

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Intravaskuläre Optische Kohärenztomographie:

Anwendung einer neuen hochauflösenden Methode zur Darstellung
der normalen Venenwand sowie von Veränderungen nach
endoluminaler Laser- und Radiofrequenztherapie *ex vivo*

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Kathrin Hunger
aus
Kösching

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Oliver A. Meissner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Steckmeier
Prof. Dr. med. Sigmund Silber

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Oliver A. Meissner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser,
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2010

Meiner Familie und Holger

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Fragestellung und Zielsetzung	3
3	Grundlagen der Varikose	4
3.1	Definition und Pathophysiologie	4
3.2	Epidemiologie und klinische Einteilung	6
3.3	Diagnostik	9
3.3.1	Nicht-invasiv	9
3.3.2	Invasiv	11
3.4	Therapie der Varikosis	12
3.4.1	Konservativ	12
3.4.2	Operativ	13
3.4.3	Endovenöse thermische Verfahren	15
4	Material und Methoden	17
4.1	Rinderfuß – ein standardisiertes Modell <i>ex vivo</i>	17
4.2	Optische Kohärenztomographie (OCT)	19
4.3	Endoluminale Therapie	22
4.3.1	Radiofrequenzablation (RFA)	22
4.3.2	Endoluminale Lasertherapie (ELT)	24
4.4	Histologie	28
4.5	Versuchsdurchführung	29
4.6	Auswertung	31
4.6.1	Qualitativer Vergleich OCT und Histologie	31
4.6.2	Quantitativer Vergleich OCT vor und nach Behandlung	32
4.6.3	Statistik	33
5	Ergebnisse	34
5.1	Unbehandelte Venen	34
5.1.1	Qualitativ	34
5.1.2	Quantitativ	37
5.2	Behandelte Venenpräparate	38
5.2.1	Venenpräparate nach RFA	38

5.2.1.1	Qualitativ.....	38
5.2.1.2	Quantitativ.....	40
5.2.2	Venenpräparate nach ELT	42
5.2.2.1	Qualitativ.....	42
5.2.2.2	Quantitativ.....	47
6	Diskussion	50
6.1	Qualitativer Vergleich	50
6.2	Quantitativer Vergleich.....	54
6.3	Limitationen	57
6.4	Ausblick	59
7	Zusammenfassung.....	62
8	Abkürzungsverzeichnis.....	67
9	Literatur	68
10	Danksagung	75
11	Lebenslauf	76

1 Einleitung

Die intravaskuläre optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine neue bildgebende Technik, welche auf der Anwendung von Licht basiert. Sie erlaubt in der Darstellung von Gefäßwänden und -lumina eine Auflösung von 15-20 μm (13, 14, 30). Damit liegt die Detailerkennbarkeit der OCT um den Faktor 10 bis 20 höher als bei allen derzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren.

Erste klinische Untersuchungen von Koronar- und Unterschenkelarterien *ex vivo* haben gezeigt, dass die OCT nicht nur fähig ist die einzelnen Wandschichten der normalen Gefäßarchitektur darzustellen, sondern auch individuelle Aspekte von atherosklerotischen Plaques zu unterscheiden (11, 48, 63, 79, 101). Wie wertvoll die OCT in der Darstellung von venösen Gefäßen ist, wurde bisher noch nicht systematisch untersucht.

Die endoluminale Anwendung von Wärme in vorgeschädigten Venen ist eine vielversprechende Alternative zur chirurgischen Ligierung und zum Venenstripping (25, 65, 84). Zwei der am häufigsten genutzten minimal-invasiven Techniken sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die endovenöse Lasertherapie (ELT). Das zugrundeliegende Prinzip der RFA ist das direkte Erhitzen der Venenwand mittels hochfrequenter elektromagnetischer Wellen, welche von einer speziellen Sonde mit bipolaren Elektroden ausgestrahlt werden (34). Das Prinzip der ELT basiert auf der Absorption von Photonen im Blut und Gewebe, also auch der Venenwand, unter fortlaufendem Erhitzen (47, 83).

Erste Untersuchungen und kontrollierte Studien zeigten eine hohe klinische Effektivität der endovenösen Therapie mit geringen Komplikationsraten (53, 54, 66, 80, 87). Die Folgen der endovenösen Behandlung wie Wandverdickung, Verringerung des Lumendurchmessers, Thrombusentstehung oder Verödung von Gefäßen werden derzeit entweder klinisch, oder mittels Duplexsonographie oder mit Hilfe der Phlebographie beurteilt (66, 74). Die Methoden, die routinemäßig im klinischen Gebrauch sind, erlauben keine Unterscheidung der verschiedenen Schichten der Venenwand. Darüber hinaus können die Effekte der endoluminalen Therapie nicht direkt während der Untersuchung sichtbar gemacht werden.

Ziel unserer Studien war es zu untersuchen, welche Möglichkeiten die OCT in der Darstellung der Struktur der normalen Venenwand *ex vivo* hat und ob die Effekte einer endoluminalen Thermotheapie sichtbar gemacht werden können. Die Differenzierung der Art der Veränderung in der Venenwand nach RFA oder ELT unterschiedlicher Energiestufen

könnte direkten Einfluss auf die klinische und therapeutische Handlungsweise haben. Die Ergebnisse wurden mit histopathologischen Resultaten als Goldstandard verglichen.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, das Potential der OCT in der endoluminalen Darstellung venöser Gefäße *ex vivo* zu erforschen. Gleichzeitig sollte der Effekt zweier unterschiedlicher thermischer Behandlungsmethoden auf die Venenwand boviner Unterschenkelgefäße untersucht werden. Dabei wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Lassen sich Lumen und Gefäßwand in venösen Unterschenkelgefäßen sicher differenzieren? Welche Signalcharakteristika sind mit der OCT darstellbar? Sind diese reproduzierbar und mit dem Goldstandard Histologie vergleichbar?
2. Welche qualitativen Veränderungen zeigen venöse Gefäße nach endoluminaler Thermoerapie mit RFA bzw. ELT unterschiedlicher Energiestufen? Wie stellen sich die behandelten Venen in der Histopathologie dar?
3. Zeigen die Messungen der Gefäßdimensionen vor und nach endovenöser Behandlung quantitative Unterschiede?

3 Grundlagen der Varikose

3.1 Definition und Pathophysiologie

Chronisch venöse Erkrankungen umfassen ein weites Spektrum in der klinischen Präsentation beginnend mit unkomplizierten Teleangiektasien und Varizen (Krampfadern) bis hin zu venös bedingten Ulzerationen (62).

Laut Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO sind Varizen sackförmig oder zylindrisch erweiterte, oberflächliche Venen. Die Venenerweiterung kann umschrieben oder streckenförmig sein und ist meistens mit einer Schlingelung oder Knäuelbildung verbunden (16). Die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) ist durch eine chronische Rückflussstörung des Blutes aus den peripheren in die zentralen Venen mit konsekutiver venöser Hypertension und daraus resultierenden Veränderungen insbesondere im Bereiche der Haut charakterisiert. Der Begriff sagt zunächst nichts über die Ursache aus (1).

Variköse Venen sind mit einer Prävalenz von einem Viertel bis einem Drittel der westlichen erwachsenen Bevölkerung die häufigste klinische Manifestation der chronisch venösen Erkrankungen (9, 27).

Aufgrund der Ätiologie werden primäre und sekundäre Varizen unterschieden:

- Von sekundären Varizen spricht man, wenn die Ursache der Krampfadern bekannt ist. Das ist bei ungefähr 5% der Fälle so. Entstehungsursachen sind Traumata oder akute tiefe Venenthrombosen, bei denen eine Abflussbehinderung im tiefen Venensystem an den Beinen besteht. Dadurch kommt es zu Umleitungen des Blutes in das oberflächliche Venensystem und es bilden sich die für Krampfadern typischen überfüllten Venenerweiterungen (61).
- In den restlichen 95% der Fälle kennt man die Ursache für die Krampfaderbildung nicht genau. Deshalb spricht man von primären Varizen (61). Obwohl die Entstehungsmechanismen nicht exakt bekannt sind, können doch bestimmte Risikofaktoren für die Entstehung der primären Varizen benannt werden: fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Schwangerschaft, stehende Tätigkeit und eine positive Familienanamnese. Die Adipositas scheint mehr eine Rolle bei der Pathogenese der chronisch venösen Insuffizienz zu spielen (62).

In früheren Theorien wurde angenommen, dass variköse Venen durch undichte Klappen und venösen Hochdruck bedingt sind und deszendierend fortschreiten können über Verbindungen der Vena saphena magna zur Vena femoralis bzw. Vena poplitea. Diese Theorien erklären allerdings nicht, warum Varizen oftmals distal kompetenter Klappen gefunden werden, warum normale Venen oftmals zwischen extremen Varizen zu finden sind oder warum erweiterte Venen Klappendefekten vorausgehen (2, 21).

Heute ist man der Meinung, dass die Entstehung primärer Varizen ein multizentrischer Prozess ist, der sich gleichzeitig in verschiedenen Venensegmenten abspielt (49).

Diese neueren Hypothesen sehen das Hauptproblem in Struktur- und biochemischen Anomalien der Venenwand selbst. Varizen entstehen durch zugrundeliegende Gewebedefekte und veränderten Muskeltonus der Venenwand (19, 51, 95).

Variköse Venen zeigen histologisch unterschiedlichste Anomalien, wie zum Beispiel verschiedene Dicken der Tunica intima (innere Venenwand) im Verlauf einer Vene, ausgedehnte Fibrosen zwischen Tunica intima und Tunica adventitia (äußere Venenwand), Atrophien und zerstörte elastische Fasern, Verdickungen von Kollagenfasern und Störungen der Muskelschichtung (3, 35, 46, 52, 81).

Diese histologischen Veränderungen lassen darauf schließen, dass variköse Venen an ihrer Kontraktilität und Elastizität eingebüßt haben. Variköse Venae saphenae zeigen vermehrt kollagene Fasern mit einer Verminderung der elastischen Komponente (32). Der Gehalt an glatter Muskulatur sowie der totale Proteingehalt ist reduziert und eine effektive Kontraktion durch die Zerstörung der Muskelschichtung beeinträchtigt (52, 94).

Ähnliche Befunde zeigen sich in Venensegmenten ohne Varizen, die jedoch ein erhöhtes Risiko für deren Entstehung aufweisen, und in Unterarmvenen von Patienten mit Varizen. Dies lässt darauf schließen, dass Anomalien in der Architektur der Venenwand zur Entwicklung von varikösen Venen und Venenklappeninsuffizienzen führen (19, 95).

Es bleibt unklar, ob diese strukturellen Veränderungen der Ursprung sind oder ob sie aus anderen pathologischen Vorgängen entstehen. Als zusätzliche Mechanismen werden unter anderem Hypoxie im Gewebe mit daraus resultierenden Veränderungen am Endothel und herabregulierte Apoptose (programmierter Zelluntergang) diskutiert. Außerdem könnten auch Veränderungen in Enzymaktivitäten und ein damit verbundener reduzierter Energiemetabolismus eine Rolle spielen. Darüber hinaus wird auch eine erhöhte Aktivität von Lysosomen sowie zugrundeliegende Defekte im Venentonus verbunden mit einem Verlust der vaskulären Reaktivität in Betracht gezogen (3, 5, 36, 52, 68).

3.2 Epidemiologie und klinische Einteilung

Die Inzidenz des Krampfaderleidens ist in der Weltbevölkerung unterschiedlich verteilt. Die Lebensbedingungen und insbesondere die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen haben dabei einen entscheidenden Einfluss. So findet man Krampfadererkrankungen im asiatischen Raum beispielsweise bei Japanern und Chinesen sowie auch bei den meisten Naturvölkern ausgesprochen selten. In der westlichen Bevölkerung dagegen ist das Krampfaderleiden eine Volkskrankheit (58, 59).

Widmer et al. führten die erste große europäische Studie zur Prävalenz der Varikose durch und veröffentlichten diese 1977 in der BASELER Studie (98, 99). Insgesamt wurden 4529 Berufstätige der schweizerischen Bevölkerung in diese Studie eingeschlossen. Dabei zeigten sich bei 55% der Männer (n=3744) und bei 61% der Frauen (n=786) Krampfadern. Eine relevante Varikose wurde bei 9,4 bzw. 9,3% festgestellt und eine krankhafte Varikose bei 3,8 bzw. 2,7%. Durch die TÜBINGER Studie von 1981 wurden die Verhältnisse in Deutschland veranschaulicht (26). In Erhebungen in Baden-Württemberg an 4026 Personen lag bei 15% eine klinisch relevante Varikose vor und bei 12% der Probanden zeigte sich bereits eine chronisch-venöse Insuffizienz. Zeichen abgelaufener Venenentzündungen waren bei 32% der Männer und bei 61% der Frauen vorhanden.

Im Jahre 2003 wurden in der BONNER Venenstudie von Rabe insgesamt 3072 Einwohner einer städtischen und ländlichen deutschen Wohnbevölkerung untersucht (86). Dabei zeigte sich nach dem CEAP-Score (siehe Tabelle 3) bei 56% eine C2- und bei 40,4% eine C3-Varikosis. Hautveränderungen (z.B. Hyperpigmentationen) traten bei 2,9% (C4) auf. Ein abgeheiltes oder ein florides Ulcus fanden sich bei 0,6% bzw. 0,1% (C5 und C6). Bei insgesamt 19,5% der untersuchten Personen fand sich im oberflächlichen Venensystem eine pathologische Flussumkehr.

Anhand des Beschwerdebildes sowie des Lokalbefundes lässt sich die primäre Varikosis in vier klinische Schweregrade einteilen (33):

- Stadium 1: Geringfügige Varikosis; keine (nennenswerten) Beschwerden; keine Komplikationen.
- Stadium 2: Varizen; Beschwerden (Dysästhesien, Juckreiz, Schweregefühl, Spannungsgefühl, leichte Schwellneigung, Wadenkrämpfe, Schmerzen etc.); keine Komplikationen.
- Stadium 3: Deutliche Varikosis; Beschwerden (wie Stadium 2); Komplikationen: Trophische Hautstörungen (Induration, Pigmentierungen, Dermatitis, Ekzem, Atrophie), Thrombophlebitis etc.
- Stadium 4: Ausgedehnte Varikosis; Beschwerden (wie Stadium 2 u. 3), Komplikationen (wie Stadium 3); florides Ulcus cruris.

Hilfreich zur Beurteilung der hämodynamischen Bedeutung der Varikose sind die Einteilungen der Insuffizienz der Stammvenen nach Hach (37, 38), welche Tabelle 1 und Tabelle 2 veranschaulicht.

Stadium	Klinik	Inzidenz
HACH I	Insuffizienz der V. saphena magna im Leistenbereich bis etwa handbreit subinguinal	30%
HACH II	distaler Insuffizienzpunkt oberhalb der Knieregion	30%
HACH III	distaler Insuffizienzpunkt unterhalb der Knieregion	30%
HACH IV	komplette Insuffizienz der V.saphena magna von der Krosse bis zur Knöchelregion	<10%

Tabelle 1 Einteilung der Stammvarikose der Vena saphena magna nach Hach und entsprechende Inzidenz je nach Stadium

Stadium	Klinik
HACH I	Insuffizienz der V. saphena parva im Bereich des Mündungstrichters
HACH II	distaler Insuffizienzpunkt bis zur Mitte des Unterschenkels reichend
HACH III	distaler Insuffizienzpunkt bis zum Außenknöchel reichend

Tabelle 2 Einteilung der Stammvarikose der Vena saphena parva nach Hach

Zur Klassifikation der chronischen venösen Insuffizienz setzt sich die CEAP-Klassifikation immer mehr durch (7, 22). Mit dieser Einteilung gelingt es die Erkrankungen des epi- und subfaszialen Venensystems in ihrer Klinik (C), Ätiologie (E), Anatomie (A) und Pathophysiologie (P) zu definieren (Tabelle 3). Dieses komplexe Schema wird vorwiegend im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen angewendet.

C	0	keine sichtbaren Zeichen einer venösen Erkrankung
	1	Teleangiektasien oder retikuläre Venen
	2	Varikose
	3	zusätzlich Ödeme
	4	zusätzlich Hautveränderungen (z.B. Hyperpigmentierung)
	5	abgeheiltes Ulcus
	6	florides Ulcus
E	c	kongenital
	p	primär
	s	sekundär
A	s	oberflächliche Venen
	d	tiefe Venen
	p	Vv. Perforantes
P	R	Reflux
	O	Obstruktion

Tabelle 3 CEAP-Klassifikation

Die oberflächlichen und tiefen Venen werden zusätzlich nach Zahlen unterteilt. Die häufigste Varikose ist die primäre Stammvarikose der V. saphena magna (C₂, E_p, A_{s, 2, 3}, P_R).

3.3 Diagnostik

Ziele der Diagnostik bei der primären Varikosis sind:

1. Unterscheidung der primären von der sekundären Varikosis
2. Unterscheidung der unbedeutenden von der medizinisch relevanten Varikosis
3. Aufdeckung und Klassifizierung der hämodynamischen Störungen
4. Aufdeckung und Klassifizierung der sekundären Beteiligung des tiefen Venensystems
5. Ausschluss einer begleitenden peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (33).

3.3.1 Nicht-invasiv

Neben einer ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung kommt der angiologisch-messtechnischen Untersuchung höchste Bedeutung zu. Für die Erarbeitung eines stadiengerechten Therapiekonzeptes ist die Kenntnis der morphologischen Veränderungen ebenso wie die subtile Kenntnis der funktionellen Störungen notwendig.

Die nachfolgend aufgeführten Methoden können als Standardverfahren in der Abklärung und Bewertung der primären Varikosis gelten. Die genannten Untersuchungsmethoden sind dabei keine konkurrierenden Verfahren. Unter Beachtung ihrer unterschiedlichen Aussagekraft und der Bewertung unterschiedlicher funktioneller und morphologischer Kriterien ist in der Addition der Aussagen ein Höchstmaß an diagnostischer Treffsicherheit und Zuverlässigkeit zu erreichen.

Ultraschall-Dopplersonographie (USD)

Die USD stellt die technische Basisuntersuchung in der Diagnostik von Gefäßkrankheiten dar. Neben der orientierenden Untersuchung und Feststellung grober Störungen des venösen Flusses (Atemmodulation etc.) gestattet die Methodik den Nachweis von Klappeninsuffizienzen und Refluxstrecken. Sie ist geeignet sowohl den oberen als auch den unteren Insuffizienzpunkt bei der Stammvarikosis mit ausreichender Genauigkeit zu bestimmen. Die USD ist eine Voraussetzung, um andere nicht-invasive Untersuchungsverfahren zielgerichtet einsetzen zu können (33).

Lichtreflexionsrheographie (LRR)

Eine weitere einfache, preiswerte und zugleich auch gut reproduzierbare Methode zur orientierenden Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der chronischen venösen Insuffizienz stellt die LRR dar. Es können insbesondere Änderungen des Füllungsverhaltens der dermalen Venenplexus unter ambulanten Bedingungen untersucht werden. Sie wird deshalb auch als Reihenuntersuchung eingesetzt. Eine differenzierte Operationsplanung ist mit der LRR jedoch nicht möglich (33).

Venenverschlussplethysmographie (VVP)

Eine methodisch aufwendige Untersuchungstechnik stellt die VVP dar. Sie ist in unterschiedlichen Modifikationen in der Lage, durch Messung der druckabhängigen venösen Kapazität, des venösen Ausstroms sowie des maximalen Volumenabfalls eine globale Beurteilung der venösen Leistungsreserven vorzunehmen (33).

Sonographie

Die reine B-Bildsonographie ist in begrenztem Umfang in der Lage morphologische Befunde im Bereich des Venensystems zu dokumentieren und anatomische Bezüge darzustellen.

Farbkodierte Duplexsonographie

Die simultane Anwendung des Ultraschall-B-Bildes sowie der Doppler-Ultraschalltechnik mit Farbkodierung von Flussinformationen wird farbkodierte Duplexsonographie genannt. Die Methode erlaubt es, simultan morphologische Kriterien (B-Bild) und funktionelle Kriterien (Flussanalyse) zu sehen und zu interpretieren und stellt durch die Echtzeitbetrachtung die genannten Kriterien in einen direkten anatomisch-topographischen Zusammenhang (33).

Die farbkodierte Duplexsonographie stellt heute das wichtigste diagnostische Verfahren dar, um einen pathologischen Reflux in epifaszialen Stammvenen oder eine Funktionsstörung der subfaszialen Leitvenen zu diagnostizieren. In den meisten Fällen ist es möglich den proximalen und distalen Insuffizienzpunkt zu identifizieren. Sie sind für eine adäquate Planung einer operativen Sanierung notwendig. Die Zuverlässigkeit der Methodik ist in der Hand des geübten Untersuchers mit einer Spezifität und Sensitivität von mehr als 95% extrem hoch. Darüber hinaus können insuffiziente Perforansvenen identifiziert und vor einer Operation auf der Haut mit einem wasserfesten Stift markiert werden.

Thermographie

Unter der Thermographie versteht man die Aufzeichnung des unterschiedlichen Temperaturverhaltens der Haut in Relation zur unterschiedlichen Blutfülle. Sie stellt keine Routine-methode dar, wird aber gelegentlich zur Lokalisation von Perforansvenen eingesetzt (33).

3.3.2 Invasiv

Phlebodynamometrie (PD)

Die PD bedeutet die blutige Messung des peripheren Venendruckes und dessen Verhalten bei Lagerungsproben und unter normierter Belastung. Sie hat eine hohe Aussagekraft, da sie eine objektivierbare Methode darstellt. Sie wird als Standard- und Referenzmethode bei wissenschaftlichen Untersuchungen am Venensystem eingesetzt. In der Routinediagnostik ist sie wegen der unvermeidlichen Invasivität nur bei speziellen Fragestellungen üblich (33).

Phlebographie

Unter Phlebographie versteht man die kontrastmittelverstärkte Darstellung des tiefen und epifaszialen Venensystems. Unter Beachtung bestimmter Ablauftechniken können neben morphologischen auch funktionelle Kriterien geprüft werden. Die phlebographische Darstellung der Beinvenen bzw. die durch Hach ausgearbeitete sogenannte ascendierende Pressphlebographie (38) ist heute nur bei speziellen Fragestellungen als Ergänzung zur Duplexsonographie indiziert. Sie ist beispielsweise bei Verdacht auf eine akute Phlebotrombose zur Beurteilung des Venenverlaufes, der Kollateralisation und der Darstellung polytofer thrombotischer Verschlüsse in Erwägung zu ziehen. Auch bei einem postthrombotischen Syndrom ist eine Phlebographie zur Beurteilung der Rekanalisation und Kollateralisation indiziert.

Falls eine Duplexsonographie nicht zur Verfügung steht, ist vor der Indikationsstellung zu operativen Maßnahmen eine Phlebographie obligatorisch (33).

3.4 Therapie der Varikosis

Oberstes therapeutisches Ziel ist es, den Reflux von Blut aus dem tiefen Venensystem in das oberflächliche Venensystem zu unterbrechen und möglichst dauerhaft zu verhindern. Darüber hinaus sollte versucht werden das Blutvolumen in der betroffenen Extremität zu vermindern, um das Entstehen eines hydrostatischen, venösen Ödems zu vermeiden.

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Krampfaderleidens sind vielfältig und umfassen konservative und operative Maßnahmen (6).

Indikationsstellung

Therapiebedürftig ist das gesamte Spektrum der medizinisch relevanten Varikosis der klinischen Stadien zwei und höher. Wird im Rahmen der Diagnostik der primären Varikosis eine begleitende periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) festgestellt, so tritt die Bedeutung der Varikosis im Vergleich zur pAVK zurück und es ist in der Regel der konservativen Therapie der Varikosis vor invasiven Verfahren der Vorzug zu geben (33).

