

Geschichte und Zukunft der Kryochirurgie in der Dermatologie

History and Future of Cryosurgery in Dermatology

Autor

M. Hundeiker

Institut

Fachklinik Hornheide an der WWU Münster

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1214740
Online-Publikation: 8. 6. 2009
Akt Dermatol 2009; 35:
279–282 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Max Hundeiker
Immelmannstraße 16
48157 Münster
max@hundeiker.de

Zusammenfassung

▼
Kryotherapie und kühlende Mittel kannte man schon im Altertum, Schmerzleitungsblockade durch Kälte wurde wahrscheinlich erstmals 1812 von Larrey bei Amputationen angewendet. *Kryochirurgie* im heutigen Sinne beginnt jedoch erst mit Sir James Arnott. Dieser erreichte Mitte des 19. Jahrhunderts mit einem Eis-Salzgemisch, wie es früher zur Sorbetbereitung benutzt wurde, Temperaturen unter -20°C und Nekrosen bei Geschwülsten. Weitere Fortschritte wurden möglich, als Verflüssigung und Trennung von Gasen mit dem Linde-Verfahren in industriellem Maßstab gelang und Dewar sowie Weinhold geeignete Isolierbehälter entwickelten. 1899 propagierte White die Anwendung flüssiger Luft als Spray und mit Watteträgern, 1910 Gold diejenige flüssigen Sauerstoffs. Beides wurde trotz Warnungen vor Explosionsgefahr bis in die 1930er-Jahre benutzt. Flüssiger Stickstoff (N_2) setzte sich erst nach 1945 durch, nach Entwicklung handlicher Geräte zur Therapie und Kontrolle. Parallel zur Anwendung flüssiger Kühlmittel wurde seit den

ersten Mitteilungen von Pusey 1907 auch der Joule-Thomson-Effekt bei Entspannung komprimierter Gase zur Kältegewinnung genutzt. CO_2 war als industrielles Produkt wegen des Bedarfs der Brauereien überall in Druckflaschen zu bekommen. Es wurde als Brei mit Azetonzusatz oder in Formen gepresst angewendet. Später wurden weitere komprimierte Gase propagiert, z. B. Freone (bis maximal $-40,8^{\circ}\text{C}$), und Gasgemische (bis etwa -55°C). Mit Distickstoffoxid (N_2O) sind bis $-88,8^{\circ}\text{C}$ möglich. Heute umfasst das Spektrum der Kühlmittel nur noch 3 Hauptgruppen: CO_2 -Schnee (bis $-78,5^{\circ}\text{C}$) für benigne und entzündliche Veränderungen, N_2O (bis $-88,8^{\circ}\text{C}$) als „Liquid freezing“ sowie in geschlossenen durchströmten Sonden für superfizielle Läsionen an Haut, oraler und genitaler Übergangshaut, sowie N_2 (bis $-195,8^{\circ}\text{C}$) im Sprayverfahren und in geschlossenen Sonden zur Tumorbehandlung. Erst in den letzten 25 Jahren hat uns die Kryobiologie Kältewirkungen und Kältefolgen allmählich besser verstehen lassen, einschließlich der Kryoimmunologie und der Neuentwicklungen der Immuno-Kryochirurgie.

Einleitung

▼
Kryotherapie, vor allem in Form kühlender Umschläge, gehört schon immer zum Rüstzeug der praktischen Medizin, aber der Begriff ist anscheinend erst um 1930 von Lortat-Jacobs und Solente geprägt worden [1]. Diese Autoren haben ihn damals auch für Methoden angewendet, die jünger sind und eine andere Zielrichtung haben. Diese, nämlich Gewebeerstörung durch Temperaturen weit unter dem Gefrierpunkt, bezeichnen wir heute als *Kryochirurgie*. Eine ganz scharfe Abgrenzung ist jedoch in der praktischen Anwendung nicht möglich [2]. Im Grenzbereich liegen auch Kälte-Anwendungen wie die während des Unterganges der

„Grande Armée“ Napoleons in Russland im Winter 1812/13 von D. J. Larrey angewendete Blockade der Schmerzleitung durch Eispackungen vor Amputationen.

