

# Kryotherapie mit Stickoxydul – Experimentelle Untersuchung und erste klinische Erfahrungen

Von P. A. Ehrl, Frankfurt\*

**Ein Lachgas-betriebenes Kryogerät wurde experimentell hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit untersucht. Diese entspricht den Anforderungen der Kryotherapie superfizieller, benigner Tumoren. Die klinische Anwendung der Kryochirurgie bei 25 Patienten mit einer einjährigen Nachuntersuchungsperiode läßt eine sinnvolle Anwendung bei Leukoplakien sowie Angiomen annehmen. Längere Untersuchungszeiträume sowie größere Patientenkollektive sind für eine ausreichende Beurteilung des Verfahrens erforderlich.**

## 1. Einleitung

Während bereits früher Kälte als therapeutische Maßnahme bekannt war und 1851 *Arnott* Hauttumoren mit Kohlendäureschnee behandelte, beginnt die neuere Geschichte der Kältetherapie 1961 mit der Thalamusdestruktion mit flüssigem Stickstoff durch *Cooper* [15]. In den folgenden Jahren fand die Kryotherapie rasche Verbreitung und wurde insbesondere in der Dermatologie und Urologie angewandt. *Gage* et al. berichteten 1965 erstmals über die Anwendung der Kälte im Mundhöhlenbereich, und in den folgenden Jahren bemühten sich viele Autoren sowohl um eine Ausdehnung der Anwendungsbereiche als auch um eine Erklärung der bei der Kryotherapie auftretenden Phänomene. Eine Zusammenfassung dieser Bestrebungen gibt *Hausamen* [13].

In der überwiegenden Mehrzahl kommen die Autoren dabei zu einer positiven Bewertung der Kryotherapie. Hier werden vor allen Dingen die Sicherheit und die Einfachheit des Verfahrens [1, 15] sowie die Reversibilität und Reproduktivität der Anwendung [1, 11] genannt. Geschätzt werden außerdem die Schmerzlosigkeit [1, 4, 15], die den Verzicht auf eine Allgemeinanästhesie erlaubt [2], gute ästhetische Ergebnisse [1, 4], die Möglichkeit, nahe an Nerven und Gefäßen zu operieren [1], und die Tatsache, daß kein Blutverlust auftritt [1, 2, 15]. Hervorgehoben werden auch die gute Kontrollierbarkeit

des Verfahrens [11], die Asepsis [15], und die Möglichkeit, geschwächte, nicht narkosefähige Patienten zu behandeln.

Als Nachteile der Kryotherapie gelten die lange Heilungsdauer [4], die durch sekundäre Heilung und deren Begleiterscheinungen bedingt ist [20], der Fötör ex ore [10], ein starkes postoperatives Ödem [10] und das gelegentliche Auftreten starker Schmerzen in der Auftauphase [10]. Eine zusätzliche Verlängerung der Therapie wird durch die häufig nötige Aufteilung der Behandlung in mehrere Sitzungen bedingt [10]. Genannt werden auch die geringe Flexibilität der Kryosonden und die damit verbundene schlechte Erreichbarkeit ungünstiger anatomischer Regionen und die Veränderung der Pigmentation auf der Haut nach der Kryotherapie [4]. Beobachtet wurden eine persistierende Lymphadenopathie und eine pathologische Fraktur nach der Anwendung von Kälte als Therapie [20]. Als letzter, aber sicher nicht unwichtigster Punkt für die geringe Verbreitung von Kryogeräten sei der hohe Anschaffungspreis genannt [2].

Als Standardkryogen hat sich flüssiger Stickstoff erwiesen, der bei einem Siedepunkt von  $-195,8^{\circ}\text{C}$  auf der äußeren Haut eine Temperatur von  $-160^{\circ}\text{C}$  erzeugen kann. Mit Argon lassen sich Temperaturen von  $-180^{\circ}\text{C}$  auf der Hautoberfläche erreichen, aufgrund der hohen Kosten hat dieses Verfahren jedoch keine Verbreitung gefunden. Flüssiges Stickoxydul ( $\text{N}_2\text{O}$ , Lachgas) siedet bei einer Temperatur von  $-88,5^{\circ}\text{C}$ , womit sich auf der Haut noch eine Temperatur von  $-80^{\circ}\text{C}$  erreichen läßt. Temperaturen von ca.  $-70^{\circ}\text{C}$  können mit Kohlendäureschnee (Sdp.  $-79^{\circ}\text{C}$ ) und dem günstigen Freon 22 (Sdp.  $-40,8^{\circ}\text{C}$ ) erreicht werden.

Wenn auch flüssiger Stickstoff die größte Leistungsfähigkeit besitzt, so sind doch mit seiner Anwendung gewisse Nachteile verbunden. Gerade die hohe Leistungsfähigkeit birgt das Risiko in sich, zu große Gewebearale zu destruieren, da die Applikationszeit sehr kurz ist. Dem kann durch die Vorwahl höherer Temperaturen bei einigen Geräten vorgebeugt werden. Stickstoffbetriebene Geräte erfordern einen hohen technischen Aufwand, und die Applikationssonden sind relativ groß. Demgegenüber zeichnen sich stickoxydulbetriebene Geräte durch die Einfachheit der Konstruk-