3.4.1 Konservativ

Die konservative Therapie im engeren Sinne beinhaltet phlebologische Kompressionsverbände, medizinische Kompressionsstrümpfe und sonstige physikalische Entstauungsmaßnahmen mit manueller Lymphdrainage, die apparative intermittierende Kompression und die Balneo-Therapie. Gefäßsport und adjuvante medikamentöse Therapien bewirken ebenfalls eine Verbesserung der venösen Hämodynamik (33).

Kompressionsverbände und die für die Dauertherapie effektiveren Kompressionsstrümpfe sind geeignet, die genannten Therapieziele in ausreichendem Maße zu erreichen. Um das angestrebte Ziel, die Verbesserung der venösen Hämodynamik am erkrankten Bein mit Kompressionsstrümpfen zuverlässig und dauerhaft zu erreichen, sind hohe Qualitätsanforderungen an die Normierung, Fertigung und Kontrolle von Kompressionsstrümpfen zu stellen. Neben der Kontrolle von materialabhängigen Faktoren ist die fachlich ärztliche Kontrolle der sachgerechten Anpassung und der medizinischen Wirksamkeit der medizinischen Kompressionsstrümpfe, nicht zuletzt wegen der hohen Kosten dieser Therapie, unverzichtbar.

Peroral einzunehmende oder auch lokal applizierbare Medikamente können, wenn überhaupt, nur marginal verbessernden Einfluss auf die pathophysiologischen Vorgänge im Zusammenhang mit der primären Varikosis nehmen. Der Applikation von ödemprotektiven und diuretischen Substanzen kommt nur eine additive Bedeutung neben der im Vordergrund stehenden Kompressionsbehandlung zu (33).

3.4.2 Operativ

Im Vergleich zur konservativen Therapie führt die operative Therapie zu einer besseren Lebensqualität und einer geringeren Rezidivrate trophischer Hautläsionen (55, 67).

Das Prinzip der operativen Varizenbehandlung besteht in der Entfernung der degenerativ veränderten Venenanteile und der Unterbrechung der insuffizienten Verbindungen des oberflächlichen Venensystems zum tiefen Venensystem. Die operative Entfernung soll sich gezielt auf die erkrankten Venenanteile beschränken (stadienadaptiertes Operieren), nicht zuletzt unter dem Gesichtspunkt erhaltenswertes Venenmaterial für eventuellen Transplantationsbedarf (koronare Herzkrankheit [KHK], pAVK) *in situ* zu belassen (33).

Krossektomie und Stripping der Stammvene

Zur operativen Therapie der Stammvarikose stehen eine Reihe von Verfahren zur Verfügung. Die Operationsmethodik basiert im Wesentlichen auf den Prinzipien der Babcock'schen Operation. Babcock (1872 bis 1963), Ordinarius für Chirurgie in Philadelphia, erfand einen speziellen Draht (Extraktor) aus Kupfer oder Messing mit einem eichelförmigen Kopf am Ende, womit man die gesamte V. saphena magna oder parva in voller Länge herausziehen konnte (4). Die Operationstechnik nach Babcock wurde durch das Stripping-Manöver nach Nabatoff verfeinert (75).

Unter Krossektomie versteht man die Abtragung der Stammvene unmittelbar im Bereich der Einmündung in die tiefe Leistenvene (V. femoralis communis) und die Resektion aller im Bereich der Krosse einmündenden venösen Seitenäste.

Bei der Standardtherapie der Varikose durch das Strippingmanöver wird in der Regel die V. saphena magna am distalen Insuffizienzpunkt durch eine Quer- oder Längsinzision aufgesucht, distal angeschlungen und mit der so genannten Nabatoff-Sonde kanüliert, wobei im günstigen Fall die Spitze dieser Sonde im Leistenbereich in Höhe der Krosse zu tasten ist (75). Es erfolgt dann eine Inguinalinzision mit Darstellung der Krosse im Bereich der Fossa ovalis, eine Durchtrennung der V. saphena magna mit Herausleiten der Sonde und eine

Exstirpation der hirtensstabförmigen Einmündung der V. saphena magna mit den entsprechenden Seitenästen, wobei die V. saphena magna unmittelbar präfemoral abgesetzt und der Stumpf unterbunden oder fortlaufend übernäht wird. Nach diesem Manöver wird dann von proximal nach distal die insuffiziente Vene entfernt.

Ein analoges Vorgehen geschieht mit der V. saphena parva, wobei diese ebenfalls stadiengerecht am distalen Insuffizienzpunkt aufgesucht und sondiert wird. Aufgrund der Variabilität muss die Einmündungsstelle der V. saphena parva in das tiefe System im Bereich der Fossa poplitea dorsal duplexsonographisch präoperativ markiert werden. Danach erfolgt die Inzision, meist oberhalb des Kniegelenkspaltes, die Durchtrennung der Faszie in Längsrichtung und die Darstellung der Einmündung der V. saphena parva in die V. poplitea und deren Durchtrennung präpopliteal, wobei wiederum der Saphenastumpf ligiert oder übernäht wird. Das Strippingmanöver geschieht hier auch vorzugsweise unter Schonung nervaler Strukturen von proximal nach distal.

Die klassische, hier beschriebene Operationstechnik ist nach wie vor die Standardtherapie bei der Behandlung der primären Stammvarikose.

Von der Operation nach Babcock wurden zahlreiche Modifikationen beschrieben. Eine Überlegenheit einer bestimmten Methodik kann nicht erkannt werden, jedoch ist eine Tendenz zu minimal invasiven Techniken (Minischnitt-Technik, Verbesserung der Stripping-Instrumentarien) erkennbar.

Weitere operative Behandlungsverfahren bestehen in der externen Valvuloplastie („Banding“), wobei durch eine äußere Einengung des proximalen Insuffizienzpunktes im Bereich der Krosse (Ummantelung der V. saphena magna) eine Verbesserung der Klappenfunktion erreicht werden soll. Eine abschließende Beurteilung ist aus der vorliegenden Literatur nicht möglich (8).

Kryostripping

Das Prinzip des Kryostripping besteht in der Einführung einer speziellen Kryosonde in die V. saphena magna, ausgehend von der Krossenregion nach peripher bis zum distalen Insuffizienzpunkt (10). Durch Aktivierung des Kühlmechanismus wird die insuffiziente Stammvene bei -85°C an der Sonde festgefroren und dann mit der Sonde nach proximal entfernt. Hierbei brechen die Stammvene und die einmündenden Seitenäste ab, bei adäquater postoperativer Kompression ist die Neigung zu Hämatomen minimal. Diese Methode eignet sich besonders bei geringer Ausprägung der Seitenastvarikose. Neben dem Leistenschnitt zur

Krossektomie und Einführung der Kryosonde ist dann keine weitere Inzision mehr erforderlich.

CHIVA

Im Rahmen der Behandlung des Krampfaderleidens muss auch die CHIVA („Cure conservatrice et hémodynamique de l’insuffisance veineuse en ambulatoire“) - Methode erwähnt werden, die besonders in Frankreich und Italien durch die Publikation von Franceschi Verbreitung fand (28). In Deutschland konnte sich dieses Verfahren bisher nicht durchsetzen. Die Theorie der CHIVA-Methode geht davon aus, dass das vom proximalen Insuffizienzpunkt retrograd fließende Blutvolumen über eine distale Verbindungsvene (V. perforans) in das tiefe System eintritt. Dieser Kreislauf wird bei der CHIVA-Methode sowohl am proximalen, als auch am distalen Insuffizienzpunkt unterbrochen. Damit soll die hämodynamische Situation wie unter physiologischen Bedingungen wieder hergestellt sein. Die variköse Stammvene bleibt dabei erhalten und alle Zuflüsse des Confluens venosum im Bereich der Krosse werden konserviert. Die Ligatur bei der CHIVA-Methode geschieht unmittelbar im Bereich der sapheno-femorale Verbindung. Durch spezielle Abtrennungen größerer Seitenäste und unter Belassung erkrankter Stammvenenabschnitte wird versucht die venöse Funktion zu verbessern. Die dem Verfahren zugrunde liegenden komplexen Vorstellungen zur Pathophysiologie der Varikose sind bisher nicht belegt, Langzeitergebnisse fehlen (77).

3.4.3 Endovenöse thermische Verfahren

Neben der klassischen Varizenchirurgie werden in letzter Zeit besonders endoluminale thermische Verfahren zur Obliteration insuffizienter Stammvenen angewandt. Seit wenigen Jahren sind sie im weiten Spektrum der Therapieoptionen der Varikose integriert. Sowohl die Radiofrequenzablation (RFA) als auch die endoluminale Lasertherapie (ELT) führen durch Erhitzung der Venenwand initial zu einer thermischen Nekrose der Gefäßwandzellen mit Kollagenkontraktion und Wandverdickung sowie zu einem thrombotischen Verschluss der behandelten Vene. Die anschließende inflammatorische Reaktion mit Reparationsprozessen führt innerhalb mehrerer Wochen zur Obliteration der behandelten Stammvene und damit zur hämodynamischen Ausschaltung des behandelten Venensegmentes und der hierdurch gespeisten varikösen Seitenäste.

Bei beiden Verfahren wird die Stammvene *in situ* belassen und zudem das klassische Prinzip der Krossektomie verlassen. Es entfällt damit das „Stripping-Manöver“ und die Unterbrechung der sapheno-femorale Verbindung (Krossektomie).

Erste klinische Serien und kontrollierte Studien deuten darauf hin, dass beide endoluminalen Therapieformen sicher und mit zufriedenstellenden Ergebnissen durchgeführt werden können (65, 69, 71). Meist können die Patienten nach ein bis zwei Tagen wieder ihre gewohnten Tätigkeiten aufnehmen. Es werden jedoch auch unerwünschte postoperative Probleme beobachtet wie beispielsweise perivaskuläre Hämatome, prolongierte Schmerzen, Indurationen und phlebitische Reaktionen der behandelten Stammvenen und der Seitenäste sowie Rekanalisationen und Rezidivvarizen.

Im folgenden Teil der Arbeit werden die beiden endoluminalen thermischen Verfahren mit ihren physikalischen Grundlagen und Prinzipien ausführlich vorgestellt.

4 Material und Methoden

4.1 Rinderfuß – ein standardisiertes Modell *ex vivo*

Auf der Suche nach einem geeigneten biologischen Modell mit der Möglichkeit der thermischen Alteration einer längeren subkutanen Vene wurde von unserer Gruppe die Anatomie verschiedener Tiere studiert und schließlich eine Vene am Fuß des Rindes identifiziert. So ist bei allen durchgeführten Untersuchungen ein standardisiertes Rinderfuß-Modell verwendet worden, welches bereits in der Gefäßchirurgie für Studien an venösen Gefäßen zum Einsatz gekommen ist (91). Im Allgemeinen sind die Lumendurchmesser der subkutanen Venen in unserem *ex vivo* Rinderfuß-Modell zwar geringer als üblicherweise von insuffizienten Vv. saphenae *in vivo*, aber durch eine Anpassung der angewandten Laserleistung an den kleineren Durchmesser war es möglich der klinischen Situation sehr nahe zu kommen.

Insgesamt wurden 10 amputierte Hinterfüße von 10 frisch geschlachteten Mastbullen (Alter: 18-24 Monate, Gewicht: 550-650 kg, linker Hinterfuß) gewonnen. Diese wurden mit amtlicher Genehmigung vom Schlachthof München (Zenettistraße) bezogen.

Die Anatomie von Rindern bietet eine konstant vorhandene subkutane Vene, welche als V. digitalis dorsalis communis III dorsal über der Klaue aus mehreren kleinen Ästen entsteht. Nach Aufnahme eines weiteren Astes nach ca. 10 bis 15 cm wird das Gefäß als V. saphena lateralis bezeichnet und zieht vom lateralen Fußrand ausgehend nach zentral (Abb. 1).

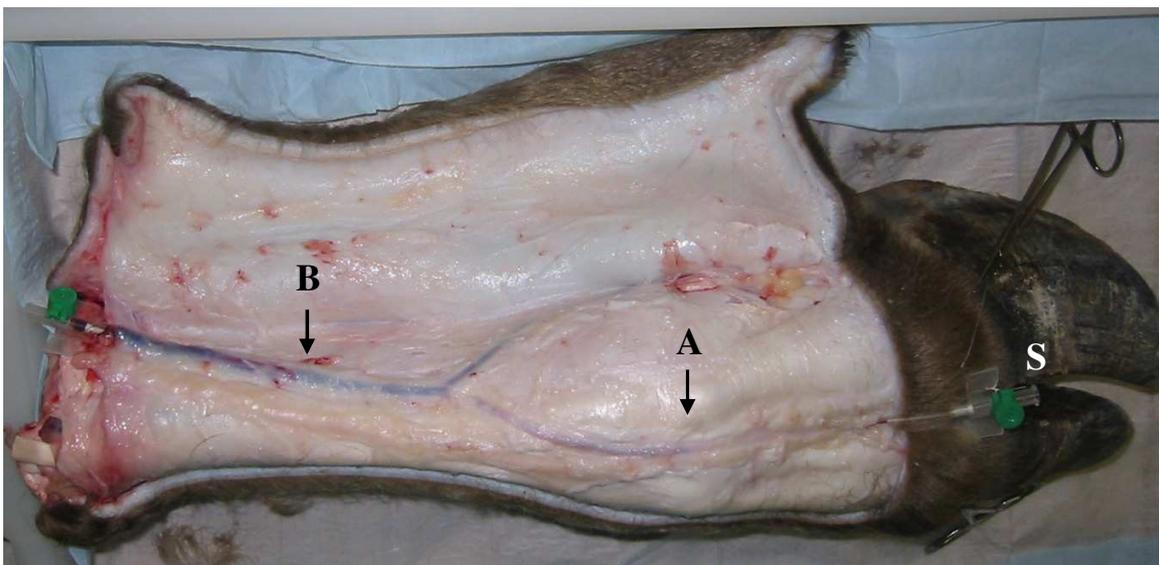


Abb. 1 Rinderfuß (linke, hintere Extremität) mit A = Vena digitalis dorsalis communis III, B = Vena saphena lateralis und S = 6F Schleuse zur endovenösen Therapie

Die Gesamtlänge der Vene beträgt 20 bis 25 cm mit einem Durchmesser von 1,5-3,5 mm. Das Gefäßlumen ist damit groß genug, um endoluminalen Systeme (OCT-, Laser- und Radiofrequenzsonde), welche zurzeit für den klinischen Einsatz verfügbar sind, einführen zu können. 13 Venensegmente wurden entweder mit Radiofrequenzenergie (n = 2) oder mit endoluminaler Lasertherapie (n = 11) behandelt. Sechs Kontroll-Venensegmente wurden ohne endoluminale Behandlung untersucht.

4.2 Optische Kohärenztomographie (OCT)

Das OCT System, welches in unserer Studie verwendet wurde, wird von der Firma LightLab Imaging Inc. (System M1, LightLab Imaging Inc. Westford, MA, USA) hergestellt (Abb. 5). Die optische Einheit des OCT-Systems ist ein Michelson-Interferometer. Basierend auf den Prinzipien der Interferometrie (29, 31, 40) benützt es eine Lichtquelle mit breitem Spektrum (Superlumineszenzdiode, SLED), welche Licht nahe dem Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von $\lambda = 1300 \text{ nm} \pm 20 \text{ nm}$ emittiert. Diese niederkohärente Lichtquelle ermöglicht eine axiale Auflösung in einem Bereich von 15-20 μm im nicht transparenten Gewebe. Damit eine spätere interferometrische Analyse möglich ist, wird das Licht in einen fiberoptischen Strahlenteiler geleitet und dort in zwei Lichtsignale gespalten: in den Probenarm und den Referenzarm. Der Probenarm des Lichtbündels wird über eine Glasfaser von 60 μm Durchmesser, die sich in einem ca. 0,4 mm dünnen, hochflexiblen Katheter (Abb. 2) befindetet, in das zu untersuchende Gefäß appliziert.

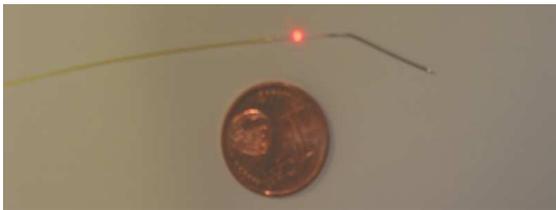


Abb. 2 OCT-Sonde zur intravaskulären Anwendung mit einem Durchmesser von 0,4 mm.

An der Spitze der Glasfaser lenkt ein Prisma das Licht radial zur Gefäßwand. Dabei wird das Licht an Gefäßwandstrukturen wie beispielsweise der Membrana elastica interna oder externa reflektiert und zurück über denselben Weg in die optische Einheit (Michelson-Interferometer) geleitet. Der Referenzarm des Lichtbündels wird auf einen rotierenden, beweglichen Spiegel geleitet und somit wieder zurück in das Interferometer reflektiert und dort mit dem Probenarm überlagert. Nur wenn der Laufweg des vom Gewebe zurückgelenkten Lichtes des Probenarms und der Laufweg des Referenzarms exakt übereinstimmen bzw. sich maximal um die Kohärenzlänge der verwendeten Lichtenergie unterscheiden, kann im Detektor die Interferenz gemessen werden. Die Interferenzintensität entspricht der Intensität des reflektierten Lichts in der durch die Referenzlaufstrecke vorgegebenen Tiefe. Zusätzlich bewirkt eine optische Drehkopplungseinrichtung, dass die fiberoptische Faser in dem zu untersuchenden Gefäß um 360° rotieren kann.

Um die unterschiedliche Eindringtiefe in dem zu untersuchenden Gewebe zu erreichen, weist der Spiegel mehrere unterschiedliche Stufen auf seiner Oberfläche auf und rotiert mit einer Geschwindigkeit von 3000 Umdrehungen/min. Durch die sich ständig verändernde Referenzstrecke lassen sich unterschiedliche Tiefenscans entsprechend dem A-Scan in der Ultraschallbildung durchführen. Das so gewonnene Lichtsignal wird anschließend in einer Computereinheit digitalisiert und in das entsprechende Bildsignal umgewandelt (Abb. 3) (40).

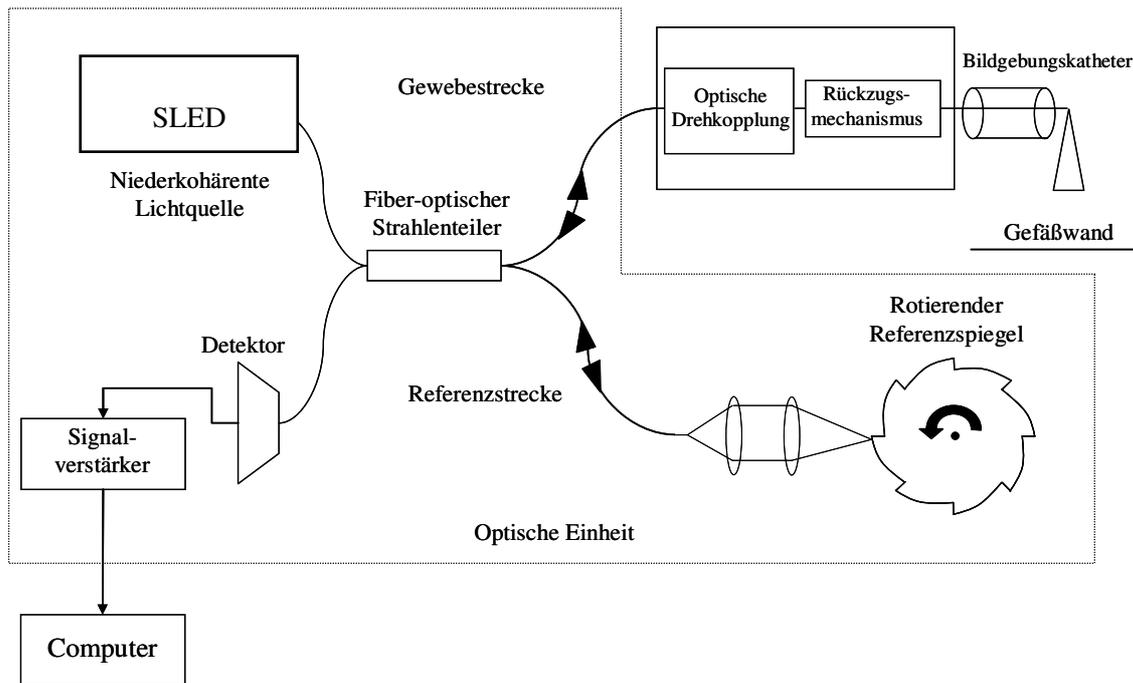


Abb. 3 Schematischer Aufbau des OCT-Gerätes

Eine Superlumineszenzdiode (SLED) mit einer Wellenlänge von $\lambda = 1300 \text{ nm}$ dient als Lichtquelle. Mit Hilfe eines fiberoptischen Strahlenteilers wird der emittierte Lichtstrahl in einen Referenzstrahl (Referenzstrecke) und einen Probenstrahl (Probenstrecke) aufgespalten (Michelson-Interferometer). Der Referenzstrahl wird auf einen rotierenden Referenzspiegel geleitet, der Probenstrahl in das zu untersuchende Gewebe. Gemäß dem Prinzip der Interferometrie kann nur dann ein Signal registriert werden, wenn die Referenzstrecke sich lediglich um die Kohärenzlänge des Lichts von der Probenstrecke unterscheidet. Eine Photodiode misst die Intensität nach Zusammenführung der beiden Strahlenteile im Strahlenteiler. Durch Rotation der OCT-Messsonde um deren Längsachse werden Daten zur Erzeugung zweidimensionaler Schnittbilder gewonnen. Durch Änderung der Messsondenposition entlang der Längsachse wird die dritte räumliche Dimension erschlossen. Das so gewonnene Lichtsignal wird an einem Detektor registriert, mit einem Signalverstärker intensiviert, anschließend digitalisiert und in einen Computer zu einem endgültigen Bild rekonstruiert.

Aufgrund von Streuung und Absorption des Lichts im Gewebe ist die Eindringtiefe in die Gefäßwand auf 1,5 bis 2,0 mm begrenzt (56). Die Rotation der fiberoptischen Faser ermöglicht die Aufnahme von tomographischen Querschnittsbildern (Abb. 4). Darüber hinaus

besteht die Möglichkeit mit der Durchführung eines automatisierten Rückzugs einen 50 mm langen Gefäßabschnitt in nur einem Durchgang aufzunehmen bzw. in Echtzeit zu betrachten und zu analysieren. In unserer Studie arbeiteten wir mit einer Bildrate von 5 Hz und einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm/s.

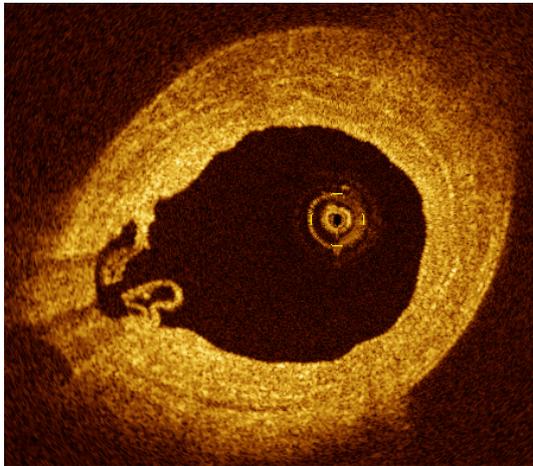


Abb. 4 Beispiel für einen OCT-Querschnitt von einer subkutanen Rindervene mit Anschnitt einer Venenklappe

Von jedem untersuchten 50 mm langen Venensegment konnten somit insgesamt 264 OCT-Querschnittsbilder gewonnen werden. Die OCT-Daten wurden als digitale Filmsequenzen (.avi) oder Einzelbilder (.tiff) gespeichert und zur quantitativen Auswertung eine kommerziell verfügbare Software (TapeMeasure Indec Systems, Mountain View, CA, USA) verwendet.