Tiefere Temperaturen wurden in der Medizin lange Zeit nicht genutzt, obwohl eine einfache Technik dafür schon bekannt war. Sie wurde in der Kochkunst zumindest seit der Renaissance viel zur Bereitung von Parfaits genutzt. Bis ins 20. Jahrhundert diente dabei als Kühlmittel ein Gemenge aus seit dem Winter im „Eiskeller“ gelagertem, zerkleinertem Eis und Salz. J. Arnott war wahrscheinlich der Erste, der diese Technik am Menschen einsetzte und spezielle Geräte dafür entwickelte [3,4]. Er erreichte Temperaturen bis -24°C . Zwischen 1845 und 1851 beschrieb er in

mehreren Arbeiten palliative Effekte: Blutstillung, Schmerzlinderung, Verkleinerung von Tumoren. Für kurative Tumorthherapie reichte diese Technik noch nicht aus. Dafür waren Kühlmittel mit weit tieferen Temperaturen erforderlich.

Flüssige verdampfende Kühlmittel wurden zuerst genutzt: 1877 demonstrierten Cailletet sowie Pictet in Paris die Verflüssigung von Sauerstoff unter hohem Druck [5,6], und 1895 konnte Carl von Linde in München schon mit der industriellen Produktion flüssiger Luft und Trennung von Gasen beginnen. Damit war der Weg frei für die Anwendung flüssiger Kühlmittel. Zunächst mussten dafür noch Transport- und Lagermöglichkeiten entwickelt werden:

1874 hatte der Chemiker Sir James Dewar als erster Vakuumgefäße bei kalorimetrischen Untersuchungen benutzt [7]. Diese ersten „Dewar“-Behälter waren aus Metall. Spätere wurden aus ineinander liegenden Glaskolben mit verspiegelten Zwischenräumen zur Reduktion der Wärmestrahlung gefertigt. Solche Lager- und Transportgefäße stellte Dewar 1893 vor. Inzwischen hatte unabhängig A. F. Weinhold in Chemnitz dieses Prinzip entdeckt und schon 1881 in einem Schulbuch verbreitet [8]. R. Burger entwickelte es zur Fertigungsreife, erhielt dafür ein Patent, produzierte für die Eismaschinenfabrik Linde Behälter mit beständiger Silberbeschichtung und schützendem Metallgehäuse (1909 gab er das Patent an die Thermos AG ab; seit 1920 gibt es „Thermosflaschen“). Die Möglichkeit der Aufbewahrung in solchen Isoliergefäßen machte flüssige Kühlmittel praxisfähig.

1899 hatte White die praktische Anwendung flüssiger Luft nicht nur mit eingetauchten Watteträgern, sondern sogar schon als Spray beschrieben [9,10], Whitehouse 1907 die Technik verbessert, Gold seit 1910 auch flüssigen Sauerstoff angewendet [11–13]. Beides wurde, trotz Warnungen vor Explosionsgefahr 1907 durch Bowen und Towle [14], bis in die 30er-Jahre benutzt [15]. Auch flüssiger Stickstoff (N_2) wurde zwar schon seit 1903 nach dem Linde-Verfahren industriell gewonnen, war aber erst nach Kriegsende 1945 überall leicht beschaffbar. Damit hätte die Methode weitgehend die heutige Anwendungsbreite erreichen können. Frühe Anwender bei dermatologischen Indikationen wie Allington [16] oder in Deutschland Zierz u. Andres [17] hatten aber noch immer keine handhabbaren Geräte zur präzise gesteuerten Einwirkung der Kühlmittel. Das beschränkte die Kryochirurgie vielerorts zunächst noch auf die sehr früh entdeckten [18] entzündlichen Indikationen und auf Kühlung durch Gas-Dekompression.

