

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig- Maximilians-Universität München
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Untersuchungen zu akuten Gewebefeffekten nach endovenöser Therapie bei Varikosis

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)
der Ludwig- Maximilians- Universität München

vorgelegt von
Narges Karimi Poor
aus Zabol/ Iran

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. rer. biol. hum. Ronald Sroka

Mitberichterstatter: PD Dr. Gabor Gäbel

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Claus-Georg Schmedt

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2021

An meinen Onkel Herrn Dr. M.A Newid
Ellen Kaufmann
meine Eltern

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt dabei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Ronald Sroka für die hervorragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Ohne seine Unterstützung wäre diese Arbeit nicht zu einem Ende gekommen.

Außerdem möchte ich mich bei Priv. Doz. Dr. med. Claus-Georg Schmedt für die Überlassung der Doktorarbeit an mich und die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten bedanken.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Georg Babaryka bedanken, der mich im Rahmen dieser Arbeit mit seinen Anregungen bei der Auswertung der histologischen Schnitte unterstützt hat.

Des Weiteren möchte ich Frau Dr. med. Radka Blagova meinen Dank aussprechen, die mich mit viel Geduld in die Arbeit eingeleitet hat.

Meiner Familie, meinem Onkel Herrn Dr. Newid, meiner Adoptivmutter Ellen Kaufmann und meiner Freundin Neslihan Sertkol danke ich für ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.1.1	Adipositas und Venendruck	1
1.1.2	Anatomie der oberflächlichen Beinvenen	1
1.1.3	Bluttransport aus der Peripherie Richtung Herz	3
1.1.4	Das Niederdrucksystem.....	7
1.2	Pathophysiologie der primären Varikose	7
1.3	Histologie.....	9
1.4	Klinische und technische Untersuchungsverfahren in der Diagnostik	13
1.5	Stadieneinteilung nach HACH.....	14
1.6	CEAP-Klassifikation der chronischen venösen Insuffizienz.....	14
2	Behandlungsmöglichkeiten der Varikose.....	16
2.1	Die konservative Behandlung.....	16
2.2	Die operative Therapie.....	17
2.2.1	Stripping-Verfahren	17
2.2.2	Kryostripping	18
2.2.3	CHIVA-Verfahren.....	19
2.3	Die minimalinvasive Therapie.....	20
2.3.1	Die Sklerosierungstherapie	20
2.3.2	Endoluminale thermische Obliteration.....	21
2.3.2.1	Physikalische Prinzipien endoluminaler Lasertherapie.....	23
2.3.2.2	Physikalische Prinzipien der Radiofrequenzobliteration	25
3	Arbeitsziele	27
4	Materialien	28
4.1	Venen	28
4.1.1	Operative Verfahren	28

4.2	Geräte und Sonden.....	30
4.2.1	Closure Plus.....	30
4.2.2	Closure Fast.....	31
4.2.3	Diodenlaser.....	32
4.2.4	Lichtwellenleiter.....	33
4.3	Beschreibung der klinischen Intervention zur Erzeugung von Gewebeschäden	
	36	
4.3.1	Präinterventionelle Diagnostik.....	36
4.3.1.1	Stripping-Verfahren	37
4.3.1.2	Endoluminale Therapie via RFO.....	38
4.3.1.3	Endoluminale Lasertherapie.....	39
4.4	Präparate.....	41
4.4.1	Stripping-Verfahren	41
4.4.2	Closure Plus.....	41
4.4.3	Closure Fast.....	42
4.4.4	Bare-fiber der Wellenlänge 980 nm	42
4.4.5	Zylindrischer Diffusor.....	43
4.4.6	Histologische Präparate.....	43
4.5	Auswertung	44
4.5.1	Einteilung der Venensegmente.....	44
4.5.2	Makroskopische Kriterien	44
4.5.3	Mikroskopische Kriterien.....	45
4.5.3.1	Hämatoxylin-Eosin-Färbung HE.....	45
4.5.3.2	Van-Gieson-Färbung (EVG).....	54
4.5.4	Statistische Auswertung	58
5	Ergebnisse	59
5.1	Makroskopische Ergebnisse	59
5.2	Mikroskopische Ergebnisse.....	60
6	Diskussion.....	68

7 Zusammenfassung	80
Abkürzungsverzeichnis:	82
Literaturverzeichnis	83
Anhang I	93
Anhang II	98
Anhang III	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hautvenen und Hautnerven der rechten Leistengegend und der Vorderseite des rechten Oberschenkels.....	2
Abbildung 2: Drei wesentliche V.v Perforantes des Beines	3
Abbildung 3: Klappen der V. femoralis.	4
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Venenklappe.....	5
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Muskelpumpe	5
Abbildung 6: Einfluss der Arterienpulsation auf den Blutfluss in arteriovenösen Gefäßbündeln	6
Abbildung 7: Arterien- vs. Venenwand	10
Abbildung 8: Intima und Mediafibrose, VG-Färbung	11
Abbildung 9: Varikös veränderte Vene.....	12
Abbildung 10: CEAP-Klassifizierung.....	15
Abbildung 11: V. saphena magna Crosse und Seitenäste	18
Abbildung 12: Aufbau des Lasers	23
Abbildung 13: Perivaskuläre Injektion der Tumescenzlösung	28
Abbildung 14: Sonographischer Querschnitt einer ELT-Schleuse in der V. saphena magna..	29
Abbildung 15: Aufbau Closure Plus mit den Kathetern	31
Abbildung 16: 6-F-Sonde Closure Fast	32
Abbildung 17: Aufbau Radio-frequenzgenerator.....	32
Abbildung 18: Diodenlaser Biolitec AG, Jena, Germany	32
Abbildung 19: Diodenlaser 980 nm und Aufbau eines bare-fiber Lichtwellenleiters	33
Abbildung 20: Bare-fiber-Applikator.....	34
Abbildung 21: Schleusensystem zur Führung des Lichtleiters	34
Abbildung 22: Prototyp eines zirkulär abstrahlenden zylindrischen Lichtapplikators	35
Abbildung 23: Aufnahmeformular.....	37
Abbildung 24: Therapieschritte der Radiofrequenzablation	38
Abbildung 25: Platzierung des VNUS-Closure-Plus-Katheters.....	39
Abbildung 26: Bare Fiber in Schleuse	40