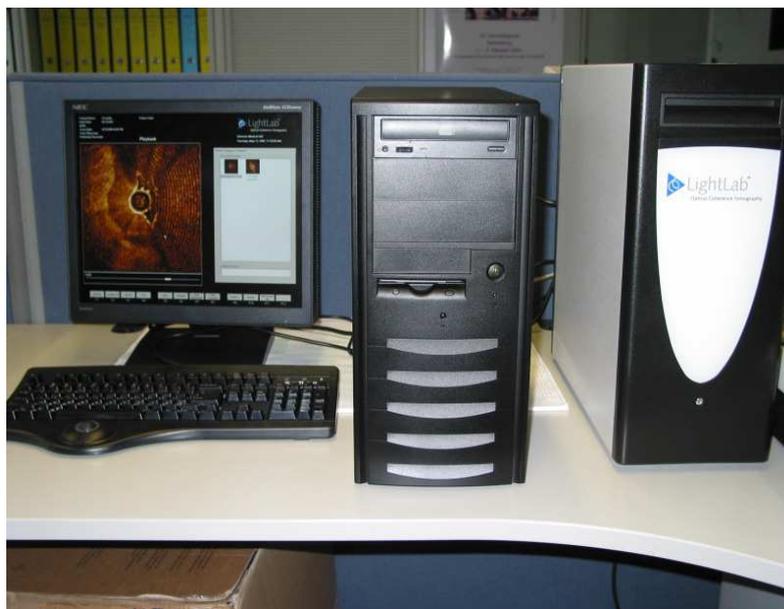


Abb. 5 OCT-Prototyp M1 der Firma LightLab Imaging. Damit wurden die Versuchsreihen an den Rindervenen durchgeführt.

4.3 Endoluminale Therapie

Seit einigen Jahren stellen die endoluminalen thermischen Verfahren zur Obliteration insuffizienter Stammvenen eine Therapieoption in der Behandlung der Varikosis dar. Durch Erhitzen der venösen Blutleiter führen sowohl die Radiofrequenzablation (15, 34, 57) als auch die endoluminale Lasertherapie (71, 76, 83, 85) zunächst zu einer thermischen Nekrose der Gefäßwandzellen mit Kollagenkontraktion und Wandverdickung sowie zu einem thrombotischen Verschluss der behandelten Vene. Innerhalb mehrerer Wochen nach Behandlung kommt es durch eine Entzündungsreaktion und anschließenden Reparationsprozessen zur Verödung der behandelten Vene. Das Ziel beider Verfahren ist die irreversible Obliteration und damit die hämodynamische Ausschaltung der insuffizienten Stammvenensegmente und der dadurch gespeisten varikösen Seitenäste.

4.3.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Die Radiofrequenzablation (RFA) des VNUS-Closure[®] Verfahrens (VNUS Medical Technologies, Inc., San Jose, CA, USA) stellt eine weitgehend standardisierte Methode dar. Mit Hilfe einer speziellen Radiofrequenzsonde (Closure-Plus[®]) werden an der Katheterspitze über bipolare Elektroden, welche sich ein- und ausfahren lassen, hochfrequente elektromagnetische Wellen in die Venenwand ausgesandt. Diese erhitzt sich aufgrund des Gewebewiderstandes zwischen den Elektroden, ähnlich dem Prinzip einer Glühbirne (34). Durch das Zurückziehen der Sonde gleiten die Elektroden während der Behandlung an der Venenwand entlang und leiten somit einen Schrumpfungsprozess des Gewebes durch Kollagendenaturierung ein (Abb. 6).

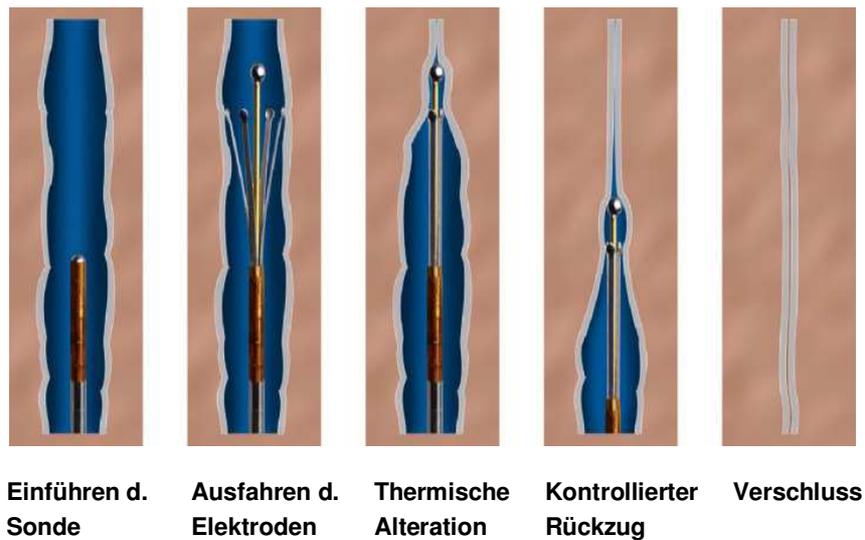


Abb. 6 Therapieprinzip der Radiofrequenzablation

Die Betriebstemperatur bei adäquater Anwendung der Radiofrequenztherapie liegt bei 80 bis 85°C. Bei höheren Temperaturen von 100 bis 300°C kommt es zu Trocknung, Karbonisierung und Vaporisation des Gewebes.

Die Energieabgabe des Radiofrequenzgenerators (Abb. 7) wird durch einen Mikroprozessor gesteuert und entsprechend der programmierten Solltemperatur automatisch an der Katheterspitze von 85°C zwischen 0 und 6 Watt reguliert. Durch einen Sensor wird die Temperatur der Venenwand kontinuierlich an einer der Elektroden gemessen.



Abb. 7 Generator für das Radiofrequenzverfahren (VNUS Medical Technologies, Inc., San Jose, CA, USA)

Zur Behandlung stehen Katheter mit 6 French (F) und 8F Durchmesser und einer Länge von 60 cm und 100 cm zur Verfügung. Durch das Verschieben eines Hebels am distalen Handgriff können die Elektroden nach proximal ausgefahren werden. Die ausgespannten Elektroden haben einen Durchmesser von 8mm (6F Sonde) bzw. 12mm (8F Sonde) (Abb. 8).

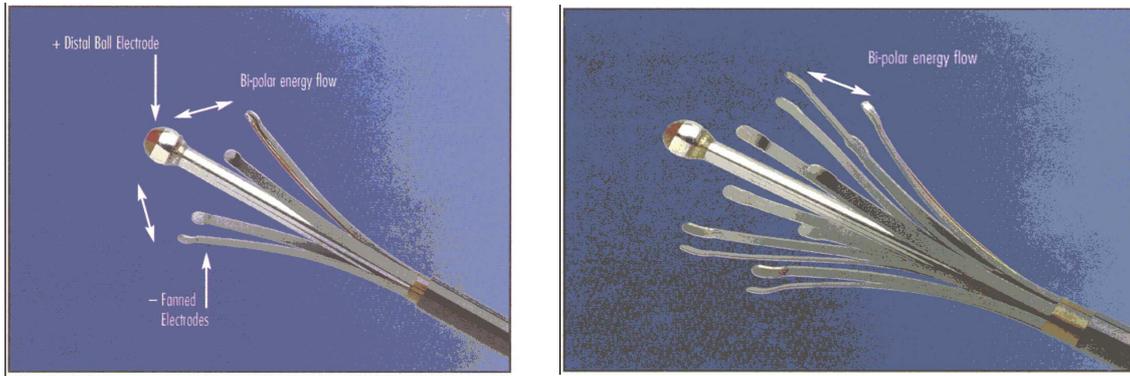


Abb. 8 Darstellung der beiden bisher zur Verfügung stehenden Elektroden mit einem unterschiedlichen Durchmesser von 6F und 8F entsprechend eines Durchmessers der ausgefahrenen Elektroden von 8 bzw. 12 mm

4.3.2 Endoluminale Lasertherapie (ELT)

Der Begriff Laser ist das Akronym von **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation (Lichtverstärkung durch induzierte Emission) und wurde 1957 von Gordon Gould geprägt. Laser sind Strahlungsquellen, deren Gemeinsamkeit im Entstehungsprozess der Strahlung liegt, nämlich in der sogenannten induzierten Emission. Ein Prinzip der Laserstrahlung ist die Monochromasie (Abb. 9), das heißt das Wellenlängenspektrum des Lasers ist scharf begrenzt im Gegensatz zum „normalen Licht“, welches aus verschiedenen Wellenlängen besteht. Die Wellenlänge des Laserlichtes ist abhängig vom Medium, welches im Generator erregt wird. Weitere Eigenschaften der Laserstrahlung sind die geringe Divergenz (geringe Strahlaufweitung) und die starke Bündelung (parallele Strahlung), womit sie sehr energiereich ist. Im Gegensatz dazu strahlt das „normale Licht“ in alle Richtungen, räumlich verteilt.

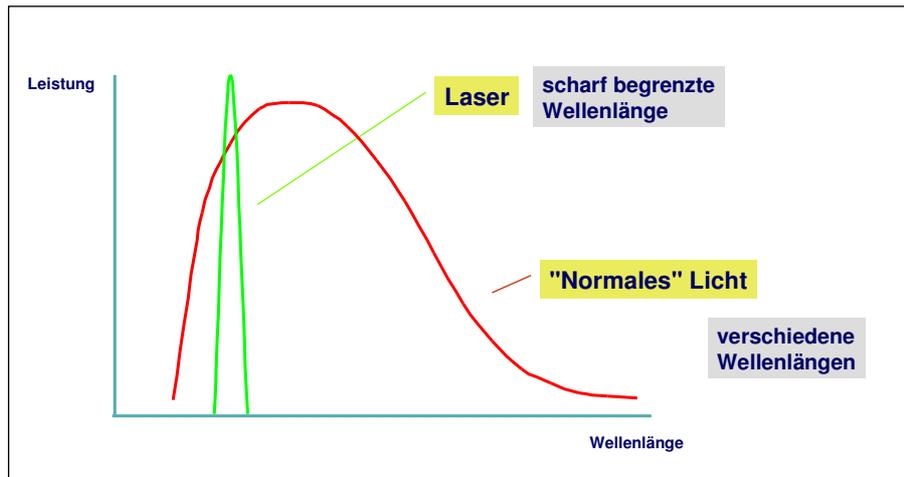


Abb. 9 Eigenschaften der Laserstrahlung – Monochromasie (Einfarbigkeit)

Seit Jahren wird in der Medizin Laserlicht zur Koagulation und Ablation von Gewebe bei verschiedenen Indikationen angewendet. Beispielsweise wurde in den letzten Jahren die transkutane Anwendung von Laserlicht zur Behandlung von Teleangiektasien und Besenreiservarizen zunehmend weiterentwickelt, und somit die kosmetischen Ergebnisse verbessert (78). Durch die Anwendung von Laserlicht wird bei der endoluminalen Lasertherapie (ELT) die Venenwand thermisch geschädigt. Das vom Lasergenerator emittierte Licht wird bei der endovenösen Anwendung über einen Lichtwellenleiter (meist Glasfaser), welcher über ein Schleusensystem vorgeschoben wird, in das Venenlumen bzw. auf die Venenwandstrukturen gebracht. Der physikalische Effekt, also das Erhitzen des Gewebes, wird durch Photonenabsorption bewirkt (69, 80). Je nach Wellenlänge bzw. je nach Absorptionsspektrum werden die emittierten Photonen im Hämoglobin und den überwiegend wasserhaltigen Zellen der Gefäßwand absorbiert. Es kommt durch die Erhitzung zur Kollagen- und Zelldenaturierung und zur Induktion einer Thrombose (Thrombophlebitis) mit Okklusion der Vene. Im späteren Verlauf fibrosiert das Gefäß.

Klinisch werden für die ELT Laser unterschiedliche Wellenlängen (810 bis 1320 nm) genutzt. In unseren Versuchen haben wir einen Diodenlaser 980 nm von der Firma Ceralas D15 ELVeS, CeramOptec GmbH, Bonn, Deutschland verwendet (Abb. 10). Die vom Hersteller empfohlenen Behandlungsparameter lauten folgendermaßen:

Leistung: 7 bis 11 Watt

Pulslänge: 1,5 bis 3,5 s (alle 3 – 5 mm)

Energieausstoß pro Puls: 10,5 bis 38,5 Joule.

In acht behandelten Venensegmenten wurde die Energie gepulst mit unterschiedlicher Leistung von 3, 5 oder 7 Watt und einer Pulslänge von 1,5 s pro Puls abgegeben. Daraus resultierte ein Pulsintervall von 3 mm Länge.

Alternativ besteht die Möglichkeit einen kontinuierlichen Rückzug durchzuführen. In drei behandelten Venensegmenten wurde die Laserenergie mit einer Leistung von 11 Watt und einer kontinuierlichen Rückzugsgeschwindigkeit von 3 mm/s verabreicht.

Um die Gewebeveränderungen bei unterschiedlichen Laserenergiestufen untersuchen zu können, wurde die sog. Lineare Endovenöse Energiedichte (LEED) (84) nach folgender Formel berechnet:

$$\text{LEED (Joule/cm)} = \text{LL (Watt)} \cdot [\text{BZ (sec)} / \text{VL (cm)}]$$

[LL = Laserleistung; BZ = Beleuchtungszeit; VL = Venenlänge des behandelten Segmentes]

Eine exaktere Beschreibung des applizierten Energieniveaus berücksichtigt die bestrahlte innere Oberfläche der behandelten Vene, die sich mit Hilfe des Venendurchmessers bzw. des Venenradius berechnen lässt. Der Begriff des sog. Endovenösen Fluence Equivalent (EFE) wurde von Proebstle (84) geprägt. Dieser Parameter wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{EFE (Joule/cm}^2\text{)} = \text{LL (Watt)} \cdot [\text{BZ (sec)} / \text{VO (cm}^2\text{)}]$$

$$\text{Venenoberfläche VO (cm}^2\text{)} = 2 \pi \cdot \text{LR (cm)} \cdot \text{VL (cm)}$$

[LR = Lumenradius der Vene]



Abb. 10 Aufbau zur endoluminalen Lasertherapie (ELT) am Beispiel des in den Versuchen benutzten Diodenlasers 980 nm (Ceralas D15 ELVeS, CeramOptec GmbH, Bonn, Deutschland)

Zusammenfassend erfolgt beim Laser die Energieübertragung über eine Absorption der Photonen im Gewebe und bei der Radiofrequenzablation über eine Widerstandserwärmung. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in der absoluten Temperatur im Bereich der Sondenspitze, die bei der Radiofrequenzablation 85°C und beim Laser ca. 700°C beträgt. Im Gegensatz zum Laser wird bei der Radiofrequenzablation die Temperatur über einen Rückkoppelungsmechanismus automatisch gesteuert. Beim Laser ist dagegen eine Voreinstellung der angewandten Energie notwendig. Der Rückzug der Temperatursonde geschieht bei der Radiofrequenzablation kontinuierlich und kann beim Laser gepulst oder kontinuierlich erfolgen.

4.4 Histologie

Nach den OCT-Untersuchungen mussten die Gefäßsegmente zur histopathologischen Aufarbeitung zunächst über 24 Stunden in Formalin (4,0%) fixiert werden. Danach wurden die einzelnen Segmente von den Fadenmarkierungen, welche während den Untersuchungen angebracht wurden, ausgehend in 5 mm Abständen quer geschnitten. Nach Paraffineinbettung konnten aus den Blöcken mit Hilfe eines Mikrotoms 4 µm messende histologische Schnitte angefertigt werden. Anschließend wurden die Schnitte mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und zur besseren Darstellung von elastischen Fasern ausgewählte Schnitte mit Elastika-van Gieson gefärbt (Abb. 11). Alle histologischen Schnittbilder der Venen wurden mit einem Lichtmikroskop untersucht und beurteilt. Die Einzelbilder wurden danach digital mit unterschiedlicher Vergrößerung (40- und 100-fach) gespeichert.

Die histologischen Präparate wurden vom Pathologischen Institut Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (Dr. med. Gregor Babaryka) angefertigt und interpretiert.

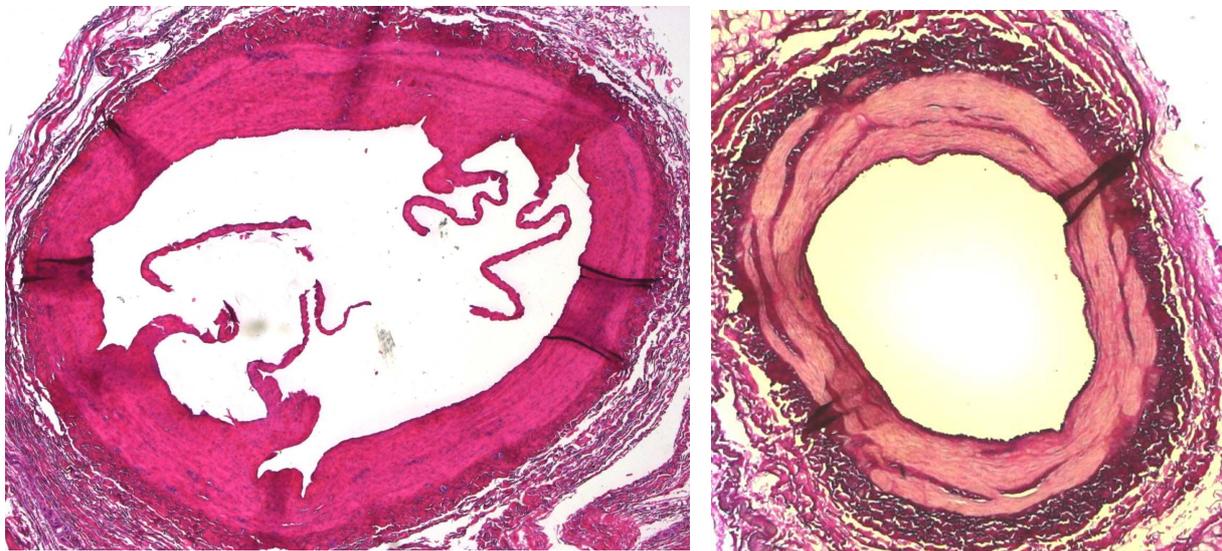


Abb. 11 Beispiele für histologische Querschnitte einer subkutanen Rindervene (Vergrößerung 40-fach). Links in einer Hämatoxylin und Eosin Färbung und mit Anschnitt einer Venenklappe, rechts in einer Elastika-van Gieson Färbung.

4.5 Versuchsdurchführung

Nach der Freilegung der subkutanen Venen *in situ* (Vena saphena lateralis und Vena digitalis dorsalis communis III) wurden die Venen distal und proximal mit 5F beziehungsweise 6F Schleusen versehen und diese mit Nähten fixiert (Abb. 12).



Abb. 12 Darstellung der V. digitalis dorsalis communis III

Anschließend wurden Seitenäste ligiert. Insbesondere wurde darauf geachtet, die Venen nicht zu eröffnen und somit Schäden an der Venenwand zu verhindern. Die vorbereiteten Rinderfüße wurden dann über Schläuche an ein Infusionssystem angeschlossen, um einen Perfusionsdruck von 3-5 kPa (5-10 cm/H₂O) im Gefäßlumen zu gewährleisten. Vor der Untersuchung mit der OCT wurden die venösen Gefäße vorsichtig mit 0,9% NaCl-Lösung gespült, um adhärenente Blutgerinnsel zu entfernen. Die Länge der untersuchten Gefäßsegmente lag bei 50 mm. Um die OCT-Bilder exakt mit den histologischen Schnittbildern korrelieren zu können, wurde Nahtmaterial an bestimmte Stellen des perivaskulären Gewebes angebracht. Außerdem war die Position des OCT-Katheters durch das rotierende Infrarotlicht an der Katheterspitze im venösen Gefäß sichtbar. Nachdem die Venenpräparate mit der OCT unter-

sucht worden waren, wurde ein Teil der Rinderfüße endovenös mit der Radiofrequenzenergie beziehungsweise dem Laser behandelt.

Die Radiofrequenzsonde wurde mit Hilfe eines Schleusensystems in das zu behandelnde Gefäß eingeführt. Nachdem die Spitze der Sonde mit den ausgefahrenen Elektroden die richtige Position im Gefäß eingenommen hatte, wurde der Radiofrequenzkatheter aktiviert und die Energie entlang der Venenwand abgegeben. Die Sonde wurde manuell mit einer Geschwindigkeit von ungefähr 3,0 cm/min (0,5 mm/s) zurückgezogen (97).

Bei der endoluminalen Lasertherapie existieren verschiedene Behandlungsmethoden bezüglich der verwendeten Wellenlänge, Energie und des Rückzugsmodus. Die Therapie ist also nicht standardisiert (41, 47, 82). Wir verwendeten in unserer Versuchsreihe einen Diodenlaser, welcher monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von $\lambda = 980$ nm über einen 600 μm messenden Lichtleiter in das venöse Gefäßlumen und die Venenwand emittiert. Die Laserenergie wurde mit einer Pulslänge von 1,5 s diskontinuierlich alle 3 mm mit 3, 5 oder 7 Watt, beziehungsweise kontinuierlich (3 mm/s) mit 11 Watt in die Gefäße appliziert. Die daraus resultierenden Energiedichten lagen bei 15, 25 und 35 Joule/cm bei gepulstem Rückzug, beziehungsweise bei 36,5 Joule/cm bei kontinuierlicher Behandlung. Um einen klinischen Bezug herstellen zu können und bei der ELT sowie auch bei der RFA den maximalen thermischen Effekt zu erreichen, war die Anwesenheit von Blut eine entscheidende Voraussetzung. Deshalb wurden alle venösen Gefäße während der Behandlung mit heparinisiertem Rinderblut (5000 IE unfraktioniertes Heparin-Na, Liquemin® in 50ml Rinderblut) perfundiert. Postinterventionell wurden die behandelten Venen standardisiert makroskopisch mit *in situ* und *ex situ* Darstellungen evaluiert und anschließend die Ergebnisse dokumentiert. Vor der Untersuchung mit der OCT wurden die behandelten Venen nochmals mit 0,9% Kochsalzlösung gespült, um adhärenzte Blutgerinnsel zu lösen.

Zwischen der Amputation und den durchgeführten Untersuchungen vergingen weniger als drei Stunden. Die Versuchsreihe wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt.

Die Vorbereitung und Präparation der Rinderfüße wurden in enger Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München (PD Dr. med. Claus-Georg Schmedt, Dr. med. Stephanie Steckmeier) durchgeführt.

4.6 Auswertung

4.6.1 Qualitativer Vergleich OCT und Histologie

Aus jedem der 10 Rinderfüße wurden 15 histologische Schnittbilder angefertigt, also insgesamt 150 Schnittbilder. 16/150 (11%) der histologischen Bilder konnten aufgrund von Fehlern während der Präparation, Fixierung oder Färbung nicht verwertet werden. Die übrigen 134 Venenquerschnitte wurden mit den entsprechenden OCT-Querschnittsbildern korreliert. Um präziser sowohl die unterschiedlichen Venenwandschichten als auch die Effekte von RFA und ELT interpretieren zu können, wurden die korrelierten Bilder in vier Quadranten aufgeteilt.

Zunächst wurde bezüglich der anatomischen Korrelation des OCT-Bildes mit dem entsprechenden histologischen Querschnitt ein Konsensus durch einen Pathologen, Gefäßchirurgen und Radiologen festgelegt. Zur Orientierung wurden neben den Fadenmarkierungen an den Venensegmenten auch Strukturen wie Seitenäste in den Gefäßen und Venenklappen verwendet. Jedes Venensegment erhielt einen eigenen Nummerncode.

