



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 19 207 T2** 2009.02.12

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 490 005 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61F 7/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 19 207.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/08014**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 716 609.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2003/078596**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.03.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **25.09.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.02.2009**

(30) Unionspriorität:
365662 P 15.03.2002 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(73) Patentinhaber:
The General Hospital Corp., Boston, Mass., US

(72) Erfinder:
**ANDERSON, R. R., Boston, MA 02114-3130, US;
MANSTEIN, Dieter, Boston, MA 02114-3130, US**

(74) Vertreter:
**Maiwald Patentanwalts-gesellschaft mbH, 80335
München**

(54) Bezeichnung: **VORRICHTUNGEN FÜR DIE SELEKTIVE ZERSTÖRUNG VON FETTGEWEBE DURCH KONTROL-
LIERTE KÜHLUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Vorrichtungen zur Benutzung bei der selektiven Disruption von lipidreichen Zellen durch gesteuertes Kühlen. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner eine Vorrichtung zur Benutzung bei der Ausführung der Verfahren zur selektiven Disruption von lipidreichen Zellen durch gesteuertes Kühlen. Andere Aspekte der Erfindung werden in der folgenden Offenbarung (und innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung) beschrieben oder sind daraus ersichtlich.

ALLEMEINER STAND DER TECHNIK

[0002] Das subkutane Fettgewebe von Neugeborenen reagiert gewöhnlich empfindlich auf Kälte. Bei Neugeborenen umfasst der intrazelluläre Lipidgehalt der subkutanen Fettzellen oder "Adipozyten" erhöhte Anteile von hoch gesättigten Triglyzeriden. Sogar mäßig kalte Temperaturen können Zellen mit einem hoch gesättigten Lipidgehalt nachteilig beeinflussen, was das subkutane Fettgewebe von Neugeborenen nach Aussetzen von Kälte für adipozyte Nekrose anfällig macht. Die Hypothermie von subkutanem Fettgewebe kann zu einer damit verbundenen Entzündung der Dermis und/oder Epidermis führen. Zum Beispiel sind Störungen von durch Kälte induzierter Pannikulitis bei Neugeborenen bekannt, die schmerzhaft Hautverletzungen hervorrufen.

[0003] Wenn Neugeborene älter werden, nimmt das Verhältnis von gesättigten zu ungesättigten Fettsäuren unter den intrazellulären Triglyzeriden von Adipozyten allmählich ab. Die Tatsache, einen höheren Gehalt an ungesättigten Fettsäuren zu haben, schützt mehr gegen Kälte, und das Auftreten von durch Kälte induzierter Pannikulitis bei Kindern sinkt allmählich. Für detaillierte kritische Betrachtungen bezüglich der durch Kälte induzierten Pannikulitis siehe Epstein et al. (1970) New England J. of Med. 282(17): 966–267; Duncan et al. (1966) Arch. Derm. 94: 722–2724; Kellum et al. (1968) Arch. Derm. 97: 372–2380; Moschella, Samuel L. und Hurley, Harry J. (1985) Diseases of the Corium and Subcutaneous Tissue. In Dermatology (W. B. Saunders Company): 1169–21181; John C Maize (1998) Panniculitis In Cutaneous Pathology (Churchill Livingstone): 327–2344; Bondei, Edward E. und Lazarus, Gerald S. (1993) Disorders of Subcutaneous Fat (Cold Panniculitis). In Dermatology in General Medicine (McGraw-Hill): 1333–21334.

[0004] Bei Erwachsenen variieren die intrazellulären Lipidgehalte unter den Zelltypen. Dermale und epidermale Zellen weisen einen relativ geringen Gehalt ungesättigter Fettsäuren auf, im Vergleich zu den darunter liegenden Adipozyten, die das subkutane Fettgewebe bilden. Für eine detaillierte kritische Betrachtung über die Zusammensetzung von Fettgewebe in Säugetieren siehe Renolds, Albert E. und Cahill, Jr., George F. (1965) Adipose Tissue. In Handbook of Physiology (American Physiology Society): 170–2176. Folglich weisen die verschiedenen Zelltypen, zum Beispiel lipidreiche und nicht lipidreiche Zellen, verschiedene Anfälligkeitsgrade bezüglich Kälte auf. Im Allgemeinen können nicht lipidreiche Zellen kälteren Temperaturen besser standhalten als lipidreiche Zellen.

[0005] Es wäre sehr wünschenswert, Adipozyten des subkutanen Fettgewebes selektiv und nicht invasiv zu beschädigen, ohne eine Verletzung des umgebenden dermalen und epidermalen Gewebes zu verursachen. Es ist bekannt, dass sowohl gesundheitlicher als auch kosmetischer Nutzen aus der Reduktion von Fettgewebe resultiert, jedoch umfassen derzeitige Verfahren wie die Liposuktion invasive Verfahrensweisen mit potenziell lebensbedrohlichen Risiken (zum Beispiel übermäßigen Blutungen, Schmerzen, septischen Schocks, Infektionen und Schwellungen).

[0006] Derzeitige Verfahren zur nicht invasiven Entfernung von subkutanem Fettgewebe umfassen die Verwendung von Strahlungsenergie und Kühllösungen. US-Patentschrift Nr. 5,143,063, 5,507,790 und 5,769,879 beschreiben Verfahren zur Benutzung von Strahlungsenergie, um subkutanes Fettgewebe zu reduzieren, es ist jedoch schwierig, die angewendeten Energiepegel zu steuern, und oft gehen damit Schäden an der Dermis und/oder Epidermis einher. Kühllösungen, die in WO 00/44346 vorgeschlagen worden sind, stabilisieren die Hautoberflächentemperaturen nicht und schützen deshalb nicht angemessen gegen kollaterale Schäden an der Dermis und/oder Epidermis.

[0007] Die GB 228660 beschreibt eine Hautkühlvorrichtung.

[0008] Eine vorherige Studie, die bei Meerschweinchen durchgeführt wurde, beschrieb die Entfernung von subkutanem Fettgewebe durch Kryoschädigung. Burge, S. und Dawber, R. (1990) Cryobiology 27: 153–163. Allerdings wurde dieses Ergebnis unter Anwendung relativ aggressiver Kühlmodalitäten (zum Beispiel flüssi-

ger Stickstoff) erreicht, die epidermale Schäden bewirkten. Idealerweise sollte die Entfernung von subkutanem Fettgewebe durch Kühlen keine damit verbundenen Schäden an der Epidermis hervorrufen.

[0009] Temperaturgesteuerte Verfahren und Vorrichtungen zur selektiven Schädigung von lipidreichen Zellen (zum Beispiel Adipozyten, die das subkutane Fettgewebe umfassen) ohne die Verursachung von Verletzungen von nicht lipidreichen Zellen (zum Beispiel Dermis und/oder Epidermis) waren bisher nicht bekannt.

KURZDARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0010] Es ist gezeigt worden, dass Adiposegewebe mit lipidreichen Zellen durch Steuern der Temperatur und/oder des auf das jeweilige Gewebe ausgeübten Drucks selektiv zerstört werden kann, ohne eine Verletzung des umgebenden, nicht lipidreichen Gewebes (zum Beispiel dermales oder epidermales Gewebe) zu verursachen.

[0011] Offenbart ist ein Kühlverfahren zur selektiven Disruption von lipidreichen Zellen in humanen Subjekten, die keine Kinder sind, umfassend das Anwenden eines Kühlelements, das zu der Haut des Subjekts proximal ist, um innerhalb eines lokalen Bereichs ein Temperaturgefälle zu schaffen, das ausreicht, um die lipidreichen Zellen des Bereichs selektiv zu zerstören und dadurch zu reduzieren, und gleichzeitig die Haut des Subjekts bei einer Temperatur zu halten, bei der die nicht lipidreichen Zellen, die nahe zu dem Kühlelement liegen, nicht zerrissen werden.

[0012] Ferner offenbart ist ein Verfahren zur Behandlung eines Bereichs eines Körpers eines Subjekts, um eine gewünschte Reduktion des subkutanen Adiposegewebes zu erreichen, umfassend a) Anwenden eines Kühlelements, das proximal zu der Haut des Subjekts in dem Bereich liegt, in dem die subkutane Adiposegewebereduktion gewünscht wird, um ein Temperaturgefälle innerhalb des Bereichs zu schaffen, um die lipidreichen Zellen darin selektiv zu zerreißen und gleichzeitig dabei die Haut des Subjekts bei einer Temperatur zu halten, bei der nicht lipidreiche Zellen, die in der Nähe des Kühlelements liegen, nicht zerrissen werden; b) Mehrmaliges Wiederholen der Anwendung des Kühlmittels auf die Haut des Subjekts aus Schritt (a), bis die gewünschte Reduktion in dem subkutanen Adiposegewebe erreicht worden ist.

[0013] Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum selektiven Zerstören von lipidreichen Zellen durch Kühlen in einem humanen Subjekt, das kein Kind ist, wie im beigefügten Anspruch 1 definiert.

[0014] Bevorzugte Ausführungsformen sind in den abhängigen Ansprüchen definiert. Beschrieben wird eine Vorrichtung zum lokalen Reduzieren von lipidreichen Zellen, umfassend eine Behandlungsvorrichtung, die ein Kühlmittel aufnehmen kann; eine Kühlmittelquelle, die mit der Behandlungsvorrichtung verbunden ist, um das Kühlmittel zu liefern; eine Steuereinheit, die mit der Behandlungsvorrichtung und der Kühlmittelquelle verbunden ist, um eine Kühltemperatur des Kühlmittels zu steuern, wobei die Behandlungsvorrichtung ein Zielgewebe einem Kühlmittel aussetzt, das die lipidreichen Zellen an dem Zielgewebe beschädigt.

[0015] Ferner beschrieben wird eine Vorrichtung zum lokalen Reduzieren von lipidreichen Zellen, umfassend ein Mittel zum Einstellen eines Kühlmittels auf eine vorbestimmte Temperatur; und ein Mittel zum Anwenden des Kühlmittels auf das Zielgewebe, wodurch das Kühlmittel die lipidreichen Zellen an dem Zielgewebe selektiv beschädigt.

[0016] In dieser Offenbarung können die Begriffe "umfasst", "umfassend", "enthaltend" und "haben" und dergleichen die Bedeutung haben, welche ihnen im US-Patentrecht zugeschrieben worden ist, und können "aufweist", "aufweisend" und dergleichen bedeuten; die Begriffe "bestehend im Wesentlichen aus" oder "besteht im Wesentlichen aus" haben ebenfalls die Bedeutung, die diesen Begriffen im US-Patentrecht zugeschrieben worden ist, wobei die Begriffe offen sind und die Gegenwart von mehr als dem Vorgetragenen ermöglichen, solange wie grundlegende oder neuartige Merkmale des Vorgetragenen nicht durch die Gegenwart von mehr als dem Vorgetragenen verändert werden, sondern Ausführungsformen aus dem Stand der Technik ausschließen.

[0017] Diese und andere Aufgaben und Ausführungsformen werden in der folgenden detaillierten Beschreibung beschrieben oder werden daraus innerhalb des Schutzbereichs der Erfindung ersichtlich.

BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0018] Fig. 1A stellt ein Behandlungssystem dar.

- [0019] [Fig. 1B](#) stellt ein Diagramm dar, das eine Konfiguration der Steuereinheit veranschaulicht.
- [0020] [Fig. 1C](#) stellt ein Diagramm dar, das ein Kühl-/Heizelement veranschaulicht.
- [0021] [Fig. 1D](#) stellt ein flaches Kühlbehandlungssystem mit einer Sondensteuereinheit dar.
- [0022] [Fig. 2A](#) stellt ein Behandlungssystem zum Kühlen von lipidreichen Zellen innerhalb einer Hautfalte dar.
- [0023] [Fig. 2B](#) stellt ein Behandlungssystem zum Kühlen von lipidreichen Zellen innerhalb einer Hautfalte mit einer Sondensteuereinheit dar.
- [0024] [Fig. 3A](#) stellt ein Behandlungssystem dar, das eine Suktionseinheit aufweist.
- [0025] [Fig. 4](#) stellt ein Behandlungssystem dar, das mit dem Suktionssystem kombiniert ist, um die Behandlung eines isolierten Bereichs bereitzustellen.
- [0026] [Fig. 5A](#), B stellen ein Behandlungssystem dar, das eine Zielgewebemasse bezüglich des Umfangs umschließen kann.
- [0027] [Fig. 6](#) stellt ein Bild der Hautoberfläche dar, das die Einkerbung nach 17 Tagen an einigen Bereichen zeigt, die mit den Kälteaussetzungsstellen übereinstimmen.
- [0028] [Fig. 7](#) stellt die Histologie des subkutanen Adiposegewebes 17 Tage nach der Kälteaussetzung (Schwein II, Stelle E) dar.
- [0029] [Fig. 7A](#) zeigt eine geringe Vergrößerungsansicht und [Fig. 7B](#) zeigt eine hohe Vergrößerungsansicht.
- [0030] [Fig. 8A](#), B zeigen die Stelle C; [Fig. 8C](#), D zeigen die Stelle E; und [Fig. 8E](#), F zeigen die Stelle F; alle zeigen die Histologie des subkutanen Adiposegewebes 17 Tage nach der Kälteaussetzung (Schwein II, Stelle C, E und F).
- [0031] [Fig. 9](#) zeigt ein Bild der Vorrichtung, die zur Kühlabgabe an das Schwein III benutzt wird.
- [0032] [Fig. 10A](#), B, C, D, E, F, G, H, I und J stellen Temperaturschaubilder der Aussetzungsstellen 1, 2, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16 und 18 von Schwein II in verschiedenen Gewebetiefen dar.
- [0033] [Fig. 11](#) stellt eine Ultraschallsichtmessung von Teststelle 11 3,5 Monate nach der Aussetzung dar.
- [0034] [Fig. 12A](#), B stellen die Histologie von Teststelle 8 6 Tage nach der Aussetzung dar. [Fig. 12C](#), D stellen die Histologie der Teststelle 9 (Steuerung) dar.
- [0035] [Fig. 13A](#), B, C, D und E stellen makroskopische Abschnitte durch die Mitte von Teststellen 1, 3, 11, 12 und 18 3,5 Monate nach der Aussetzung dar.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG

[0036] Die vorliegende Offenbarung betrifft ein Verfahren zum lokalen Reduzieren von Fettgewebe (Adiposegewebe), umfassend das Anwenden eines Kühlelements auf ein Subjekt bei einer Temperatur, die ausreicht, um die lipidreichen Zellen selektiv zu zerreißen, wobei die Temperatur keine ungewollten Effekte in den nicht lipidreichen Zellen hervorruft. Vorzugsweise wird das Kühlelement mit einem Kühlmittel verbunden oder enthält dies.

[0037] Beschrieben ist ein Kühlverfahren zur selektiven Disruption von lipidreichen Zellen in humanen Subjekten, die keine Kinder sind, umfassend das Anwenden eines Kühlelements, das zu der Haut des Subjekts proximal ist, um innerhalb eines lokalen Bereichs ein Temperaturgefälle zu schaffen, das ausreicht, um die lipidreichen Zellen des Bereichs selektiv zu zerreißen und dadurch zu reduzieren, und gleichzeitig die Haut des Subjekts bei einer Temperatur zu halten, bei der die nicht lipidreichen Zellen, die nahe zu dem Kühlelement liegen, nicht zerrissen werden.

[0038] Beschrieben ist auch ein Verfahren zur Behandlung eines Bereichs eines Körpers eines Subjekts, um eine gewünschte Reduktion des subkutanen Adiposegewebes zu erreichen, umfassend a) Anwenden eines Kühlelements, das proximal zu der Haut des Subjekts in dem Bereich liegt, in dem die subkutane Adiposegewebereduktion gewünscht wird, um ein Temperaturgefälle innerhalb des Bereichs zu schaffen, um die lipidreichen Zellen darin selektiv zu zerreißen und gleichzeitig dabei die Haut des Subjekts bei einer Temperatur zu halten, bei der nicht lipidreiche Zellen, die in der Nähe des Kühlelements liegen, nicht zerrissen werden; b) Mehrmaliges Wiederholen der Anwendung des Kühlmittels auf die Haut des Subjekts aus Schritt (a), bis die gewünschte Reduktion in dem subkutanen Adiposegewebe erreicht worden ist.

[0039] Kühlelemente der vorliegenden Erfindung können Kühlmittel in Form eines Feststoffs, einer Flüssigkeit oder eines Gases enthalten. Feste Kühlmittel können zum Beispiel thermisch leitfähige Materialien wie Metalle, Metallplatten, Gläser, Gele und Eis oder Eisschlämme umfassen. Flüssige Kühlmittel können zum Beispiel Salz-, Glycerol-, Alkohol- oder Wasser/Alkoholmischungen umfassen. Wenn das Kühlelement ein zirkulierendes Kühlmittel enthält, ist die Temperatur des Kühlmittels vorzugsweise konstant. Salze können mit flüssigen Mischungen kombiniert werden, um die gewünschten Temperaturen zu erhalten. Gase können zum Beispiel kalte Luft oder flüssigen Stickstoff enthalten.

[0040] In einer Ausführungsform können die Kühlelemente derart angewendet werden, dass ein direkter Kontakt mit einem Subjekt besteht, entweder durch das Mittel oder das Element. In einer anderen Ausführungsform wird der Kontakt nur durch das Mittel hergesellt. In noch einer anderen Ausführungsform wird kein Kontakt entweder durch das Mittel oder durch das Element hergestellt; Das Kühlen wird durch das proximale Positionieren des Kühlelements und/oder -mittels ausgeführt.

[0041] Vorzugsweise ist die Temperatur des Kühlmittels geringer als etwa 37°C, jedoch nicht geringer als -196°C (das heißt, die Temperatur von flüssigem Stickstoff).

[0042] Vorzugsweise liegt der Temperaturbereich des zugeführten Kühlelements zwischen etwa 40°C und -15°C, insbesondere bevorzugt sogar zwischen 4°C und -10°C, wenn das Kühlmittel ein Feststoff oder eine Flüssigkeit ist. Im Allgemeinen wird das Kühlelement vorzugsweise bei einer Durchschnittstemperatur von zwischen etwa -15°C und etwa 35°C, 30°C, 25°C, 20°C, 15°C, 10°C oder 5°C; zwischen etwa -10°C und etwa 35°C, 30°C, 25°C, 20°C, 15°C, 10°C oder 5°C; zwischen etwa -15°C und etwa 20°C, 15°C, 10°C oder 5°C gehalten.

[0043] Das Kühlelement und/oder -mittel kann bis zu zwei Stunden angewendet werden. Vorzugsweise wird das Kühlelement für etwa zwischen 1 bis 30 Minuten angewendet. Das Kühlelement kann für mindestens einhundert Millisekunden angewendet werden (zum Beispiel sind kürzere Zeiträume beispielsweise für Sprays vorgesehen). Zum Beispiel kann flüssiger Stickstoff in sehr kurzen Zeitintervallen angewendet werden (zum Beispiel etwa 1 Sekunde), wiederholt (zum Beispiel etwa 10 bis 100 Mal) und zwischen Anwendungen, wobei eine Temperatur beibehalten wird (zum Beispiel etwa 0°C bis -10°C, je nach Länge der Aussetzung), welche keinen epidermalen Schaden verursacht. In einer sanften Kühlkur kann der flüssige Stickstoff zum Beispiel von einem Abstand (zum Beispiel von etwa 10 bis 30 cm) zerstäubt werden, wobei einige Abschnitte der flüssigen Stickstofftröpfchen während des Zerstäubens und/oder Mischens mit der Umgebungsluft verdampfen.

[0044] Kühlelemente und/oder -mittel der vorliegenden Erfindung werden zum Beispiel auf die Hautoberfläche durch entweder direkten oder indirekten Kontakt angewendet. Die Haut eines Subjekts umfasst die Epidermis, Dermis oder eine Kombination davon. Das Kühlelement und/oder -mittel ist ein nicht toxisches Kühlmittel, wenn es direkt auf die Hautoberfläche angewendet wird.

[0045] Das Kühlelement und/oder -mittel kann mehr als einmal angewendet werden, zum Beispiel in sich wiederholenden Zyklen. Das Kühlmittel kann durch Pulsationen oder kontinuierlich angewendet werden. Das Kühlelement und/oder -mittel kann durch alle auf dem Fachgebiet bekannten, herkömmlichen Verfahren angewendet werden, umfassend die topische Anwendung durch Spray, wenn dies in flüssiger Form, Gas oder partikelförmigem, festen Material vorliegt. Vorzugsweise findet die Anwendung durch externe Mittel statt, jedoch können Kühlelemente und/oder -mittel der vorliegenden Erfindung auch subkutan durch Injektion oder andere herkömmliche Mittel angewendet werden. Zum Beispiel kann das Kühlelement direkt auf das subkutane Gewebe angewendet und dann entweder nach dem Kontakt entfernt oder in dem subkutanen Gewebe gelassen werden, um eine thermische Äquilibration und auf diese Weise das Kühlen des lipidreichen Gewebes (zum Beispiel subkutane Injektion eines flüssigen Kühlmittels oder kleiner Kühlpartikel wie Granulat oder Mikroku-geln) zu erreichen.

[0046] Vorzugsweise sind die Verfahren der vorliegenden Beschreibung nicht invasiv (zum Beispiel oberflächliche, laparoskopische oder topische Verfahrensweisen, die keine invasiven Operationstechniken erfordern).

[0047] Das Kühlelement und/oder -mittel kann auf einen definierten Bereich oder eine Vielzahl von Bereichen angewendet werden. Die räumliche Verteilung des Kühlelements und/oder -mittels kann wie erforderlich gesteuert werden. Im Allgemeinen sollte das Ausmaß der Fläche (zum Beispiel dort, wo das Kühlmittel mit der Haut in Kontakt steht) mindestens das Dreifache der Tiefe des subkutanen Fettgewebes sein, welches das Ziel für die Kühlung ist. Vorzugsweise beträgt der minimale Durchmesser der Fläche mindestens 1 cm². Insbesondere bevorzugt beträgt der Durchmesser der Fläche sogar zwischen 3 bis 20 cm². Die Bestimmung der optimalen Fläche erfordert die routinemäßige Variation mehrerer Parameter. Zum Beispiel können größere Oberflächen wie diejenigen über 3.500 cm² gemäß der Verfahren der vorliegenden Erfindung gekühlt werden, wenn eine Hypothermie durch zusätzliche Mittel verhindert wird. Hypothermie kann durch Kompensieren der Wärmeübertragung vom Körper weg zu anderen Stellen (zum Beispiel durch Anwenden von warmem Wasser an einer oder mehreren zusätzlichen Stellen) verhindert werden. Eine Vielzahl von Kühlelementen und/oder -mitteln können verwendet werden, um zum Beispiel größere Flächen (zum Beispiel diejenigen über 3.500 cm²) zu kontaktieren.

[0048] Das Kühlelement und/oder -mittel kann dem Umriss des Bereichs folgen, auf den es angewendet wird. Zum Beispiel kann eine flexible Vorrichtung benutzt werden, um dem Umriss der Fläche zu folgen, auf welche die Kühlung angewendet wird. Die Vorrichtung kann ebenso die Form der kontaktierten Oberfläche derart modifizieren, dass die Oberfläche um oder innerhalb des Kühlmittels oder der Vorrichtung, die das Kühlmittel bei Kontakt enthält, umrissen wird. Das Kühlelement und/oder -mittel kann gleichzeitig mehr als eine Oberfläche kontaktieren, wenn die Oberfläche gefaltet wird und an beiden Seiten von dem Kühlelement und/oder -mittel kontaktiert wird. Vorzugsweise wird eine Hautfalte an beiden Seiten von dem Kühlelement und/oder -mittel kontaktiert, um die Kühlwirkung zu erhöhen.

[0049] Vorzugsweise ist das feste Kühlelement und/oder -mittel geformt, um den thermodynamischen Wärmeaustausch ("thermischen Austausch") an der kontaktierten Oberfläche (zum Beispiel Hautoberfläche) zu verbessern. Um die Leitfähigkeit zu verbessern, kann an der Schnittstelle zwischen dem festen Kühlmittel und der kontaktierten Oberfläche eine Flüssigkeit benutzt werden.