\* Zahnärztliches Universitätsinstitut der Stiftung Carolinum, Johann-Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt (Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt am Main 70)

tion, der ständigen Betriebsbereitschaft ohne großen vorbereitenden Aufwand und dadurch aus, daß  $N_2O$  billig zu erhalten ist und bei jeder Therapie nur wenig verbraucht wird [5, 22]. Die Kryosonden können graziler gestaltet werden, so daß ungünstig erreichbare anatomische Areale besser behandelt werden können. Als Nachteil des Stickoxyduls gilt, daß tiefe Gewebeareale nicht mit adäquater Sicherheit kryodestruiert werden können. Die Zerstörung tiefer gelegenen Gewebes birgt jedoch immer die Gefahr der falschen Dosierung in sich, da das „Operationsfeld“ ja nicht übersehen werden kann. So kann zum einen eine zu ausgedehnte Gewebezzerstörung erfolgen und zum anderen können bei zu niedriger Dosierung Tumorreste erhalten bleiben. Damit wird zunächst Zeit verloren, da eine Nachbehandlung erforderlich wird. Sämtliche kryotherapeutischen Verfahren eignen sich also besonders zur Behandlung von Erkrankungen der Epidermis oder sehr nahe an der Oberfläche liegenden Veränderungen. In der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde stehen demgemäß die Behandlung von Hyperkeratosen und nicht-invasiven Tumoren der oralen Mucosa sowie kleinere Angiome im Vordergrund. Die Therapie maligner Entartungen ist bestenfalls noch im  $T_1N_0M_0$ -Stadium vertretbar, wobei auch hier noch eine gewisse Unsicherheit bestehen bleibt. Als Vorteil wird gewertet, daß aus einem sich in gefrorenem Zustand befindlichen Gewebe Tumorzellen nicht mehr ausgeschwemmt werden. Bei größeren Tumoren erlangt die Kryotherapie dann eine Indikation, wenn sie bei nicht vorhandener Narkosefähigkeit als palliative Maßnahme verstanden wird.

### Zur Wirkung der Kälte

Als Ursache der destruierenden Wirkung von Kälte gelten die mechanische Schädigung durch die Bildung von Eiskristallen, toxische Elektrolytkonzentrationen, pH-Verschiebungen, die Denaturierung des Lipoproteinkomplexes, ein sogenannter thermaler Schock und die vaskuläre Stase. Auch wenn der Gefrierpunkt organischer Gewebe im Mittel bei  $-2,2^\circ C$  liegt, erfolgt die Kristallbildung im Gewebe oft erst bei  $-20^\circ C$ . Diese Temperatur gilt daher als Grenze, die zur Erzielung eines therapeutischen Ergebnisses überschritten

werden muß. Form, Größe und Entstehungsort der Eiskristalle sind von der Schnelligkeit des Gefriervorganges abhängig. Bei einer langsamen Erkaltung (1 bis  $20^\circ C/min$ ) gefriert zunächst nur das extrazelluläre Wasser, und das intrazelluläre Wasser kann aus der Zelle noch austreten, womit es nicht durch Kristallbildung zu einer Zerstörung des Cytoplasmas führt. Bei dieser sogenannten heterogenen Nukleation kann man noch mit dem Überleben von  $\frac{1}{4}$  der Zellen rechnen [8]. Bei schneller Gefriergeschwindigkeit (100 bis  $200^\circ C/min$ ) kommt es gleichzeitig zu einer extra- und intrazellulären Eiskristallbildung (sog. homogene Nukleation), damit zu einer mechanischen Schädigung des Zytoplasmas und zur Ruptur der Zellmembran, woraus die Kryonekrose resultiert. Bei noch schnellerer Gefriergeschwindigkeit kann die Bildung von Eiskristallen ausbleiben, wodurch Zellen überleben können [22]. Eine Schädigung kann weiterhin in der Auftauphase auftreten, wenn es bei etwa  $-40^\circ C$  zu einer Vergrößerung kleiner Kristalle kommt [8].

Es wurde weiterhin festgestellt, daß die Größe der Eiskristalle bei wiederholtem Einfrieren mit der Dauer des Zeitintervalles zwischen den Einfrierungsphasen zunimmt und damit einen größeren Schaden anrichtet [27]. Während bei Temperaturabfall unter den als Minimum geltenden Wert von  $-20^\circ C$  für eine Minute die destruierende Wirkung der Kälte zunimmt [11], erfolgt bei Temperaturen unter etwa  $-80^\circ C$  keine weitere Zellzerstörung [15, 16]. Die Kälte führt zu einer beschleunigten Aktivierung des Gerinnungsvorganges [21], und die Permeabilität der Gefäße nimmt bis zu 30 Minuten nach dem Einfrieren zu [24], wodurch eine etwa 2 Stunden nach der Kälteanwendung auftretende Stase zu der infarktähnlichen Kryonekrose führt [22]. Zum genaueren Verständnis sei jedoch auf die ausführliche Literatur hingewiesen [6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 24, 25, 26].

## 2. Experimentelle Untersuchung

### 2.1 Material und Methode

Zur Verfügung stand das Kryogerät Erbokryo Amois 40 A<sup>1)</sup>, das mit Lachgas ( $N_2O$ ) betrieben wird.

<sup>1)</sup> Hersteller: Fa. Erbe, Elektromedizin KG

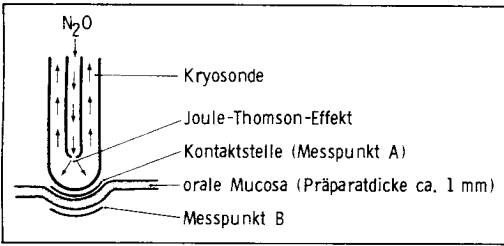


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. Die Kryosonde ist auf ein Mucosapräparat aufgesetzt. Temperaturmessungen fanden am Meßpunkt A und B statt.

