и внедрение результатов работы. Результаты научного исследования доложены и обсуждены на I международном семинаре по использованию протонных пучков в лучевой терапии (М.1979), на III и IV совещаниях по использованию новых ядерно-физических методов для решения научно-технических и народно-хозяйственных задач (Дубна 1979,1982), The international symposium “Physiological and biochemical basis of brain activity” (Санкт-Петербург 1994), на международной научной конференции «Актуальные вопросы лучевой диагностики и интервенционной радиологии» (Спб. 1997), International MRY simposium (Düsseldorf 1997), Congress of Baltik Neurosurgeons (Riga 1993), I, II, и III съездах нейрохирургов (1995, 1998, 2002), на V и VI симпозиумах «Повреждения мозга (минимально инвазивные технологии)» (1999, 2001 С-Петербург), VII международном симпозиуме «Новые технологии в нейрохирургии» (Санкт-Петербург, 2004), на всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (апрель 2005), на международной научно-практической конференции «Малоинвазивная нейрохирургия» (май 2006) и в ряде других отечественных и международных форумах.

Разработанные методы внедрены в клиническую практику Института мозга человека РАН, Российской Военно-медицинской академии, Центрального научно-исследовательского рентгено-радиологического института Росздрава, психоневрологического НИИ им. В.М. Бехтерева, клинической больницы № 26 г. С.Петербурга, Спб-МАПО, Республиканской клинической больницы г. Каунаса, Областной клинической психиатрической больницы г. Ярославля, ГИДУВ Новокузнецк, Областной больницы г. Брянск, городской клинической больницы N1 г. Омска, больницы неотложной медицинской помощи г. Омска, Мурманской областной больницы, Областной клинической больницы г. Рязань, Государственного института лазерной хирургии г. Челябинск, больницы скорой помощи г. Алматы, Казахстан, Городской больницы N5 г.Тольятти, Российского нейрохирургического института им. А.Л.Поленова, Удмуртского республиканского нейрохирургического центра (г. Ижевск), В этих клинических учреждениях используются разработанные нами методики и оригинальная аппаратура при стереотаксическом лечении тяжелых заболеваний головного мозга. К настоящему времени проведено более 2000 малоинвазивных операций с использованием криометода и стереотаксической техники. С помощью узких протонных пучков синхроциклотрона ПИЯФ на базе клиники ЦНИРРИ МЗ РФ к настоящему времени пролечено около 1500 больных с диагнозами «аденомы гипофиза» и «артерио-венозные мальформации».

Публикации. По теме диссертации имеется 61 печатная работа; в центральных отечественных и зарубежных журналах – 16, патентов и авторских свидетельств – 11, в материалах конференций, симпозиумов и сборниках научных трудов – 31, монография -1, учебно-методическое пособие –1, информационное письмо МЗ и МП –1.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав с описанием результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, списка литературы и приложения. Работа содержит 12 таблиц, 96 рисунков. Список литературы включает 285 источников, из которых 121 отечественных авторов и 164 зарубежных. Машинописный текст диссертации изложен на 286 страницах.

Основное содержание работы

Введение

Во введении сформулированы направления работы, ее цели и задачи, обоснована актуальность исследований и разработок, показано ее научно-практическое значение.

Глава1 Современное состояние проблемы.

Локальное воздействие на стереотаксическую мишень является важнейшим заключительным этапом в технологической цепочке диагностики и стереотаксического лечения нейрохирургических больных. В связи с этим знание специфичности воздействия и возможность управления его пространственными параметрами столь же важны и необходимы для стереотаксиса в целом, как точность локализации стереотаксических мишеней и наведения на них инструмента. Метод локального воздействия на ткани мозга должен отвечать следующим требованиям:

1. Минимальная травматизация мозга при осуществлении подхода к внутримозговой мишени;
2. Высокая повторяемость биологических параметров воздействия при сохранении физических параметров применяемого метода;
3. Возможность планирования и оптимизации воздействия на внутримозговую мишень до операции, исходя из экспериментальных и теоретических данных о методе и применяемом инструменте;
4. Возможность динамичного управления физическими и пространственными параметрами воздействия и прекращения его непосредственно во время операции;
5. Обеспечение максимальной сохранности сосудов мозга и тканей, не входящих в рассчитанные объемы, подлежащие стереотаксическому воздействию;
6. Безопасность использования метода, как для пациента, так и для персонала.

Проведенный анализ методов локального инвазивного воздействия на ткани мозга показал, что наиболее приемлемым с медико-биологических позиций является криохирургический метод. При выборе криохирургического метода для использования его в стереотаксической нейрохирургии мы исходили из следующих положительных качеств, отмеченных при применении его в других областях медицины: 1. Криовоздействие на ткани сопровождается иммуностимулирующим эффектом; 2. Метод абластичен; 3. Не обладает кумулятивным эффектом; 4. Обеспечивает сохранность кровеносных сосудов. 5. Большой диапазон объемов воздействия.

Однако, несмотря на то, что этот метод изначально разрабатывался для целей нейрохирургии, в настоящее время в этой области медицины он практически не применяется. Объясняется это тем, что криоприборы, традиционно работающие на жидком азоте, которые применялись для крионейрохирургии, обладали следующими недостатками: 1. Резкое испарение жидкого азота в охлаждающей камере криозонда приводило к работе с высоким давлением, что было потенциально опасно; 2. Использование криозондов, сочлененных с резервуаром для жидкого азота, делало процесс охлаждения абсолютно неуправляемым – его невозможно было ни регулировать, ни остановить до полного выкипания азота; 3. Криозонды, к которым азот подавался по шлангам, становились трудноприменимы на нейрохирургической операции, из-за малоподвижных термостатированных шлангов; 4. Охлаждение тканей мозга до температур жидкого азота иногда приводило к тканевым переломам и последующим внутримозговым гематомам. Причем охлаждение до столь низких температур не имело смысла, т.к. при температурах ниже -100°C значительно ухудшалась адгезия материала зонда с тканью; 5. Для термоизоляции корпуса криозондов использовался глубокий вакуум, что с учетом

миниатюрных размеров этих устройств было достаточно сложной технической задачей, еще сложнее было сохранить этот вакуум в условиях использования зондов в операционной; 6. Стереотаксическая криодеструкция опухолей мозга в 60-70х годах прошлого столетия проводилась с малоинформативным интраскопическим методом - рентгенографией, что могло приводить к низкой точности наведения на мишень и повреждениям функционально-важных структур мозга. Перечисленные недостатки дискредитировали метод, и от его применения в нейрохирургии практически отказались.

Из радиационных методов локального воздействия на ткани мозга наиболее распространенными являются - внутритканевый радиохирургический метод с применением имплантируемых радиоактивных источников на базе изотопов низкоэнергетического Гамма-излучения и дистанционная радиохирургия узкими пучками фотонов и тяжелых заряженных частиц. Из имплантируемых радиоактивных источников наиболее часто применяются источники на базе радиоизотопа I-125. Однако у этих источников есть существенный недостаток. Источники из I-125 разового использования - в случае, если их не используют в течение промежутка времени, когда активность еще обеспечивает терапевтическую дозу, их уничтожают. Это качество приводит к значительному удорожанию метода, и в результате применяют подобные источники в стереотаксической нейрохирургии достаточно редко.

Дистанционная стереотаксическая радиохирургия узкими пучками тяжелых заряженных частиц и мегавольтного тормозного излучения от линейных ускорителей электронов – эффективный метод лечения таких заболеваний, как аденомы гипофиза, сосудистые патологии мозга и небольшие, рано диагностированные опухоли. Главным достоинством стереотаксических систем, построенных на применении узких пучков высокоэнергетического излучения, является неинвазивность применяемого воздействия. Однако эти системы также не лишены недостатков. Отсроченный клинический результат – этот недостаток делает ограниченно применимой дистанционную радиохирургию при лечении быстро растущих опухолей, и особенно при проведении функциональных операций, где очень важно иметь возможность проведения тестовых воздействий. Наличие кумулятивного эффекта ограничивает возможности этого метода по количеству и объему воздействий у одного пациента, сдерживающим фактором является интегральная радиационная нагрузка на мозг. У этих методов отсутствует обратная связь с врачом во время процедуры лечения. Это серьезный недостаток, который даже при максимально тщательной подготовке к лечению может привести через некоторое время к нежелательным функциональным нарушениям у пациента. Метод дистанционной радиохирургии имеет неоспоримые преимущества при лечении таких сосудистых патологий мозга, как артериовенозные аневризмы. Однако столь полезная особенность при лечении сосудистых патологий, как искусственно вызываемая облитерация сосудов при облучении их в определенных дозах, становится недостатком при лечении опухолей мозга. В зону действия облитерирующих доз при облучении опухоли могут попадать крупные сосуды мозга, что может привести к ишемизации его объемов и сопутствующим неврологическим нарушениям. Одним из недостатков следует отметить и высокую стоимость метода при приобретении и эксплуатации оборудования.

Приведенный анализ мирового опыта малоинвазивной стереотаксической нейрохирургии позволил обосновать направление исследований, сформулировать цели и задачи работы, комплексное решение которых расширит показания к применению стереотаксической нейрохирургии и воплотится в клинические методики, с помощью которых можно лечить ряд тяжелых заболеваний центральной нервной системы.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

I-ИНВАЗИВНЫЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.

Глава 2. Методы локального воздействия на ткани мозга

Для локального воздействия на образования мозга в данной работе мы использовали следующие методы: Криохирургия, высокочастотная гипертермия, анодный лизис, брахитерапия с помощью источников низкоэнергетического Гамма-излучения, дистанционная радиохирургия узкими пучками протонов с энергией 1000 МэВ и мегавольтного тормозного излучения от линейного ускорителя электронов.

2.1 Локальная криохирургия образований мозга.

При разработке криохирургического прибора, с использованием в качестве хладагента твердой двуокиси углерода, мы исходили из того, что температуры сухого льда -79°C достаточно для деструкции тканей мозга. Сухой лед – доступный, достаточно безопасный и удобный в работе материал. При температуре сухого льда обеспечивается хорошая адгезия криозонда с тканью, и в то же время не образуются ледяные переломы ткани, чреватые образованием гематом. В качестве хладоносителя была выбрана жидкость с высокой, слабо меняющейся при низких температурах текучестью – ацетон. Температура отвердевания ацетона -95°C , температура кипения $+56,2^{\circ}\text{C}$. В результате охлажденный ацетон не затвердевает при температуре сухого льда и не закипает при контакте со стенками охлаждающей камеры, имеющей температуру ткани. Таким образом осуществляется хороший температурный контакт хладоносителя с охлаждающей камерой зонда и затем с тканью мозга в зоне воздействия.

Криозонды являются наиболее сложными и ответственными элементами криоприбора. В зондах, работающих с жидким азотом, для обеспечения термоизоляции двойного корпуса используется глубокий вакуум. На наш взгляд, это недостаток зонда, т.к. при нарушении вакуума (что возможно в условиях операционной) корпус зонда будет замораживать ткань по всей траектории его погружения. В связи с этим был проведен анализ возможности использования для термоизоляции низкого вакуума, или просто герметизированного двойного корпуса, заполненного воздухом с нормальным давлением. При низком вакууме, в диапазоне давлений $P = 1 \div 0,0013$ ат. теплопроводность воздуха λ практически не зависит от давления при условии:

$T_{кр} < T$ и $P_r \leq 2/3 T_r$, где:

$T_{кр}$ – (критическая температура воздуха) = 133 К (-140°C)

T – (температура хладоносителя) = 203К (-70°C)

$P_r = P/P_{кр}$; $T_r = T/T_{кр}$

$P_{кр}$ – (критическое давление воздуха) = 38,5 ат.

$T_{кр} < T$ – 133К < 203К

$P_r = 1/38,5 = 0,026$; $T_r = 203/133 = 1,53$

$0,026 < 2/3 \cdot 1,53$; $0,026 < 1,02$ – Т.е. соблюдается условие, при котором λ не зависит от давления и, следовательно, организовывать вакуум в показанном диапазоне давлений не имеет смысла.

При среднем вакууме, в диапазоне давлений $0,0013 \div 0,0013 \cdot 10^{-3}$ ат. еще действуют законы для идеального газа, и тогда λ можно представить в виде:

$$\lambda = \frac{1}{\sqrt{2} \pi d^3 n_0} \quad n_0 = \frac{NaP}{RT} \quad \lambda = \frac{RT_2}{\sqrt{2} \pi d^3 NaP_2}$$

где: R – универсальная газовая постоянная; T_2 – температура воздуха в корпусе зонда; P_2 – давление воздуха в корпусе зонда; Na – $6,022 \cdot 10^{23}$ – число Авогадро; d – диаметр молекул.

Исходя из того, что в результате действия законов для идеального газа при постоянном объеме: $T_2/P_2 = T_1/P_1$, а остальные члены приведенного выражения – константы, то изменение давления в указанном диапазоне слабо оказывает влияние на значение коэффициента теплопроводности и, следовательно, в этом диапазоне давлений организовывать вакуум для термоизоляции корпуса зонда также не имеет смысла. При высоком вакууме, в диапазоне $0,0013 \cdot 10^{-3} \div 0,0013 \cdot 10^{-7}$, λ практически пропорциональна давлению, а при еще более высоком вакууме, приближается к нулю. В результате был сделан вывод, что для обеспечения термоизоляции корпуса криозонда необходимо или обеспечить высокий вакуум, или экспериментально определить величину зазора между трубками корпуса с воздухом нормального давления, достаточного для термоизоляции. Эксперимент показал, что при нормальном давлении воздуха в межстеночном пространстве, уже при

зазоре между трубками 0,4 мм температура наружной трубки составляет около 0⁰С, и с увеличением зазора температура наружной трубки повышается.

Исходя из приведенных теоретических и экспериментальных данных, было принято решение изготавливать криозонды с двойным корпусом, заполненным воздухом с нормальным давлением, и зазором между трубками около 0,5 мм. Низкая температура корпуса зонда, контактирующего с тканью (около 0⁰С) полезна, т.к., не приводя к деструкции ткани, она может оказывать местное гемостатическое действие.

Теоретически был определен необходимый диапазон давлений воздуха при прокачке ацетона через криозонд. Главным условием приняли сохранение ламинарности потока ацетона в каналах зонда, т.к. нежелательное избыточное давление может приводить к турбулентности потока ацетона с ухудшением контакта хладоносителя со стенками охлаждающей камеры. Исходя из преобразованного выражения универсальной формулы Вейсбаха – Дарси, потеря давления жидкости P₁-P₂ на отрезке трубчатого канала, диаметром d и длиной L при скорости движения жидкости v_{ср} равна:

$$P_1 - P_2 = \frac{32 \mu L}{d^2} \cdot v_{ср}$$

где: μ - динамическая вязкость ацетона

В связи с тем, что ацетон после криозонда выливается в большую емкость – P₂=0; $\mu = \nu \rho$; где ν - кинематическая вязкость; ρ – плотность, тогда:

$$P_1 = \frac{32 \nu \rho L}{d^2} \cdot v_{ср}$$

v_{ср} находим из критерия Рейнольдса:

$$Re = \frac{v_{ср} d}{\nu} \quad v_{ср} = \frac{Re \nu}{d}$$

$$P_1 = \frac{32 \nu \rho L Re \nu}{d^3}$$

С учетом того, что ламинарность потока сохраняется при значениях критерия Рейнольдса $Re \leq 2300$ и динамическая вязкость ацетона $\mu = 0,322$ мПа·с, давление для сохранения ламинарного режима должно быть $P \leq 2,2$ Кг/см².