[0050] Gegebenenfalls kann die Anwendung des Kühlelements und/oder -mittels mit der Benutzung eines Mittels zum Kontrollieren des Schmerzes wie eines anästhetischen oder analgetischen Mittels (das Kühlen allein hat analgetische Eigenschaften, folglich ist die Verwendung von Mitteln zum Kontrollieren des Schmerzes optional) verbunden werden. Eine lokale Anästhesie kann zum Beispiel an dem Kontaktpunkt entweder vor, nach oder während der Anwendung des Kühlmittels topisch angewendet werden. Gegebenenfalls kann eine systemische Verabreichung des anästhetischen Mittels durch herkömmliche Verfahren wie Injektion oder orale Verabreichung bereitgestellt werden. Die Temperatur des Kühlmittels kann während der Behandlung verändert werden, zum Beispiel derart, dass die Kühlrate verringert wird, um eine weniger unangenehme Behandlung bereitzustellen. Außerdem können die Verfahren der vorliegenden Erfindung in Kombination mit anderen, auf dem Fachgebiet bekannten, Fett reduzierenden Verfahrensweisen wie der Liposuktion ausgeführt werden.

[0051] Vorzugsweise sind die lipidreichen Zellen der vorliegenden Erfindung Adipozyte innerhalb des subkutanen Fettgewebes oder Cellulite. Folglich werden lipidreiche Zellen, welche das subkutane Adiposegewebe umfassen, zur Disruption durch Verfahren der vorliegenden Erfindung anvisiert. Daneben fällt die Anvisierung der Disruption von lipidreichen Zellen in den Schutzbereich der Erfindung, welche mit Adventitia umgebende Organe oder andere innere, anatomische Strukturen umfassen.

[0052] Die intrazellulären Lipide und Adipozyten sind innerhalb der paraplasmatischen Vakuole begrenzt. Es gibt univaskuläre und plurivaskuläre Adipozyten innerhalb des subkutanen Fettgewebes. Die meisten sind univaskulär und mit einem größeren Durchmesser als 100 µm. Die Größe kann in fettstichtigen Subjekten aufgrund einer Erhöhung des intrazellulären Lipidgehalts dramatisch zunehmen.

[0053] Vorzugsweise weisen die lipidreichen Zellen der vorliegenden Erfindung einen intrazellulären Gesamtlipidgehalt zwischen 20 und 99% auf. Vorzugsweise weisen die lipidreichen Zellen der vorliegenden Erfindung einen intrazellulären Lipidgehalt auf, der etwa 20 bis 50% gesättigte Triglyzeride und insbesondere bevorzugt sogar etwa 30 bis 40% gesättigte Lipide umfasst. Intrazelluläre Triglyzeride umfassen, sind aber nicht beschränkt auf gesättigte Fettsäuren, zum Beispiel Myristinsäure, Palmitinsäure und Stearinsäure; einfach ungesättigte Fettsäuren, zum Beispiel Palmitoleinsäure und Ölsäure; und mehrfach ungesättigte Fettsäuren, zum Beispiel Linoleinsäure und Linolensäure.

[0054] Vorzugsweise sind die lipidreichen Zellen der vorliegenden Erfindung innerhalb des subkutanen Adiposegewebes angeordnet. Die gesättigte Fettsäurezusammensetzung von subkutanem Adiposegewebe im Abdomen kann die folgende Zusammensetzung gesättigter Fettsäuren aufweisen: Myristinsäure (2,6%), Palmitinsäure (23,8%), Palmitoleinsäure (4,9%), Stearinsäure (6,5%), Ölsäure (45,6%), Linoleinsäure (15,4%) und Linolensäure (0,6%). Das subkutane Adiposegewebe des Abdomenbereichs kann etwa 35% gesättigte Fettsäuren umfassen. Dieser Anteil ist im Vergleich höher als im Gesäßbereich, der etwa 32% gesättigte Fettsäuren umfassen kann. Bei Raumtemperatur befinden sich die gesättigten Fettsäuren des Abdomenbereichs aufgrund des höheren Fettsäuregehalts in einem halbfesten Zustand. Der Gesäßbereich ist nicht im gleichen Maße davon betroffen. Malcom G. et al., (1989) Am. J. Clin. Nutr. 50(2): 288–91. Ein Fachmann kann die Temperaturbereiche oder Anwendungszeiten je nach Bedarf modifizieren, um anatomische Unterschiede gemäß den Kühlverfahren der vorliegenden Erfindung mit einzubeziehen.

[0055] Vorzugsweise weisen nicht lipidreiche Zellen der vorliegenden Erfindung einen intrazellulären Gesamtlipidgehalt von weniger als 20% auf und/oder werden nicht durch Kühlverfahren der vorliegenden Erfindung zerrissen. Vorzugsweise umfassen die nicht lipidreichen Zellen der vorliegenden Erfindung Zellen, die einen intrazellulären Lipidgehalt von weniger als etwa 20% hoch gesättigter Triglyzeride aufweisen, insbesondere bevorzugt sogar weniger als etwa 7 bis 10% hoch gesättigter Triglyzeride. Nicht lipidreiche Zellen umfassen, sind aber nicht beschränkt auf diejenigen Zellen, welche das subkutane Fettgewebe umgeben, wie Zellen des Gefäßsystems, des peripheren Nervensystems, der Epidermis (zum Beispiel Melanozyten) und der Dermis (zum Beispiel Fibrozyten).

[0056] Beschädigungen an der Dermis und/oder Epidermis, die durch die Verfahren der vorliegenden Erfindung vermieden werden, umfassen zum Beispiel Entzündungen, Irritationen, Schwellungen, die Bildung von Verletzungen und die Hyper- oder Hypopigmentierung von Melanozyten.

[0057] Ohne an die Theorie gebunden zu sein, wird angenommen, dass die selektive Disruption von lipidreichen Zellen aus der lokalisierten Kristallisation von hoch gesättigten Fettsäuren durch Kühlen bei Temperaturen resultiert, welche keine Kristallisation von hoch gesättigten Fettsäuren in nicht lipidreichen Zellen induzieren. Die Kristalle zerbrechen die zweischichtige Membran von lipidreichen Zellen und bewirken eine Nekrose. Auf diese Weise wird eine Beschädigung von nicht lipidreichen Zellen wie dermalen Zellen bei Temperaturen vermieden, welche die Kristallbildung in lipidreichen Zellen bewirken. Es wird ebenfalls angenommen, dass das Kühlen die Lipolyse (zum Beispiel Metabolismus) von lipidreichen Zellen bewirkt, was die Reduktion des subkutanen Adiposegewebes weiter erhöht. Die Lipolyse kann durch eine lokale Kälteaussetzung erhöht werden, welche die Stimulierung des sympathischen Nervensystems bewirkt.

[0058] In einer Ausführungsform ist die Temperatur von lipidreichen Zellen nicht geringer als etwa -10°C . Vorzugsweise liegt die Temperatur der lipidreichen Zellen zwischen etwa -10°C und 37°C . Insbesondere bevorzugt liegt die Temperatur der lipidreichen Zellen zwischen -4°C und 20°C . Sogar noch mehr bevorzugt liegt die Temperatur der lipidreichen Zellen zwischen -2°C und 15°C . Vorzugsweise werden die lipidreichen Zellen bis zu zwei Stunden auf weniger als 37°C gekühlt. Im Allgemeinen werden die lipidreichen Zellen vorzugsweise bei einer Durchschnittstemperatur von etwa zwischen -10°C und etwa 37°C , 35°C , 30°C , 25°C , 20°C , 15°C , 10°C oder 4°C ; zwischen etwa -4°C und etwa 35°C , 30°C , 25°C , 20°C , 15°C , 10°C oder 4°C ; zwischen -2°C und etwa 35°C , 30°C , 25°C , 20°C , 15°C , 10°C oder 5°C gehalten.

[0059] In noch einer weiteren Ausführungsform schwankt der Temperaturbereich der lipidreichen Zellen zwischen 37°C und -10°C . Puls Kühlverfahren gefolgt von kurzen Erwärmungszeiträumen können angewendet werden, um die kollaterale Beschädigung der nicht lipidreichen Zellen zu minimieren. Insbesondere bevorzugt schwankt der Temperaturbereich der lipidreichen Zellen zwischen -8°C und 33°C . Sogar noch mehr bevorzugt schwankt der Temperaturbereich der lipidreichen Zellen zwischen -2°C und 15°C . Das Zeitprofil des Kühlens der Haut kann in einem kontinuierlichen Kühlvorgang oder in vielen Kühlzyklen oder sogar einer Kombination von Kühlen mit aktiven Erwärmungszyklen ausgeführt werden.

[0060] Kühlverfahren der vorliegenden Beschreibung beseitigen vorteilhaft unerwünschte Effekte in der Epidermis. In einer Ausführungsform ist die Temperatur der Epidermis nicht geringer als -15°C . Vorzugsweise liegt die Temperatur der Epidermis zwischen etwa -10°C und 35°C . Insbesondere bevorzugt liegt die Temperatur der Epidermis zwischen etwa -5°C und 10°C . Sogar noch mehr bevorzugt liegt die Temperatur der Epidermis zwischen etwa -5°C und 5°C .

[0061] Kühlverfahren der vorliegenden Erfindung beseitigen vorteilhaft unerwünschte Effekte in der Dermis. In einer Ausführungsform ist die Temperatur der Dermis nicht geringer als -15°C . Vorzugsweise liegt die Tem-

peratur der Dermis zwischen etwa -10°C und 20°C . Insbesondere bevorzugt liegt die Temperatur der Dermis zwischen etwa -8°C und 15°C . Sogar noch mehr bevorzugt liegt die Temperatur der Dermis zwischen etwa -5°C und 10°C . In einer bevorzugten Ausführungsform werden die lipidreichen Zellen bis zu zwei Stunden auf etwa -5°C bis 5°C abgekühlt, wobei die dermalen und epidermalen Zellen eine Durchschnittstemperatur von etwa 0°C beibehalten. In einer am meisten bevorzugten Ausführungsform werden die lipidreichen Zellen für Zeiträume von etwa einer Minute bis zu etwa zwei Stunden auf etwa -5°C bis 15°C abgekühlt.

[0062] Verfahren der vorliegenden Beschreibung können in kurzen Intervallen (zum Beispiel in Zeitintervallen von 1 Minute, 5 Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten) oder längeren Intervallen (zum Beispiel Intervalle von 12 Stunden und 24 Stunden) angewendet werden. Vorzugsweise liegen die Zeitintervalle zwischen etwa 5 und 20 Minuten. Optional kann zwischen den Kühlintervallen Wärme angewendet werden.

[0063] Rückkopplungsmechanismen können verwendet werden, um die Temperaturen in dem subkutanen Adiposehautgewebe (das heißt, Dermis, Epidermis oder eine Kombination davon) zu überwachen und zu steuern. Ein Rückkopplungsmechanismus kann die Temperatur der Haut eines Subjekts überwachen, um zu gewährleisten, dass die Temperatur darin nicht unter eine vorbestimmte Minimaltemperatur fällt, zum Beispiel etwa -10°C bis etwa 30°C . Eine nicht invasive Vorrichtung kann extern angewendet werden, um die Oberflächentemperatur an dem Kontaktpunkt und/oder dem umgebenden Bereich zu messen. Eine invasive Vorrichtung wie ein Thermoelement kann benutzt werden, um interne Temperaturen zu messen.

[0064] Rückkopplungsmechanismen können alle auf dem Fachgebiet bekannten Mechanismen umfassen, um die Temperatur und/oder Kristallbildung zu überwachen. Die Kristallbildung kann zum Beispiel durch Ultraschallsichtmessungen und akustische, optische und mechanische Messungen gemessen werden. Mechanische Messungen umfassen zum Beispiel Messungen der Zugfestigkeit.

[0065] In einer Ausführungsform kann ein vielschichtiges Modell angewendet werden, um Temperaturprofile bezüglich der Zeit und innerhalb verschiedener Tiefen einzuschätzen. Temperaturprofile werden konzipiert, um ein Temperaturgefälle innerhalb des Gewebes zu erzeugen, wobei die Temperatur an der Oberfläche niedriger ist. In einer bevorzugten Ausführungsform werden Temperaturprofile konzipiert, um den Blutstrom während des Kühlens zu minimieren. Rückkopplungsmechanismen umfassend zum Beispiel Thermoelemente, Ultraschall (zum Beispiel, um den Phasenwechsel des subkutanen Adiposegewebes zu erkennen) oder Stoßwellenverbreitung (zum Beispiel verändert sich die Verbreitung einer Stoßwelle, wenn ein Phasenübergang auftritt) können angewendet werden, um optimale Temperaturgefälle zu erreichen.

[0066] Das wesentliche Kühlen der subkutanen Adiposeschicht, zum Beispiel auf eine Zieltemperatur zwischen etwa -5°C und 15°C durch Kühlen an der Hautoberfläche, weist mehrere Voraussetzungen auf. Die Wärme aus der Hautoberfläche bestimmt ein Temperaturgefälle innerhalb der Haut, das wiederum zuerst die Epidermis, Dermis und schließlich die subkutanen Adiposeschichten kühlt. Der dermale Blutstrom bringt Wärme aus dem Körperkern zu der Dermis. Der dermale Blutstrom kann deshalb das Kühlen der tiefen Dermis und des subkutanen Adiposegewebes ernsthaft beeinträchtigen. Aus diesem Grund wird stark bevorzugt, den kutanen Blutstrom zum Beispiel durch lokales Anwenden eines Drucks auf die Haut, welcher größer ist als der systolische Blutdruck, zeitweise einzuschränken oder zu beseitigen, und zwar bei gleichzeitigem Kühlen als eine Behandlung, um die Reduktion des subkutanen Adiposegewebes zu erreichen. Eine allgemeine Voraussetzung ist, dass die Kühlzeit an der Hautoberfläche lang genug sein muss, um zu ermöglichen, dass Wärme aus der Dermis und den subkutanen Adiposeschichten strömt, um die gewünschte Temperatur zur Behandlung derselben zu erreichen. Wenn die subkutane Adipose auf eine Temperatur unter diejenige zur Kristallisation ihrer Lipide fällt, muss die latente Erstarrungswärme für diese Lipide ebenfalls durch Diffusion entfernt werden. Die Kühltemperatur der Hautoberfläche und die Kühlzeit können eingestellt werden, um die Tiefe der Behandlung, zum Beispiel die anatomische Tiefe zu steuern, welche die subkutane Adipose betrifft. Die Wärmediffusion ist ein passiver Prozess und die Temperatur des Körperkerns liegt fast immer bei 37°C . Aus diesem Grund ist eine weitere allgemeine Voraussetzung, dass die Temperatur der Hautoberfläche während des Kühlens geringer als die gewünschte Zieltemperatur (zum Beispiel Adipozyten) zur Behandlung des Bereichs sein muss, und zwar für mindestens einen Teil des Zeitraums, während dessen das Kühlen durchgeführt wird.

[0067] Wenn ein Hautdurchmesser größer als etwa 2 cm und ohne Blutstrom gekühlt wird, bietet die eindimensionale Wärmediffusion eine gute Annäherung zur Einschätzung der Temperaturprofile in der Haut über einen Zeitraum während des Kühlens. Die Wärmediffusion wird durch die allgemeine Diffusionsgleichung $\partial T / \partial t = k \partial^2 T / \partial z^2$ bestimmt, wobei T (z, t) die Temperatur in der Haut als eine Funktion der Tiefe z und der Zeit t ist, und wobei k die thermische Diffusivität ist, die für Hautgewebe etwa $1,3 \times 10^{-3} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ beträgt. Lösungen und Näherungslösungen zur Wärmediffusion sind für die planare Geometrie einer halbinendlichen Platte gemacht

worden, die sich der Situation für die Haut annähert. Wenn die Oberfläche der Haut ($z = 0$) bei einer gegebenen, niedrigen Temperatur gehalten wird, ist eine nützliche Annäherung, dass der Wärmestrom aus einer Tiefe z eine Zeit von etwa $t \approx z^2$ erfordert, um eine Temperaturdifferenz $\frac{1}{2}$ der anfänglichen Differenz zu erreichen, wobei t in Sekunden und z in Millimetern angegeben ist. Folglich kann z^2 als ein Näherungswert für eine thermische Zeitkonstante betrachtet werden. Wenn zum Beispiel die anfängliche Hauttemperatur 30°C beträgt und Eis bei 0°C fest gegen die Hautoberfläche angeordnet wird, ist etwa 1 Sekunde für die Temperatur bei einer Tiefe von 1 Millimeter erforderlich, um etwa 15°C zu erreichen. Die subkutane Fettschicht beginnt typischerweise bei etwa $z = 3$ mm und erstreckt sich auf Millimeter bis zu vielen Zentimetern Dicke. Die thermische Zeitkonstante für die Wärmeübertragung von der Oberseite der subkutanen Adiposeschicht beträgt deshalb etwa 10 Sekunden. Um ein wesentliches Kühlen der subkutanen Adipose zu erreichen, sind mindestens mehrere Zeitkonstanten und vorzugsweise mehr als 10 Zeitkonstanten der Kühlzeit erforderlich. Folglich muss das Kühlen etwa 30 bis 100 Sekunden an der Hautoberfläche und ohne den dermalen Blutstrom beibehalten werden, damit die Temperatur des obersten Abschnitts der subkutanen Adipose diejenige der gekühlten Hautoberfläche erreichen kann. Die oben erwähnte, latente Kristallisationswärme für Lipide muss ebenfalls entfernt werden, wenn die Fetttemperatur unter diejenige für die Kristallisation fällt. Aus diesem Grund sind im Allgemeinen Kühlzeiten über 1 Minute erwünscht, und Kühlzeiten, die länger als 1 Minute sind, können für Zeiträume bis zu mehr als einer Stunde benutzt werden, um die Tiefe der betroffenen Adipozyten anzupassen.

[0068] In einer noch anderen Ausführungsform wird dementsprechend die Dermis bei einer Rate gekühlt, die ausreicht, um eine Vasokonstriktion zu bewirken. Die Blutzirkulation innerhalb der Dermis stabilisiert die Temperatur der Dermis fast bis auf Körpertemperatur. Um das subkutane Adiposegewebe auf Temperaturen unter Körpertemperatur abzukühlen, kann der Blutstrom minimiert werden. Das schnelle Kühlen der epidermalen Oberfläche kann eine reflektorische Vasokonstriktion erreichen, welche die Blutzirkulation auf geeignete Weise einschränkt.

[0069] In noch einer anderen Ausführungsform wird ein vasokonstriktives Arzneimittel verabreicht, um eine Vasokonstriktion zu bewirken. Vasokonstriktive Arzneimittel können zum Beispiel an dem Kontaktpunkt entweder vor, nach oder während der Anwendung des Kühlmittels topisch angewendet werden. Gegebenenfalls kann eine systemische Verabreichung des vasokonstriktiven Arzneimittels durch herkömmliche Verfahren wie Injektion oder orale Verabreichung bereitgestellt werden. Das vasokonstriktive Arzneimittel kann im Stand der Technik bekannt sein. Vorzugsweise ist das vasokonstriktive Arzneimittel EMLA Creme oder Epinephrin.

[0070] In noch einer weiteren Ausführungsform wird entweder an dem Kontaktpunkt mit dem Kühlmittel oder in der Nähe davon Druck auf eine Oberfläche ausgeübt, so dass der laterale Blutstrom eingeschränkt wird. Druck kann zum Beispiel auf eine Hautoberfläche durch Zusammenpressen der Hautoberfläche in eine Hautfalte ausgeübt werden, welche eine einzige oder viele Falten umfasst. Druck kann ebenfalls durch Anwenden eines Vakuums entweder auf den Kontaktpunkt mit dem Kühlmittel oder in der Nähe davon ausgeübt werden.

[0071] Ohne durch theoretische Ansätze gebunden zu sein, wird angenommen, dass die Rate zur Bildung von Kristallen in lipidreichen Zellen durch die Ausübung von Druck während des Kühlprozesses verändert werden kann. Eine plötzliche Kristallisation würde den lipidreichen Zellen eher einen größeren Schaden zufügen als eine langsame Anhäufung von Kristallen. Es wird ebenfalls angenommen, dass die Ausübung von Druck die Bewegung der Kristalle innerhalb der lipidreichen Zellen forcieren kann, wodurch die Schäden an der zweischichtigen Membran erhöht werden. Ferner weisen unterschiedliche Fächer des subkutanen Adiposegewebes unterschiedliche Viskositäten auf. Im Allgemeinen wird die Viskosität bei kälteren Temperaturen verbessert (zum Beispiel bei denjenigen, die nahe bei dem Punkt des Phasenwechsels liegen). Da der Phasenwechsel für lipidreiche Zellen bei höheren Temperaturen auftritt als für nicht lipidreiche Zellen, bilden sich bei Druckanwendung innerhalb des subkutanen Adiposegewebes nicht einheitliche Spannungslinien. Es wird geglaubt, dass innerhalb dieser Spannungslinien eine deutliche Schädigung auftritt.

[0072] In noch einem anderen Aspekt schwankt die Temperatur der Dermis und/oder Epidermis zwischen 35°C und -15°C. Insbesondere bevorzugt schwankt die Temperatur der Dermis und/oder Epidermis zwischen -10°C und 10°C. Sogar noch mehr bevorzugt schwankt die Temperatur der Dermis und/oder Epidermis zwischen -8°C und 8°C. Schwankende Temperaturen an der Hautoberfläche können ein intermittierendes Erwärmen bereitstellen, um den potenziellen Nebenwirkungen des Kühlprozesses (zum Beispiel Kristallisation in den dermalen und epidermalen Zellen) entgegenzuwirken.

[0073] In noch einem anderen Aspekt ist die Anwendung des Kühlmittels mit der Anwendung von elektrischen oder akustischen Feldern verbunden, die bezüglich der Zeit entweder konstant oder schwankend und in der Dermis und/oder Epidermis angeordnet sind, um die Kristallbildung darin zu reduzieren oder zu beseitigen.

[0074] **Fig. 1A** stellt ein Behandlungssystem **100** zum Kühlen eines Zielbereichs gemäß einer Ausführungsform der Erfindung dar. Wie in **Fig. 1A** dargestellt, weist ein Behandlungssystem **100** eine Steuereinheit **105** und eine Behandlungseinheit **107** auf, die ein Kühl-/Heizelement **110** und eine Behandlungsschnittstelle **115** aufweisen kann.

[0075] Die Steuereinheit **105** kann eine Energieversorgung aufweisen, zum Beispiel kann die Steuereinheit mit einer Energiequelle verbunden sein, um die Behandlungseinheit **107** mit Energie zu versorgen. Die Steuereinheit **105** weist ebenfalls eine Rechenvorrichtung auf, die eine Hardware- und/oder Softwaresteuerung zum Steuern des Kühl-/Heizelements **110** und der Behandlungsschnittstelle **115** basierend auf eingegebenen Eigenschaften und/oder Parametern aufweist. Die Behandlungsschnittstelle **115** kann einen Detektor **120** aufweisen.