Für die Interpretation der OCT-Bilder wurde der Vergrößerungsmodus des OCT-Systems benützt. Diese Funktion ermöglicht in der axialen Ebene eine räumliche Auflösung von 10 x 15 µm pro Pixel.

Die OCT-Bilder der unbehandelten Venensegmente wurden bezüglich der Darstellung und Abgrenzung der verschiedenen Wandschichten zueinander untersucht. Wir unterschieden zwischen der Tunica intima (I), der Tunica media (M), der Tunica adventitia (A) und der Lamina elastica interna sowie externa. Bei den behandelten Venensegmenten mit RFA oder ELT wurde das Augenmerk insbesondere auf die Art der sichtbaren Veränderungen in jeder einzelnen Wandschicht gelegt. Die Anzahl der abgrenzbaren Darstellungen wurde für jedes Kriterium und jeden Untersucher notiert. Ebenso wurden die Anzahl und der Anteil der Bilder mit Übereinstimmung zwischen den Untersuchern festgehalten.

Die Interpretation der OCT- und Histologie-Bilder wurde jeweils von zwei unabhängigen Untersuchern doppelblind durchgeführt.

Kamen die beiden Untersucher zu unterschiedlichen Ergebnissen, wurden die entsprechenden Bilder nochmals von den Untersuchern gemeinsam beurteilt und ein Konsensus getroffen. Um auch die Intraobserver-Variabilität zu bestimmen, wurden die Bilder von einem Untersucher zweimal beurteilt.

4.6.2 Quantitativer Vergleich OCT vor und nach Behandlung

Nach Identifizierung morphologischer Strukturen der Venenwand wurde basierend auf den korrelierenden OCT-Bildern vor und nach Behandlung eine quantitative Analyse der thermischen Effekte auf die Mediadicke und den Lumendurchmesser durchgeführt. Für die Messungen wurde eine kommerziell verfügbare Software (TapeMeasure Indec Systems, Mountain View, CA, USA) verwendet. Es wurden für jedes Venensegment 26 der insgesamt 264 akquirierten Querschnittsbilder vermessen, entsprechend einem Abstand von 2 mm. Hierfür wurde der Übergang von Gefäßlumen zur Intima/Lamina elastica interna in einem OCT-Schnittbild markiert. Eine weitere Markierung wurde am Übergang von Media zu Adventitia angelegt. Die TapeMeasure Software errechnet dann den durchschnittlichen Lumendurchmesser und die durchschnittliche Mediaschichtdicke des entsprechenden OCT-Schnittes (Abb. 13 a, b).

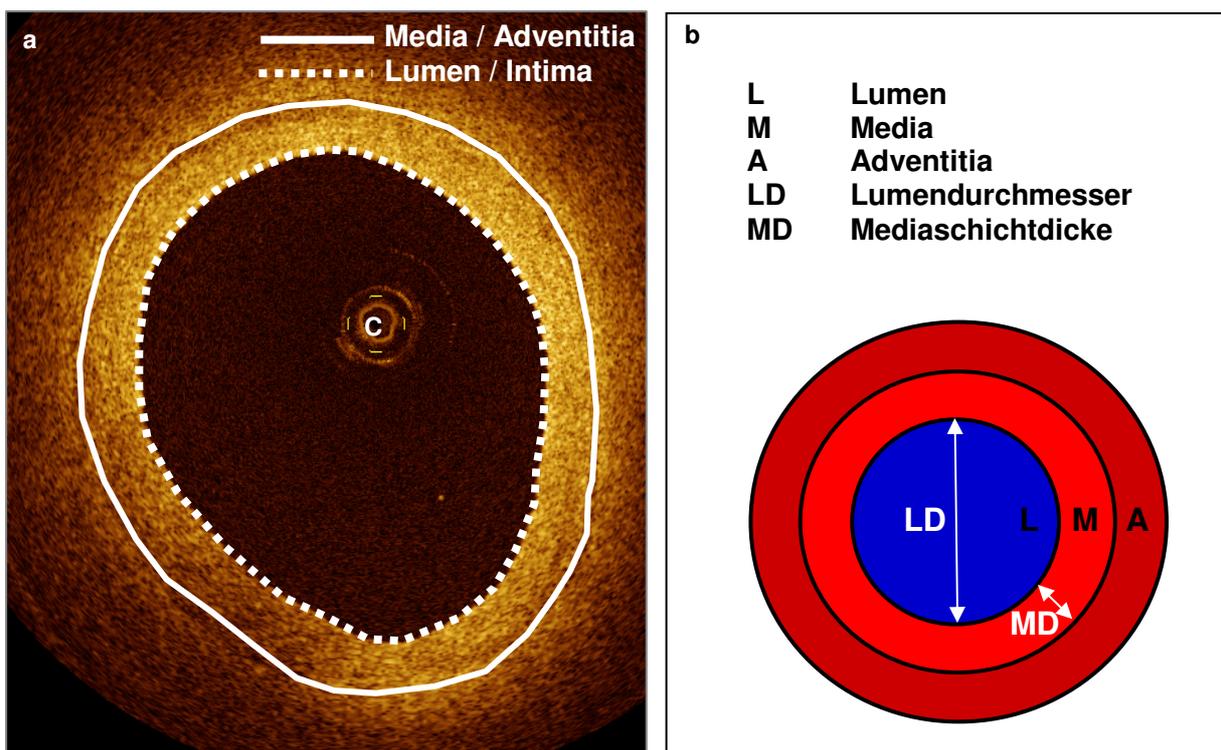


Abb. 13 a, b Schematische Darstellung der quantitativen Messungen mittels TapeMeasure. **a** demonstriert einen OCT-Querschnitt einer unbehandelten Rinderfußvene mit markierter Lumen-Intima-Grenze und Media-Adventitia-Grenze für die Berechnung des durchschnittlichen Lumendurchmessers und der Mediaschichtdicke. C = Artefakt des OCT-Katheters. **b** zeigt schematisch die Gefäßwandschichten, welche mittels OCT abgrenzbar sind sowie die mit Hilfe von TapeMeasure berechneten Parametern.

Veränderungen nach Therapie wurden für die RFA- und ELT-behandelte Venensegmente in Prozent ausgedrückt und für die ELT-behandelten Venensegmente mit dem jeweils applizierten Energieniveau (LEED, EFE) korreliert. Die gleichen Messungen wurden ebenfalls bei den unbehandelten Kontroll-Venensegmenten durchgeführt.

4.6.3 Statistik

Bei der qualitativen Datenanalyse wurden dichotome Variablen als Verhältnis mit einem Konfidenzintervall von 95% und kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung ausgedrückt. Die OCT Inter- und Intraobserver-Übereinstimmung wurde mit Hilfe der Kappa(κ)-Statistik durch den κ -Konkordanztest bestimmt (50). Für die statistischen Berechnungen wurde die Software SPSS verwendet (Version 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Die quantitative Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm JMP Version 3.2.6 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) durchgeführt. Die mittlere Mediaschichtdicke und der mittlere Lumendurchmesser von den jeweiligen behandelten Venensegmenten wurden als arithmetisches Mittel der 26 TapeMeasure Messungen, welche im Intervall von 2 mm erfasst wurden, berechnet. Um die 26 Werte für die Mediaschichtdicke und den Lumendurchmesser vor Behandlung mit den Werten nach Behandlung vergleichen zu können, wurde der nonparametrische Wilcoxon-Test angewandt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikanter Unterschied der prä- und postinterventionellen Messwerte interpretiert.

5 Ergebnisse

5.1 Unbehandelte Venen

5.1.1 Qualitativ

Insgesamt standen aus den sechs Kontroll-Venensegmenten 180/216 (83%) Quadranten aus 54 histologischen Querschnitten (Abb. 14 a-d) zur Auswertung zur Verfügung. Bei 12/216 (6%) Quadranten war es aufgrund von Artefakten, die bei der histologischen Fixierung entstanden sind, nicht möglich das korrespondierende OCT-Schnittbild zu finden. Bei 24/216 (11%) Quadranten war eine vollständig exzentrische Lage der OCT-Sonde während der Untersuchung die Ursache für über- bzw. unterbelichtete Wandabschnitte in der OCT.

Die OCT-Bilder der unbehandelten Venensegmente ließen eine charakteristische Dreischichtung der Venenwand erkennen. Die OCT konnte eindeutig die Tunica media und Tunica adventitia darstellen. Dagegen war es viel schwieriger die Tunica intima, die Lamina elastica interna sowie den Übergang zwischen Tunica media und Tunica adventitia abzugrenzen. Die Lamina elastica externa ist sowohl mit der OCT als auch in der Histologie nicht sichtbar. Die Tabelle 4 a und Tabelle 4 b veranschaulichen die qualitativen OCT-Bildkriterien der normalen Venenwand und die Übereinstimmung zwischen dem Konsensus der OCT-Bildkriterien und dem Konsensus der histologischen Darstellung.

Die Intra- und Interobserver-Übereinstimmung bezüglich der Charakterisierung der verschiedenen Wandschichten mit Hilfe der OCT-Bildkriterien war sehr gut (κ -Wert von 90% bzw. 88%; $p < 0,001$).

a

Gefäßwandkomponenten	cOCT	cHisto	Übereinstimmung	95% KI
Tunica intima	127	180	127 (71%)	63-77%
Lamina elastica interna	127	180	127 (71%)	63-77%
Tunica media	180	180	180 (100%)	98-100%
Übergang Media/Adventitia	154	180	154 (86%)	80-90%
Tunica adventitia	179	180	179 (99%)	97-100%

b

Normale Venenwand	Histologie	OCT
Tunica intima	Einzel- oder mehrere Schichten von Endothelzellen	Hohe Signalintensität, selten abgrenzbar von LEI, Dicke zwischen 4-50 µm
Lamina elastica interna	Unregelmäßig aufgebaute Schicht aus kollagenen Fasern	Hohe Signalintensität, Übergang zwischen I und M
Tunica media	Konzentrische Schicht bestehend aus feinen muskulären Fasern, Kollagenbündel und elastischen Fasern	Überwiegend geringe Signalintensität, mit hellen Signalen durchsetzt entsprechend der vorhandenen Kollagenbündel und elastischen Fasern
Lamina elastica externa	Nicht identifizierbar	Nicht identifizierbar
Tunica adventitia	Konzentrisch angeordnete kollagene und elastische Fasern mit kleinen Blutgefäßen (Vasa vasorum)	Inhomogene, überwiegend hohe Signalintensität abhängig vom Gehalt kollagener bzw. elastischer Fasern

Tabelle 4 a, b Differenzierung der Venenwandschichten in unbehandelten Venensegmenten *ex vivo* basierend auf Signalcharakteristika in der OCT. **a** Vergleich der Konsensusauswertung der OCT (cOCT) und der Histologie (cHisto) in n = 180/216 Quadranten. 95% KI = 95% Konfidenzintervall. **b** Beschreibung der histologischen Darstellung und der OCT-Signalcharakteristika der verschiedenen Schichten der normalen Venenwand. (I) = Tunica intima, (M) = Tunica media, (LEI) = Lamina elastica interna.

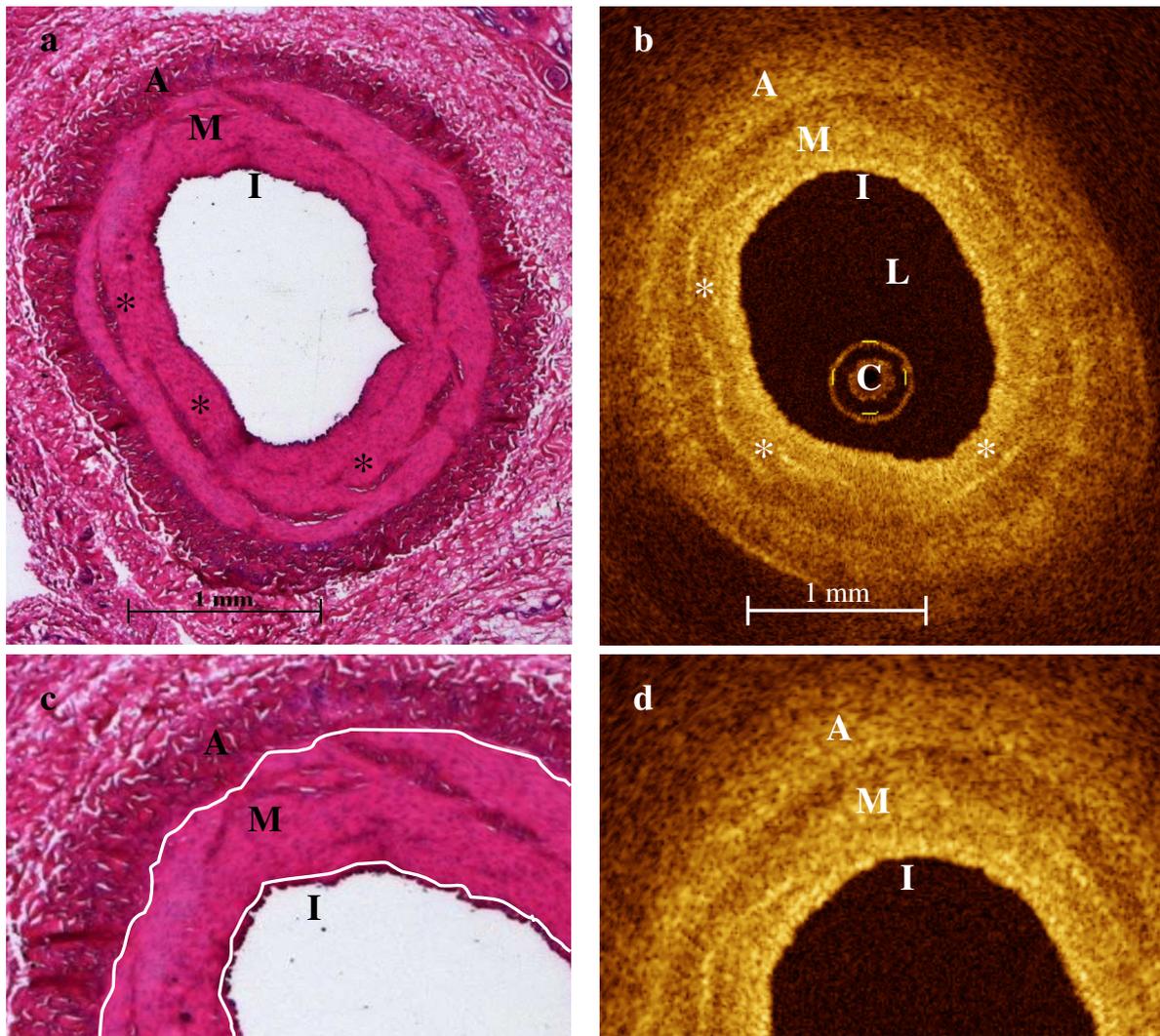


Abb. 14 a-d Histologisches (Hämatoxylin/Eosin Färbung; Vergrößerung 40-fach) und OCT-Schnittbild eines normalen Venensegments. **a** Die Histologie zeigt eine Dreischichtung der Gefäßwand mit eindeutiger Differenzierung der Tunica intima (I), Tunica media (M) und Tunica adventitia (A). **b** Das korrespondierende OCT-Bild stellt die Tunica intima mit hoher Signalintensität dar, während die Tunica media eine überwiegend geringe Signalstärke zeigt. Sie ist jedoch durchsetzt mit kollagenen und elastischen Fasern, welche sich durch hellere Signale abgrenzen (Sternchen). Die Tunica adventitia weist wieder eine hohe Signalintensität auf. **c, d** Vergrößerte Ansicht von **a** und **b** zur genaueren Darstellung von I, M und A (weiße Linien entsprechen Übergänge zwischen I/M und M/A). C = Artefakt bedingt durch OCT-Katheter. L = Lumen. Balken = 1 mm.

5.1.2 Quantitativ

Die Ergebnisse der Messungen der sechs Kontroll-Venensegmente (KV1 bis KV6), welche in Tabelle 5 aufgelistet sind, machen gewisse interindividuelle Variationen deutlich. Der Mittelwert der Mediaschichtdicke aller untersuchten Venensegmente (KV1 bis KV6, sowie die 13 behandelten Venen vor Therapie) mittels OCT liegt bei 0,53 mm für die V. saphena lateralis und bei 0,39 mm für die V. digitalis dorsalis communis III. Der Mittelwert des Lumendurchmessers beträgt 2,81 mm für die V. saphena lateralis und 1,84 mm für die V. digitalis dorsalis communis III.

Vene	Mittlere Mediaschichtdicke (mm)	Mittlerer Lumendurchmesser (mm)
KV1	0,31	1,46
KV2	0,33	1,58
KV3	0,40	1,97
KV4	0,45	1,10
KV5	0,50	1,36
KV6	0,64	2,55

Tabelle 5 Mittlere Mediaschichtdicke und mittlerer Lumendurchmesser in den sechs Kontroll-Venensegmenten. Standardisierte TapeMeasure Messungen der OCT-Bilder.

5.2 Behandelte Venenpräparate

Insgesamt wurden 13 Venensegmente entweder mit Radiofrequenzablation (n = 2) oder mit endoluminaler Lasertherapie (n = 11) behandelt. Die folgende Tabelle 6 gibt einen Überblick über die verwendeten Parameter während der Behandlung.

Vene	Therapie	Leistung (Watt)	Modus	Geschwindigkeit (mm/s)	LEED (J/cm)	EFE (J/cm ²)
V1	RFA	0-6	C	0,5	n.a.	n.a.
V2	RFA	0-6	C	0,5	n.a.	n.a.
V3	ELT	3,0	P	P	15,0	24,9
V4	ELT	3,0	P	P	15,0	15,4
V5	ELT	5,0	P	P	25,0	64,7
V6	ELT	5,0	P	P	25,0	47,1
V7	ELT	7,0	P	P	35,0	48,9
V8	ELT	7,0	P	P	35,0	47,2
V9	ELT	7,0	P	P	35,0	40,5
V10	ELT	7,0	P	P	35,0	26,1
V11	ELT	11,0	C	3,0	36,5	88,0
V12	ELT	11,0	C	3,0	36,5	52,3
V13	ELT	11,0	C	3,0	36,5	42,6

Tabelle 6 Verwendete Parameter in den 13 behandelten Venensegmenten.

LEED = Lineare Endovenöse Energiedichte. EFE = Endovenöses Fluence Equivalent. C = kontinuierlich. P = gepulst. n.a. = nicht anwendbar.

5.2.1 Venenpräparate nach RFA

5.2.1.1 Qualitativ

Die OCT-Bilder der zwei Venensegmente, die mit RFA behandelt wurden, zeigten eine Zunahme der Gefäßwanddicke und einen Verlust der Abgrenzbarkeit der verschiedenen Wandschichten (Abb. 15 a-c, Tabelle 7). Die standardisierten *in situ* Präparationen boten makroskopisch keine Hinweise auf punktuelle Läsionen, zeigten aber umschriebene Indurationen der Venenwand und eine Schrumpfung des Gefäßlumens. Die insgesamt 13 angefertigten histologischen Schnitte ließen eine extreme zirkuläre Schwellung der gesamten

Gefäßwand erkennen mit zusätzlichem Verlust der Abgrenzung der vaskulären Konturen zueinander. Die Endothelzellen erschienen überwiegend zerfallen.

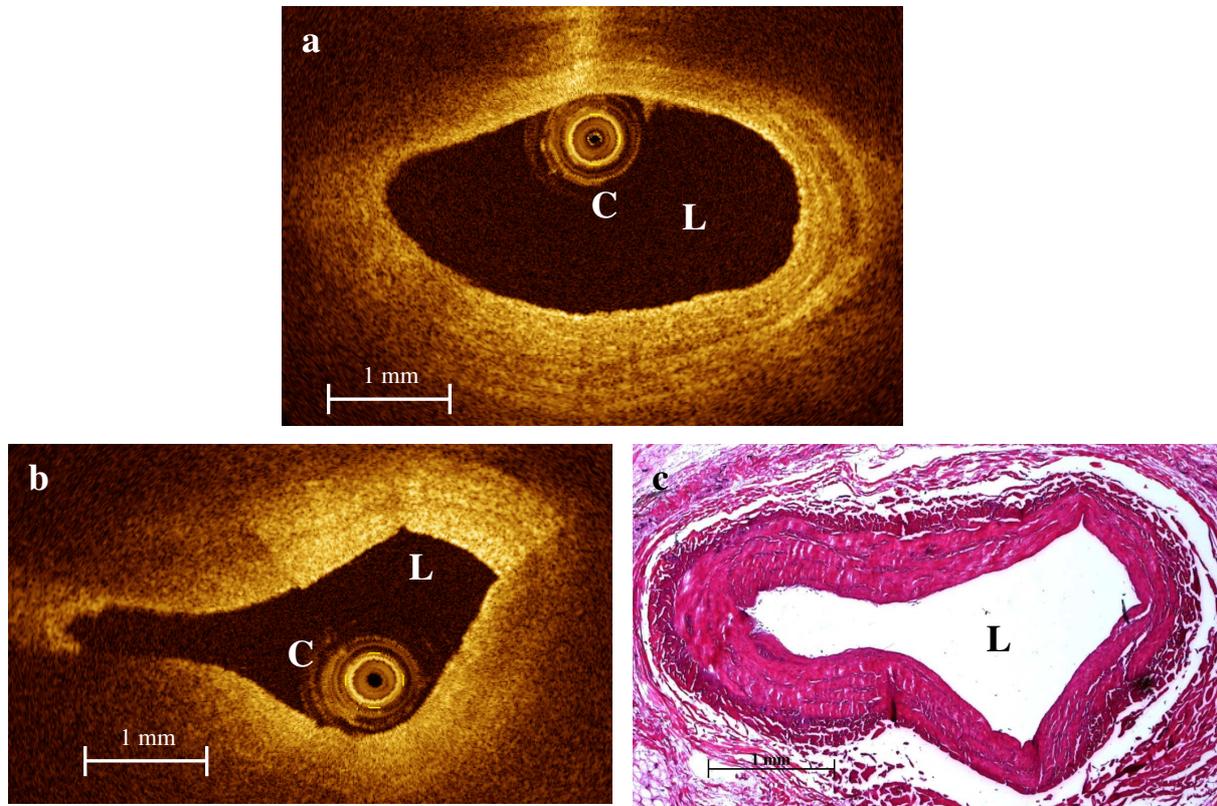


Abb. 15 a-c Subkutane Rinderfußvene vor und nach Radiofrequenzablation (RFA). **a** Das OCT-Bild vor RFA zeigt die normale dreischichtige Gefäßwand mit normaler Lumenweite. **b** Im OCT-Bild unmittelbar nach RFA stellt sich eine Homogenisierung der Signalintensität mit Verlust der normalen Wandstruktur und signifikantem Schwund des Lumens. **c** Histologischer Querschnitt (Hämatoxylin/Eosin Färbung; Vergrößerung 40-fach) mit zirkulärer Schwellung der gesamten Gefäßwand, reduzierter Abgrenzbarkeit der vaskulären Konturen und Zunahme der Wanddicke im Vergleich zu histologischen Schnitten unbehandelter Venen. C = Artefakt bedingt durch die OCT-Sonde. L = Lumen. Balken = 1 mm.