Abbildung 27: Anordnung des Personals und der Geräte	40
Abbildung 28: Beispiel der Eosinophilie vom Grad 2	46
Abbildung 29: Beispiel der radialen Delamination vom Grad 2.....	47
Abbildung 30: Beispiel der sichelförmigen Delamination vom Grad 4	48
Abbildung 31: Beispiel einer Penetration vom Grad 4	49
Abbildung 32: Beispiel der symmetrischen Verteilung A1	50
Abbildung 33: Beispiel der Penetrationstiefe vom Grad 3	51
Abbildung 34: Beispiel der Vakuolisierung vom Grad 2.....	52
Abbildung 35: Beispiel der Veränderung der Kollagenstruktur vom Grad 3	54
Abbildung 36: Beispiel der Intimafibrose vom Grad 2.....	55
Abbildung 37: Beispiel der Muskelfibrose vom Grad 1	56
Abbildung 38: Beispiel des gemischten Thrombus vom Grad 2	56
Abbildung 39: Querschnitt einer OCT-Aufnahme mit OCT-Sonde im Lumen.....	71
Abbildung 40: Prinzipieller Aufbau des neuen zylindrischen Diffusors	77

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Behandlungsparameter mittels Diodenlaser und unterschiedlichen Lichtwellenleitern	35
Tabelle 2: Anzahl der Patienten und Verfahren	35
Tabelle 3: Anzahl der Präparate durch verschiedene Verfahren	44
Tabelle 4: Makroskopische Kriterien [BLA-11]	45
Tabelle 5: Mikroskopische Kriterien HE-Färbung zur Beurteilung der Venenpräparate nach endoluminaler Behandlung	53
Tabelle 6: Mikroskopische Kriterien der EvG-Färbung zur Beurteilung der Kollagen- und elastischen Fasern nach endoluminaler Behandlung [BLA-11].....	57
Tabelle 7: Kreuztabelle Eosinophilie	60
Tabelle 8: Kreuztabelle radiale Delamination.....	61
Tabelle 9: Kreuztabelle sichelförmige Delamination.....	61
Tabelle 10: Kreuztabelle Penetrationstiefe	62
Tabelle 11: Kreuztabelle Verteilungsmuster.....	62
Tabelle 12: Kreuztabelle Perforationstiefe.....	63
Tabelle 13: Kreuztabelle Vakuolisierung.....	63
Tabelle 14: Kreuztabelle Veränderung der Kollagenstruktur	64
Tabelle 15: Kreuztabelle der Veränderung der elastischen Fasern	64
Tabelle 16: Kreuztabelle der Intimafibrose.....	65
Tabelle 17: Kreuztabelle der Muskelfibrose	65
Tabelle 18: Kreuztabelle Thrombus.....	66
Tabelle 19: Klinische Eigenschaften der Patienten bei Stripping-Verfahren	94
Tabelle 20: Klinische Eigenschaften der Patienten bei Closure-Plus-Verfahren.....	95
Tabelle 21: Klinische Eigenschaften der Patienten bei Closure-Fast-Verfahren.....	96
Tabelle 22: Klinische Eigenschaften der Patienten bei bare-fiber-Verfahren.....	96
Tabelle 23: Klinische Eigenschaften der Patienten beim zylindrischer-Diffusor-Verfahren ..	97
Tabelle 24: Physikalische Parameter bei Laser bare-fiber	98
Tabelle 25: Physikalische Parameter bei zylindrischem Diffusor	99

Tabelle 26: Physikalische Parameter bei zylindrischem Diffusor	100
Tabelle 27: Mikroskopische Ergebnisse Stripping-Verfahren	103
Tabelle 28: Makroskopische Veränderungen nach Closure Plus.....	103
Tabelle 29: Mikroskopische Ergebnisse Closure Plus	105
Tabelle 30: Makroskopische Veränderung nach Closure Fast.....	105
Tabelle 31: Mikroskopische Ergebnisse Closure Fast	106
Tabelle 32: Makroskopische Veränderung nach bare-fiber-Laser.....	107
Tabelle 33: Mikroskopische Ergebnisse bare-fiber.....	108
Tabelle 34: Makroskopische Veränderung nach zylindrischer Diffusor	109
Tabelle 35: Mikroskopische Ergebnisse Zylindrischer Diffusor	110

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

70 % der Varikosen sind genuine oder primäre Formen und werden hauptsächlich bei adipösen Frauen nach dem 40. Lebensjahr diagnostiziert [THO-05]. Bei phlebografisch kontrollierten Patienten (n = 8756) litten 27,4 % der Männer und 72,6 % der Frauen an Krampfadern [HAC-06].

Im Rahmen der Bonner Venenstudie, an der Probanden im Alter zwischen 18 und 79 Jahren teilgenommen haben, konnte gezeigt werden, dass 89,4 % der Probanden eine Venenveränderung aufwiesen; davon litten laut CEAP-Klassifikation 59 % an Teleangiektasien und Besenreisern, 14,3 % an C-2 und 13,4 % an C-3 bis C-4. Nur 3,3 % zeigten eine fortgeschrittene venöse Insuffizienz und 0,7 % eine floride Ulcus Cruris [RAB-03].

1.1.1 Adipositas und Venendruck

In verschiedenen epidemiologischen Studien [DAN-02] wurde die Assoziation von Adipositas als Risikofaktor für die Entstehung der Varikose belegt, doch fehlen bislang Informationen über die genauen Pathomechanismen, wie Adipositas den Venendruck beeinflusst.

In den durch Danielsson et al. [DAN-02] durchgeführten Studien wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Schweregrad der chronischen Veneninsuffizienz nachgewiesen.

Jedoch konnte in der Studie von Göstl et al. gezeigt werden, dass der Ruhedruck im Stehen letztendlich von der Körpergröße abhängig ist und nicht von Adipositas. Daraus ergibt sich, dass das Risiko für die Entwicklung einer chronischen Veneninsuffizienz im Stehen für schlanke große Menschen größer ist als für adipöse kleine Menschen [GÖS-08].