Auch diese zweite wichtige Kältemethode ist bereits mehr als ein Jahrhundert alt. Sie nutzt den Joule-Thomson-Effekt bei Entspannung komprimierter Gase. Die Anwendung von CO_2 hatten schon 1907 W. A. Pusey und 1905 M. Juliusberg beschrieben [19,20], und 1908 hatte Zeisler die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten auch im Vergleich zu flüssiger Luft dargestellt [21]. Das war bereits in transportablen Druckflaschen wegen des Kohlensäure-Bedarfes der Brauereien im Handel. Pusey beschrieb auch bereits die besonders hohe Empfindlichkeit von Pigmentzellen gegen Kälte. Verschiedene Techniken wurden entwickelt: als Brei mit Azetonzusatz oder in Formen gepresst [21–23]. Für viele Indikationen ist beides noch heute unverändert wichtig [24]. Später wurden zwar noch verschiedene andere komprimierte Gase propagiert, wie Dichlordifluormethan ($-29,8^\circ C$) [24] und andere „Freone“ (bis maximal $-40,8^\circ C$), sowie Gasgemische aus Dimethyläther, Isobutan, Propan (bis etwa $-55^\circ C$). Solche Mittel, ebenso auch die bei thermoelektrischer Kühlung nach dem Prinzip der Peltier-Kaskade (bis etwa $-42^\circ C$) erreichbare Kälte und Einfriergeschwindigkeit, sind für viele Indikationen unzurei-

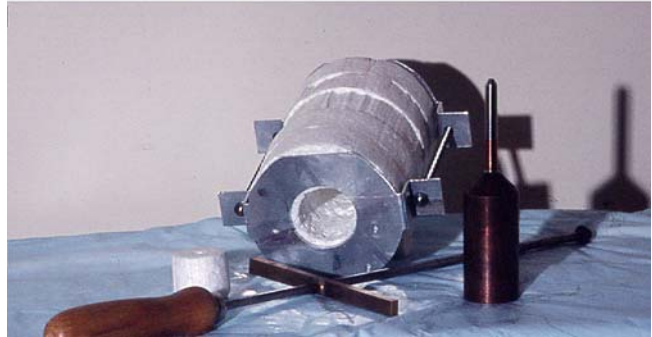


Abb. 1 Bei der Suche nach billiger Technik Anfang der 70er-Jahre in Gießen improvisiertes Versuchsgerät zum „Contact freezing“ mit „Kältespeicher“ aus Kupfer. Die fertige Version war später in der fertigen, im Hautarzt 1977 dargestellten Form mehrere Jahre im Gebrauch [37].



Abb. 2 In den 90er-Jahren in Dresden entwickeltes leistungsfähiges Kryogerät mit N_2 -durchströmten Kältesonden und intraläsionalen Thermoelementen. Das Gerät kam nicht in die Serienproduktion.

chend. Nur mit Distickstoffoxid (Lachgas, N_2O) sind wenigstens $-88,8^\circ C$ erreichbar [26]. Hierfür wurden auch Kleingeräte entwickelt [27]. Eine Sonderstellung als Substanz nimmt Argon ein mit zwei im Prinzip nutzbaren Kältemechanismen [28]: Als komprimiertes Gas lässt es $-160^\circ C$ ($113,1 K$) durch Gasentspannung erreichen, als verdampfende tief siedende Flüssigkeit hat es $-185,8^\circ C$ ($87,3 K$). Es ist nicht überall gleich gut verfügbar wie N_2 und wird deshalb wenig angewendet.

Flüssiger Stickstoff wurde ab etwa 1960 für alle Indikationsbereiche, in denen Gewebe zerstört werden müssen, das Standardkühlmittel. Richtungweisend für die ganze Entwicklung war der erste ganz präzise gezielte intrazerebrale Einsatz N_2 -gekühlter

