

УДК 612.79:57.086.13:621.384.3

Г.О. Ковальов<sup>1\*</sup>, М.О. Чиж<sup>1</sup>, В.Ю. Глоба<sup>1</sup>,  
Г.В. Шустакова<sup>2</sup>, Ю.В. Фоменко<sup>2</sup>, Е.Ю. Гордієнко<sup>2</sup>

## Моніторинг теплового поля за низькотемпературного впливу на м'які тканини: можливості та обмеження термографії

UDC 612.79:57.086.13:621.384.3

G.O. Kovalov<sup>1\*</sup>, M.O. Chyzh<sup>1</sup>, V.Yu. Globa<sup>1</sup>,  
G.V. Shustakova<sup>2</sup>, Yu.V. Fomenko<sup>2</sup>, E.Yu. Gordiyenko<sup>2</sup>

## Thermal Field Monitoring When Exposing Soft Tissues to Low Temperatures: Thermography Prospects and Limitations

**Реферат:** В огляді проведено аналіз методів моніторингу динаміки теплових полів за низькотемпературного впливу на м'які тканини. Розглянуто особливості та можливості контактних і безконтактних методів вимірювання температури, відзначено їх обмеження. Обґрунтовано необхідність розробки методів інтраопераційного контролю температури. Особлива увага приділена аналізу безконтактного неінвазивного методу інфрачервоної термографії. Показано, що цей метод можна використовувати для інтраопераційного моніторингу руху кромки льоду на поверхні тканин, виявлення порушення теплової симетрії крижаної плями, динаміки теплового поля на поверхні тканин всередині та поза зоною операційного поля. Доведено, що тепловізіонний контроль динаміки зони первинного некрозу та кромки крижаної зони в об'ємі тканин можливий лише за певних параметрів кріовпливу, наприклад, при короткочасному охолодженні тканин квазіточковим азотним кріоаплікатором. Розглянуто можливість застосування тепловізіонного контролю на інших етапах кріохірургії як додаткового методу діагностики на етапі планування операції та у післяопераційному періоді для контролю процесу загоєння, рубцювання ран.

**Ключові слова:** низькотемпературний вплив, кріохірургія, м'які тканини, інтраопераційний контроль температури, термографія.

**Abstract:** The review analyzes the existing tools for monitoring the dynamics of thermal fields when exposing the soft tissues to low temperatures. Features of contact and non-contact temperature measurements have been considered, their capabilities and limitations have been noted. There was substantiated the need to develop the procedures of intra-operative temperature control. Special attention has been paid to the non-contact non-invasive infrared thermography. This method has been shown to be applied for intra-operative monitoring of the movement of the ice lump edge on the surface of tissues, detection of a disordered thermal symmetry of the ice spot, thermal field dynamics on the surface of tissues inside and outside the area of the operative zone. However, thermal imaging control of the dynamics of the primary necrosis zone and the ice ball edge in the volume of tissues is possible only under certain parameters of cryoimpact, for example, with a short-term cooling of tissues with a quasi-point nitrogen cryoapplicator. The possibility of using thermography at other stages of cryosurgery is also considered, *i. e.* as the method of additional diagnosis at the stage of surgery planning, as well as during the post-surgery period to control healing, scarring, *etc.*

**Key words:** low-temperature exposure, cryosurgery, soft tissues, intra-operative temperature control, thermography.

Основне завдання кріохірургії — повна де-струкція патологічної тканини за максимального збереження прилеглих здорових тканин. На етапі планування операції необхідно максимально точно визначити розмір та геометричну форму патологічного утворення доступними стандартними методами клінічної візуалізації: ультразвукове дослідження (УЗД), магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ). Допоміжним методом топічної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень шкіри

The main task of cryosurgery is the complete destruction of pathological tissue while preserving the surrounding healthy tissue as much as possible. At the stage of surgery planning, it is necessary to determine the size and geometric shape of the pathological formation with a high accuracy by means of available standard methods of clinical imaging: ultrasound examination (US), magnetic resonance imaging (MRI), computer tomography (CT). An auxiliary tool of topical diagnosis of benign and malignant skin neoplasms is infrared

<sup>1</sup> Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б.І. Веркіна НАН України, Харків

\*Автор, якому необхідно надсилати кореспонденцію:

вул. Переяславська, 23, м. Харків, Україна 61016;  
тел.: (+38 057) 373-74-35, факс: (+38 057) 373-59-52  
електронна пошта: g.o.kovalyov@nas.gov.ua

Надійшла 18.05.2022

Прийнята до друку 22.02.2024

<sup>1</sup> Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> B. Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

\*To whom correspondence should be addressed:

23, Pereyaslavska str., Kharkiv, Ukraine 61016;  
tel.: +380 57 373 7435, fax: +380 57 373 5952  
e-mail: g.o.kovalyov@nas.gov.ua

Received May, 18, 2022

Accepted February, 22, 2024

є інфрачервона термографія (ІЧТ). Залежно від типу патологічної тканини, який встановлюється за результатами гістологічного дослідження, можливо оцінити критичну (летальну) температуру, достатню для формування первинного некрозу. Ця температура відрізняється у різних типів доброякісних і злоякісних пухлин [44, 58]. Точна оцінка типу, форми та розміру утворень необхідна для прогнозування зони первинного некрозу в межах здорової тканини. З урахуванням отриманих показників розробляється індивідуальна для кожного пацієнта методика кріювпливу: вибір кріоагента (зріджений азот, оксид азоту, вуглекислий газ та ін. [11]) і кріоінструменту (проникної, аплікаційної або розпилювальної дії), визначення параметрів режиму кріювпливу (точка/ділянка впливу, експозиція, кількість циклів охолодження або нагрівання тощо).

Відомо, що від точності оцінки вищезазначених елементів та реалізації кожного етапу розробленої методики залежить успіх запланованої операції. Наявність у хірурга інструментів та кріоагентів обумовлюють вибір методів клінічної візуалізації [44, 55, 58]. Чинні клінічні протоколи заморожування/відігрівання визначаються загальними принципами, які не враховують індивідуальні дані пацієнта: локалізація пухлини (наприклад, поблизу ока або великих судин), стан шкіри та судинної системи, підшкірно-жирової клітковини тощо [3, 4]. Тому, навіть за ретельного планування операції та високої кваліфікації хірурга, необхідний моніторинг самого процесу кріодеструкції: оцінка руху фронту заморожування (контроль об'єму та форми замороженої зони), контроль динаміки температурного поля усередині (контроль зони первинного некрозу) та контроль безпеки прилеглих тканин поза замороженою зоною.

Для моніторингу температурного поля необхідно обрати відповідний метод контролю температури. У сучасній медичній практиці використовують методи, які дозволяють безпосередньо вимірювати температуру або оцінювати температуру в зоні заморожування на підставі інших даних [1, 18, 21, 39, 50, 55, 58]. Методи моніторингу низькотемпературного впливу засновані на різних фізичних принципах, реалізуються за допомогою технологічних рішень та з використанням спеціального обладнання. Кожен такий метод має недоліки та переваги, що ускладнює вибір методу контролю у конкретній клінічній ситуації. Зокрема, ІЧТ можна розглядати як перспективний метод неінвазивного контролю температурного поля в кріохірургії шкіри. Однак на теперішній час бракує робіт з оглядом резуль-

thermography (IRT). Depending on the type of pathological tissue, which is determined by the results of histological examination, it is possible to estimate the critical (lethal) temperature sufficient for the formation of primary necrosis. This temperature differs in various types of benign and malignant tumors [44, 58]. Accurate assessment of the type, shape and size of lesions is necessary to predict the area of primary necrosis within healthy tissue. Taking into account the obtained indices, an individual method of cryoeffect is developed for each patient: the choice of a cryoagent (liquid nitrogen, nitrous oxide, carbon dioxide, *etc.* [11]) and a cryoinstrument (penetrating, application or spraying action), determination of the cryoeffect mode parameters (point /area of impact, exposure, number of cooling or heating cycles, *etc.*).

The successful planned surgery is known to depend on the accuracy of the assessment of the above elements and implementation of each stage of the developed methodology. The surgeon's availability of tools and cryoagents dictate the choice of clinical imaging methods [44, 55, 58]. Current clinical freezing/thawing protocols are conditioned by general principles that do not take into account individual patient data: tumor localization (for example, near the eye or large vessels), the state of the skin and vascular system, subcutaneous fat, *etc.* [3, 4]. Therefore, even with careful surgery planning and high qualification of a surgeon, it is necessary to monitor the cryodestruction process itself: assessment of the freezing front movement (control of the frozen zone volume and shape), control of the dynamics of the temperature field inside (control of the zone of primary necrosis) and the one of the safety of adjacent tissues beyond the frozen zone .

To monitor the temperature field, it is necessary to choose an appropriate way of temperature controlling. In modern medical practice those are used for making it possible to directly measure the temperature or estimate it in the freezing zone on the basis of other data [1, 18, 21, 39, 50, 55, 58]. Methods of monitoring low-temperature exposure are based on various physical principles and implemented with the help of technological solutions and special equipment. Every method has disadvantages and advantages, which makes it difficult to choose a control method in a specific clinical situation. In particular, IRT can be considered as a promising non-invasive control of the temperature field in skin cryosurgery. However, at present there is a lack of studies with a review of the results of thermal field monitoring during low-temperature exposure to the skin.