Das Gerät ist ebenfalls für die Verwendung von Kohlensäure ( $\text{CO}_2$ ) geeignet. Für die Versuche wurde die Kryosonde 40-R5L10 mit einem Durchmesser von 5 mm verwendet. An dem Gerät kann der jeweils bestehende Arbeitsdruck abgelesen werden, der vom Füllungsgrad der Lachgasflasche abhängig ist. Das Lachgas strömt durch das Gerät in eine im Zentrum der Sonde verlaufenden Zuführung, die ca. 2 mm vor der Sondenspitze endet und an ihrer Öffnung eine Verengung aufweist (Abb. 1). Das unter hohem Druck stehende Gas kühlt sich ab, wenn es nach dem Durchtritt durch eine enge Düse schnell expandieren kann (Joule-Thomson-Prinzip). Das Gas strömt weiter an der Innenwand der Kryosonde zum Gerät zurück und von dort in den Fußschalter, bei dessen Niederdrücken das Ausströmen des Gases aus dem Fußschalter unterbrochen werden kann. Für die Temperaturmessungen wurde ein Chromel-Alumel-Mikrothermoelement benutzt (Außendurchmesser 0,25 mm<sup>2</sup>). Die Temperaturspannungscharakteristik verläuft praktisch linear mit einer zulässigen Abweichung von  $\pm 0,75\%$  (gemäß den ISA-Normen). Diese Thermoelemente werden auch als NiCr-Ni-Elemente bezeichnet, da diese Elemente die Hauptbestandteile ausmachen. Die Temperaturen kann man an entsprechenden Grundwertreihen nach DIN 43 710 ablesen. Die auftretenden Spannungsänderungen wurden mit einem Digital-Mikrovoltmeter gemessen und Spannungsänderungen mit einem x-y-Schreiber aufgezeichnet. Zur besseren Temperaturübertragung von dem zu messenden Objekt auf das Thermoelement wurde eine Silikon-Wärmeleitpaste benutzt<sup>3</sup>.

## 2.2 Ergebnisse

Zunächst wurde die an der Sondenoberfläche erreichte Temperatur gemessen. Dabei wurde das Mikrothermoelement auf einer Strecke von 1 cm der Kryosonde aufgelegt. Diese wie alle weiteren Messungen wurden zehnmal ausgeführt und daraus das arithmetische Mittel gebildet. Die durchschnittlich an der Sonden-

oberfläche erreichte Temperatur betrug  $-67^\circ\text{C}$ . Bei einer Reduktion des Arbeitsdruckes auf  $40 \text{ KGF/cm}^2$  betrug die tiefste erreichte Temperatur  $-84,5^\circ\text{C}$ . Daraus läßt sich folgern, daß die Ausströmgeschwindigkeit aus der Düse bei höherem Gasdruck durch Rückstau des zurückströmenden Gases vermindert wird. Da der Expansionsort des Gases etwas von der Sondenoberfläche entfernt ist, kann an dieser nicht die Siedepunkttemperatur des Lachgases von  $-89^\circ\text{C}$  erreicht werden. Die mittlere Einfriergeschwindigkeit im Bereich zwischen 0 und  $-20^\circ\text{C}$  betrug an der Sondenoberfläche  $923^\circ\text{C/min}$ . Die Berechnung der mittleren Auftaugeschwindigkeit ergab einen Wert von  $89^\circ\text{C/min}$ . In Abb. 2 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Abb. 1 zeigt die für die folgenden Versuche angewandte Versuchsanordnung. Dazu wurde der Sondenspitze ein Mucosapräparat mit leichtem Druck aufgelegt, so daß die Temperatur im Bereich der Kontaktstelle zwischen Kryosonde und Mucosa und im Bereich von ca. 1 mm Abstand von der Kryosonde in der Mucosa (Meßpunkt B) gemessen werden konnte. Um Angaben darüber machen zu können, inwieweit die Kälte auf das Gewebe übertragen wird und auf welche Weise diese Kälteübertragung durch verschiedene Medien verändert wird, wurde die Kontaktstelle verschieden behandelt, wobei die Kälteübertragung am Meßpunkt B gemessen wurde. Die geringste Temperaturerniedrigung mit  $-26^\circ\text{C}$  wurde erreicht, wenn die Kryosonde der Mucosa im trockenen Zustand aufgesetzt wurde. Auch die mittlere Einfriergeschwindigkeit ( $172^\circ\text{C/min}$ ) und die mittlere Auftaugeschwindigkeit ( $37^\circ\text{C/min}$ ) waren hier am geringsten. Eine weitaus bessere Temperaturübertragung wurde erreicht, wenn als Medium an der Kontaktstelle zwischen Kryosonde und Mucosa Wasser ( $-39^\circ\text{C}$ ) oder Silikon ( $-42^\circ\text{C}$ ) appliziert wurde. Auch die Einfrier- und Auftaugeschwindigkeiten betragen mit diesen Medien das 2- bis 3fache (Meßdaten siehe Abb. 3). Um den Einfluß der Umgebungstemperatur auf den Kryoeffekt zu untersuchen, wurden die eben genannten Versuche zusätzlich in einem Wasserbad von  $+37^\circ\text{C}$  und  $+25^\circ\text{C}$  durchgeführt. Das Kontaktmedium war demnach Wasser. Gemessen wurde an den Meßpunkten A und B. Bei einer Wasserbadtemperatur von  $+37^\circ\text{C}$  wurden auf diese Weise am Meßpunkt A  $-12^\circ\text{C}$  und am Meßpunkt B  $+1^\circ\text{C}$  gemessen. Die Auftaugeschwindigkeit am Meßpunkt A war mehr als zweimal so schnell ( $272^\circ\text{C/min}$ ) wie die Einfriergeschwindigkeit ( $81^\circ\text{C/min}$ ). Betrug nun die Wasserbadtemperatur  $+25^\circ\text{C}$ , so wurde am Meßpunkt A eine Temperatur von  $-23^\circ\text{C}$  und am Meßpunkt B  $-7^\circ\text{C}$  erreicht. Die Einfriergeschwindigkeit am Meßpunkt A entsprach in etwa der Auftaugeschwindigkeit ( $214:222^\circ\text{C/min}$ ). In Abb. 4 ist das entsprechende Temperaturzeitdiagramm wiedergegeben. Zur besseren Übersicht sind die geschilderten Werte in Tab. 1 zusammengefaßt.