Исходя из приведенных теоретических предпосылок, был создан криохирургический прибор (патент РФ № 2115377, 1998), основными элементами которого являются холодообменник (1) и криозонд (3) (Рис.1). Применяемые криозонды представляют собой канюли до 200 мм длиной и диаметрами от 1,5 мм до 6 мм. Корпус зонда двойной с межстеночным зазором около 0,5 мм. Охлаждающие камеры в зондах (4) изготовлены тех же диаметров, что и корпус зонда, но в зависимости от назначения зонда разной длины. Хладоноситель может поступать в охлаждающую камеру по тонкой внутренней трубке или по зазору между внутренней трубкой и корпусом зонда. Холодообменник состоит из термостатированного резервуара для сухого льда (5), в котором расположены две цилиндрические емкости для ацетона.

Криозонд соединяется с емкостями через конусные разъемы (8) с помощью тонких шлангов из фторопласта (7). Воздух под давлением может подаваться компрессором (10) в одну из емкостей, в зависимости от положения переключающего краника (11). Контроль температуры и давления воздуха осуществляется прямопоказывающими приборами в блоке управления (9).

Для получения на конце зонда низкой температуры в резервуар с охлажденным ацетоном подается воздух под давлением около 1 атмосферы. Под действием давления ацетон, охлажденный до -79⁰С, поступает по центральной трубке в охлаждающую камеру и затем по зазору между корпусом и центральной трубкой поступает в пустую емкость холодообменника. Для повторения цикла охлаждения краник переключается, воздух подается во вторую емкость, и ацетон прокачивается в обратном направлении. Эти циклы по мере необходимости можно повторять, меняя направление подачи ацетона в охлаждающую камеру. В качестве датчика температуры использован микротермистор (6), встроенный в охлаждающую камеру. Показания термистора выводятся на прибор, отградуированный в градусах Цельсия в диапазоне $\pm 100^{\circ}\text{C}$ с погрешностью $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.

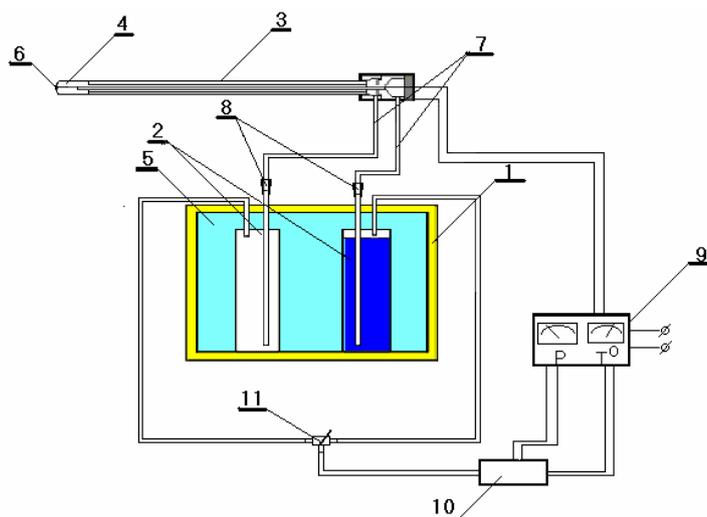


Рис. 1 Схема криохиргического прибора.

Измерения температурных параметров зоны замораживания производились на яичном белке. Данное вещество по своим физическим свойствам (плотности, теплопроводности, теплоемкости и др.) близко к нормальной мозговой ткани и поэтому может считаться адекватной моделью. На рисунке (Рис.2) представлена кривая радиального распределения температуры, измеренная в зоне замораживания (а) и типичная кривая зависимости температуры криозонда от времени при проведении криодеструкции (б). Кривые измерены термоизмерителем от криозонда с охлаждающей камерой диаметром 2,5 мм, при использовании для криодеструкции холодообменника с объемом емкостей хладоносителя - 100 см³.

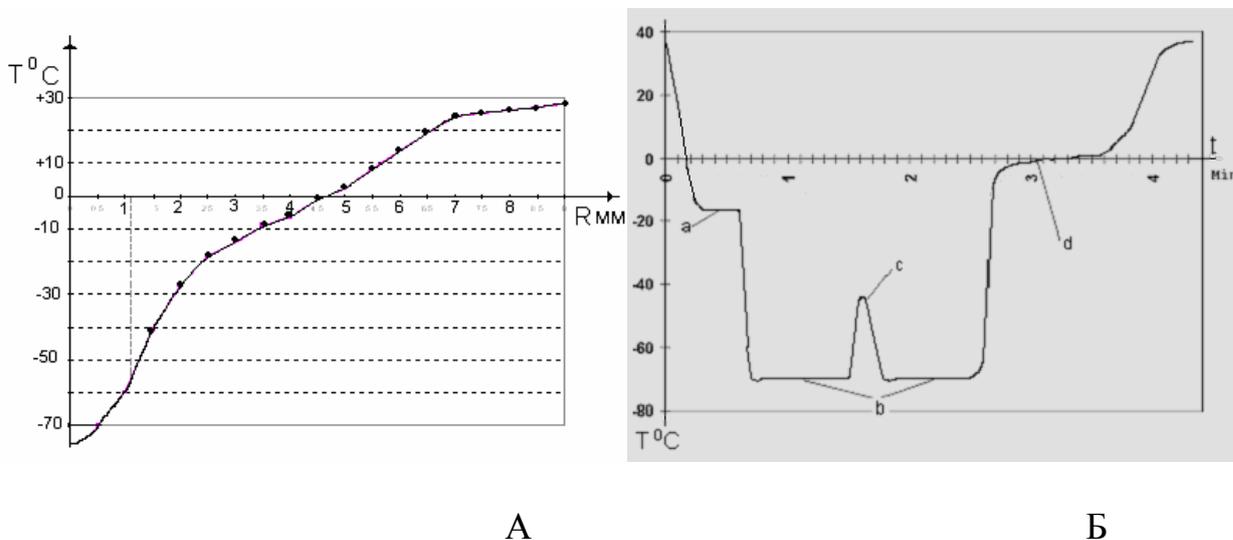


Рис.2 Распределение температуры радиально стенке охлаждающей камеры (А) и зависимость температуры зонда от времени при криодеструкции (Б).

Из рисунка (Б) видно, что скорость охлаждения составляет около 10 Град/с. Зона (а) – это зона обратимого воздействия, в это время удерживается температура около -20⁰С для определения физиологического отклика на воздействие. Зона (б), состоящая в данном случае из двух циклов, предназначена для осуществления криодеструкции ткани. В этой зоне поддерживается температура около - 70⁰С, экспозиция деструкции обеспечивается количеством циклов, в приведенном случае длительность одного цикла составляет около минуты. Далее идет самопроизвольное нагревание зонда до температуры окружающей ткани. Очень важно, что всеми зонами этой зависимости, кроме зоны (д), можно активно управлять.

Важной особенностью криоприбора является возможность регулирования температуры криозонда изменением давления компрессора. На рисунке (Рис. 3) приведена

измеренная на модельной среде зависимость температуры криозонда от давления, под которым подается ацетон в охлаждающую камеру.

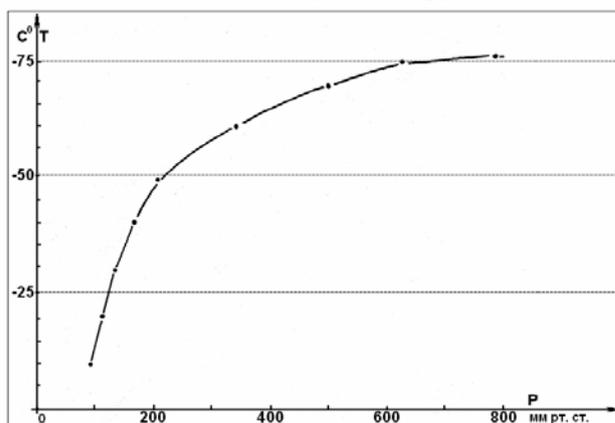


Рис. 3 Зависимость температуры криозонда от давления компрессора.

Перед применением криоприбора в клинике, нами была проведена серия экспериментов на биологических объектах (*in vivo*) с целью решения следующих задач:

1. Определение пространственных параметров зоны замораживания, образующейся в нормальной мозговой ткани;
2. Измерение скорости объемного кровотока в зоне замораживания и на различных расстояниях от границы ледяной сферы;
3. Определение характера и размеров первичного некроза, образующегося в нормальной мозговой ткани после оттаивания ледяной сферы.

Опыты проводились на беспородных собаках - самцах весом от 7 до 12 кг, в центральной научно-исследовательской лаборатории С.-Петербургского государственного медицинского университета.

Показатели минутного мозгового кровотока (ММК) снимались на лабораторной установке методом водородного клиренса до, во время и после криодеструкции локального участка мозга. В качестве датчика ММК использовался витой четырехканальный электрод, сделанный из четырех фрагментов изолированной фторопластом платиновой проволоки. Активные поверхности на каждом фрагменте длиной 1 мм располагались на расстоянии 1, 2, 3 и 4 мм от конца электрода. Параллельно, с помощью минографа, измерялись показатели артериального давления (АД) и центрального венозного давления (ЦВД).

Для криодеструкции использовался зонд диаметром 2,5 мм с контролем температуры в охлаждающей камере. Температура вблизи криозонда измерялась с помощью миниатюрного терморезистора. В опытах измерялись показатели ММК и распределение температуры радиально оси криозонда в зоне образования ледяного массива и за его пределами. Полученные результаты приведены в Таблице 1, где: L мм - расстояние терморезистора от оси зонда; T⁰С - температура в точках нахождения терморезистора; R кОм - сопротивление терморезистора в точках измерения; Q_{фон} - значение ММК до замораживания; Q_t - значение ММК при замораживании и сразу после оттаивания; Q_{t1} - значение ММК через 30 минут после оттаивания. Показатели системного артериального давления и центрального венозного давления экспериментальных животных во всех случаях находились на неизменном физиологическом уровне до воздействия, во время и после криодеструкции локального участка мозговой ткани. Из этого можно заключить, что криодеструкция не оказывала существенного влияния на центральную гемодинамику.

При замораживании все электроды, находящиеся в области ледяной сферы показывали снижение кровотока до нуля. Через 30 минут после оттаивания мозговой ткани в большинстве случаев в области, подвергнутой замораживанию, кровотока не восстанавливался. Это можно объяснить локальным спазмом мелких сосудов, их эмболизацией, тромбозом или разрушением. В одном случае имело место появление кровотока на более низком уровне, что, по-видимому, объяснимо возобновлением тока крови по крупным сосудам после оттаивания "ледяного тромба".

Особый интерес представляет гемодинамика и изменение температуры в

перифокальной зоне замораживания. В момент замораживания отмечалось параллельное снижение температуры и ММК. Величина зоны со снижением кровотока от 0 по краю ледяной сферы до исходного за пределами участка гипотермии составляла 2-3 мм. После оттаивания в этих участках мозга, ММК достаточно быстро восстанавливался. Именно в этой зоне можно ожидать временного гемостатического эффекта.

| L мм | T ⁰ С | R ком | Q фон | Qt | Qt1 |
|--------|------------------|----------|----------|------|------|
| Воздух | +23 | 3,12 | | | |
| 15 | +25 | 2,72 | | | |
| 10 | +23 | 3,12 | | | |
| 9 | +22,6 | 3,3 | | | |
| 8 | +22 | 3,5 | | | |
| 7 | +21,8 | 3,83 | | | |
| 6 | +20,6 | 4,10 | | 12,0 | 12,0 |
| 5 | +8,5 | 7,90 | 18,0 | 10,0 | 8,0 |
| 4 | -6,7 | 9 | 18,0 | 0 | 6,0 |
| 3 | -14 | 20 | 14,0 | 0 | 0 |
| 2 | -29 | 37 | 7,0 | 0 | 0 |
| 1 | -70 | 260 | | 0 | 0 |

Табл.1 Распределение температуры и уровня мозгового кровотока в зоне замораживания.

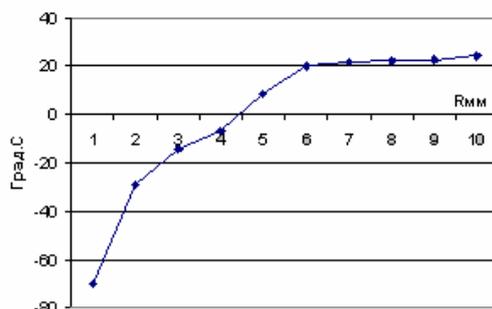


Рис. 4 Распределение температуры в мозге животного радиально оси криозонды.

Полученные результаты проведенных исследований показали, что локальная криодеструкция белого вещества мозга объемом $\approx 1 \text{ см}^3$ в остром эксперименте у собаки на стыке лобной, теменной и височной долей:

- а) не оказывает практически никакого влияния на центральную гемодинамику;
- б) значения ММК в перифокальной зоне криовоздействия снижается, однако, через 30 минут после оттаивания ткани мозга отмечается тенденция к восстановлению исходных значений ММК;
- в) непосредственно в зоне образования ледяной сферы ММК не восстанавливался через 30 минут после оттаивания, за исключением одного случая и не до начального уровня.

Морфологические исследования ткани, подвергнутой криодеструкции, показали, что применение криозонды с температурой воздействия -70°C приводило к тотальному разрушению замороженного объема ткани, формированию асептического крионекроза. При микроскопическом исследовании ткани мозга после криодеструкции выявлены изменения в мелких сосудах (артериолах, венах, капиллярах). При резком снижении температуры возникала их окклюзия вследствие криогенного тромбоза. Сосудистая стенка артериол и венул подвергалась крионекрозу, вокруг сосудов образовывались мелкие диапедезные кровоизлияния, которые не выходили за зону ледяного массива. Криогенный тромбоз в

мелких сосудах приводил к прекращению интраоперационного кровотечения, что отмечалось во время открытых оперативных вмешательств. Зона деструктивного воздействия на ткань мозга имела достаточно четкие границы, перифокальный клеточный отек в ближайшее время после воздействия был не выражен и распространялся не более, чем на 1-2 мм. Линейные размеры полученного крионекроза отличались от размеров ледяного массива, полученного при тарировании зондов на яичном белке не более чем на 1 мм.

Полученные экспериментальные данные послужили обоснованием возможности применения разработанного метода для локальных деструктивных воздействий на ткани мозга.

Криохирургический метод и разработанная аппаратура в течение 14 лет применялись в функциональной и в нефункциональной стереотаксической нейрохирургии. С применением этого метода в институте мозга человека РАН были проведены около 400 функциональных стереотаксических операций (более 1000 деструкций) у больных, страдающих паркинсонизмом, эпилепсией, некоторыми формами психопатологических расстройств (абсессивно-компульсивный синдром, болезнь Туретта), неукротимыми болями, хронической наркозависимостью. На базе нейрохирургических клиник ИМЧ РАН и военно-медицинской академии с применением криометода проведены 72 стереотаксические и 67 открытых операций по поводу опухолей мозга, а также 76 трансфеноидальных криогипофизэктомий. Кроме этого, метод внедрен в клиническую практику еще 16 нейрохирургических отделений клиник нашей страны и ближнего зарубежья.