	Histologie	OCT
RFA	Extreme zirkuläre Schwellung der gesamten Gefäßwand, Verlust vaskulärer Konturen, Endothelzellen zerstört	Zunahme der Gefäßwanddicke, homogen hohe Signalintensität von allen Wandschichten

Tabelle 7 Qualitative Beschreibung der histologischen Darstellung und OCT-Signalcharakteristika von Rinderfußvenen *ex vivo* nach Radiofrequenzablation (RFA)

5.2.1.2 Quantitativ

Nach RFA-Behandlung konnte eine statistisch signifikante Zunahme der mittleren Mediaschichtdicke und eine Abnahme des mittleren Lumendurchmessers in beiden Venensegmenten ermittelt werden (Tabelle 8). In Abbildung 16 a sind die mittleren Mediaschichtdicken entlang V2 vor und nach Therapie mit RFA dargestellt. Es zeigt sich eine signifikante Zunahme (+66,7%, $p < 0,0001$). Abbildung 16 b demonstriert eine signifikante Abnahme des mittleren Lumendurchmessers entlang desselben Venensegments nach RFA (-41,2%, $p < 0,0001$).

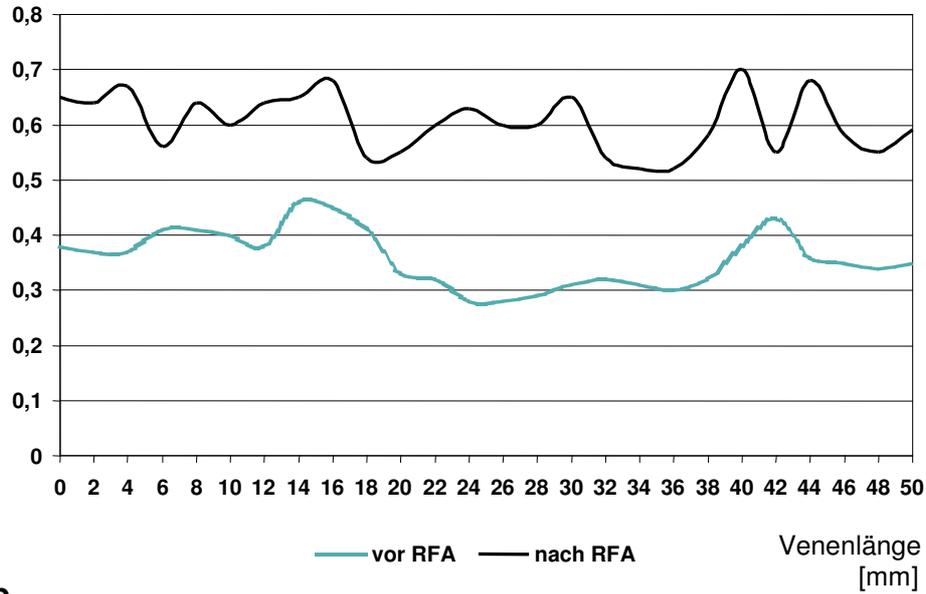
Vene	Mittlere Mediaschichtdicke				Mittlerer Lumendurchmesser			
	vor (mm)	nach (mm)	Differenz (%)	p*	vor (mm)	nach (mm)	Differenz (%)	p*
V1	0,45	0,62	+37,8	<0,0001	3,80	2,42	-36,3	<0,0001
V2	0,36	0,60	+66,7	<0,0001	2,55	1,50	-41,2	<0,0001

Tabelle 8 Quantitative Parameter der Mediaschichtdicke und des Lumendurchmessers in der OCT vor und nach RFA-Behandlung.

Differenz = Differenz zwischen Werten vor und nach Intervention. p* = Wilcoxon-Test mit p-Wert < 0,05 als statistisch signifikanter Unterschied.

a

Mediaschichtdicke
[mm]



b

Lumendurchmesser
[mm]

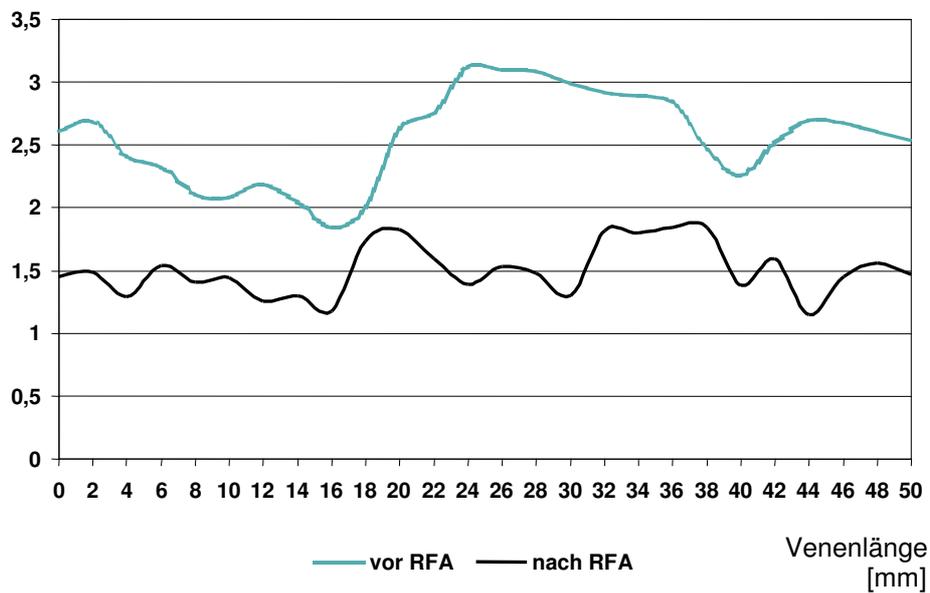


Abb. 16 a Mittlere Mediaschichtdicke entlang der Vene V2 vor und nach RFA-Behandlung. **b** Mittlerer Lumendurchmesser entlang V2 vor und nach Therapie mit RFA. Es zeigt sich eine deutliche Zunahme der Mediaschichtdicke sowie eine Reduktion des Lumendurchmessers im gesamten Venenverlauf.

5.2.2 Venenpräparate nach ELT

5.2.2.1 Qualitativ

Aus den insgesamt 11 Venensegmenten, die mit ELT behandelt worden sind, wurden 67 histologische Querschnitte angefertigt. Davon waren 22 Venenquerschnitte einer LEED von 15 Joule/cm, 23 Querschnitte 25 Joule/cm und 22 einer LEED von 35 Joule/cm ausgesetzt. Die postinterventionellen OCT-Bilder und die korrespondierenden histologischen Schnittbilder zeigten abhängig von der verwendeten Laserenergie verschiedenste Ausmaße thermischer Schäden der Gefäßwand (Tabelle 9).

	Histologie	OCT
ELT Geringe LEED (15 Joule/cm)	Lokalisierte Gewebsdefekte, I und LEI betreffend, keine transmuralen Defekte	bandartig hohe Signalintensität im Defektkrater, Gewebskarbonisierung betrifft I und LEI (Abb. 17 a-c)
ELT Mittlere LEED (25 Joule/cm)	Lokalisierte Gewebsablation, I, M und A betreffend	Defekt mit hoher Signalintensität, Gewebskarbonisierung betrifft I, M und A (Abb. 18 a-c)
ELT Hohe LEED (35 Joule/cm)	Fokal transmurale Gefäßwanddefekte mit Zerstörung der Wandschichten	Fokal transmurale Gefäßwanddefekte mit Karbonisierung des perivaskulären Gewebes (Abb. 19 a-c)

Tabelle 9 Qualitative Beschreibung der histologischen Darstellung und OCT-Signalcharakteristika von Rinderfußvenen *ex vivo* nach endovenöser Lasertherapie (ELT) unterschiedlicher Energiestufen. (I) = Tunica intima, (M) = Tunica media, (A) = Tunica adventitia, (LEI) = Lamina elastica interna.

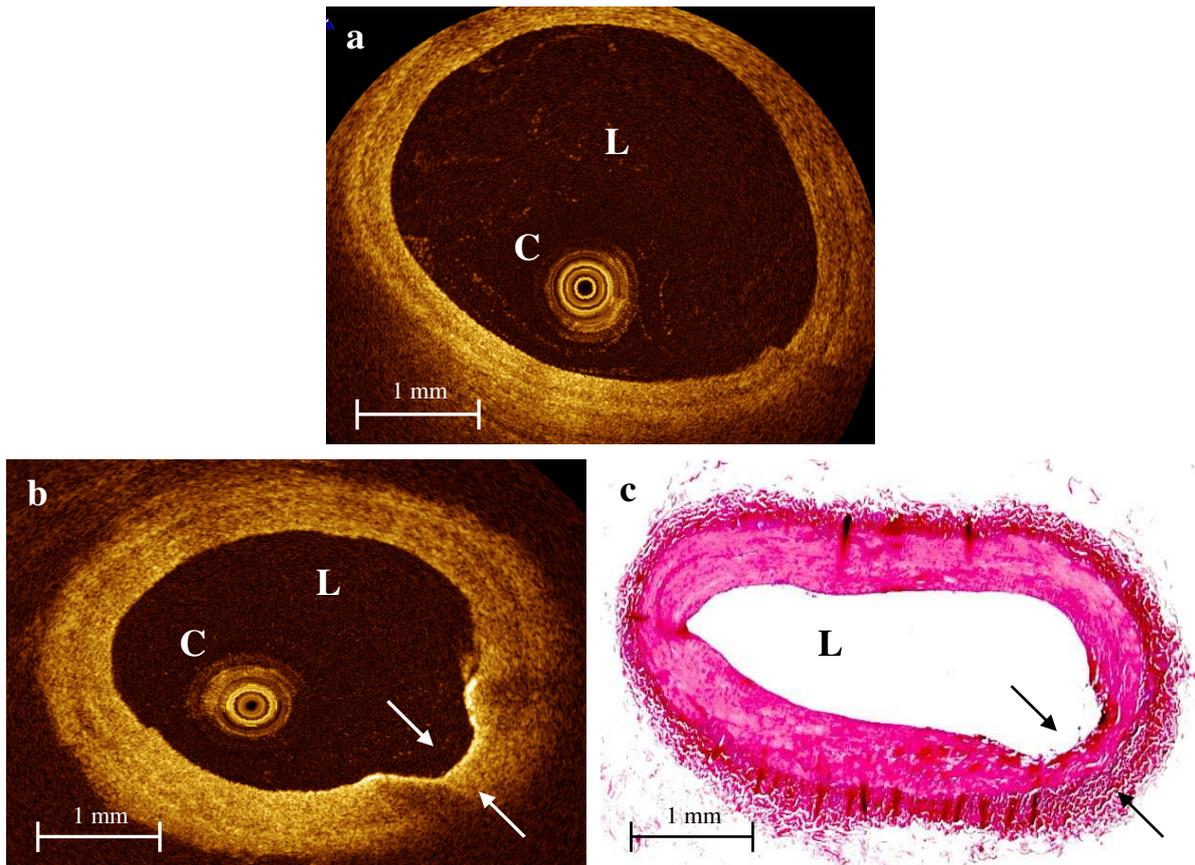


Abb. 17 a-c Subkutane Rinderfußvene vor und nach endoluminaler Lasertherapie (ELT) mit geringer LEED (15 Joule/cm). **a** Das OCT-Bild vor ELT stellt die normale dreischichtige Gefäßwand mit normaler Lumenweite dar. **b** Das OCT-Bild unmittelbar nach ELT zeigt eine lokalisierte Gewebsablation mit einem nicht transmuralen Wanddefekt und eine bandartig hohe Signalintensität im Defektkrater, welche die Gewebskarbonisierung der Tunica intima (Pfeile) darstellt. Auf der gegenüberliegenden Seite ist kein signifikanter thermischer Schaden erkennbar. **c** Der histologische Querschnitt (Hämatoxylin/Eosin Färbung; Vergrößerung 40-fach) demonstriert den Gewebsdefekt mit marginaler Koagulation und Karbonisierung der Tunica intima (Pfeile).

C = Artefakt des OCT-Katheters. L = Lumen. Balken = 1 mm.

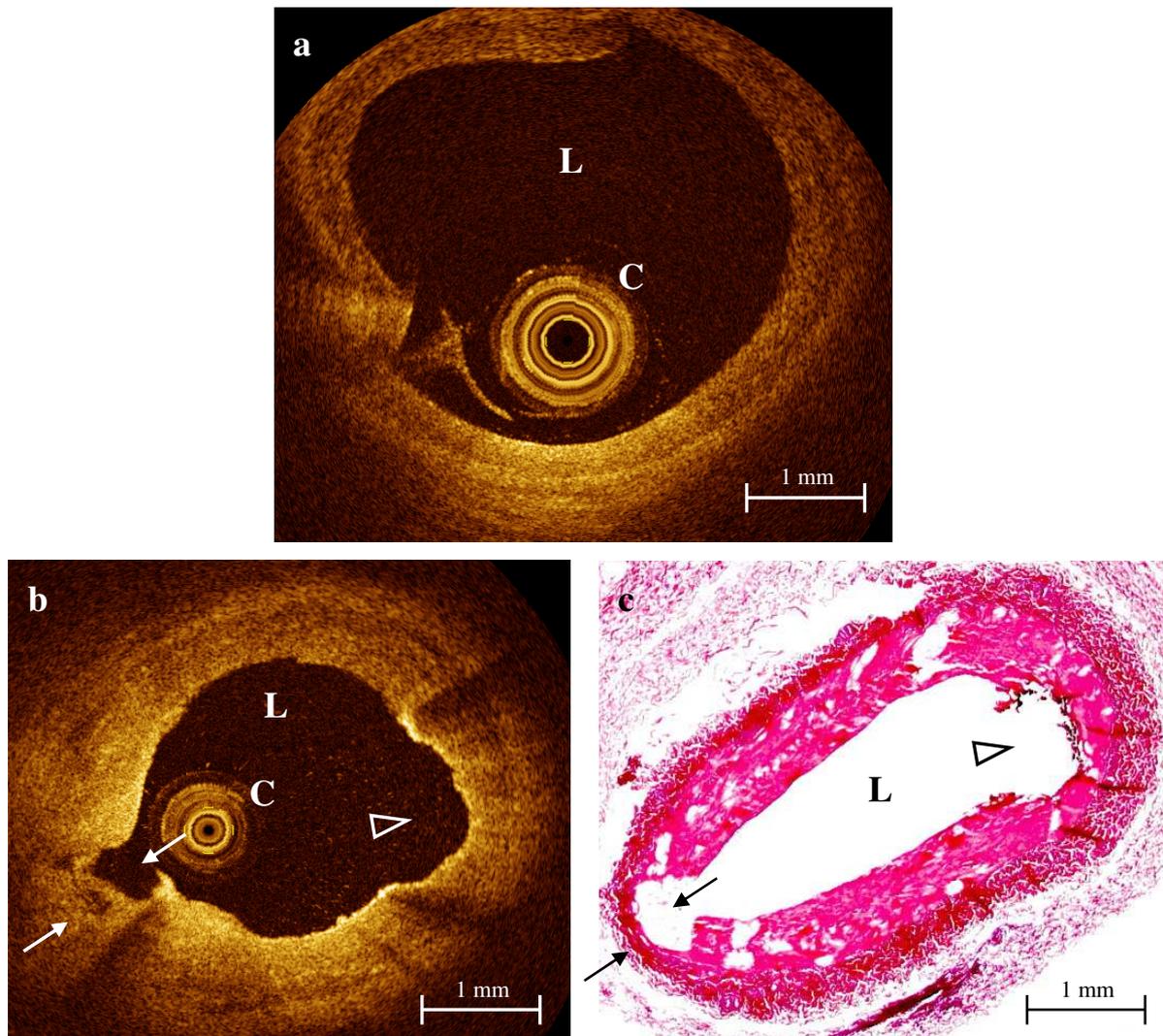


Abb. 18 a-c Subkutane Rinderfußvene vor und nach endoluminaler Lasertherapie (ELT) mit mittlerer LEED (25 Joule/cm). **a** Das OCT-Bild vor ELT stellt die normale dreischichtige Gefäßwand mit normaler Lumenweite dar. **b** Das OCT-Bild unmittelbar nach ELT zeigt eine lokale Ablation der Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia (weiße Pfeile) im Bereich der Gewebskarbonisierung. Zusätzlich erscheint auf der gegenüberliegenden Seite des behandelten Bereiches eine hohe Signalintensität. Dies deutet darauf hin, dass die aktive Lasersonde die Venenwand gegenüber des beabsichtigten Behandlungsbereiches während der Passage berührt hat (weiße Pfeilspitze). **c** Histologischer Querschnitt (Hämatoxylin/Eosin Färbung; Vergrößerung 40-fach) mit Ablation aller Wandschichten, aber kein perivaskulärer Gewebsschaden (schwarze Pfeile). Isolierte Intimakarbonisierung auf der gegenüberliegenden Seite (schwarze Pfeilspitze).

C = Artefakt des OCT-Katheters. L = Lumen. Balken = 1 mm.

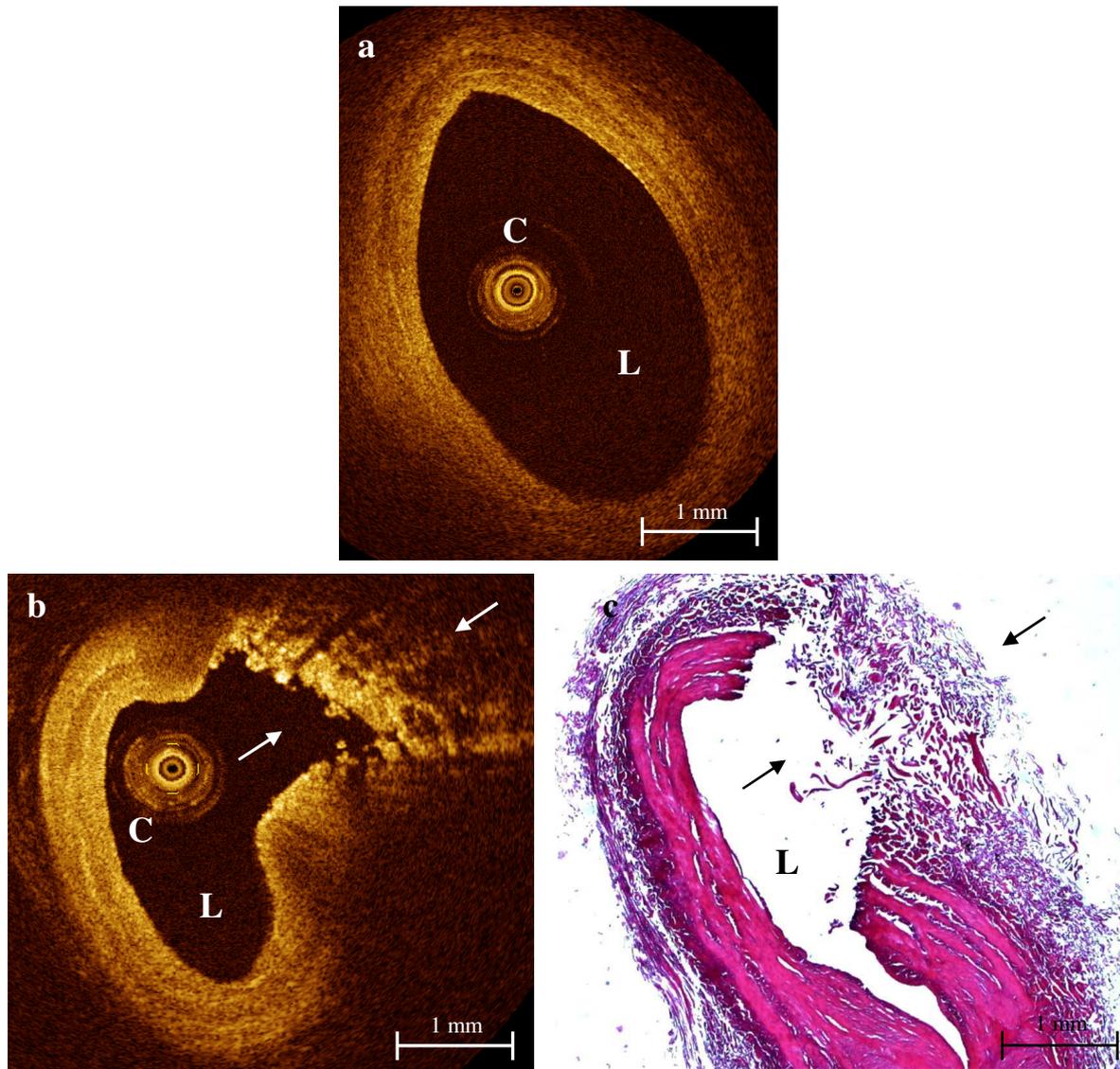


Abb. 19 a-c Subkutane Rinderfußvene vor und nach endoluminaler Lasertherapie (ELT) mit hoher LEED (35 Joule/cm). **a** Das OCT-Bild vor ELT stellt die normale dreischichtige Gefäßwand mit normaler Lumenweite dar. **b** Das OCT-Bild unmittelbar nach ELT zeigt einen schweren thermischen Schaden mit Karbonisierung und transmuralen Gefäßwanddefekt mit erhaltener Venenstruktur auf der kontralateralen Seite. **c** Histologischer Querschnitt (Hämatoxylin/Eosin Färbung; Vergrößerung 40-fach) mit transmuraler Destruktion der Gefäßwand und des umliegenden perivaskulären Gewebes. C = Artefakt des OCT-Katheters. L = Lumen. Balken = 1mm.

Abbildung 20 demonstriert einen longitudinalen histologischen Schnitt nach ELT mit lokalisierter thermischer Gewebsablation und Karbonisierung im Bereich von zwei Laserbelichtungen. Das Gewebe zwischen den beiden Belichtungspunkten und die kontralaterale Wandstruktur zeigt nur begrenzt oder keine thermische Veränderungen.

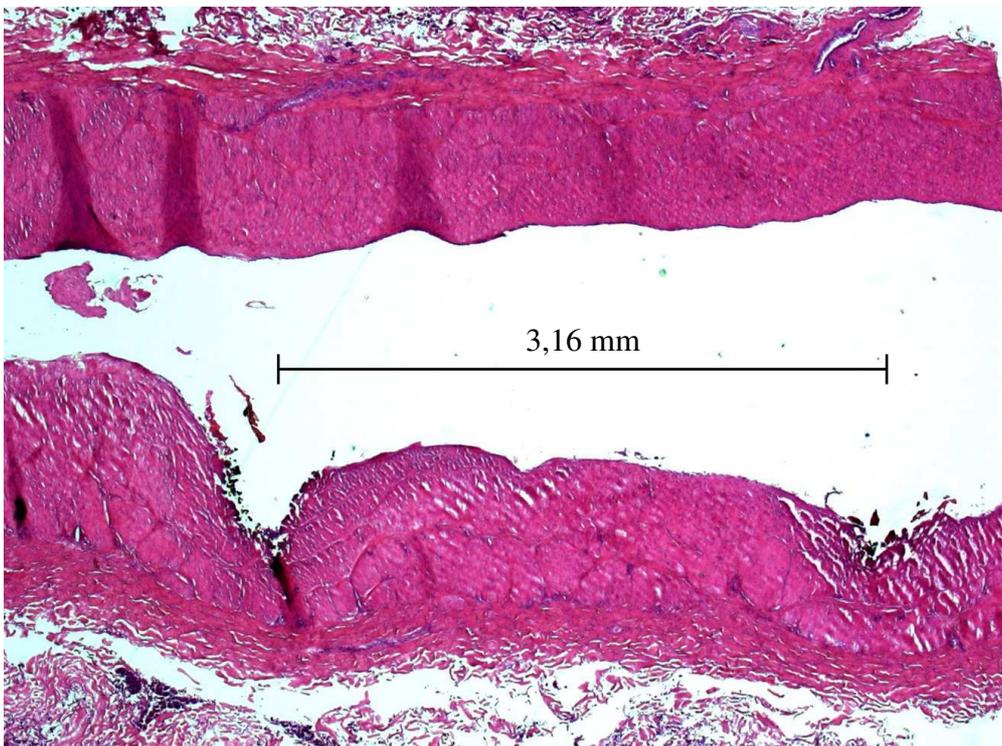


Abb. 20 Longitudinaler histologischer Querschnitt (Hämatoxylin/Eosin Färbung; Vergrößerung 40-fach) einer subkutanen Rinderfußvene (V. saphena lateralis) nach endoluminaler Lasertherapie. Er zeigt den Abstand zwischen zwei Laserbelichtungspunkten entsprechend dem gepulstem Rückzugsprotokoll. Im Bereich der direkten Lasereinwirkung sind lokalisierte Gewebsablationen und eine Karbonisierung der Intima und Media erkennbar. Die Mediastrukturen in unmittelbarer Nähe zeigen eine Schwellung und Disintegration mit Rissen und Lücken. Die Media zwischen den beiden Belichtungspunkten erscheint nur mit geringen Veränderungen. Die Gefäßwandstruktur auf der gegenüberliegenden Seite stellt sich ohne signifikanten thermischen Schaden dar.