татів моніторингу теплового поля при низькотемпературному впливі на шкіру.

Мета роботи — аналіз наявних методів контролю температури за низькотемпературного впливу на біологічні тканини.

У даному огляді проведено аналіз публікацій, які представлені у наукових базах даних «Scopus», «Web of Science», «PubMed».

Інтраопераційний контроль низькотемпературного впливу на біологічні тканини проводиться як контактними, так і безконтактними методами у двох напрямках: моніторинг руху фронту заморожування, контроль розподілу температури усередині та зовні замороженої зони.

Контроль руху фронту заморожування. Контактні та безконтактні методи. Динаміка форми та розміру крижаної зони в процесі охолодження залежить від характеристик кріоінструменту, параметрів режиму заморожування, теплофізичних параметрів заморожених тканин та метаболічних процесів у прилеглих тканинах. Для моніторингу руху фронту заморожування в процесі циклу заморожування/відігрівання можуть бути використані всі методи клінічної візуалізації. Насамперед, це контактний метод УЗД [1, 35, 46, 51, 53, 57], безконтактні методи рентгенівської КТ [1, 6, 51] та МРТ [21, 39, 40, 50]. Оскільки температура кристалізації води в живих тканинах різних типів становить приблизно  $0^{\circ}\text{C}$ , то контроль руху крижаного фронту є вимірюванням миттєвої форми та розташування об'ємної ізотерми з  $T \approx 0^{\circ}\text{C}$ . Оцінка параметрів крижаної зони за допомогою вказаних методів клінічної візуалізації — важливий підхід, що дозволяє з певними обмеженнями робити припущення щодо температури в зоні кріовпливу.

Магнітно-резонансна томографія. Даний метод за якістю візуалізації є найкращим інструментом для моніторингу крижаної зони під час заморожування, має ряд переваг перед УЗД та КТ, зокрема більший контраст між льодом та прилеглими тканинами [1]. Крім того, МРТ можна використовувати для наведення кріоінструменту на пухлину [39, 40] та уточнення розмірів летальної зони, оскільки дозволяє розрізняти щільність льоду в різних ділянках замороженої зони. Однак габаритні розміри та висока вартість МРТ та КТ-сканерів обмежують їх застосування під час кріовпливу, особливо в амбулаторних умовах.

Ультразвукове дослідження. В клінічних умовах основним методом інтраопераційного контролю розмірів та форми зони льоду завдяки

The purpose of this research was to analyze the available ways of temperature control for low-temperature effects on biological tissues.

In this review we analyzed the available published reports covered by the scientific databases Scopus, Web of Science and PubMed.

Intra-operative monitoring of low-temperature effects on biological tissues is performed by both contact and non-contact methods in two directions: monitoring the movement of the freezing front, monitoring the temperature distribution inside and outside the frozen zone.

Control of the freezing front movement. Contact and non-contact methods. The dynamics of the ice zone shape and size during cooling depends on the characteristics of the cryoinstrument, parameters of the freezing mode, thermophysical parameters of the frozen tissues and metabolic processes in adjacent tissues. All clinical imaging techniques can be used to monitor the freezing front movement during the freeze/thaw cycle. First of all, this is the contact method of ultrasound [1, 35, 46, 51, 53, 57], non-contact methods of X-ray CT [1, 6, 51] and MRI [21, 39, 40, 50]. Since the crystallization temperature of water in living tissues of various types is approximately  $0^{\circ}\text{C}$ , the control of the ice front movement is a measurement of the instantaneous shape and location of the volume isotherm with  $T \approx 0^{\circ}\text{C}$ . Estimating the ice zone parameters using the indicated methods of clinical visualization is an important approach that allows, with certain limitations, to make assumptions about the temperature in the cryoimpact zone.

Magnetic resonance imaging. In terms of imaging quality, this method is the best tool for monitoring the ice zone during freezing and has a number of advantages over ultrasound and CT, in particular, greater contrast between the ice and adjacent tissues [1]. In addition, MRI can be used to direct the cryoinstrument to the tumor [39, 40] and specify the lethal zone size, as it allows distinguishing the density of ice in various areas of the frozen zone. However, the overall size and high cost of MRI and CT scanners limit their use during cryosurgery, especially in outpatient settings.

Ultrasound. In clinic the ultrasound is the main way of intra-operative control of the ice zone size and shape due to its effectiveness and safety. In cryosurgery, this method of clinical imaging has been introduced longer than 30 years ago [42]. It was established that almost 100% of ultrasonic waves were reflected from the ice boundary.

ефективності та безпеці застосування є УЗД. У кріохірургії цей метод клінічної візуалізації було запропоновано понад 30 років тому [42]. Встановлено, що майже 100% ультразвукових хвиль відбиваються від межі льоду. Ультразвукове дослідження дає уявлення про зовнішній край крижаної зони з типовою роздільною здатністю ультразвукової візуалізації близько 1 мм [57]. J. Lin та співавт. [36] повідомляли, що завдяки введенню наночастинок у тканину можна підвищити контраст ультразвукового зображення краю пухлини та краю крижаної зони.

Сучасне компактне ультразвукове обладнання з частотою випромінювання від 7,5 до 20 МГц дозволяє визначити межі пухлини, рух фронту заморожування, локалізацію кріозондів та голук з термопарами і може бути використане на всіх етапах лікування. Однак деякі автори вказують на виникнення помилки під час визначення розмірів льодової зони в процесі операції, зокрема, збільшення діаметра крижаної зони на 4 мм за реального діаметра 12 мм [51]. Така помилка може призвести до неправильної оцінки розміру зони некрозу та, відповідно, до неповного руйнування патологічної тканини.

*Фотоакустична візуалізація, електроімпедансна томографія, оптична когерентна томографія, метод зворотної теплопередачі.* Контроль руху фронту заморожування можливий методами, які широко застосовуються у клінічній медицині для інших цілей. До них відносяться фотоакустична візуалізація [25], електроімпедансна томографія [15], оптична когерентна томографія [9, 44], метод зворотної теплопередачі [24] тощо. У кріомедицині ці методи використовуються для проведення наукових досліджень, але вони майже не розповсюджені у клінічній практиці, оскільки вимагають спеціального обладнання, програмного забезпечення та певних навичок.

На практиці вибір методу та апаратури для інтраопераційного контролю фронту заморожування є компромісним питанням, яке стосується ефективності, точності, вартості та зручності використання.

Контроль розподілу температури. Моніторинг температурного поля в процесі кріовпливу може здійснюватися контактними та безконтактними методами.

*Контактні методи.* Контактні (інвазивні) методи переважно реалізуються термопарами і напівпровідниковими або металевими термометрами опору [18–20, 27, 28, 45, 55–58]. У перші роки розвитку кріохірургії для вимірювання температури до  $-200^{\circ}\text{C}$  використовували платиновий термометр конструкції Пегга та Хей-

Ultrasound provides insight into the outer edges of the ice zone with a typical ultrasound imaging resolution of about 1 mm [57]. J. Lin *et al.* [36] reported that the introduced into the tissue nanoparticles likely increased the contrast of the ultrasound image of the tumor edge and that of the ice zone.

Modern compact ultrasound equipment with a frequency of radiation from 7.5 to 20 MHz allows the detection of the boundaries of the tumor, the movement of freezing front, the localization of cryoprobes and ‘needles’ with thermocouples and can be used at all stages of treatment. However, some authors indicate the occurrence of an error during the determination of the ice zone size during the operation, in particular, an increased diameter of the ice zone by 4 mm compared to the actual diameter of 12 mm [51]. Such an error can lead to an incorrect assessment of the necrosis zone size and, accordingly, to incomplete destruction of the pathological tissue.

*Photoacoustic imaging, electrical impedance tomography, optical coherence tomography, reverse heat transfer method.* Control of the movement of the freezing front is possible by methods that are widely used in clinical medicine for other purposes. These include photoacoustic imaging [25], electrical impedance tomography [15], optical coherence tomography [9, 44], the inverse heat transfer method [24], *etc.* In cryomedicine, these methods are used for scientific research, but they are almost not widespread in clinical practice, as they require special equipment, software and certain skills.

In practice, the choice of method and apparatus for intra-operative freezing front monitoring is a trade-off between efficiency, accuracy, cost, and ease of use.

Temperature distribution control. The temperature field in the process of cryoeffect can be monitored by contact and non-contact methods.