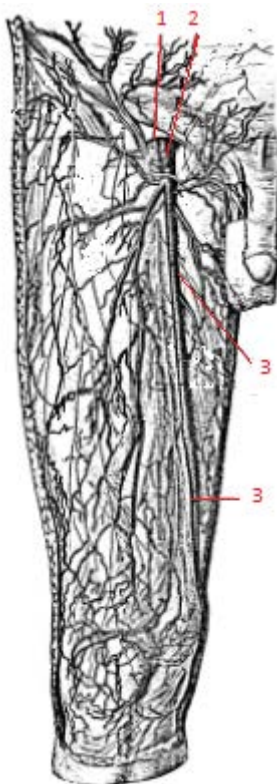
1.1.2 Anatomie der oberflächlichen Beinvenen

Vena saphena magna und Vena saphena parva, die zwei großen Venenstämme, in die eine Vielzahl der kleinen Hautvenen fließen, gehen aus dem Rete Venosum dorsalis pedis hervor.

V. saphena magna, auch als große Rosenvene bezeichnet, ist eine Hautvene, die zum oberflächlichen Venensystem gehört. Wie in Abb. 1 zu erkennen, beginnt sie am Malleolus medialis und verläuft auf der medialen Seite des Unterschenkels begleitet vom N. saphenus bis zum Knie und zieht weiter medial auf den Oberschenkel proximal. Die V. saphena magna mündet in der

Leistenregion durch den Hiatus saphenus der Fascia lata in die tiefer gelegene V. femoralis. Die V. femoralis endet am Unterrand des Ligamentum inguinale und wird zu V. iliaca externa [LIP-00].

V. saphena parva, auch als kleine Rosenvene bezeichnet, verläuft im Bereich des Malleolus lateralis des Unterschenkels, zieht von dort dorsal zur Kniekehle und mündet im weiteren Verlauf in die V. poplitea. Häufig zu sehen ist eine auf der Dorsalseite des Oberschenkels verlaufende V. saphena accessoria, die dann entweder in die V. saphena magna oder in die V. profunda femoralis mündet [LIP-00].



- 1 A. femoralis
- 2 V. femoralis
- 3 V. saphena magna

Abbildung 1: Hautvenen und Hautnerven der rechten Leistenregion und der Vorderseite des rechten Oberschenkels
[Modifiziert LIP-00]

Einen besonderen Stellenwert haben die Verbindungsvenen (siehe Abb. 2), die sog. Vv. perforantes, die in drei Hauptgruppen unterteilt werden:

- Auf Höhe des Adduktorenkanals: Dodd-Venen
- Unterhalb des Kniegelenks: Body-Venen
- Im distalen Unterschenkel: Cockett-Venen [LIP-00]

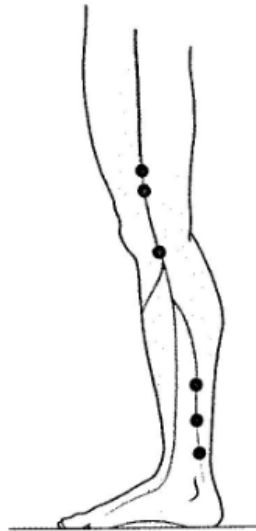


Abbildung 2: Drei wesentliche V.v Perforantes des Beines
[LIP-00]

1.1.3 Bluttransport aus der Peripherie Richtung Herz

Der Druck in den Venen beträgt ca. 20 cm Wassersäule, was etwa 2 kPa=15 mmHg beziehungsweise etwa 1/8 des Blutdruckes in der Aorta entspricht. Es ist ein Druck von ca. 100–120 cm Wassersäule notwendig, um im Stehen den Transport des Blutes von der Peripherie zum Herzen zu ermöglichen. Hierzu nutzt der Körper verschiedene Pumpenmechanismen [LIP-00]. Dazu gehören:

- Venenklappen: Abb. 3 ist zu entnehmen, dass die Venenklappen Intimaduplikaturen sind, die in den Venen der Extremitäten, der oberen Rumpfwand und in den meisten Bauchvenen als Taschenklappen (Valvulae venarum) vorhanden sind, mit Ausnahme der V. testicularis und im Kopf-Hals-Bereich oberhalb des Endabschnitts der V. jugularis, wo die Taschenklappen fehlen [BEN-08]. In Abb. 4 wird deutlich, dass die Taschenklappen so gebaut sind, dass sie bei Strömung des Blutes zum Herzen aufgehen und sich an der Gefäßwand anlegen; bei Stillstand legen sich die Klappensegel dann aneinander.

Somit verhindern die Taschenklappen die Umkehrung des Blutflusses in Richtung Kapillarbereich. Bei angeborener Bindegewebsschwäche der Venenwand oder bei langem Stehen ohne Bewegung lässt dieser Mechanismus nach; die Venenlumen werden größer, die Klappensegel kommen nicht mehr in Kontakt miteinander und können somit die Umkehrbewegung des Blutes nicht mehr verhindern. Im Extremfall sackt das Blut in die Venen und kann zu einem Stillstand des Blutflusses führen, was einerseits eine Ernährungsstörung des Gewebes zur Folge hat, weil aufgrund des Stillstandes des Blutes auch das arterielle Blut nicht mehr einfließen kann, und andererseits entsteht ein Ulcus Cruris, das dann aufgrund dieser Problematik schwer heilen kann. Aufgrund der gestörten Blutzirkulation, vor allem des Blutabflusses, kann es zu einer Venenentzündung und im späteren Verlauf zu einer Lungenembolie kommen [LIP-00].



Abbildung 3: Klappen der V. femoralis. Die nach oben gerichteten Pfeile zeigen den Blutstrom nach proximal an, die nach unten gerichteten Pfeile den Rückstrom des Blutes mit Füllung der Klappensinus mit dem Klappenverschluss

[BEN-08[]

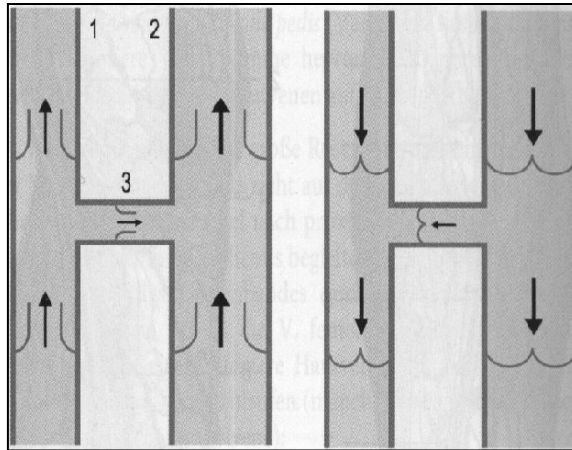


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Venenklappe
[LIP-00]