5.2.2.2 Quantitativ

Ähnlich wie nach der Therapie mit RFA zeigt sich auch nach Behandlung mit ELT in der OCT in allen Venensegmenten ein statistisch signifikanter Anstieg der mittleren Mediaschichtdicke im Vergleich zu präinterventionellen Werten (Tabelle 10). Allerdings konnte eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Reduktion des Lumens nach ELT nur bei sechs von 11 Venensegmenten nachgewiesen werden. Eine lineare Korrelation zwischen applizierter Energie und dem Ausmaß der Lumenreduktion bzw. der Mediaschichtdicke ist nicht ersichtlich.

Abbildung 21 a stellt die mittlere Mediaschichtdicke entlang V10 vor und nach endoluminaler Lasertherapie mit 7 Watt dar. Eine signifikante Zunahme der Mediaschichtdicke ist erkennbar (+13%, $p < 0,0001$). In Abbildung 21 b ist der Verlauf des mittleren Lumendurchmessers in V10 vor und nach ELT-Behandlung dargestellt. Die Abnahme des Lumendurchmessers entlang des Venensegmentes ist statistisch signifikant (-41,5%, $p < 0,0001$).

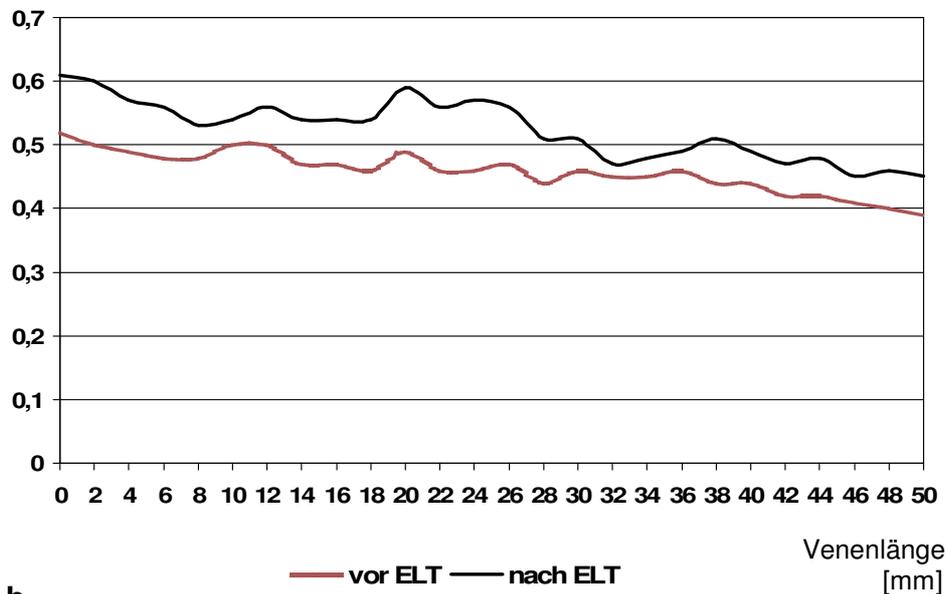
Vene	Mittlere Mediaschichtdicke				Mittlerer Lumendurchmesser			
	vor (mm)	nach (mm)	Differenz (%)	p*	vor (mm)	nach (mm)	Differenz (%)	p*
V3	0,45	0,54	+20,0	<0,0001	1,92	1,55	-19,3	<0,0001
V4	0,52	0,65	+25,0	<0,0001	3,11	2,13	-31,5	<0,0001
V5	0,54	0,60	+11,1	<0,0001	1,23	1,84	+49,6	<0,0001
V6	0,61	0,68	+11,5	<0,0001	1,69	1,72	+1,8	0,0740
V7	0,52	0,61	+17,3	<0,0001	2,28	2,27	-0,4	0,0884
V8	0,66	0,74	+12,1	<0,0001	2,36	2,61	+10,6	0,0439
V9	0,35	0,51	+45,7	<0,0001	2,75	1,51	-45,1	<0,0001
V10	0,46	0,52	+13,0	<0,0001	4,27	2,50	-41,5	<0,0001
V11	0,45	0,53	+17,8	<0,0001	1,32	2,20	+66,7	<0,0001
V12	0,37	0,44	+18,9	<0,0001	2,22	1,86	-16,2	0,0005
V13	0,27	0,31	+14,8	<0,0001	2,73	2,36	-13,6	<0,0001

Tabelle 10 Quantitative Parameter der Mediaschichtdicke und des Lumendurchmessers vor und nach ELT-Behandlung.

Differenz = Differenz zwischen Werten vor und nach Intervention. p* = Wilcoxon-Test mit p-Wert < 0,05 als statistisch signifikanter Unterschied.

a

Mediaschichtdicke
[mm]



b

Lumendurchmesser
[mm]

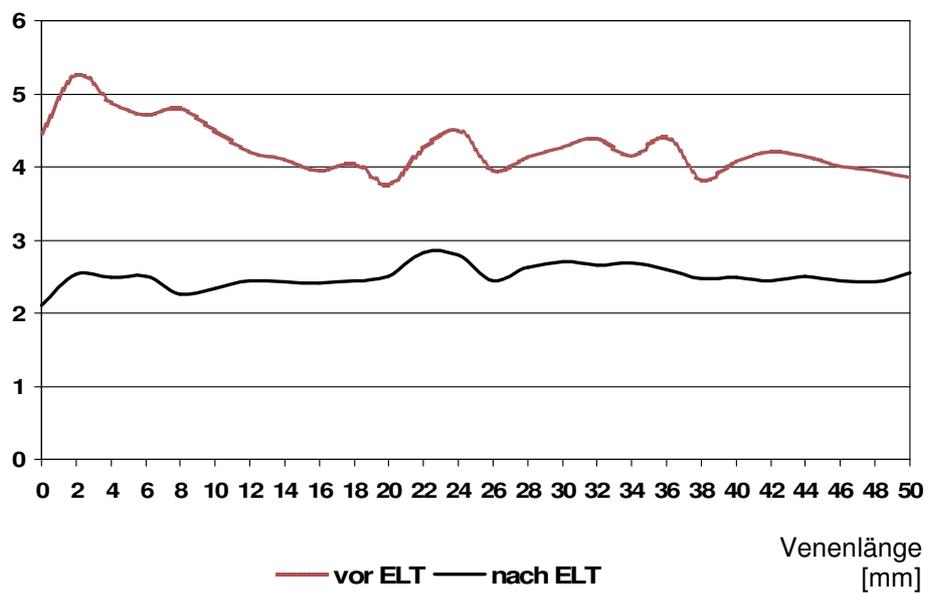


Abb. 21 a Mittlere Mediaschichtdicke entlang der Vene V10 vor und nach gepulster ELT mit einer LEED von 35 J/cm und EFE von 26,1 J/cm². **b** Mittlerer Lumendurchmesser entlang V10 vor und nach ELT.

Es zeigt sich eine Zunahme der Mediaschichtdicke und eine Reduktion des Lumendurchmessers im gesamten Venenverlauf.

Abbildung 22 zeigt die Werte der mittleren Mediaschichtdicke vor und nach ELT mit 11 Watt und kontinuierlicher Pulsabgabe in V13. Hier zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Anstieg der mittleren Mediaschichtdicke (+14,8%, $p < 0,0001$) und eine Abnahme des mittleren Lumendurchmessers (-13,6%, $p < 0,0001$). Als Resultat des kontinuierlichen Rückzugs weisen die OCT-Bilder longitudinale Gewebsablationen auf und keine lokalisierten, sich wiederholende Defekte.

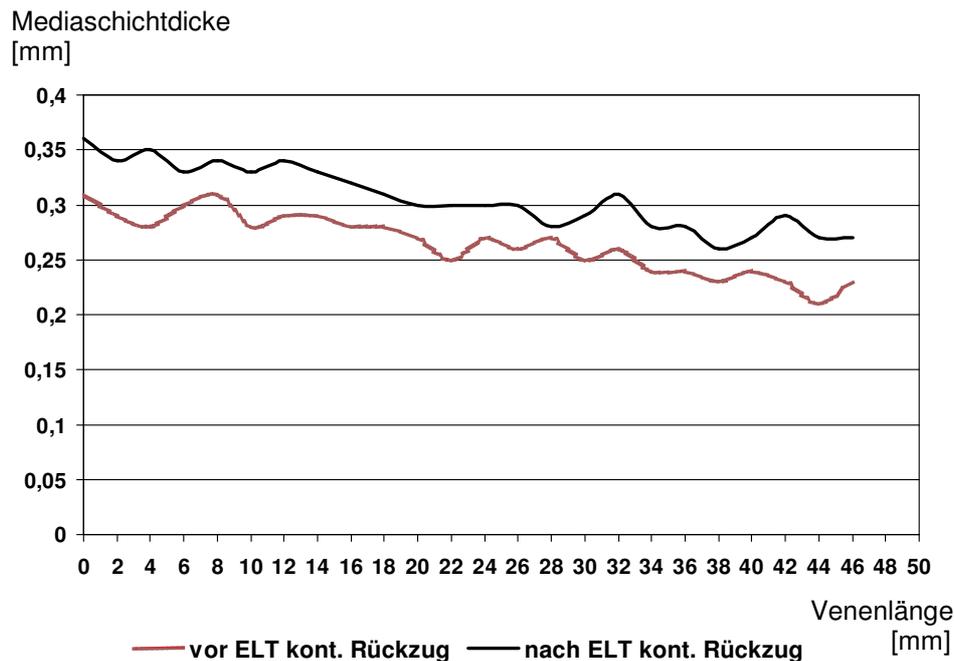


Abb. 22 Mittlere Mediaschichtdicke entlang der Vene V13 vor und nach kontinuierlicher ELT mit einer LEED von 36,5 J/cm und EFE von 42,6 J/cm². Es zeigt sich auch hier eine Zunahme der Mediaschichtdicke im gesamten Venenverlauf.

Das Ausmaß der Veränderungen der mittleren Mediaschichtdicke und des Lumendurchmessers vor und nach ELT weisen keinen direkten Zusammenhang bezüglich der LEED und EFE nach, welchen die einzelnen Venensegmente ausgesetzt waren. Die beträchtliche Streuung des EFE bei gleicher LEED, die in unseren Berechnungen auftritt (Tabelle 6), hängt mit den unterschiedlichen Lumendurchmessern der einzelnen Venensegmente zusammen.

6 Diskussion

6.1 Qualitativer Vergleich

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die dreischichtige Struktur der gesunden Venenwand bestehend aus der Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia eindeutig anhand der OCT-Signalcharakteristika differenziert werden kann. Insgesamt standen aus den sechs Kontroll-Venensegmenten 54 histologische Querschnitte zur Korrelation mit den OCT-Schnittbildern zur Verfügung. Um präziser sowohl die unterschiedlichen Venenwandschichten als auch die Effekte von RFA und ELT interpretieren zu können, wurden die korrelierten Bilder in vier Quadranten unterteilt.

Insgesamt konnten 180/216 (83%) Quadranten für die Auswertung verwendet werden. Bei 12/216 (6%) Quadranten war es aufgrund von Artefakten, die bei der histologischen Fixierung entstanden sind, nicht möglich das korrespondierende OCT-Schnittbild zu finden. Bei 24/216 (11%) Quadranten war eine vollständig exzentrische Lage der OCT-Sonde während der Untersuchung die Ursache für über- bzw. unterbelichtete Wandabschnitte in der OCT. Die Übereinstimmungen cHisto und cOCT für die verschiedenen Venenwandschichten lagen zwischen 71 und 100%. Dabei ergaben sich die höchsten Übereinstimmungen für die Tunica media (100%) und Tunica adventitia (99%). Die Tunica intima und Lamina elastica interna waren mit 71% Übereinstimmung etwas schwieriger abgrenzbar.

Die verschiedenen Wandschichten zeigen die gleichen OCT-Signalkriterien wie sie auch in den ersten *ex vivo* Untersuchungen von koronaren und peripheren Arterien gefunden wurden (48, 88). Aufgrund des Auflösungsvermögens der OCT war die Tunica intima der normalen Venenwand genauso wie bei gesunden arteriellen Gefäßen nur durch die hohe Signalintensität der Lamina elastica interna erkennbar, wenn diese eine Dicke von 15 µm aufwies. Dies erklärt die etwas geringere Übereinstimmung von 71% für die Tunica intima und Lamina elastica interna.

Anders als in Arterien vom muskulären Typ enthält die Tunica media der Venenwand (geringe Signalintensität in der OCT) einen großen Anteil an elastischen Fasern. Die OCT stellt diese eingestreuten Bündel elastischer Fasern als inhomogene Bänder hoher Signalintensität dar. Nichtsdestotrotz war die Abgrenzung der Tunica media von der Tunica adventitia in 179 von 180 Quadranten (99%) mittels OCT möglich. Dies zeigt, dass die eingestreuten elastischen Fasern die Differenzierung der Venenwandschichten in der OCT nicht wesentlich beeinträchtigen.

Die Intra- und Interobserver-Übereinstimmung bezüglich der Charakterisierung der verschiedenen Wandschichten in den uns zur Verfügung stehenden 180 Quadranten mit Hilfe der dargelegten OCT-Signalcharakteristika war außerordentlich gut (κ -Wert von 90% bzw. 88%; $p < 0,001$). Diese sehr gute Reproduzierbarkeit stimmt in hohem Maße mit vergleichbaren Untersuchungen aus atherosklerotisch veränderten Arterien überein (63, 64, 101). In einer anderen Untersuchung unserer Arbeitsgruppe konnte die OCT mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen überwiegend fibrotischen, überwiegend lipidreichen und überwiegend verkalkten atherosklerotischen Plaques unterscheiden (64, 101). Darüber hinaus entspricht die Inter- und Intraobserver-Übereinstimmung (κ -Werte von 0,88 bzw. 0,91) nahezu den Ergebnissen aus unserer Studie.

Aufgrund ihres Auflösungsvermögens von 15-20 μm ist die OCT die einzige derzeit verfügbare Bildgebungstechnik, welche die verschiedenen Schichten der Venenwand darstellen kann. Die räumliche Auflösung dieser Methode ist 10 bis 20 mal höher als die des intravaskulären Ultraschalls (IVUS), der als Goldstandard in der bildgebenden Darstellung der Gefäßwand betrachtet wird. Neuere Methoden wie die CT- oder MR-Phlebographie können die Kontur des Gefäßlumens darstellen, erlauben aber nur eine begrenzte Darstellung der Venenwand. Wegen des hohen Gewebekontrastes hat das MRI sicherlich das Potential für eine bildgebende Darstellung der Venenwand. Jedoch ist sie mit einer räumlichen Auflösung von maximal 450 μm deutlich im Nachteil im Vergleich zur OCT (24).

Eine weitere Indikation für die Anwendung der OCT in der Gefäßchirurgie stellt die Untersuchung der Vv. saphenae *in situ* dar, um die Tauglichkeit für venöse Bypässe zu überprüfen. Außerdem könnte man intraoperativ Bypass-Anastomosen mittels OCT einer Qualitätskontrolle unterziehen. Darüber hinaus wäre auch eine Überwachung von perkutan intraarteriellen oder intravenösen Interventionen wie beispielsweise Ballonangioplastie oder Stentimplantation möglich.

Neben der Darstellung der normalen Venenwand hat unsere Studie zum ersten Mal gezeigt, dass die Effekte verschiedener endoluminaler Therapiemethoden in der Venenwand zuverlässig mittels OCT sichtbar gemacht werden können. Bei RFA-behandelten Gefäßen wurde in allen Segmenten eine durchgehende Homogenisierung der Signalintensität der Venenwand mit Verlust der Grenzen zwischen Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia gefunden. Bei Leistungsstufen zwischen 0 und 6 Watt konnte in unseren Untersuchungen kein penetrierender Wandschaden beobachtet werden. Eine mögliche

Erklärung hierfür könnte die homogene, zirkuläre Verteilung der thermischen Energie in die Gefäßwand liefern. Dies ist mit Hilfe der Elektroden der Radiofrequenzsonde und des Temperatur-Feedback-Mechanismus, der automatisch eine homogene Applikation der Energie sichert, möglich.

Die mit ELT-behandelten Venenpräparate verhielten sich dagegen unterschiedlich zu den mit RFA-behandelten Gefäßen. Abhängig von der verwendeten Laserenergie reichten die Effekte der ELT von isolierten Koagulationen der Tunica intima bei niedrigen Energien (15 Joule/cm), zu transmuralen Ablationen bei mittleren Energien (25 Joule/cm), bis hin zu kompletten punktuellen Gefäßwandperforationen mit Zerstörung des perivaskulären Fettgewebes bei hohen Energien (35 Joule/cm). Derartige Effekte konnten wir nicht nur mittels histologischer Aufarbeitung der behandelten bovinen Venen zeigen, sondern in unserer Studie auch erstmals unmittelbar nach einer endoluminalen Lasertherapie mit Hilfe der OCT. Solche thermische Veränderungen der Venenwand in Abhängigkeit von der applizierten Laserenergie konnten auch schon exemplarisch von anderen Autoren sowohl in Tierexperimenten, als auch in klinischen Studien nachgewiesen werden (20, 96, 97). Darüber hinaus berichteten Proebstle et al., dass es während der ELT zu einer signifikanter Erhitzung der Sondenspitze bis zu Temperaturen von 1000°C kommen kann (83). Die Ursache dafür ist die Absorption des Laserlichtes in karbonisiertem Gewebe und eine dadurch bedingte Akkumulation an der Sondenspitze. Demzufolge finden die thermischen Effekte nicht nur anhand der Absorption des Laserlichtes durch Hämoglobin oder Gefäßwandstrukturen statt, sondern auch durch Konvektion der Wärmeenergie von der Sondenspitze zum umliegenden Gewebe. Dies führt auf der einen Seite der Vene zu einer kompletten Zerstörung der Wand, während die Venenwand auf der gegenüberliegenden Seite keine oder nur geringe thermische Schäden aufweist (Abb. 20). Somit ist im Fall einer inkomplett umlaufenden Denaturierung der Gefäßwand theoretisch eine Regeneration und Rekanalisation denkbar. Bei klinischer Anwendung der ELT tritt dies auch mit einer Inzidenz von 10-23% auf (82, 93).

Unsere Untersuchungen konnten erstmals zeigen, dass die OCT in der Lage ist unmittelbar nach einer endoluminalen Therapie die thermischen Effekte und vor allem deren Ausmaß darzustellen. Sie weisen außerdem darauf hin, dass die Anwendung der ELT eventuell modifiziert werden sollte, um eine homogene, thermische Denaturierung der Gefäßwand zu gewährleisten und Perforationen von Venenwandabschnitten und mögliche nachfolgende

Schäden perivaskulärer Strukturen zu vermeiden. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse, dass die OCT verwendet werden könnte, um eine inadäquate Anwendung der thermisch intravaskulären Therapie von varikösen Venen aufzudecken und zu lokalisieren, und damit die nachfolgende Behandlung leichter zu einem besseren Ergebnis führen zu können.

6.2 Quantitativer Vergleich

Neben der qualitativen Untersuchung der unbehandelten sowie der thermisch behandelten bovinen Venen lag ein weiterer Schwerpunkt unserer Studien in der Bestimmung quantitativer Parameter und der Ermittlung der Reproduzierbarkeit. Die optische Kohärenztomographie bietet die Möglichkeit, Bilder mit hoher Auflösung zu erzielen und komplette Gefäßsegmente in zirkulärer und gleichzeitig longitudinaler Richtung analysieren zu können. Durch die computergestützte elektronische Verarbeitung der OCT-Bilder konnten quantitative Berechnungen durchgeführt werden.

Endovenöse thermische Verfahren induzieren eine Proteindenaturierung und Zerstörung von Zellstrukturen und führen zu einer Kollagenkontraktion, was ein Anschwellen und im weiteren Verlauf eine Verhärtung der Venenwand zur Folge hat (57, 69, 91). Unsere Studien konnten zeigen, dass Gewebsablationen und -perforationen mit der OCT nicht nur qualitativ erfasst werden können, sondern dass auch eine Quantifizierung unmittelbarer thermischer Veränderungen möglich ist, wie zum Beispiel eine Zunahme der Mediaschichtdicke und eine Abnahme des Lumendurchmessers.

In allen behandelten Venensegmenten kam es zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Mediaschichtdicke nach RFA bzw. ELT. Das Ausmaß der Zunahme der Mediaschichtdicke scheint nach RFA komplett zirkulär, insgesamt ausgeprägter und reproduzierbarer zu sein als nach ELT. Allerdings konnte keine direkte Beziehung zwischen der applizierten Laserenergie (LEED, EFE) und der Höhe des Anstiegs der Mediaschichtdicke nachgewiesen werden.

Darüber hinaus konnte nach RFA-Behandlung eine statistisch signifikante Abnahme des mittleren Lumendurchmessers in allen Venensegmenten ermittelt werden.

Nach ELT war das nur bei sechs von insgesamt 11 Venensegmenten der Fall. Dies könnte eine Folge der begrenzten Anzahl behandelter Venensegmente und deren unterschiedlicher Ausgangsbeschaffenheit sein. Dabei scheint insbesondere der präinterventionelle Lumendurchmesser der Vene eine wesentliche Rolle zu spielen. Mordon et al. konnten anhand eines mathematischen Modelles nachweisen, dass die Kenntnis des exakten Lumendurchmessers den wichtigsten Parameter für die Ermittlung der optimalen Laserenergie-Dosis darstellt, um eine adäquate Gewebsveränderungen ohne nachteilige Effekte zu erreichen (72). Diese Ergebnisse wurden auch durch die Daten unserer Untersuchungen bestätigt.

Allerdings wiesen die Messungen der Lumendurchmesser in unserer Versuchsreihe starke intra- und interindividuelle Schwankungen auf. Diese könnten reale Größenunterschiede

darstellen oder auch infolge des wechselnden intravaskulären Druckes während der Messungen entstanden sein, da es nicht immer möglich war den intraluminalen Druck während der Untersuchung mit der OCT zwischen 5,0 und 10,0 cm/H₂O konstant zu halten. Daher scheint eine Standardisierung der OCT-Messungen für eine exakte Einschätzung des EFE notwendig.

Neben dem Lumendurchmesser der Vene ist die behandelte Venenlänge ein weiterer wichtiger Faktor für die Beurteilung endovenöser Behandlungsmethoden. Aufgrund der zunehmenden Karbonisierung an den Elektroden (RFA) bzw. an der Glasfaserspitze (ELT) verändern sich während der Behandlung eines 40 bis 50 cm langen Venensegments die thermischen Gewebsalterationen (91).