[0076] **Fig. 1B** ist ein Diagramm, das eine Konfiguration der Steuereinheit **105** gemäß einer Ausführungsform der Erfindung darstellt. Wie in **Fig. 1B** dargestellt, kann die Steuereinheit **105** eine Rechenvorrichtung **125** umfassen, die ein Universalcomputer (wie ein PC), ein Arbeitsplatzgerät, ein Großrechnersystem und so fort sein kann. Die Rechenvorrichtung **125** kann eine Prozessorvorrichtung (oder zentrale Recheneinheit "CPU") **130**, eine Datenspeichervorrichtung **135**, eine Speichervorrichtung **140**, eine Benutzerschnittstelle **145**, ein Systembus **150** und eine Kommunikationsschnittstelle **155** sein. Die CPU **130** kann jede Art Verarbeitungsvorrichtung zum Ausführen von Befehlen, Verarbeiten von Daten und so fort sein. Die Datenspeichervorrichtung **135** kann jede Art Datenspeichervorrichtung sein, umfassend ein oder mehrere wahlfreie Zugangsspeicher ("RAM"), Nurlesespeicher ("ROM"), Flashspeicher, elektrisch löschbare programmierbare Nurlesespeicher ("EEPROM") und so fort sein. Die Speichervorrichtung kann jegliche Datenspeichervorrichtung zum Lesen/Beschreiben jeglichen entfernbaren und/oder integrierten optischen, magnetischen und/oder optomagnetischen Speichermediums und dergleichen (zum Beispiel eine Festplatte, ein Kompaktdisketten-Nurlesespeicher "CD-ROM", eine wiederbeschreibbare Kompaktdiskette "CD-RW", eine digitale vielseitige ROM-Platte "DVD-ROM", DVD-RW und so fort sein. Die Speichervorrichtung **140** kann ebenfalls eine Steuereinheit/Schnittstelle (nicht dargestellt) zum Verbinden mit dem Systembus **150** sein. Folglich sind die Datenspeichervorrichtung **135** und die Speichervorrichtung **140** geeignet, um Daten sowie Befehle für programmierte Prozesse zur Ausführung auf der CPU **130** zu speichern. Die Benutzerschnittstelle **145** kann einen Berührungsbildschirm, eine Steuerkonsole, eine Tastatur, Kleintastatur, Anzeige oder jede andere Art Schnittstelle umfassen, die mit dem Systembus **150** durch eine entsprechende Schnittstelle/Adapter einer Eingabe-/Ausgabevorrichtung (nicht dargestellt) verbunden werden kann. Die Kommunikationsschnittstelle **155** kann geeignet sein, um mit jeder anderen Art externer Vorrichtung zu kommunizieren, umfassend die Behandlungseinheit **107**. Die Kommunikationsschnittstelle **155** kann ferner geeignet sein, um mit jeglichem System oder Netzwerk (nicht dargestellt) wie einer oder mehreren Rechenvorrichtungen in einem lokalen Netzwerk ("LAN"), Großraumnetzwerk ("WAN"), Internet und so fort zu kommunizieren. Die Schnittstelle **155** kann direkt mit dem Systembus **150** verbunden sein oder kann durch eine geeignete Schnittstelle (nicht dargestellt) verbunden sein. Die Steuereinheit **105** kann folglich selbst und/oder unter Mitwirkung einer oder mehrerer zusätzlicher Vorrichtungen, die Algorithmen zum Steuern der Behandlungseinheit **107** gemäß der Erfindung umfassen können, Ausführungsprozesse bereitstellen. Die Steuereinheit **105** kann programmiert werden oder ihr kann befohlen werden, diese Prozesse gemäß jeglichem Kommunikationsprotokoll oder Programmiersprache auf jeglicher Plattform auszuführen. Folglich können die Prozesse in Daten sowie in Befehlen verkörpert werden, die in einer Datenspeichervorrichtung **135** und/oder Speichervorrichtung **140** gespeichert oder an der Schnittstelle **155** und/oder Benutzerschnittstelle **45** zur Ausführung in der CPU **130** empfangen werden.

[0077] Mit Bezug auf **Fig. 1A** kann die Behandlungseinheit **107** eine Palmtop-Vorrichtung, eine automatisierte Vorrichtung und dergleichen sein. Das Kühl-/Heizelement **110** kann jegliche Art Kühl-/Heizkomponente wie einen thermoelektrischen Kühler und dergleichen umfassen.

[0078] **Fig. 1C** ist ein Diagramm, welches das Kühl-/Heizelement **110** gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellt. Wie in **Fig. 1C** dargestellt, kann das Kühl-/Heizelement **110** ein Netzwerk von Durchgängen umfassen, durch das ein Kühl-/Heizfluid strömt. Die Durchgänge können durch jegliches Wärme leitendes Rohr und dergleichen ausgebildet sein. Das Kühl-/Heizfluid kann durch einen Einlass **175** in das Element **110** geleitet und durch einen Auslass **180** ausgestoßen werden. Das Kühl-/Heizfluid kann jegliches Fluid sein, das eine gesteuerte Temperatur aufweist, wie gekühlte Luft/Gas oder Flüssigkeit. Zum Beispiel kann ein Salzwasser- oder Acetonbad, das unter Benutzung von Eis oder gefrorenem Kohlenstoffdioxid gekühlt wird, als eine Quelle für gekühlte Flüssigkeit benutzt werden, die durch das Element **110** gepumpt wird. Ein Zirkulationssystem kann auf diese Weise gebildet werden, in dem das an dem Auslass **180** ausgestoßene Fluid an der Fluidquelle wieder gekühlt und erneut in den Einlass **175** geleitet wird. Die Temperatur der Fluidquelle und/oder das Element **110** können durch die Steuereinheit **105** überwacht und gesteuert werden. Auf diese

Weise kann die Temperatur des Kühl-/Heizelements **110** mit Hilfe der Steuereinheit **105** gesteuert oder programmiert werden. Wie ferner in [Fig. 1C](#) dargestellt, kann es eine Temperaturdifferenz ΔT zwischen den Bereichen des Elements **110** geben. Zum Beispiel kann Wärme während der Behandlung aus dem Zielgewebe auf das Kühlfluid übertragen werden und bewirken, dass das Fluid in der Nähe des Auslasses **180** eine höhere Temperatur aufweist als das Kühlfluid in der Nähe des Einlasses **175**. Eine solche ΔT kann durch Reduzieren der Größe des Elements **110** reduziert werden. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung können die Konfiguration der Durchgänge in dem Element **110** und die entsprechende Anwendung des Elements **110** auf das Zielgewebe jegliche Temperaturdifferenz bewirken, die zur Behandlung verschiedener Zielgewebe nötig ist. Zum Beispiel kann der Bereich von Element **110** nahe des Ausgangs **180** auf die Behandlungsbereiche angewendet werden, die eine höhere Behandlungstemperatur erfordern und so fort. Die Durchgänge des Elements **110** können folglich gemäß der Größe, Form, Bildung und so fort des Zielgewebes konfiguriert werden, welche die verschiedenen Behandlungstemperaturen erfordern. Ein Kühl-/Heizfluid kann ebenfalls durch das Element **110** pulsierend gepumpt werden.

[0079] Bezüglich [Fig. 1A](#) kann die Behandlungsschnittstelle **115** jede Art Schnittstelle zwischen dem Kühl-/Heizelement **110** und der Epidermis **160** sein, um die Behandlung auf die Epidermis **160**, Dermis **65** und Fettzellen **170** durchzuführen. Zum Beispiel kann die Behandlungsschnittstelle **115** eine Kühlplatte (leitfähig), ein mit Kühlfluid befülltes Gefäß, eine frei formende Membran (für eine komplementäre Schnittstelle bei einer unebenen Epidermis), ein konvexes Kühlelement (zum Beispiel wie in [Fig. 3](#) dargestellt) und dergleichen umfassen. Vorzugsweise umfasst die Behandlungsschnittstelle **115** ein Wärme leitendes Material, das die Epidermis **60** für eine maximale Wärmeübertragung zwischen dem Kühl-/Heizelement **110** und der Epidermis **160**, Dermis **165** und/oder den Fettzellen **170** ergänzt. Zum Beispiel kann die Behandlungsschnittstelle **115** ein mit Fluid befülltes Gefäß oder eine Membran sein, so dass die Druckveränderung von dem Kühlelement, die durch einen pulsierenden Strom von Kühlfluid bewirkt wird, auf das Zielgewebe übertragen werden kann. Daneben kann die Behandlungsschnittstelle **115** einfach eine Kammer sein, in der das Kühl-/Heizfluid direkt auf das Zielgewebe (Epidermis **160**, Dermis **165** und Fettzellen **170**) angewendet werden kann, zum Beispiel mit Hilfe einer Zerstäubungsvorrichtung und dergleichen.

[0080] Der Detektor **120** ist ein Temperaturmonitor, zum Beispiel ein Thermoelement, ein Thermistor und dergleichen. Der Detektor **120** kann zum Überwachen der Gewebekühlung jede Art Thermoelement aufweisen, umfassend die Typen T, E, J, K, G, C, D, R, S, B. Der Detektor **120** kann auch einen Thermistor aufweisen, der thermisch empfindliche Widerstände umfasst, dessen Widerstände sich mit einer Temperaturveränderung verändern. Die Benutzung von Thermistoren kann aufgrund ihrer Empfindlichkeit besonders vorteilhaft sein. Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann ein Thermistor mit einem großen negativen Temperaturwiderstandskoeffizienten ("NTC") verwendet werden. Vorzugsweise kann ein Thermistor, der für den Detektor **120** verwendet wird, einen Arbeitstemperaturbereich von etwa einschließlich -15°C bis 40°C aufweisen. Ferner kann der Detektor **120** einen Thermistor mit aktiven Polymer- oder Keramikelementen aufweisen. Ein Keramikthermistor kann am meisten bevorzugt sein, da diese die am meisten reproduzierbaren Temperaturmessungen aufweisen. Ein Thermistor, der für den Detektor **120** benutzt wird, kann in einem schützenden Material wie Glas eingekapselt sein. Natürlich können je nach Größe, Geometrie und gewünschter Temperaturauflösung auch verschiedene andere Temperatur überwachende Vorrichtungen verwendet werden. Der Detektor **120** kann auch eine Elektrode umfassen, die benutzt werden kann, um den elektrischen Widerstand der Hautoberfläche zu messen. Die Eisbildung innerhalb der oberflächlichen Hautstrukturen wie der Epidermis oder Dermis bewirken einen erhöhten elektrischen Widerstand. Diese Wirkung kann benutzt werden, um die Eisbildung innerhalb der Dermis zu überwachen. Der Detektor **120** kann ferner aus einer Kombination mehrerer Messverfahren bestehen.

[0081] Der Detektor **120** kann folglich unter anderem die Temperaturinformation aus der Epidermis **160**, Dermis **165** und/oder den Fettzellen **170** als Rückkopplung zur Steuereinheit **105** extrahieren. Die erkannte Temperaturinformation kann von der Steuereinheit **105** basierend auf den eingegebenen Eigenschaften und/oder Parametern analysiert werden. Zum Beispiel kann die Temperatur von Fettzellen **170** durch die Berechnung basierend auf der von dem Detektor **120** erkannten Temperatur der Epidermis **160** bestimmt werden. Folglich kann das Behandlungssystem **100** die Temperatur der Fettzellen **170** nicht invasiv messen. Diese Information wird dann von der Steuereinheit **105** zur kontinuierlichen Rückkopplungssteuerung der Behandlungseinheit **107** zum Beispiel durch Einstellen der Energie/Temperatur des Kühl-/Heizelements **110** und der Behandlungsschnittstelle **115** benutzt, so dass die optimale Behandlungstemperatur der Zielfettzellen **170** gehalten wird, während die umgebende Epidermis **160** und Dermis **165** intakt bleiben. Wie oben beschrieben, kann das Kühl-/Heizelement **110** einstellbare Temperaturen im Bereich von etwa -10°C bis zu 42°C bereitstellen. Eine automatisierte Temperaturmessung und Steuersequenz kann wiederholt werden, um diese Temperaturbereiche beizubehalten, bis ein Verfahren abgeschlossen ist.

[0082] Es wird festgestellt, dass die Reduktion von Adiposegewebe durch Kühlen lipidreicher Zellen sogar noch wirksamer sein kann, wenn die Gewebekühlung mit physischer Manipulation einhergeht, zum Beispiel durch Massieren des Zielgewebes. Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Behandlungseinheit **107** eine Gewebemassiervorrichtung wie eine vibrierende Vorrichtung und dergleichen aufweisen. Alternative kann ein piezoelektrischer Umwandler innerhalb der Behandlungseinheit **107** benutzt werden, um eine mechanische Schwingung oder Bewegung des Kühl-/Heizelements **107** (oder besser Behandlungseinheit ?) bereitzustellen. Der Detektor **120** kann Rückkopplungsvorrichtungen zum Erkennen der Veränderungen in der Hautviskosität aufweisen, um die Wirksamkeit der Behandlung zu überwachen und/oder jegliche Schäden an dem umgebenden Gewebe zu verhindern. Zum Beispiel kann eine Vibrationen erkennende Vorrichtung benutzt werden, um jegliche Veränderung in der Eigenfrequenz des Zielgewebes (oder umgebenden Gewebes) zu erkennen, die eine Veränderung in der Gewebviskosität angeben kann, wobei das Gewebe mechanisch bewegt werden oder durch eine vibrierende Vorrichtung vibriert lassen werden kann, die in der Behandlungseinheit **107** enthalten ist.

[0083] Um ferner zu gewährleisten, dass die Epidermis **160** und/oder Dermis **165** durch die Kühlbehandlung nicht beschädigt werden, kann ein optischer Detektor/Rückkopplungsvorrichtung benutzt werden, um die Veränderung der optischen Eigenschaften der Epidermis zu überwachen (verbesserte Streuung, wenn Eisbildungen auftreten); eine elektrische Rückkopplungsvorrichtung kann benutzt werden, um die Veränderung der elektrischen Impedanz der Epidermis zu überwachen, die durch die Eisbildung in der Epidermis bewirkt wird; und/oder eine Ultraschall-Rückkopplungsvorrichtung kann benutzt werden, um die Eisbildung in der Haut zu überwachen (eigentlich zu vermeiden). Jegliche derartige Vorrichtung kann umfassen, der Steuereinheit **105** zu signalisieren, die Behandlung anzuhalten oder einzustellen, um Hautschäden zu verhindern.

[0084] Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann das Behandlungssystem **100** mehrere Konfigurationen und Instrumente aufweisen. Algorithmen, die für verschiedene Verfahrensarten, Konfigurationen und/oder Instrumente konzipiert sind, können in der Steuereinheit **105** enthalten sein.

[0085] Wie in [Fig. 1D](#) dargestellt, kann das System **100** eine Sondensteuereinheit **175** und eine Sonde **180** zur minimal invasiven Temperaturmessung der Fettzellen **170** aufweisen. Vorteilhafterweise kann die Sonde **180** dazu fähig sein, eine präzisere Temperatur der Fettzellen **170** zu messen, wodurch die Steuerung der Behandlungseinheit **107** und die Effektivität der Behandlung verbessert werden.

[0086] Es wird festgestellt, dass das Behandlungssystem **100** ferngesteuert werden kann. Zum Beispiel kann die Verbindung zwischen der Steuereinheit **105** und der Behandlungseinheit **107** eine ferngesteuerte Verbindung sein (verdrahtet oder drahtlos), wodurch die Steuereinheit **105** mit einer Fernsteuerung für das Kühl-/Heizelement **110**, die Behandlungsschnittstelle **115**, die Sondensteuereinheit **175** und die Sonde **180** bereitgestellt wird.

[0087] Wenngleich das obige beispielhafte Behandlungssystem **100** die Hauptkomponenten eines Systems veranschaulicht, das für die Benutzung in der Erfindung geeignet ist, sollte die dargestellte Bauweise nicht als einschränkend betrachtet werden, da viele Variationen der Hardwarekonfiguration möglich sind, ohne den Schutzbereich der Erfindung zu verlassen.

[0088] [Fig. 2A](#) stellt ein Behandlungssystem **200** zum Kühlen von Fettzellen **170** durch Falten des Zielgewebes gemäß einer Ausführungsform der Erfindung dar. Wie in [Fig. 2A](#) dargestellt, kann das Behandlungssystem **200** auf zwei Seiten entsprechende Steuereinheiten **105** und Behandlungseinheiten **107** aufweisen, die mit einer Kompressionseinheit **205** verbunden sind. Die Kompressionseinheit **205** kann geeignet sein, um die Behandlungseinheiten **107** zusammenzuziehen, wodurch das Zielgewebe (Epidermis **160**, Dermis **165** und Fettzellen **170**) zwischen den Behandlungseinheiten **107** nach oben gefaltet (oder "gekllemmt") werden. Die Behandlungsschnittstelle **115** der jeweiligen Behandlungseinheiten **107** an beiden Seiten des Zielgewebes können auf diese Weise die Fettzellen **170** von vielen Zeiten mit größerer Wirksamkeit kühlen, wie oben beschrieben. Die Detektoren **120** sind vorhanden, um die Temperatur des Zielgewebes zu messen und zu überwachen. Wie in [Fig. 2A](#) dargestellt, können Steuereinheiten **105** verbunden werden, um ein integriertes System zu bilden. Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die verschiedenen Komponenten von System **200** mit Hilfe jeglicher Anzahl von Steuereinheit(en) gesteuert werden.

[0089] Wie vorher beschrieben, kann die physische Manipulation des Zielgewebes die Effektivität der Kühlbehandlung verbessern. Gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Kompressionseinheit **205** die Kraft variieren, mit der die Behandlungseinheiten **107** zusammen um das Zielgewebe (Epidermis **160**, Dermis **165** und Fettzellen **170**) gezogen werden. Zum Beispiel kann die Kompressionseinheit **205**

eine Impulskraft anwenden, um die Falte (oder "Quetschung") des Zielgewebes abwechselnd zu straffen und loszulassen. Der Widerstand auf das Straffen kann ferner überwacht werden, um jegliche Veränderungen der Merkmale (zum Beispiel die Viskosität) des Zielgewebes zu erkennen und so die Effektivität und Sicherheit der Behandlung zu gewährleisten.

[0090] [Fig. 2B](#) veranschaulicht das System **200** mit einer Sonde **180**, die der des in [Fig. 1C](#) dargestellten Systems für die minimal invasive Temperaturmessung von Fettzellen **170** ähnlich ist. Wie oben beschrieben, kann die Sonde **180** dazu fähig sein, eine genauere Temperatur der Fettzellen **170** zu messen, wodurch die Steuerung der Behandlungseinheit **107** und die Effektivität der Behandlung verbessert werden.

[0091] [Fig. 3A](#) und [Fig. 3B](#) sind Diagramme, die ein Behandlungssystem **300** gemäß einer Ausführungsform der Erfindung darstellen. Wie in [Fig. 3A](#) dargestellt, kann das System **300** eine Suktionseinheit **305** aufweisen und die Behandlungseinheit **107** kann eine Behandlungsschnittstelle **115** aufweisen, die eine gekrümmte Oberfläche aufweist, die zum Beispiel eine Kuppel bildet, um eine Kammer **310** über der Epidermis **160** zu bilden und zu enthalten. Wie in [Fig. 3B](#) dargestellt, kann die Suktionseinheit **305** aktiviert werden, um die Luft aus der Kammer **310** zu ziehen, so dass das Zielgewebe (Epidermis **160**, Dermis **165** und Fettzellen **170**) nach oben in Kontakt mit der Behandlungsschnittstelle **115** gezogen wird. Vorteilhafterweise kann die Behandlungsschnittstelle **115** die Zielfettzellen **170** für ein effektiveres Kühlen umgeben. Die Behandlungsschnittstelle **115** kann aus einem festen, steifen oder flexiblen Material bestehen, das mit der Haut oder einem thermischen Verbindungsmittel zwischen der Hautoberfläche und der Behandlungseinheit in Kontakt steht. Die Oberfläche der Schnittstelle **115** kann auch viele Öffnungen aufweisen, die mit der Suktionseinheit **305** verbunden sind. Die Haut ist teilweise in diese vielen Öffnungen eingeführt, was die Gesamtfläche der Epidermis **160** erhöhen kann, die mit der Behandlungsschnittstelle in thermischem Kontakt steht (zum Beispiel Strecken der Haut). Das Strecken der Haut verringert die Dicke der Epidermis und Dermis und ermöglicht das Kühlen des Fettes **170**. Mehrere Detektor(en) **120** und/oder Sonde(n) **180** können in dem Behandlungssystem **300** umfasst sein, um die Gewebetemperatur während der Behandlung zu überwachen, wie oben bezüglich [Fig. 1A](#), [Fig. 1C](#), [Fig. 2A](#) und [Fig. 2B](#) beschrieben worden ist und deren detaillierte Beschreibung hier nicht wiederholt werden wird.

[0092] [Fig. 4](#) stellt ein Behandlungssystem **400** gemäß einer Ausführungsform der Erfindung dar. Wie in [Fig. 4](#) dargestellt, kann die Suktionseinheit **305** mit einer Ringöffnung um die Behandlungsschnittstelle **115** derart verbunden werden, dass, wenn diese aktiviert wird, eine Suktionsabdichtung **410** mit der Epidermis **160** um die Behandlungsschnittstelle **115** gebildet wird. Folglich kann die Behandlung an der Behandlungsschnittstelle **115** auf einem isolierten Zielgewebereich durchgeführt werden. Vorteilhafterweise kann das Subjekt oder der Körperteil in ein Wärmebad getaucht werden, wovon die Behandlung an der Schnittstelle **115** unbeeinträchtigt bleibt. Folglich kann die Behandlungsfläche vergrößert werden, während eine umgebende, wärmende Umgebung eine allgemeine Hypothermie verhindern kann.

[0093] [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#) sind Diagramme, die ein Behandlungssystem **500** gemäß einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung darstellen. Wie in [Fig. 5A](#) und [Fig. 5B](#) dargestellt, kann das Behandlungssystem **500** ein Band (oder Zylinder) um die Zielgewebemasse **515** bilden. Das Behandlungssystem **500** kann jegliches flexible oder starre Material umfassen. Das Kühl-/Heizfluid kann durch das Behandlungssystem **500** durch den Einlass **175** und den Auslass **180** gepumpt werden, wie in [Fig. 5B](#) dargestellt. Das Kühl-/Heizelement **110** kann durch ein inneres Gefäß oder ein Netzwerk von Durchgängen wie einem Rohr und dergleichen gebildet werden. Die Wärmeübertragung mit der Zielgewebemasse **515** kann durch die Behandlungsschnittstelle **115** durchgeführt werden, die jegliches Wärme leitendes Material umfasst. Das Behandlungssystem **500** kann ferner einen Befestigungsmechanismus **510** wie einen Haken- und einen Schleifenverschluss und dergleichen zum Befestigen und Umwickeln der Gewebemasse **515** aufweisen. Ferner kann die Behandlungsschnittstelle **115** ein flexibles Material aufweisen, so dass der Druck des Kühlfluids, das durch das Behandlungssystem **500** gepumpt wird, auf das Zielgewebe **515** übertragen werden kann. Zum Beispiel kann bezüglich [Fig. 5A](#) das Behandlungssystem **500** einen Innendruck auf die Zielgewebemasse **515** anwenden. Die Zielgewebemasse **515** kann jeglicher Abschnitt, Körperteil oder Gliedmaß eines Subjekts sein. Zum Beispiel kann die Zielgewebemasse **515** ein Arm, das obere oder untere Bein, die Hüfte und so fort eines Subjekts sein. Der Druck und Strom des Kühlfluids in dem System **500** können von der Steuereinheit **105** auf eine optimale Behandlungstemperatur und/oder -druck eingestellt werden. Eine feste Passung um die Gewebemasse **515** und ein erhöhter Innendruck können ebenfalls ermöglichen, dass das Subjekt in ein Wärmebad getaucht wird. Wie vorher beschrieben, kann der Fluidstrom ein pulsierender Strom sein.

[0094] Die vorliegende Erfindung wird zusätzlich mittels der folgenden, erläuternden, nicht einschränkenden Beispiele beschrieben, die ein besseres Verständnis der vorliegenden Erfindung und ihrer zahlreichen Vorteile bereitstellt.