- Muskelpumpe: Abb. 5 ist zu entnehmen, dass bei suffizienten Venenklappen mit jeder Muskelkontraktion der Druck im faszialen und subfaszialen Kompartiment ansteigt; dies wird als der sogenannte periphere Systolendruck bezeichnet. Dies bewirkt im Bereich der Muskelvenen eine komplette Kompression der Muskelvenen sowie den Verschluss der Perforanzvenen. Der somit zustande gekommene Druck durch die Muskelkontraktion wird nun durch die Venenklappen in einen zentripetalen Fluss übertragen. Während der peripheren Diastole, d. h. in der Phase, in der die Muskeln entspannt sind, werden die subfaszialen Venen über transfasziale Flüsse von superfaszialen Venen gefüllt [HOC-07].

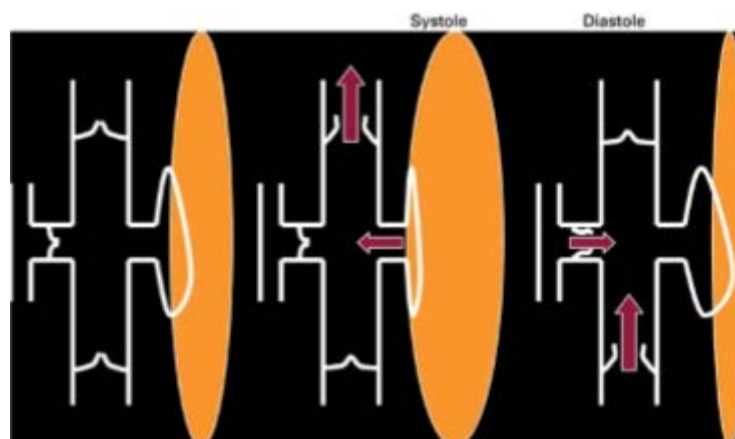


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Muskelpumpe
[HOC-07]

- Gelenkbewegung: Die größeren Venen verlaufen an der Beugeseite der Gelenke und werden beim Strecken gedehnt. Durch die Dehnung verringern sich die Durchmesser der Gefäße. Da die strömungswirksamen Querschnittflächen vom Quadrat des Durchmessers abhängen, führt eine Dehnung beziehungsweise eine Verringerung des Durchmessers von 10 % zu einer nahezu 20-prozentigen Lumenreduktion. So wird ersichtlich, dass eine geringe Dehnung zu einer erheblichen Steigerung der Pumpenfunktion führt. Demzufolge arbeitet der Körper sehr energiesparend. Der venöse Rückstrom benötigt keine Energie, da dieser durch Bewegung und Sport gewährleistet wird [LIP-00].
- Arterienpuls: In der untenstehenden Abb. 6 ist zu erkennen, dass die Venen und Arterien eng zusammenlaufen. Diese Venen werden als Begleitvenen bezeichnet, bei denen der Arterienpuls eine rhythmische Kompression der Vene bewirkt und letztendlich den venösen Rückstrom unterstützt [LIP-00].

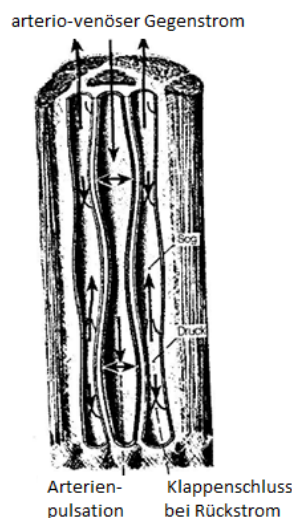


Abbildung 6: Einfluss der Arterienpulsation auf den Blutfluss in arteriovenösen Gefäßbündeln
[BEN-08]

- Herz: Das Herz fungiert als Druck- und Saugpumpe, indem es in der Systole die Ventilebene herzsitzenwärts verlagert und das Blut aus den Venen in die Vorhöfe gesaugt wird [LIP-00].
- Atmen: Bei der Zwerchfellatmung sinkt der Druck beim Ausatmen im Bauchraum und steigt beim Einatmen. Umgekehrte Verhältnisse herrschen im Brustkorb. Hier steigt der Druck im Bauchraum beim Einatmen und sinkt im Brustkorb, wobei das Blut aus dem Bauchraum in den Brustraum gesaugt wird [LIP-00].

1.1.4 Das Niederdrucksystem

Die Venen (das Niederdrucksystem) gelten als Blutreservoir, da sie ca. 85 % des Blutvolumens enthalten. Ihre Aufgabe besteht darin, ein ausreichendes Blutangebot für das Herz beziehungsweise einen hinreichenden Füllungsdruck in den Herzvorhöfen zur Verfügung zu stellen. Die kurzfristige, schnelle Regulation des Füllungsdrucks geschieht über eine Verstellung des Venentonus und die langfristige Regulation über die Einstellung des Blutvolumens, die wiederum mit der Regulation des gesamten Körperhaushalts verbunden ist. Die Compliance $\Delta V/\Delta P$ des Niederdrucksystems ist um das Hundertfache höher als die des Hochdrucksystems. Bei plötzlicher Blutvolumenänderung verändert sich der zentrale Venendruck pro 100 ml Blut um etwa 1 mmHg [GOL-06].

Im Stehen entsteht der effektive Gefäßdruck aus dem hydrodynamischen Druck, der durch die Herzpumpe erzeugt wird, sowie durch den hydrostatischen Druck, der durch die Schwerkraft bedingt ist. Der hydrostatische Indifferenzpunkt, der Punkt, an dem der Druck im Stehen und Liegen unverändert bleibt, liegt etwa 5–10 cm unterhalb des Zwerchfells. Oberhalb dieses Indifferenzpunktes, wo der hydrostatische Druck dem hydrodynamischen Druck entgegenwirkt, ist der effektive Gefäßdruck niedriger als der hydrodynamische Druck. Unterhalb des Indifferenzpunktes addieren sich die beiden Drücke, wodurch der effektive Gefäßdruck sowohl im arteriellen als auch im venösen System höher liegt als der hydrodynamische Druck. In den Fußgefäßen liegt, je nach Körpergröße, der effektive Druck im Stehen durch den hydrostatischen Druck der Blutsäule bei circa 85 mmHg, für den in die Höhe gestreckten Arm liegt der Druck in der Arterie bei 50 mmHg. Aufgrund des negativen hydrostatischen Druckes muss der Druck in der Vene theoretisch ca. -45 mmHg betragen, da aber der negative Druck ein Kollabieren der Wand nach sich zieht und somit der Widerstand größer wird, ist der effektive Druck weniger negativ (ca. -30 mmHg) [GEK-10].