*Contact methods.* Contact (invasive) methods are mainly implemented with thermocouples and semiconductor or metal resistance thermometers [18–20, 27, 28, 45, 55–58]. In the first years of the development of cryosurgery, a platinum thermometer designed by Pegg and Hayes was used to measure temperatures up to  $-200^{\circ}\text{C}$ . Modern miniature platinum resistance thermometers in the standard range ( $-200..850^{\circ}\text{C}$ ) have a maximum low temperature measurement error of approximately  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ . In practice, thermocouples are preferred due to their miniaturization, availability, and ease of operation. T-type (copper-constantan) thermocouples, which measure temperatures in the range



са. Сучасні мініатюрні платинові термометри опору в стандартному діапазоні ( $-200...850^{\circ}\text{C}$ ) мають максимальну помилку вимірювання низьких температур приблизно  $\pm 1^{\circ}\text{C}$ . На практиці перевага віддається термопарам завдяки їхній мініатюрності, доступності та простоті в експлуатації. Термопари типу Т (мідь-константанові), за допомогою яких вимірюють температури у діапазоні  $-250...300^{\circ}\text{C}$ , можуть бути високоточними та стабільними, особливо в діапазоні  $-200...200^{\circ}\text{C}$ . Стандартна помилка виміру для ретельно підбраної пари мідних (позитивних) і константанових (негативних) сплавів становить  $\pm 1,0^{\circ}\text{C}$  або  $\pm 0,75\%$  від температури, що вимірюється (залежно від того, яка більше) [16]. Проте на практиці помилку виміру низьких температур Т-термопарами оцінюють як  $\pm 2...3^{\circ}\text{C}$  [33, 45].

Одним із суттєвих обмежень використання термопар або датчиків опору для вимірювання температури під час кріохірургічного лікування новоутворень шкіри є проблема надійної їх фіксації в зоні інтересу. У процесі кріювпливу майже неможливо забезпечити тривалий щільний контакт між термопарою або датчиком опору та поверхнею шкіри. Крім того, фіксація будь-якими пов'язками значно впливає на термодинамічні умови, що призводить до помилок виміру температури. У випадку ненадійного контакту між термопарою та поверхнею шкіри може формуватися шар ізоляції, внаслідок чого можна одержати недостовірні результати. Тому найчастіше дрони термопари вставляють у стандартну голку шприца, а з'єднання термопари розташовують на кінчику голки. Такі «голчасті» термопари під контролем УЗД вводять у тканину в зоні інтересу. Проте використання таких термопар несе потенційний ризик переносу клітин злоякісної пухлини у здорові тканини.

Альтернативним методом контролю температури у точці з використання «голчастої» термопари є вимірювання динаміки електричних характеристик тканини в процесі заморожування (електричного імпедансу, опору або струму) з використанням електродів [15, 18–20]. Метод ґрунтується на такій гіпотезі: визначальним фактором руйнування тканин є повна кристалізація позаклітинної води, що впливає на електричні характеристики.

А.А. Gage та співавт. [18] дійшли висновку, що показання температури мідь-константановими «голчастими» термопарами, введеними в тканину, забезпечують більш точний і надійний контроль заморожування, ніж визначення динаміки електричних характеристик введеними у тканину електродами. Однак раніше було зазначено,

of  $-250...300^{\circ}\text{C}$ , can be highly accurate and stable, especially in the range of  $-200...200^{\circ}\text{C}$ . The standard error of measurement for a carefully selected pair of copper (positive) and constantan (negative) alloys is  $\pm 1.0^{\circ}\text{C}$  or  $\pm 0.75\%$  of the measured temperature (whichever is greater) [16]. However, in practice, the error of measuring low temperatures with T-thermocouples is estimated as  $\pm 2...3^{\circ}\text{C}$  [33, 45].

One of the significant limitations of using thermocouples or resistance sensors for temperature measurement during cryosurgical treatment of skin neoplasms is the problem of their reliable fixation in an area of interest. During cryoimpact, it is almost impossible to ensure long-term tight contact between the thermocouple or resistance sensor and the skin surface. In addition, fixation with any bandages significantly affects thermodynamic conditions, that leads to errors in temperature measurement. In case of unreliable contact between the thermocouple and the surface of the skin, a layer of insulation can form, as a result of which unreliable results can be obtained. Therefore, most often, thermocouple wires are inserted into a standard syringe 'needle', and the thermocouple junction is located at the tip of the needle. Such 'needle' thermocouples are introduced into the tissue in the area of interest under ultrasound control. However, the use of such thermocouples is of a potential risk of transfer of malignant tumor cells to healthy tissues.

An alternative tool of temperature control at a point using a 'needle thermocouple' is to measure the dynamics of the tissue electrical characteristics during freezing (electrical impedance, resistance, or current) using electrodes [15, 18–20]. The method is based on the following hypothesis: the determining factor of tissue destruction is complete crystallization of extracellular water, which affects electrical characteristics.

A.A. Gage *et al.* [18] concluded that temperature readings with copper-constantan 'needle' thermocouples inserted into the tissue provide more accurate and reliable control of freezing than determining the dynamics of electrical characteristics with electrodes introduced into the tissue. However, it was previously noted that if thermocouples were incorrectly introduced during tissue freezing, the measurement error may exceed the allowable several times and reach  $8^{\circ}\text{C}$  at the level of  $-40^{\circ}\text{C}$  [18]. Since heat conduction along the thermocouple needle core is the main cause of measurement error, the location of the needle in the tissue must be taken into account. For example, the reading may be false if the needle

що у випадку неправильного введення термопар під час заморожування тканини помилка виміру може у кілька разів перевищувати припустиму та досягати  $8^{\circ}\text{C}$  на рівні  $-40^{\circ}\text{C}$  [18]. Оскільки провідність тепла вздовж стрижня голки термопари є основною причиною помилки вимірювання, треба враховувати розташування голки у тканині. Наприклад, показання може бути хибним, якщо голка проходить через заморожену зону [28]. Отже, точність вимірювання температури термопарою залежить від кута і глибини введення голки в тканину, яка заморожується, за різних рівней охолодження. Стосовно зменшення ефективності охолодження або спотворення форми замороженої зони через приплив тепла по дротах від реєстратора до термопари показано, що теплоприплив не перевищує 100 мВт при максимальному градієнті температури ( $\approx 200^{\circ}\text{C}$  з довжиною дротів 1 м) [33]. За такого теплоприпливу максимальне нагрівання ділянки розміщення термопари не перевищує  $1^{\circ}\text{C}$ .

Таким чином, на сьогодні найбільш використовуваним інструментом для контактного вимірювання температури в процесі кріовпливу є «голчасті» мідь-константанові термопари, при цьому точність даного показника залежить від методики і кваліфікації хірурга. Слід зазначити, що застосування контактних термопар повністю не вирішує проблеми контролю температур у зоні кріодеструкції, оскільки дозволяє вимірювати температуру лише в окремій точці, а збільшення кількості термопар значно підвищує інвазивність маніпуляції та ризик інфікування. Крім того, дроти термопар в операційному полі ускладнюють роботу хірурга, тому значний інтерес викликають безконтактні дистанційні методи контролю температури в процесі кріовпливу.

*Безконтактні методи.* Серед даних методів слід вказати на перспективність МРТ-термометрії [37, 39, 40, 43, 48] з використанням відкритого МРТ-сканера, коли одночасно можна проводити операцію та візуалізацію процесу заморожування та відігрівання. Метод дозволяє виконувати 3D-вимірювання розподілу температури у тканинах шляхом аналізу температурних залежностей деяких параметрів МРТ і надає більшу інформацію про розподіл об'єм-температура під час заморожування, ніж альтернативні методи моніторингу. Наприклад, з отриманих наприкінці кріоабляції *in vivo* МР-зображень були розраховані на основі спрощеної математичної 3D-моделі температурні карти з точністю  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  [48]. Також тривимірні візуаліза-

passes through a frozen area [28]. Therefore, the accuracy of temperature measurement with a thermocouple depends on the angle and depth of needle insertion into the tissue that is being frozen, at different levels of cooling. Regarding the reduction of the cooling efficiency or the distortion of the frozen zone due to the flow of heat through the wires from the recorder to the thermocouple, it is shown that the heat flow does not exceed 100 mW at the maximum temperature gradient ( $\approx 200^{\circ}\text{C}$  with a 1 m wire length) [33]. With such a heat inflow, the maximum heating of the area where the thermocouple is located does not exceed  $1^{\circ}\text{C}$ .

Thus, today the most widely used tool for contact measurement of temperature in cryoinfluence is 'needle' copper-constantan thermocouples, while the accuracy of this parameter depends on the technique and qualification of a surgeon. It should be noted that the use of contact thermocouples does not completely solve the problem of temperature control in the cryodestruction zone, since allows measuring the temperature only at a certain point, and an increased number of thermocouples significantly enhances the invasiveness of the manipulation and the risk of infection. In addition, thermocouple wires in the operating field complicate the surgeon's work, so non-contact remote methods of temperature control during cryoinfluence are of a great interest.