Sonden 1961 durch den amerikanischen Neurochirurgen I. S. Cooper [29]. In den folgenden Jahren entstanden in den USA und in Europa Zentren, die die technische Entwicklung vorantrieben, z. B. in Boston seit 1964 [30]. In Deutschland ist besonders zu erwähnen das Dresdener Ärzteteam, das mit dem 1963 gegründeten, auch heute weiterhin produktiven Institut für Luft- und Kältetechnik ILK seit 1967 Behandlungs- und Kontrollgeräte entwickelt und kryobiologische Grundlagenforschung sowie klinische Studien vorangetrieben hat bis zur allgemeinen Verfügbarkeit der Ergebnisse in Gebrauchsbüchern [z. B. 31–36] (● Abb. 2). Nicht überall haben alle Wege zum erwarteten Erfolg geführt. Zwei Beispiele für eigene Rückschläge: Ab 1970 hatten wir (● Abb. 1) an der Suche nach Verbilligung der Technik mit „Kältebatterien“ gearbeitet [37]. Diese wurden gern benutzt, aber von uns selbst wegen nicht genügend gleichmäßiger Leistung wieder aufgegeben. Später hatten wir [27] versucht, N₂O-Kleingeräte mit billigen gewöhnlichen Sahneschlägerpatronen zu betreiben. Diese erwiesen sich aber als derart reich an Verunreinigungen, dass ständig die Düsen verstopft wurden. So blieb nur die manchmal vorteilhafte Miniaturisierung übrig, aber die Kosten wurden durch Erfordernis spezieller Gaspatronen wieder höher [27].

Die Arbeitsperiode der Geräteentwicklung ist weitgehend schon Geschichte. Ein einst wesentlich beteiligter Dermatologe ist sogar selbst in das Fach Medizingeschichte hinübergewechselt [38]. Dass aber andererseits schon eine Reihe von Publikationen zur Geschichte der Kryochirurgie vorliegt [z. B. 39–43], zeigt, wie sehr sie längst, größtenteils für die Praxis standardisiert und evaluiert [22, 31, 44–46], zum klassischen Methodenkanon des Faches gehört. Entsprechend wird sie verschiedentlich zu Vergleichen mit anderen Techniken herangezogen. Sie ist aber wie andere chirurgische Methoden nicht verblindbar, und bei manchen Publikationen drängt sich die Frage auf, ob überall immer alle verglichenen Methoden mit gleichem Engagement angewendet worden sind.

Das Spektrum der Kühlmittel in der Dermatochirurgie umfasst heute im Wesentlichen nur noch 3 Gruppen: CO₂-Schnee (bis –78,5 °C) für benigne und entzündliche Veränderungen, N₂O (bis –88,8 °C) als „Liquid freezing“ sowie in geschlossenen durchströmten Sonden für superfizielle Läsionen der Haut und vor allem, wegen des gegenüber N₂ geringeren kryogenen Haften-effektes [47], der oralen und genitalen Übergangshaut, und schließlich N₂ (bis –195,8 °C) im Sprayverfahren sowie in geschlossenen Sonden besonders zur Tumorbehandlung.

Parallel zur Entwicklung der handwerklichen Seite von Therapie und Therapiekontrolle hat uns die Kryobiologie seit Jahrzehnten die Kältewirkungen und Kältefolgen allmählich besser verstehen lassen [48–51]. Dass immunologische Phänomene an wesentlichen, über bloße Zerstörung hinausgehenden Kryowirkungen bei Tumorbehandlung Bedeutung haben, ist schon sehr früh erkannt worden. Daraus wurde die Kryoimmunologie als neues Arbeitsgebiet [52–56]. Die in diesem Sektor gewonnenen Erkenntnisse ließen es lohnend erscheinen, Kryomethoden mit topischer Immuntherapie zu kombinieren. Die bisher damit erzielten Erfolge [z. B. 57–60] lassen für die Zukunft vor allem in der Behandlung von Hauttumoren bedeutende Fortschritte erwarten.