1.2 Pathophysiologie der primären Varikose

Per Definition handelt es sich bei Varizen um dilatierte, geschlängelte Venen mit Phlebosklerose. Von Phlebektasien wird gesprochen, wenn eine Vene diffus erweitert ist. Die Ätiologie der Varikose ist vielseitig, doch ausschlaggebend ist ein permanent erhöhter intraluminaler Druck.

Obwohl die eigentliche Ursache der primären Varikose noch unklar ist, stehen eine Dilatation der Gefäßwand oder eine Degeneration der Venenklappen im Vordergrund, die entweder zu

venösem Reflux oder zu einer Stenose oder zu einer Kombination aus beidem führen. Die dadurch zustande gekommene funktionelle Störung ruft eine venöse Hypertonie hervor. Auf dem Boden venöser Hypertonie entstehen nun morphologische Veränderungen an den Hautkapillaren mit Elongation und gleichzeitig eine Abnahme der Kapillardichte. Mikrothrombotische Verschlüsse mit der daraus resultierenden Ernährungsstörung des Gewebes sind die Folgen. Diese strukturellen und funktionellen Veränderungen führen nun zu einer vermehrten Expression der Adhäsionsmoleküle des Endothels und deren Interaktion mit Leukozyten. Diese Interaktion ist ausschlaggebend für die Leukozytenaktivierung, die für die chronischen Entzündungsprozesse im Endothel verantwortlich sind [BÖH-07].

Primär kommen Varizen in den unteren Extremitäten vor und sekundär bei anderen Grundkrankheiten, zum Beispiel Ösophagusvarizen bei portaler Hypertonie [THO-05].

Insbesondere sind die Venen der unteren Extremitäten davon betroffen, da der hydrostatische Druck dort am höchsten ist. Die Venen verlaufen in verschiedenen Gewebeschichten und werden wie folgt differenziert:

- a) Epifasziale Venen (oberflächlich)
- b) Intrafasziale Venen (perforance)
- c) Intramuskuläre Venen (tief)

Physiologisch fließt das Blut von oberflächlich verlaufenden Venen in die tief gelegenen Venen, doch wenn die Venen unter chronischer Druckbelastung stehen, führt dies zu Klappensuffizienz, sodass das Blut in die umgekehrte Richtung fließt.

Ätiologisch wird die Varikosis wie folgt eingeteilt:

- a) Primäre Varikosis; betrifft 95 % der Fälle, die durch erhöhten hydrostatischen Druck und Bindegewebsschwäche (Venenwandschwäche) entstehen.
- b) Sekundäre Varikosis; betrifft 5 % der Fälle, die aufgrund anderer Venenerkrankungen wie tiefe Beinvenenthrombose oder Tumorerkrankungen zustande kommen.

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung der Varikosis zählen:

- langes Stehen oder Sitzen in Berufen wie VerkäuferIn oder KraftfahrerIn,
- genetische Faktoren wie Gewebswandschwäche der Vene (in circa 40 % der Fälle ist eine Familienanamnese zu erheben),

- Rauchen,
- mehrfache Schwangerschaften (zum einen durch die relaxierende Wirkung des erhöhten Östrogenspiegels auf die glatte Muskulatur, zum anderen durch den erhöhten Druck des Uterus auf die Beckenvenen beziehungsweise Iliacalvenen),
- Adipositas, da durch das eingelagerte Fettgewebe die mechanische Stabilität durch die Skelettpumpe fehlt,
- sowie Venenthrombose (durch den gesteigerten Druck um den Thrombus herum).

Sonne, Wärme und das Verschränken der Beine spielen hinsichtlich der Entstehung der Varikosis indes keine Rolle [BÖC- 08].

1.3 Histologie

Bei Venen handelt es sich um Kapazitätsgefäße; d. h., sie speichern und transportieren große Blutmengen. Ferner gehören sie zum Niederdrucksystem. Der Druck in den herznahen Venen beträgt ca. 2–4 mmHg. Sie weisen einen durchschnittlichen Durchmesser von 2–9 mm auf [WEL-06].

In Bezug auf den unterschiedlichen Aufbau der Gefäßwand von Arterien und Venen (siehe Abb. 7) sind in der Venenwand folgende Charakteristika zu sehen:

- dünne Gefäßwand
- undeutliche Schichtbildung
- fehlende Membrana elastica interna und externa
- schwach entwickelte Media mit wenig Muskelanteil
- breite Adventitia

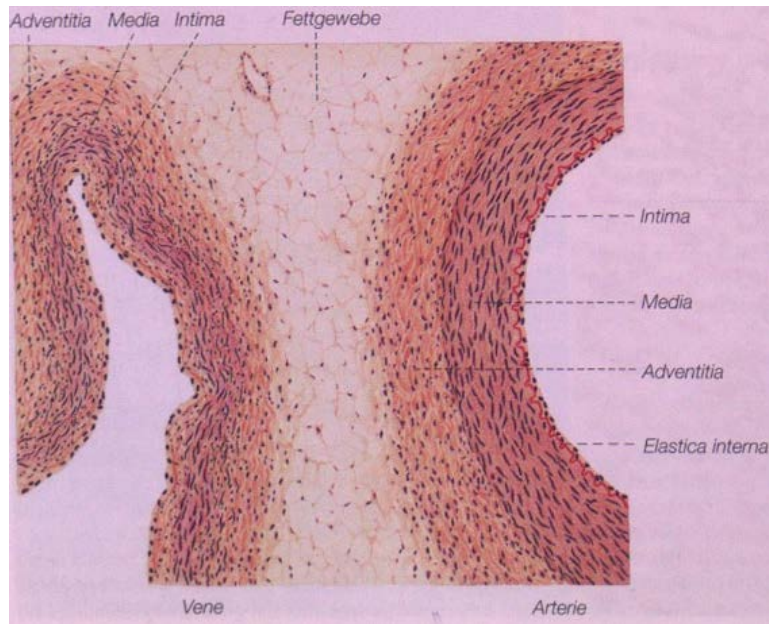


Abbildung 7: Arterien- vs. Venenwand

[WEL-06]