Die größte Streuung der thermischen Effekte auf das Gewebe nach ELT ohne direkten Zusammenhang mit der angewandten Energiestufe liegt wahrscheinlich an den sehr komplexen Mechanismen der laserinduzierten thermischen Veränderungen, welche bis jetzt nicht vollständig verstanden sind. Diese Mechanismen beinhalten wechselnde Mengen von Photonenabsorption in Erythrozyten (Hämoglobin) und anderen Blutbestandteilen und die Induktion einer „Plasmadampfblase“, welche die Hitze zur Venenwand leitet (83). Auch eine direkte Photonenabsorption in den Zellen und Strukturen der Venenwand wurde bereits postuliert (70). Ferner konnte in karbonisiertem Gewebe eine Photonenabsorption an der Faserspitze mit nachfolgender signifikanter Erhitzung (96) und direkter Konduktion der Wärmeenergie in das Blut und die Gefäßwand beobachtet werden.

Die verwendete Energiestufe bei der ELT scheint nicht die einzige Größe zu sein, welche die zirkuläre Kollagenkontraktion, die Verdickung der Venenwand und Verkleinerung des Gefäßlumens nachhaltig beeinflusst. Es ist denkbar, dass der Veneninhalt (Blut oder NaCl-Lösung), der Lumendurchmesser der Vene, ein Spasmus der Venenwand, die Position der Glasfaserspitze im Gefäßlumen und der Abstand der Faserspitze von der Gefäßwand mehr Auswirkungen auf die Gewebseffekte haben als die Wellenlänge des Lasers oder die Laserleistung, welche am Generator gewählt wurde (92).

Eine der wesentlichen Schlussfolgerungen unserer Studien ist, dass technische Modifikationen entwickelt werden sollten, welche die ELT-induzierten thermischen Veränderungen und damit auch die nachfolgenden Effekte auf das Gewebe standardisieren. Beispielsweise könnte die Herstellung eines Geräts zur exakten Positionierung des Lichtwellenleiters im Zentrum des Gefäßlumens oder mit einem definierten Abstand zur Venenwand zu einer

gleichmäßigeren Wandveränderung und damit auch zu einer besseren thermischen Okklusion des behandelten Venenabschnittes führen. Eine weitere Verbesserung wäre eine Modifikation der Lasersonde selbst, um eine Karbonisierung an der Faserspitze zu minimieren bzw. zu verhindern. Dies wären beispielsweise neue Faserspitzenmodelle mit einer homogenen zirkulären Irradiation und einer Anordnung für einen automatischen computergesteuerten Rückzug. Auch eine Anpassung der verwendeten Energiedosis an den Venendurchmesser oder an die Gewebetemperatur durch einen Temperatur-Feedbackmechanismus erscheint durchaus sehr sinnvoll.

Das Ziel endoluminaler Behandlungsmethoden ist eine kontrollierte thermische Schädigung der kompletten Venenzirkumferenz und Wandstärke mit Intima, Membrana elastica interna, Media, Membrana elastica externa und Adventitia, die zu einer effektiven Okklusion der insuffizienten Vene führt und gleichzeitig perivenöse Schäden vermeidet. Semizirkuläre thermische Alterationen, welche Teile der Zirkumferenz unbeschädigt lassen, können zu einer Gefäßregeneration und Rekanalisation führen. Perforationen dagegen sind ein Zeichen für eine massive thermische Alteration über die gesamte Venenwand hinweg, die Ekchymosen, Hämatome oder perivaskuläre Verletzungen wie zum Beispiel Nervenläsionen verursachen können.

Anstrengungen für eine weitere Verbesserung bereits bestehender biologischer und mathematischer Modelle, welche die Mechanismen der Gewebsalterationen bei endovenösen thermischen Behandlungsmethoden untersuchen, sollten unternommen werden. Vorhandene Behandlungsprotokolle und neue technologische Entwicklungen könnten dann reproduzierbar in standardisierter Art und Weise bewertet werden und dadurch die erfolgreichen endovenösen Behandlungsverfahren, welche perivenöse Verletzungen vermeiden, identifiziert werden. Die Ergebnisse unserer Experimente können die Anzahl der Versuche mit lebenden Organismen und auch die Zahl klinischer Studien reduzieren.

6.3 Limitationen

Unsere Studie hat einige Limitationen. Zunächst verwendeten wir venöse Gefäße von amputierten Rinderfüßen geschlachteter Mastbullen. Die fehlende Durchblutung könnte zu Veränderungen in der Struktur der Gefäßwand führen. Dennoch sollte der Effekt von Veränderungen im Gewebe post mortem über eine Periode von drei Stunden (die maximal vergangene Zeit zwischen Tod und OCT-Bildgebung in unserer Studie) bezüglich optischer Eigenschaften der Venen minimal sein.

Darüber hinaus untersuchten wir die thermischen Effekte an Venen von jungen, gesunden Rindern *ex vivo*. Eine Extrapolation der beobachteten Gewebsveränderungen kann nicht uneingeschränkt auf dilatierte, insuffiziente menschliche Venen *in vivo* angewandt werden.

Im Allgemeinen sind die Lumendurchmesser der Venen in unserem *ex vivo* Rinderfuß-Modell geringer als üblicherweise in insuffizienten Vv. saphenae. Dies muß bei der Interpretation unserer Daten berücksichtigt werden, wenn auch die angewandte Laserleistung und berechnete LEED dem kleineren Venendurchmesser angepasst und das hochgerechnete EFE der klinischen Situation sehr ähnlich war. Außerdem können menschliche Vv. saphenae durch Spasmen nach Einführung der RFA- bzw. ELT-Sonde ihren Durchmesser verkleinern, was mittels transkutanem Ultraschall deutlich beobachtet werden kann (90). Darüber hinaus können drei weitere Faktoren den Lumendurchmesser bis auf den Durchmesser der RFA- bzw. ELT-Sonde reduzieren, insbesondere distal der saphenofemorale Verbindung: Kopf-tief-Position des Patienten, manuelle Kompression und perivaskuläre Tumescenzanästhesie (verdünnte Lokalanästhetika-Lösung, z.B. 480 ml Ringerlösung, 7 ml Ropivacain 1% [Naropin[®]], 14 ml Prilocain 1% [Xylorest[®]] und Suprarenin 0,5 mg, welche perivaskulär injiziert wird).

Bislang wurde unserer Kenntnis nach keine systematische (intraluminale) Methode zur Messung des Venendurchmessers im kompletten Verlauf einer menschlichen V. saphena unmittelbar vor und nach endovenöser thermischer Behandlung vorgestellt. Der kleine Venendurchmesser in unseren Versuchen simuliert die klinische Situation, wenn die Sondenspitze sehr nah an der Venenwand lokalisiert ist oder die Venenwand direkt berührt.

Eine weitere Limitation der intravaskulären OCT stellt eine mögliche Dekalibrierung des optischen Systems während eines Sondenrückzugs dar. Durch den Zug am Lichtleiter beim Start des automatischen Rückzugs kann es zu Störungen der internen Kalibrierung kommen. Dadurch könnten Messfehler bei der quantitativen Auswertung der Daten entstehen.

Allerdings ist der Dekalibrierungsfehler, wenn überhaupt, sehr gering, weshalb man ihn bei einer quantitativen Auswertung der OCT-Bilder vernachlässigen kann.

Eine weitere Limitation der OCT für die Anwendung *in vivo* besteht in der Unfähigkeit mit dem derzeit verwendeten Infrarotsignal Blut zu durchdringen. Aufgrund von Unterschieden in der Refraktion von Erythrozyten und Blutplasma muss die Untersuchung in Abwesenheit von Blut durchgeführt werden (12). Um dieser Anforderung gerecht zu werden, wurde ein spezieller doppellumiger Niederdruck-Ballonkatheter entwickelt, der temporär das Gefäß proximal verschließen kann (88). Gleichzeitig wird das Gefäßlumen mit physiologischer Kochsalz- oder Ringerlactat-Lösung gespült. Mehrere Studien von Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) haben die Durchführbarkeit der OCT *in vivo* bestätigt (43-45). Wegen des minimal residuellen Blutflusses nach endovenöser Therapie und des signifikanten Anschwellens der Venenwand kann davon ausgegangen werden, dass die geringe Menge von 10-20 ml Kochsalzlösung ausreicht, um eine adäquate Bildqualität zu ermöglichen. Die Platzierung der OCT-Sonde in hochgradig atherosklerotisch veränderten und stark verengten Arterien deutet darauf hin, dass auch die Passage in therapeutisch obliterierten venösen Gefäßen mit der nur 0,4 mm messenden OCT-Sonde ohne Probleme zu bewältigen sein sollte (45, 63, 89).

6.4 Ausblick

Die Ergebnisse unserer Experimente deuten darauf hin, dass die OCT das Potential hat, im Rahmen klinischer Untersuchungen venöser Gefäße eingesetzt zu werden. Allerdings hängt die weitere Entwicklung der OCT von mehreren Faktoren ab. Einerseits muss die Methode sicher am Patienten anzuwenden sein, ohne diesen zu gefährden oder die Gesamtuntersuchungsdauer unverhältnismäßig zu verlängern. Andererseits müssen die Ergebnisse aus qualitativen und quantitativen Studien *ex vivo* durch kontrollierte klinische Studien bestätigt werden. Schließlich muss auch nachgewiesen werden, dass mit der OCT im Vergleich zu den etablierten diagnostischen Methoden zusätzliche Informationen gewonnen werden können, die unmittelbar zu einer Optimierung des therapeutischen Vorgehens für den Patienten führen.

„Fourier Domain“-Technik (FD)

Eine technisch entscheidende Weiterentwicklung der OCT stellt die sogenannte **„Fourier Domain“-Technik (FD)** dar. Dabei wird zwischen einer „Spectral domain“- (SOCT) und einer „Frequency domain“-Technik (optical frequency domain imaging, OFDI) unterschieden. Die FD-Methoden haben den wesentlichen Vorteil, dass die vollständige Tiefeninformation gesichert werden kann, ohne dafür einen beweglichen Referenzspiegel zu benötigen. Dadurch wird eine bis zu 1000-fach erhöhte Geschwindigkeit der Bildakquisition ermöglicht. Die SOCT verwendet ein Hochfrequenz-Spektrometer, welches das SLED-Signal in einzelne Frequenzen unterteilt. Bei der OFDI wird dies durch eine stimulierbare engbandige Laserquelle erreicht. Anschließend wird bei beiden Verfahren mit Hilfe der Fourier-Transformation die Frequenzinformation in eine Tiefeninformation umgewandelt. Schnelle, empfindliche Kameras und moderne Hochleistungsrechner erlaubten erst die Verfügbarkeit dieser beiden Techniken. Die Eindringtiefe sowie auch die räumliche Auflösung sind dabei identisch mit der klassischen OCT-Technologie („time-domain“-OCT), TD-OCT.

Bouma et al. haben am Wellman Center for Photomedicine, Massachusetts General Hospital, eine OFDI-Bildgebungssonde entwickelt, die es vermag eine Gefäßstrecke von 5 cm innerhalb von vier Sekunden zu scannen. Die klassische TD-OCT beansprucht für dieselbe Strecke 30 Sekunden. Um eine temporäre Blutleere zu schaffen, welche für die OCT-Bildgebungstechnik unabdingbar ist, wurden nur 60-80 ml Kochsalzlösung benötigt. Somit kann auf eine potentiell die Gefäßwand gefährdende Okklusion verzichtet werden.

OCT-Elastographie (OCE)

Die **OCT-Elastographie (OCE)** beruht auf denselben Prinzipien wie die IVUS-Elastographie, d.h. das relative Ausmaß der lokalen Elastizität der Gefäßwand wird gemessen und zu den mechanischen Eigenschaften des Gewebes in Beziehung gesetzt. Dabei erzielt die OCE eine bis zu 10-fach höhere räumliche Auflösung als die IVUS-Elastographie(43). So kann man die geometrische Struktur und Qualität von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen, z.B. auch die Einschätzung der Rupturgefahr eines vulnerablen Plaques, detaillierter erfassen als dies bisher mittels IVUS-Elastographie machbar war (17).

OCT-Spektroskopie

Die **OCT-Spektroskopie** verwendet breitbandige Lichtquellen unterschiedlicher Wellenlängenbereiche. Dadurch kann für jedes einzelne Pixel das dazugehörige zurückgestreute bzw. reflektierte Lichtsignal bestimmt werden (73). Die OCT-Spektroskopie erlaubt es, sowohl Gewebeklassifizierungen vorzunehmen, als auch Messungen und exakte Quantifizierungen von Stoffwechselfvorgängen, wie beispielsweise das Oxygenierungsniveau von Hämoglobin durchzuführen (23).

OCT-Dopplerflussmessung

Die **OCT-Dopplerflussmessung** liefert neben der rein visuellen Information zusätzliche Daten über die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten. Dies wird erreicht, indem mehrere, zeitlich aufeinanderfolgende Schnittbilder an derselben Stelle im Gefäß angefertigt werden und somit die lokale Verschiebung des von den fließenden Erythrozyten zurückgestreuten Lichtsignals zur Geschwindigkeitsmessung herangezogen werden kann (Doppler-OCT, DOCT). Vor allem in der Ophthalmologie hat sich die DOCT in den letzten Jahren zu einem wichtigen diagnostischen Verfahren entwickelt (18, 42, 100).

OCT-Polarisationsbildgebung (PS-OCT)

Bei der **OCT-Polarisationsbildgebung (PS-OCT)** macht man sich die Fähigkeit kollagener Fasern zur Doppelbrechung zunutze. Hierbei werden Polarisationsveränderungen des reflektierten Lichtsignals gemessen, wodurch Rückschlüsse auf die Kollagenkonzentration im Gewebe möglich sind (60). Die PS-OCT wurde bereits mit Erfolg in der Befunderhebung osteoarthrotischer Knorpel bezüglich der Auflösung und Zerstörung kollagener Fasern *ex vivo* und *in vivo* eingesetzt (39).

Die PS-OCT könnte auch in der bildgebenden Darstellung vulnerabler atherosklerotischer

Plaques eine wesentliche Rolle spielen. Dabei ist es vor allem möglich, die Dicke der fibrotischen Kappe zu messen, welche mit dem Rupturrisiko eines vulnerablen Plaques zu korrelieren scheint (12-14).

Molekulare kontrastverstärkte OCT

Die **molekulare kontrastverstärkte OCT** stellt eine weitere faszinierende Idee dar. Dabei wird die OCT-Bildgebung mit molekularen Kontrastmitteln kombiniert, um die optischen Streueigenschaften des zu untersuchenden Gewebes zu verbessern. Eigentlich zielt die Anwendung derartiger Marker auf die Diagnostik früh invasiver Tumorstadien ab, jedoch ist es prinzipiell auch denkbar, dass entzündliche und damit makrophagenhaltige vulnerable Plaques besser erfasst werden können.

7 Zusammenfassung

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist eine neue endoluminale katheterbasierte Bildgebung, welche auf der Anwendung von Licht nahe dem Infrarotbereich basiert. Die OCT erlaubt die Darstellung von Gefäßwänden und -lumina mit einer Auflösung von 15-20 μm . Damit liegt die Detailerkennbarkeit um den Faktor 10 bis 20 höher als bei allen anderen derzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren. Bisher wurde die OCT überwiegend in Arterien, insbesondere in den Koronararterien angewandt, allerdings noch nicht in venösen Gefäßen.

Die Zielsetzung unserer Studien war es, das Potential der OCT in der endoluminalen Darstellung venöser Gefäße zu erforschen und mit der Histologie als Goldstandard zu vergleichen. Auf der Suche nach einem geeigneten biologischen Modell, welches eine lange subkutane Vene bietet, wurde die Anatomie verschiedener Tiere studiert und schließlich eine geeignete Vene am Fuß des Rindes identifiziert. So ist bei allen durchgeführten Untersuchungen ein standardisiertes *ex vivo* Rinderfuß-Modell verwendet worden, welches bereits in der Gefäßchirurgie für Studien an venösen Gefäßen zum Einsatz gekommen war (91). Mit Hilfe unserer Experimente wollten wir folgende Fragen beantworten:

1. Lassen sich Lumen und Gefäßwand in venösen Unterschenkelgefäßen sicher differenzieren?
2. Welche Signalcharakteristika sind mit der OCT darstellbar?
3. Sind diese reproduzierbar und mit dem Goldstandard Histologie vergleichbar?

Mit einer Prävalenz von einem Viertel bis einem Drittel der westlichen Bevölkerung ist die Varikosis eine Volkskrankheit. Neben der bisherigen Standardtherapie der Stammvarikose, der chirurgischen Ligierung und dem Venenstripping, stellen endoluminale thermische Verfahren in vorgeschädigten Venen eine vielversprechende Alternative dar. Zwei der am häufigsten genutzten minimal-invasiven Techniken sind die Radiofrequenzablation (RFA) und die endovenöse Lasertherapie (ELT). Das zugrundeliegende Prinzip der RFA ist das direkte Erhitzen der Venenwand mittels hochfrequenter elektromagnetischer Wellen, welche von einer speziellen Sonde mit bipolaren Elektroden ausgestrahlt werden (34). Die Funktionsweise der ELT basiert auf der Absorption von Photonen im Blut und Gewebe, also auch der Venenwand, unter fortlaufendem Erhitzen (47, 83). Erste Untersuchungen und kontrollierte

Studien haben eine hohe klinische Effektivität der endovenösen Therapie mit geringen Komplikationsraten gezeigt (53, 54, 66, 80, 87). Die Folgen der endovenösen Behandlung wie Wandverdickung, Verringerung des Lumendurchmessers, Thrombusentstehung oder Verödung von Gefäßen werden derzeit entweder klinisch, oder mittels Duplexsonographie oder mit Hilfe der Phlebographie beurteilt (66, 74). Allerdings erlauben die Methoden, die routinemäßig im klinischen Gebrauch sind, keine Unterscheidung der verschiedenen Schichten der Venenwand. Darüber hinaus können die Effekte der endoluminalen Therapie nicht direkt während der Untersuchung sichtbar gemacht werden.

Nach der morphologischen Darstellung einer normalen Venenwand war das nächste Ziel unserer Studien, das Potential der intravaskulären OCT zu untersuchen, sowohl qualitative als auch quantitative Veränderungen nach RFA und ELT in subkutanen Venen wiederzugeben. Als Versuchsaufbau diente dazu ebenfalls das etablierte Rinderfuß-Modell *ex vivo*. Insbesondere sind folgende Fragestellungen für uns entscheidend gewesen:

1. Welche qualitativen Veränderungen zeigen venöse Gefäße nach endoluminaler Thermotherapie mit RFA bzw. ELT unterschiedlicher Energiestufen?
2. Wie stellen sich die behandelten Venen in der Histopathologie dar?
3. Zeigen die Messungen der Gefäßdimensionen vor und nach endovenöser Behandlung quantitative Unterschiede?

Die endoluminale Untersuchung mittels OCT wurde mit einem neuen Prototyp (System M1, LightLab Imaging Inc, Boston, USA) mit automatisiertem Rückzug von 1 mm/s durchgeführt. Aus insgesamt 10 Rinderfüßen standen 19 Venensegmente für unsere Experimente zur Verfügung. Im Zuge der OCT-Untersuchung eines 50 mm langen Venensegments konnten 264 elektronische Querschnittsbilder akquiriert werden. Die OCT-Untersuchung wurde bei sechs Kontroll-Venensegmenten (unbehandelte bovine Gefäße) und bei 13 Venensegmenten jeweils vor und nach thermischer Behandlung durchgeführt.

Die subkutanen Rinderfußvenen wurden nach der ersten Untersuchung mit der OCT *in situ* reperfundiert und die zuvor definierten 50 mm langen Venensegmente mit RFA (n=2) oder ELT (n=11) behandelt und anschließend nochmals mit der OCT untersucht. Die RFA wurde nach dem klinischen VNUS-Closure Protokoll (VNUS Medical Technologies, San Jose, Calif) mit einem Closure-Plus Katheter vollzogen. Die ELT wurde mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 980$ nm und unterschiedlichen Laserleistungen (3, 5 und 7 Watt) mit einer Laserillumination von 1,5 s Pulsdauer alle 3 mm durchgeführt. Daraus resultierten Lineare Endovenöse

Energiedichten (LEED) von 15, 25 und 35 J/cm. Unter Anwendung eines kontinuierlichen Rückzugprotokolls mit einer Leistung von 11 Watt und einer Geschwindigkeit von 3 mm/s ergab sich eine LEED von 36,5 J/cm.

Aus jedem behandelten und jedem Kontroll-Venensegment wurden 10 histologische Querschnitte angefertigt (Färbung: Hämatoxylin/Eosin und Elastika-van Gieson) und diese mit dem jeweiligen korrespondierenden OCT-Bild korreliert. Somit konnten wir einerseits die qualitative Darstellung der verschiedenen Venenwandschichten und darüber hinaus die Gewebsveränderungen nach Therapie, wie zum Beispiel Gewebsablationen und Wandperforationen beurteilen. Außerdem wurden 26 OCT-Querschnittsbilder von jedem behandelten Venensegment vor und nach Therapie vermessen, um die quantitativen Veränderungen bezüglich Mediaschichtdicke und Lumendurchmesser der Vene ermitteln zu können. Daneben wurden auch bei den sechs Kontroll-Venensegmenten jeweils 26 Messungen durchgeführt.

Die qualitative Auswertung der OCT-Datensätze der Kontroll-Venensegmente ließen im Vergleich mit den histologischen Querschnittsbildern eine charakteristische Dreischichtung der Venenwand erkennen (Tunica intima, Tunica media, Tunica adventitia). Die Übereinstimmungen Histologie/OCT für die verschiedenen Venenwandschichten lagen zwischen 71 und 100%. Dabei ergaben sich die höchsten Übereinstimmungen für die Tunica media (100%) und Tunica adventitia (99%). Die Tunica intima und Lamina elastica interna waren mit 71% Übereinstimmung etwas schwieriger abgrenzbar.

Die einzelnen Wandschichten zeigen die gleichen OCT-Signalkriterien wie sie auch in den ersten *ex vivo* Untersuchungen von koronaren und peripheren Arterien gefunden wurden (48, 88). Die Tunica intima der normalen Venenwand ist, ebenso wie bei gesunden arteriellen Gefäßen, nur durch die hohe Signalintensität der Lamina elastica interna erkennbar, wenn diese eine Dicke von 15 µm aufweist. Dies erklärt die etwas geringere Übereinstimmung von 71% für die Tunica intima und Lamina elastica interna.

Anders als in Arterien vom muskulären Typ enthält die Tunica media der Venenwand (geringe Signalintensität in der OCT) einen großen Anteil an elastischen Fasern. Die OCT stellt diese eingestreuten Bündel elastischer Fasern als inhomogene Bänder hoher Signalintensität dar. Die Tunica adventitia der normalen Venenwand weist eine inhomogene, überwiegend hohe Signalintensität auf abhängig vom Gehalt kollagener bzw. elastischer Fasern. Die Lamina elastica externa ist dagegen in der OCT nicht identifizierbar.

In allen Venensegmenten war die Intra- und Interobserver-Übereinstimmung bezüglich der Charakterisierung der verschiedenen Wandschichten mit Hilfe der OCT-Bildkriterien sehr gut (κ -Wert von 90% bzw. 88%; $p < 0,001$).

Nach RFA zeigte sich eine symmetrische, komplett zirkuläre Zersetzung der Intima- und Mediastrukturen mit dem Verlust der Abgrenzbarkeit der verschiedenen Wandschichten zueinander, jedoch ohne jegliche transmurale Gewebsdefekte. Nach ELT konnten abhängig von der verabreichten LEED lediglich punktuelle, teils aber auch ausgeprägte semizirkuläre Gewebsablationen bis hin zu kompletten Gefäßwandperforationen festgestellt werden.