<sup>2</sup> Hersteller: Philips

<sup>3</sup> Hersteller: Testoterm KG, Lenzkirch

### 3. Klinische Erfahrungen an 25 Patienten

#### 3.1 Material und Methode

Verwendung fand das Gerät Erbokryo Amoils 40 A, das bereits unter 2.1 genauer beschrieben wurde. Als Kryosonden standen die Typen 40-R5L10 mit einem Durchmesser von 5 mm für die punktförmige Vereisung und 40-R11011 mit einem flachen Kopf mit 11 mm Durchmesser zur flächenhaften Vereisung zur Verfügung (Abb. 5). Die Sonden wurden vor der klinischen Anwendung jeweils in einem Äthylenoxid-Gassterilisator sterilisiert und bis zur Anwendung in der Sterilpackung aufbewahrt. Das Gerät wurde mit Stickoxydul betrieben.

Bei der klinischen Anwendung wurden die Sonden der zu behandelnden Mucosaoberfläche unter Flüssigkeitskontakt und leichtem Druck aufgesetzt. Die Vereisung wurde 3mal mit der Dauer von 1 Minute durchgeführt, wobei das Aufbau-Intervall ebenfalls 1 Minute betrug. Die Zeiten wurden gestoppt. Größere Schleimhautbezirke wurden in einer Sitzung in der Weise behandelt, daß sukzessive der gesamte Bezirk in der erwähnten Weise dreimal vereist wurde.

#### 3.2 Beschreibung der behandelten Patienten

Zur Auswertung gelangten 20 kryotherapierte Patienten, die hyperkeratotische Veränderungen der oralen Mucosa aufwiesen und deren Behandlung mindestens seit einem Jahr abgeschlossen oder nicht mehr weitergeführt worden war. Die Patienten kamen zwischen Oktober 1976 und Mai 1978 in unsere Behandlung. 12 der Mundschleimhautveränderungen wurden vom behandelnden Hauszahnarzt entdeckt und veranlaßten diesen zur Überweisung, wohingegen 6 Patienten selbst die Veränderung bemerkten und sich in der Klinik vorstellten. Bei zwei Patienten wurden die Mundschleimhautveränderungen während der Behandlung in der Klinik festgestellt. Die Veränderungen der oralen Mucosa waren bei 3 Patienten im Verlaufe des letzten Monats vor Behandlungsbeginn entstanden, 4 Patienten war das Bestehen einer solchen Veränderung seit mindestens einem Jahr und 7 Patienten seit mindestens 5 Jahren bekannt, und bei 6 Patienten konnte diese Frage nicht eindeutig geklärt werden.

Die Diagnose wurde in jedem Falle histopathologisch gesichert; folgende Krankheitsbilder wurden behandelt: 1 Lichen planus mucosae, 9 diffus plane Leukoplakien, 7 verruköse

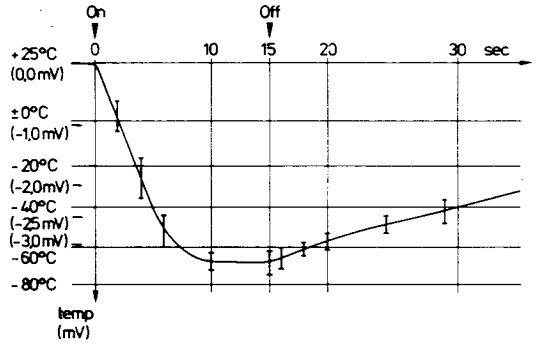


Abb. 2. Temperaturzeitdiagramm, gemessen an der Oberfläche der Kryosondenspitze. „On“ und „off“ bezeichnen das Ein- und Ausschalten des Gerätes.

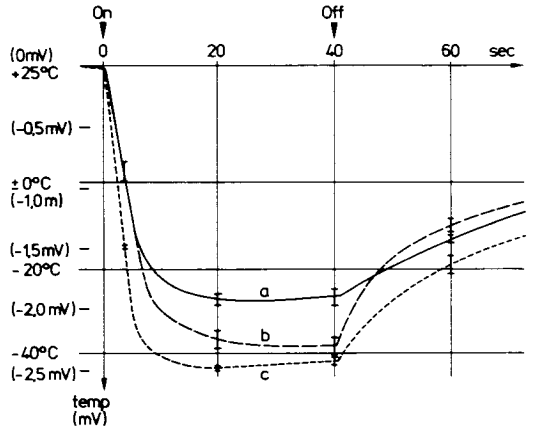


Abb. 3. Temperaturzeitdiagramm, gemessen ca. 1 mm Schichtdicke oraler Mucosa von der Kryosonde entfernt. Verwendung verschiedener Kontaktmedien: a) kein Medium, b) Wasser, c) Silikon.