Abstract

History and Future of Cryosurgery in Dermatology



Cryotherapy was known in ancient times. *Cryosurgery*, however, is a young speciality. In 1812, the French surgeon Larrey blocked pain conduction in amputations by using ice packs. Sir James Arnott was probably the first who achieved more than –20 °C with salt-ice mixtures, as known from cookery. He designed his own equipment and published some results in palliation of tumours between 1819 and 1879. In 1877 Cailletet in Paris demonstrated liquefaction of O₂ and CO by high pressure. The practical use of liquid refrigerants, however, began with the industrial liquefaction of air by Linde in 1895 when Dewar and Weinhold designed isolated vessels for the storage of such coolants. White in 1899 was the first to use spray devices as well as cotton swabs for application. Whitehouse in New York developed more sophisticated spray devices for tumour therapy. In 1910 Gold propagated liquid oxygen despite of the danger of explosion. In the meantime, Pusey (1907) in Chicago had begun to work with CO₂ using the Joule-Thomson-effect of gas decompression. He was one of the first physicians who noted the extraordinary cryosensitivity of pigment cells. 50 years later, Wilson et al. propagated freons (fluorinated hydrocarbons) with low boiling points. Up to –41 °C were possible. Today, these substances are obsolete because of environmental problems. A spray with nonfluorinated hydrocarbons is still available. With –55 °C it is as insufficient as freons for tumour therapy. More effective is N₂O (–88,8 °C). Liquid refrigerants began to prevail after World War II when N₂ became freely available, with smaller devices for precise application and control. In Germany, the Dresden workgroup around Matthäus, Scholz and Sebastian were the most active in that field. Now, only 3 groups of refrigerants are still important: CO₂ (–78 °C) for non neoplastic lesions, N₂O (–88,8 °C), especially for oral or genital surfaces, and N₂ (–195,8 °C) for tumours. We expect guiding new developments from cryo-immunotherapy.

Literatur

- 1 Lortat-Jacob L, Solente G. La Cryothérapie. Paris: Masson, 1930
- 2 Matthäus W. Einführung. In: Matthäus W (Hrsg). Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung. Leipzig: J. A. Barth, 1989: 16–17
- 3 Arnott J. On the treatment of cancer by the regulated application of an anaesthetic temperature. London: Churchill, 1851
- 4 Bird H. James Arnott MD (Aberdeen) 1797–1883, a pioneer in refrigeration. *Anaesthesia* 1949; 4: 10–17
- 5 Cailletet L. Recherches sur la liquefaction des gaz. *Ann Chemie Physique* 1878; 15: 132–144
- 6 Pictet R. Memoire sur la liquefaction des gaz. *Ann Chemie Physique* 1878; 13: 145–297
- 7 Armstrong HE. Obituary notices: Sir James Dewar 1842–1923. *J Chemical Soc* 1928; 9: 1066–1076
- 8 Weinhold AF. Physikalische Demonstrationen (Anleitung zum Experimentieren im Unterricht an Gymnasien, Realschulen und Gewerbeschulen). Leipzig: Quandt & Händel, 1881: 479 (Abb. 362)
- 9 White AC. Liquid air in medicine and surgery. *Med Rec* 1899; 56: 109–114
- 10 White AC. Possibilities of liquid air to the physician. *J Amer Med Ass* 1901; 36: 426–428
- 11 Whitehouse H. Liquid air in dermatology; its indications and limitations. *J Amer Med Ass* 1907; 49: 371–377
- 12 Gold J. Liquid air and carbonic acid snow: therapeutic results obtained by dermatologists. *NY Med J* 1901; 92: 1276–1277
- 13 Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 99–109
- 14 Bowen JT, Towle HP. Liquid air in dermatology. *Med Surg J* 1907; 157: 561–569