*Contactless methods.* Among these methods, it should be pointed out the perspective of MRI thermometry [37, 39, 40, 43, 48] using an open MRI scanner, when the operation and visualization of the freezing and warming can be performed at the same time. The method allows performing 3D measurements of temperature distribution in tissues by analyzing the temperature dependence of some MRI parameters and provides more information about the volume-temperature distribution during freezing than alternative monitoring methods. For example, from the MR images obtained at the end of cryoablation *in vivo*, temperature maps with an accuracy of  $\pm 3^{\circ}\text{C}$  were calculated by means of a simplified mathematical 3D model [48]. Also, three-dimensional imaging of an ultrashort echo signal (3D UTE) during *ex vivo* muscle cryoablation allows obtaining the distribution of 3D temperature fields in tissues. At the same time, the temperature values at the control points were in good agreement with the readings of the control temperature sensors in the range of up to  $-40^{\circ}\text{C}$  [43]. It should be noted that this method is not yet used in clinical settings due to its high cost and methodological difficulties.



ція ультракороткого ехо-сигналу (3D UTE) під час кріоабляції м'язів *ex vivo* дозволяє отримати розподіл 3D-температурних полів у тканинах. При цьому значення температур у контрольних точках добре узгоджувалися з показаннями контрольних датчиків температури в діапазоні до  $-40^{\circ}\text{C}$  [43]. Слід зазначити, що у клінічних умовах цей метод поки не використовується через його високу вартість та методичні труднощі.

Інші безконтактні методи ґрунтуються на вимірюванні температури поверхні інфрачервоними (ІЧ) датчиками або тепловізорами з подальшим розрахунковим аналізом розподілу теплових полів у глибину тканин. Нажаль, ми не можемо безпосередньо використовувати дешеві пірометри (зокрема, дистанційний ІЧ-термометр, що вимірює потужність теплового випромінювання з поверхні об'єкта) через їхню недостатню просторову роздільну здатність. Найкращі пірометри мають оптичну роздільну здатність 50:1, це означає, що на відстані 50 см прилад вимірює середню температуру крижаної зони на поверхні діаметром 1 см. Проте за таким принципом працює у клінічних умовах пристрій «Tracker Cam™» (Brymill Cryogenic Systems, США), вбудований в систему азотного кріорозпилювача «Cry-Ac®» (Brymill Cryogenic Systems, США). Даний прилад дистанційно, але з досить близької відстані з просторовою роздільною здатністю 2 мм вимірює температуру шкіри до  $-70^{\circ}\text{C}$  з точністю  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Оператор може налаштувати «Tracker Cam™» так, щоб він фіксував момент досягнення заданої температури заморожування на поверхні шкіри в проекції осередка ураження [7].

Слід зазначити, що на даний час основним безконтактним методом вимірювання температури є ІЧТ. Цей метод базується на безконтактній дистанційній реєстрації власного теплового випромінювання шкірних покривів [10, 14, 22, 29, 34, 47, 49, 54], яке обумовлено різними фізіологічними та біохімічними процесами у тканинах організму. Отже, ІЧТ є функціональним методом на відміну від УЗД, КТ і МРТ, які переважно надають інформацію про анатомічні особливості досліджуваних об'єктів. Крім того, ІЧТ — дистанційний, дешевий і неінвазивний метод. Сучасні серійні тепловізори компактні, мобільні, відносно дешеві, прості у використанні і доступні для потенційних українських користувачів (наприклад, прилади виробництва компанії «FLIR» (США) [17]). Високі технічні характеристики тепловізорів: температурна чутливість (соті частки градуса), просторова роздільна здатність (частки мілірадіана), частота (десять-

Other non-contact tools are based on the measurement of the surface temperature with infrared (IR) sensors or thermal imagers followed by a calculated predictability of the distribution of thermal fields in the depth of tissues. Unfortunately, we cannot directly use cheap pyrometers (in particular, a remote IR thermometer that measures the power of thermal radiation from the surface of an object) due to their insufficient spatial resolution. The best of their kind pyrometers have an optical resolution of 50:1, which means that at a distance of 50 cm, the device measures the average temperature of an ice zone on a surface with a 1 cm diameter. However, the TrackerCam™ device (Brymill Cryogenic Systems, USA) works according to this principle in clinical conditions, built into the Cry-Ac® nitrogen cryogenic spray system (Brymill Cryogenic Systems, USA). This device remotely, but from a fairly close distance with a spatial resolution of 2 mm, measures skin temperature up to  $-70^{\circ}\text{C}$  with an accuracy of  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ . The operator can set the TrackerCam™ so that it captures the moment of reaching a given freezing temperature on the skin surface in the lesion projection [7].

It should be noted that currently the main non-contact method of temperature measurement is IRT. This method is based on non-contact remote recording of the skin's own thermal radiation [10, 14, 22, 29, 34, 47, 49, 54], which is due to various physiological and biochemical processes in body tissues. Therefore, IRT is a functional tool, unlike ultrasound, CT and MRI, which provide information mainly about the anatomical features of the studied objects. IRT is also a remote, cheap and non-invasive method. Modern mass-produced thermal imagers are compact, mobile, relatively cheap, easy to use and available to potential Ukrainian users (for example, devices manufactured by FLIR (USA) [17]). High technical characteristics of thermal imagers: temperature sensitivity (hundredths of a degree), spatial resolution (parts of a milliradian), frequency (tens of hertz) and multifunctional software allow high-precision measurement and analysis of temperature fields and their rapid changes. Owing to these properties, the use of IRT in various fields of medicine, including cryobiology and cryomedicine, seems very promising. However, despite numerous and fruitful scientific studies, IRT is still used only as an additional secondary method of diagnosis and control in medicine. This fact is explained by the insufficiently studied pathophysiological basis of thermal imaging and, as a result, the lack of standardi-



ки герц) та багатофункціональне програмне забезпечення дозволяють з високою точністю вимірювати та аналізувати температурні поля та їхні швидкі зміни. Завдяки цим властивостям використання ІЧТ у різних сферах медицини, у тому числі кріобіології та кріомедицини, видається дуже перспективним. Однак, незважаючи на численні та результативні наукові дослідження, в медицині ІЧТ досі використовується лише як додатковий другорядний метод діагностики та контролю. Цей факт пояснюється недостатньо вивченою патофізіологічною основою теплових зображень і, як наслідок, відсутністю стандартизації (клінічних протоколів) тепловізійного обстеження [12].

Інфрачервона термографія, як і всі інші методи клінічної візуалізації, може дати надійні та достовірні результати лише у тому випадку, якщо вона буде відповідати встановленим стандартам. За відсутності конкретних клінічних протоколів застосування ІЧТ клініцисти для підвищення відтворюваності та точності результатів використовують методичні рекомендації [4], зокрема, так званий протокол Гламорган [3], розробку якого було розпочато у 2001 р. разом зі створенням «Atlas of normal skin temperature distribution». У цьому документі наведено загальні вимоги до розташування, настроювання обладнання та підготовки людини до дослідження, рекомендації щодо запису та аналізу ІЧ-зображень тощо, а також значення температур шкіри здорової людини у різних зонах інтересу.

Розглянемо основні проблеми, що виникають при отриманні термограми живого об'єкта та її аналізі. Медичні тепловізори вимірюють потужність ІЧ-випромінювання у діапазоні спектральної чутливості 7–14 мкм, що відповідає температурному діапазону тіл теплокровних живих об'єктів. У цьому діапазоні біологічні тканини практично не пропускають ІЧ-випромінювання (воно згасає на відстані менш ніж 0,1 мм). Таким чином, тепловізор реєструє лише «тепловий відбиток» на поверхні шкіри внутрішніх теплових полів, які цікавлять фахівців, основним механізмом передачі тепла із глибини тканин на поверхню шкіри є теплопровідність (кондуктивний теплообмін за рахунок різниці температур тканин). Конвективна передача тепла (з потоком крові) починає вносити вклад і навіть переважати лише у шарі підшкірної клітковини, де радіус судин перевищує 50 мкм, тобто на глибині 1–7 мм залежно від ділянки тіла. З огляду на це для оцінки внутрішніх теплових полів по тепловому відбитку на по-

zation (clinical protocols) of thermal imaging examination [12].

Infrared thermography, like all other clinical imaging tools, can provide reliable and valid results only if it meets established standards. In the absence of specific clinical protocols for the use of IRT, clinicians use the methodological recommendations to increase the reproducibility and accuracy of the result [4], in particular, the so-called Glamorgan protocol [3], the development of which was started in 2001 together with the creation of the 'Atlas of normal skin temperature distribution'. This document provides general requirements for location, equipment setup, and human preparation for the study, guidelines for recording and analyzing IR images, *etc.*, as well as values for healthy human skin temperatures in various areas of interest.

Let's consider the main problems that arise when obtaining a thermogram of a living object and analyzing it. Medical thermal imagers measure the power of IR radiation in the spectral sensitivity range of 7–14  $\mu\text{m}$ , which corresponds to the temperature range of the bodies of warm-blooded living objects. In this range, biological tissues practically do not pass IR radiation (it fades at a distance of less than 0.1 mm). Thus, the thermal imager registers only the 'thermal imprint' on the surface of the skin of internal thermal fields that are of interest to specialists. The main mechanism of heat transfer from the depth of the tissues to the surface of the skin is thermal conductivity (conductive heat exchange due to the difference in tissue temperatures). Convective heat transfer (with blood flow) begins to contribute and even prevail only in the layer of subcutaneous tissue, where the radius of vessels exceeds 50  $\mu\text{m}$ , that is, at a 1–7 mm depth, depending on the body area. With this in mind, various calculation models are used to estimate the internal thermal fields based on the thermal imprint on the surface [8].