Generell besteht die Venenwand aus drei Schichten: Intima, Media und Adventitia. Die Intima besteht aus Endothel und einem subendothelialen Raum. In den mittelgroßen und großen Venen sind Lamina elastica interna zu sehen. Die Media besitzt je nach Venengröße mehrere oder wenige zirkuläre Muskelschichten, gewelltes Kollagen und elastische Fasern. Die Adventitia besteht aus lockerem Bindegewebe und enthält Vasa vasorum, Nervenfasern und Lymphgefäße [HOC-07].

Varikös veränderte Venen zeigen aufgrund des erhöhten Venendrucks eine Arterialisierung beziehungsweise Wandumbau. Wie in Abb. 8 dargestellt, ist hierbei die Intima polsterförmig fibrosiert und in der Media zeigt sich eine diffuse Bindegewebsvermehrung [THO-05].

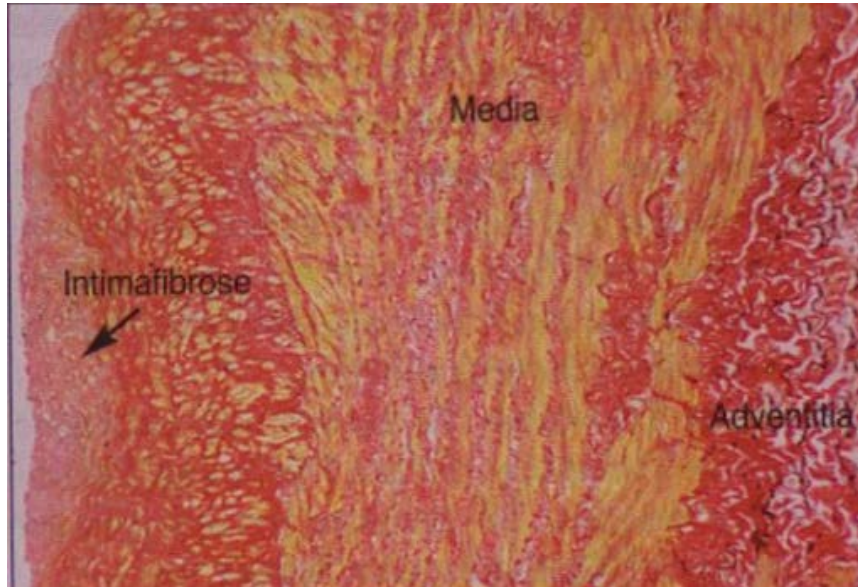


Abbildung 8: Intima und Mediafibrose, VG-Färbung

[THO-05]

In immunhistologischen Untersuchungen haben D. Kirsh et al. [KIR-00] gezeigt, dass die Wand bei varikös veränderten Venen eine inhomogene Struktur aufweist. Im Vergleich zu gesunden Venen, bei denen Kollagen IV sehr schmal im subendothelialen Raum und zirkulär in der Media der Gefäßwand vorhanden und damit für Zellbindung und Proliferation verantwortlich ist, proliferieren in varikös veränderten Venen Kollagen IV im subendothelialen Raum und zeigen Plaquebildung.

Fibronectin, das für Zellmigration und Proliferation zuständig ist, verhält sich in gesunden Venen wie Kollagen IV. Es kommt zusätzlich in der Adventitia spärlich vor und weist bei varikös veränderten Venen das gleiche Muster auf [KIR-00].

Laminin, das wie Fibronectin die gleiche Funktion besitzt und bei gesunden Venen gleichmäßig in Intima und Media und geringfügig in der Adventitia vorhanden ist, zeigt bei varikös veränderten Venen eine irreguläre Vermehrung und Plaquebildung in der Media [KIR-00].

Tenacin, das wie Fibronectin und Laminin noch zusätzlich eine antiadhäsive Funktion übernimmt, weist sowohl in gesunden Venen als auch in varikös veränderten Venen die gleichen Verteilungsmuster wie Laminin auf [KIR-00].

Elastische Fasern, die für Dehnung und Elastizität verantwortlich sind und in gesunden Venen als lamina elastica interna und in der Media diskontinuierlich zu sehen sind, weisen bei varikös veränderten Venen mit zunehmender Wandverdickung Fragmentierung und Vermehrung in der Intima auf und bei dilatierten Venen eine Abnahme der elastischen Fasern [KIR-00].

Für die Expression und zunehmende Synthese der extrazellulären Matrixproteine sind die Endothelzellen und glatten Muskelzellen (SMC) verantwortlich [KIR-00].

In der immunhistologischen Färbung von D. Kirsh et al. wurde eine Zunahme des Kollagengehalts in varikös veränderten Venen festgestellt [KIR-00].

Psala et al. konnten belegen, dass die Venenwand in varikös veränderten Venen im Vergleich zu gesunden Venen strukturelle Unterschiede aufweisen. Aufgrund der elastischen Steifheit ist die Brechkraft in varikös veränderten Venen reduziert. Ein signifikant höherer Kollagengehalt in der gesamten Venenwand sowie mehr viskoelastische Eigenschaften in der Gefäßwand im Bereich der Venenklappen waren festzustellen [PSA-89].