- 15 Irvine H, Turnaclyffe D. Liquid oxygen in dermatology. *Arch Dermatol* 1929; 19: 270–280
- 16 Allington H. Liquid nitrogen in the treatment of skin diseases. *Calif Med* 1950; 72: 153–155
- 17 Zierz P, Endres HJ. Flüssige Luft (Stickstoff) zur Behandlung von Warzen. *Dtsch Med Wochenschr* 1954; 79: 216–217
- 18 Gerhardt C. Lupus-Behandlung durch Kälte. *Dtsch Med Wochenschr* 1885; 11: 699–700
- 19 Pusey W. The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin. *J Amer Med Ass* 1907; 49: 1354–1356
- 20 Juliusberg M. Gefrierbehandlung bei Hautkrankheiten. *Berl Klein Wochenschr* 1905; 42: 260–263
- 21 Zeisler JS. Über die therapeutische Verwendung von flüssiger Luft und flüssiger Kohlensäure. *Derm Z* 1908; 15: 409–416
- 22 Hall-Edwards J. The therapeutic effects of carbon dioxide snow: Methods of collecting and application. *Lancet* 1911; II: 87–90
- 23 Hall-Edwards J. Carbon dioxide snow. Its therapeutic uses. Hamilton, Kent: Simpkin Marshall, 1913
- 24 Hundeiker M, Sebastian G, Bassukas ID, Ernst K. Empfehlung zur Qualitätssicherung K 14: Kryotherapie in der Dermatologie. In: Korting HC, Callies R, Reusch M, Schlaeger M, Sterry W (Hrsg). *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*. 5. Aufl. Berlin: ABW-Wissenschafts-Verlag, 2007: 799–807
- 25 Luikart RH, Ayres S, Wilson JW. Surgical planing of the skin. Dichlorotetrafluoromethane as a freezing agent. *Calif Med* 1956; 84: 151–154
- 26 Homasson JP, Thiery JP, Angebault M, Ovracht L, Maiwand O. The operation and efficacy of cryosurgical, nitrous oxide-driven cryoprobe. I. cryoprobe physical characteristics: their effects on cell cryodestruction. *Cryobiology* 1994; 31: 290–304
- 27 Hundeiker M. Vereinfachte Technik zur Kryobehandlung. *Tägl Prax* 2001; 42: 311–314
- 28 Herzog R, Hänsgen H, Spörl E, Binneberg A. Grundlagen der Kryochirurgie. In: Buschmann W (Hrsg). *Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Weiterentwicklungen der Kryochirurgie in Ophthalmologie und Dermatologie*. Stuttgart/New York: Thieme-Enke, 1999: 8–39
- 29 Cooper IL. Cryostatic congelation: A system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *Nerv Ment Dis* 1961; 133: 250–263
- 30 Zacarian SA. Cryosurgery of skin cancer and cutaneous disorders. St. Louis/Toronto/Princeton: CV Mosby, 1985
- 31 Buschmann W. Stand und Entwicklung der Kryochirurgie. In: Buschmann W (Hrsg). *Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Weiterentwicklungen der Kryochirurgie in Ophthalmologie und Dermatologie*. Stuttgart/New York: Thieme-Enke, 1999: 4–7
- 32 Hackert I, Sebastian G. Kryochirurgie in der Dermatologie. In: Buschmann W (Hrsg). *Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Weiterentwicklungen der Kryochirurgie in Ophthalmologie und Dermatologie*. Stuttgart/New York: Thieme-Enke, 1999: 128–136
- 33 Buschmann W. Qualitätssicherung in der Kryochirurgie. In: Buschmann W (Hrsg). *Kryochirurgie von Tumoren in der Augenregion. Weiterentwicklungen der Kryochirurgie in Ophthalmologie und Dermatologie*. Stuttgart/New York: Thieme-Enke, 1999: 125–127
- 34 Scholz A, Sebastian G. Therapeutische Möglichkeiten bei Naevobasaliomen. *Dermatol Monatsschr* 1974; 160: 1016–1018
- 35 Sebastian G, Scholz A. Methodik der Kryochirurgie des Basalioms. *Habil.-Schr. Dresden*: 1981
- 36 Krantz H, Wengers H. Kryotherapiegeräte in Ophthalmologie und Dermatologie. In: Matthäus W (Hrsg). *Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung*. Leipzig: J. A. Barth, 1989: 117–126
- 37 Hundeiker M. Vereinfachte Kryotherapie. *Verh Dtsch Dermat Ges.* 31. Tagung, Köln, 29. 3.–2. 4. 1977. *Hautarzt* 1977; 28 (Suppl 2): 144–146
