

Αφιέρωμα στον Καθηγητή Χρήστο Ζουμπούλη

Το περιοδικό μας με αυτό το τεύχος κάνει ένα αφιέρωμα στον Καθηγητή Χρήστο Ζουμπούλη, Διευθυντή της Δερματολογικής Κλινικής και του Ανοσολογικού Κέντρου του Νοσοκομείου του Dessau.

Θα δημοσιεύσουμε κάποια άρθρα που σχετίζονται με την κρυοχειρουργική - την κρυοχειρουργική που για μία περίοδο θεωρήθηκε ξεπερασμένη, ίσως όχι τυχαία εάν αναλογιστούμε τον επερχόμενο καταγισμό των πανάκριβων LASER.

Ο Καθηγητής Χ. Ζουμπούλης, με δική του εντατική έρευνα και ως κινητήριος δύναμη στη δουλειά πολλών συναδέλφων, τους οποίους εμπνέει και καθοδηγεί με την υψηλή κατάρτιση και την παρομοιώδη εργατικότητα και συνέπεια που τον διακρίνουν, έχει δώσει νέα ώθηση και νέες προεκτάσεις στον τομέα της κρυοχειρουργικής και ιδιαίτερα αυτής των κηλοειδών.

Στον τομέα των κηλοειδών έχει προσφέρει μαζί με τους συνεργάτες του και στην θεωρία και στην πράξη.

Τον θυμόμαστε πολύ καλά το Νοέμβριο του 2003, στο Νοσοκομείο «Υγεία», στο σεμινάριο της Εταιρείας μας, να εφαρμόζει μία καινούρια επινόηση για την αντιμετώπιση των κηλοειδών. Μία επινόηση ροής αζώτου μέσα από μια «βελόνη», θα μπορούσαμε να πούμε, που διαπερνά το κηλοειδές και το ψύχει από μέσα, με απτά αποτελέσματα. Αυτή την πειραματική τότε μέθοδο την έχει τελειοποιήσει και είναι πλέον ένα χρήσιμο όπλο στα χέρια του δερματολόγου. Πιστεύω ότι θα την έχουμε στα χέρια μας πολύ σύντομα.

Το αφιέρωμα θα ξεκινήσει με την αναδημοσίευση σε μετάφραση του άρθρου «Αρχές της Κρυοχειρουργικής στο Δέρμα», που δημοσιεύτηκε το 1999 στο περιοδικό *Dermatology*, αλλιά παραμένει επίκαιρο και απαραίτητο για κάθε σύγχρονο δερματολόγο που εφαρμόζει την κρυοχειρουργική και φυσικά είναι η αρχή για να γίνουν κατανοντά τα επόμενα άρθρα σχετικά με την κρυοχειρουργική στα κηλοειδή.

Το επιστημονικό έργο του Καθ. Χ. Ζουμπούλη είναι ιδιαίτερα σημαντικό και έχει προσφέρει πολλά εκτός από την κρυοχειρουργική και σε άλλους τομείς. Επιτρέψτε μου, όμως, να κάνω την εκτίμηση ότι η προσφορά του στη δερματολογία είναι ακόμα στην αρχή.

Πρέπει να ευχαριστήσω τη συνάδελφο Ευτυχία Ζουριδάκη για τη βοήθειά της στο αφιέρωμα αυτό.

Ζώνς Ποθυζώνς
Πρόεδρος της ΕΕΔΧ

Βασικές αρχές Κρυοχειρουργικής Δέρματος Νεότερα δεδομένα

Principles of Cutaneous Cryosurgery: An Update

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Στο παρόν άρθρο πραγματοποιείται μια περιγραφή της μεθόδου και των βασικών αρχών της κρυοχειρουργικής, που βασίζεται στην εφαρμογή ψύξης και με τη χρήση σύγχρονων τεχνικών και εξοπλισμών, πετυχαίνει πολύ καλά αποτελέσματα στη θεραπεία διαφόρων δερματικών παθήσεων.

Λέξεις κλειδιά: κρυοχειρουργική, κρυοθεραπεία, κρυοβιολογία, ιστορία, εξοπλισμός, τεχνικές, δερματικές παθήσεις.

CH.C. ZOUBOULIS

Department of Dermatology, University
Medical Center Benjamin Franklin, The
Free University of Berlin, Germany

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κρυοχειρουργική είναι μια επιλεκτική και ελεγχόμενη μέθοδος καταστροφής πάσχοντος ιστού, με εφαρμογή ψύχους (πίνακας 1). Έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική και αποδοτική σε ποικίλες δερματικές παθήσεις, παρέχει υψηλά ποσοστά ίασης και καλά αισθητικά αποτελέσματα, με λίγες μόνο αντενδείξεις και επιπλοκές¹.

ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

Ο πρώτος ιατρός που χρησιμοποίησε πάγο για να θεραπεύσει δερματολογική πάθηση ήταν ο C. Gerhardt, ένας Γερμανός δερματολόγος από τη Jena². Το 1885, εξέδωσε μια μελέτη στη θεραπεία δερματικής φυματώσης με ψύξη. Ο Gerhardt είχε αναπτύξει ένα σύστημα, στο οποίο οι βλάβες καλύπτονταν με παγοκύστες για 3 ώρες, δύο φορές τη βδομάδα. Τέσσερις ασθενείς βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας. Το 1889, ο A.C.White, ένας Αμερικανός δερμα-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΩΝ ΥΠΟ ΤΟ ΜΗΔΕΝ ΣΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ

Κρυοβιολογία
Κρυογενική
Κρυοθεραπεία
Κρυοχειρουργική

Επίδραση θερμοκρασιών υπό το μηδέν σε έναν ζωντανό οργανισμό
Ανάπτυξη θερμοκρασιών ψύξης μέσα σε έναν ζώντα ιστό ή κύτταρο
Θεραπευτική χρήση της ψύξης με την ευρεία έννοια
Καλά στοχευμένη και ελεγχόμενη καταστροφή πάσχοντος ιστού με την εφαρμογή ψύξης



Εικόνα 1. Κρυοχειρουργική μέσα στη βλάβη: υγρό άζωτο διαπερνά τον αυλό της βελόνας και εξέρχεται στην ατμόσφαιρα από το άκρο της. Ένας κύλινδρος πάγου σχηματίζεται γύρω από το ενσφηνωμένο κομμάτι της βελόνας μέσα στον ιστό. Η βελόνα συνδέεται σε μια μικρή συσκευή υγρού αζώτου Dewar μέσω ενός ελαστικού, επιμήκους μεταλλικού στελέχους cryoprobe.