На основании накопленного опыта проведенных криохирургических операций были сделаны следующие **выводы** относительно разработанного криометода:

Достоинства:

- 1. Это малоинвазивный метод, что минимизирует такие осложнения хирургии, как боль и кровотечение;**
- 2. Большая вероятность успеха вмешательства по сравнению с обычной хирургией;**
- 3. Укороченный послеоперационный период;**
- 4. Отсутствие кумулятивного эффекта, поэтому процедура в случае необходимости может быть повторена без особого вреда для пациента;**
- 5. Совместно с криохирургией может использоваться любой другой метод (радиационный, общехирургический, химиотерапия);**
- 6. Метод значительно дешевле в обеспечении и эксплуатации, а также безопаснее для персонала по сравнению с другими методами, применяемыми для аналогичных целей.**

Недостатки: Отсутствие надежных статистических данных об отдаленных результатах криохирургических вмешательств.

2.2 Электрические методы воздействия на ткани мозга.

1) Высокочастотная гипертермия: Нами разработан прибор, позволяющий осуществлять высокочастотную гипертермию от генератора с частотой 250 КГц и с регулируемой мощностью до 20 Вт. Нагрев осуществляется с помощью биполярного электрода с встроенной в него медь-константановой термопарой, потенциал от которой измеряется с помощью автоматического потенциометра с записью на диаграммной ленте. Предусмотрена возможность переключения прибора на низкочастотный генератор, позволяющий посредством того же биполярного электрода проводить электростимуляцию биполярными импульсами в диапазоне до 200 Гц при токе 1-11 мА. Прибор использовался для локальной деструкции ядер таламуса и медиального членика бледного шара при лечении паркинсонизма.

Деструкция ограниченного объема ткани мозга осуществляется поддержанием температуры в этом объеме в диапазоне 60-70⁰С в течение трех минут. При длительном воздействии такой температуры, клетки тканей мозга гибнут в результате некроза цитоплазмы, разрушения клеточных мембран, нарушения кровообращения в объеме воздействия.

Достоинствами этого метода являются: простота в эксплуатации, доступность, возможность многоцелевого использования электродов, возможность практически мгновенного прекращения воздействия в случае острой необходимости.

Из недостатков метода самыми существенными являются: 1) вероятность повреждения сосудов головного мозга, что может привести к кровоизлиянию, или спровоцировать образование аневризмы; 2) малые объемы деструктивных воздействий, что ограничивает показания к его применению. 3) невозможность оказания тестовых обратимых воздействий на внутримозговые мишени. В связи с этими недостатками метод высокочастотной гипертермии для стереотаксических воздействий применяется ограниченно и только для функциональных операций.

2) Анодный электролизис тканей мозга: Для анодного лизиса используется стабилизированный источник постоянного тока и интрацеребральные долговременные многоканальные электроды из золота, толщиной 0,1 мм. Площадь активной поверхности одного канала составляет 0,1-0,2 мм². При силе тока 5 мА в одном канале электрода и экспозиции 300 секунд количество электричества, прошедшее через зону деструкции составляет 1,5 кулона. Эксперимент, проведенный на тканях мозга подопытных животных, показал, что при таком воздействии зона деструкции представляет собой ограниченный объем с линейными размерами 4-5 мм. Метод применяется для локальной деструкции зон мозга как самостоятельный, так и при сочетанном использовании с другими методами для лечения больных паркинсонизмом, эпилепсией психическими расстройствами и др.

Метод обладает практически теми же достоинствами, что и высокочастотная гипертермия, кроме этого он может сопровождаться длительными электрофизиологическими исследованиями от имплантированных долговременных многоканальных электродов.

К недостаткам следует отнести: 1) большую вариабельность объемов деструкций при стабильных физических параметрах воздействия; 2) отсутствие обратной связи, с помощью которой можно было бы следить за процессом деструкции; 3) маленький диапазон объемов деструкций, 4) высокая вероятность повреждения сосудов мозга.

2.3 Имплантируемые изотопные источники для целей радионейрохирургии.

Мировой опыт применения брахитерапии в нейроонкологии показал, что по своим параметрам для целей внутритканевой нейрорадиохирургии наиболее пригодными являются источники на базе радиоактивного йода – I-125. Однако эти источники обладают рядом недостатков, которые обусловили их ограниченное применение. Совместно с сотрудниками Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова РАН нами разработана технология изготовления имплантируемых источников низкоэнергетического Гамма-излучения на базе радиоизотопа Te-125m с параметрами, близкими к параметрам I-125 (Патент РФ № 1570539, 1993). Использование в качестве радиоактивного материала Te-125m вместо I-125 позволяет значительно упростить технологию их изготовления. В качестве исходного материала в данном случае используется Te-124 высокой очистки. Основные операции по изготовлению источника проводятся с неактивными материалами, и только после сборки источника проводится его активация на ядерном реакторе с целью получения Te-125m по ядерной реакции Te-124 (n,γ) Te-125m. Все партии источников, изготовленных на базе реактора ПИЯФ, были подвергнуты тщательному спектральному и дозиметрическому анализу. На рисунке (Рис.5) представлен спектр гамма-излучения источника Te-125m в рентгеновском диапазоне энергий. Сравнение показало практическую идентичность полученного спектра со спектром источника на базе I-125. В нем также присутствуют линии рентгеновского K_α- и K_β-излучения теллура с теми же энергиями и линия гамма-излучения Te-125m с энергией 35,46 КэВ. Сходство обеспечено близкими характеристиками распада этих радионуклидов.

Для исследования дозиметрических характеристик источников проводились измерения кривых дозного поглощения в тканеэквивалентной поглощающей среде. Измерения проводились с помощью термомлюминесцентного дозиметра с детекторами ТЛД-LiF. В качестве поглотителя использовался разъемный блок из материала Mix-D, в центре которого располагался источник, а вокруг него по развертывающейся спирали десять детекторов ТЛД (1-X) на расстояниях 2 - 60 мм. Измерения проводились 6 раз в течение 4 месяцев. Для этого

с промежутком около 20 дней собирался поглотитель с источником и детекторами. По истечении 24 часов детекторы извлекались, и по их показаниям определялась поглощенная в течение суток доза в месте их расположения. На рисунке (Рис.6) приведены радиальные дозные распределения вокруг источника Te-125m , измеренные 6 раз в течение 4 месяцев.

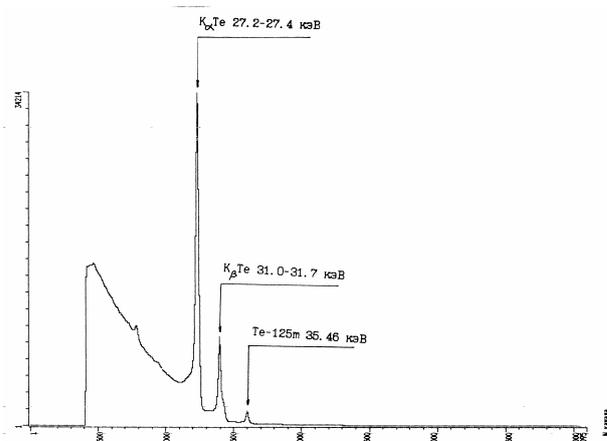


Рис. 5 Спектр гамма-излучения источника на базе Te-125m (рентгеновский диапазон).

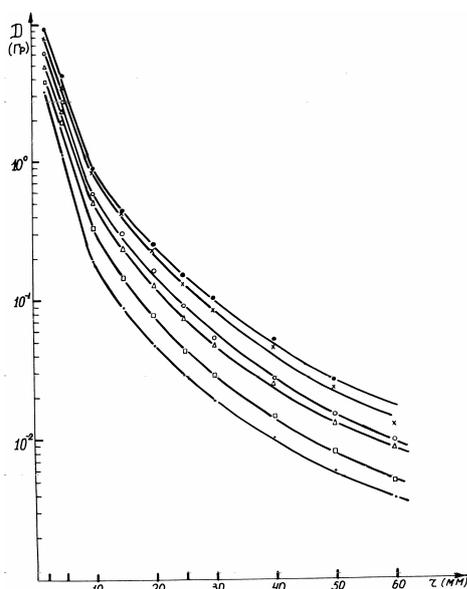


Рис.6 Радиальные дозные распределения от источника Te-125m .

На основании спектрометрических и дозиметрических исследований был сделан вывод - с помощью разработанной технологии получены источники низкоэнергетического гамма-излучения по своим физическим параметрам пригодные для внутритканевой радиохирургии.

ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИСТОЧНИКА.

1. Рабочий радионуклид Te-125m , $E=28$ КэВ, $T=60$ дней;
2. Исходный материал - диоксид теллура, с содержанием Te-124 - (90,8%);
3. Количество исходного материала в источнике около 3 мг;
4. Капсула закрытого источника выполнена из титана, внутренний диаметр 0,7мм, внешний 0,8 мм, длина 3,5 мм;
5. Способ герметизации - лазерная сварка;
6. Облучение источников в канале реактора с плотностью потока тепловых нейтронов 10^{14} п/см²с в течение 10-15 дней, дает возможность получения источников с активностью до 5 мКи;
7. Через 15 дней вклад в общую активность примесных радионуклидов составляет <0,5%;
8. Основной вклад в суммарную активность вносит Te-125m с удельным значением 1-1,5 мКи/мг;

9. Гамма-постоянная $Te-125m$ - $1,28 \text{ Рсм}^2/\text{ч. мКи}$;

10. Суммарная поглощенная доза от источника около 100 Гр/мКи на расстоянии 6 мм от его центра.

Экспериментальное исследование параметров воздействия радиоактивных источников $Te-125m$ на ткани мозга (*in vivo*).

С целью определения характера воздействия источников $Te-125m$ на биологическую ткань, нами был проведен биологический эксперимент на животных – полугодовалых быках. Учитывая приоритетную ценность метода для нейрохирургии, тканью-мишенью был выбран головной мозг. После стандартных нейрохирургических манипуляций с получением трепанационного фрезевого отверстия опытным животным имплантировали в мозг источники, оставляя их на разной глубине погружения - соответственно на $0,5 \text{ см}$, 1 см , 2 см , 3 см и 5 см от коры. Наблюдение за состоянием животных включало клинико-гематологическое исследование, оценку поведения и моторики с интервалом в 2 недели.

В течение 4 месяцев заметных нарушений поведения, моторики не наблюдали, за исключением одного животного, поведение которого изменилось спустя два месяца после имплантации, оно ослепло и перестало принимать пищу. Животное по истечении трех месяцев после имплантации источника отдано на убой, при вскрытии обнаружено, что капсула (имплантированная на глубину 5 см) находилась на 1 см выше и латеральнее хиазмы зрительных нервов.

По истечении 4 месяцев остальные животные отданы на убой, черепа вскрыты. Во всех случаях макроскопических изменений поверхности головного мозга не обнаружено. Суммарная поглощенная доза от имплантированных источников составила 375 Гр. на расстоянии 6 мм от их центров.

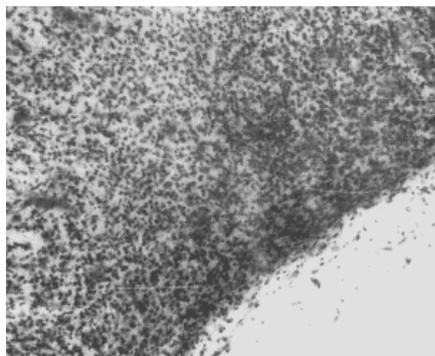


Рис.7 Микропрепарат участка мозга животного, непосредственно прилежащего к источнику $Te-125m$.

Во время эксперимента у 4 животных не было обнаружено никаких клинических изменений. Очаговой симптоматики, изменений двигательной активности либо каких-нибудь других повреждений гомеостаза и мозга в целом не наблюдалось. Из этого факта можно сделать вывод, что воздействие достаточно локально.

На основании клинических и лабораторных наблюдений за животными, а также анализа макро- и микропрепаратов, были сделаны следующие выводы:

-Клинические проявления воздействия имплантированных источников на организм животных в целом не выявлены;

- Имплантируемые источники в титановой капсуле нетоксичны для вещества мозга и не вызывают неспецифических реакций со стороны организма;

В окружности капсулы отмечено развитие некроза до полости размером $5 \times 8 \text{ мм}$;

- Характер специфических повреждений стандартен для имплантируемых низкоэнергетических источников;

- Зона деструкции хорошо локализована (Рис 7), что позволяет проводить прицельное воздействие на мишени;

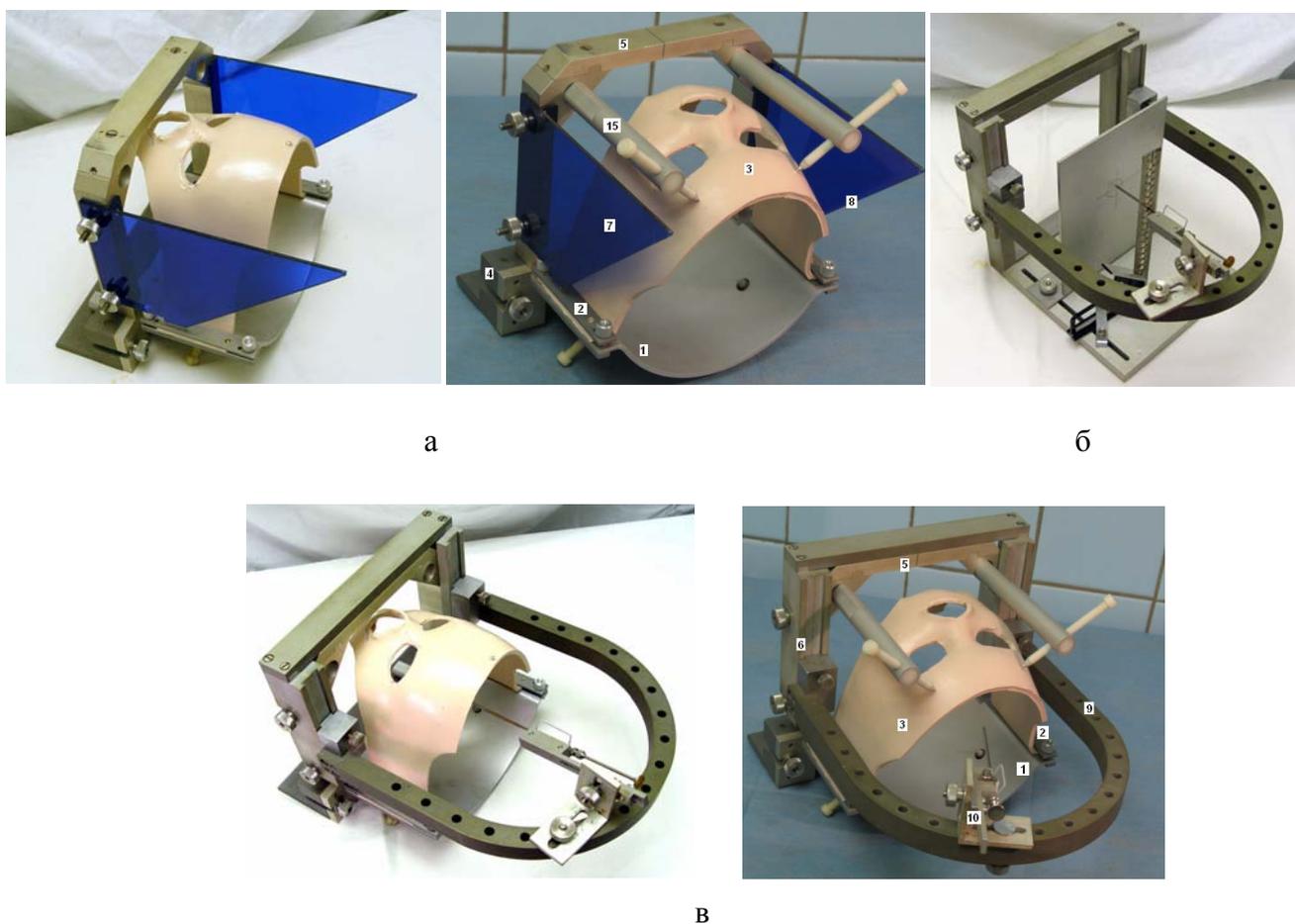
- Поскольку воздействие ионизирующего излучения является неспецифичным для живого организма, морфологические признаки данного рода поражений универсальны для различных воздействий. Таковыми являются:- репаративно-продуктивный васкулит; - демиелинизация;- пролиферация микроглии. Обращает на себя внимание отсутствие, либо задержка репарационных процессов, вызванная длительным воздействием ионизирующего излучения, разрушающего образующуюся капсулу.