To minimize the error of remote measurement of the surface temperature field, thermograms are obtained in accordance with generally accepted climatic and other requirements (space of the room, absence of additional sources of heat or cold, objects with a high reflectance of IR radiation, *etc.*). Certain conditions for preparing the patient for thermography must also be met [2, 47]. However, even if all rules are followed, thermograms are only the first stage of thermal imaging analysis. To obtain reliable information about the internal processes that caused a given thermal field on the surface, it is necessary to take into





верхні використовуються різні розрахункові моделі [8].

Для мінімізації похибки дистанційного вимірювання поверхневого температурного поля отримують термограми відповідно до загальноприйнятих кліматичних та інших вимог (площа приміщення, відсутність додаткових джерел тепла чи холоду, предметів із високим коефіцієнтом відбиття ІЧ-випромінювання тощо). Також повинні виконуватись певні умови підготовки пацієнта до термографування [2, 47]. Однак навіть за умов виконання всіх правил, термографування — це лише перший етап тепловізійного аналізу. Для одержання достовірної інформації про внутрішні процеси, що викликали дане теплове поле на поверхні, необхідно врахувати оптичні, теплофізичні та інші характеристики тканин з урахуванням індивідуальних особливостей досліджуваного об'єкта, правильно провести кількісний аналіз розподілу температур та їхню динаміку у вибраних зонах тощо, тобто створити індивідуальну для кожного конкретного завдання методика тепловізійного аналізу.

Термографічний контроль динаміки теплового поля за низькотемпературного впливу. Термографічний контроль теплового поля може успішно застосовуватися безпосередньо в процесі кріодеструкції тканин та подальшого нагрівання [13, 32, 33, 41, 52], але при цьому виникають проблеми та деякі обмеження. До основних загальноклінічних проблем використання ІЧТ (відсутність стандартизації та доступність лише поверхневих теплових полів) додається технічна проблема — обмеження діапазону мінусових температур  $-20...-30^{\circ}\text{C}$ , які вимірюються більшістю серійних тепловізорів. Лише окремі (значно дорожчі) моделі можуть вимірювати температуру до  $-40^{\circ}\text{C}$  [17]. Тому неможливо безпосередньо виміряти летальну температуру, необхідну для деструкції деяких злоскісних утворень [44, 58]. У окремих випадках можна скористатися експериментальним результатом, коли об'єм зони первинного некрозу становить приблизно четверту частину від об'єму крижаної сфери. Такий результат був отриманий Т. Мала та співавт. [40] після МРТ-дослідження *in vivo* об'єму некрозу печінки, викликаного кріопошкодженням, а також G.O. Kovalov та співавт. [33] після термографічного дослідження динаміки крижаної зони на поверхні шкіри за короткочасної кріоабляції м'яких тканин *in vivo*. Однак у експериментах Ф. Попкен та співавт. [45] після 20-хвилинного заморожування печінки свині та людини було отримане відношення діаметра летальної зони ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) до діаметра

account the optical, thermophysical and other characteristics of tissues, taking into account the individual characteristics of the object under study, to correctly conduct a quantitative analysis of temperature distribution and their dynamics in selected areas, etc., that is, to create an individual for each specific task, thermal imaging conduct.

Thermographic control of thermal field dynamics under low-temperature exposure. Thermographic control of the thermal field can be successfully applied directly during tissue cryodestruction and subsequent heating [13, 32, 33, 41, 52], but problems and some limitations arise. A technical problem is added to the main general clinical problems of using the IRT (lack of standardization and availability of only surface thermal fields) – limitation of the minus temperature range of  $-20...-30^{\circ}\text{C}$ , which are measured by most serial thermal imagers. Only certain (much more expensive) models can measure temperatures up to  $-40^{\circ}\text{C}$  [17]. Therefore, it is impossible to directly measure the lethal temperature necessary for the destruction of some malignant formations [44, 58]. In some individual cases, it is possible to use the experimental result when the volume of the primary necrosis zone is approximately a fourth of the ice sphere volume. Such a result was obtained by T. Mala *et al.* [40] after an *in vivo* MRI study of the volume of liver necrosis caused by cryoinjury, as well as G.O. Kovalov *et al.* [33] after a thermographic study of the dynamics of the ice zone on the skin surface during short-term cryoablation of soft tissues *in vivo*. However, in the experiments of F. Popken *et al.* [45] after 20-min freezing of pig and human livers, the ratio of the lethal zone diameter ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) to the ice zone one ( $0^{\circ}\text{C}$ ) was approximately 0.79, which corresponds to the volume ratio as  $\approx 0.5$ . This result was independent of tissue type and cryoprobe diameter. The authors believe that during prolonged freezing, the movement of the isotherm of the ice edge ( $T \approx 0^{\circ}\text{C}$ ) may slow down compared to the movement of the lethal isotherm due to the heat load on the tissue. This effect over time leads to an increase in the necrosis zone/ice zone ratio. Thus, the fact of the 25% ratio of the volume of necrosis to the volume of the ice zone is not indisputable, and therefore further studies of the dynamics of temperature isotherms in the ice zone under different modes of freezing, localization and purposes of cryoeffect, *etc.* are needed.

Since only surface thermal fields are available for measurement to specialists, in order to evaluate

крижаної зони ( $0^{\circ}\text{C}$ ) приблизно 0,79, яке відповідає відношенню об'ємів як  $\approx 0,5$ . Цей результат не залежав від типу тканини та діаметра кріозонда. Автори вважають, що у процесі тривалого заморожування рух ізотерми кромки льоду ( $T \approx 0^{\circ}\text{C}$ ) може уповільнюватися порівняно з рухом летальної ізотерми через теплове навантаження на тканину. Цей ефект з часом призводить до збільшення співвідношення зона некрозу/зона льоду. Таким чином, факт 25%-го відношення об'єму некрозу до об'єму крижаної зони не є безперечним, і тому потрібні подальші дослідження динаміки температурних ізотерм у крижаній зоні за різних режимів заморожування, локалізації та цілей кріовпливу тощо.

Оскільки фахівцям для виміру доступні лише поверхневі теплові поля, то для оцінки методом ІЧТ об'ємних меж зони некрозу необхідно мати впевненість, що поверхневе теплове поле однозначно відображає розподіл температури у глибину тканин — тільки у цьому випадку можна оцінити внутрішні теплові поля. Наприклад, при використанні точкового плоского кріоаплікатора для правильної оцінки глибини проморожування крижана зона має бути форми правильної півкулі, а не її сегмента (тобто радіус крижаної півкулі на поверхні повинен дорівнювати глибині промерзання) [34]. Ця вимога накладає обмеження на швидкість, кінцеву температуру та тривалість охолодження тощо [5, 31, 34]. Крім того може виникнути проблема з використанням відносної шкали температур через можливий спазм судин, що призведе до зниження температури в обраній еталонній зоні [32].

Отже, ІЧТ можна використовувати для інтраопераційного контролю руху об'ємної летальної ізотерми тільки за певних параметрів режиму кріовпливу.

До інтраопераційного застосування ІЧТ можна віднести неінвазивний дистанційний контроль порушення симетрії розподілу температури в крижаній зоні на поверхні через наявність великої судини [13] або неоднорідного контакту кріоаплікатора з тканинами [33]; контроль за рухом кромки крижаної зони та некротичної ізотерми на поверхні замороженої тканини [33]; миттєвий аналіз розподілу температур як у середині, так і поза операційної ділянки.

Слід зазначити, що при лікуванні кріохірургічним методом ІЧТ може бути застосована на етапі доопераційного планування кріовпливу як метод допоміжної топічної діагностики патологічного процесу [23, 25, 26], метод післяопераційного контролю за процесом загоєння, рубцювання ран, а також метод своєчасного вияв-

the volume boundaries of the necrosis zone using the IRT, it is necessary to be sure that the surface thermal field clearly reflects the temperature distribution in the depth of the tissues — only in this case can the internal thermal fields be evaluated. For example, when using a point flat cryoapplicator to correctly estimate the depth of freezing, the ice zone should be in the shape of a regular hemisphere, and not its segment (that is, the radius of the ice hemisphere on the surface should be equal to the depth of freezing) [34]. This requirement imposes limitations on the speed, final temperature and duration of cooling, *etc.* [5, 31, 34]. In addition, there may be a problem with the use of a relative temperature scale due to possible vasospasm and, accordingly, a decreased temperature in the selected reference zone [32].

Therefore, IRT can be used for intra-operative control of the volumetric lethal isotherm movement only under certain parameters of the cryoeffect regimen.

The intra-operative application of IRT can include: non-invasive remote control of the disordered symmetry of the temperature distribution in the ice zone on the surface due to the presence of a large vessel [13] or heterogeneous contact of the cryoapplicator with tissues [33], control of the movement of the edge of the ice zone and necrotic isotherms on the surface of the frozen tissue [33], instantaneous analysis of temperature distribution both in the middle and outside the operating area.