τολόγος από τη Νέα Υόρκη, χρησιμοποίησε για πρώτη φορά υγροποιημένο αέρα για να θεραπεύσει διάφορες δερματικές παθήσεις, όπως τις κοινές μυρμηκίες, τις συγγενείς δυσπλασίες του δέρματος, προκαρκινικές αλλοιώσεις και όγκους. Το 1905, ο M. Juliusberg, ένας δερματολόγος από το Βερολίνο, εισήγαγε τον όρο «Κρυοθεραπεία» για τη θεραπεία δερματικών βλαβών, με χρήση ψύξης. Εφάρμοσε το πρώτο κρύο-σπρέι, ένα μικρό μπαλόνι γεμάτο με διοξείδιο του άνθρακα, που απελευθερωνόταν με ψεκασμούς. Η μοντέρνα κρυοχειρουργική γεννήθηκε τη δεκαετία του 1960, αφότου έγινε διαθέσιμο το υγρό άζωτο και αναπτύχθηκαν οι συσκευές κλειστού κυκλώματος, που λειτουργούν με υγρό άζωτο, φρέον και πρωτοξείδιο του αζώτου, από τους Αμερικανούς νευροχειρουργούς I.S. Cooper και A.S. Lee και τους Ιταλούς συναδέλφους τους V.A Fasano, G. Broggi, T. De Nunno και P. Baggione. Σήμερα, αμέτρητες υπερσύγχρονες συσκευές έχουν κατασκευαστεί και διατίθενται στο εμπόριο, όχι μόνο για να φυλάσσουν και να μεταφέρουν κρυογόνα, αλλά και για να ελέγχουν τη θερμοκρασία μέσα και κάτω

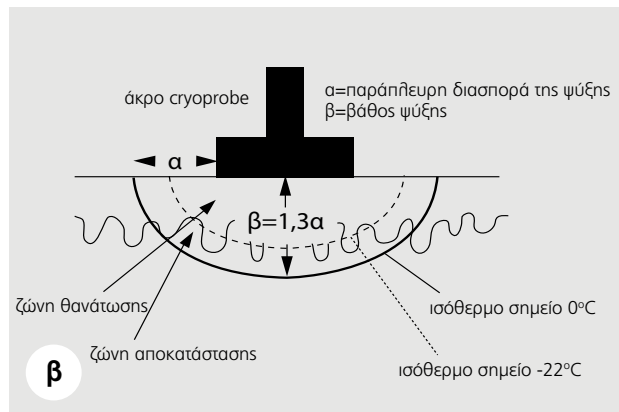
από τις δερματικές βλάβες, επιτρέποντας επομένως μια ελεγχόμενη και αξιόπιστη μέθοδο κρυοχειρουργικής του πάσχοντος δέρματος.

ΚΡΥΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Οι βιολογικές αλλαγές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια και μετά την κρυοχειρουργική, έχουν μελετηθεί in vitro και in vivo και προκαλούνται με την ελάττωση της θερμοκρασίας του ιστού μέχρι ψύξης³⁻⁶. Η καταστροφή του ιστού επέρχεται από την ψύξη των κυττάρων και την αγγειακή στάση που αναπτύσσεται στον ιστό μετά την απόψυξη. Η αντίδραση στο κρύο χαρακτηρίζεται επομένως από τη φυσική και την αγγειακή φάση. Μια τρίτη φάση από την κρυοαντίδραση, η ανοσοβιολογική φάση, δεν είναι καλά μελετημένη στο δέρμα. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της ψύξης στον ιστό και οι άριστες παράμετροι για τη θεραπεία δερματικών παθήσεων έχουν αναφερθεί πρόσφατα¹ (πίνακας 2).

Η Φυσική Φάση της Κρυοαντίδρασης

Ψύξη ιστού: Ομογενής και Ετερογενής Πυρήνωση. Ταχεία έως υπερταχεία ψύξη (100-260°C/min) οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο^{4,7}. Ο ενδοκυττάριος σχηματισμός κρυστάλλων ύδατος καταστρέφει τα κυτταρικά οργανίδια, όπως τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, προκαλώντας μια μη αναστρέψιμη καταστροφή, γνωστή ως «ομογενής πυρήνωση». Το μέγεθος των κρυστάλλων είναι σημαντικό, καθώς όσο μεγαλύτεροι είναι οι κρύσταλλοι τόσο μεγαλύτερη βλάβη προκαλούν. Μεγάλες ταχύτητες ψύξης απαιτούνται στη θεραπεία κακοηθών του δέρματος, όπου η κρυοχειρουργική οφείλει να είναι φονική για τα κακοήθη κύτταρα. Στη θεραπεία καλοήθων όγκων του δέρματος, μέτριες ταχύτητες ψύξης (έως 100°C/min) οδηγούν στη διαφορετική ψύξη της δομής του ιστού, με συνέπεια



Εικόνα 2. α) Τεχνική αμέσου επαφής: όταν η κρυοχειρουργική συσκευή ενεργοποιείται και ο probe τοποθετείται σε σταθερή επαφή με τον ιστό, μπορεί να σχηματιστεί μια περιοχή παγωμένου ιστού ή «μπάλα πάγου», που εκτείνεται ακτινοειδώς από το άκρο του probe (βελήακι). **β)** Παγόμπαλα που δημιουργείται από το άκρο του cryoprobe.

εξωκυτταρικό σχηματισμό κρυστάλλων, υπερτονική βλάβη και καταστροφή ευασθητοποίησης. Αυτά τα φαινόμενα, που προκαλούν επίσης μια μη αναστρέψιμη κυτταρική καταστροφή, είναι γνωστά ως ετερογενής πυρήνωση. Η εξωκυτταρική κρυσταλλοποίηση από μόνη της δεν είναι ικανή να σκοτώσει τα κύτταρα, καθώς σπάνια προκαλεί ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών, παρά τις αλληλαγές του όγκου στον εξωκυττάριο και στον ενδοκυττάριο χώρο. Όταν σχηματιστεί εξωκυττάριος κρύσταλλος, προκύπτουν αλληλαγές της ωσμωτικής ισορροπίας ανάμεσα στα κύτταρα και το εξωκυττάριο υγρό, που οδηγούν σε έξοδο ηλεκτρολυτών από τα κύτταρα και σε επακόλουθη μείωση του κυτταρικού όγκου. Σε μία συγκεκριμένη συγκέντρωση των βασικών ενδοκυττάριων μορίων, οι ηλεκτρολύτες εγκαταλείπουν επίσης το κύτταρο, προκαλώντας ανεπανόρθωτη κυτταρική βλάβη (υπέρτονο βλάβη). Ωστόσο, σοβαρή κυτταρική βλάβη μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και όταν οι απαραίτητες υπέρτονες συνθήκες δεν έχουν επιτευχθεί. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η φωσφολιπιδική διάρρηξη των κυτταρικών μεμβρανών, μετά από κρυοχειρουργική, μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο.

Μικρές ταχύτητες ψύξης προκαλούν μόνο σχηματισμό εξωκυττάριων κρυστάλλων και μαζί με την προσθήκη κρυοπροστατευτικών μέσων, όπως το διμεθυλικό σουλφοξείδιο, που αποτρέπουν την υπέρτονο καταστροφή, χρησιμοποιούνται για την κρυοσυντήρηση κυττάρων και ιστών.