Исследованные физические параметры и экспериментально полученные гистологические данные дали основание сделать вывод о пригодности источников на базе изотопа ^{125}mTe для локального деструктивного воздействия на мозг человека.

Глава 3 Стереотаксические системы инвазивного стереотаксиса:

Для решения задач инвазивного стереотаксиса были разработаны две стереотаксические системы – **НИЗАН** и **ПОАНИК**, предназначенные для использования их с современными интраскопическими установками при подготовке стереотаксических операций, и проведения этих операций в условиях нейрохирургической клиники.

3.1 Система НИЗАН (патент РФ №2125835, 1999)(Рис.8) предназначена в большей степени для проведения нефункциональных стереотаксических операций.



.Рис. 8 Схема стереотаксического манипулятора системы НИЗАН, сборка1(а); сборка 2(б); сборка 3(в).

Сборка 1 – подготовка к томографическому исследованию с atraumaticной и жесткой фиксацией головы ;

Сборка 2 – моделирование наведения инструмента на стереотаксическом фантоме;

Сборка 3 – введение инструмента в мишень при atraumaticной и жесткой фиксации головы.

Для разделения во времени подготовительных этапов и самой операции используются индивидуальные маски из термопластика «Поливик» с оттиском зубов пациента, которые позволяют atraumaticно и воспроизводимо фиксировать голову при томографическом

исследовании и в ходе операции. Манипулятор НИЗАН (как и другие аппараты компьютерного стереотаксиса) выполнен в виде совокупности отдельных функциональных узлов, которые могут соединяться в различных вариантах сборки (Рис. 8) в зависимости от реализуемого этапа процедуры.

Локализация внутримозговой мишени с помощью КТ и наведение на нее стереотаксического инструмента осуществляется следующим образом. Голова пациента фиксируется маской на аппарате в положении сборки 1, подается в гентри томографа и производится сканирование. Из полученных томограмм выбирается одна, наиболее информативная для внутримозговой мишени. На этой томограмме кроме изображения среза головы пациента получают срезы локализатора **ав** и **dk** (Рис.9). На изображении среза головы ставится точка **t**, обозначающая центр стереотаксической мишени. Между изображениями срезов локализатора проводится линия **ad**, к которой затем проводится перпендикуляр **tc**. После этого, устанавливая курсор на точки, измеряются расстояния **ad**, **tc**, **ac**, **ab**, **dk**, по которым определяются координаты точки-мишени **t** в плоскости сканирования. Расстояние **ad** конструктивно постоянное, поэтому при его измерении осуществляется дополнительная проверка точности измерения расстояний с помощью программных возможностей томографа.

Использование НИЗАН с позитронно-эмиссионным томографом производится по программе «адаптер». Контрастность боковых граней локализатора создается путем размещения на них стальных трубок, заполненных на время исследования радиоактивным раствором с изотопом F^{18} , с объемной активностью около 0,01 mCi/ml.

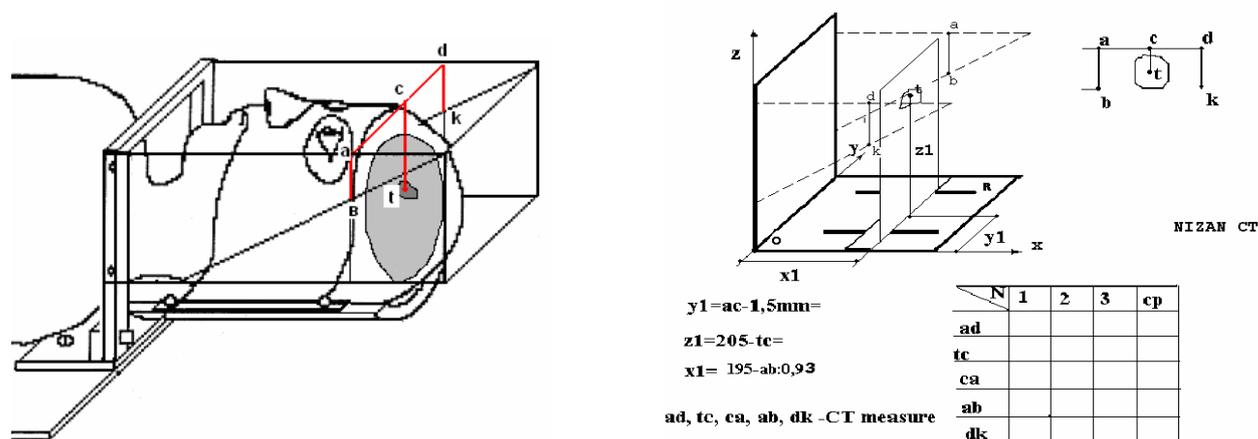


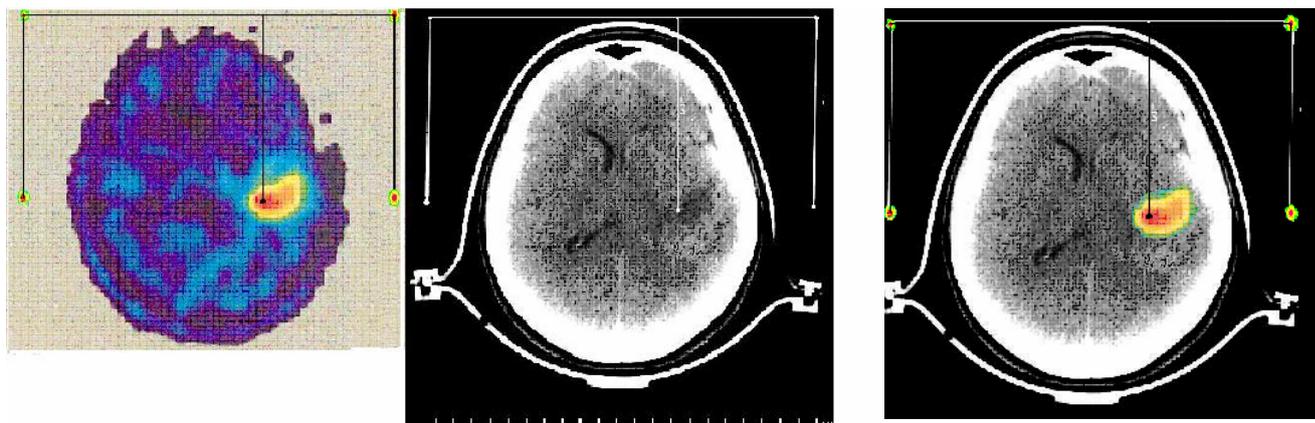
Рис.9. Получение координатных данных с КТ и ПЭТ томограмм и преобразование их в координаты фантома.

Для локализации внутримозговой мишени с помощью программы «адаптер» на серию ПЭТ томограмм пациента накладываются томограммы локализатора. Применение для фиксации головы пациента индивидуальной маски обеспечивает неизменное положение головы пациента при исследованиях на КТ, МРТ, и ПЭТ, что позволяет совмещать полученные томограммы с целью повышения информативности исследований. На рисунке (Рис.10) приведены ПЭТ (а), КТ(б) и совмещенные томограммы (в).

Полученные с помощью КТ или ПЭТ координатные данные преобразуются в систему координат фантома (сборка 2), на котором производится моделирование внутримозговой мишени в системе координат фантома.

По завершении фантомного моделирования на вертикальной стороне фантома закрепляется вторичная рама с дугой (Рис 8 б) и, используя степени свободы наводящего устройства, производится нацеливание стереотаксического инструмента на имитатор точки-мишени. После совмещения конца инструмента с имитатором точки-мишени, на инструменте фиксируют ограничителем полученную на модели глубину его погружения. Затем вторичная рамка с дугой и направляющим устройством снимается с фантома и переносится на первичную рамку, закрепленную на основании аппарата (Рис.8 в). После

наложения фрезевого отверстия, инструмент погружается в мозг пациента на фиксированную глубину, при этом кончик инструмента совмещается с точкой-мишенью. Все описанные манипуляции основаны на возможностях компьютерного томографа и не требуют дополнительного программно-математического обеспечения.



а б в

Рис. 10. Локализация внутримозговой мишени на аппарате НИЗАН с помощью ПЭТ (а), КТ (б) и совмещение томограмм (в).

На фантоме можно моделировать не только абстрактную точку-мишень, но и структуру (новообразование) в целом, путем переноса ее томографического изображения в натуральную величину на вертикальную пластину. Набор нескольких изображений новообразования, полученных на серии томограмм, перенесенный на вертикальную пластину (каждой томограмме соответствует своя координата X на фантоме) позволяет моделировать опухоль в пространстве фантома и осуществлять объемное планирование воздействия на опухоль.

В случае применения для подготовки к стереотаксической операции магниторезонансного томографа, в произвольном месте на маске, фиксирующей голову пациента, закрепляются несколько контрастных меток (n), которые в дальнейшем используются в качестве реперных точек. Относительно этих меток производится расчет координат точки-мишени в системе координат стереотаксического манипулятора. В зафиксированном положении голова пациента подается в гентри томографа и осуществляется стандартное сканирование. На полученных томограммах отыскиваются реперные точки, и определяются их координаты в системе координат томографа (X_i, Y_i, Z_i) , затем идентифицируется внутримозговая мишень, у которой также определяют координаты (X, Y, Z) . Координаты реперных точек преобразуются затем в координаты фантома (X_{pi}, Y_{pi}, Z_{pi}) и определяются координаты точки-мишени в системе координат фантома $(X_{\phi}, Y_{\phi}, Z_{\phi})$:

$$X_{\phi i} = X_{pi} - (X - X_i); Y_{\phi i} = Y_{pi} - (Y - Y_i); Z_{\phi i} = Z_{pi} - (Z - Z_i)$$

$$X_{\phi} = \sum X_{\phi i} / n; Y_{\phi} = \sum Y_{\phi i} / n; Z_{\phi} = \sum Z_{\phi i} / n$$

Параллельно вертикальной стороне фантома, на расстоянии X_{ϕ} от нее, устанавливается вертикальная перемещаемая пластина фантома, и на ней обозначается точка, имитирующая точку-мишень с координатами $X_{\phi}, Y_{\phi}, Z_{\phi}$. Далее наведение инструмента на мишень и проведение операции осуществляются так же, как после подготовки на КТ. Система НИЗАН обладает следующими положительными характеристиками: **Высокая адаптивность** – она может быть использована с любым современным интроскопическим устройством; **универсальность** – возможность использования как безрамную систему (атравматичное крепление) и как рамную (травматичное крепление); **автономность** – манипулятор крепится на собственную деку, поэтому он легко размещается на столе томографа и операционном столе.

3.2 Система ПОАНИК.

В результате совместных работ ИМЧ РАН и ЦНИИ «Электроприбор» была разработана и изготовлена стереотаксическая система «ПОАНИК», состоящая из

механического манипулятора «Ореол», программно-математического обеспечения, томографических локализаторов и набора стереотаксического инструмента (Рис.11). Система изначально предназначалась для проведения точных операций на мозге с использованием многократных наведений на внутримозговые мишени, в основном при операциях функционального плана.

В компьютерной стереотаксической системе «ПОАНИК» удалось добиться разделения процедур локализации стереотаксических мишеней и проведения стереотаксических операций, с помощью специальных устройств – стереотаксических локализаторов (Рис.12). Для МРТ используются точечные локализаторы, для КТ – точечные и диагональные локализаторы. Стереотаксический точечный локализатор представляет из себя легкую конструкцию, состоящую из пластины в форме полудуги и трех перпендикулярно крепящихся на ней стержней, на которых располагаются реперные точки. У точечных локализаторов, предназначенных для использования на МРТ (Рис.12-1), стержни заканчиваются шариками диаметром 4 мм, которые заполнены контрастным для томографа веществом - жидким маслом. Для КТ в качестве реперных точек используются металлические шарики (Рис.12-2). Использование в качестве наполнителя шариков йодсодержащего масляного раствора позволяет изготовить универсальный локализатор, реперные точки которого одинаково хорошо видны на КТ и МРТ томограммах. На КТ может использоваться диагональный локализатор (А.С. СССР №1736438, 1992)(Рис.12-3), который представляет собой легкую конструкцию из оргстекла с ориентирующими линиями, контрастированными с помощью нихромовой проволоки, диаметром 0,3мм. Локализаторы с помощью специального лотка и зубной оттисковой массы крепятся на зубах пациента, создавая с помощью контрастных меток или линий локализатора общую с мозгом пациента систему координат. При каждом прикусывании пациентом лотка с оттиском зубов, локализатор занимает строго одно и то же положение, воспроизводимое относительно черепа, а следовательно и мозга. Все локализаторы крепятся на один лоток с оттиском зубов, что обеспечивает нахождение элементов локализаторов в одной системе координат с неизменными геометрическими параметрами относительно друг друга. Это позволяет проводить стереотаксическую подготовку на разных томографах (КТ, МРТ), сопоставляя затем результаты томографических исследований, что способствует повышению информативности диагностики. Использование локализаторов в качестве внешней части координатной системы, надежно воспроизводимой в пространстве, позволило разделить процедуру стереотаксической операции на четыре независимых друг от друга этапа

Первый этап – томографическая подготовка к операции. На этом этапе проводится томографическая диагностика мозга пациента с параллельным определением координат реперных точек и внутримозговой мишени. На втором этапе проводится компьютерный расчет – преобразование полученных на томографе координат в систему координат фантома. Третий этап – фантомное моделирование. На этом этапе, на фантоме создается модель головы пациента с обозначением реперных точек и точки – мишени. Затем с помощью наводящего устройства на модель внутримозговой мишени наводится инструмент. Четвертый этап – операция. Наводящее устройство переносится на основание аппарата, закрепленное на голове пациента, сверлится фрезевое отверстие, и инструмент вводится на рассчитанную глубину, осуществляя там запланированное воздействие.