- 38 Scholz A. Geschichte der Kryotherapie. In: Scholz A (Hrsg). *Geschichte der Dermatologie in Deutschland*. Berlin/Heidelberg/New York: Springer, 1999: 245–247
- 39 Gage AA. Cryosurgical societies: a historical note. *Cryobiology* 1989; 26: 302–305
- 40 Kuflik EG, Gage AA, Lubritz RR, Graham GF. Millenium paper: History of dermatologic cryosurgery. *Dermatol Surg* 2001; 26: 715–722
- 41 Cooper SM, Dawber RPR. The history of cryosurgery. *J R Soc Med* 2001; 94: 196–201
- 42 Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 99–109
- 43 Scholz A, Burg G, Geiges M. Operative Dermatologie, Kryotherapie und Phlebologie. In: Scholz A, Holubar K, Burg G. *Geschichte der deutschsprachigen Dermatologie/History of German language dermatology*. Berlin: Wiley Blackwell, 2009: 441–465
- 44 Bassukas ID, Abuzahra F, Hundeiker M. Regressionsphase als therapeutisches Ziel der kryochirurgischen Behandlung wachsender kapillärer Säuglingshämangiome. *Hautarzt* 2000; 51: 231–238
- 45 Zouboulis CC. Cryosurgery in Dermatology. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 466–474
- 46 Zouboulis CC. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. *Dermatology* 1999; 198: 111–117
- 47 Matthäus W. Kryogener Hafteffekt. In: Matthäus W (Hrsg). *Kryotherapie in Ophthalmologie und Dermatologie und Grundlagen der therapeutischen Kälteanwendung*. Leipzig: J. A. Barth, 1989: 137–139
- 48 Breitbart EW, Schaeg G, Jänner M, Rehpenning W, Carstensen A. Kryochirurgie. I. Kryochirurgie, Kryotechnik, Kryonekrose, ultrastrukturelle Morphologie der Kryoläsion. *Zbl Haut* 1985; 151: 1–12
- 49 Gage AA, Baust JG. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37: 171–186
- 50 Baust JG, Gage AA. Progress toward optimization of cryosurgery. *Technol Cancer Res Treat* 2004; 3: 95–101
- 51 Baust JG, Gage AA, Clarke D, Baust JM, Van Buskirk R. Cryosurgery – a putative approach to molecular-based optimization. *Cryobiology* 2004; 48: 190–204
- 52 Weyer U, Petersen I, Ehrke C, Carstensen A, Nussgen A, Russ C et al. Immunmodulation durch Kryochirurgie beim malignen Melanom. *Onkologie* 1989; 12: 291–296
- 53 Weyer U, Russ C, Petersen I, Kowalzik L, Breitbart EW. Immunmodulation durch Kältechirurgie beim malignen Melanom. Symposium „Malignes Melanom“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Berlin, 16.–17. Juni 1989. *Hautarzt* 1989; 40: 395
- 54 Johnson JP. Immunological aspects of cryosurgery: Potential modulation of immune recognition and effector cell maturation. *Clin Dermatol* 1990; 8: 39–47
- 55 Grotmann P, Ernst K, Hundeiker M. Kryochirurgie bei multiplen kutanen Melanometastasen. *Z Hautkr* 1991; 66: 385–398
- 56 Sabel MS. Cryo-immunology: A review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology* 2009; 58: 1–11
- 57 Redondo P, del Olmo J, López-Díaz de Cerio A et al. Imiquimod enhances the systemic immunity attained by local cryosurgery destruction of melanoma lesions. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1673–1680
- 58 Bassukas ID, Gavroutlia C, Zioga A, Nomikos K, Fotika C. Cryosurgery during topical imiquimod: a successful combination modality for Lentigo maligna. *Int J Dermatol* 2008; 47: 519–521
- 59 Burkhart CG, Burkhart CN. Can cryosurgery in dermatology be augmented or assisted by pretreatment of the skin? *Int J Dermatol* 2008; 47: 1082–1083
- 60 Gaitanis G, Nomikos K, Vava E, Alexopoulos EC, Bassukas ID. Immunocryosurgery for basal cell carcinoma: results of a pilot, prospective, open-label study of cryosurgery during continued imiquimod application. *J EADV* 2009; im Druck