Απόψυξη ιστών. Η αργή απόψυξη ($10^{\circ}\text{C}/\text{min}$) προκαλεί αλληλαγές στον όγκο του εξωκυττάριου και ενδοκυττάριου χώρου, οδηγώντας σε μια αύξηση της

ενδοκυττάριας ποσότητας νερού. Η ταχεία ηλεκτρολυτική μετακίνηση έχει ενοχοποιηθεί ως η αιτία βλάβης σε κυτταρικές πρωτεΐνες και ενζυμικά συστήματα. Αντίστροφες ωσμωτικές διαβαθμίσεις κατά τη διάρκεια απόψυξης, μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταρική βλάβη. Επιπροσθέτως, η ενδοκυττάρια επανακρυσταλλοποίηση του νερού είναι επίσης υπεύθυνη για την ιστική καταστροφή. Αυτή η τελευταία διαδικασία είναι όσο σημαντική είναι και η αρχική ψύξη για την πρόκληση κυτταρικού θανάτου. Επαρκής ψύξη έχει επιτευχθεί όταν ο χρόνος απόψυξης είναι 1,5 φορές μεγαλύτερος του χρόνου ψύξης ή και ακόμα μεγαλύτερος.

Θερμοκρασία ιστών. Η ψύξη επιτυγχάνεται σε έναν ιστό στους $-0,6^{\circ}\text{C}$, αλλά αυτή δεν είναι η θανατηφόρα θερμοκρασία. Οι διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί παρουσιάζουν μια ιδιαίτερη ικανότητα να αντέχουν στο κρύο⁸⁻¹⁰. Τα μελανοκύτταρα είναι τα πιο ευαίσθητα κύτταρα του δέρματος στις χαμηλές θερμοκρασίες, καθώς πεθαίνουν στους -4 έως -7°C . Τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων και των τριχοθυλακίων είναι επίσης κάπως ευαίσθητα στο κρύο, με θερμοκρασίες κάτω των -20°C να είναι θανατηφόρες για αυτά. Τα κερατινοκύτταρα πεθαίνουν στους -20 με -30°C , ενώ οι ινοβλάστες είναι μάλλον ανθεκτικοί στο κρύο, αφού πεθαίνουν στους -30 με -35°C . Είναι επομένως δύσκολο να επιτευχθεί ένας άριστος βαθμός ψύξης, που θα είναι ικανός να σκοτώσει όλα τα κύτταρα του δέρματος κατά τη διάρκεια κρυοχειρουργικής θεραπείας. Θεωρητικά, ο σχηματισμός κρυστάλλων σε ιστό και επομένως η ψύξη ιστού, αρχίζει από θερμοκρασίες χαμηλότερες από $-21,8^{\circ}\text{C}$, που είναι η ευτηκτική θερμοκρασία ενός διαλύματος χλωριούχου νατρίου⁴. Τα ταχέως διαιρού-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΨΥΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ (ΑΠΟ ΖΟΥΒΟΥΛΙΣ¹): ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ

	Καλοήθεις βλάβες	Κακοήθεις βλάβες
Ταχύτητα ψύξης ιστού	Μέτρια ή μεγάλη ταχύτητα (≤ 100 ή $> 100^\circ\text{C}/\text{min}$)	Μεγάλη ταχύτητα ($> 100^\circ\text{C}/\text{min}$)
Ταχύτητα απόψυξης	Μικρή ταχύτητα ($10^\circ\text{C}/\text{min}$ ή αυθόρμητη αναθέρμανση)	Μικρή ταχύτητα ($10^\circ\text{C}/\text{min}$ ή αυθόρμητη αναθέρμανση)
Ενδο/Εξωκυτταρικά φαινόμενα	Ετερογενής και/ή ομογενής πυρήνωση	Ομογενής πυρήνωση
Θερμοκρασία άκρου του probe	-86 ή -196°C	-196°C
Θερμοκρασία ιστού	-20 με -25°C	-50°C ή χαμηλότερη
Διάρκεια Ψύξης	30 s	30-60 s
Επανάληψη κύκλων ψύξης-απόψυξης	Όχι	Ναι (δύο φορές)
Αγγειακή αντίδραση	Ναι	Ναι
Ανοσολογική αντίδραση	Πιθανή	Πιθανή

μενα κύτταρα, στα οποία η περιεκτικότητα νερού είναι ευθέως ανάλογη του μιτωτικού δείκτη, είναι επομένως περισσότερο πιθανό να καταστραφούν. Μια θερμοκρασία της άκρης του probe χαμηλότερη από -180°C και μια χαμηλή ιστική θερμοκρασία τουλάχιστον στους -50 με -60°C , έχει αποδειχθεί ουσιαστική για τη θανάτωση όλων των κυττάρων στόχων¹⁰⁻¹². Αυτές οι προδιαγραφές απαιτούνται στην κρυοχειρουργική των κακοήθων όγκων του δέρματος, ενώ οι σωστές προδιαγραφές για την κρυοχειρουργική καλοήθων όγκων είναι η επίτευξη ιστικής θερμοκρασίας από -20 έως -25°C .

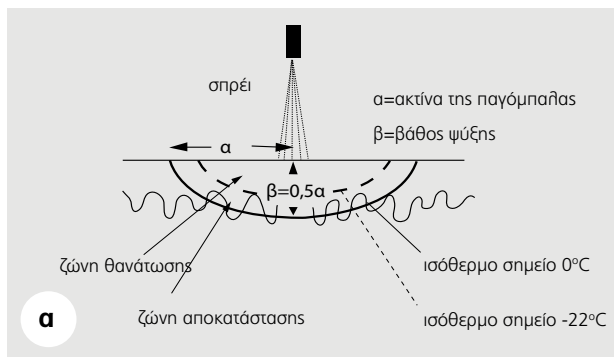
Διάρκεια της ψύξης. Τα ποσοστά κυτταρικού θανάτου έχει δειχθεί *in vitro* να αυξάνουν όχι μόνο με χαμηλότερες θερμοκρασίες, αλλά και με μεγαλύτερη διάρκεια ψύξης³. Το αποτέλεσμα της ψύξης στη βιωσιμότητα του κυττάρου φθάνει ένα μέγιστο περίπου στα 100 sec, ακολουθούμενο με την πάροδο του χρόνου από μια σταθεροποίηση του ποσοστού των κυττάρων που θανατώνονται.

Επανάληψη των κύκλων Ψύξης-Απόψυξης. Η σημασία της διενέργειας περισσότερων του ενός κύκλων Ψύξης-Απόψυξης στην πρόκληση αυξημένου βαθμού κυτταρικού θανάτου, έχει καταδειχθεί από πολλές *in vitro* μελέτες και μελέτες σε ζώα^{3,13}. Μελέτες ηλεκτρονικού μικροσκοπίου σε φυσιολογικό δέρμα έδειξαν βλάβη σε όλες τις κυτταρικές δομές μετά από έναν δεύτερο

κύκλο ψύξης-απόψυξης¹⁴. Επαναλαμβανόμενοι κύκλοι ψύξης-απόψυξης είναι απαραίτητοι για τη θεραπεία δερματικών όγκων^{14,15}, αλλά δεν απαιτούνται για τη θεραπεία καλοήθων δερματικών βλαβών^{16,17}.