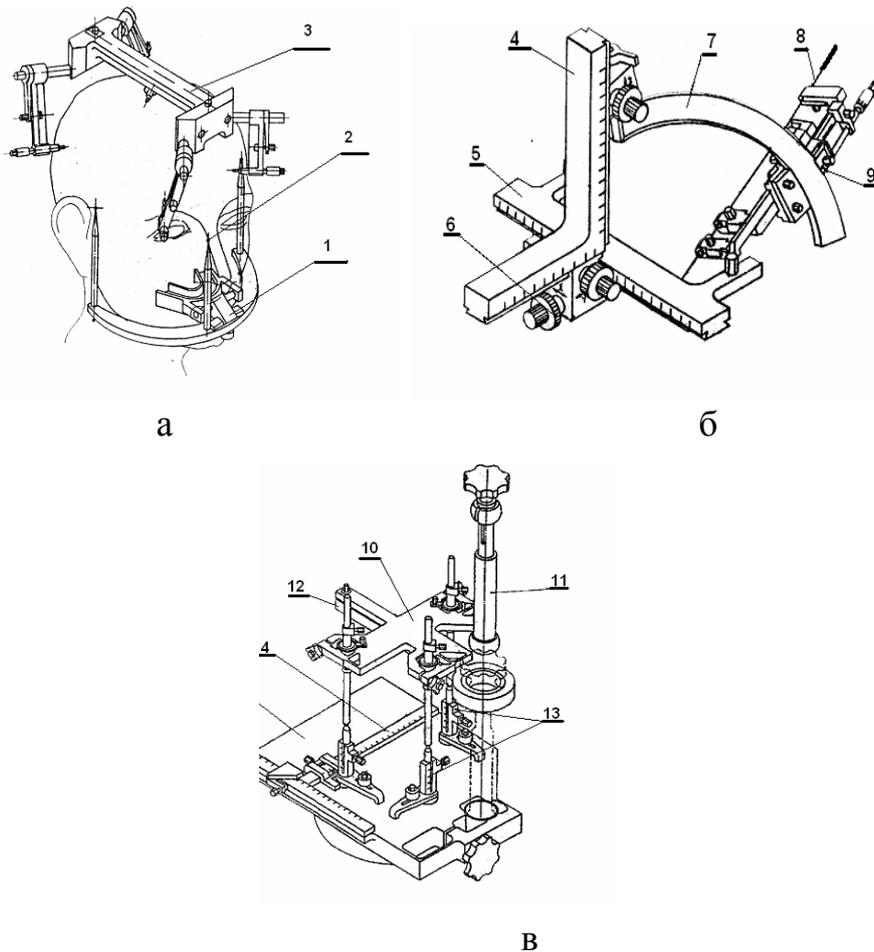


Рис.11 Схема стереотаксического манипулятора ОРЕОЛ системы ПОАНИК.
 (а) - Основание аппарата (3) и локализатор (1); (б) - направляющее устройство (4,5) с дугой (7) и микроподачей (8); (в) – фантом (15) с ориентирующим устройством (10)

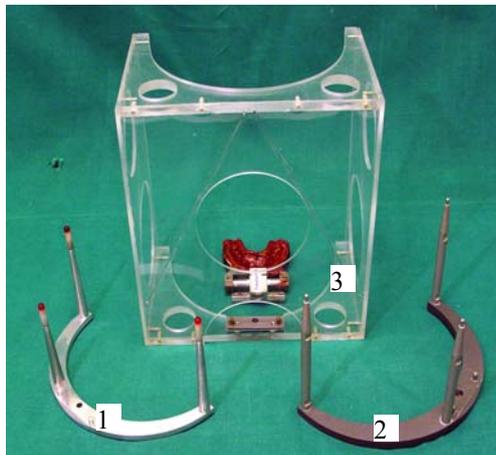


Рис.12 Локализаторы системы ПОАНИК.

ГЛАВА 4 Инвазивные стереотаксические нейрохирургические методики.

Стереотаксические системы ПОАНИК и НИЗАН, обладая гибкой внутренней организацией, обеспечивают разнообразие в решении конкретных лечебных и исследовательских задач функционального и нефункционального стереотаксиса. Многокомпонентная гибкая методическая конструкция систем реализуется с помощью оригинальных стереотаксических манипуляторов, программно-информационного обеспечения (способов наведения и методов расчетной интраскопии), и комплекса стереотаксических инструментов.

С помощью разработанных стереотаксических систем и методов локального воздействия проводились инвазивные стереотаксические операции по поводу следующих заболеваний:

1. Функциональные заболевания – паркинсонизм, эпилепсия, неукротимые боли, психические расстройства (навязчивые состояния, болезнь Жилиа де ля Туретта, опиатная наркомания)

2. Нефункциональные заболевания головного мозга – опухоли мозга, внутримозговые гематомы, абсцессы и кисты.

Для осуществления этих операций нами были разработаны следующие инвазивные клинические методики, технически обеспеченные специальным оборудованием и инструментами:

1. Стереотаксическая локальная криодеструкция. проводилась при лечении перечисленных выше функциональных заболеваний и при лечении опухолей мозга.

Лечение глиальных опухолей головного мозга является одной из сложнейших задач нейроонкологии. Для решения этой задачи чаще всего применяется комбинированный метод лечения, состоящий из хирургической операции, химиотерапии и лучевой терапии.

Однако встречаются опухоли, которые расположены в недоступных для открытого хирургического вмешательства местах, в связи с высоким риском послеоперационных осложнений. В таких случаях, как правило, ограничиваются проведением курса лучевой и химиотерапии, что малоэффективно. Средняя выживаемость при злокачественных глиомах, леченных консервативно, по данным ряда авторов составляет 14 - 17 недель. Альтернативой хирургического удаления при комбинированном лечении является стереотаксис, для которого характерна малотравматичность инвазии, высокая локальность и точность воздействий на структуру-мишень. С помощью стереотаксиса можно локализовать глубоко расположенные опухоли малого размера и оказать на них локальное воздействие. При применении стереотаксиса на опухолях большего размера очень важно определить зону опухоли, воздействие на которую может привести к максимальному клиническому эффекту.

При диагностике глиальных опухолей с помощью позитронного эмиссионного томографа и радиофармпрепарата (РФП) ^{11}C -L-метионина была отмечена однозначная зависимость накопления препаратов в тканях опухолей от их злокачественности (Медведев С.В. 1997,1999; Скворцова Т.Ю. и др. 2002; Бродская З.Л. и др. 2002, Костенников. Н.А. 2004. Nariai T. et al. 2005, Pirotte et al. 2004, Sungeun Kim et al. 2005, Van Laere K. et al. 2005) На рисунке (Рис.13) приведены полученные тремя авторами зависимости индекса накопления фармпрепарата от злокачественности новообразования.

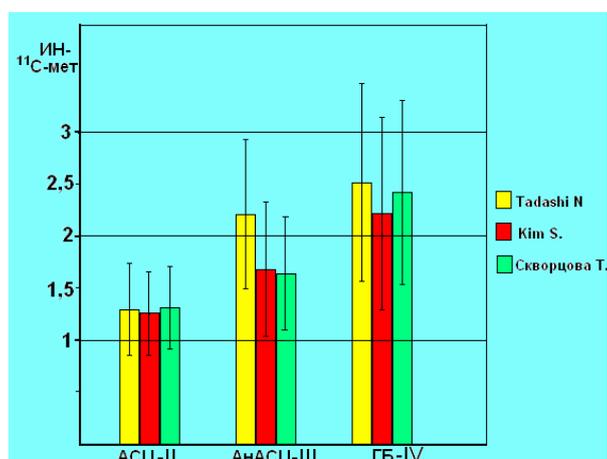


Рис. 13 Зависимость индекса накопления ^{11}C -метионина от вида заболевания.

Повышенное накопление препарата происходит в результате гиперметаболизма аминокислот в опухолевых клетках, сопровождаемого активной пролиферацией.

Было отмечено также, что чаще всего РФП в глиальных опухолях накапливается неравномерно, в объеме опухолей есть зоны максимального накопления препарата, т.е. активно пролиферирующие зоны, которые играют основную роль в динамике роста опухоли.

Определение этого феномена привело к выводу, что в случае стереотаксической деструкции опухоли, следует разрушать, прежде всего, зоны максимального накопления препарата, т.е. зоны активной пролиферации. Особенно оправдан такой подход при глубоко расположенных опухолях большого размера, когда невозможно провести тотальную деструкцию всего объема из-за опасности возникновения массивного отека мозга. В этом случае частичное воздействие на наиболее активную часть опухоли позволяет замедлить или остановить процесс ее роста. Такой подход менее травматичен, чем с применением резекции опухоли на первом этапе ее лечения, что дает возможность начать комбинированное лечение с оперативного вмешательства и в то же время в значительной степени сохранить качество жизни пациента. В результате нами была разработана методика локализации пролиферативно-активных зон опухолей мозга и их стереотаксической деструкции (патент РФ №2250087, 2004).

Методика заключается в следующем: Нейроонкологический больной поступает в клинику с данными КТ или МРТ исследований и выявленным новообразованием мозга. Если по внешним признакам новообразование подпадает под категорию, пригодную к стереотаксическому лечению, то следующим этапом проводится томографическая подготовка пациента на КТ, МРТ или ПЭТ с применением стереотаксических систем. Если объем опухоли не превышает 20см^3 , планируется ее тотальная деструкция. Форма и объем деструкции, а также количество и расположение траекторий введения зонда выбираются оптимальными, исходя из соображений максимальной сохранности пациента. Если объем опухоли превышает 20см^3 , и препарат при ПЭТ исследованиях накапливается в опухоли неравномерно по ее объему, то зона его максимального накопления определяется в качестве внутримозговой мишени. Мишень локализуется с помощью стереотаксических расчетов, проводится планирование воздействия на эту зону, исходя из ее геометрических размеров и размеров одной криодеструкции, а затем проводится стереотаксическая операция. Перед первой криодеструкцией осуществляется биопсия опухоли и в место взятия биоптата имплантируется титановый маркер. После проведения цитологического экспресс-анализа опухоль подвергается криодеструкции. Тактика проведения стереотаксических вмешательств при лечении опухолей мозга представлена на схеме 1. Таким образом, при больших объемах опухоли, когда невозможно провести тотальную деструкцию новообразования (Рис.14), мы проводили частичную стереотаксическую криодеструкцию только пролиферативно-активных зон (Рис.15). Суммарный объем частичной деструкции составлял от одной четверти до одной трети общего объема опухоли. При этом скорость опухолевого роста, судя по данным периодически проводимых контрольных МРТ и ПЭТ-исследований, существенно замедлялась, в ряде случаев удавалось достичь стабилизации и прекращения дальнейшего роста опухоли.

Это давало возможность в дальнейшем перейти на другие этапы комбинированного лечения - химиотерапию и лучевую терапию. В ближайшем послеоперационном периоде у пациентов практически не отмечалось нарастания очаговой симптоматики. На месте очагов криодеструкции в послеоперационном периоде происходило формирование некроза, а затем ликворных кист, размеры которых, как правило, несколько увеличивались с течением времени. На Рис.16 приведен пример лечения глиальной опухоли мозга (анапластической астроцитомы), где в качестве первого этапа комбинированного лечения применена частичная криодеструкция опухоли с учетом ее пролиферативной активности.

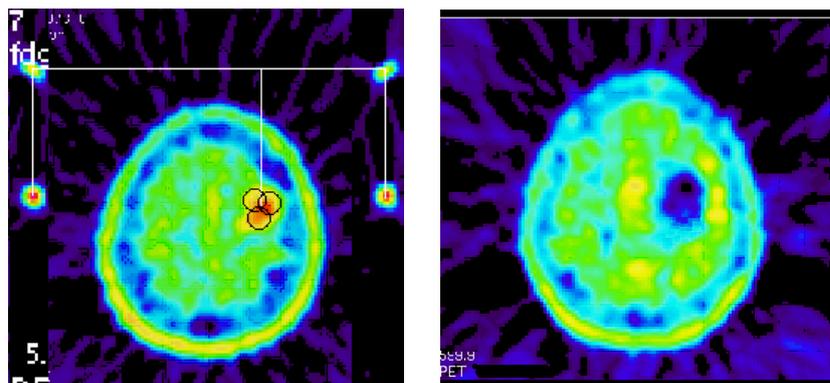


Рис.14 Тотальная криодеструкция опухоли мозга.

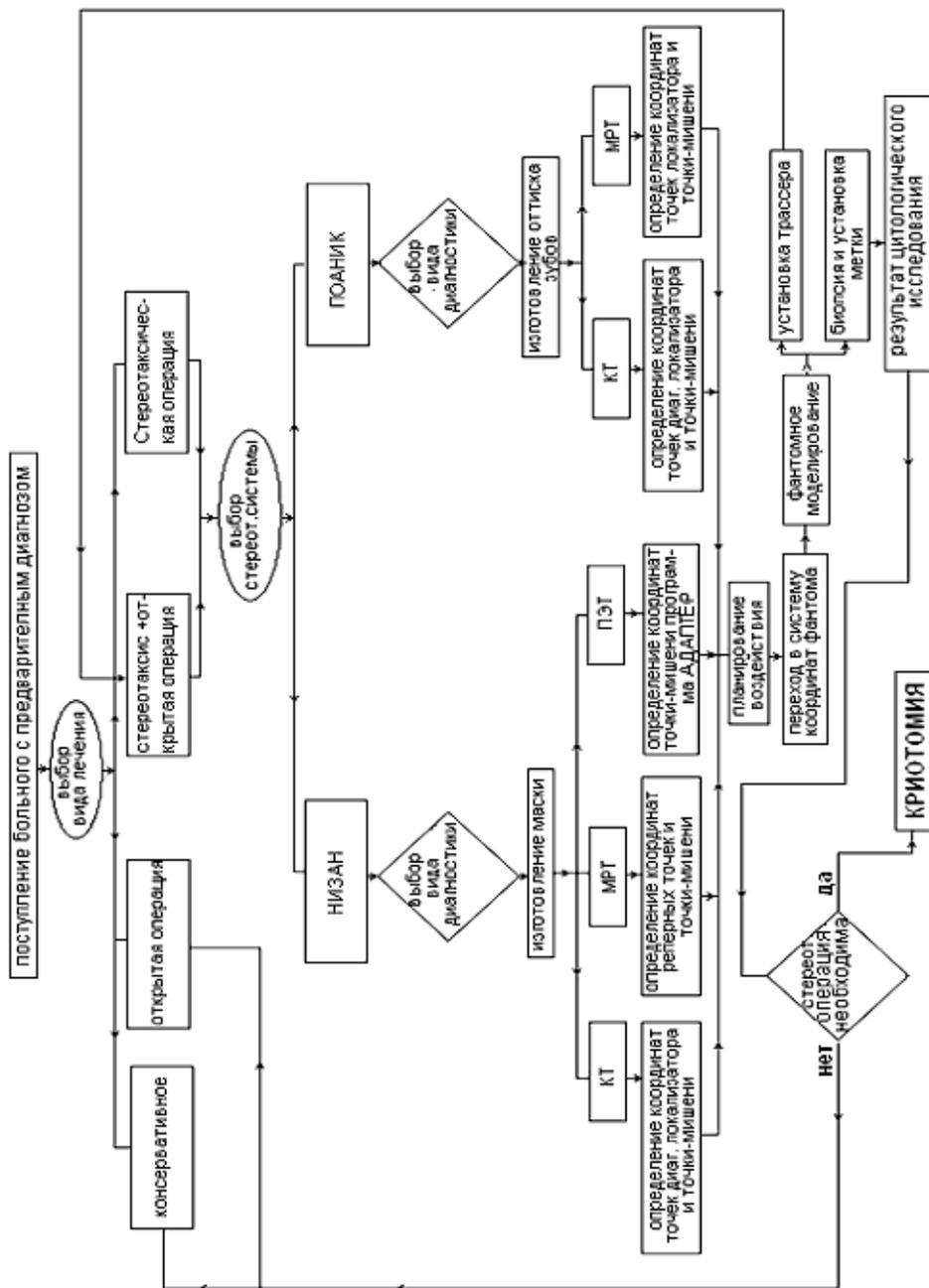


Схема1 Алгоритм проведения стереотаксической криотомии опухоли мозга.