It should be noted that during cryosurgical treatment, IRT can be used at the stage of pre-operative planning of cryoeffect as a way of auxiliary topical diagnosis of the pathological process [23, 25, 26], a method of postoperative control of the healing process, scarring of wounds, and also for timely detection of possible post-surgery complications [12, 22, 23].

At all stages of cryosurgical intervention, IRT can be used almost each time, while the technique of thermal imaging monitoring is similar to the methods of thermal field analysis for the purpose of diagnosis and control of other diseases [30]. According to hyper- or hypothermic areas on the skin surface in the projection of the pathological area, its size and shape are specified (topical IRT diagnostics), as well as the presence of inflammatory processes, areas of necrosis, impaired blood circulation, *etc.* It should be noted that the quantitative analysis should preferably be carried out according to the individual relative temperature scale for each patient, that is, when the temperature at the area of interest is evaluated in



лення можливих післяопераційних ускладнень [12, 22, 23].

На всіх етапах кріохірургічного втручання ІЧТ може бути використана практично завжди, при цьому методика тепловізійного моніторингу аналогічна методикам аналізу теплових полів з метою діагностики та контролю інших захворювань [30]. За гіпер- або гіпотермічними ділянками на поверхні шкіри у проєкції патологічної ділянки уточнюються її розмір та форма (топічна ІЧТ-діагностика), а також наявність запальних процесів, зон некрозу, порушення кровообігу та ін. Зазначимо, що кількісний аналіз бажано проводити за індивідуальною для кожного пацієнта відносною шкалою температур, тобто коли температура в точці інтересу оцінюється у порівнянні з температурою еталонної здорової зони. При використанні відносної шкали температур помилка виміру температури визначається температурною чутливістю тепловізора (не більше  $0,1^{\circ}\text{C}$ ), у той час як при визначенні абсолютних температур похибка становить близько 2% від вимірюваної температури (приблизно  $0,6^{\circ}\text{C}$  при значенні  $30^{\circ}\text{C}$ ). Відомо, що теплове поле на шкірі здорової людини постійно змінюється у часі через зовнішні та внутрішні фактори, індивідуальні особливості терморегуляції. Це суттєво знижує точність діагностики та контролю при використанні абсолютної шкали температур. По можливості для вибору еталонної зони слід використовувати критерій порушення теплової симетрії, згідно з яким ділянка з опорною температурою повинна бути симетричною, контрлатеральною та однаковою за формою та розміром із зоною інтересу [38]. Якщо критерій порушення теплової симетрії застосувати неможливо (наприклад, зона інтересу розташовується поблизу осі симетрії), еталонна зона може бути обрана в прилеглих здорових тканинах, але не ближче ніж 3 см від краю ділянки з можливою гіпер-/гіпотермією [22]. У таблиці приведено характеристики основних методів контролю температури за низькотемпературного впливу на біологічні тканини.

### Висновки

Найбільш використовуваним інструментом контактного (інвазивного) вимірювання температури в процесі кріовпливу є мідь-константанові «голчасті» термопари, при цьому точність вимірювання температури істотно залежить від методики. При неправильному введенні термопар під час заморожування тканини помилка виміру температури може у кілька разів перевищувати припустиму.

comparison with the temperature of the reference healthy zone (reference area). When using a relative temperature scale, the temperature measurement error is determined by the temperature sensitivity of the thermal imager (no more than  $0.1^{\circ}\text{C}$ ), while when determining absolute temperatures, the error is about 2% of the measured temperature (approximately  $0.6^{\circ}\text{C}$  at a value of  $30^{\circ}\text{C}$ ). It is known that the thermal field on the skin of a healthy person constantly changes over time due to external and internal factors, individual features of thermoregulation. This significantly reduces the accuracy of diagnosis and control when using the absolute temperature scale. If possible, for the selection of the reference zone, the criterion of disordered thermal symmetry should be used into account, according to which the area with the reference temperature should be symmetrical, contralateral and the same in shape and size as the zone of interest [38]. If the criterion of disordered thermal symmetry cannot be applied (for example, the zone of interest is located near the symmetry axis), the reference zone can be chosen in the adjacent healthy tissues, but not closer than 3 cm from the edge of the area with possible hyper-/hypothermia [22].

The Table shows the parameters of the main temperature control methods for low-temperature effects on biological tissues.

### Conclusions

Copper-constantan 'needle' thermocouples are the most widely used tool for contact (invasive) temperature measurement in the process of cryo-effect, while the accuracy of temperature measurement depends significantly on the technique. If thermocouples are inserted incorrectly during tissue freezing, the temperature measurement error may be several times higher than the allowable one.

The main non-contact (non-invasive) method of controlling the temperature field in cryo-destruction is infrared thermography, which has a number of limitations due to the nature of the method (the availability of only surface thermal fields) and the range of temperatures measured by serial thermal imagers. Therefore, thermographic control of the dynamics of the volume of primary necrosis is possible only under certain modes of cryoeffect. At the same time, non-invasive remote monitoring of the ice edge movement on the surface, control of the shape of the ice spot and the dynamics of the surface thermal field inside and outside the operating area is available. In addition, thermography can be used without

Методи контролю температури під час низькотемпературного впливу  
Temperature control methods during low-temperature exposure

Метод/обладнання Method/equipment	Принцип дії Характеристики Principle of action Parameters	Переваги Advantages	Недоліки Disadvantages	Діапазон (точність) виміру низьких температур Range (accuracy) of measuring low temperatures	Джерело References
Вимір у точці («голчасті» термопари, термометри) Point measurement (‘needle’ thermocouples, thermometers)	Термоелектричний ефект. Залежність електричного опору від температури. Контактний Thermoelectric effect. Dependence of electrical resistance on temperature. Contact	Низька вартість, простота використання, не потребує оператора Low cost, ease of use, no operator required	Інвазивність, вимір в окремій точці Invasiveness, measurement at a certain point	До $-200^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 2-3$ ) $0^{\circ}\text{C}$ То $-200^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 2-3$ ) $0^{\circ}\text{C}$	[18–20, 27, 28, 45, 55–58]
УЗД (сканери) Ultrasound (scanners)	Відбиття ультразвукової хвилі від меж середовищ різної щільності. Контактний. Непрямий Reflection of an ultrasonic wave from the boundaries of media of different densities. Contact. Indirect	Помірна вартість, вимір у глибині тканин Reasonable cost, measurement in the depth of tissues	Потребує оператора Вимір тільки ізотерми $T \approx 0^{\circ}\text{C}$ Requires an operator Measurement of only the isotherm $T \approx 0^{\circ}\text{C}$	$0^{\circ}\text{C}$	[1, 35, 44, 46, 51, 53, 57]
MPT та КТ (сканери) MRI and CT (scanners)	Відгук ядра атома водню на магнітне поле. Опромінення рентгенівськими променями. Безконтактні. Непрямі Response of the nucleus of a hydrogen atom to a magnetic field. Irradiation with X-rays. Contactless. Indirect	Вимір у глибині тканин Measurement in the depth of tissues	Висока вартість. Методичні труднощі. Потребує оператора Вимір тільки ізотерми $T \approx 0^{\circ}\text{C}$ High cost. Methodological difficulties. Requires an operator Measurement of only the isotherm $T \approx 0^{\circ}\text{C}$	$0^{\circ}\text{C}$	[1, 6, 51, 21, 39, 40, 50]
MPT-термометрія (MPT-сканери) MRI thermometry (MRI scanners)	Аналіз температурних залежностей параметрів MPT. Безконтактний. Непрямий. На стадії досліджень Analysis of temperature dependence of MRI parameters. Contactless. Indirect. At the research stage	Вимір 3D-теплого поля в глибині тканин Measurement of the 3D thermal field in the depth of tissues	Відсутність стандартизації. Висока вартість. Потребує оператора Lack of standardization High cost. operator required	До $-40^{\circ}\text{C}$ [41], $\pm 3^{\circ}\text{C}$ [46] То $-40^{\circ}\text{C}$ [41], $\pm 3^{\circ}\text{C}$ [46]	[37, 39, 40, 43, 48]
ІЧ-термометрія (Tracker Cam™) IR thermometry (Tracker Cam™)	Вимір власного теплового випромінювання шкіри в точці. Безконтактний Measurement of the skin’s own thermal radiation at a point. Contactless	Неінвазивність, невисока вартість, простота використання, не потребує оператора Non-invasiveness, low cost, ease of use, no operator required	Вимір тільки поверхневої температури. Низька роздільна здатність Measurement of surface temperature only. Low resolution	До $-70^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ) [12] То $-70^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ) [12]	[7]
ІЧ термографія (тепловізори) IR thermography (thermal imagers)	Вимір власного теплового випромінювання шкіри. Безконтактний Measurement of the skin’s own thermal radiation. Contactless	Неінвазивність, помірна вартість. Вимір всього теплового поля Non-invasive, moderate cost. Measurement of the entire thermal field	Відсутність стандартів. Вимір тільки поверхневої температури Lack of standards. Measurement of surface temperature only	До $-20^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ), До $-40^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ) То $-20^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ), То $-40^{\circ}\text{C}$ ( $\pm 2^{\circ}\text{C}$ )	[13, 32, 33, 41, 52]

Основним безконтактним (неінвазивним) методом контролю температурного поля в процесі кріодеструкції є інфрачервона термографія, яка має низку обмежень, зумовлених природою методу (доступністю лише поверхневих теплових полів) та діапазоном вимірюваних температур серійними тепловізорами. Тому термографічний контроль динаміки об'єму первинного некрозу можливий лише за певних режимів кріовпливу. При цьому доступний неінвазивний дистанційний моніторинг руху кромки льоду на поверхні, контроль форми крижаної плями та динаміки поверхневого теплового поля всередині та поза операційної ділянки. Крім того, термографія може бути без обмежень використана як додатковий метод діагностики на етапі планування операції, а також у післяопераційний період для контролю процесу загоєння, рубцювання ран і т. п.