Αγγειακή Φάση της Κρυοαντίδρασης

Η βλάβη που προκαλείται από την εφαρμογή ψύξης (Κρυογενική), οδηγεί σε αγγειακή στάση και ιστική ανοξαιμία, με επακόλουθο την ισχαιμική νέκρωση^{7,18}. Η μικροσκοπική εξέταση τραυματισμένου με ψύξη ιστού ζώων έδειξε ότι το οίδημα, η εστιακή τριχοειδική βλάβη, η αιμορραγία και οι μεμονωμένοι μικροθρόμβοι αρχίζουν να εμφανίζονται μετά τις 2 ώρες και ότι μέχρι τις 5-8 ώρες επέρχεται εστιακή ή τμηματική νέκρωση αιμοφόρων αγγείων. Γάγγραινα εμφανίζεται κλινικά μεταξύ 1 έως 7 ημερών, αλλά μόνο όταν η βλάβη από την ψύξη είναι σοβαρή. Ακόμα και μετά από ήπιες βλάβες, η αρχική επιδείνωση της αιματικής κυκλοφορίας είναι μη αναστρέψιμη, καθιστώντας έτσι την καθυστερημένη προοδευτική θρόμβωση ως έναν από τους κύριους παράγοντες πρόκλησης ιστικής απώλειας^{19,20}. Η θρόμβωση στο 65% των τριχοειδών και στο 35-40% των αρτηριολίων και των φλεβιδίων, ήδη αναπτύσσεται σε θερμοκρασίες από 11 έως 3°C , ενώ θρόμβωση όλων των αγγείων είναι ανιχνεύσιμη σε θερμοκρασίες από -15 έως -20°C ¹⁸.



Εικόνα 3. α) Μπάλα πάγου που προκαλείται από ψεκασμό κρυογόνου. **β)** Η τεχνική του περιορισμένου ψεκασμού: το σπρέι υγρού αζώτου κατευθύνεται σε ένα πλαστικό καλούπι που φέρει οπή μεγέθους όσο και το μέγεθος της βλάβης που θα θεραπευθεί.

Σε μια προσπάθεια να εξηγήσουν το εξίδρωμα που προκύπτει μετά από κρυοχειρουργική, μελέτες δομών των ενδοθηλιακών κυττάρων στο μικροσκόπιο έδειξαν ότι η κυτταρική βλάβη την πρώτη ώρα μετά την ψύξη και την απόψυξη περιλαμβάνει ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών, λήπτυνση και αργότερα συμπίκνωση της θεμέλιας ουσίας και οίδημα του αδρού ενδοθηλιαστικού δικτύου και των μιτοχονδρίων²¹.

Ανοσολογική Φάση της Κρυοαντίδρασης

Μια ανοσολογική αντίδραση μετά την κρυοχειρουργική θεραπεία¹⁷, προτάθηκε αρχικά στο τέλος της δεκαετίας του '60 με αρχές της δεκαετίας του '70, όταν κυκλοφορούντα αντισώματα παρατηρήθηκαν μετά από ψύξη να κατευθύνονται ενάντια σε προστατικό ή επινεφριδιακό ιστό, τόσο σε κουνέλια όσο και σε ανθρώπους. Κλινικά έχει παρατηρηθεί υποτροπή νεοπλασματικών μαζών πέρα από την περιοχή που θεραπεύεται με κρυοχειρουργική ή ακόμα και σε απομακρυσμένες μεταστάσεις. Ωστόσο, η ενεργοποίηση αντισωμάτων φαίνεται να είναι μη ειδική, αφού κατευθύνεται ενάντια και σε άλλα ιστικά αντιγόνα και όχι μόνο σε νεοπλασματικά αντιγόνα. Πρόσφατα, επιβεβαιώθηκε ότι υπάρχει ανοσολογική απάντηση στην κρυοθεραπεία. Η δραστηριότητα των κυττάρων-φυσικών φονέων, βρέθηκε να βελτιώνεται μετά από κρυοχειρουργική θεραπεία τόσο σε φυσιολογικό ήπαρ, όσο και σε όγκους ήπατος, σε ζώα και σε ανθρώπους. Από την άλλη μεριά, από την κρυοχειρουργική προκλήθηκαν μεταβολές σε μεμβρανικές πρωτεΐνες κυττάρων ινοσάρκωματος ποντικών, καθώς και ανοσολογική απάντηση μετά τη θεραπεία ηπατικού όγκου αρουραίων. Αυτές είναι μόνο μερικές

μελέτες για την ανοσολογική απάντηση του δέρματος στην κρυοχειρουργική. Η δραστηριότητα των κυττάρων Langerhans, βρέθηκε ότι βελτιώνεται σε δέρμα ποντικού μετά τη θεραπεία²². Στην κρυοχειρουργική ανθρώπινου κηλοειδούς, η έκφραση της τενασκίνης, που περιοριζόταν αρχικά στο νεκρό ιστό, έγινε διάχυτη σε όλη τη θεραπευόμενη δερματική περιοχή και στη συνέχεια ελαττώθηκε, ενώ η έκφραση IFN-γ περιορίστηκε μετά την κρυοθεραπεία²³.

ΚΡΥΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Απλά Κρυοχειρουργικά Κομμάτια: Ο βαμβakoφόρος στυλεός και ο στυλεός με μεταλλικό άκρο (κρυόδιο)

Η απλούστερη μέθοδος κρυοχειρουργικής, ακόμα σε χρήση, είναι η μέθοδος του βαμβakoφόρου στυλεού, κατά την οποία εμβαπτίζονται μικρά ή μεγάλα τεμάχια βάμβakος σε υγρό άζωτο¹⁷. Και τα δύο δεν έχουν τη δυνατότητα ενεργού ψύξης και επομένως παρέχουν μόνο αργή ψύξη. Τα μεγάλα τεμάχια βάμβakος δημιουργούν μεγάλες κατεψυγμένες περιοχές, που μπορεί να ξεπερνούν τα όρια της περιοχής-στόχου που πρέπει να θεραπευθεί, ενώ τα μικρά τεμάχια έχουν περιορισμένο απόθεμα υγρού αζώτου. Μια βελτιωμένη εκδοχή του κλασικού βαμβakoφόρου στυλεού είναι ο στυλεός με μεταλλικό άκρο (κρυόδιο)²⁴. Αποτελεί ένα τυπικό μεγάλο βαμβakoφόρο στυλεό με μια μεταλλική μήλη στο άκρο του («ουρά») που δεν ξεπερνά τα 5mm. Ένα μεγάλο ποσό υγρού αζώτου απορροφάται από το κομμάτι του βάμβakος και απελευθερώνεται αργά από το άκρο του στυλεού, προκαλώντας ένα ακριβές

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΥΨΗΛΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΥΓΡΟΥ ΑΖΩΤΟΥ