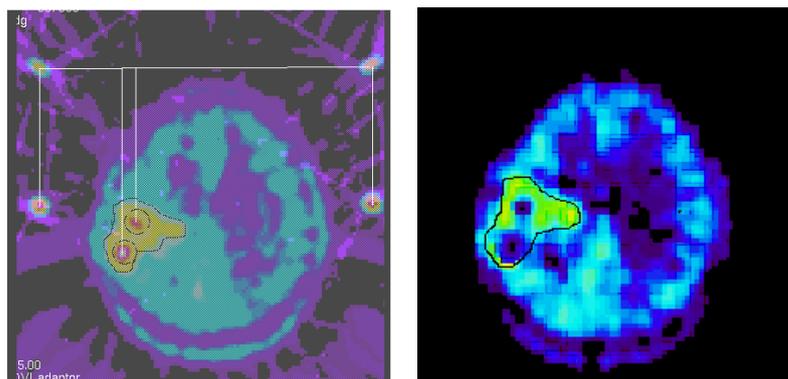


Рис.15 Частичная криодеструкция опухоли. Локализация с помощью ПЭТ и аппарата НИЗАН пролиферативно-активных зон опухоли и результат их криодеструкции.

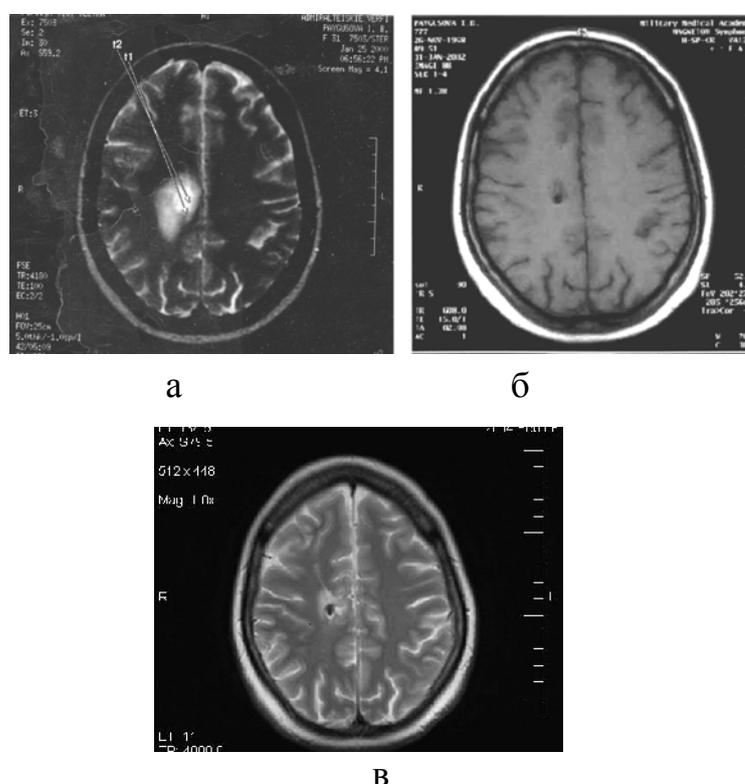


Рис.16 Диагностированная на МРТ опухоль мозга – анапластическая астроцитома(а), результат лечения через год (б) и через 6 лет (в)

Описанный метод лечения глиальных опухолей обладает следующими преимуществами:

1. Метод позволяет проводить оперативные вмешательства на опухолях, которые невозможно оперировать традиционными нейрохирургическими методами;
2. Метод позволяет выявить и деструктировать наиболее пролиферативно-активную зону опухоли;
3. Позволяет получать положительный результат лечения, подвергая деструкции не всю опухоль, а только часть ее объема;
4. Позволяет остановить или замедлить рост опухоли, что дает возможность перейти на другие этапы комбинированного лечения заболевания;
5. Позволяет учитывать индивидуальные особенности анатомии мозга пациента и проводить лечение опухолей вблизи функционально опасных зон;
6. Повышает эффективность лечения опухоли при меньшей травматизации

мозга, что способствует сохранению качества жизни пациента.

2. Стереотаксическая эвакуация гематом, абсцессов, кист. Эта методика применялась при лечении геморрагических инсультов, посттравматических гематом и абсцессов. Для системы ПОАНИК была разработана методика ургентной подготовки к операции с помощью КТ, с маркировкой внутримозгового образования накожными маркерами, расположенными в аксиальной плоскости (*Патент РФ № 2257178, 2005*). Методика значительно сокращает время подготовки и проведения операции.

3. Стереотаксическая биопсия проводилась с целью уточнения диагноза при лечении новообразований мозга. В институте мозга человека для биопсии использовались стереотаксические системы с оригинальной биопсийной канюлей собственной разработки. Наведение на мишень осуществлялась с ПЭТ и МРТ подготовкой.

4. Стереотаксическая вентрикулопункция проводилась с помощью системы НИЗАН для контрастирования желудочков мозга в диагностических целях.

5. Стереотаксическое шунтирование кист и желудочков мозга проводилось при выраженном гипертензионном синдроме в результате гидроцефалии и злокачественного кистообразования. Шунтирование осуществлялось с помощью системы НИЗАН с КТ подготовкой.

6. Стереотаксическая навигация – Цель навигации заключается в определении оптимальной, наиболее безопасной, траектории подхода к новообразованию во время открытой нейрохирургической операции. С помощью стереотаксической системы НИЗАН, исходя из данных томографического исследования, по заранее запланированной траектории в мозг по направлению к опухоли имплантируется катетер-трассер, который в таком положении фиксируется. Затем, ориентируясь по установленному катетеру, нейрохирург осуществляет доступ к новообразованию и удаляет его. Метод позволяет обозначить точный, наименее травматичный доступ к новообразованию, обеспечивая, таким образом, малотравматичность и эффективность проведения открытой нейрохирургической операции.

7. Имплантация радиоактивных источников и долговременных электродов – Долговременные электроды стереотаксически устанавливались в функционально значимые структуры для уточненного диагноза при лечении эпилепсии. Радиоактивные источники имплантировались в опухоли мозга.

8. Интраоперационное измерение субкортикограмм – При лечении эпилепсии по траектории доступа к функционально значимой структуре измерялись субкортикограммы с помощью биполярного электрода и энцефалографа. Эта методика позволяет в некоторых случаях уточнить положение эпилептогенного фокуса и повысить эффективность операции.

II - НЕИНВАЗИВНЫЕ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.

ГЛАВА 5 Дистанционная стереотаксическая радиохirurgия.

Эта часть работы выполнена автором в ЦНИРРИ МЗ СССР.

Для стереотаксической радионейрохирургии использовались узкие пучки протонов с энергией 1000 Мэв синхроциклотрона ПИЯФ РАН. Применение для медицинских целей протонов столь высокой энергии потребовало решения следующих задач: 1) Теоретически и экспериментально обосновать возможность использования протонов такой энергии в целях дистанционной радионейрохирургии; 2) Разработать и изготовить дозиметрическое оборудование, пригодное для работы на таких пучках; 3) Разработать и изготовить специальное оборудование для ротационно-конвергентного облучения внутримозговых мишеней; 4) Исследовать параметры сформированных протонных пучков и дозных полей; 5) Разработать методики стереотаксической локализации внутримозговых мишеней и центрирования их на пучке протонов.

Основным препятствием использованию в медицине протонов с энергией 1000 МэВ могло считаться наличие вторичных компонентов излучения, рождающихся в результате ядерных взаимодействий протонов с ядрами поглощающего вещества. Поэтому были проведены теоретические и экспериментальные исследования пространственного распределения и относительной биологической эффективности излучения. В приближении однократного рассеяния были рассчитаны дозные распределения от первичного точечного пучка протонов и сопутствующих ему вторичных протонов и нейтронов. На рисунке (Рис.17)

приведены полученные теоретически пространственно-энергетические спектры вторичных протонов и нейтронов и дозные распределения от них (Рис. 18).

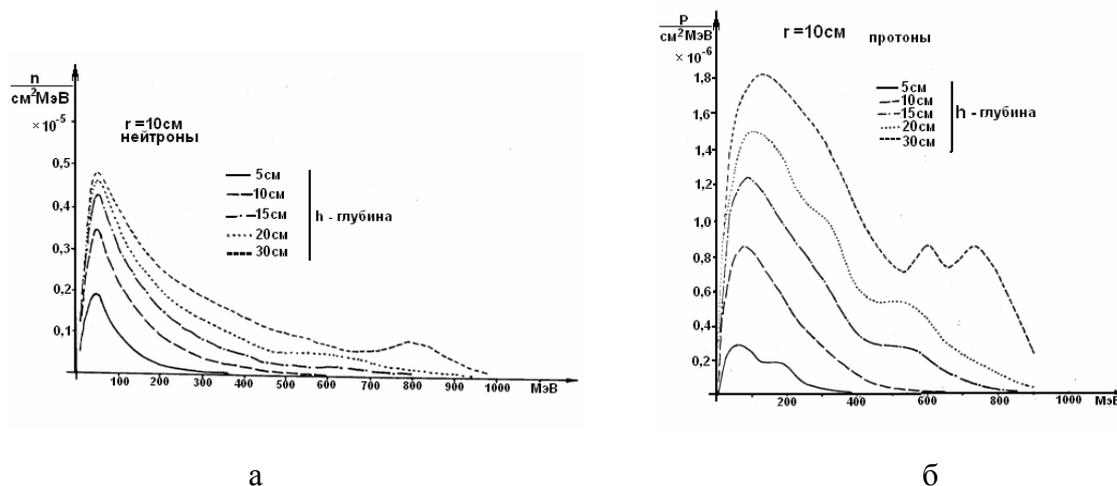


Рис. 17 Пространственно-энергетические спектры вторичных нейтронов (а) и протонов (б).

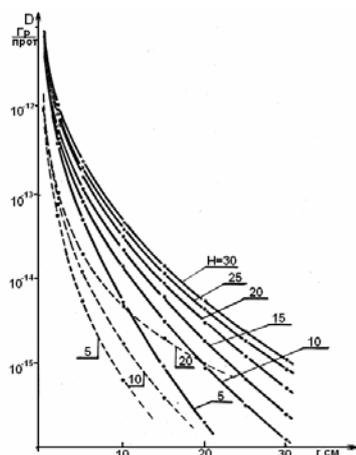


Рис. 18 Распределение дозы от вторичных нейтронов (----) и протонов (- · -).

На основании полученных теоретических данных на периферии начального пучка протонов при прохождении его через поглотитель следовало ожидать увеличения относительной биологической эффективности, т.к. в этой области поглощенную дозу обеспечивают в большей степени вторичные протоны и нейтроны.

Для определения специфичности действия протонов с энергией 1000 МэВ и сопутствующего вторичного излучения на биологические объекты были проведены биологические эксперименты на нескольких тестах. Наибольший интерес представляют исследования, выполненные на гаплоидном прототрофном штамме дрожжевых клеток по тесту LD-50. Этот биологический тест оказался наиболее удобным для работы на узких пучках ускоренных протонов: 1) Материал можно использовать в очень малых количествах, получая при этом достаточно объемный статистический материал; 2) Дрожжами легко повторять форму и объемы, применяемых дозиметрических датчиков, что снижает погрешности за счет их разной геометрии; 3) Тест выживаемости дрожжевых клеток имеет линейную зависимость от поглощенной дозы в довольно большом диапазоне доз 10-100 Гр; 4) Тест имеет однозначную зависимость от линейных потерь энергии излучения в диапазоне 5-100 КэВ/м. Эти особенности позволили применить дрожжи в целях биодозиметрии, что дало возможность определить качественные характеристики исследуемого излучения. На рисунке (Рис.19) приведены кривые зависимости выживаемости дрожжевых клеток от поглощенной дозы, измеренные в тканеэквивалентном фантоме на пучке протонов с

энергией 1000 МэВ с линейными размерами $\Delta=14$ мм (ширина на полувысоте). Отдельно исследовалась зона первичного пучка (а) и отдаленная периферия (б).

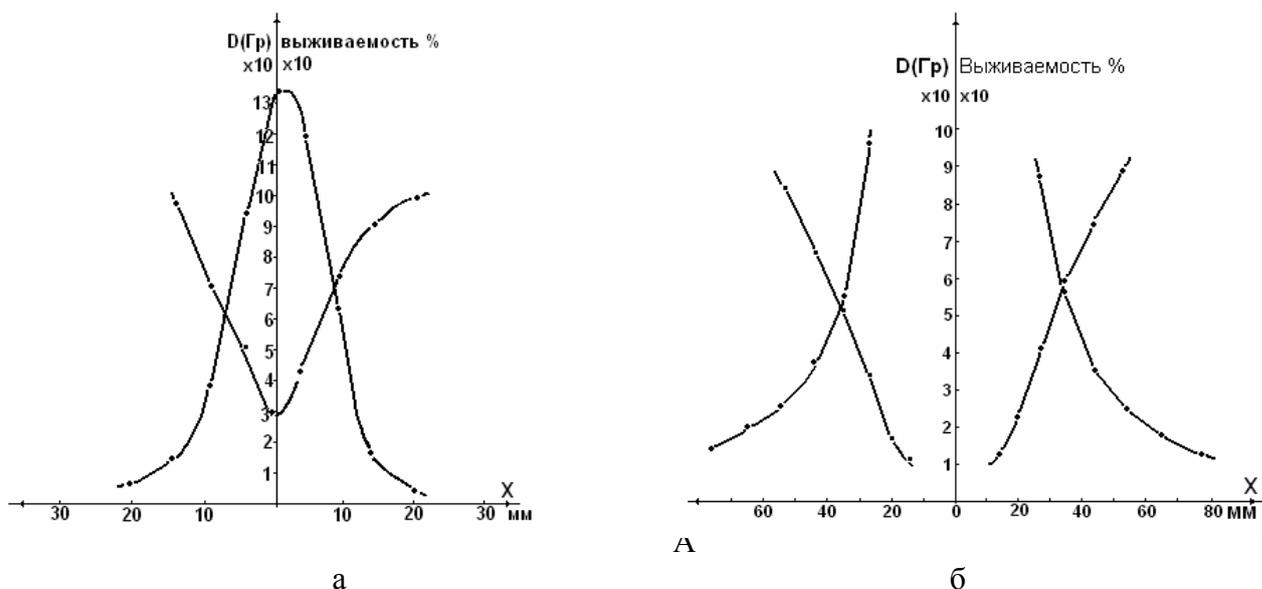


Рис.19 Зависимость выживаемости дрожжевых клеток от дозы протонного излучения (а – зона первичного пучка, б – периферийная зона с преобладанием вторичных компонентов излучения.)

Проведенные биологические исследования по нескольким тестам показали, что среднее значение ОБЭ в зоне первичного пучка равно $0,86 \pm 0,05$, а на периферии (расстояние более 3Δ от центра пучка) ОБЭ равно $1,38 \pm 0,07$. Повышенное значение ОБЭ на периферии пучка протонов объясняется тем, что в этой зоне большую часть излучения составляют вторичные частицы (нейтроны, протоны, мезоны) с более высоким коэффициентом ОБЭ. Однако повышенное значение ОБЭ на периферии не нарушает локальность действия протонных пучков, так как в исследуемой зоне поглощается менее 1% от дозы в центре пучка.

Приведенные исследования дали радиобиологическое обоснование возможности применения узких протонных пучков с энергией 1000 МэВ для целей радионейрохирургии.

Для осуществления двухосевого подвижного облучения областей головы человека был создан специальный стол. (Рис.20) Стол предназначен для проведения радиохирургических вмешательств на внутримозговых мишенях человека. Он представляет собой механическое устройство с пятью степенями свободы в месте расположения головы пациента – тремя поступательными движениями вдоль осей координат и двумя вращательными изоцентрическими движениями вокруг осей Y и Z.