BEISPIELE

Beispiel 1

Selektive Schädigung des Fettgewebes durch gesteuertes In-vivo-Kühlen

[0095] Verfahren der vorliegenden Beschreibung wurden an einem weißen, 6 Monate alten, weiblichen Hanford-Miniaturschwein ("Schwein I") und einem schwarzen, 6 Monate alten, weiblichen Yucatan-Miniaturschwein ("Schwein II") durchgeführt. Die Schweine wurden mit Telazol/Xylazin (4,4 mg/kg im + 2,2 mg/kg im) anästhesiert. Die Anästhetika (Halothan oder Isofluran (1,5–3,0%)) wurden mit Sauerstoff (3,0 L/min) durch eine Maske inhaliert und von einem F-Luft-Kanister gefiltert, wenn die injizierten Anästhetika keine ausreichende somatische Analgesie bereitstellten. Mehrere Versuchsstellen wurden mit Mini-Tätowierungen durch Anwenden von Indischer Tinte auf die Ränder jeder Versuchsstelle gekennzeichnet. Nach dem Abbilden der Versuchsstellen wurden diese mittels einer Kühlvorrichtung, wie in **Fig. 1A** beschrieben, Kälteexpositionen ausgesetzt. Bei dem Bereich der Behandlungsschnittstelle handelte es sich um einen flachen Bereich mit der Größe von $2 \times 4 \text{ cm}^2$ mit einem eingebauten Temperaturfühler. Die Schnittstelle befand sich in thermischem Kontakt mit einem thermoelektrischen Kühler, der durch eine Steuereinheit elektronisch reguliert wurde, damit die Temperatur auf der Schnittstellenfläche konstant auf einer vorbestimmten Temperatur gehalten wurde. Während der Kälteexposition wurde die Kühlvorrichtung mit einem geringen bis mäßigen Druck auf die Haut angewendet, der keinen bedeutsamen mechanischen Druck auf den Blutstrom verursachte. Das Kühlelement wurde ohne eine Manipulation des Oberflächenprofils auf die Haut angewendet.

[0096] Verschiedene Kombinationen von vorbestimmten Kühlschnittstellentemperaturen und Expositionszeiten wurden getestet. An manchen Stellen wurde eine thermisch leitende Lotion zwischen der Haut und der Kühlschnittstelle angewendet. Diese thermisch leitende Lotion bestand hauptsächlich aus Glycerol. Schwein I wurde 61 Tage lang beobachtet, bis die Exzisionsbiopsien aller Versuchsstellen durchgeführt worden waren und das Schwein getötet wurde. Von der Versuchsstelle C wurde an Tag 2 eine zusätzliche Stanzbiopsie vorgenommen.

[0097] Die Biopsien wurden für die herkömmliche Lichtmikroskopie bearbeitet und mit Hematoxylin & Eosin gefärbt. Die angezeigte Temperatur entspricht der des benutzten Kühlelements. Tabelle 1 zeigt die Parameter der Kühlanwendung und die an verschiedenen Stellen von Schwein I erhaltenen Ergebnisse:

Tabelle 1

Stelle	Temperatur	Zeit	Lotion	Ergebnisse
A	-6°C	1 Minute	+	Nach 61 Tagen:
				Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Kein offensichtlicher Abdruck. Keine offensichtlichen histologischen Veränderungen.
B	-6°C	1 Minute	-	Nach 61 Tagen:
				Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Kein offensichtlicher Abdruck. Keine offensichtlichen histologischen Veränderungen.
C	-6°C	5 Minuten	+	Nach 61 Tagen:
				Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Abdruck aufgrund eines Verlusts an subkutanem Adiposegewebe (1 Woche bis 61 Tage). Geringere Durchschnittsgröße der Adipozyten bei einer Tiefe von etwa 3–6 mm. Offensichtliche histologische Schädigung des Adiposegewebes. Nach 2 Tagen: Gewebeentzündung und Pannikulitis.
D	-3,5°C	5 Minuten	+	Nach 61 Tagen:
				Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Kein offensichtlicher Abdruck. Histologische Randschädigung des Fettgewebes. Geringere Durchschnittsgröße der Adipozyten.
E	Kontrolle			Normal – keine Änderungen innerhalb der Epidermis, Dermis oder dem subkutanem Fettgewebe.

[0098] Schwein II wurde 50 Tage bis zur Entnahme der Exzisionsbiopsien aus allen Versuchsstellen beobachtet, danach wurde das Schwein getötet. An der Versuchsstelle E wurde eine zusätzliche Biopsie an Tag 17 vorgenommen. Die Biopsien wurden für die herkömmliche Lichtmikroskopie bearbeitet und mit Hematoxylin & Eosin wie oben beschrieben gefärbt. Die angezeigte Temperatur entspricht der des angewendeten Kühlelements. Tabelle 2 zeigt die Parameter der Kühlanwendung und die erhaltenen Ergebnisse an verschiedenen Stellen von Schwein II:

Tabelle 2

Stelle	Temperatur	Zeit	Lotion	Ergebnisse
C	-6°C	5 Minuten	–	Nach 50 Tagen:
				Ausgeprägter Abdruck (2–3 mm) aufgrund des Verlusts von subkutanem Adiposegewebe. Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Keine Pigmentveränderungen, jedoch verringerte Größe der Adipozyten und histologische Schädigung des Adiposegewebes.
D	-8 °C	5 Minuten	–	Nach 50 Tagen:
				Ausgeprägter Abdruck (2–3 mm) aufgrund des Verlusts von subkutanem Adiposegewebe. Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Keine Pigmentveränderungen, jedoch Schädigung der Adipozyten bis zu einer Tiefe von etwa 6 mm. Verringerte Größe der Adipozyten und histologische Schädigung des Adiposegewebes.
E	-9°C	5 Minuten	–	Nach 50 Tagen:
				Ausgeprägter Abdruck (2–3 mm) aufgrund des Verlusts von subkutanem Adiposegewebe. Keine Epidermis-Schädigung. Keine Dermis-Schädigung. Keine Pigmentveränderungen, jedoch Schädigung der Adiposezellen bis zu einer Tiefe von etwa 6 mm. Verringerte Größe der Adipozyten und histologische Schädigung des Adiposegewebes.
				Nach 17 Tagen:
F	-22°C	5 Minuten	–	Zeichen einer Pannikulitis.
				Nach 50 Tagen:
				Ausgeprägte Epidermis-Schädigung mit ausgeprägter Hypopigmentierung. Narbenbildung mit Hautkontraktion und vollständiger Ablation des subkutanen Adiposegewebes.

[0099] [Fig. 6](#) zeigt ein Bild der Hautoberfläche der Versuchsstellen D, E und F von Schwein II, 17 Tage nach der Exposition. Ein Abdruck, welcher der Größe der Kälteexposition entspricht, wird bei 1 dargestellt, welche der Versuchsstelle D und 2 entspricht, welche der Versuchsstelle E entspricht. An diesen Versuchsstellen können keine abnormen Epidermisveränderungen gesehen werden. Bei 3, welche der Versuchsstelle F entspricht, auf die aggressive Kühlverfahren angewendet wurden, ist die Schädigung der Epidermis ausgeprägt (z. B. Pigmentierungsverlust und zentrale Krustenbildung).

[0100] [Fig. 7](#) zeigt die Histologie der Versuchsstelle E (Schwein II), 17 Tage nach der Kälteexposition bei -9°C für 5 Minuten, wobei die Proben aus dem Bereich unterhalb der mit Kälte ausgesetzten Stelle entnommen wurden. [Fig. 7A](#) zeigt eine niedrige Energievergrößerung (1,25-fach) und [Fig. 7B](#) zeigt eine Großaufnahme mit mittlerer Energievergrößerung (5-fach) der gleichen Probe. Es werden die Epidermis **701**, Dermis **702**, subkutanen Fett **703** und die Muskelschicht **704** dargestellt. Die Histologie zeigt Zeichen einer lobulären und septalen Pannikulitis innerhalb der subkutanen Adipose **703**, was eine Entzündung des Adiposegewebes bedeutet. Die durchschnittliche Größe der Fettzellen ist im Vergleich zu der Probe des nicht ausgesetzten Bereichs geringer. Eine Gewebeveränderung der Epidermis, Dermis oder der Muskelschicht ist nicht erwiesen.

[0101] Eine Verringerung des subkutanen Adiposegewebes wurde in einer klinischen Abdrucksbeobachtung auf der Hautoberfläche genau an der Kühlstelle nachgewiesen, sowie durch die Histologie (Hematoxylin & Eosin-Färbung). [Fig. 8A](#), B, C, D, E und F zeigen die Histologie 50 Tage nach der Exposition mit einer niedrigen 2,5-fachen Energievergrößerung ([Fig. 8A](#), [Fig. 8C](#) und [Fig. 8E](#)) und einer mittleren 5-fachen Energievergrößerung ([Fig. 8B](#), [Fig. 8D](#) und [Fig. 8F](#)) von Versuchsstelle C ([Fig. 8A](#) und B), Versuchsstelle E ([Fig. 8C](#) und D)

und Versuchsstelle F ([Fig. 8E](#) und F). Die Epidermis **801** und Dermis **802** sind an den Versuchsstellen Stelle C und E nicht geschädigt, während das aggressivere Kühlen an Versuchsstelle F zu einer Schädigung der Epidermis und Dermis führte (es kann z. B. eine Narbenbildung und Entzündung gesehen werden). Die subkutane Adipose **803** zeigt eine Verringerung der Adipozytengröße und Strukturveränderungen (z. B. ist eine offenkundige Verdickung der Fettzellenschicht mit faserigen Septae in der kondensierten Fettschicht enthalten). Als Ergebnis des aggressiven Kühlens auf Versuchsstelle F wurde nahezu die gesamte Schicht entfernt, wodurch lediglich wenige zurückbleibende Fettzellencluster hinterlassen wurden. Aus diesem Grund kann beim Anwenden eines aggressiven Kühlens (Versuchsstelle F) eine nicht selektive und ausgeprägte Schädigung der Epidermis und Dermis beobachtet werden.

[0102] Zusammen genommen zeigen die Ergebnisse, dass die selektive Disruption von subkutanem Adiposegewebe durch Benutzen von Kühlverfahren der vorliegenden Beschreibung erreicht wird, ohne Schädigungen der Epidermis oder Dermis zu verursachen.

[0103] Die Temperaturmessung bei der Hautoberflächenkühlung bei -7°C mit genügendem Druck, um den Hautblutstrom zu stoppen, wurde zum Darstellen der Zeit- und Tiefenabhängigkeit des Kühlens in einem lebenden Schwein durchgeführt. Zum Festhalten der Temperatur wurden Thermoelemente benutzt, die in einer Tiefe von 0, 2, 4 und 8 Millimetern eingeführt wurden. Obwohl die Experimentvoraussetzungen nicht ideal waren (der Hautkühler behielt nicht exakt -7°C an der Oberfläche bei), wird deutlich, dass die Kühlung der Dermis (2 mm) und des Fetts (4 mm, 8 mm) im Allgemeinen wie erwartet auftraten (siehe zum Beispiel [Fig. 10](#)).

Beispiel 2

Temperaturprofilmessungen in verschiedenen Gewebetiefen

[0104] Diese Studie wurde an einem 6 Monate alten, weiblichen, schwarzen Yucatan-Miniaturschwein (Sinclair Forschungszentrum, Columbia, MO) vorgenommen. Das Schwein wurde mit Hilfe von Telazol/Xylazin (4,4 mg/kg im + 2,2 mg/kg im) narkotisiert. Inhalationsanästhetika Halothan oder Isofluran (1,5-3,0%) mit Sauerstoff (3,0 L/min) wurden durch eine Maske geliefert und mit einem F-Luft-Kanister gefiltert, nur wenn das injizierbare Anästhetikum nicht genügend somatische Analgesie bereitstellte. Die Versuchsstellen wurden mit Mikrotätowierungen durch Anwenden von Indischer Tinte auf die Ränder jeder Versuchsstelle gekennzeichnet, wobei hypodermische Nadeln in diese Versuchsstellenränder eingeführt wurden. Die Kälteexposition wurde mit Hilfe einer konvexen, runden Kupferplatte durchgeführt, die an einem Wärmeaustauscher befestigt wurde und dann mittels eines zirkulierenden Kühlmittels auf -7°C abgekühlt wird. Die Expositionszeit betrug zwischen 600 und 1.200 Sek. Tabelle 3 stellt die Parameter der Kühlanwendung dar und die Ergebnisse, die an verschiedenen Stellen von Schwein III erhalten wurden. Die kalte Platte wies drei zentrale Öffnungen von etwa 1 mm Durchmesser auf, durch welche die Thermoelemente geführt wurden, um das Temperaturprofil in verschiedenen Tiefen des Gewebes bei Kälteexposition zu überwachen. Die Kühlexpositionsvorrichtung, die in [Fig. 9](#) dargestellt ist, wurde während der Kälteexposition fest auf die Versuchsstelle gehalten. Die Kälteexpositionen wurden an zwei verschiedenen Versuchstagen mit einer Woche Unterschied durchgeführt. Am ersten Versuchstag wurden die Thermoelemente zeitweise während der Aussetzung mit Kälte verschoben, wodurch eine Veränderlichkeit von 0,5 mm der Tiefenmessung des Thermoelements hervorgerufen wurde. Ein zusätzlicher Satz Expositionen mit Thermoelementen wurde am zweiten Versuchstag mit streng festgelegten Tiefen und minimaler bzw. keiner Veränderlichkeit der Thermoelemente bezüglich der Tiefe durchgeführt. Die Anordnung der Thermoelemente am ersten Versuchstag für die Versuchsstellen 1, 2, 3, 7, 11 und 12 betrug Tiefen von 2, 5, 4, 5 und 10 mm (+/- 0,5 mm). Die Versuchsstellen 14, 15, 16 und 18 wurden am zweiten Versuchstag bei einer Tiefe der Thermoelemente von 2, 4 und 8 mm und einer minimalen bzw. keiner Veränderlichkeit behandelt. Eine gewisse Veränderlichkeit der Thermoelementtiefe kann aufgrund der Gewebekompression während der Kälteexposition noch immer auftreten. Eine Glykol enthaltende Lösung wurde zum Sicherstellen eines guten thermischen Kontakts an der Hautoberfläche benutzt. Das Schwein wurde 3 ½ Monate nach der Behandlung beobachtet, bevor es getötet und das Gewebe der Versuchsstellen zur Analyse entnommen wurde. Tabelle 3 stellt die Parameter der Kühlanwendung und die erhaltenen Ergebnisse an verschiedenen Stellen von Schwein III dar:

Tabelle 3

Stelle	Temperatur (Kühlmittel)	Aussetzungs- zeit	Ort	$\min$ Temp bei Tiefe	$\min$ Temp bei Tiefe	$\min$ Temp bei Tiefe	Abdruck 3 ½ Monate	Relative Verringerung der oberen Fettschicht bei 3 ½ Monaten
1	-7 °C	5 Minuten	Flanke	0 °C bei 2,5 mm	7 °C bei 5 mm	24 °C bei 10 mm	+	66 %
2	-7 °C	5 Minuten	Flanke	-2 °C bei 2,5 mm	N/A	21 °C bei 10 mm	+	
3	Kontrolle		Flanke				-	9 %
7	-7 °C	10 Minuten	Abdomen	3 °C bei 2,5 mm	7 °C bei 5mm	19 °C bei 10 mm	+	
9	Kontrolle		Abdomen					
11	-7 °C	10 Minuten	Gesäß	N/A	N/A	12 °C bei 10 mm	++	79 %
12	-7 °C	10 Minuten	Gesäß	-4 °C bei 2,5 mm	N/A	13 °C bei 10 mm	+	57 %
13	-7 °C	10 Minuten	Gesäß	-4 °C bei 2 mm	N/A	7 °C bei 10 mm	+	
14	-7 °C	21 Minuten	Gesäß	-4 °C bei 2 mm	3 °C bei 4 mm	12 °C bei 8 mm	+	
15	-7 °C	11 Minuten	Gesäß	-4 °C bei 2 mm	1 °C bei 4 mm	12 °C bei 10 mm	+	
16	-7 °C	10 Minuten	Gesäß	-4 °C bei 2 mm	0 °C bei 4 mm	14 °C bei 8 mm	++	
18	-7 °C	15 Minuten	Flanke	-3 °C bei 2 mm	N/A	15 °C bei 8 mm	+	66 %

[0105] Die Versuchsstellen wurden der Vorrichtung ausgesetzt und 600 bis 1.200 Sek. auf eine Kühlmittel-

temperatur von -7°C eingestellt. Die Dermis verhärtete sich unverzüglich nach der Kälteexposition, wie durch Palpation bestimmt wurde, und wurde bei Rückkehr auf seine normale Temperatur etwa eine Minute nach der Exposition viskos. Es lag nach einigen Minuten nach der Exposition keine nachweisliche Epidermisschädigung oder -veränderung während der Untersuchung bei Großaufnahme und mit einer polarisierten Vergrößerungslinse vor. Ferner bestand keine Blasenbildung und das Nikolski-Zeichen war negativ. Während des gesamten Überlebenszeitraums bestand keine grobe Schädigung der Epidermis. Es konnten keine Verkrustung, Blasenbildung oder ausgeprägte Pigmentveränderung festgestellt werden. Einige Versuchsstellen zeigten eine geringe Zunahme der Epidermis-Pigmentierung auf. Diese leichte Hyperpigmentierung konnte nach ein paar Monaten durch leichtes Reiben der Epidermis entfernt werden.

[0106] Die Temperaturmessungen der Thermoelemente hingen von der Tiefe, Körperstelle und dem Druck ab, mit dem das Kühlmittel angewendet wurde. Die verschiedenen Temperaturdiagramme bei verschiedenen Gewebetiefen während der Kälteexposition werden in [Fig. 10A](#) bis J für verschiedene Versuchsstellen aufgezeigt und gleichfalls in Tabelle 3 zusammengefasst. An manchen Versuchsstellen wurden Temperaturschwankungen festgestellt, die mit einem nahe verlaufenden Blutgefäß in Verbindung gebracht wurden. Manche Temperaturdiagramme wurden aufgrund von Bewegungen oder Fehlplatzierungen des Thermoelements (mit „error“ in Tabelle 3 gekennzeichnet) nicht in Betracht gezogen. Die Temperatur innerhalb der tiefen Dermis bzw. oberen Fettschicht liegt in einem Bereich von -2°C bis -4°C . Die Temperatur bei einer Tiefe von 4 bis 5 mm liegt im Bereich von 0°C bis 7°C , abhängig von den Unterschieden des Kontaktdrucks und dem anatomischen Bereich. Dieser Ort zeigte eine starke Veränderlichkeit in den verschiedenen Temperaturdiagrammen. Die Temperatur bei 8 bis 10 mm Tiefe, die einer Tiefe innerhalb einer subkutanen Fettschicht entspricht, wies eine Temperatur im Bereich von 7 bis 24°C auf.

[0107] Die Histologie einer Kontrollstelle (Stelle 9) und einer Kälteexpositionsstelle (Stelle 8) (-7°C , 600 Sek.) wurde 6 Tage nach Exposition durchgeführt und von einem Dermatopathologen analysiert. Das Folgende wurde für die Kontrollstelle und die Kälteexpositionsstelle beschrieben:

Die Epidermis beider Proben gestaltet sich normal und zeigt eine geflochtene Hornschicht mit normaler Dicke und normaler Crista cutis im Vergleich zu der Kontrollstelle auf. Innerhalb der Kälteexpositionsstelle zeigt sich ein leichtes, perivaskuläres, lymphozytisches Infiltrat. Jedoch sind in beiden Proben keine deutlichen Anzeichen einer Vaskulitis vorhanden.

[0108] Das subkutane Fett der Kontrollstelle zeigt eine normale Morphologie. Das subkutane Fett der mit Kälte ausgesetzten Stelle zeigt klare Zeichen einer lobulären und septalen Pannikulitis. Die meisten Adipozyten sind von einem lymphozytischen Infiltrat mit teilweise Lipid enthaltenden Makrophagen umgeben. Die Dicke der subkutanen Septae ist vergrößert. Es bestehen leichte vaskuläre Veränderungen, aber keine klaren Zeichen einer Vaskulitis. Dreieinhalb Monate nach der Kälteexposition wurde das Schwein getötet und das Gewebe durch vollständige Dickenexzision entnommen, nachdem eine Ultraschallsichtmessung von 20 MHz von ausgewählten Versuchsstellen durchgeführt wurde. Die In-vivo-Ultraschallbilder zeigten den deutlichen Verlust von Fettgewebe im Behandlungsbereich durch Hautkühlung im Gegensatz zum nicht gekühlten Umgebungsgewebe. Ein In-vivo-Ultraschallbild nach 3 ½ Monaten ist in [Fig. 11](#) dargestellt.

[0109] Das gewonnene Gewebe wurde makroskopisch durch die Versuchsstellen geschnitten und die Bilder wurden aus dem makroskopischen Gewebequerschnitten entnommen. Die makroskopischen Gewebequerschnitte der Stellen 1, 3, 11, 12 und 18 sind in [Fig. 13A](#) bis E dargestellt. Eine Verringerung der Dicke der subkutanen Fettschicht wurde bei allen Kälteexpositionsstellen vs. der benachbarten Fettschicht beobachtet, die nicht Kälte ausgesetzt wurde. Die makroskopischen Querschnitte stimmten mit den Ultraschallbildern überein. Zwei verschiedene Abschnitte innerhalb des subkutanen Fetts konnten identifiziert werden, eine obere Fettschicht und eine tiefer liegende Fettschicht. Die Dicke der oberen Fettschicht wurde an Stellen mit Kältebehandlung um ein Wesentliches vermindert, wobei die tiefer liegende Fettschicht nicht bedeutend verändert wurde. Der Prozentsatz der Verringerung der oberen Fettschicht des Versuchsbereichs innerhalb bzw. außerhalb einiger Versuchsstellen wird in Tabelle 3 aufgeführt. Eine Veränderung der subkutanen Fettschicht wurde an den Kälteexpositionsstellen 1, 11, 12 und 18 beobachtet. Die durchschnittliche Verringerung der Dicke der oberen Fettschicht innerhalb der bewerteten Versuchsstellen betrug 47%. Auf der nicht ausgesetzten Kontrollseite wurde keine bedeutsame Verringerung der Dicke in den beiden jeweiligen Schichten gefunden.

[0110] Diese Beispiele belegen die Möglichkeit, in einem Schweinemodell eine selektive Gewebeschädigung des subkutanen Adiposegewebes durch externes Kühlen innerhalb eines bestimmten Bereichs einer externen Kühltemperatur und Expositionszeit ohne eine bedeutsame Schädigung der Epidermis und Dermis zu erreichen. Die Entfernung von subkutanem Fett wurde gleichfalls durch einen offensichtlichen Abdruck auf der behandelten Hautoberfläche nachgewiesen, der exakt mit der Kühlexposition übereinstimmte, sowie durch die

Messungen der Fettschicht in Bezug auf die Kälteexpositionsstelle durch Ultraschall und makroskopische Querschnitte nach der Tötung. Ausgeprägte histologische Veränderungen, die für das subkutane Adiposegewebe selektiv waren, wurden 6 Tage nach der Kälteexposition beobachtet. Histologisch wurde eine Pannikulitis mit einer verminderten Fettzellengröße beobachtet. Nachweislich ist die Reaktion auf Kälte an verschiedenen Stellen unterschiedlich und die weiter oben liegende Fettschicht ist von dem Gewebeverlust mehr betroffen als die tiefer liegende Fettschicht. Die Ergebnisse von Schwein III implizieren jedoch, dass eine erhöhte Fetterntfernung gegenüber der tiefer liegenden Schicht vorliegt. Die Erklärung hierfür ist a), dass die obere Fettschicht kälteren Temperaturen ausgesetzt ist, und aufgrund des Gefälles und/oder b), dass die tiefer liegende Fettschicht in Schweinen weniger empfänglich für selektive Schädigung durch Kühlung ist.

[0111] **Fig. 9** zeigt ein Bild der Vorrichtung zur Kälteexposition von Schwein III. Die kalte Kupferplatte **91** wird mit der Haut in Kontakt gebracht. Das Temperaturprofil innerhalb der Haut während der Kälteexposition wird durch Thermoelemente **92** gemessen, die bei verschiedenen Tiefen in das Gewebe eingeführt werden. Die Vorrichtung ist federbelastet **93**, um einen Druck während der Kälteexposition bereitzustellen.