Συσκευές υψηλής πίεσης (οξείδιο του αζώτου)	Συσκευές υγρού αζώτου
<p><i>Πλεονεκτήματα</i></p> <p>Σχετικά φθηνές και ισχυρές</p> <p>Το λειτουργόν υγρό παρέχεται σε θερμοκρασία δωματίου, δεν απαιτείται μεγάλη θερμομόνωση γραμμών παροχής</p> <p>Λειτουργούν αποτελεσματικά χωρίς να προψύχονται, αφού η διαστολή ψύξεως συμβαίνει μέσα στο άκρο του probe</p>	<p>Ψύξη με μεγάλη ταχύτητα</p> <p>Πολύ χαμηλή θερμοκρασία στο άκρο του cryoprobe</p> <p>Διαθέσιμες για την τεχνική αμέσου επαφής, αλλήλα και ψεκασμού</p>
<p><i>Μειονεκτήματα</i></p> <p>Ψύξη μόνο με μέτρια ταχύτητα</p>	<p>Πιο ακριβές λόγω της γρήγορης εξάτμισης του υγρού αζώτου και της ανάγκης για ύπαρξη φιαλιδίου αποθήκευσης Dewar</p>
<p>Μέτρια χαμηλή θερμοκρασία στο άκρο του cryoprobe</p>	<p>Απαιτείται θερμομόνωση γραμμών παροχής</p>
<p>Διαθέσιμες μόνο για εφαρμογή της τεχνικής εξ επαφής</p>	<p>Η διαστολή ψύξης συμβαίνει μέσα σε ολόκληρη τη συσκευή</p>

ψυκτικό αποτέλεσμα. Η μέθοδος είναι επαρκής για τη θεραπεία μόνο επιθηλιακών καλοήθων όγκων, ειδικά των μυρμηκικών (common warts). Για την αποφυγή διασταυρούμενης μόλυνσης, ένας χρησιμοποιημένος στύλης δεν πρέπει να διαβρέχεται ξανά σε υγρό άζωτο, ενώ μια αποστειρωμένη μεταλλική συσκευή, που κρατά ένα μικρό ποσό υγρού αζώτου επαρκές για τη θεραπεία ενός ασθενή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί²⁵.

Το Σύγχρονο Κρυοχειρουργικό Εργαλείο

Σήμερα, υπάρχουν πολλά διαθέσιμα στο εμπόριο, καλά λειτουργούντα κρυοχειρουργικά εργαλεία με ποικίλο σχεδιασμό, λειτουργία και λειτουργικά χαρακτηριστικά^{26,27}. Επαρκής ψύξη για την κρυοχειρουργική μπορεί να παραχθεί από άμεση ή έμμεση εφαρμογή στερεού ή υγρού κρυογόνου, αποθηκευμένου σε χαμηλές θερμοκρασίες, ελαττώνοντας την πίεση του αερίου (φαινόμενο Joule-Thompson), ηλεκτρομηχανικά ή απλά με κατάψυξη. Οι συσκευές χαρακτηρίζονται κυρίως από το εφαρμοζόμενο κρυογόνο και τον τρόπο εφαρμογής του κρυογόνου στο δέρμα¹. Ένα κρυοχειρουργικό εργαλείο αποτελείται από πέντε κύρια εξαρτήματα: μία συσκευή υγρού αζώτου

Dewar/κύλινδρου αερίου, το κρυογόνο, ένα μετρητή πίεσης, ένα κρυοπιστόλι με σωλήνωμα και διάφορα άκρα κρυομήλης ή ψεκασμού.

Συσκευή Υγρού Αζώτου Dewar/Κυλίνδρου Αερίου. Το υγρό Dewar και οι κύλινδροι αερίου διατίθενται σε ποικίλο μέγεθος. Η αποτελεσματικότητα της κρυοχειρουργικής με τη χρήση υγρού αζώτου εξαρτάται από τη διατήρηση επαρκούς πίεσεως αερίου μέσα στον κύλινδρο. Η εσωτερική πίεση του αερίου ελαττώνεται κατά τη διάρκεια της ψύξης και πρέπει να αναπαραχθεί στη θερμοκρασία δωματίου που επικρατεί στα μεσοδιαστήματα των ψύξεων. Σε αντίθεση, στις περισσότερες συσκευές που χρησιμοποιούν υγρό άζωτο δεν αναπτύσσεται πίεση μέχρι να ενεργοποιηθεί η συσκευή. Έχουν ενσωματωμένες βαλβίδες για τη μείωση ή τον έλεγχο της πίεσης για οικονομία και ασφάλεια. Οι βαλβίδες δουλεύουν συνεχώς ανεξάρτητα από τα διάφορα επίπεδα πίεσης στον κύλινδρο.

Το Κρυογόνο. Το κρυογόνο που χρησιμοποιείται περισσότερο στις μέρες μας είναι το υγρό άζωτο που μπορεί να παράγει χαμηλές θερμοκρασίες για τον ιστο-στόχο εξαιτίας του σημείου ζέσεώς του στους $-195,8^{\circ}\text{C}$. Θεωρείται ότι είναι το κρυογόνο εκλογής για τη δερματική κρυοχειρουργική και το μόνο κρυο-

γόνο που υποστηρίζεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία κακοήθων δερματικών βλαβών. Το οξείδιο του αζώτου, ένα μη εύφλεκτο αέριο με σημείο ζέσεως τους $-89,5^{\circ}\text{C}$, είναι ένα επαρκές κρυογόνο για τη θεραπεία καλοήθων δερματικών βλαβών.

Ο Μετρητής πίεσης αερίου. Ορισμένες κρυοχειρουργικές συσκευές φέρουν έναν μετρητή πίεσης αερίου τοποθετημένο ανάμεσα στον κύλινδρο και το κρυοπιστόλι. Αυτός ο μετρητής δείχνει την πίεση μέσα στον κύλινδρο και εμφανίζει τρεις ζώνες πίεσης. Η ζώνη υψηλής πίεσης του μετρητή αντανακλά υπερβολική πίεση του κυλίνδρου (κίνδυνος ασφάλειας) και η ζώνη χαμηλής πίεσης έχει ως αποτέλεσμα αναποτελεσματική και πιθανώς ανεπαρκή ψύξη. Η ενδιάμεση ζώνη φανερώνει επαρκή επίπεδα ψύξης.

Το Κρυοπιστόλι. Το κρυοπιστόλι αποτελείται από μια χειρολαβή, τη σκανδάλη, το στέλεχος του πιστολιού και το στέλεχος της μήλης. Σε μερικές συσκευές, ο διακόπτης on/off για τη βαλβίδα του αερίου βρίσκεται στο πιστόλι, σε άλλες υπάρχει ως ένα πεντάλι. Στην πλειοψηφία των συσκευών, με το πάτημα της σκανδάλης ενεργοποιείται ο μηχανισμός ψύξης, ενώ σε μερικές άλλες αποψύχεται το άκρο της μήλης. Σε κάποια εργαλεία, η σκανδάλη κλειδώνει σε μια καθορισμένη θέση, ώστε να μη χρειάζεται να πατιέται συνέχεια κατά τη διάρκεια της ψύξης.