Das Ziel endoluminaler Behandlungsmethoden ist eine kontrollierte thermische Schädigung der kompletten Venenzirkumferenz und Wandstärke, welche zu einer effektiven Okklusion der insuffizienten Vene führt und gleichzeitig perivenöse Schäden vermeidet. Semizirkuläre thermische Alterationen, welche Teile der Zirkumferenz unbeschädigt lassen, können zu einer Gefäßregeneration und Rekanalisation führen. Bei klinischer Anwendung der ELT tritt dies auch mit einer Inzidenz von 10-23% auf (82, 93). Perforationen dagegen sind ein Zeichen für eine massive thermische Alteration über die gesamte Venenwand hinweg, welche Ekchymosen, Hämatome oder perivaskuläre Verletzungen wie zum Beispiel Nervenläsionen verursachen können.

Die quantitative Analyse demonstrierte eine reproduzierbare und signifikante ($p < 0,0001$) Zunahme der Mediaschichtdicke nach RFA (37,8% bis 66,7%) und ELT (11,1% bis 45,7%) als Folge einer hitzeinduzierten Kollagenkontraktion. Darüber hinaus wurde nach RFA eine signifikante ($p < 0,0001$) Reduktion des Gefäßlumendurchmessers (36,3% bis 42,2%) gefunden. Es konnte allerdings keine lineare Beziehung zwischen der Laserenergiestufe und dem Ausmaß der Dickenzunahme der Media oder des Lumendurchmessers der Vene ermittelt werden. Dies könnte eine Folge der begrenzten Anzahl behandelter Venensegmente und der inhomogenen Ausgangswerte der Venenlumendurchmesser sein.

Unsere experimentellen Untersuchungen und weiterführende theoretische Überlegungen verdeutlichen, dass besonders die ELT ein Potential zur technischen Optimierung aufweist. Hierzu gehören neben der Identifizierung einer optimalen Laserwellenlänge insbesondere Modifikationen der endovenösen Lichtapplikation. Es sollten Lichtwellenleiter entwickelt werden, die eine gleichmäßige zirkuläre Irradiation ermöglichen. Darüber hinaus könnten Rückkopplungsmechanismen die Dosierung verbessern bzw. eine Überhitzung des Gewebes mit der Gefahr perivaskulärer Läsionen vermeiden.

Das vorgestellte *ex vivo* Rinderfußmodell eignet sich ausgesprochen gut, um endovenöse thermische Behandlungsverfahren und deren technische Weiterentwicklung unter standardisierten Bedingungen mit etablierten makroskopischen, histologischen und optisch-bildgebenden Kriterien wissenschaftlich reproduzierbar zu evaluieren.

Die intravaskuläre optische Kohärenztomographie ist mit hoher Sensitivität und Spezifität in der Lage, sowohl die normale Venenwandstruktur, als auch endovenös akute thermische Veränderungen wie beispielsweise Gewebsablationen und Gefäßwandperforationen unmittelbar nach einer endoluminalen Behandlung wiederzugeben. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, Mediaschichtdicken und Lumendurchmesser der untersuchten Vene mittels OCT quantitativ exakt zu analysieren.

Eine wesentliche Einschränkung für einen breiteren Einsatz der OCT während minimal-invasiver Untersuchungen *in vivo* stellt derzeit die Notwendigkeit einer temporären Okklusion des Gefäßes dar. Aufgrund der Brechungsunterschiede zwischen Erythrozyten und Blutplasma ist die OCT mit der verwendeten Wellenlänge des Lichtsignals nicht in der Lage, durch korpuskuläre Blutbestandteile hindurch die Gefäßwand darzustellen. Deshalb muss für die Dauer der Untersuchung eine Blutleere geschaffen werden (12). Dafür wurde ein spezieller, doppelummiger Niederdruckballonkatheter entwickelt, mit dem ein temporärer proximaler Verschluss möglich ist. Gleichzeitig erfolgt eine Spülung des Gefäßlumens mit Spüllösung (physiologische Kochsalzlösung oder Ringer-Lactat-Lösung) (88). Erste Untersuchungen von Patienten mit koronarer Herzkrankheit konnten die prinzipielle Durchführbarkeit der OCT *in vivo* nachweisen (43-45). Inwieweit die temporäre Okklusion in der klinischen Routine praktikabel ist, müssen Studien an größeren Patientenkollektiven nachweisen. Technische Weiterentwicklungen wie die „Optical frequency domain imaging“ (OFDI) werden es zukünftig ermöglichen, auf die temporäre Okklusion verzichten zu können, da bereits eine geringe Menge Spülflüssigkeit genügt, um das Untersuchungsgebiet blutfrei zu bekommen.

Die intravaskuläre optische Kohärenztomographie könnte in Zukunft eine wertvolle Alternative für die morphologische Erhebung von Gewebsveränderungen nach endovenöser thermischer Behandlung bieten. Zusammenfassend stellt die OCT eine faszinierende, neue, katherterbasierte Bildgebungsmethode dar, die aufgrund der hohen Detailauflösung das Potential besitzt, das Verständnis der Effekte während einer endovenösen Therapie *in vivo* zu verbessern, therapeutische Konzepte für die endoluminale Behandlung variköser Venen zu optimieren und den Behandlungserfolg direkt zu dokumentieren.

8 Abkürzungsverzeichnis

OCT	optische Kohärenztomographie
RFA	Radiofrequenzablation
ELT	endovenöse Lasertherapie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
V.	Vena
Vv.	Venae
USD	Ultraschall-Dopplersonographie
LRR	Lichtreflexionsrheographie
VVP	Venenverschlussplethysmographie
PD	Phlebodynamometrie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
KHK	koronare Herzkrankheit
CHIVA	Cure conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire
Abb.	Abbildung
SLED	Superlumineszenzdiode
F	French
LEED	Lineare Endovenöse Energiedichte
EFE	Endovenöses Fluence Equivalent
I	Tunica intima
M	Tunica media
A	Tunica adventitia
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
FD	Fourier Domain
SOCT	Spectral domain
OFDI	Optical frequency domain imaging
TD	Time domain
OCE	OCT-Elastographie
DOCT	Doppler-OCT
PS-OCT	OCT-Polarisationsbildgebung

9 Literatur

1. Accessed at 15.12.2008: www.akh-consilium.at/daten/varizen.htm.
2. Alexander CJ. The theoretical basis of varicose vein formation. *Med J Aust* 1972;1(6):258-61.
3. Ascher E, Jacob T, Hingorani A, Tsemekhin B, Gunduz Y. Expression of molecular mediators of apoptosis and their role in the pathogenesis of lower-extremity varicose veins. *J Vasc Surg* 2001;33(5):1080-6.
4. Babcock. A new operation for the extirpation of varicose veins. *New York Med J* 1907;23:153-6.
5. Barber DA, Wang X, Gloviczki P, Miller VM. Characterization of endothelin receptors in human varicose veins. *J Vasc Surg* 1997;26(1):61-9.
6. Beale RJ, Gough MJ. Treatment options for primary varicose veins--a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(1):83-95.
7. Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs--a consensus statement. Organized by Straub Foundation with the cooperation of the American Venous Forum at the 6th annual meeting, February 22-25, 1994, Maui, Hawaii. *Vasa* 1995;24(4):313-8.
8. Bergan. Surgical management of primary and recurrent varicose veins. *Handbook of venous disorders* 2nd edn Gloviczki P, Yao JST (Hrsg), Arnold London, 289-302 2001.
9. Bradbury A, Evans CJ, Allan P, Lee AJ, Ruckley CV, Fowkes FG. The relationship between lower limb symptoms and superficial and deep venous reflux on duplex ultrasonography: The Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg* 2000;32(5):921-31.
10. Breuninger H. Cryostripping of the long saphenous vein with a percutaneously guided probe. *Dermatol Surg* 2001;27(6):545-8.
11. Brezinski M. Characterizing arterial plaque with optical coherence tomography. *Curr Opin Cardiol* 2002;17(6):648-55.
12. Brezinski M, Saunders K, Jesser C, Li X, Fujimoto J. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood. *Circulation* 2001;103(15):1999-2003.
13. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma B, et al. Optical biopsy with optical coherence tomography. *Ann N Y Acad Sci* 1998;838:68-74.
14. Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography. *Am J Cardiol* 1996;77(1):92-3.

15. Chandler JG, Pichot O, Sessa C, Schuller-Petrovic S, Kabnick LS, Bergan J. Treatment of primary venous insufficiency by endovenous saphenous vein obliteration. *Vasc Surg* 2000;34:201-14.
16. Charles AK, Gresham GA. Histopathological changes in venous grafts and in varicose and non-varicose veins. *J Clin Pathol* 1993;46(7):603-6.
17. Chau AH, Chan RC, Shishkov M, et al. Mechanical analysis of atherosclerotic plaques based on optical coherence tomography. *Ann Biomed Eng* 2004;32(11):1494-503.
18. Chen Z, Milner TE, Dave D, Nelson JS. Optical Doppler tomographic imaging of fluid flow velocity in highly scattering media. *Opt Lett* 1997;22(1):64-6.
19. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992;111(4):402-8.
20. Corcos L, Dini S, De Anna D, et al. The immediate effects of endovenous diode 808-nm laser in the greater saphenous vein: morphologic study and clinical implications. *J Vasc Surg* 2005;41(6):1018-24; discussion 25.
21. Cotton LT. Varicose veins. Gross anatomy and development. *Br J Surg* 1961;48:589-98.
22. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1248-52.
23. Faber DJ, Mik EG, Aalders MC, van Leeuwen TG. Light absorption of (oxy-) hemoglobin assessed by spectroscopic optical coherence tomography. *Opt Lett* 2003;28(16):1436-8.
24. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000;102(5):506-10.
25. Feied C MR, Weiss R, Zimmet SE, Hashemiyoon R. Varicose Vein Treatment with Endovenous Laser Therapy. www.wemedicine.com/derm/topic750.htm 2005.
26. Fischer. Venenleiden - Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie), München: Urban und Schwarzenberg. 1981.
27. Fowkes FG, Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Bradbury AW, Ruckley CV. Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Int J Epidemiol* 2001;30(4):846-52.
28. Franceschi C. [Ambulatory and hemodynamic treatment of venous insufficiency (CHIVA cure)]. *J Mal Vasc* 1992;17(4):291-300.
29. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003;21(11):1361-7.

30. Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ, Bouma BE, Pitris C, Brezinski ME. High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography. *Heart* 1999;82(2):128-33.
31. Fujimoto JG, Brezinski ME, Tearney GJ, et al. Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography. *Nat Med* 1995;1(9):970-2.
32. Gandhi RH, Irizarry E, Nackman GB, Halpern VJ, Mulcare RJ, Tilson MD. Analysis of the connective tissue matrix and proteolytic activity of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1993;18(5):814-20.
33. Gefäßchirurgie VdDGf. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Deutscher Ärzteverlag Köln 1998:S. 105 ff.
34. Goldman MP. Closure of the greater saphenous vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination with ambulatory phlebectomy: preliminary 6-month follow-up. *Dermatol Surg* 2000;26(5):452-6.
35. Goldman MP, Fronck A. Anatomy and pathophysiology of varicose veins. *J Dermatol Surg Oncol* 1989;15(2):138-45.
36. Haardt B. [Histochemical comparison of the enzyme profiles of healthy veins and varicose veins]. *Phlebologie* 1986;39(4):921-31.
37. Hach. Operative Prinzipien bei den Rezirkulationskreisen der primären Varikose. *Chirurgische Praxis*; 43:99-101 1991.
38. Hach W H-WV. Phlebographie der Bein- und Beckenvenen. Konstanz: Schnetztor. 1994.
39. Herrmann JM, Pitris C, Bouma BE, et al. High resolution imaging of normal and osteoarthritic cartilage with optical coherence tomography. *J Rheumatol* 1999;26(3):627-35.
40. Huang D, Li Y, Radhakrishnan S. Optical coherence tomography of the anterior segment of the eye. *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17(1):1-6.
41. Huang Y, Jiang M, Li W, Lu X, Huang X, Lu M. Endovenous laser treatment combined with a surgical strategy for treatment of venous insufficiency in lower extremity: a report of 208 cases. *J Vasc Surg* 2005;42(3):494-501; discussion.
42. Izatt JA, Kulkarni MD, Yazdanfar S, Barton JK, Welch AJ. In vivo bidirectional color Doppler flow imaging of picoliter blood volumes using optical coherence tomography. *Opt Lett* 1997;22(18):1439-41.
43. Jang IK, Bouma BE, Kang DH, et al. Visualization of coronary atherosclerotic plaques in patients using optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):604-9.
44. Jang IK, Tearney G, Bouma B. Visualization of tissue prolapse between coronary stent struts by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;104(22):2754.

45. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005;111(12):1551-5.
46. Jones GT, Solomon C, Moaveni A, van Rij AM, Thomson IA, Galvin I. Venous morphology predicts class of chronic venous insufficiency. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18(4):349-54.
47. Kabnick LS. Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation. *J Vasc Surg* 2006;43(1):88-93.
48. Kume T, Akasaka T, Kawamoto T, et al. Assessment of coronary intima-media thickness by optical coherence tomography: comparison with intravascular ultrasound. *Circ J* 2005;69(8):903-7.
49. Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, et al. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg* 1997;26(5):736-42.
50. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.
51. Leu HJ, Vogt M, Pfrunder H. Morphological alterations of non-varicose and varicose veins. (A morphological contribution to the discussion on pathogenesis of varicose veins). *Basic Res Cardiol* 1979;74(4):435-44.
52. Lowell RC, Gloviczki P, Miller VM. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins. *J Vasc Surg* 1992;16(5):679-86.
53. Lurie F, Creton D, Eklof B, et al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs Study). *J Vasc Surg* 2003;38(2):207-14.
54. Lurie F, Creton D, Eklof B, et al. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(1):67-73.
55. MacKenzie RK, Paisley A, Allan PL, Lee AJ, Ruckley CV, Bradbury AW. The effect of long saphenous vein stripping on quality of life. *J Vasc Surg* 2002;35(6):1197-203.
56. MacNeill BD, Lowe HC, Takano M, Fuster V, Jang IK. Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1333-42.
57. Manfrini S, Gasbarro V, Danielsson G, et al. Endovenous management of saphenous vein reflux. Endovenous Reflux Management Study Group. *J Vasc Surg* 2000;32(2):330-42.
58. Marshall. Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen (Münchener Venenstudien), *Berichtsbl. Dtsch.-Jap. Kongress für Angiologie*. 1985;3:22-4.
59. Marshall. *Praktische Phlebologie*, Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Paris-Tokio. 1987.

60. Martin SD, Patel NA, Adams SB, Jr., et al. New technology for assessing microstructural components of tendons and ligaments. *Int Orthop* 2003;27(3):184-9.
61. Meissner MH, Eklof B, Smith PC, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007;46 Suppl S:68S-83S.
62. Meissner MH, Gloviczki P, Bergan J, et al. Primary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007;46 Suppl S:54S-67S.
63. Meissner OA, Rieber J, Babaryka G, et al. [Intravascular optical coherence tomography: differentiation of atherosclerotic plaques and quantification of vessel dimensions in crural arterial specimens]. *Rofo* 2006;178(2):214-20.
64. Meissner OA, Rieber J, Babaryka G, et al. Intravascular optical coherence tomography: comparison with histopathology in atherosclerotic peripheral artery specimens. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(2 Pt 1):343-9.
65. Merchant RF, Pichot O. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2005;42(3):502-9; discussion 9.
66. Merchant RF, Pichot O, Myers KA. Four-year follow-up on endovascular radiofrequency obliteration of great saphenous reflux. *Dermatol Surg* 2005;31(2):129-34.
67. Michaelis JA BJ, Campbell WB, MacIntyre JB, Palfreyman SJ, Ratcliffe J. Randomized clinical trial comparing surgery with conservative treatment for uncomplicated varicose veins. *Br J Surg* 2006;93:175-81.
68. Michiels C, Arnould T, Thibaut-Vercruyssen R, Bouaziz N, Janssens D, Remacle J. Perfused human saphenous veins for the study of the origin of varicose veins: role of the endothelium and of hypoxia. *Int Angiol* 1997;16(2):134-41.
69. Min RJ, Khilnani N, Zimmet SE. Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14(8):991-6.
70. Min RJ, Khilnani NM. Endovenous laser ablation of varicose veins. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46(4):395-405.
71. Min RJ, Zimmet SE, Isaacs MN, Forrestal MD. Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12(10):1167-71.
72. Mordon SR, Wassmer B, Zemmouri J. Mathematical modeling of endovenous laser treatment (ELT). *Biomed Eng Online* 2006;5:26.
73. Morgner U, Drexler W, Kartner FX, et al. Spectroscopic optical coherence tomography. *Opt Lett* 2000;25(2):111-3.
74. Mundy L, Merlin TL, Fitridge RA, Hiller JE. Systematic review of endovenous laser treatment for varicose veins. *Br J Surg* 2005;92(10):1189-94.
75. Nabatoff RA. A complete stripping of varicose veins under local anesthesia. *N Y State J Med* 1953;53(12):1445-8.

76. Navarro L, Min RJ, Bone C. Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment for varicose veins--preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2001;27(2):117-22.
77. Noppene T NH. Gegenwärtiger Stand der operativen und endovaskulären Varizenchirurgie. *Hautarzt* 2006;57:33-9.
78. Papadavid E, Katsambas A. Lasers for facial rejuvenation: a review. *Int J Dermatol* 2003;42(6):480-7.
79. Patwari P, Weissman NJ, Boppart SA, et al. Assessment of coronary plaque with optical coherence tomography and high-frequency ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;85(5):641-4.
80. Perkowski P, Ravi R, Gowda RC, et al. Endovenous laser ablation of the saphenous vein for treatment of venous insufficiency and varicose veins: early results from a large single-center experience. *J Endovasc Ther* 2004;11(2):132-8.
81. Porto LC, Azizi MA, Pelajo-Machado M, Matos da SP, Lenzi HL. Elastic fibers in saphenous varicose veins. *Angiology* 2002;53(2):131-40.
82. Proebstle TM, Krummenauer F, Gul D, Knop J. Nonocclusion and early reopening of the great saphenous vein after endovenous laser treatment is fluence dependent. *Dermatol Surg* 2004;30(2 Pt 1):174-8.
83. Proebstle TM, Lehr HA, Kargl A, et al. Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles. *J Vasc Surg* 2002;35(4):729-36.
84. Proebstle TM, Moehler T, Gul D, Herdemann S. Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1,320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser. *Dermatol Surg* 2005;31(12):1678-83; discussion 83-4.
85. Proebstle TM, Sandhofer M, Kargl A, et al. Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood. *Dermatol Surg* 2002;28(7):596-600.
86. Rabe E P-FF, Bromen K, Schuldt K, Stang A. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebol* 32:1-28 2003.
87. Rautio T, Ohinmaa A, Perala J, et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg* 2002;35(5):958-65.
88. Regar E, Schaar JA, Mont E, Virmani R, Serruys PW. Optical coherence tomography. *Cardiovasc Radiat Med* 2003;4(4):198-204.
89. Rieber J, Meissner O, Babaryka G, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: a comparison with histology. *Coron Artery Dis* 2006;17(5):425-30.

90. Schmedt CG, Meissner OA, Hunger K, et al. Evaluation of endovenous radiofrequency ablation and laser therapy with endoluminal optical coherence tomography in an ex vivo model. *J Vasc Surg* 2007;45(5):1047-58.
91. Schmedt CG, Sroka R, Steckmeier S, et al. Investigation on radiofrequency and laser (980 nm) effects after endoluminal treatment of saphenous vein insufficiency in an ex-vivo model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32(3):318-25.
92. Sroka R SC, Steckmeier S, Meissner OA, Beyer W, Babaryka G, et al. Ex-vivo investigation of endoluminal vein treatment by means of radiofrequency and laser irradiation. *Med Laser App* 2006;21:15-22.
93. Timperman PE, Sichlau M, Ryu RK. Greater energy delivery improves treatment success of endovenous laser treatment of incompetent saphenous veins. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15(10):1061-3.
94. Travers JP, Brookes CE, Evans J, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11(2):230-7.
95. Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous disease: from pathophysiology to quality of life. *Angiology* 1997;48(7):559-67.
96. Weiss RA. Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model. *Dermatol Surg* 2002;28(1):56-61.
97. Weiss RA, Weiss MA. Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up. *Dermatol Surg* 2002;28(1):38-42.
98. Widmer. Epidemiologische und sozialmedizinische Daten, Santler R, Kiraly K, Nonon D (Hrsg.), *Ergebnisse der Angiologie*, Band 16, Schattauer: Stuttgart-New York. 1977:67-71.
99. Widmer LK SH, Nissen C, Da Silva A. *Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen - BASELER Studie I - III, 1959 - 1978*, Huber: Bern, Stuttgart, Wien, 57-136. 1981.
100. Wong RC, Yazdanfar S, Izatt JA, et al. Visualization of subsurface blood vessels by color Doppler optical coherence tomography in rats: before and after hemostatic therapy. *Gastrointest Endosc* 2002;55(1):88-95.
101. Yabushita H, Bouma BE, Houser SL, et al. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography. *Circulation* 2002;106(13):1640-5.

10 Danksagung

Am Ende dieser Dissertation möchte ich mich bei einigen Personen, die mich auf meinem medizinischen Werdegang begleitet haben, bedanken.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, für die Gelegenheit, an seinem Lehrstuhl promovieren zu können.

Mein größter Dank gilt Herrn PD Dr. med. Oliver Meissner für die Bereitstellung dieser interessanten Arbeit, die Möglichkeit als Teil seines Teams arbeiten zu können und die ausgenommen engagierte Betreuung. Aufgrund seiner fundierten klinischen und experimentellen Kenntnisse war Herr PD Dr. Oliver Meissner stets ein kompetenter und zuverlässiger Berater.

Herrn PD Dr. med. Claus-Georg Schmedt, Chirurgische Klinik und Poliklinik – Innenstadt, LMU München (Direktor: Prof. Dr. W. Mutschler), danke ich vielmals für die hervorragende Zusammenarbeit bei der Durchführung der Versuche und seine engagierte Hilfe bei der Auswertung und Interpretation der Daten.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Margit Bauer, Frau Dr. med. Stephanie Steckmeier, Frau Dr. med. Melanie Oswald und Frau Dr. med. Susanne Rieber für die tolle Zusammenarbeit während der Versuchsreihen und den folgenden unzähligen Stunden für die Ermittlung der Daten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Gregor Babaryka, Pathologisches Institut Innenstadt, LMU München, für die Bereitstellung und Aufarbeitung der pathologischen Präparate.

Für die Hilfe bei der Datenanalyse möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Uwe Siebert, University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall in Tirol, Österreich, herzlich bedanken.

Des Weiteren danke ich der Firma Siemens AG und der Firma LightLab Imaging für die Bereitstellung des OCT-Gerätes sowie die Versorgung mit Katheter-Materialien.

Mein allerherzlichster Dank gilt meinen Eltern und meinem Freund Holger, die mich immer treu begleitet und unterstützt haben. Ihnen möchte ich auch deshalb meine Arbeit widmen.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

- Name: Kathrin Maria Sieglinde Hunger
- Wohnort: Otkerstr. 7, 81547 München
- Geburtsdatum: 22.01.1982
- Geburtsort: Kösching
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Eltern: Heribert Hunger
Brigitte Hunger, geb. Blank

Schulische Ausbildung

- 09/88 – 07/92 Grundschule Gaimersheim
- 09/92 – 07/01 Christoph-Scheiner-Gymnasium Ingolstadt
- 07/01 Allgemeine Hochschulreife, Gesamtnote: 1,5

Studium

- 10/01 – 06/08 Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 09/03 Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote: 2,0
- 06/08 Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: 1,5
- 07/08 Erteilung der Approbation als Ärztin

Berufliche Tätigkeit

- seit 09/09 Assistenzärztin in der Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie im Zentralklinikum Augsburg