[0112] **Fig. 10** zeigt ein Temperaturprofil in verschiedenen Tiefen während der Kälteexposition von Schwein III bei unterschiedlichen Versuchsstellen: **Fig. 10A** (Stelle 1), **Fig. 10B** (Stelle 2), **Fig. 10C** (Stelle 7), **Fig. 10D** (Stelle 11), **Fig. 10E** (Stelle 12), **Fig. 10F** (Stelle 13), **Fig. 10G** (Stelle 14), **Fig. 10H** (Stelle 15), **Fig. 10I** (Stelle 16) und **Fig. 10J** (Stelle 18). Die Temperatur in verschiedenen Tiefen wird mit T3-E (Oberfläche), T0-B (2 bis 2,5 mm), T1-C (4 bis 5 mm) und T2-D (8 bis 10 mm) gekennzeichnet.

[0113] **Fig. 11** zeigt ein Ultraschallbild von Versuchsstelle 11, das 3 Monate nach der Exposition gemacht wurde. Der Abschnitt unterhalb von **1105** liegt außerhalb des Kälteexpositionsbereichs, der Abschnitt unterhalb von **1106** innerhalb des Kälteexpositionsbereichs. Die Dermis **1102** kann deutlich von der Fettschicht **1103** und der Muskelschicht **1104** unterschieden werden. Innerhalb der Fettschicht **1103** können zwei unterschiedliche Schichten unterschieden werden: die obere Fettschicht **1103a** und die tiefe Fettschicht **1103b**. Das Ultraschallbild stimmt gut mit dem makroskopischen Querschnitt des gleichen Gewebes aus **Fig. 13c** überein.

[0114] **Fig. 12** zeigt die Histologie der Versuchsstelle 8 (**Fig. 12A** und **Fig. 12B**) sechs Tage nach der Kälteexposition (-7°C , 600 Sek.) und Versuchsstelle 9, die eine nicht ausgesetzte Kontrollstelle (**Fig. 12C** und **Fig. 12D**) darstellt. Die Mikrographen zeigen ein Bild mit niedriger Energievergrößerung (1,25-fach) in **Fig. 12A** und **Fig. 12C** und mit mittlerer Energievergrößerung (5-fach) in **Fig. 12B** und **Fig. 12D**. Die Bilder zeigen die Epidermis **701**, die Dermis **702** und das subkutane Fett **703**. Während die nicht ausgesetzte Kontrollstelle eine normale Gewebemorphologie aufweist, zeigt das Kälteexpositionsgewebe klare Zeichen einer Pannikulitis im subkutanen Fett. Die Entzündungszellen sind in diesen Bereich abgewandert und die durchschnittliche Fettzellengröße ist geringer.

[0115] **Fig. 13A** bis E zeigen makroskopische Abschnitte durch die Mitte verschiedener Versuchsstellen, nachdem das Schwein 3 ½ Monate nach der Kälteexposition getötet wurde: **Fig. 13A** (Stelle 1), **Fig. 13B** (Stelle 3), **Fig. 13C** (Stelle 11), **Fig. 13D** (Stelle 12) und **Fig. 13E** (Stelle 18). Jede Figur weist eine Skala **1300** auf, welche 1-cm-Einheiten und 1-mm-Untereinheiten aufweist. Die Epidermis **1301**, die Dermis **1302**, die obere Fettschicht **1303** und die tiefer liegende Fettschicht **1304**. Aus der nicht ausgesetzten Kontrollfigur **Fig. 13B** ist keine Veränderung der Dicke der verschiedenen Schichten ersichtlich. **Fig. 13A**, **Fig. 13C**, **Fig. 13D** und **Fig. 13E** zeigen Querschnitte von Kälteexpositionsbereichen, die dem zentralen, 4 bis 5 cm dicken Gewebe sowie den nicht der Kälte ausgesetzten Umgebungsbereichen entsprechen. Eine Verringerung der Dicke innerhalb der oberen Fettschicht in den Kälteexpositionsbereichen gegenüber den nicht der Kälte ausgesetzten Bereichen ist aus allen Kälteexpositionsbeispielen ersichtlich. Die Veränderung der Dicke in für jede einzelne Probe wird in Tabelle 3 aufgeführt.

[0116] Mehrere Ausführungsformen der Erfindung sind beschrieben worden. Dennoch ist es verständlich, dass verschiedene Modifikationen gemacht werden können, ohne die Wesensart und den Schutzbereich der Erfindung zu verlassen. Dementsprechend befinden sich andere Ausführungsformen innerhalb des Schutzbereichs der folgenden Patentansprüche.

Patentansprüche

1. Vorrichtung (**100**) zum selektiven Zerstören von lipidreichen Zellen in einem menschlichen Subjekt, das kein Kind ist, umfassend:

Mittel zum Kühlen (**110**) für das Kühlen eines lokalen Bereiches der Haut des Subjekts zum selektiven Zerstören lipidreicher Zellen des Bereichs, wobei gleichzeitig die Haut des Subjekts bei einer Temperatur gehalten

wird, bei welcher nicht-lipidreiche Zellen nicht zerstört werden, wobei die Mittel zum Kühlen dazu angepasst sind die lipidreichen Zellen auf eine Temperatur zwischen etwa -10°C und etwa 25°C zu kühlen, eine Temperaturschalteneinheit (105) zum Steuern der Temperatur der Mittel zum Kühlen und Mittel zum Messen der Temperatur (120) die dazu angepasst sind die Temperatur der Haut des Subjekts und/oder die Temperatur in der Haut des Subjekts und/oder die Temperatur auf der Oberfläche der Haut des Subjekts zu bestimmen;

dadurch gekennzeichnet, dass

die Temperaturschalteneinheit ferner dazu angepasst ist die Temperatur der Mittel zum Kühlen zu steuern, so dass die Temperatur der Haut des Subjekts und/oder die Temperatur in der Haut des Subjekts und/oder die Temperatur auf der Oberfläche der Haut des Subjekts nicht unter eine vorgegebene Minimaltemperatur fällt, auf Basis der Temperatur der Haut des Subjekts und/oder der Temperatur in der Haut des Subjekts und/oder der Temperatur auf der Oberfläche der Haut des Subjekts.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei die Mittel zum Kühlen angepasst sind für die Aufbringung auf die Haut des Subjekts und ein leitfähiges Mittel zum Kühlen umfassen.

3. Vorrichtung nach Anspruch 2, wobei das Mittel zum Kühlen aktiv gekühlt ist und ein thermoelektrisches Mittel zum Kühlen und/oder ein Kühlmittel, das durch das Mittel zum Kühlen zirkuliert und/oder ein leitfähiges Mittel zum Kühlen und/oder ein zirkulierendes Kühlmittel, das die Haut des Subjekts kontaktiert und/oder ein verdampfendes Kühlmittel und/oder ein Mittel zum Kühlen, das durch Saugen auf die Haut aufgebracht wird und/oder ein Mittel zum Aufbringen einer Kühlflüssigkeit umfasst.

4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Temperaturschalteneinheit angepasst ist um eine durchschnittliche Temperatur der Mittel zum Kühlen aufrecht zu halten zwischen etwa -15 und 35°C , oder zwischen etwa -15 und 30°C , oder zwischen etwa -15 und 25°C , oder zwischen etwa -15 und 20°C , oder zwischen etwa -15 und 15°C , oder zwischen etwa -15 und 10°C , oder zwischen etwa -15 und 5°C , oder zwischen etwa -10 und 35°C , oder zwischen etwa -10 und 30°C , oder zwischen etwa -10 und 25°C , oder zwischen etwa -10 und 20°C , oder zwischen etwa -10 und 15°C , oder zwischen etwa -10 und 10°C , oder zwischen etwa -10 und 5°C , oder zwischen etwa -5 und 20°C , oder zwischen etwa -5 und 15°C , oder zwischen etwa -5 und 10°C , oder zwischen etwa -5 und 5°C .

5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Haut des Subjekts die Epidermis, Dermis oder eine Kombination hiervon umfasst.

6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 oder 5, wobei die vorgegebene Minimaltemperatur bei etwa -10°C oder etwa -5°C , oder etwa 0°C , oder etwa 5°C , oder etwa 10°C , oder etwa 15°C , oder etwa 20°C , oder etwa 30°C liegt.

7. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Mittel zum Messen der Temperatur angepasst ist zur Bestimmung der Temperatur des subkutanen adipösen Gewebes des Subjekts, welche der Temperaturschalteneinheit als Rückkopplung zur Verfügung gestellt wird, um sicherzustellen, dass die Temperatur im dermalen Gewebe nicht unter eine vorgegebene Minimaltemperatur gekühlt wird.

8. Vorrichtung nach Anspruch 1, wobei das Mittel zum Messen der Temperatur auf einer Kühlfläche der Mittel zum Kühlen angeordnet ist.

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Mittel zum Kühlen eine hautkontaktierende Oberfläche und/oder eine flache Oberfläche und/oder eine konturierte Oberfläche aufweist.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Mittel zum Kühlen angepasst ist, um auf die Haut des Subjekts mit einem Druck aufgebracht zu werden, der ungefähr gleich oder größer ist als der systolische Blutdruck in der Dermis des Subjekts, um so den Blutfluss innerhalb der Dermis zu verringern.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Mittel zum Kühlen angepasst ist, um auf die Haut des Subjekts mit einem Druck aufgebracht zu werden, der ungefähr gleich oder kleiner ist als der systolische Blutdruck in der Dermis des Subjekts, um so den Blutfluss innerhalb der Dermis zu verringern.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das Mittel zum Kühlen angepasst ist, um auf die Haut des Subjekts aufgebracht zu werden mit einem Druck in einer ausreichenden Menge, um den Blutfluss innerhalb der Dermis zu verringern.

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei das Mittel zum Kühlen angepasst ist, um auf eine Falte in der Haut des Subjekts aufgebracht zu werden.

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, ferner umfassend mindestens ein weiteres Mittel zum Kühlen, wobei das Mittel zum Kühlen so angepasst ist, dass eine Falte in der Haut des Subjekts zwischen dem Mittel zum Kühlen und einem zweiten Mittel zum Kühlen eingepresst wird, wenn die Vorrichtung aufgebracht wird.

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, ferner umfassend:
Kristalldetektionsmittel zum Erhalten von Rückkopplungsinformation, dass sich Kristalle in den lipidreichen Zellen gebildet haben, wobei die Rückkopplung durch die Temperatursteuereinheit zum Steuern der Temperatur der Mittel zum Kühlen verwendet wird.

16. Vorrichtung nach Anspruch 15, wobei das Kristalldetektionsmittel angepasst ist, um mindestens eine der folgenden Messungen auszuführen: optische Messung, mechanische Messung, akustische Messung, Zugfestigkeitsmessung, Ultraschallbildwiedergabe, Viskositätsmessung, elektrische Messung oder Temperaturmessung.

17. Vorrichtung nach Anspruch 16, wobei die Temperaturmessung die Verwendung nicht-invasiver oder invasiver Vorrichtungen umfasst.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, ferner umfassend:
Mittel zum Bereitstellen einer mechanischen Bewegung auf die lipidreichen Zellen vor, gleichzeitig mit oder nach der Aufbringung der Mittel zum Kühlen.

19. Vorrichtung nach Anspruch 18, wobei die mechanische Bewegung bereitgestellt wird durch Vibration und/oder wobei die mechanische Bewegung mindestens eine Pulsation umfasst und/oder wobei die mechanische Bewegung durch Massage bereitgestellt wird.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei das Mittel zum Kühlen angepasst ist, um die lipidreichen Zellen auf eine Temperatur zwischen etwa -10 und 20°C abzukühlen, oder eine Temperatur zwischen etwa -10 und 15°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -10 und 10°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -10 und 4°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -4 und 25°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -4 und 20°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -4 und 15°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -4 und 10°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -4 und 4°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -2 und 25°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -2 und 20°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -2 und 15°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -2 und 10°C , oder eine Temperatur zwischen etwa -2 und 4°C .

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, wobei die lipidreichen Zellen adipöse Zellen innerhalb des subkutanen Gewebes oder Cellulite sind.

22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, wobei die Haut die Epidermis, die Dermis oder eine Kombination davon umfasst.

Es folgen 30 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

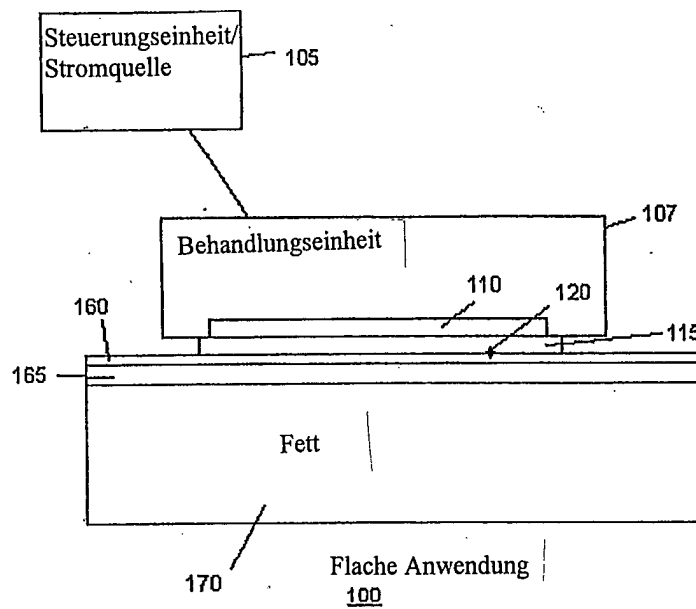
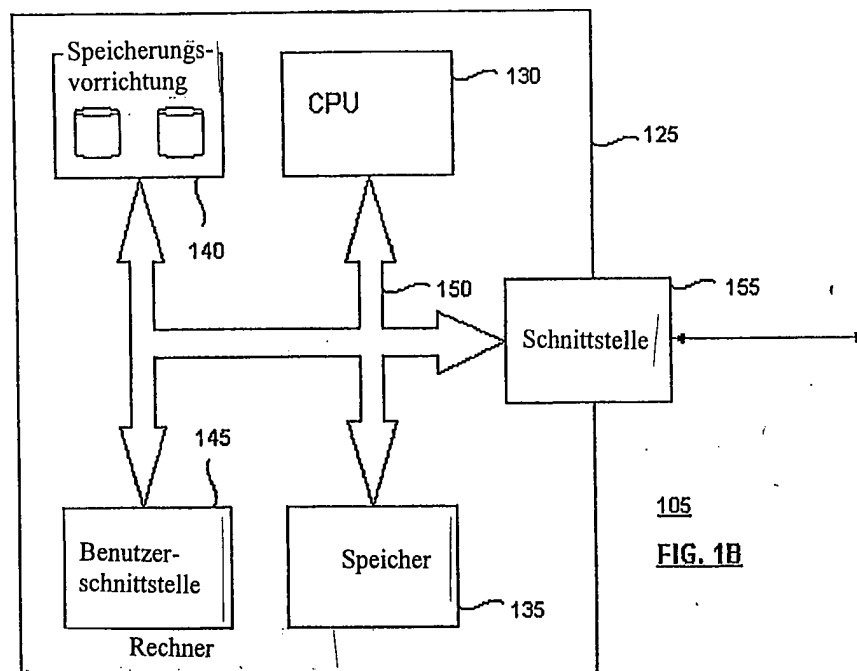
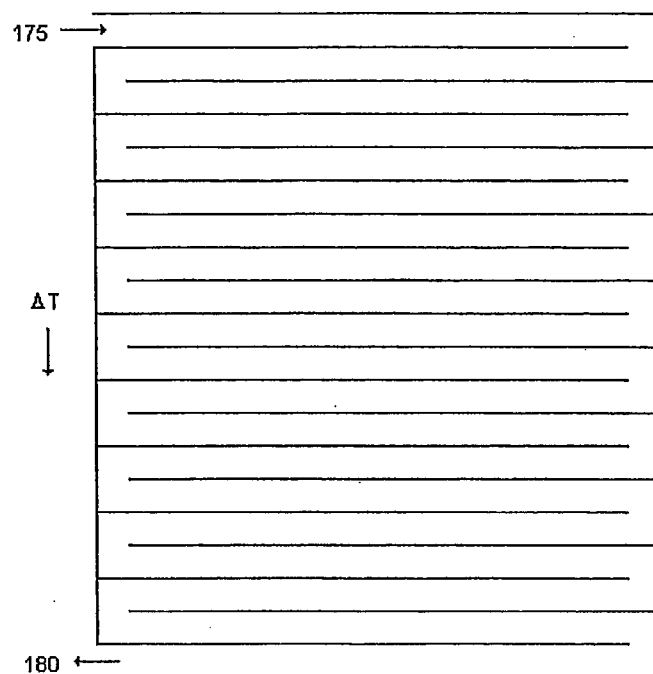


FIG. 1A



105

FIG. 1B



110

FIG. 1C

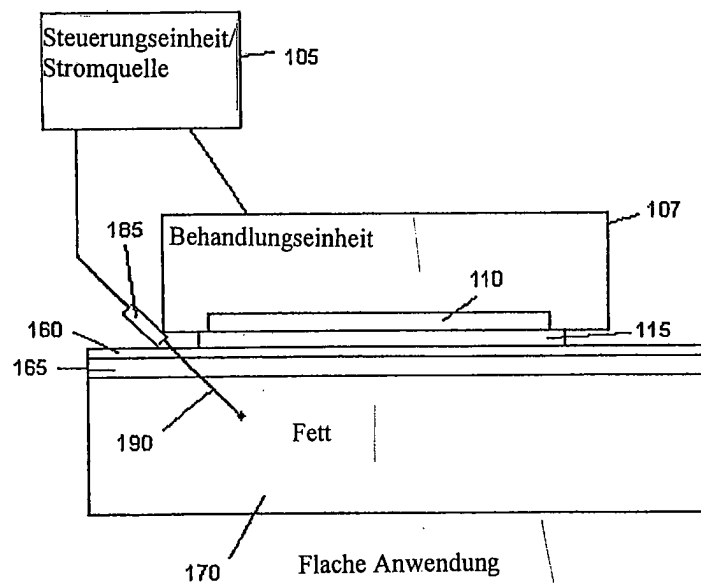
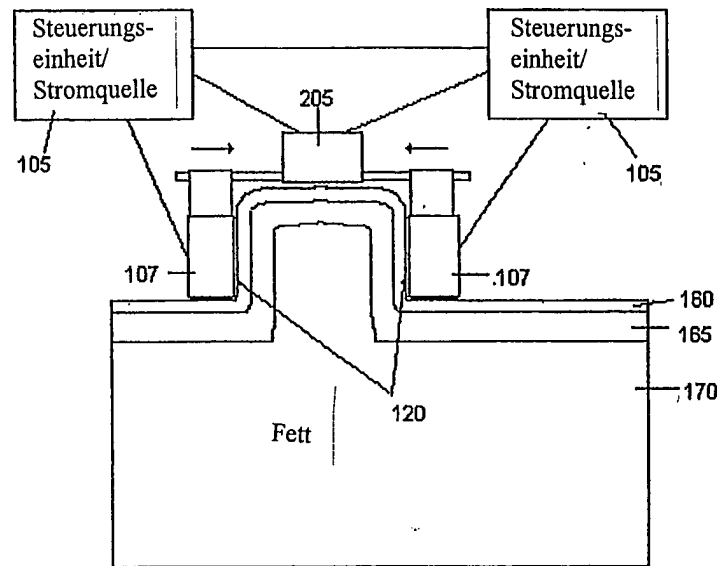


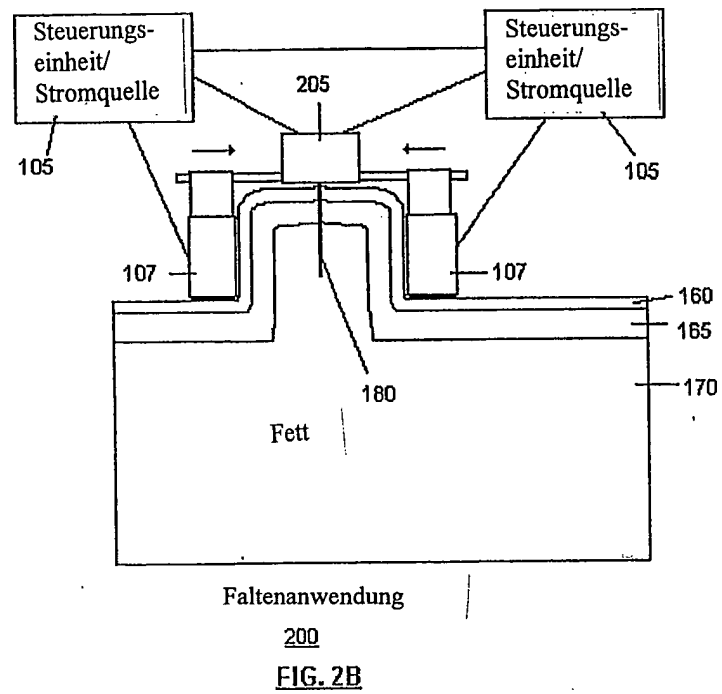
FIG. 1D



Faltenanwendung

200

FIG. 2A



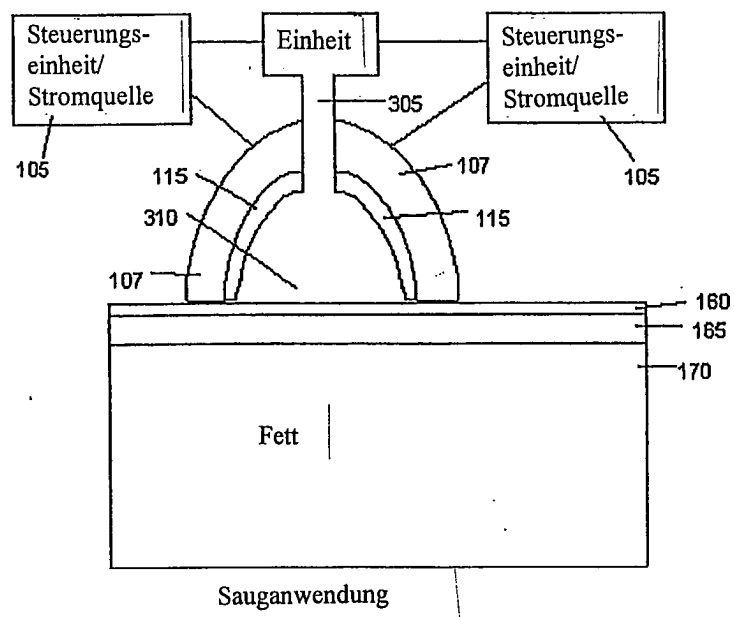


FIG. 3A

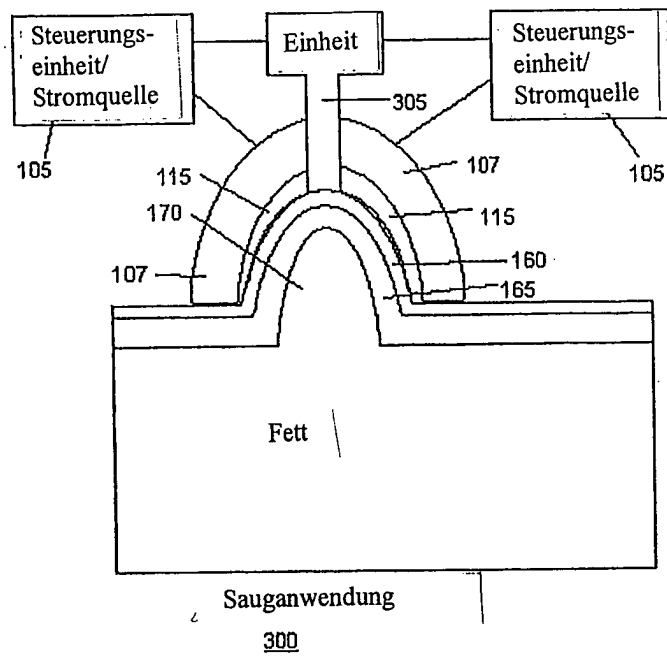
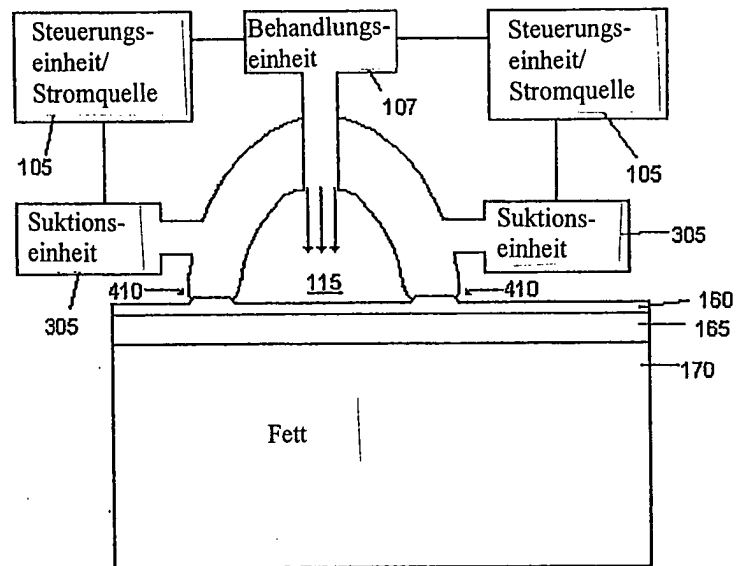
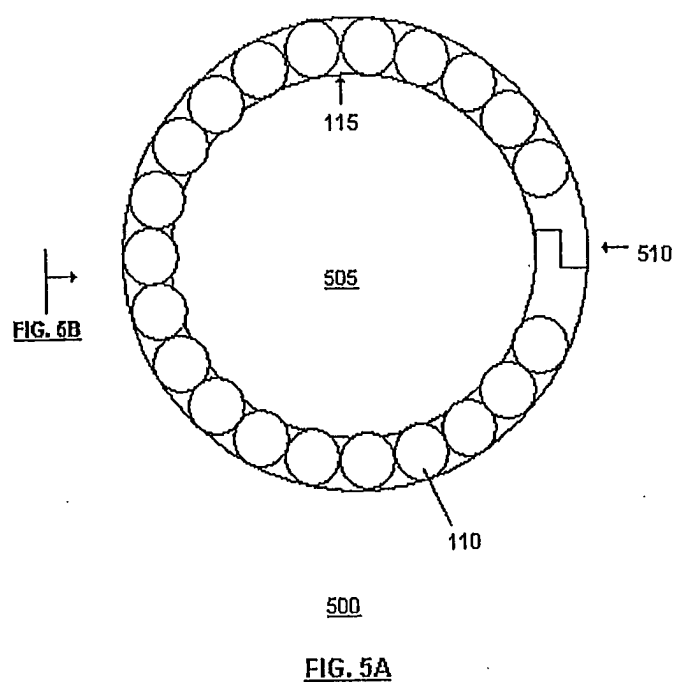