Κρυομήλη (cryoprobe) και άκρα ψεκασμού. Τα άκρα από cryoprobes πρέπει να φτιάχνονται από ένα καλό μέταλλο αγωγής της θερμότητας, όπως το ασήμι, ο χρυσός ή ο χαλκός. Ανταθλακτικά άκρα είναι διαθέσιμα σε διάφορα σχήματα και μεγέθη, ώστε να επιτρέπουν τη μέγιστη επαφή του εργαλείου με τον ιστό και να αποφεύγεται η ψύξη υγιών περιοχών. Η πλειοψηφία κρυοχειρουργικών συσκευών φέρουν πυρόμετρα, που δείχνουν την ακριβή θερμοκρασία της μήλης. Για την εφαρμογή της τεχνικής ψεκασμού, χρησιμοποιούνται άκρα ψεκασμού με διάφορα μεγέθη οπών. Για εφαρμογή κρυοχειρουργικής μέσα στη βλάβη χρησιμοποιούνται μίας χρήσης βελόνες 20-gauge ή μεγαλύτερες αντί για μήλη (εικόνα1).

Ταξινόμηση κρυοχειρουργικών συσκευών ανάλογα με το κρυογόνο που χρησιμοποιείται

Συσκευές υγρού αζώτου. Οι συσκευές υγρού αζώτου είναι ανοιχτά συστήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για εφαρμογή θεραπείας τόσο με cryoprobes, αλλά και με ψεκασμούς. Αναπτύσσουν θερμοκρασία στο άκρο του cryoprobe από -170 έως -196°C και

επομένως μια μεγάλη ταχύτητα ψύξης πάνω από $100^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Φορτές απλές συσκευές με χωρητικότητα υγρού Dewar στα 250 ml έως 1 lt, όπως και μεγάλα εργαλεία με πολύπλοκο έλεγχο θερμοκρασίας είναι διαθέσιμα με χωρητικότητα έως και 10 lt. Οι περισσότερες συσκευές δεν αναπτύσσουν πίεση του αερίου ώσπου να ξεκινήσει η θεραπεία. Το υγρό άζωτο απαιτεί να υπάρχει ένα δοχείο αποθήκευσης.

Συσκευές οξειδίου του αζώτου. Οι συσκευές με οξείδιο του αζώτου είναι κλειστά συστήματα που λειτουργούν βάσει του φαινομένου Joule-Thompson. Πρακτικά χρησιμοποιούνται μόνο για εφαρμογή θεραπείας με cryoprobes. Αυτή η μέθοδος κατάψυξης προκύπτει από τη διαστολή του αερίου μέσω μιας μικρής οπής (αδιαβατικός κανόνας). Το συμπιεσμένο οξείδιο του αζώτου προωθείται στο στενό στέλεχος του κρυοπιστολιού (συσκευή υψηλής πίεσης). Όταν φθάνει στην κοιλότητα του άκρου του cryoprobe, το αέριο ξαφνικά διαστέλλεται, μειώνοντας τη θερμοκρασία της μύλης κάτω από το σημείο ψύξης. Η θερμοκρασία του cryoprobe με οξείδιο του αζώτου πέφτει στους -65 με -86°C και επομένως μια μέτρια ταχύτητα ψύξης αναπτύσσεται, που είναι μικρότερη από $100^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Οι συσκευές υψηλής πίεσης έχουν πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με αυτές του υγρού αζώτου (πίνακας 3).

Συσκευές που χρησιμοποιούν το θερμοηλεκτρικό εργαλείο Peltier. Οι συσκευές με δοχείο ψύξης Peltier είναι κλειστά συστήματα, που χρησιμοποιούνται μόνο για θεραπεία με cryoprobes. Αναπτύσσουν στο άκρο του cryoprobe θερμοκρασία από -32 έως -42°C μέσω ενός θερμοηλεκτρικού κυκλώματος και επομένως δε χρειάζονται κρυογόνο. Η αργή ψύξη που προσφέρουν κάνει αυτές τις συσκευές επαρκείς μόνο για τη θεραπεία επιφανειακών καλοήθων επιθηλιακών και μελαγχρωματικών κηλίδων (εφηλίδες από τον ήλιο)²⁸ και για την αισθητική δερματολογία.

Ταξινόμηση τεχνικών ανάλογα με την εφαρμογή κρυογόνου

Η μεθοδολογία της δερματικής κρυοχειρουργικής έχει γίνει σήμερα πιο πολύπλοκη και οι τεχνικές έχουν προτυποποιηθεί. Υπάρχουν τρεις διαφορετικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία δερματικών βλαβών.

Η Τεχνική εξ επαφής (κρυόδιο). Στη μέθοδο άμεσης επαφής χρησιμοποιούνται μεταλλικοί cryoprobes που λειτουργούν σύμφωνα με την αρχή της ανταθλαγής

θερμοκρασίας (εικόνα 2). Σε αυτούς τους cryoprobes κυκλοφορεί το αέριο κρυογόνο. Καθώς το άκρο της συσκευής αφαιρεί θερμότητα από τον ιστό, ο ιστός σταδιακά ψύχεται. Το μέγεθος, το υλικό, η σύσταση και η θερμοκρασία του άκρου του probe καθορίζουν την ικανότητά του για ψύξη των ιστών. Άλλοι παράγοντες, όπως η υγρασία των ιστών, ο βαθμός επαφής με τον ιστό, η διάρκεια της ψύξης και η πίεση που αναπτύσσεται στο probe, επηρεάζουν τη διάχυση θερμότητας. Όταν η κρυοχειρουργική συσκευή ενεργοποιείται και το probe τοποθετείται σε σταθερή επαφή με τον ιστό, μια περιοχή παγωμένου ιστού ή «παγόμπαλα» μπορεί να παρατηρηθεί να εκτείνεται ακτινοειδώς από το άκρο του cryoprobe. Η ενδιάμεση επιφάνεια μεταξύ της παγομπάλας και του μη παγωμένου ιστού αντιστοιχεί στο ισοθερμικό σημείο 0°C, που είναι η γραμμή που ξεχωρίζει παγωμένο από μη παγωμένο ιστό, αντιπροσωπεύοντας τους 0°C στη δεδομένη χρονική στιγμή. Όσο μεγαλύτερη η διάρκεια ψύξης, τόσο μακρύτερα εκτείνεται η παγομπάλα από το άκρο του probe³. Η πλάγια απόσταση μεταξύ του άκρου της μήλης και του 0°C ισοθερμικού σημείου αντιπροσωπεύει την παράπλευρη διασπορά της ψύξης. Το βάθος του 0°C ισοθερμικού σημείου από το άκρο της μήλης αντιστοιχεί στο βάθος της ψύξης. Παρόλο που είναι μεταβλητή, η παράπλευρη διασπορά της ψύξης προσεγγίζει το βάθος της ψύξης με μια αναλογία 1:1,3²⁹. Ο όγκος του ιστού που εντοπίζεται μεταξύ του ισόθερμου σημείου των -22°C και του άκρου της μήλης ονομάζεται ζώνη θανάτωσης. Τα κύτταρα μέσα σε αυτή τη ζώνη υφίστανται νέκρωση από ψύχος⁴. Αυτά που εντοπίζονται στη θερμότερη περιοχή μεταξύ του ισόθερμου σημείου -22°C και του ισόθερμου σημείου 0°C γενικά επιβιώνουν από την ψύξη. Αυτή η σημαντική περιοχή αντιπροσωπεύει τη ζώνη αποκατάστασης. Η μέθοδος της επαφής παρέχει ελεγχόμενα όσο και επαναλήψιμα αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα μπορούν να ρυθμιστούν πιέζοντας το κρυοπιστόλι στο δέρμα, προκαλώντας δηλαδή αγγειακή συστολή. Ένα μέγιστο βάθος ψύξης των 20mm μπορεί να επιτευχθεί³⁰.