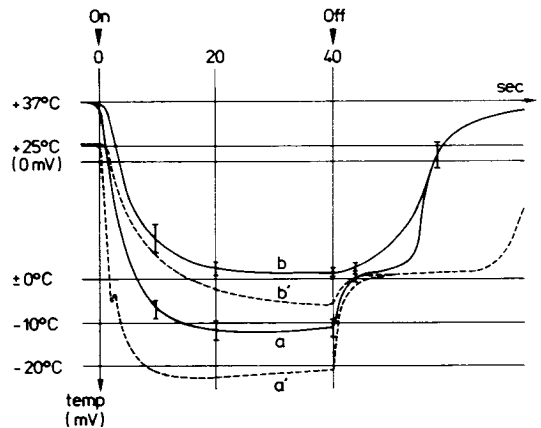


Abb. 4. Temperaturzeitdiagramm, gemessen im Wasserbad bei +37°C (a entspricht Meßpunkt A, b Meßpunkt B) und bei +25°C (a' und b').

Tabelle 1. Auflistung der unter verschiedenen Bedingungen gemessenen Temperaturen.

	tiefste erreichte Temperatur (°C)	mittlere erreichte Temperatur (°C)	mittlere Einfrier- geschwindig- keit (°C/min)	mittlere Auftau- geschwindig- keit (°C/min)
Sondenoberfläche	-84,5	-67	923	89
Meßpunkt B				
Kontakt bei A: trocken	-28	-26	272	37
Kontakt bei A: Wasser	-41	-39	499	79
Kontakt bei A: Silicone	-44	-42	750	60
Wasserbad auf +37°C				
Meßpunkt A	-14	-12	81	272
Meßpunkt B	+ 0,5	+ 1	-	-
Wasserbad auf +25°C				
Meßpunkt A	-26	-23	214	222
Meßpunkt B	- 6	- 7	(15)	(120)



Abb. 5. Kryosonde bei der Therapie einer Leukoplakie.

Leukoplakien, 1 „gefleckte“ Leukoplakie, 1 Papillomatosis palati und 1 Keratoakanthom. Die histopathologische Befundung zeigte siebenmal eine Orthokeratose, einmal eine Hyperkeratose und neunmal eine Parakeratose in den localabilen Bereichen der oralen Mucosa; in 4 Fällen wurde eine Dyskeratose und in 5 Fällen eine Akanthose festgestellt. Bei neun Patienten war bereits erfolglos eine Therapie mit Vitamin A oder seinen Derivaten versucht worden. Von dermatologischer Seite war in zwei Fällen eine bestehende palmare Hyperkeratose, einmal ein durchgemachtes Erythema exsudativum multiforme sowie im Falle des Keratoakanthomes ein Erythematodes chronicus discoides bekannt. Die Hälfte der Patien-

ten (10) wies Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ein Drittel (7) Erkrankungen der Leber auf. Seltener kamen Magen-Darm-Erkrankungen (4), Diabetes mellitus (2) und Nierenerkrankungen (1) vor, während bei 6 Patienten keine internistischen Erkrankungen festgestellt wurden. Unter den Patienten waren 14 Nichtraucher, 1 Pfeifenraucher und 5 Patienten gaben an, nicht mehr als 20 Zigaretten täglich zu rauchen. 5 Patienten standen unter einer Dauermedikation wegen ihrer Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bei keinem der Patienten konnten chemische oder traumatisch irritative Ursachen der Mundschleimhautveränderungen festgestellt werden, so daß eine kausale Therapie nicht möglich war. Bei 2 Patienten bestand die Möglichkeit eines Streßeinflusses. Zusätzlich wurden 5 Patienten kryochirurgisch behandelt, die submucös bzw. subcutan gelegene Angiome aufwiesen, deren Durchmesser zwischen 1 und 1,5 cm betragen. Die Diagnose wurde hier ausschließlich klinisch gestellt.

### 3.3 Verlauf und Ergebnis der Behandlung

Da Kälte eine anästhesierende Wirkung besitzt, verzichteten wir zunächst auf eine Lokalanästhesie im Bereich der zu behandelnden Schleimhautareale. Bei 17 Patienten wurde jedoch die Behandlung nach Therapiebeginn auf deren Wunsch unterbrochen, um wegen der auftretenden Schmerzen eine lokale Anäs-

these durchzuführen. Wir konnten dabei feststellen, daß die Schmerzintensität insbesondere unmittelbar bei Beginn und in der letzten Viertelminute der Kryobehandlung sowie während der Auftauphase für den Patienten unangenehm ist. Mit den zur Verfügung stehenden Kryosonden konnten alle zu therapierenden Schleimhautareale gut erreicht werden. Der Auftauphase schließt sich eine deutlich sichtbare reaktive Hyperämie an. Diese läßt insbesondere bei der Behandlung von Angiomen eine Ruptur des Integumentes mit nachfolgender Blutung befürchten, was jedoch bislang nicht eintrat. Nach der Behandlung wiesen die Patienten sämtlich ein außerordentlich starkes Kollateraloedem auf, mit einem Maximum von 48 Stunden nach der Behandlung. Bei allen Patienten kam es am 2. oder 3. Tag nach der Behandlung zur Bildung der Kryonekrose. Die sich daran anschließende Phase der sekundären Heilung war für die Patienten mit einem Minimum von 5 Tagen und einem Maximum von 13 Tagen als unangenehm bezeichnet worden. Bis zum vollständigen Abklingen der durch die Kryobehandlung hervorgerufenen Effekte vergingen zwischen 3 und 4 Wochen.