FIG. 3B



400
FIG. 4



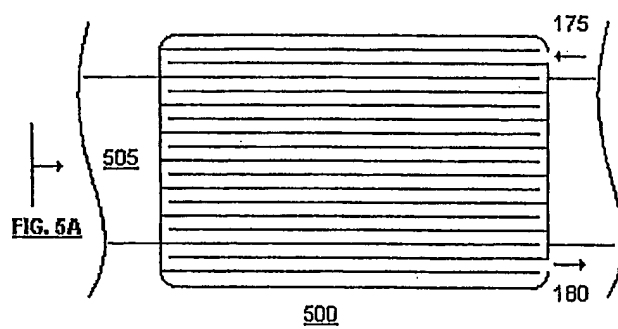
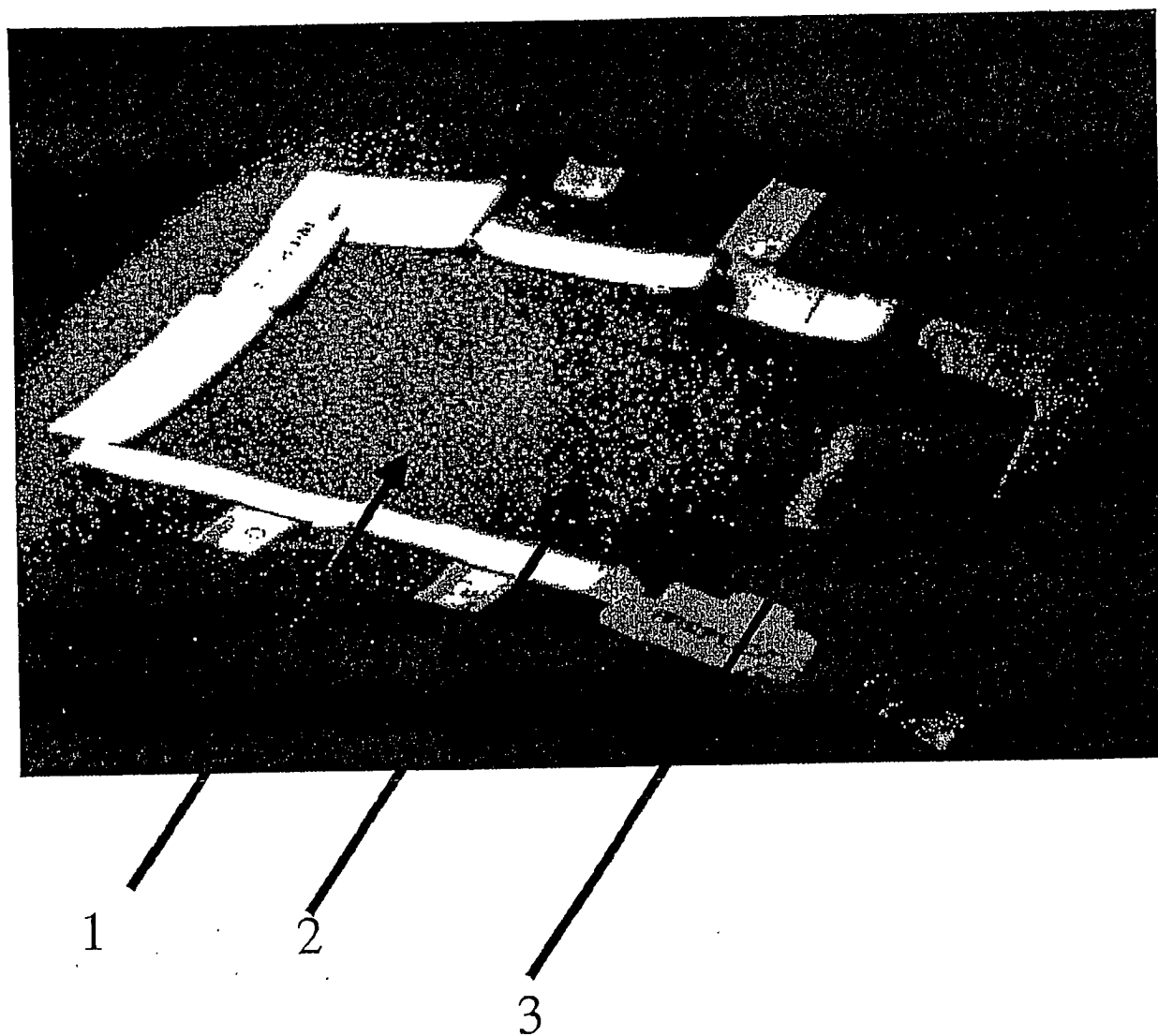


FIG. 5B



Figur 6

Figur 7a

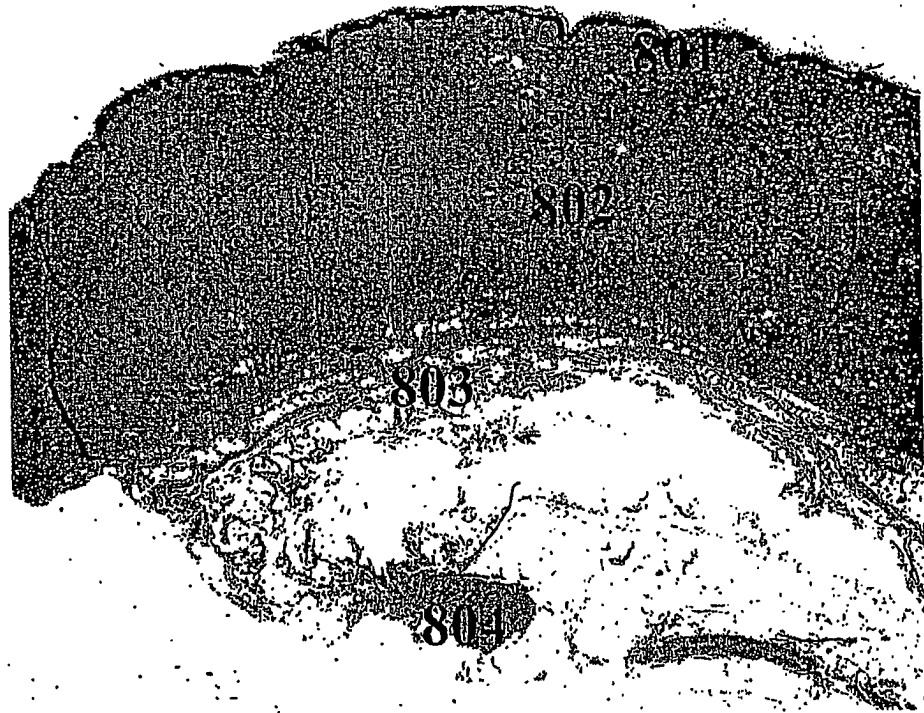


Figur 7 b

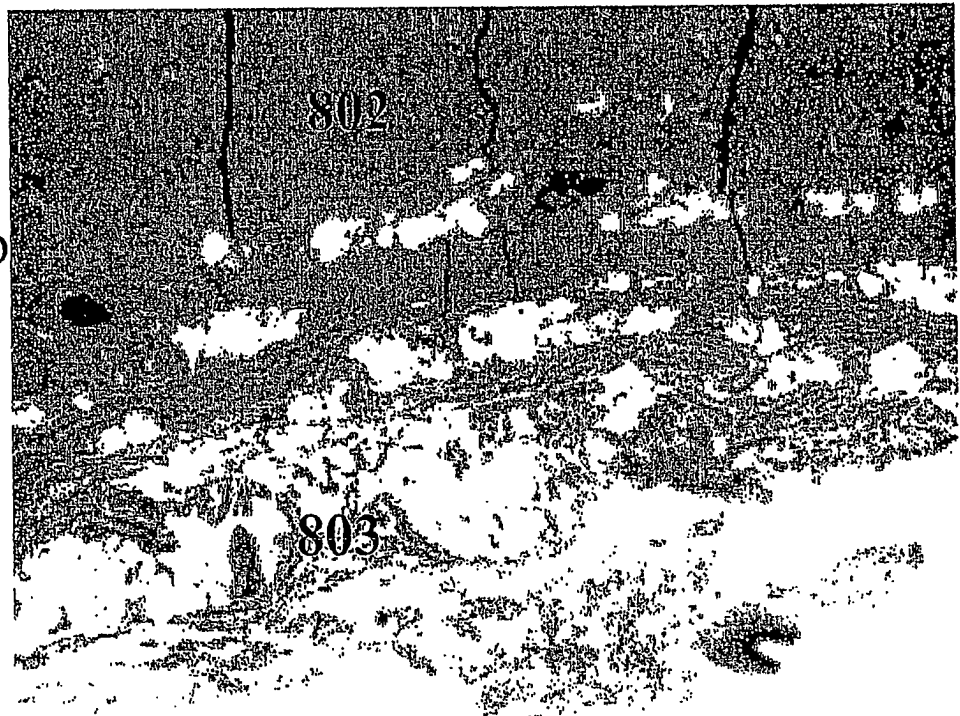


Figur 7

Figur 8a

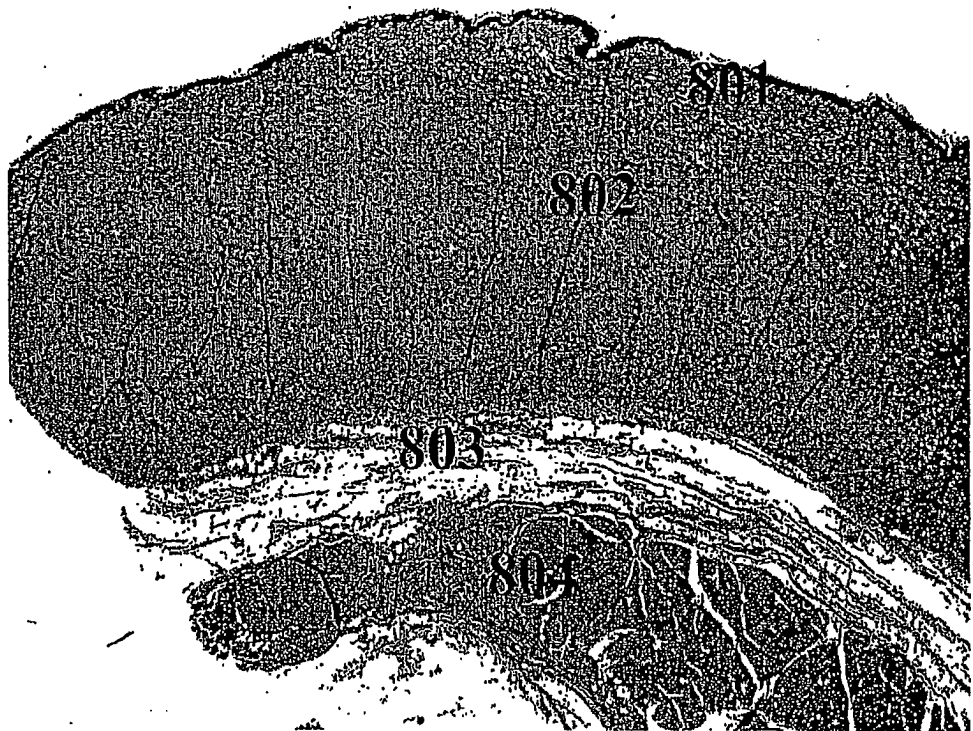


Figur 8 b

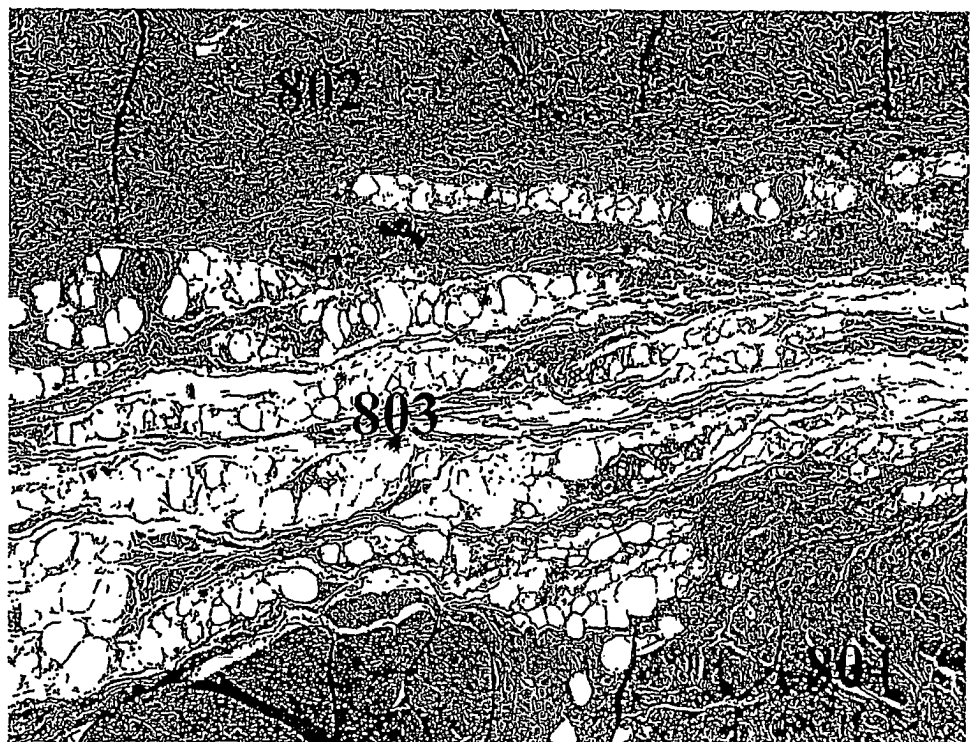


Figur 8

Figur 8c



Figur 8 d



Figur 8

Figure 8 e

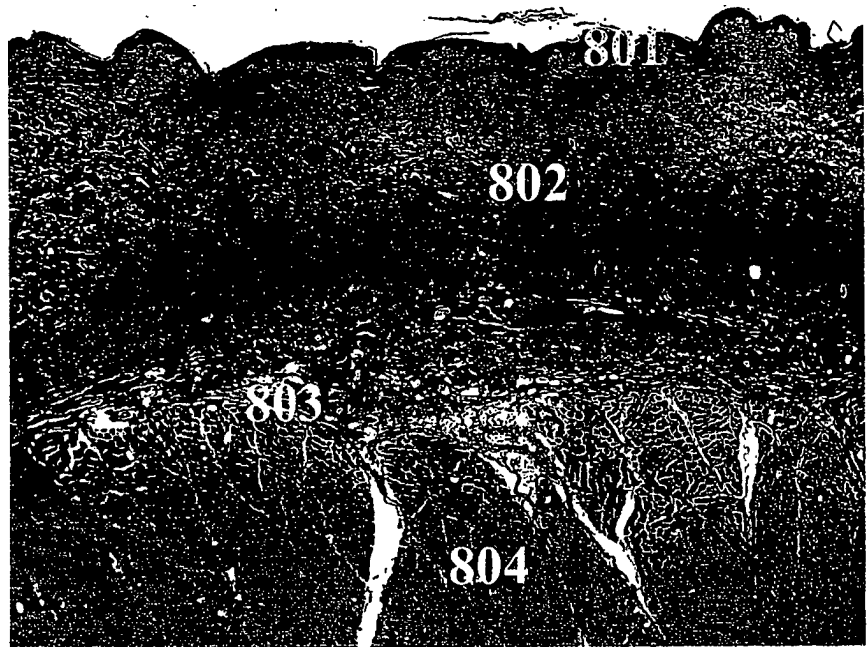


Figure 8 f

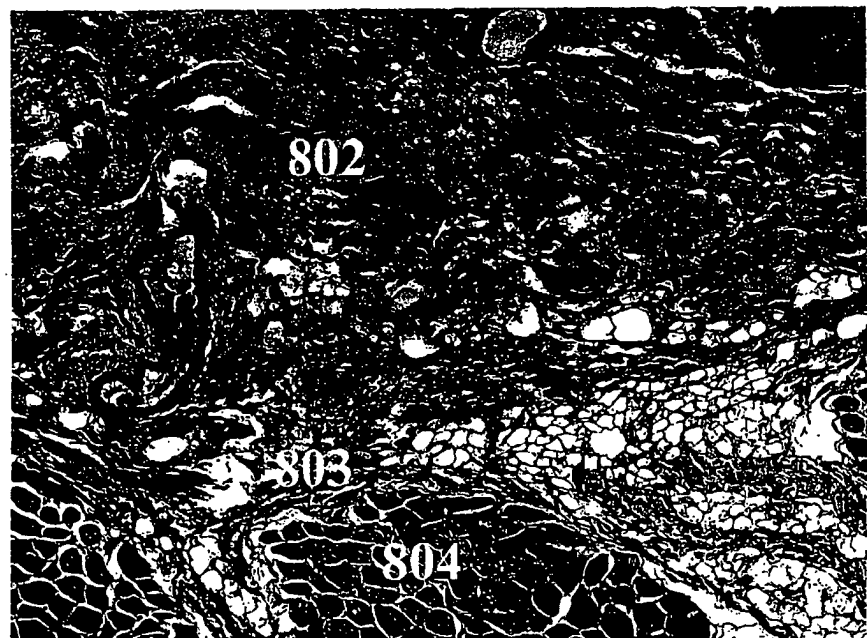
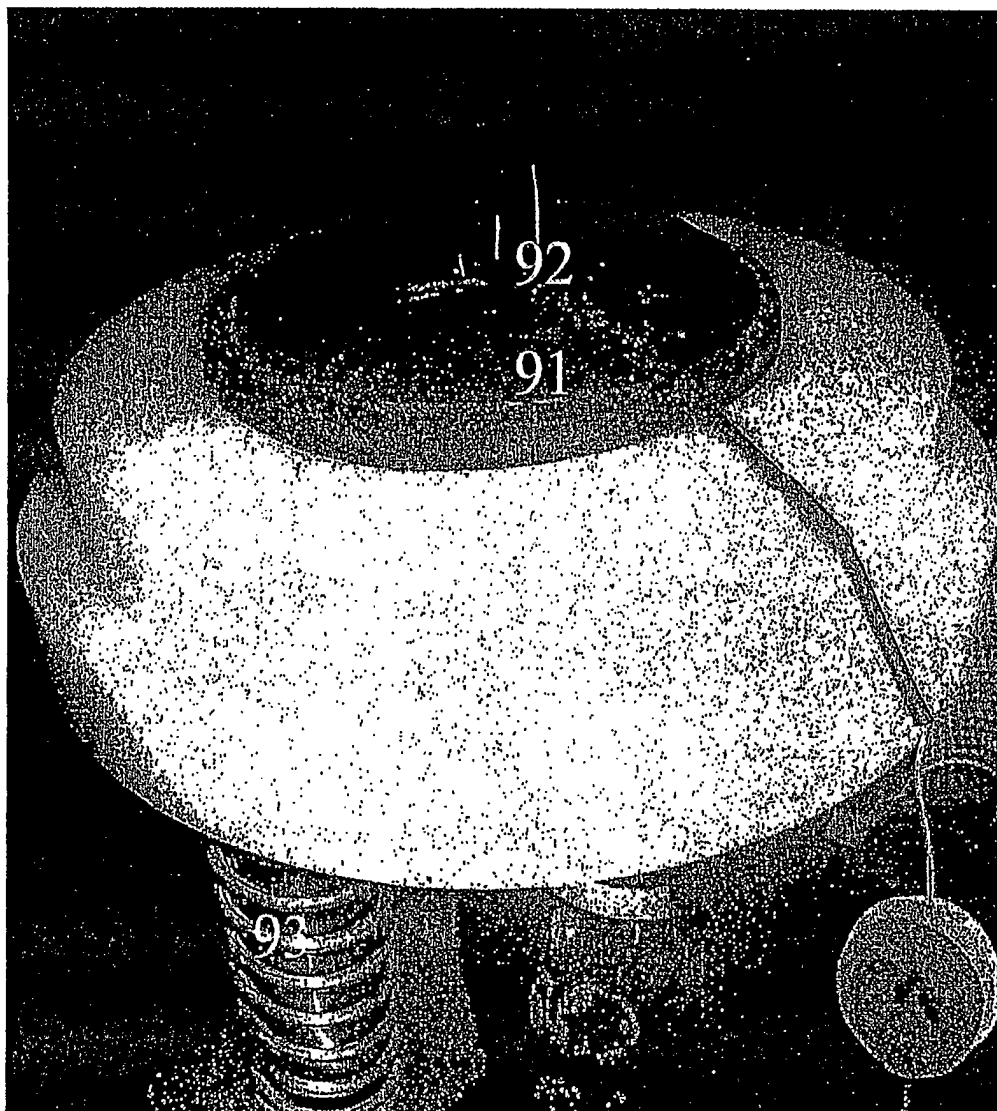
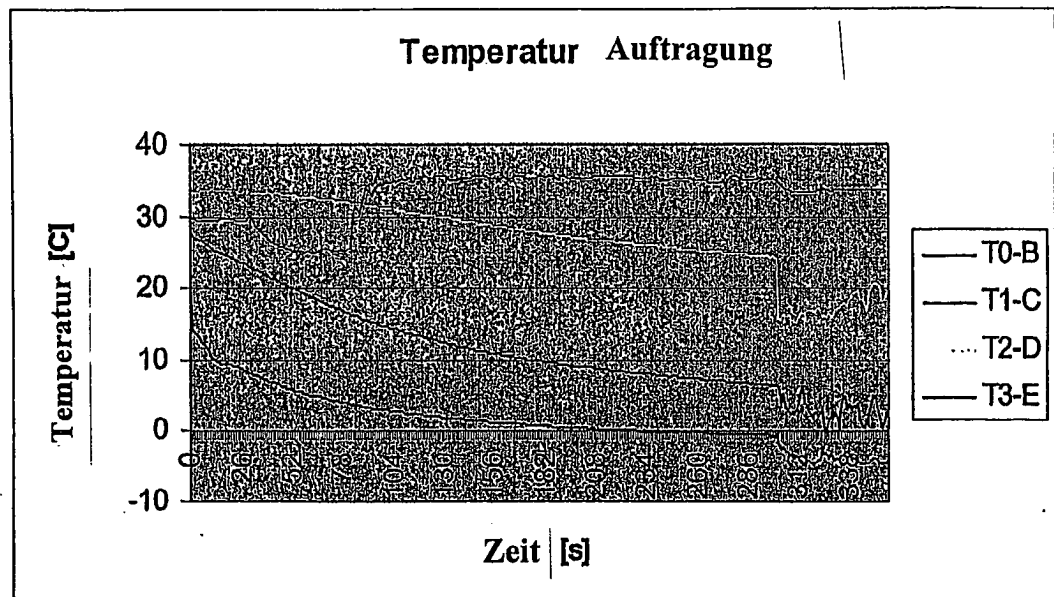