Η Τεχνική ψεκασμού. Η τεχνική ψεκασμού χρησιμοποιεί ένα ανοιχτό σύστημα ψύξης με οπές ασφαλείας ψύξης (εικόνα 3). Εκπέμπει απευθείας ένα σωστό σπρέι κρυογόνου στην περιοχή-στόχο. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για ανομοιόμορφες βλάβες και βλάβες με ανώμαλη επιφάνεια. Για μεγάλες βλάβες που θα θεραπευθούν σε μια συνεδρία, ένα πρότυπο σαν πινέλο ή ένα ελικοειδές πρότυπο ψεκασμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί³¹. Το σπρέι εκπέμπεται από μια απόσταση 1-2 cm από το

σημείο-στόχο και σε γωνία 90° από αυτό. Το βάθος της ψύξης μπορεί να υπολογιστεί από την παράπλευρη διασπορά της ψύξης στην επιφάνεια και είναι περίπου το μισό της ακτίνας της επιφάνειας αυτής³². Διαλείποντες ψεκασμοί με υγρό άζωτο είναι πιο επιθυμητοί, καθώς εξασφαλίζουν μια πιο ομοιόμορφη θερμοκρασία της παγομπάλας και μεγαλύτερο βάθος, ενώ περιορίζουν και την παράπλευρη διασπορά. Το βάθος της ψύξης μπορεί να φθάσει μόνο τα 10 mm και επομένως δεν αποτελεί τη σωστή τεχνική για ογκώδεις βλάβες. Για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα, εκτελείται απόξεση του εξωφυτικού μέρους της βλάβης³⁰. Υπάρχουν δύο παραλλαγές της τεχνικής ψεκασμού, η τεχνική ανοιχτού ψεκασμού που έχει ήδη περιγραφεί και η τεχνική περιορισμένου ψεκασμού. Στην τελευταία, το σπρέι κατευθύνεται σε κώνους²⁷, εξατομικευμένα έτοιμα πλαστικά καλούπια ή άλλα υλικά που είναι ανοιχτά και στα δύο άκρα με το ένα άκρο να τοποθετείται στο δέρμα. Η τεχνική περιορισμένου ψεκασμού περιορίζει τη διασπορά του σπρέι μόνο πάνω στη βλάβη και έτσι αποφεύγεται η ευρεία ψύξη και του γύρω υγιούς ιστού. Ωστόσο, καθιστά αδύνατη την κλινική εκτίμηση του βάθους της ψύξης.

Κρυοχειρουργική μέσα στη βλάβη. Το μειονέκτημα της κρυοχειρουργικής δέρματος να ψύχει βαθύτερα από τα 20 mm οδήγησε τον Washahy³³ να αναπτύξει μια μέθοδο για την εφαρμογή κρυοχειρουργικής σε βαθύτερα στρώματα. Μία ή περισσότερες βελόνες εισάγονται στο δέρμα από ένα σημείο, διατρέχουν ως το βαθύτερο σημείο της βλάβης και εμφανίζονται στην επιφάνεια στο αντίθετο σημείο του ορίου της βλάβης. Ένα ψεκαζόμενο κρυογόνο κινείται τότε μέσω της βελόνας, με τη σύνδεση του άκρου ψεκασμού της κρυοχειρουργικής συσκευής στο στόμιο της βελόνας. Το κρυογόνο διαπερνά τον αυλό και εξέρχεται στην ατμόσφαιρα από το άλλο άκρο της βελόνας. Ένας κώνος πάγου σχηματίζεται γύρω από το ενσφηνωμένο μέρος της βελόνας μέσα στον ιστό. Η απόσταση όπου εκτείνεται η ψύξη μπορεί να εκτιμηθεί κλινικά από το βαθμό της έκτασης των υπόλευκων παγόμπαλων, που σχηματίζονται γύρω από τα σημεία επαφής μεταξύ της επιφάνειας του δέρματος και των ορατών τμημάτων της βελόνας. Οι βελόνες μπορεί να είναι γωνιωμένες, καμπύλες ή σε σχήμα γάντζου. Συνοδική των βλαβών μπορεί να επιτευχθεί τραβώντας τα ορατά κομμάτια της βελόνας. Τροποποιώντας την τεχνική Washahy έχουμε αναπτύξει ένα εργαλείο, που αποτελείται από μια μικρή συσκευή με υγρό άζωτο Dewar, με ενσωμάτωση μιας βελόνας 20 gauge για τον ψεκασμό υγρού αζώτου,

που συνδέεται στη συσκευή με ένα ελαστικό, μακρύ μεταλλικό στέλεχος cryoprobe (εικόνα 1). Το στέλεχος του cryoprobe είναι κλειδωμένο στη βελόνα κατά Luer. Το σχήμα του στέλεχους του cryoprobe είναι μεταβλητό ώστε ο κύλινδρος Dewar να μπορεί να παραμείνει κατακόρυφος κατά τη διάρκεια της ψύξης. Το σχήμα της βελόνας μπορεί επίσης να αλλάξει ώστε να σχηματίζει ένα γάντζο. Τα κύρια πλεονεκτήματα της κρυοχειρουργικής μέσα στη βλάβη θα μπορούσαν να είναι η ψύξη ολόκληρης της βλάβης ανεξάρτητα από τον όγκο της και η ελάχιστη επιφάνεια καταστροφής, εν συγκρίσει με τις τεχνικές άμεσης επαφής και ψεκασμού, που μπορεί να μειωθεί ακόμα περισσότερο χρησιμοποιώντας θερμομονωτικές περιφερικά βελόνες.

Μέθοδοι ελέγχου της θερμοκρασίας του ιστού

Το βάθος του ιστού που θα ψυχθεί θα έπρεπε να ελέγχεται με ακρίβεια στην κρυοχειρουργική των κακοήθων δερματικών όγκων²⁷. Στη θεραπεία των καλοηθειών του δέρματος ο έλεγχος του βάθους είναι προαιρετικός. Η πρόοδος της ψύξης μπορεί να προσδιοριστεί από τη διάρκεια της ψύξης, την απόψυξη της βλάβης και τη μέτρηση της παράπλευρης διασποράς της ψύξης (τεχνική εξ επαφής) ή την ακτίνα της παγόμπαλας. Για τη συμπλήρωση της κλινικής εκτίμησης, η θερμοκρασία του ιστού μπορεί να μετράται με μία συσκευή πυρομέτρου-μετρητή θερμοηλεκτρικής τάσης, χρησιμοποιώντας αυτούς τους μετρητές ενσωματωμένους σε βελόνες 25 με 30 gauge. Οι μετρητές αυτοί εισάγονται στο δέρμα, ώστε η άκρη να βρίσκεται από κάτω ή περιφερικά της βλάβης. Άλλες μέθοδοι ελέγχου είναι η μέτρηση της ηλεκτρικής εμπέδησης σε κατεψυγμένο ιστό και οι υπέρηχοι^{34,35}. Περαιτέρω βελτιώσεις θα μπορούσε να εξασφαλίσει μια συσκευή που θα συνδυάζει ένα cryoprobe οξειδίου του αζώτου και ένα μικροδιαβιβαστή υπερήχων (20 MHz) στο κέντρο της μήλης, επιτρέποντας έτσι τον υπερηχογραφικό έλεγχο του ιστού καθόλη τη διάρκεια της ψύξης³⁶.