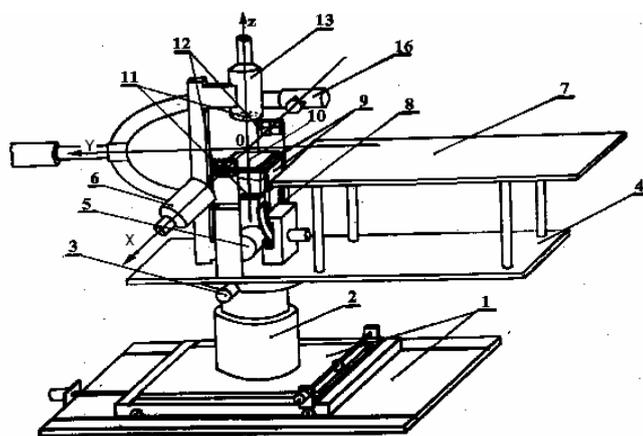


Рис.20 Схема стола облучения.

Для облучения внутримозговых мишеней пациентов применяется метод – напролет с ротационно-конвергентным способом формирования глубинных дозных полей путем двухосевой ротации объекта облучения относительно неподвижного пучка протонов. Используются протонные пучки с начальной энергией 1000 МэВ с линейными размерами 3-6 мм (полуширина радиального дозного распределения). (Рис.21)

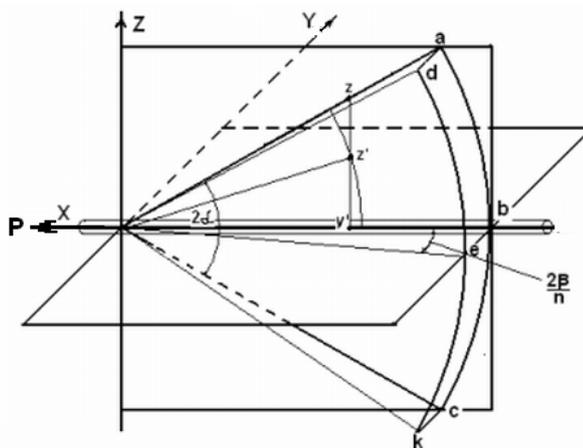


Рис. 21 Схема ротационного облучения.

Главную роль в формировании глубинного дозного поля с локализованным максимумом на глубине играет вращение объекта вокруг оси Y на угол 2α , при этом точка его поверхности (C) описывает относительно пучка траекторию ABC. При достижении крайней точки траектории (A) объект поворачивается вокруг оси Z на угол $2\beta/n$ и пучок описывает траекторию KED. Переход из точки A в точку D происходит со скоростью, значительно превышающей скорость поворота вокруг оси Y. В результате, эта часть траектории оказывает мало влияния на формирование глубинного дозного распределения, в итоге оно суммируется из отдельных полей, полученных поворотами объекта вокруг оси Y на угол 2α .

При повороте объекта на угол 2α через каждую точку оси (Y^1) своим центром пройдет пучок с одним и тем же распределением, но с разной линейной скоростью. Тогда распределение дозы вдоль оси X – $D_m(x)$ можно выразить:

$$D_m(x) = D(x) \frac{\int_0^{\alpha x'} D(z) dz}{V}$$

Где: $D(z)$ – функция распределения дозы в направлении z ; α - угол поворота объекта вокруг оси Y (рад); V – линейная скорость точки объекта облучения относительно оси пучка протонов; $D(x)$ – функция распределения дозы вдоль оси пучка протонов при статическом облучении;

$$V = 2\pi x' \omega$$

Где: ω - угловая скорость поворота объекта облучения относительно пучка протонов; x' - текущая координата точки.

При распределении дозы в пучке, близком к нормальному закону:

$$D_m(x) = D(x) \frac{\int_0^{\alpha x'} \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma_z} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{z}{\sigma_z}\right)^2} dz}{2\pi x' \omega}$$

$D(x)$ – слабо меняющаяся величина при прохождении пучком протонов с энергией 1000 МэВ толщин $\leq 20 \text{ г/см}^2$. Экспериментально получено, что для пучков с $\Delta = 4-5 \text{ мм}$ и начальным углом сходимости, равным $15'-20'$, с погрешностью $<10\%$ эту величину можно

принять за 1. С той же погрешностью σ_z и σ_y можно считать постоянными, равными их значению в точке 0.

Исходя из сделанных предпосылок, дозу в любой точке плоскости (XY) можно представить как произведение функции $Dm(x)$ на функцию плотности нормального распределения вдоль оси Y:

$$D(xy) = D(x) \frac{\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{z}{\sigma_z} \right)^2} dz}{(2\pi)^{\frac{3}{2}} \sigma_z^2 x \omega} \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{y}{\sigma_y} \right)^2}$$

Дозу в любой точке плоскости (x,z) с координатами X', Z' можно получить из выражения:

$$D(xy) = D(x) \frac{\int_{-\infty}^{\infty} e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{z}{\sigma_z} \right)^2} dz}{(2\pi)^{\frac{3}{2}} \sigma_z \sqrt{(x')^2 + (z')^2 + \omega}}$$

На рисунке (Рис. 22) приведены нормированные в максимуме на 100% и представленные в виде последовательности изоуровней дозные поля, полученные теоретически в плоскостях XY и ZX от пучка протонов с Δy и $\Delta z = 6$ мм, полученные одним поворотом объекта на угол 2α .

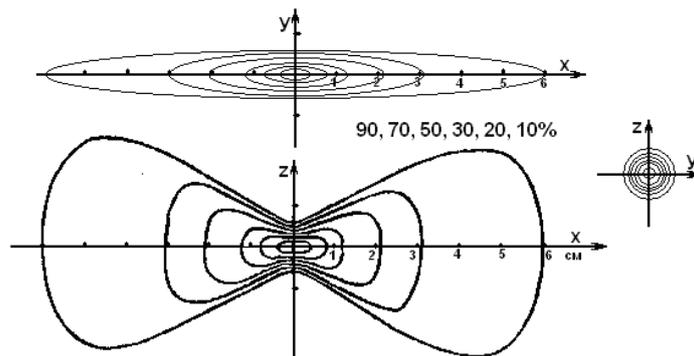


Рис.22 Дозное распределение, сформированное одним поворотом вокруг оси Y.

На рисунке (Рис.23) приведены схема двухосевого подвижного облучения и дозное распределение, измеренное в тканеэквивалентном фантоме, в плоскостях XY и YZ. Распределение получено облучением фантома пучком размером $\Delta y = \Delta z = 5$ мм с углами поворота $2\alpha = 54^\circ$ и $2\beta/n = 7^\circ$ при $n=10$.

В связи с тем, что мишени облучения, как правило, имеют разные размеры и форму, возникает необходимость дифференцированного подхода при их облучении, т.е. формирования дозных полей сложных форм и различными размерами области высоких уровней доз. Для получения дозных полей других размеров и форм применялись следующие методы:

1. Стыковка двух и более обычно полученных полей с ротацией вокруг соответствующего количества полюсов. При стыковке полей 50%-ми уровнями в направлении Y или Z получаются поля округлой формы, при стыковке в направлении X получаются вытянутые поля.

2. Эксцентричное ротационное облучение. При этом методе ось протонного пучка (X), отцентрированного на центр мишени облучения (0), сдвинута относительно полюса ротации стола облучения (0'), и находится на некотором расстоянии от него (R). На рисунке (Рис. 24-I,II) полученное таким образом поле представлено изодозами в плоскостях XY и ZX. Как

видно из рисунка, в результате произведенного смещения область 50%-го уровня увеличилась и приобрела форму полумесяца. В дозных полях, полученных таким образом, практически сохраняется градиент начального пучка в направлениях Y и Z.

3. Комбинированный метод: Для уширения области высоких изодоз два поля, полученных смещениями полюса ротации в разные стороны и на равные расстояния от оси пучка протонов, стыкуются на 50%-м уровне. В результате получается поле, симметричное относительно оси X, значительно расширенное в области высоких доз и практически сохранившее градиент узкого пучка в направлениях Y, Z. (Рис.24-III)

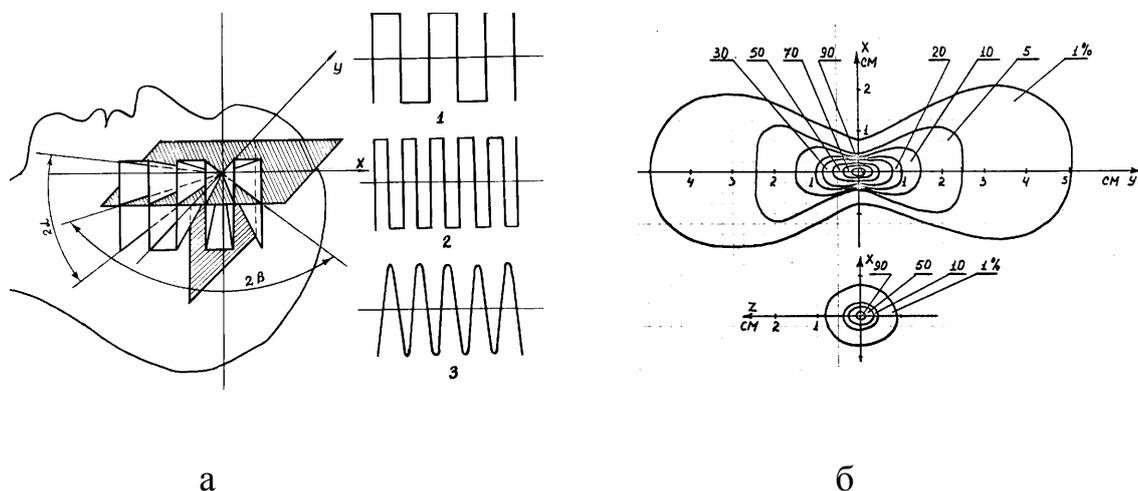


Рис. 23 Схема формирования глубинных дозных полей (а) и результирующее дозное поле (б)

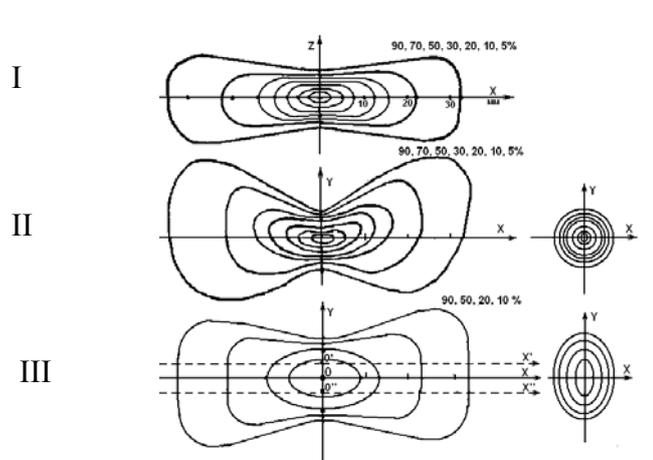


Рис.24 Дозные поля, полученные двухосевым ротационным эксцентричным облучением на пучке протонов с $\Delta x = \Delta z = 6$ мм.

ГЛАВА 6 Сравнительный анализ источников излучения, применяемых для дистанционной радионейрохирургии.

В главе проведен анализ радиационных источников, применяемых для дистанционной стереотаксической радионейрохирургии. Исследованы возможности источников с узкими пучками тяжелых заряженных частиц, установок Gamma-knife с источниками Co-60, и источников на базе линейных электронных ускорителей с узкими пучками вторичных фотонов. Показано, что наиболее предпочтительными физическими параметрами обладают источники тяжелых заряженных частиц, а лучшими эксплуатационными качествами обладают источники с узкими фотонными пучками.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ трех инвазивных методов локального воздействия на ткани мозга – высокочастотной гипертермии, анодного лизиса и деструктивной гипотермии показал, что последний обладает предпочтительными биофизическими и медико-биологическими параметрами, позволяющими создавать строго локальные повреждения тканей мозга при сохранности крупных кровеносных сосудов. Замораживание участка мозга криозондом с температурой – 70⁰С при экспозиции ≥ 5 минут приводит к некрозу тканей мозга в замороженном объеме.

2. Отмеченный при ПЭТ диагностике головного мозга синдром, присущий злокачественным образованиям, включающий их гиперметаболизм аминокислот и повышенную пролиферативную активность клеток, у глиальных опухолей в большом количестве случаев соответствует не всему объему опухоли, а преимущественно отдельным локальным зонам. Биопсия этих зон наиболее объективно отражает морфологические особенности новообразования, а их стереотаксическая криодеструкция позволяет получать положительный клинический эффект при частичном разрушении опухолей большого объема.

3. На основании физических и медико-биологических исследований показано, что разработанные имплантируемые источники низкоэнергетического Гамма-излучения на базе радионуклида ^{125}mTe по своим параметрам отвечают требованиям, предъявляемым к подобным устройствам для брахитерапии новообразований мозга. Источники обладают следующими преимуществами: их изготовление не требует обеспечения радиационно-защищенных условий; допускается реставрация распавшихся источников перезарядкой на ядерном реакторе; источники хорошо видны на рентгенограммах и КТ без использования специального контрастирования.

4. Разработанные оригинальные стереотаксические системы отличаются адаптивностью, универсальностью и автономностью относительно используемых интроскопических устройств, что позволяет разделить по времени и месту проведения процедуры компьютерной подготовки к операции и самой операции. Благодаря этому, системы можно использовать в медицинских учреждениях, не оснащенных компьютерными томографами, используя для подготовки больных возможности диагностических центров. Такая технология способствует более широкому применению малоинвазивной стереотаксической нейрохирургии для лечения заболеваний головного мозга.

5. Стереотаксические исследования глиальных опухолей мозга с помощью магнитно-резонансного томографа и позитронно-эмиссионного томографа с ^{11}C -L-метионином показали, что зоны максимального накопления радиофармпрепарата при ПЭТ – диагностике опухолей, по форме и пространственному положению могут не соответствовать МРТ изображениям опухоли.

6. Предлагаемые методы локализации внутримозговых мишеней с помощью ПЭТ, МРТ, КТ и ангиографа позволяют планировать и эффективно проводить инвазивные стереотаксические операции, а также прицельное облучение этих мишеней методами дистанционной радиохирургии.

7. Биодозиметрические и радиобиологические исследования, проведенные на пучке протонов с энергией 1000 МэВ, показали, что среднее значение ОБЭ на периферии (расстояние более 3Δ от центра пучка) ~ в 1,5 раза выше, чем в зоне первичного пучка. Повышенное значение ОБЭ на периферии не нарушает локальность действия протонных пучков, так как в исследованной периферийной зоне поглощается менее 1% от дозы в центре пучка. Этот вывод послужил обоснованием возможности использования пучков протонов с начальной энергией 1000 МэВ в целях дистанционной стереотаксической радиохирургии.