Таким чином, огляд літератури щодо наявних методів та інструментів контролю температурних полів у процесі кріодеструкції біологічних тканин показав, що такий моніторинг є необхідним, при цьому як контактні, так і безконтактні методи контролю температури для зменшення помилки виміру повинні застосовуватися лише відповідно до розроблених методик або чинних протоколів.

Перспективою подальших досліджень може бути визначення особливостей динаміки температурних полів у крижаній зоні за різних умов низькотемпературного впливу на біологічні тканини.

*Робота виконана за підтримки гранту Національного фонду досліджень України «Тепловізійне дослідження м'яких тканин при термічному ураженні та математичне моделювання процесів, що його супроводжують» (Грант № 2022.01/0094. Державний реєстраційний номер проєкту: 0123U103506).*

## Література

1. Abramovits W. Tissue temperature monitors. In: Abramovits W, Graham G, Har-Shai Y, Strumia R, editors. *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London: Springer; 2016; p. 135–6.
2. Ammer K. Influence of imaging and object conditions on temperature readings from medical infrared images. *Polish J Environ Stud*. 2006; 15(4A): 117–9.
3. Ammer K. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Review Thermol Int*. 2008; 18(4): 125–9.
4. Ammer K, Ring E. Standard procedures for infrared imaging in medicine. In: Diakides M, Bronzino JD, Peterson DR, editors.

restrictions as an additional diagnostic method at the stage of surgery planning, as well as in the post-operative period to monitor the healing process, scarring of wounds, etc.

Thus, a review of published reports on the available methods and tools for monitoring temperature fields during cryodestruction of biological tissues showed that such monitoring was necessary, while both contact and non-contact methods of temperature control to reduce measurement error should be used only in accordance with developed procedures or current protocols.

The prospect of further research will be likely aimed to determine the peculiarities of the dynamics of temperature fields in the ice zone under various conditions of low-temperature impact on biological tissues.

*This work was supported by the National Research Foundation of Ukraine funding by the grant titled as 'Thermal imaging study of soft tissues with thermal injury and mathematical modeling of the processes accompanying it' (Grant No. 2022.01/0094, Grant State Registration No. 0123U103506).*

## References

1. Abramovits W. Tissue temperature monitors. In: Abramovits W, Graham G, Har-Shai Y, Strumia R, editors. *Dermatological Cryosurgery and Cryotherapy*. London: Springer; 2016; p. 135–6.
2. Ammer K. Influence of imaging and object conditions on temperature readings from medical infrared images. *Polish J Environ Stud*. 2006; 15(4A): 117–9.
3. Ammer K. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Review Thermol Int*. 2008; 18(4): 125–9.
4. Ammer K, Ring E. Standard procedures for infrared imaging in medicine. In: Diakides M, Bronzino JD, Peterson DR, editors. Chapter 22, *Medical Infrared Imaging. Principles and Practice*. New York: CRC Press; 2017; p. 32.1–32.14.
5. Aquilanti V, Coutinho ND, Carvalho-Silva VH. Kinetics of low-temperature transitions and a reaction rate theory from non-equilibrium distributions. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. [Internet]. 2017 March 20 [Cited 2023 Nov 13]; 375(2092): 20160201. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsta.2016.0201>
6. Bischof JC, Mahr B, Choi JH, et al. Use of X-ray tomography to map crystalline and amorphous phases in frozen biomaterials. *Ann Biomed En*. 2007; 35(2): 292–304.
7. Brymill Cryogenics Systems. *Cry-Ac Tracker Cam. Instruction for use*. [Internet]. [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.princetoncryo.com/media/Manuals/Cry-Ac-Tracker-Instructions-For-Use-English-1-25-10-Rev-2.pdf>

- Chapter 22, Medical Infrared Imaging. Principles and Practice. New York: CRC Press; 2017; p. 32.1–32.14.
5. Aquilanti V, Coutinho ND, Carvalho-Silva VH. Kinetics of low-temperature transitions and a reaction rate theory from non-equilibrium distributions. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. [Internet]. 2017 March 20 [Cited 2023 Nov 13]; 375(2092): 20160201. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsta.2016.0201>
  6. Bischof JC, Mahr B, Choi JH, et al. Use of X-ray tomography to map crystalline and amorphous phases in frozen biomaterials. *Ann Biomed En*. 2007; 35(2): 292–304.
  7. Brymill Cryogenics Systems. Cry-Ac Tracker Cam. Instruction for use. [Internet]. [Cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.princetoncryo.com/media/Manuals/Cry-Ac-Tracker-Instructions-For-Use-English-1-25-10-Rev-2.pdf>
  8. Cetingül MP, Herman C. A heat transfer model of skin tissue for the detection of lesions: sensitivity analysis. *Phys Med Biol*. 2010; 55(19): 5933–51.
  9. Choi B, Milner TE, Kim J, et al. Use of optical coherence tomography to monitor biological tissue freezing during cryosurgery. *J Biomed opt*. 2004; 9(2): 282–6.
  10. Cohen EEW, Ahmed O, Kocherginsky M, et al. Study of functional infrared imaging for early detection of mucositis in locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Oral Oncol*. 2013; 49 (10): 1025–31.
  11. Cooper SM, Dawber RPR. The history of cryosurgery. *J R Soc Med*. 2001; 94(4): 196–201.
  12. Costello JT, McInerney CD, Bleakley CM, et al. The use of thermal imaging in assessing skin temperature following cryotherapy: a review. *J. Therm. Biol*. 2012; 37(2): 103–110.
  13. Deng Z-S, Liu J, Wang H-W. Disclosure of the significant thermal effects of large blood vessels during cryosurgery through infrared temperature mapping. *Int J Therm. Sci*. 2008; 47: 530–45.
  14. Diakides NA, Bronzino JD. Medical infrared imaging. Boca Raton: CRC Press; 2007. 448 p.
  15. Edd JF, Horowitz L, Rubinsky B. Temperature dependence of tissue impedivity in electrical impedance tomography of cryosurgery. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005; 52(4): 695–701.
  16. Evolution Sensors and Controls LLC (USA). Thermocouple Sensors. [Internet]. [Cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://evosensors.com/collections/thermocouple-products>
  17. FLIR Product Catalog 2018. [Internet]. 2018 March 11 [Cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://www.flir.kiev.ua/pdf/flir-product-catalog.pdf>
  18. Gage AA, Augustynowicz S, Montes M, et al. Tissue impedance and temperature measurements in relation to necrosis in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1985; 22(3): 282–8.
  19. Gage AA, Caruana JA. Current flow in skin frozen in experimental cryosurgery. *Cryobiology*. 1980; 17(2): 154–60.
  20. Gage AA, Caruana JA, Garamy G. A comparison of instrument methods of monitoring freezing in cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol*. 1983; 9(3): 209–14.
  21. Gilbert J, Rubinsky B, Roos MS, et al. MRI-monitored cryosurgery in the rabbit brain. *Magn Reson Imaging*. 1993; 11(8): 1155–64.
  22. Glushchuk M, Shustakova G, Gordiyenko E, et al. Thermal imaging study of human soft tissue lesions and biological tissue exposure to low-temperature in vivo. *Sci innov*. [Internet]. 2022 Dec. 1 [Cited 2024 Feb. 3]; 18(6): 83–96. Available from: <https://scinn-eng.org.ua/ojs/index.php/ni/article/view/332>
  23. Gurjarpadhye AA, Parekh MB, Dubnika A, et al. Infrared imaging tools for diagnostic applications in dermatology. *Review. SM J Clin. Med. Imaging*. 2015; 1(1): 1–5.
  24. Hafid M, Lacroix M. Fast inverse prediction of the freezing front in cryosurgery. *Review. J Therm Biol*. 2017; 69: 13–22.
  25. Hamblin MR, Avci P, Gupta GK. *Imaging in Dermatology*. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2016. 560 p.
  26. Herman C, Cetingül MP. Quantitative visualization and detection of skin cancer using dynamic thermal imaging. *J Vis Exp*. [Internet]. 2011 May 5 [Cited 2023 Nov 13]; 51: e2679. Available from: <https://www.jove.com/t/2679/quantitative-visualization-detection-skin-cancer-using-dynamic>
  27. Hoffmann NE, Bischof JC. Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part I — Thermal Response. *J Biomech Eng*. 2001; 123(4): 301–9.
  28. Hoffmann NE, Bischof JC. Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part II – Injury Response. *J Biomech Eng*. 2001; 123(4): 310–6.
  29. Jiang LJ, Ng EY, Yeo AC, et al. A perspective on medical infrared imaging. *Review. J Med Eng Technol*. 2005; 29(6): 257–67.