SUMMARY

The current article constitutes a description of the methods and principles of cryosurgery, a modern technology for a well-aimed and controlled destruction of diseased tissue by application of cold. Cryosurgery has been shown to be very effective and efficient in various skin diseases, as by the use of sophisticated techniques and cryosurgical devices,

it provides high cure rates and good cosmetic results with a few contra-indications and low incidence of complications.

Key words: cryosurgery, cryotherapy, cryobiology, history, equipment, techniques, skin diseases.

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ:

Christos C. Zouboulis
Departments of Dermatology and Immunology,
Dessau Medical Center, Germany.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zouboulis ChC. Cryosurgery in Dermatology. Eur J Dermatol 1998; 8:466–474.
2. Thulliez M, Geerts M, Zouboulis ChC. History of cryosurgery. Dermatol Monatsschr 1993; 179:234–236.
3. Farrant J, Walter CA. The cryobiological basis of cryosurgery. J Dermatol Surg Oncol 1977; 3:403–407.
4. Orpwood RD. Biophysical and engineering aspects of cryosurgery. Phys Med Biol 1981; 26:555–575.
5. Mazur P. Freezing of living cells. Mechanisms and implications. Am J Physiol 1984; 247:125–142.
6. Dawber R. Cold kills! Clin Exp Dermatol 1988; 13:137–150.
7. Shepherd J, Dawber RPR. The historical and scientific basis of cryosurgery. Clin Exp Dermatol 1982; 7:321–328.
8. Gage A, Meenaghan M, Natiella J, Greene G. Sensitivity of pigmented mucosa and skin to freezing injury. Cryobiology 1979; 16:348–361.
9. Shepherd JP. The Effects of Low Temperature on Dermal Connective Tissue Components; dissertation, University of Oxford, 1979.
10. Gage AA, Caruana JA Jr, Montes M. Critical temperature for skin necrosis in experimental cryosurgery. Cryobiology 1982; 19:273–282.
11. Torre D. Depth dose in cryosurgery. J Dermatol Surg Oncol 1983; 9:219–225.
12. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy: An update. Dermatol Surg 1997; 23:1081–1087.
13. Wulff A, Zouboulis ChC, Blume-Peytavi U, Sommer Ch, Schuppan D, Orfanos CE. Cryotherapy modifies proliferation and collagen synthesis of keloidal fibroblasts. Arch Dermatol Res 1996; 288:303.

14. Breitbart EW, Schaeg G. Electron microscopic investigation of the cryolesion; in Breitbart EW, Dachow-Siwiec E (eds): *Clinics in Dermatology: Advances in Cryosurgery*. New York, Elsevier, 1990; p. 30–38.
15. Gage AA. Experimental cryogenic injury of the palate: Observations pertinent to cryosurgical destruction of tumors. *Cryobiology* 1978; 15:415–425.
16. Blume U, Zouboulis ChC, Pineda-Fernandez MS. New indications in cryosurgery. *Dermatol Monatschr* 1993; 179:265–269.
17. Zouboulis ChC, Orfanos CE. Cryosurgical treatment; in Harahap M (ed): *Surgical Techniques for Cutaneous Scar Revision*. New York, Dekker, 1999, in press.
18. Zacarian SA. Cryogenics. The cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis; in Zacarian SA (ed): *Cryosurgery of Skin Cancer and Cutaneous Disorders*, St Louis, Mosby, 1985; p. 1–30.
19. Kulka JP. Cold injury of the skin. The pathogenic rate of microcirculatory impairment. *Arch Environ Health* 1965; 11:484–497.
20. Sebastian G, Scholz A. Histopathology of the cryolesion. *Dermatol Monatschr* 1993; 179:237–241.
21. Rabb JM, Renaud ML, Bradt PA, Witt CW. Effect of freezing and thawing on microcirculation and capillary endothelium of the hamster cheek pouch. *Cryobiology* 1974; 11:508–518.
22. Horio T, Miyauchi H, Kim YK, Asada Y. The effect of cryo-treatment on epidermal Langerhans cells and immune function in mice. *Arch Dermatol Res* 1994; 286:69–71.
23. Zouboulis ChC, Zouridaki E, Wulff A. The treatment of keloids, hypertrophic and atrophic scars. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7(suppl 2):22.
24. Simon CA. A simple and accurate cryosurgical tool for the treatment of benign skin lesions: The 'hard tail' dip-stick. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12:680–682.
25. Dolezal JF. A device to prevent cross-contamination when directly applying liquid nitrogen. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:827–828.
26. Ferris DG, Ho JJ. Cryosurgical equipment: A critical review. *J Fam Pract* 1992; 35:185–193.
27. Torre D. Instrumentation and monitoring devices in cryosurgery; in Zacarian SA (ed): *Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders*. St. Louis, Mosby, 1985; p. 31–40.
28. Almond-Roesler B, Zouloulis ChC. MildeKryochirurgie zur Behandlung aktinischer Lentigines. *Allergologie* 1998; 21:420–421.
29. Torre D. Understanding the relationship between lateral spread of freeze and depth of freeze. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5:1–3.
30. Gage AA. Deep cryosurgery; in Epstein E, Epstein E (eds): *Skin Surgery*. Springfield, Thomas, 1982; p. 857–877.
31. Lubritz RR. Cryosurgical spray patterns. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4:138–139.
32. Elton RF. Epilogue; in Zacarian SA (ed): *Cryosurgery for Skin Cancer and Cutaneous Disorders*. St Louis, Mosby, 1985; p. 313–322.
33. Weshahy AH. Intralesional cryosurgery. A new technique using cryoneedles. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19:123–126.
34. Kimmig W, Hicks R, Breitbart EW. Ultrasound in cryosurgery; in Breitbart EW, Dachow-Siwiec E (eds): *Clinics in Dermatology: Advances in Cryosurgery*, New York, Elsevier, 1990; p. 65–68.
35. Hoffmann K, Dirschka Th, Stücker M, Rippert G, Hoffmann A, el-Gammal S, Altmeyer P. Ultrasound and cryosurgery. *Dermatol Monatschr* 1993; 179:270–277.
36. Laugier P, Laplace E, Lefaix J-L, Berger G. In vivo results with a new device for ultrasonic monitoring of pig skin cryosurgery: The echographic cryoprobe. *J Invest Dermatol* 1998; 111:314–319.