Vier Wochen nach der ersten Kältebehandlung wurde bei 8 Patienten eine vollständige Heilung festgestellt, und nach der Kryotherapie verbliebene pathologische Schleimhautbezirke zeigten nach erneuter Behandlung insgesamt bei 13 Patienten eine vollständige Heilung. In den übrigen 7 Fällen wurde eine Verbesserung des klinischen Aspektes erreicht. Um einen besseren Vergleich zu erhalten, wurden die Mundschleimhautbefunde bei jedem Behandlungstermin fotografisch festgehalten. Unter einer Heilung wurde verstanden, daß der behandelte Mundschleimhautbezirk weder bei der Inspektion durch seine Farbe noch bei der Palpation durch seine Konsistenz Unterschiede zu normalen Schleimhautbezirken aufwies. Der Begriff Besserung wurde so definiert, daß nach der Behandlung eine – in allen Fällen geringe – Narbenbildung zurückblieb oder in den Randbezirken des Behandlungsareals Hyperkeratosen weiter bestanden. Die Abb. 6 und 7 zeigen jeweils einen derart typischen Verlauf.

Von den 5 behandelten Angiomen zeigten drei nach der ersten Behandlung und die übrigen 2 nach der zweiten Behandlung eine vollstän-

dige Heilung. Es kam hier nicht zu Narbenbildungen. Auch bei der Palpation konnten keine Konsistenzunterschiede zum umgebenden Gewebe festgestellt werden. Abb. 8 zeigt hierzu ein klinisches Beispiel.

### 3.4 Nachuntersuchung

Alle Patienten wurden nachuntersucht, nachdem mindestens ein Jahr seit der Behandlung vergangen war. Von den 20 hyperkeratotischen Veränderungen wiesen dabei 13 eine vollständige Heilung auf (8 diffus-plane, 5 verrucöse Leukoplakien). Eine Besserung war bei 4 Patienten noch feststellbar (1 diffus-plane, 2 verrucöse Leukoplakien, 1 Papillomatosis palati). Keine deutliche Veränderung in bezug auf das klinische Bild bei Therapiebeginn zeigten zwei Patienten (1 gefleckte Leukoplakie, 1 Lichen planus). Hier war nach einer anfänglichen Besserung des Befundes wieder ein Rezidiv eingetreten. Das an der Unterlippe befindliche Keratoakanthom, das während 5 Jahren vor Therapiebeginn insgesamt dreimal histologisch gesichert war, zeigte zwar zunächst eine klinische Besserung, jedoch veranlaßte die Verschlechterung des Bildes schon nach einem halben Jahr eine erneute Biopsie. Die dabei gestellte Diagnose Plattenepithelcarcinom machte eine Radikalooperation mit anschließender Lippenplastik nach *Bernard-Fries* erforderlich. Die 5 kryochirurgisch behandelten Angiome zeigten insgesamt eine vollständige Heilung.

### 4. Diskussion

Ob Kälteeinwirkung einen Zelltod hervorruft, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Der wohl wichtigste Faktor ist die durch die Kryosonde erreichte Temperatur. Der an der Sondenoberfläche gemessene durchschnittliche Wert von 67°C ist dabei ausreichend, wenn man einen Wert von –20°C als für eine Kryonekrose erforderlich ansieht [12]. Da man sich bei den geschlossenen Lachgas-Kryosonden des sog. „contact freezing“ bedient, ist es wichtig zu wissen, in welchem Maße die an der Sondenoberfläche herrschende Temperatur auf das Gewebe übertragen wird. Die hierzu durchgeführten Messungen zeigten, daß die Verwendung von Wasser oder Silikon die Temperaturkonduktivität erheblich verbes-



6a



6b



6c

Abb. 6. a) Plane Leukoplakie im Bereich der linken Wange; b) Kryonekrose 7 Tage nach der Therapie; c) Zustand 4 Wochen nach der Therapie.



7a



7b



7c

Abb. 7. a) Verruköse Leukoplakie am rechten Mundwinkel; b) Kryonekrose 7 Tage nach der Therapie; c) Zustand 4 Wochen nach der Therapie i. S. einer Pachydermie.



8a



8b

Abb. 8. a) Kavernöses Hämangiom, vestibulär Regio 14; b) Zustand 4 Wochen nach Kryotherapie.

sert, da man hierdurch im Gewebe Temperaturen von ca.  $-40^{\circ}\text{C}$  erreichen kann. Beim trockenen Kontakt der Kältesonde erreicht man hingegen nur  $-26^{\circ}\text{C}$ . Es empfiehlt sich also, ein solches Kontaktmedium zu verwenden. In diesem Zusammenhang erscheint auch der Beitrag von *Lenz, Goertz* und *Preussler* interessant, die durch die Applikation von Kälteschutzsubstanzen den gegenteiligen Effekt erreichten, um eine Abgrenzung der zu therapeutierenden Bereiche zu erhalten [18].

Durch den Wärmetransport des Blutes wird eine zusätzliche Erhöhung der erreichbaren Temperatur hervorgerufen. Dieser Effekt führt zweifelsohne zu einer Einschränkung des therapierbaren Bereiches. Die im Wasserbad durchgeführten In-vitro-Versuche können die physiologischen Bedingungen nur sehr unvollkommen nachahmen. Es ist anzunehmen, daß die Wärmeeindämmung physiologischerweise nicht so stark ist wie im durchgeführten Versuch. Es mögen dennoch die erreichten Werte von  $-23^{\circ}\text{C}$  (Wasserbad  $+25^{\circ}\text{C}$ ) bzw.  $-12^{\circ}\text{C}$  (Wasserbad  $+37^{\circ}\text{C}$ ) zu denken geben. Um den Wärmetransport des Blutes einzudämmen, wurde von verschiedenen Autoren bereits vorgeschlagen, dies durch eine starke Kompression entweder der zuführenden Gefäße oder des unter der Sonde liegenden Gewebes sowie durch die Injektion eines Vasokonstriktors zu erreichen [7, 19]. Hinzu kommt, daß bei einem wiederholten Gefriervorgang bereits niedrige Ausgangstemperaturen vorliegen.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kommt auch der Einfrier- und der Auftaugeschwindigkeit hinsichtlich der Entstehung einer Kryonekrose Bedeutung zu. *Ernst, Gaengler* und *Pilz* rechnen bei einer Gefriereschwindigkeit über  $200^{\circ}\text{C}/\text{min}$  mit einer homogenen Nukleation und damit mit einer sicheren Kryonekrose [8]. Bei der ultrarapiden Einfriereschwindigkeit mit  $x$  mal  $100^{\circ}\text{C}/\text{sec}$  kann es zum Überleben kommen, wenn keine Kristalle gebildet werden [22]. Außer im Wasserbad mit  $+37^{\circ}\text{C}$  wird bei allen Versuchen eine die homogene Nukleation erlaubende Einfriereschwindigkeit festgestellt. Dabei erscheint es von Bedeutung, daß durch das Kontaktmedium Wasser die Einfriereschwindigkeit gegenüber der Verwendung keines Kontaktmediums verdoppelt und bei der Verwendung von Silikon sogar verdreifacht wird.