26. Herman C, Cetingul MP. Quantitative visualization and detection of skin cancer using dynamic thermal imaging. *J Vis Exp*. [Internet]. 2011 May 5 [Cited 2023 Nov 13]; 51: e2679. Available from: <https://www.jove.com/t/2679/quantitative-visualization-detection-skin-cancer-using-dynamic>
27. Hoffmann NE, Bischof JC. Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part I – Thermal Response. *J Biomech Eng*. 2001; 123(4): 301–9.
28. Hoffmann NE, Bischof JC. Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part II – Injury Response. *J Biomech Eng*. 2001; 123(4): 310–6.
29. Jiang LJ, Ng EY, Yeo AC, et al. A perspective on medical infrared imaging. *Review. J Med Eng Technol*. 2005; 29(6): 257–67.
30. Kiporenko PV, Gordiyenko EYu, Fomenko YuV, Shustakova GV. The procedure for measurement of the human temperature field dynamics. *Ukrainian Metrological Journal*. 2018; (3): 62–6.
31. Korpan NN, Chefranov SG. Estimation of the stable frozen zone volume and the extent of contrast for a therapeutic substance. Wang J, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 Sep 17 [Cited 2023 Nov 13]; 15(9): e0238929. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0238929>
32. Kovalov GO, Gordiyenko EYu, Fomenko YuV, et al. Dynamics of freezing and warming of soft tissues with short-term effect on skin with cryoapplicator. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2020; 30(4): 359–68.
33. Kovalov GO, Shustakova GV, Gordiyenko EYu, et al. Infrared thermal imaging controls freezing and warming in skin cryoablation. *Cryobiology*. 2021; 103: 32–8.
34. Lahiri BB, Bagavathiappan S, Jayakumar T, Philip J. Medical applications of infrared thermography. *Review. Infrared Phys Technol*. 2012; 55(4): 221–35.
35. Laugier P, Laplace E, Lefaix J-I, Berger G. In vivo results with a new device for ultrasonic monitoring of pig skin cryosurgery: the echographic cryoprobe. *J Invest Dermatol*. 1998; 111: 314–9.
36. Liu J, Deng Z-S. Nano-Cryosurgery: Advances and Challenges. *JNN*. 2009; 9(8): 4521–42.
37. Lutz NW, Bernard V. Contactless thermometry by MRI and MRS: advanced methods for thermotherapy and biomaterials. *iScience* [Internet]. 2020 Oct 23 [Cited 2023 Nov 13]; 23(10): 101561. Available from: [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(20\)30753-7](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(20)30753-7)
38. Mabuchi K, Chinzei T, Fujimasa I, et al. Evaluating asymmetrical thermal distributions through image processing. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 1998; 17 (4): 47–55.
39. Mala T, Edwin B, Samset E, et al. Magnetic-resonance-guided percutaneous cryoablation of hepatic tumours. *Eur J Surg*. 2001; 167(8): 610–7.
40. Mala T, Samset E, Aurdal L, et al. Magnetic resonance imaging-estimated three-dimensional temperature distribution in liver cryolesions: a study of cryolesion characteristics assumed necessary for tumor ablation. *Cryobiology* 2001; 43: 268–75.
41. Matos F, Neves EB, Norte M, et al. The use of thermal imaging to monitoring skin temperature during cryotherapy: a systematic review. *Infrared Phys Technol*. 2015; 73: 194–203.
42. Onik GM, Reyes G, Cohen JK, Porterfield B. Ultrasound characteristics of renal cryosurgery. *Urology*. 1993; 42(2): 212–5.
43. Overduin CG, Fütterer JJ, Scheenen TWJ. 3D MR thermometry of frozen tissue: feasibility and accuracy during cryoablation at 3T. *J Magn Reson Imag*. 2016; 44: 1572–9.
44. Pasquali P. *Cryosurgery*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. 315 p.
45. Popken F, Seifert JK, Engelmann R, et al. Comparison of iceball diameter and temperature distribution achieved with 3-mm accuprobe cryoprobes in porcine and human liver tissue and human colorectal liver metastases in vitro. *Cryobiology*. 2000; 40(4): 302–10.
46. Ravikumar NS, Kane R, Cady B, et al. Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch Surg*. 1987; 122: 403–9.
47. Ring EFJ, Ammer K. The technique of infrared imaging in medicine. In: Ring F, Jung A, Žuber J, editors. *Infrared Imaging. A casebook in clinical medicine*. Bristol: IoP Publishing Ltd; 2015. P. 1-1–1-10.
48. Samset E, Mala T, Edwin B, et al. Validation of estimated 3D temperature maps during hepatic cryosurgery. *Magn Reson Imaging*. 2001; 19: 715–21.
49. Santa-Cruz GA, Bertotti J, Marín J, et al. Dynamic infrared imaging of cutaneous melanoma and normal skin in patients



46. Ravikumar NS, Kane R, Cady B, et al. Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch. Surg.* 1987; 122: 403–9.
47. Ring EFJ, Ammer K. The technique of infrared imaging in medicine. In: Ring F, Jung A, Žuber J, editors. *Infrared Imaging. A casebook in clinical medicine.* Bristol: IoP Publishing Ltd; 2015. P. 1-1–1-10.
48. Samset E, Mala T, Edwin B, et al. Validation of estimated 3D temperature maps during hepatic cryosurgery. *Magn. Reson. Imaging.* 2001; 19: 715–21.
49. Santa-Cruz GA, Bertotti J, Marín J, et al. Dynamic infrared imaging of cutaneous melanoma and normal skin in patients treated with BNCT. *Appl Radiat Isot.* 2009; 67(7-8): S54–S58.
50. Song J, Li C, Wu L, et al. MRI-guided brain tumor cryoablation in a rabbit model. *JMRI.* 2009; 29(3): 545–51.
51. Tacke J, Speetzen R, Heschel I, et al. Imaging of interstitial cryotherapy – an in vitro comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Cryobiology.* 1999; 38(3): 250–9.
52. Vellard M, Arfaoui A. Detection by infrared thermography of the effect of local cryotherapy exposure on thermal spread in skin. *J Imaging [Internet].* 2016 June 13 [cited 2023 Nov 13]; 2(2): 20. Available from: <https://www.mdpi.com/2313-433X/2/2/20>
53. Whittingham TA. Medical diagnostic applications and sources. Review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007; 93 (1-3): 84–110.
54. Yan J-F, Wang H-W, Liu J, et al. Feasibility study on using an infrared thermometer for evaluation and administration of cryosurgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2007; 16(3): 173–80.
55. Zacarian SA. Cryosurgery of skin cancer – in proper perspective. *J Dermatol Surg.* 1975; 1(3): 33–8.
56. Zacarian SA, Adham MI. Cryogenic temperature studies of human skin. Temperature recordings at two millimeter human skin depth following application with liquid nitrogen. *J Invest Dermatol.* 1967; 48(1): 7–10.
57. Zhmakin AI. *Fundamentals of cryobiology. Physical phenomena and mathematical models.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 278 p.
58. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician.* 2012; 86: 1118–24.
59. Song J, Li C, Wu L, et al. MRI-guided brain tumor cryoablation in a rabbit model. *JMRI.* 2009; 29(3): 545–51.
60. Tacke J, Speetzen R, Heschel I, et al. Imaging of interstitial cryotherapy – an in vitro comparison of ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Cryobiology.* 1999; 38(3): 250–9.
61. Vellard M, Arfaoui A. Detection by infrared thermography of the effect of local cryotherapy exposure on thermal spread in skin. *J Imaging [Internet].* 2016 June 13 [cited 2023 Nov 13]; 2(2): 20. Available from: <https://www.mdpi.com/2313-433X/2/2/20>
62. Whittingham TA. Medical diagnostic applications and sources. Review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007; 93 (1-3): 84–110.
63. Yan J-F, Wang H-W, Liu J, et al. Feasibility study on using an infrared thermometer for evaluation and administration of cryosurgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2007; 16(3): 173–80.
64. Zacarian SA. Cryosurgery of skin cancer – in proper perspective. *J Dermatol Surg.* 1975; 1(3): 33–8.
65. Zacarian SA, Adham MI. Cryogenic temperature studies of human skin. Temperature recordings at two millimeter human skin depth following application with liquid nitrogen. *J Invest Dermatol.* 1967; 48(1): 7–10.
66. Zhmakin AI. *Fundamentals of cryobiology. Physical phenomena and mathematical models.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 278 p.
67. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am Fam Physician.* 2012; 86: 1118–24.