8. Разработанные методы двухосевого подвижного облучения внутримозговых мишеней узкими пучками высокоэнергетических протонов позволяют формировать хорошо локализованные глубинные дозные поля различных размеров и сложных форм.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих работах:

1. Низковолос В.Б., Конов Б.А., Сеничев И.Я., Карлин Д.Л. Дозиметрия протонов с энергией 1000 МэВ в медико-биологических исследованиях// Мед. Радиология.- 1975.- №5.- С. 19-24
2. Карлин Д.Л., Конов Б.А., Низковолос В.Б., Виноградов Б.В., Кузнецов Э.А. Медицинский протонный тракт синхроциклотрона Ленинградского института ядерной физики// Мед.Радиология.-1975.- №7, С.13-19.
3. Konnov V.A., Nizkovolos V.B., Karlin D.L., Komarov E.I., Kojina T.N. Radiobiologische charakteristik fur das medizinische protonenbündel mit einer energie von 1000MeV// Radiobiologie. Radiotherapie.- 1981.- vol.22.- p. 225-232.
4. . Коннов Б.А., Низковолос В.Б., Шустин В.А., Мельников Л.А. Первый опыт применения пучка протонов с энергией 1000 МэВ в лучевой терапии// Сб. Советская онкология. Под редакцией ак. Н. Н. Блохина.-М.-“Медицина”.- 1981.-С. 99-101.
5. Карлин Д.Л., Коннов Б.А., Низковолос В.Б., Абросимов Н.К., Воробьев А.А., Куликов А.В., Рябов Г.А. Состояние и перспективы развития медицинского протонного тракта на синхроциклотроне в г. Гатчине // Мед. Радиология.- 1983.-№3.-С.28-32
6. Низковолос В.Б., Кузнецов Э.А., Хазова Т.В., Дианина Е.С. Дозиметрический контроль дозных полей при облучении опухолей полости рта// Мед. радиология.- 1983.- 6.- С.15-16.
7. Низковолос В.Б., Абросимов Н.К., Воробьев А.А., Елисеев В.А., Иванов Е.М., Михеев Г.Ф., Рябов Г.А., Жербин Е.А., Карлин Д.Л., Конов Б.А., Мельников Л.А. Клинические и физико-технические исследования на синхроциклотроне ЛИЯФ АН СССР// Мед. Радиология.- 1987.-№8, С.10-16
8. Shoustin V.A., Korzenev A.V., Anichkov A.D., Polonsky Y. Z. Nizkovolos V.B., Oblypin A.V. Differential Approach to psychosurgery of obsessive disorders// Stereotactic and Functional Neurosurgery.- 1997.-vol.68.- P. 226-230.
9. Трофимова Т.Н., Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Водянов А.В. Возможности МРТ в обеспечении стереотаксических операций на головном мозге// Медицинская визуализация.- 1998.-№7.-С. 6-10.
10. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Обляпин А.В. Функциональная стереотаксия с МРТ наведением// Вопросы нейрохирургии.- 1998.-№3.- С. 8-10
11. Trofimova T., Anichkov A., Polonsky Y., Nizkovolos V. MRY- Guiding in stereotactic operations on brain// European Radiology.- 2000-vol.10.- №2.- p.136-139.
12. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Обляпин А.В. Стереотаксис в неврологии, нейрохирургии, психиатрии// Нейроиммунология.- 2004.- №1.- С. 29-35.
13. Аничков А.Д., Можаяев С.В., Спиринов А.Л., Низковолос В.Б., Плотникова И.В., Полонский Ю.З., Обляпин А.В. Диагностика и стереотаксическое лечение височных эпилепсий// Нейрохирургия.- 2004.- №3.- С. 12-18.
14. Ушакова Г.А., Низковолос В.Б., Афанасьев Б.П. Дозиметрический контроль при внутримолостной радиационной терапии больных раком тела матки// Медицинская радиология и радиационная безопасность.-2006.- Т-51.- №4.-С. 58-62.
15. Казаченко А.В., Низковолос В.Б., Иванов В.А., Полонский Ю.З., Гвоздев С.С. Локализатор в компьютерной томографии// Научно-технический вестник. - Физические процессы, системы и технологии точной механики.- ИТМО (технический университет). – СПб.- 2001,- Вып.3(197),-С.176-182
16. Низковолос В.Б. Криохирургический метод в стереотаксическом лечении опухолей мозга// ИЗВЕСТИЯ СПбГЭТУ «ЛЭТИ».-серия «Биологические системы в медицине и экологии».- вып.2/ 2006.-С. 52-60.
17. Низковолос В.Б. Коннов Б.А., Карлин Д.Л. Физико-технические средства обеспечения протонных стереотаксических операций на гипофизе и головном мозге// IY Собрание по использованию новых ядерно-физических методов для решения научно-технических и народно-хозяйственных задач.- 1982.- Дубна.- С.372-375.

18. Абросимов Н.К., Волченков В.А., Карлин Д.Л., Виноградов Б.В. Низковолос В.Б. Модернизация медицинского протонного тракта синхроциклотрона ЛИЯФ // Препринт ЛИЯФ.- 1981.- № 723
19. Низковолос В.Б., Коннов Б.А., Лобаев И.А., Рыжков В.К., Мельников Л.А. Метод предлучевой подготовки больных аневризмами головного мозга при планировании стереотаксической протонной терапии// Вопросы клинической дозиметрии.- 1982.- Л.- С. 8-9.)
20. Молоканов А.Г., Савченко О.В., Низковолос В.Б., Ломанов М.Ф. Сравнительная дозиметрия медицинских протонных пучков ИТЭФ ГКАЭ, ЛЯП ОИЯИ, и ЦНИРРИ МЗ СССР// Препринт ОИЯИ.- 1982.- Дубна.- 16-18-876.
21. Низковолос В.Б., Коннов Б.А., Мельников Л.А. А.С. 942687 СССР, МКИ³ А 61 В 6/00. Способ маркировки структур головного мозга./ (СССР).- №2990754/28-13; заявл.09.07.80; опубл.15.07.82, Бюл.№26.-2С.
22. Лобаев И.А., Коннов Б.А., Гармашов Ю.А., Низковолос В.Б. Выключение артерио-венозных аневризм головного мозга облучением протонным пучком// Актуальные проблемы невропатологии.- 1981.- Иркутск.- вып.155.- С.56-59.
23. Абросимов Н.К., Воробьев А.А., Конов Б.А., Карлин Д.Л., Низковолос В.Б. Использование протонного пучка синхроциклотрона ЛИЯФ в стереотаксической нейрохирургической практике// Основные результаты исследований в ЛИЯФ АН СССР за 1981-1985 г.- 1986.- Л.- С. 100-112.
24. Низковолос В.Б., Малов Ю.А. А.С. 1228665 СССР,. Позиционно-чувствительная ионизационная камера/ (СССР), заявитель Ленинградский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова.- № 3782120/12, заявл.15.08.84, зарег. 03.01.86.
25. Абросимов Н.К., Карлин Д.Л., Низковолос В.Б. Глубинные дозные поля при подвижном облучении пучками протонов с энергией 1000 МэВ // Препринт ЛИЯФ АН СССР.- № 203.-Л.- 1986.
26. Низковолос В.Б. Исследование и формирование дозных полей с высоким пространственным градиентом от пучков протонов с энергией 1000 МэВ// Автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата физ.-мат. Наук.- Л.- 1984.
27. Зайцев В.М., Гусельников В.С., Низковолос В.Б., Алексеев Е.Г. Создание макетного и экспериментального образцов имплантируемого источника низкоэнергетического гамма-излучения// Отчет ЛИЯФ.- 1992.- Гатчина.- УДК 539.166.3:615.849
28. . Гусельников В.С, Зайцев В.М, Низковолос В.Б., Кузин В.И. (СССР) А.С. 1570539 СССР, МКИ G 21 G 4/08. Способ изготовления имплантируемого закрытого терапевтического источника низкоэнергетического Гамма-излучения/ заявитель Ленинградский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова.- №4464367/31-25, заявл. 21.07.88, экз.№152, зарег. 09.07.93.
29. Аничков А.Д., Никитин М.А., Низковолос В.Б., Обляпин А.В., Полонский Ю.З., Попов А.Б. Новая универсальная стереотаксическая система// Актуальные вопросы нейрохирургии эпилепсии.- 1993.- РНИИИ им. проф. А.Л. Поленова.- С.177-186.
30. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. (СССР) А.С. 1736438 СССР, МКИ А 61 В 6/00. . Стереодаптер/- №4834042/14, заявл. 03.04.90, опубл.30.05.92, Бюл. №20.- 2с.
31. Snarskis V., Nizkovolos V., Anichkov A., et al Resals of experemental Te-125M-sources implantation// The problems of Veterenary today.- 1993.- Materials of conference.- Kaushidopus
32. Snarskis V., Nizkovolos V., Anichkov A., et al Experimental brain inplantation of sources Te-125M. // The 6-th Congress of Baltik neurosurgeons.- 1993.- Collection of papers. Riga, p. 112-114.
33. Snarskis V., Nizkovolos V., Anichkov A., et al Experimental investigation of Te-125M sources// Optimization of radio diagnostik and radiotherapy of canzer diseasess.- 1993 Palanga.- p. 43-45.

34. Низковолос В.Б., Аничков А.Д., Можаяев С.В. Применение криодеструкции при хирургии опухолей головного мозга// Материалы международного симпозиума “Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности мозга”.- 1994.- С.-Петербург.
35. Ушакова Г.А., Низковолос В.Б. (СССР). А.С. 1782615 СССР, МКИ А 61 N 5/00. Способ дозиметрического контроля при лучевой терапии органов области таза и устройство для его осуществления/ - № 4481074/14, заявл.04.07.88, опубл. 23.12.92, Бюл. № 47.-2с.
36. Шустин В.А., Аничков А.Д., Корзенев А.В., Низковолос В.Б., Обляпин А.В. Психирургия (современный этап в современной психоневрологии)// Первый съезд нейрохирургов России.- 1995.- Екатеринбург.- с.322.
37. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. Патент 2115377 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В 17/36. Устройство для криохирургического воздействия/ №94008033/14, заявл.02.03.94, опубл.20.07.98, Бюл.№20 - 3с.
38. Аничков А.Д., Низковолос В.Б., Обляпин А.В. Применение криоинструмента при нейрохирургических операциях// Первый съезд нейрохирургов России.- 1995.- Екатеринбург.- с. 186.
39. Гусельников В.С., Зайцев В.М., Кузин В.И., Низковолос В.Б. Патент 1570539 Российская Федерация МПК⁷ G 21 G 4/08. Способ изготовления имплантируемого закрытого терапевтического источника низкоэнергетического Гамма-излучения/; заявитель и патентообладатель Ленинградский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова. - №4464367; заявл.21.07. 88,опуб. 09.07 93, Бюл.№2 -3с.
40. Аничков А.Д., Шустин В.А., Корзенев А.В, Низковолос В.Б., Полонский Ю.З., Обляпин А.В.Способы хирургических вмешательств при некоторых медикаментозно-некурабельных психопатологических синдромах.// Информационное письмо МЗ и МП России Спб НИ Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева.- 1995
41. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. Патент 2125835 Российская Федерация, МПК⁷ 6 А 61 В 6/08. Стереотаксическая система/ №94008031; заявл. 02.03.94; опубл. 10.02. 99, Бюл.№4. – 4 с.
42. Аничков А.Д., Низковолос В.Б., Можаяев С.В., Полонский Ю.З Диагностика и лечение полифокальной эпилепсии с использованием компьютеризированной стереотаксической системы ПОАНИК // Первый ежегодный Российско-Американский симпозиум “ Эпилепсия: Клинические и социальные аспекты”.- 1996.- СПб.- Россия.
43. Аничков А.Д., Полонский Ю.З.Низковолос В.Б., Трофимова Т.Н. Патент 2130759 Российская Федерация, МПК⁷ 6 А 61 В 19/00. Способ наведения стереотаксического инструмента на целевую точку/ №97121222/14; заявл.23.12.97; опубл. 27.05.99, Бюл.№15.- 5с.
44. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Трофимова Т.Н., Низковолос В.Б. МРТ в стереотаксических операциях на головном мозге// Международная конференция “Магнитный резонанс в медицине” Казань.- 1997.- С. 33.
45. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Трофимова Т.Н. Методика подготовки пациентов к стереотаксическим операциям на диагностических магнитно-резонансных томографах// Материалы международной научной конференции “Актуальные вопросы лучевой диагностики и интервенционной радиологии”.- 1997.- СПб.- С.17.
46. Anichkov A., Trofimova T., Polonsky Y., Nizkovolos V. MRT - Guiding in stereotactic operations on brain// 2-d International MRV Symposium.- 1997.- Dusseldorf.- p. 1176-1178
47. Аничков А.Д., Трофимова Т.Н., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксическая магнитно-резонансная томография// II съезд нейрохирургов Российской Федерации.- 1998.- Н.Новгород.- с. 212.
48. Аничков А.Д., Трофимова Т.Н., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б., Халиков А.Д., Обляпин А.В.. Использование магнитно-резонансной томографии в стереотаксической нейрохирургии// Учебное пособие.- Министерство здравоохранения РФ.-1999.
49. Аничков А.Д., Можаяев С.В., Низковолос В.Б., Спириин А.Л Диагностика и стереотаксическое лечение височной эпилепсии// международный симпозиум “Повреждения мозга”.- 1999.- Санкт-Петербург.- с.389-390.

50. Луцик А.А., Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксический метод в комплексном лечении опийной наркомании// 5-й международный симпозиум “Повреждения мозга”.- 1999.- Санкт-Петербург.- С. 394-396.
51. Низковолос В.Б., Аничков А.Д. Параметры криовоздействий// 5-й международный симпозиум “Повреждения мозга”.- 1999.- Санкт-Петербург. С. 398-401.
52. Можаяев С.В., Низковолос В.Б., Субботин А.Е., Очкаляев В.Н. Криохирurgia опухолей головного мозга// 6-й международный симпозиум «Современные минимально-инвазивные технологии.- 2001.-Спб.- с.262-264.
53. Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Говенько Ф.С., Низковолос В.Б., Холявин А.И. Стереотаксическая локальная криотомия в комбинированном лечении глиальных новообразований головного мозга// III Съезд нейрохирургов России.- 2002.-Спб.- с. 125.
54. Низковолос В.Б. Реализация возможностей стереотаксических манипуляторов “Ореол” и “Низан” для решения клинических задач// III Съезд нейрохирургов России.- 2002.- Спб.- с.472-473.
55. Полонский Ю.З., Холявин А.И., Низковолос В.Б., Казаченко А.И., Назинкина Ю.В. Расчетная компьютерная томография при стереотаксической билатеральной цингулотомии // III Съезд нейрохирургов России.- 2002.-Спб.-с. 665.
56. Холявин А.И., Халиков А.Д., Трофимова Т.Н., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Расчетная стереотаксическая М-Р томография при подготовке к стереотаксической билатеральной цингулотомии// III Съезд нейрохирургов России.- 2002.-Спб.- с.675.
57. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Низковолос В.Б., Медведев С.В., Аничков А.Д., Мартынов Б.В., Холявин А.И. Патент 2250087 Российская Федерация, МПК⁷ А 61 В 18/02, 6/03. Способ лечения глиальных новообразований мозга/ заявитель и патентообладатель Институт мозга человека РАН. - №2004118100/14; заявл. 16.06.2004; опубл. 20.04.2005, Бюл.№11.- 5с.
58. Низковолос В.Б. Патент 2257178 Российская Федерация, МПК⁷ 6 А 61 В 19/00 Способ наведения стереотаксического инструмента на целевую точку головного мозга/ №2004118099/14; заявл. 16.06.2004; опубл. 27.07.2005, Бюл. №21.- 9с.
59. Парфенов В.Е., Свистов Д.И., Фокин В.Н., Холявин А.И., Низковолос В.Б. Роль стереотаксической криотомии в лечении глиобластом// IV съезд нейрохирургов России.- Москва.- 2006.- С.195.
60. Низковолос В.Б. Стереотаксис в нефункциональной нейрохирургии// Международная научно-практическая конференция «малоинвазивная нейрохирургия».- Спб.- 2006.- С. 37-55.
61. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксические системы// Монография.- «НАУКА».-Спб.-2006.-142 стр.