Allgemein kann bei varikös veränderten Venen folgendes festgestellt werden:

- Endothelverdickung
- Verlust der zirkulierenden Kollagenfaser
- Inhomogene Morphologie
- Fragmentierung der elastischen Fasern

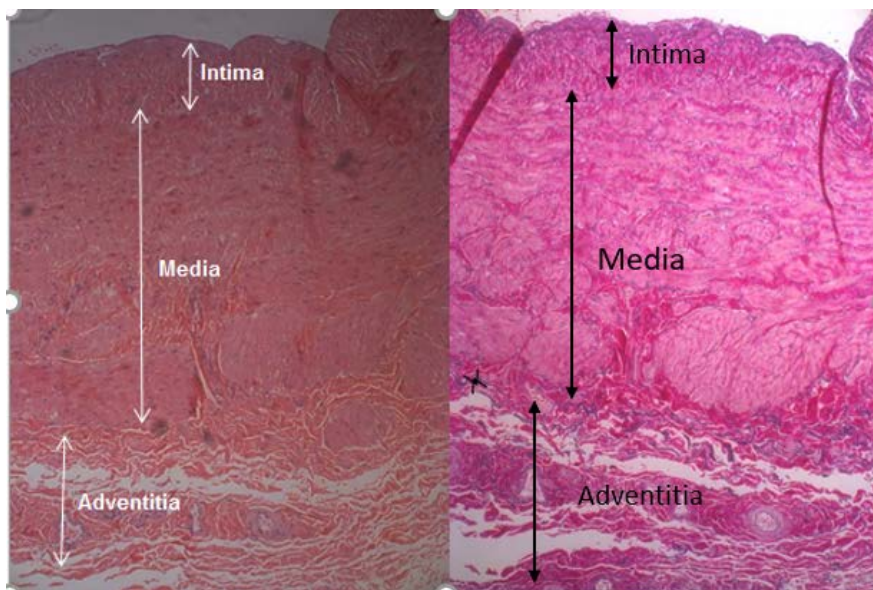


Abbildung 9: Varikös veränderte Vene, Vergrößerung: 10x, Färbungen: rechts EvG, links HE

Wie aus Abb. 9 entnommen werden kann, sind bei varikös veränderten Venen eine Intimaverdickung, eine Bindegewebsvermehrung der Media sowie eine Auflockerung der Adventitia zu verifizieren.

1.4 Klinische und technische Untersuchungsverfahren in der Diagnostik

Bevor technische Hilfen zum Einsatz kamen, konnte die Klappeninsuffizienz anhand verschiedener Tests klinisch überprüft werden. Dazu gehören die folgenden:

- Trendelenburg-Test. Dieser wird durchgeführt, indem am liegenden Patienten durch Hochlagerung des Beins die Venen entleert werden und die Mündungsstelle der V. saphena magna am saphenofemorale Übergang via Blutdruckmanschette komprimiert wird. Dann soll der Patient aufstehen und die Blutsperre der V. saphena magna wird gelöst. Nun wird die Blutfüllungsrichtung in die oberflächlichen Venen betrachtet. Physiologisch ist eine Blutfüllung von unten nach oben sichtbar. Eine schnelle, direkte, horizontale Füllung spricht für eine Klappeninsuffizienz oder V. v Perforantes [BÜH-08].
- MAHORN-VERSUCH. Durch das Anlegen zweier Stauschläuche wird die Höhe der Insuffizienz lokalisiert. Bei diesem Versuch wird ein Stauschlauch am Unterschenkel und der andere stufenweise am oberen, mittleren und unteren Drittel des Oberschenkels angebracht. Der Patient soll sich dann bewegen, und je nach Lokalisation der insuffizienten Perforanten füllen sich die oberflächlichen Venen zwischen den Schläuchen [BÜH-08].
- Perthes-Test. Hier wird die Durchgängigkeit der tiefen Beinvenen geprüft, indem am Oberschenkel des stehenden Patienten ein Stauschlauch angebracht wird. Füllen sich die Beine zunehmend, sind die tiefen Venen nicht durchgängig [BÜH-08].

Die technischen Untersuchungsverfahren sind nachfolgend aufgeführt:

- Farbkodierte Duplexsonographie. Gilt als Basisverfahren, um einen pathologischen Reflux und einen exakten proximalen und distalen Insuffizienzpunkt zu diagnostizieren [KLU-04].
- Lichtreflexionsrheologie (LRR). Diese eignet sich besonders für die Verlaufsbeobachtung der chronisch insuffizienten Venen. Eine genaue Differenzierung des Insuffizienzpunktes ist indes nicht möglich [KLU-04].
- Phlebodynamometrie. Gilt im Vergleich zu den hämodynamischen Verfahren als objektiveres Verfahren von hoher Aussagekraft. Bei dieser Methode, auch als blutige Messung bekannt, werden der periphere Venendruck und dessen Änderung bei Lagerungsproben gemessen [KLU-04].

- Venenverschlussplethysmographie. Hiermit wird mit Hilfe von Dehnungsmessstreifen eine Volumenänderung im Extremitätenbereich gemessen. Durch das Anbringen einer Stauungsmanschette proximal am Oberschenkel können druckabhängige venöse Kapazitäten des venösen Ausstroms und der aktiven Volumenabschöpfung gemessen werden [KLU-04].

Zu den bildgebenden Verfahren gehört noch die Phlebographie, die bei einer besonderen Fragestellung eine Option darstellt. Bei diesem invasiven Verfahren werden alle Bein- und Beckenvenen präzise dargestellt [KLU-04].

1.5 Stadieneinteilung nach HACH

Anhand der HACH-Klassifikation kann die Insuffizienz der Stammvenen in IV-Stadien eingeteilt werden. Bei HACH I liegt der insuffiziente Punkt im Leistenbereich etwa handbreit sublingual, bei HACH II oberhalb des Knies, bei HACH III unterhalb der Knieregion und bei HACH IV liegt eine komplette Insuffizienz der Vene von der Crosse bis zur Knöchelregion vor, wobei HACH IV relativ selten zu beobachten ist [HAC-91].

1.6 CEAP-Klassifikation der chronischen venösen Insuffizienz

Um eine präzise Diagnostik und Klassifizierung der chronisch venösen Erkrankung zu ermöglichen, wurde die CEAP-Klassifikation (Abk. für Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology) 1994 von einem internationalen Ad-hoc-Komitee unter der Leitung von Andrew Nicolaides gemeinsam mit Vertretern aus Australien, Europa und den Vereinigten Staaten entwickelt [EKL-05].