*Hausamen* hält eine Gefriereschwindigkeit von mindestens  $100^{\circ}\text{C}/\text{min}$  für ausreichend [13]. Für den Gefriertod der Zellen spielt des weiteren die Auftaugeschwindigkeit eine wichtige Rolle. Durch eine Umkristallisation, die vor allem im Temperaturbereich über  $-50^{\circ}\text{C}$  einsetzt, kommt es zur Ruptur von Zellstrukturen. *Hausamen* gibt an, daß bei langsamem Auftauen bis  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  eine sehr hohe Zellletalität erreicht wird, wohingegen bei raschem Auftauen über  $100^{\circ}\text{C}$  ein Teil der Zellen auch eine homogene Nukleation überleben kann.

Die von uns gefundenen Werte der Auftaugeschwindigkeit liegen zwischen  $37$  und  $89^{\circ}\text{C}/\text{min}$ , also im wirksamen Bereich. Sehr groß ist hier der Einfluß der Umgebungstemperatur des kältebehandelten Bereiches, der bei unserem Versuch die Auftaugeschwindigkeit auf über  $200^{\circ}\text{C}/\text{min}$  erhöhen ließ.

Als weitere Faktoren, die den Grad einer Kryonekrose mitbestimmen, gelten die Größe der Sondenspitze, die Dauer des Gefriervorganges, die Anzahl der Kälteapplikationen sowie der physische Zustand oder die Dichte des Gewebes, die verschiedene thermale Konduktivitäten nach sich ziehen können. Hierauf wurde bei unseren Untersuchungen nicht näher eingegangen.

Die Zahl von 25 behandelten Patienten reicht nicht aus, um statistische Angaben über das Ergebnis der Kryotherapie machen zu können. Es können jedoch erste Erfahrungen und Tendenzen erörtert werden. Die von verschiedenen Autoren erwähnte anästhesierende Wirkung der Kryotherapie kann nur bedingt bestätigt werden [1, 2, 4, 11, 15]. Die Patienten sind in der Regel dankbar, eine Lokalanästhesie zu erhalten. Die Behandlung ist dann ohne Beeinträchtigung des Patienten leicht durchführbar.

Der technische Betrieb des Kryogerätes ist leicht durchführbar und läßt keine Probleme erkennen.

Die postoperative Phase bedeutet für den Patienten insofern eine Beeinträchtigung, daß der kryonekrotische Bereich über eine sekundäre Heilung reepithelisiert wird. Der Grad der Beeinträchtigung ist demnach abhängig von der Größe des behandelten Areals sowie von dessen Lokalisation. Die Heilungsdauer von 3 bis 4 Wochen ist länger als bei entsprechender chirurgischer oder elektrochirurgi-



scher Behandlung, sofern es sich um kleinere Läsionen handelt. Bei größeren Läsionen, bei denen auch bei chirurgischer Versorgung eine Sekundärheilung erwartet wird oder eine plastische Deckung erforderlich ist, muß der Patient nach der Kryobehandlung mit etwa den gleichen Unannehmlichkeiten rechnen.

Eine hohe Heilungsrate wurde insbesondere bei der planen Leukoplakie (9 Patienten: 8 Heilungen, 1 Besserung) und der verrukösen Leukoplakie (7 Patienten: 5 Heilungen, 2 Besserungen) festgestellt. Diese Ergebnisse lassen hier einen besonderen Anwendungsbereich der Kryotherapie sehen. Eine sehr interessante Beobachtung war, daß bei der Therapie einer Seite bei beidseitig auf den Wangen aufgetretenen Leukoplakien, die nicht behandelte Seite ebenfalls eine Besserung (2 Fälle), ja sogar eine Heilung (1 Fall) zeigten. Eventuell lassen sich hier Beziehungen der tierexperimentell festgestellten kryochirurgisch induzierten Erhöhung der Tumorräumigkeit mit diesem klinischen Befund herstellen [9]. Denkbar ist aber auch ein spontaner (?) Rückgang. Die von Kopf beschriebenen negativen Erfahrungen der Kryochirurgie bei der Behandlung von Keratoakanthom konnten bestätigt werden [17]. Die guten Ergebnisse der kryochirurgischen Behandlung von Angiomen [3, 21] wurden auch bei unseren Patienten gefunden. Hieraus ergibt sich eine klare Indikation. Die Kryotherapie stellt eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums dar. Die Indikation ist jedoch sorgfältig zu stellen, so daß insgesamt nur mit einem seltenen Einsatz des Kryogerätes gerechnet werden muß. Das mit Lachgas betriebene Kryogerät besitzt seine Hauptvorteile in seiner einfachen Bedienung, der guten Erreichbarkeit aller Regionen des Mundes, der gefahrlosen Behandlungsmöglichkeit epidermaler Erkrankungen und nicht zuletzt in den geringen Anschaffungs- und Betriebskosten. Bei der Therapie tieferliegender Prozesse ist die Indikation aufgrund der eingeschränkten Leistungsfähigkeit begrenzt.