Figure 8

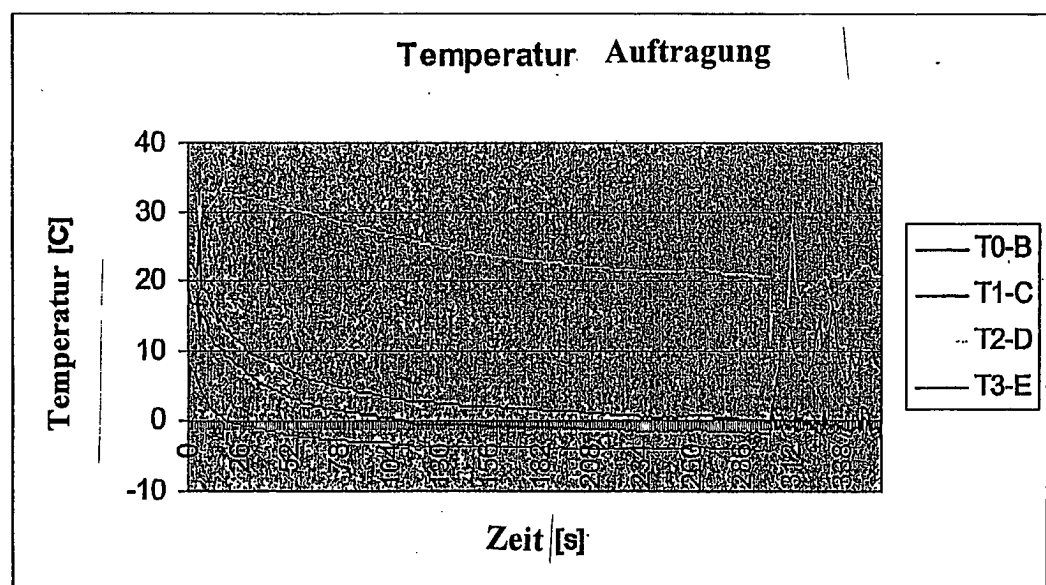


Figur 9

Figur
10 a

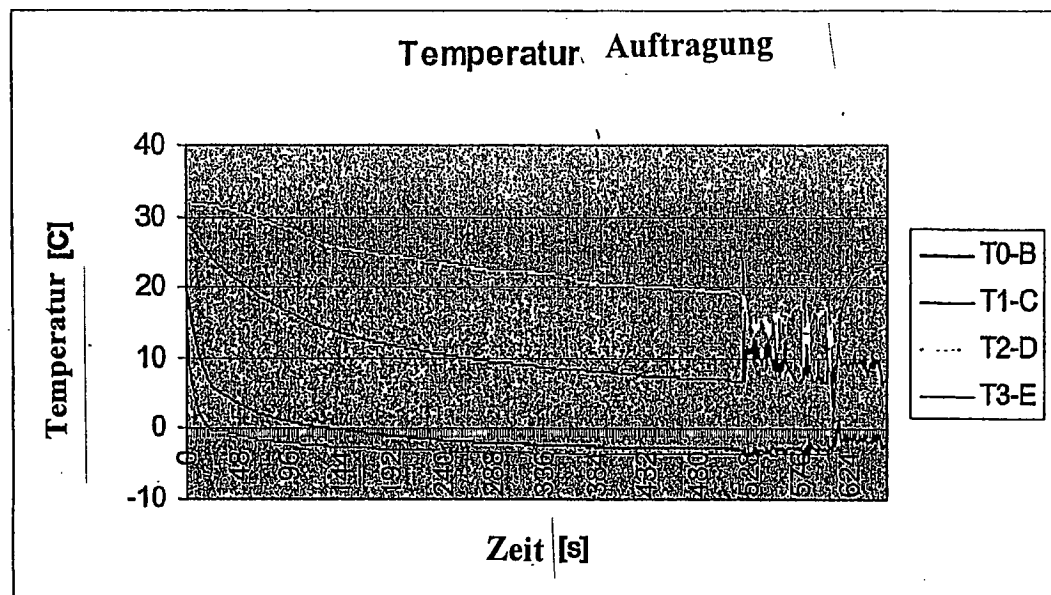


Figur
10 b

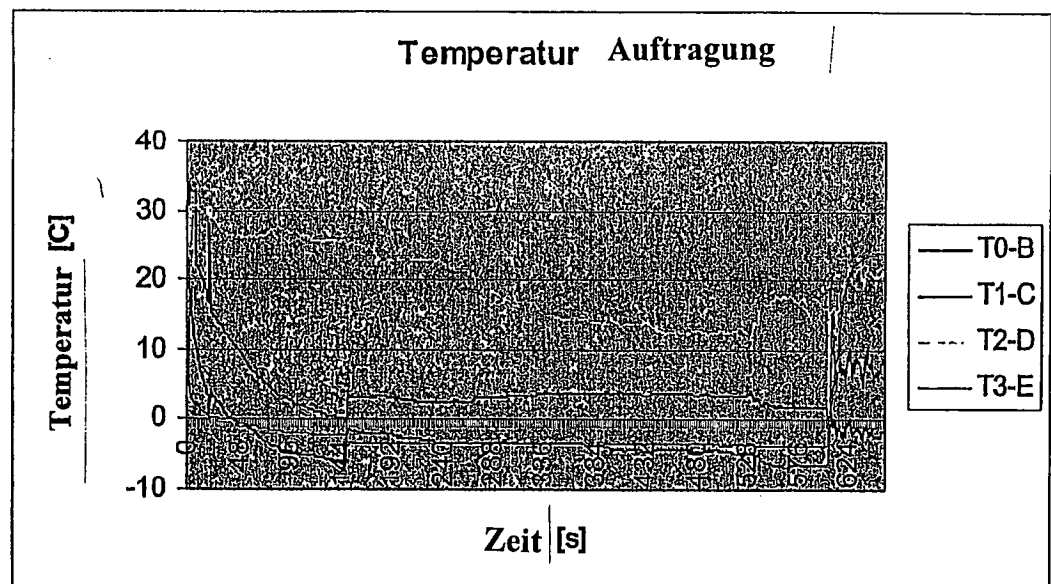


Figur 10

Figur
10 c

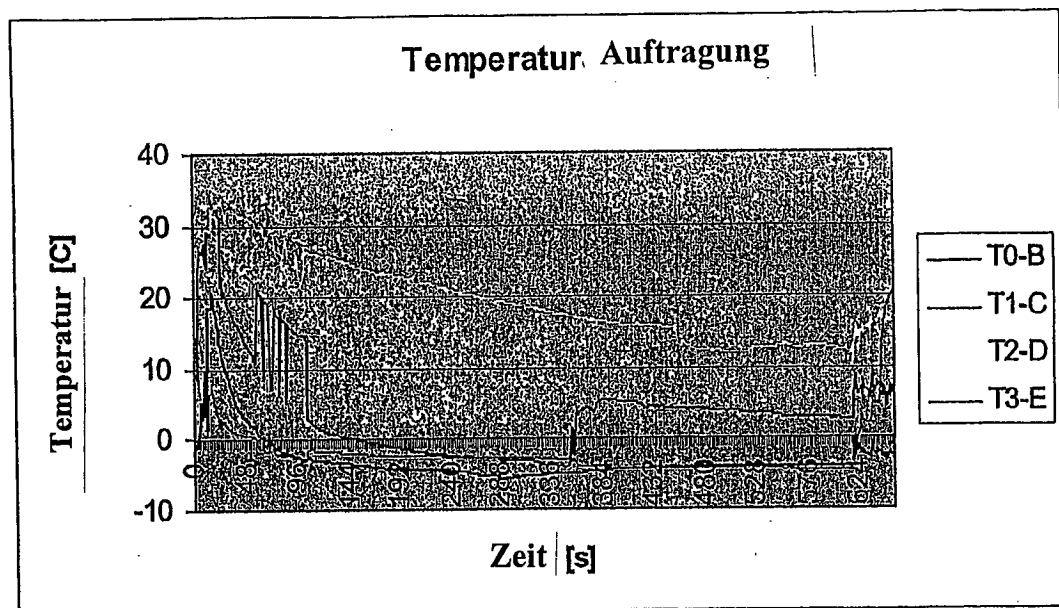


Figur
10 d

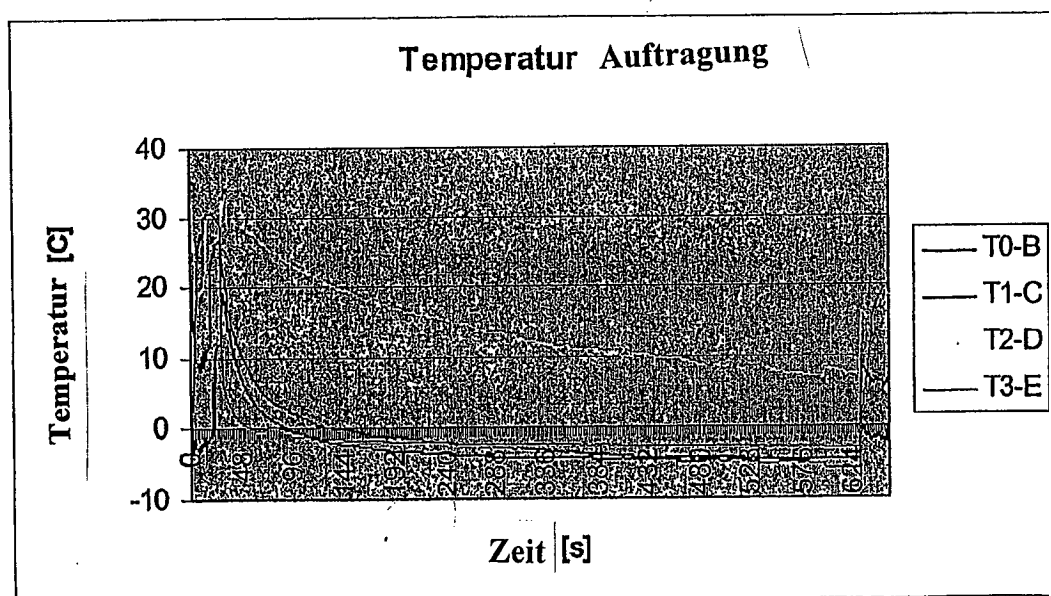


Figur 10

Figur
10 e

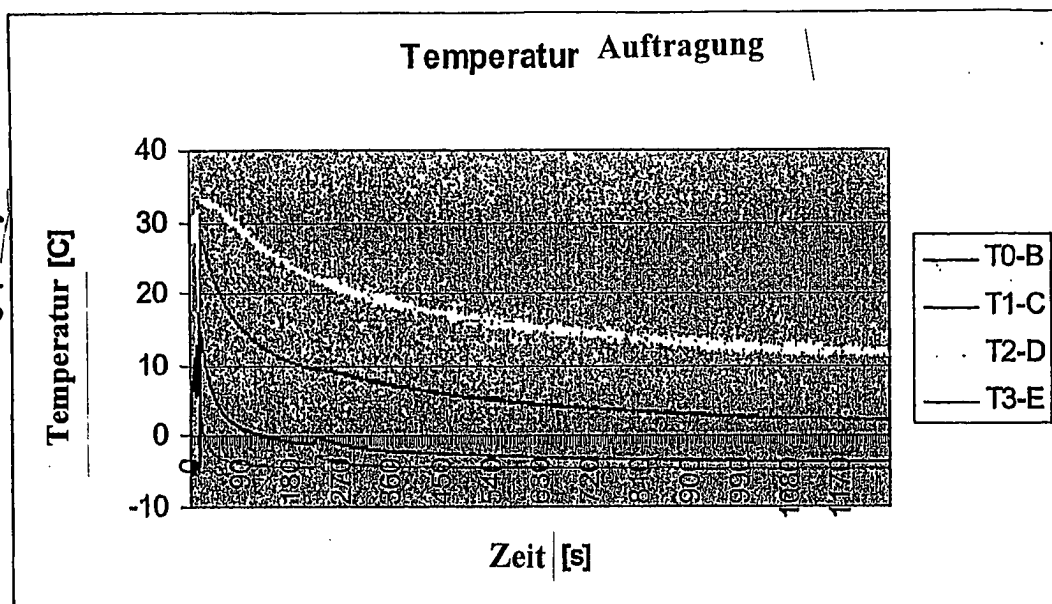


Figur
10 f

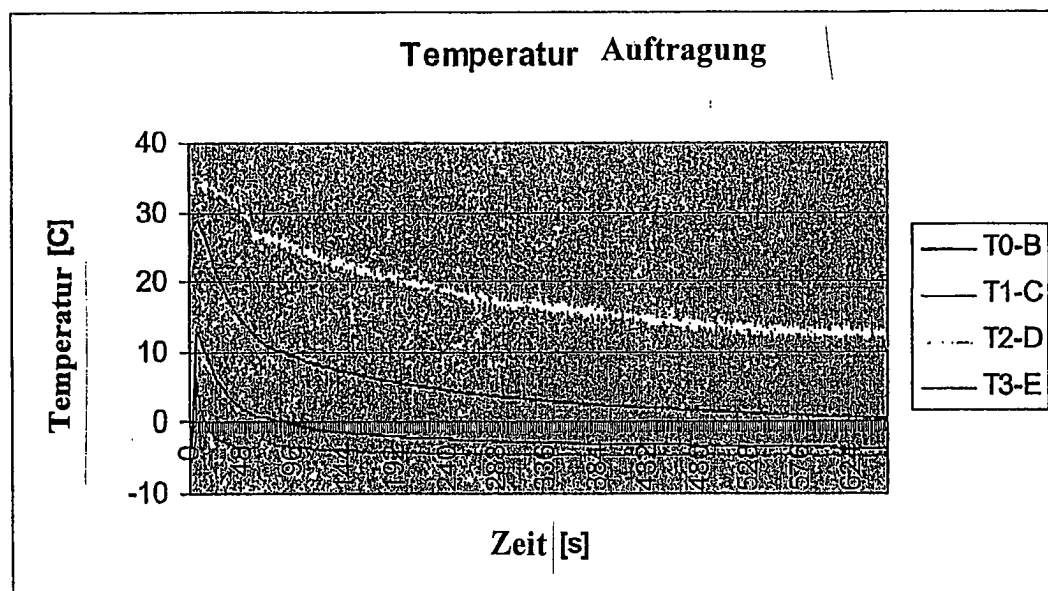


Figur 10

Figur
10 g

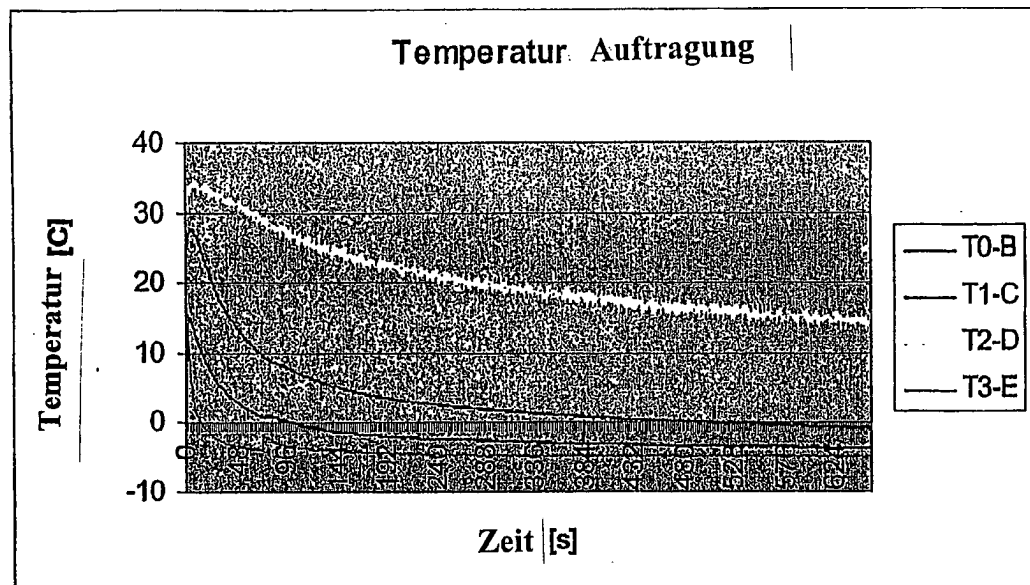


Figur
10 h

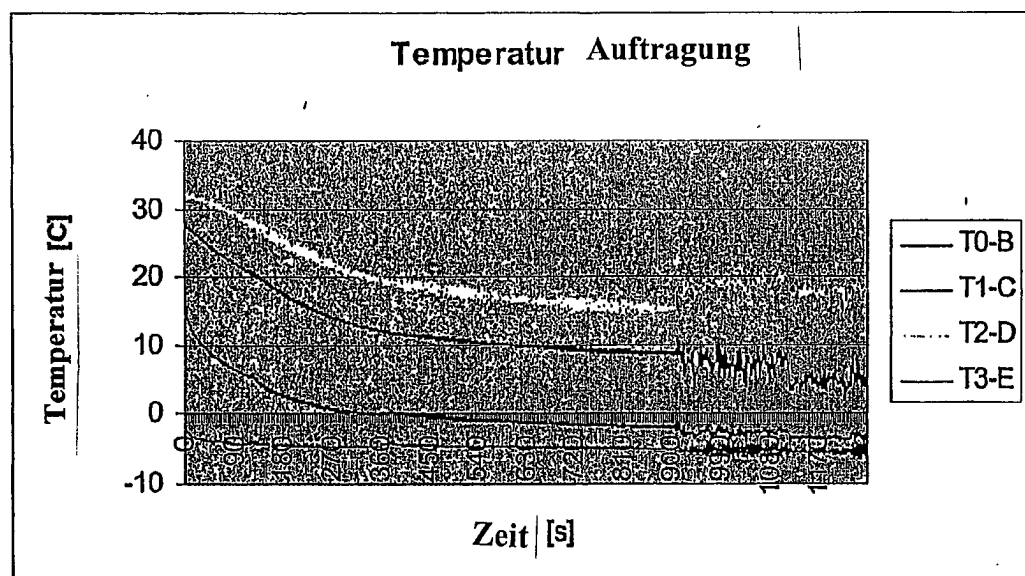


Figur 10

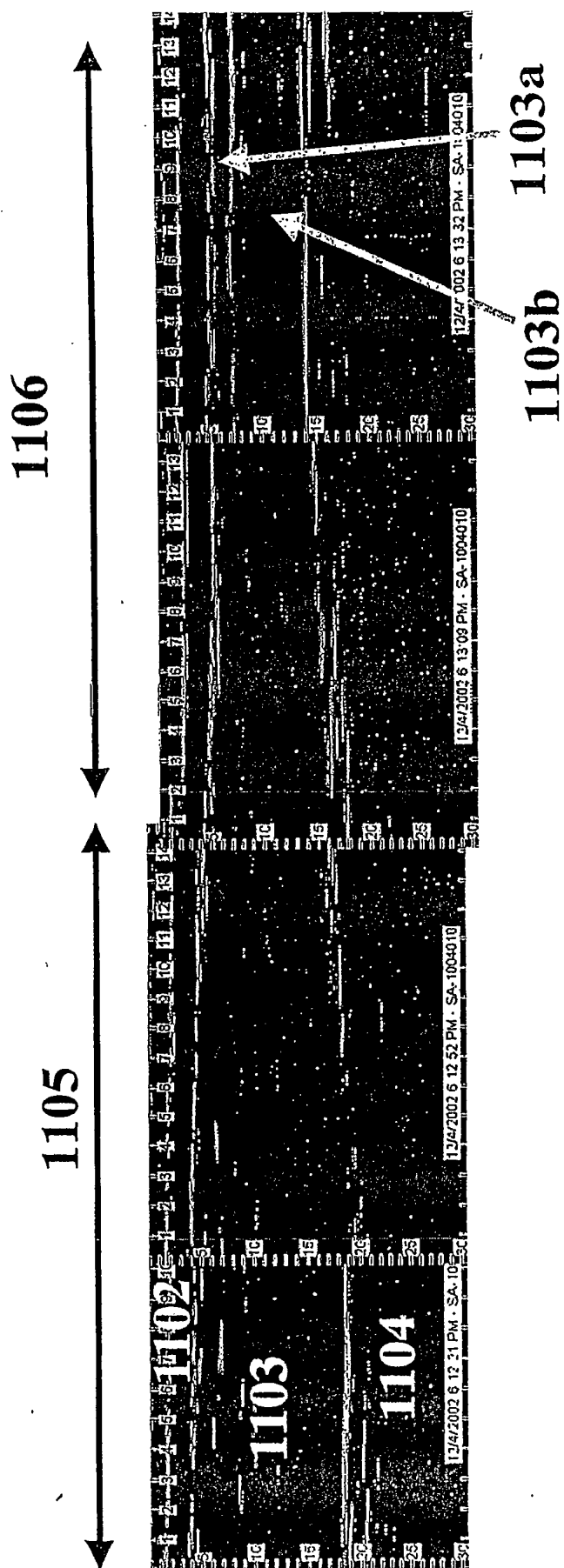
Figur
10 i



Figur
10 j

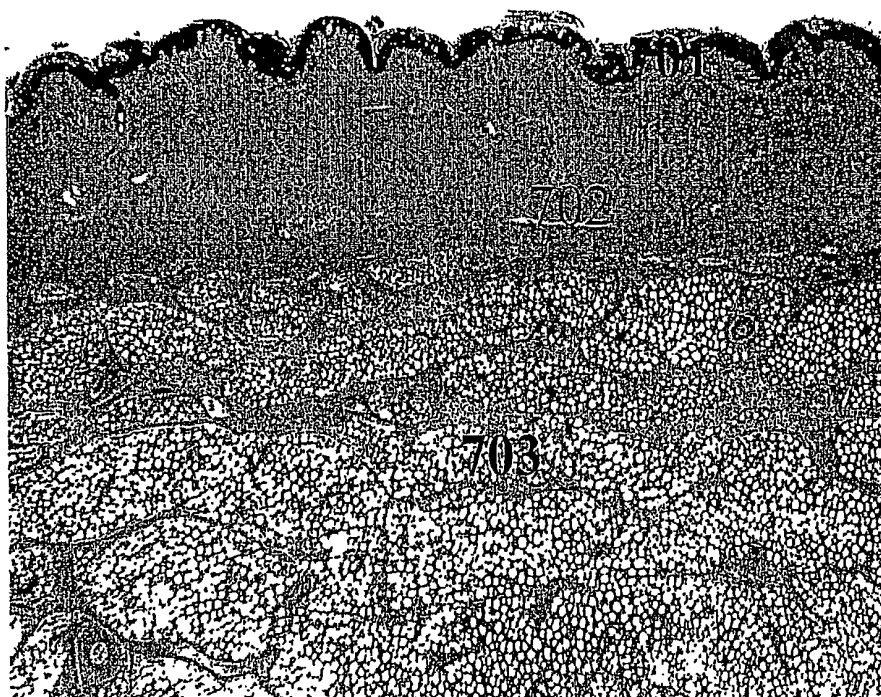


Figur 10

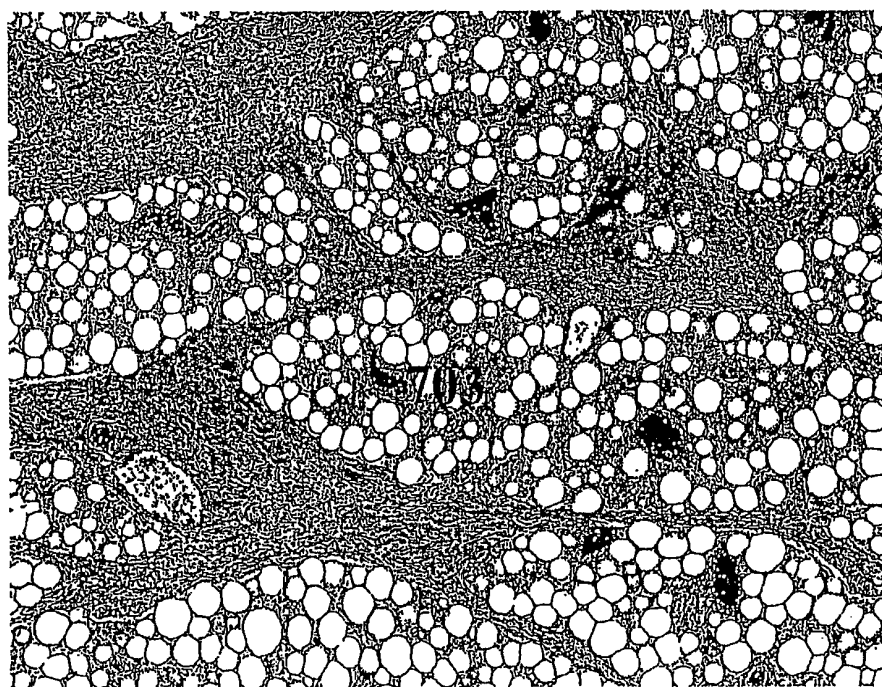


Figur 11

Figur 12 a

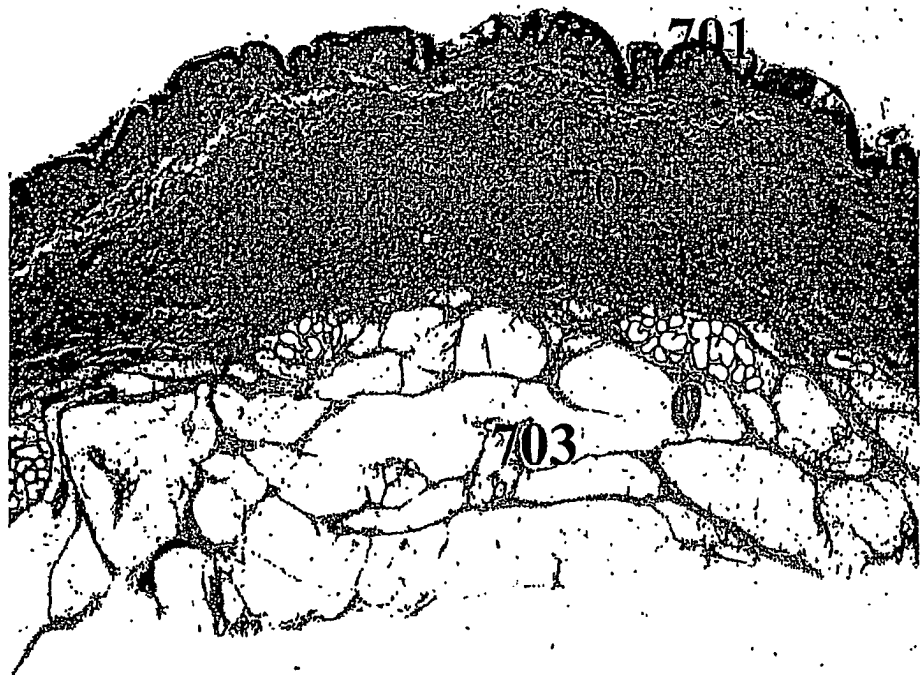


Figur 12 b

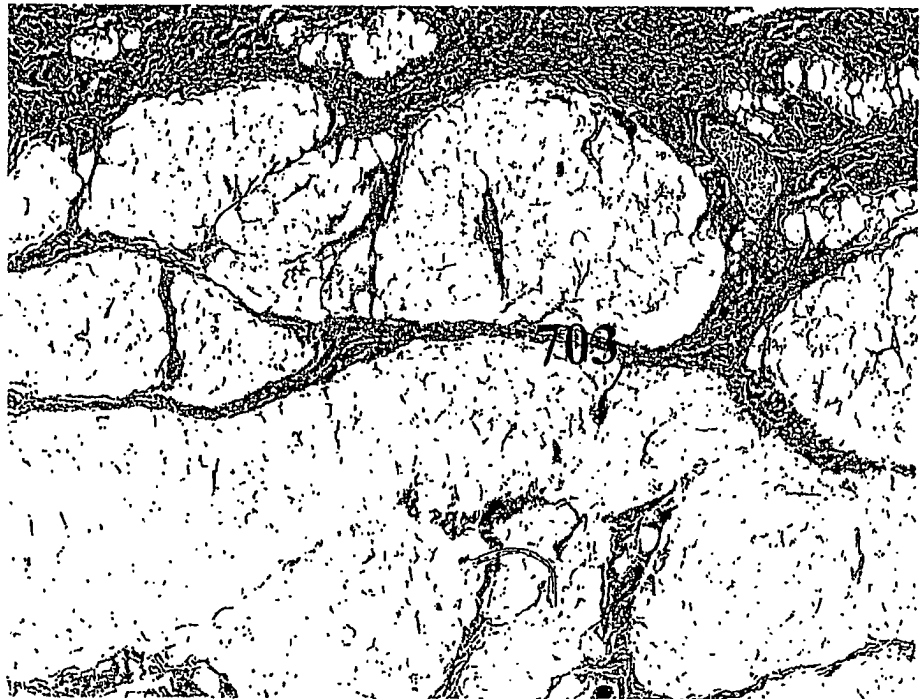


Figur 12

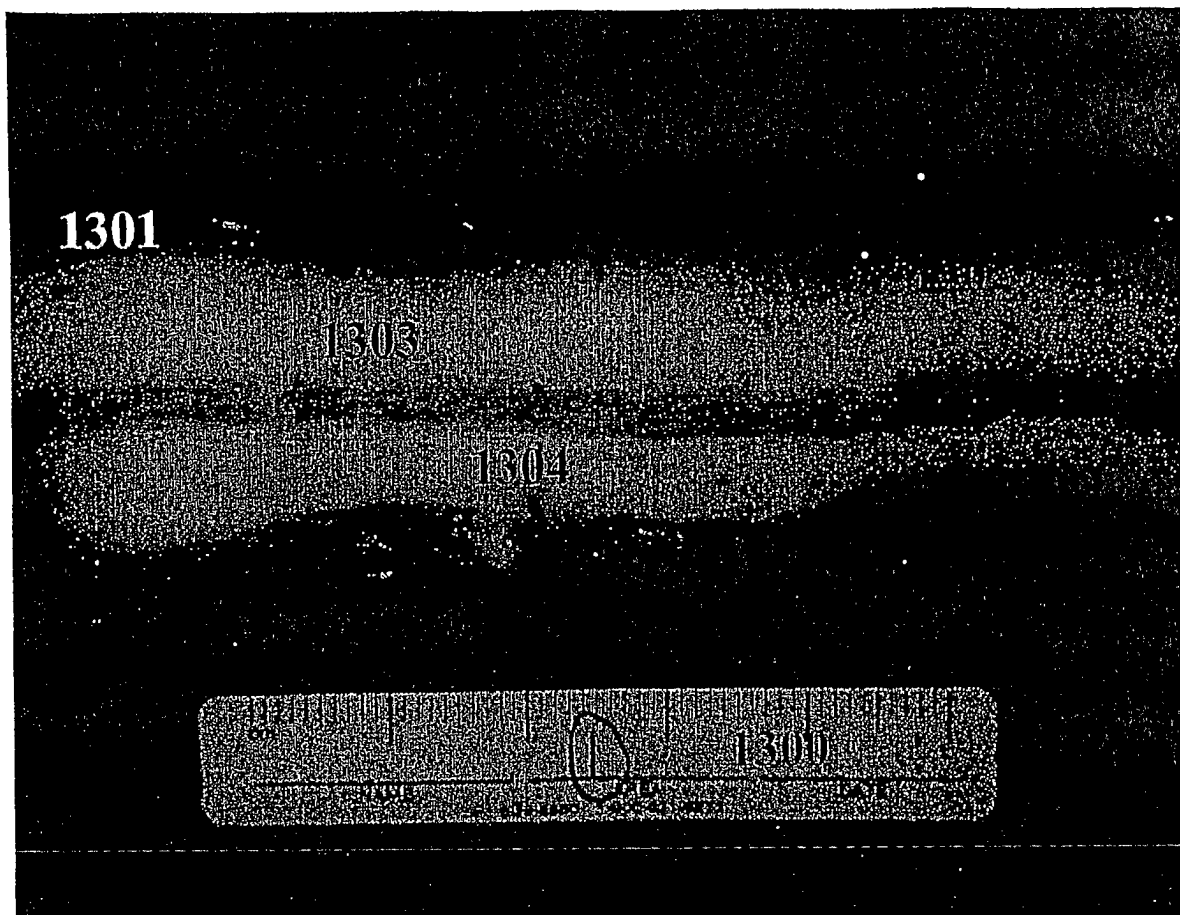
Figur 12 c



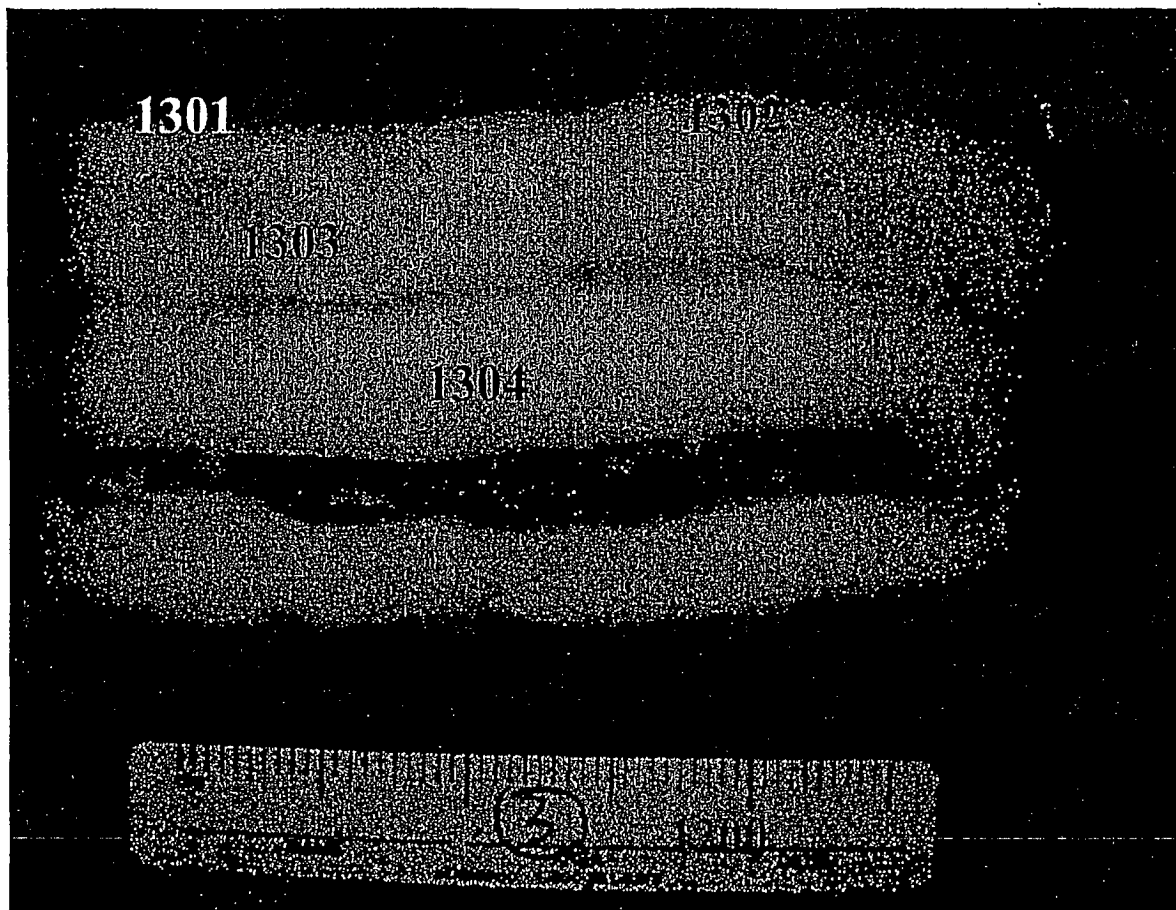
Figur 12 d



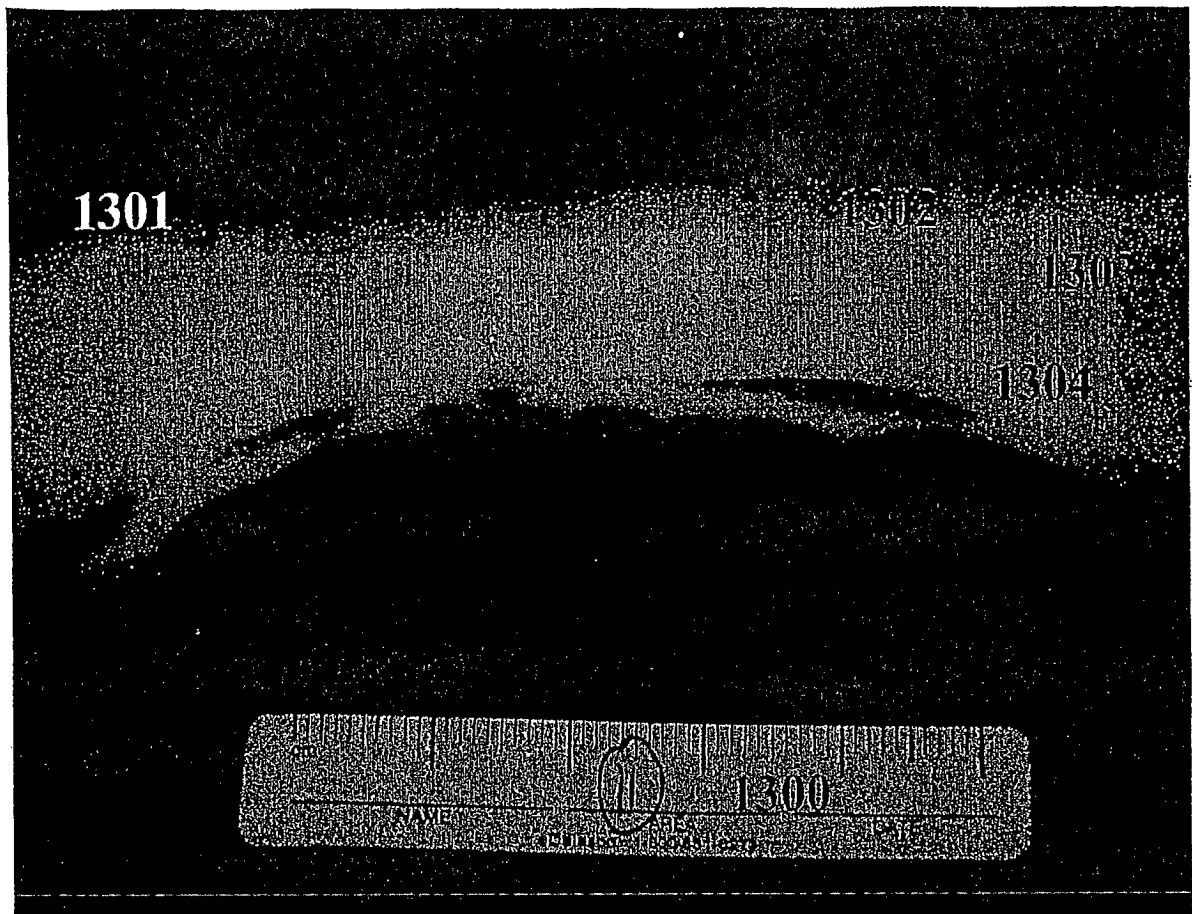
Figur 12



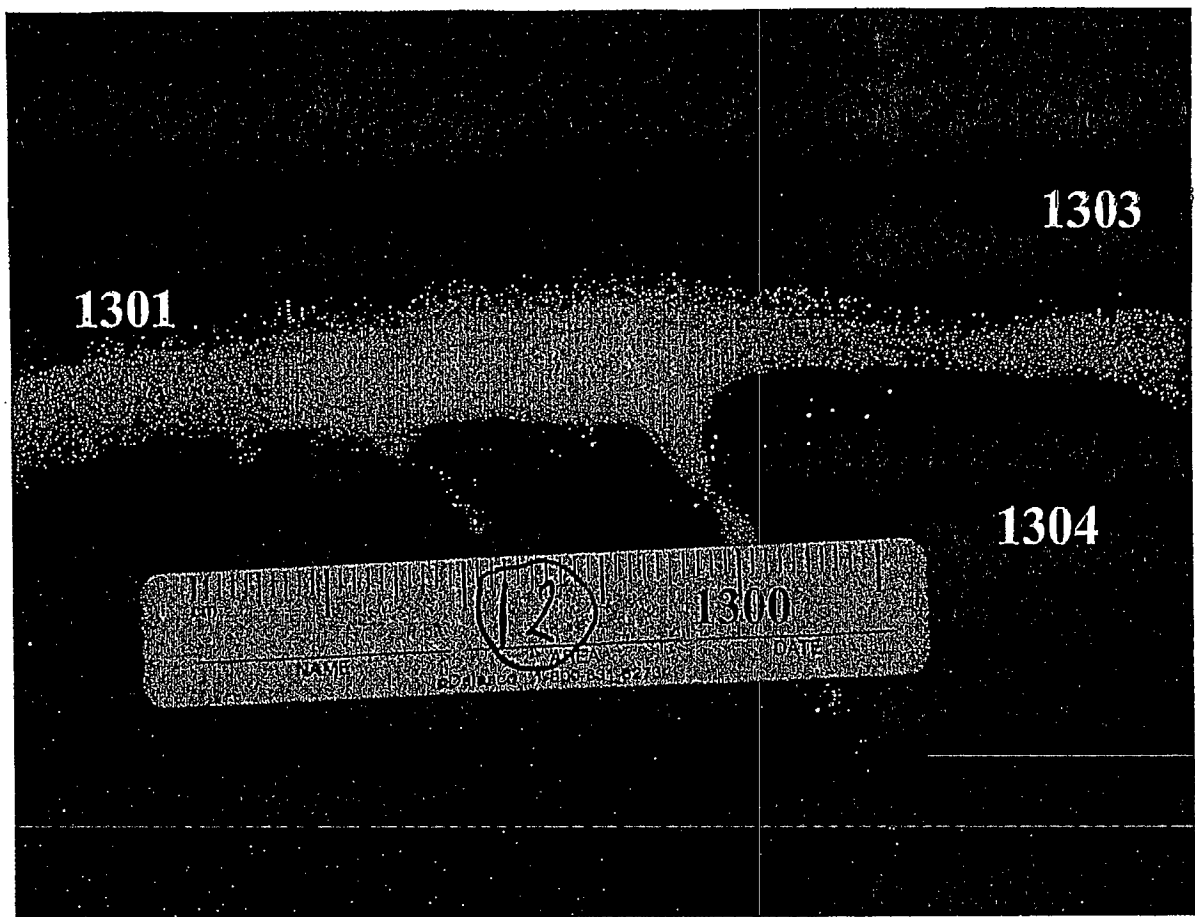
Figur 13 a



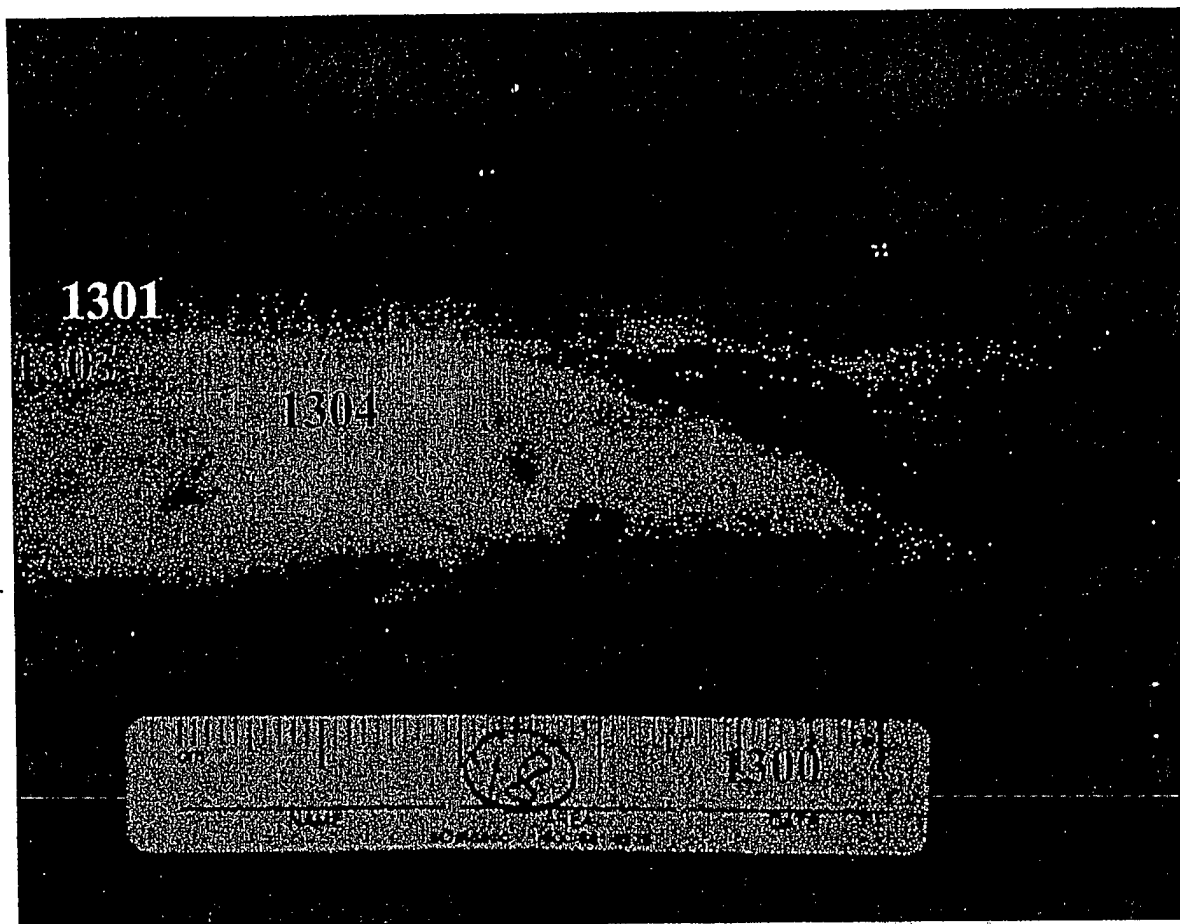
Figur . 13 b



Figur. 13 c



Figur 13 d



Figur 13 e