#### Schrifttum

1. Augustynowicz, S. D., Szmurlo, W. F., and Madej, G. J.: Cryosurgical Nitrogen Apparatus and Recent Results of Its Application in the Radical Treatment of Certain Neoplasms. *Cryobiology* 14, 52 (1977).
2. Baerthold, W., und Matthäus, W.: Über derzeitige Möglichkeiten und Entwicklungstendenzen der Kryochirurgie. *Dtsch. Gesundheitsw.* 24, 1069 (1969).

3. Bekke, J. P.: Die kryochirurgische Behandlung von vaskulären Tumoren in der Mundhöhle. *Fortschr. Kiefer-Gesichtschir.* 22, 200 (1977).
4. Chapin, M. E., and Burkes, E. J.: Cryosurgery of oral white lesions. *J. oral Surg.* 31, 584 (1973).
5. Chapin, M. E.: Cryosurgery with nitrous oxide: report of cases. *J. oral Surg.* 34, 717 (1976).
6. Claussen, C. F., und Lenz, H.: Untersuchungen zur Kryochirurgie. *Z. Laryngol. Rhinol. Otol.* 49, 400 (1970).
7. Elton, R. F.: The Course of Events following Cryosurgery. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 3, 448 (1977).
8. Ernst, F. D., Gaengler, P., und Pilz, W.: Zur Kryobiologie der Mundhöhle 21, 714 (1971).
9. Faraci, R. P., Bagley, D. H., Marrone, J. C., Ketcham, A. S., and Beazley, R. M.: Mechanism of heightened tumor immunity induced by Cryosurgery. *Amer. Surg.* 41, 309 (1975).
10. Ganz, H.: Kryochirurgie in der Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. *Dtsch. Ärztebl.* 71, 3071 (1974).
11. Gottschalk, E., Dieterich, F., und Eltahir, K.: Kryochirurgie. I. Vorteile und Eigenschaften extremer Kälte als therapeutische Effekte. *Z. ärztl. Fortbild.* 65, 945 (1971).
12. Gottschalk, E., Dieterich, F., und Eltahir, K.: 3. Allgemeine biologische Grundlagen der Kryochirurgie. *Z. ärztl. Fortbild.* 65, 949 (1971).
13. Hausamen, J. E.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Kryochirurgie im Kiefer- und Gesichtsbereich. Quintessenz Verlag, Berlin 1974.
14. Hausamen, J. E., und Reuther, J.: Ergebnisse vergleichender tierexperimenteller Untersuchungen über die kontrollierte kryochirurgische Behandlung der oralen Schleimhaut. *Zahnärztl. Welt-Ref.* 83, 262 (1974).
15. Holden, H. B., and Saunders, S.: Cryosurgery: Its Scientific Basis and clinical application. *Practitioner* 210, 543 (1973).
16. Johnson, B. E., and Daniels, F. Jr.: Enzyme Studies in Experimental Cryosurgery of the Skin. *Cryobiology* 11, 222 (1974).
17. Kopf, A. W.: Multiple Keratoacanthomas. *Arch. Dermatol.* 103, 543 (1971).
18. Lenz, H., Goertz, G., und Preußler, H.: Die Mindestgefrieretemperatur für eine Hautnekrose und ihre Beeinflussung durch Kälteschutzsubstanzen. *Arch. Otorhinolaryngol.* 209, 217 (1975).
19. Leopard, J. P.: Cryosurgery, and its application to oral surgery. *Brit. J. oral Surg.* 13, 128–152 (1975).
20. Marciani, R. D., and Trodahl, J. M.: Postoperative sequelae of cryosurgery. *J. oral Surg.* 33, 458 (1975).
21. Reuther, J., Hausamen, J. E., und Ohler, W.: Zur kryochirurgischen Behandlung von Hämangiomen. *Fortschr. Kiefer-Gesichtschir.* 22, 196 (1977).
22. Sguazzi, A., and Bracco, D.: A historical Account of the technical Means used in Cryotherapy. *Minerva Medica* 65, 3718 (1974).
23. Torre, D.: Alternate Cryogens For Cryosurgery. *J. Derm. Surg.* 1, 56 (1975).
24. Whittaker, D. K.: Cryosurgery of the oral Mucosa: A Study of the Mechanisms of tissue Damage. *Dent. Pract.* 22, 445 (1972).
25. Whittaker, D. K.: Ice Crystals Formed in Tissue During Cryosurgery. I. Light Microscopy. *Cryobiology* 11, 192 (1974).
26. Whittaker, D. K.: Ice Crystals Formed in Tissue During Cryosurgery. II. Electron Microscopy. *Cryobiology* 11, 202 (1974).
27. Whittaker, D. K.: Repeat freeze cycles in cryosurgery of oral tissues. *Brit. dent. J.* 139, 459 (1975).
28. Whittaker, D. K.: Vascular responses in the oral mucosa following cryosurgery. *J. periodont. Res.* 12, 55 (1977).
29. Zacarian, S. A.: Is Lateral Spread of Freeze a Valid Guide to Depth of Freeze? *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 4, 561 (1978).

Anschrift des Verfassers: Dr. P. A. Ehrl, Stiftung Carolinum, Theodor-Stern-Kai 7, 6000 Frankfurt/M. 70