Mit Hilfe der CEAP-Klassifikation lässt sich die Erkrankung der epi- und subfaszialen Venen in ihrer Klinik, Ätiologie, Anatomie und Pathophysiologie definieren, wie aus Abb. 10 hervorgeht.

klinische Klassifizierung		
C ₀	keine sichtbaren oder tastbaren Zeichen venöser Erkrankung	
C ₁	Teleangiektasien oder retikuläre Venen	
C ₂	Varizen	
C ₃	Ödem	
C _{4a}	Pigment oder Ekzem	
C _{4b}	Lipodermatosklerose oder Atrophie blanche	
C ₅	geheiltes venöses Ulkus	
C ₆	aktives venöses Ulkus	
S	Symptomatisch inkl. Ziehen, Schmerzen, Engegefühl, Hautirritation, Schweregefühl und Muskelkrämpfen sowie anderen Beschwerden, die auf eine venöse Störung zurückzuführen sind.	
A	asymptomatisch	
etiologische Klassifizierung		
Ec	kongenital	
Ep	primär	
Es	sekundär (postthrombotisch)	
En	no venous cause identified, d. h. keine venöse Ursache feststellbar.	
anatomische Klassifizierung		
As	superfizielle, oberflächliche Venen	
Ap	Perforantes	
Ad	deep veins, tiefe Venen	
An	no venous location identified, keine venöse Lokalisation	
pathophysiologische Klassifizierung		
Basis-CEAP	Pr	Reflux
	Po	Obstruktion
	Pr,o	Reflux und Obstruktion
	Pn	no venous pathophysiology identifiable, keine venöse Pathophysiologie feststellbar

Abbildung 10: CEAP-Klassifizierung

[KLE-05]

Bei der CEAP-Klassifizierung handelt es sich um eine dynamische Klassifizierung. Die Patienten werden bei der ersten Vorstellung eingestuft, wenngleich im weiteren Verlauf dahingehend Änderungen vorgenommen werden können, da eine präzise Klassifizierung erst nach der Operation und histopathologischen Beurteilung möglich ist. Die CEAP-Klassifizierung wurde vom AVF (American Venous Forum) 2004 [KLE-05] verfeinert, wobei insbesondere die C4-Klasse nochmals folgendermaßen unterteilt wurde.

- C 4a: Pigmentierung oder Ekzem
- C 4b: Lipodermatosklerose oder Atrophieblanche

2 Behandlungsmöglichkeiten der Varikose

Zur Behandlung der varikös veränderten Venen existieren verschiedene Therapieoptionen. Je nach Krankheitsstadium und Befinden des Patienten kommen konservative, operative und minimalinvasive Therapieverfahren in Frage.

2.1 Die konservative Behandlung

Das Spektrum konservativer Therapieoptionen beinhaltet medizinische Kompressionsstrümpfe, Verbände und manuelle Lymphdrainage sowie Hydro- und Balneotherapie [SCH 06]. Bei der Hydrotherapie handelt es sich um eine äußerliche Anwendung von Wasser in Dampf oder flüssiger Form verschiedener Temperaturen und bei der Balneotherapie um medizinische Heilbäder. Eine medikamentöse Therapie auf pflanzlicher Basis, etwa mit Steroidglykosiden, Cumarinen und Flavonoiden, kann als adjuvante Therapie in Betracht gezogen werden [REI-06]. Eine bedeutsame Therapieoption zur Behandlung chronischer Veneninsuffizienz ist der Einsatz von Ödemprotektiva, wie Hydroxyethylrutosiden (HR), die zur Behandlung chronischer Veneninsuffizienz im Stadium HACH I-II gute Ergebnisse erzielt haben. Rosskastanien-samenextrakt (RKSE) hat sowohl endothel-regenerative als auch endothel-protective Effekte bewiesen, d. h. Ödeme können zurückgebildet werden und die Neubildung von Ödemen lässt sich verhindern [MAR-08].

Die biomechanische Stimulationstherapie (BMS) gehört zu den neuesten konservativen Therapieverfahren. Bei diesem Verfahren werden definierte longitudinale Schwingungen in einem Frequenzbereich von 18–36 Hz auf Fuß und Unterschenkel verwendet. Während beim Einsatz von Frequenzen im unteren Bereich nur eine Erwärmung der Muskulatur erreicht werden kann, werden bei der Anwendung von Frequenzen im oberen Bereich eine Dehnung der Muskulatur und Gelenkstrukturen sowie eine analgetische Wirkung erzielt. Zu den Kontraindikationen bei diesem Verfahren zählen eine abgelauene Beinvenenthrombose in den letzten zwölf Monaten, Metallimplantate inklusive Schrittmacher, Tumorleiden, neurologische Erkrankungen, Herz-Lungen-Erkrankungen sowie eine Stenosierung der zerebralen Gefäße [STR-04].

2.2 Die operative Therapie

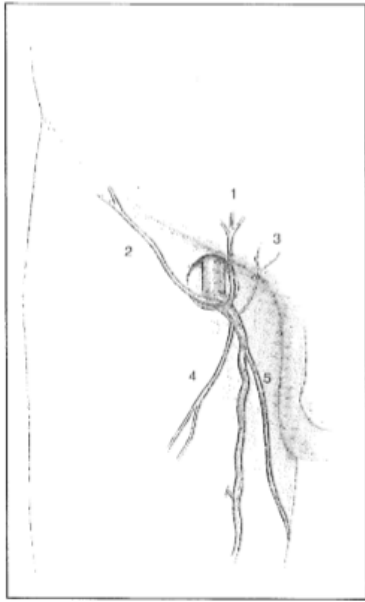
Das Krankheitsbild der Varikosis wurde erstmals im Jahre 1981 von Fritz Trendelenburg als ‚Privatkreislauf‘ beschrieben. Die Operationstechniken, die nach dieser Theorie des Privatkreislaufs durchgeführt wurden, beinhalteten nur die Saphenaresektion am Oberschenkel. Bei einer hohen Rezidivrate nach dieser Methode wurde festgestellt, dass das Venensystem nicht wie ein Netzwerk aufgebaut ist – wovon Trendelenburg ausgegangen war –, sondern eher wie das arterielle System mit großer Kompensation bei Gefäßverschluss Kollaterale bildet. Aus diesem Grund wurde die Varizenchirurgie um die Saphena-Resektion erweitert [HAC-07].

Ziel der chirurgischen Therapie ist es, die gestörte Hämodynamik zu normalisieren, um Sekundärschäden und Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Ulcus Cruris zu vermeiden. Natürlich ist dabei auch eine optische Verbesserung wünschenswert [BÖH-07].

2.2.1 Stripping-Verfahren

Die klassische Varizenoperation orientiert sich an der Theorie der Pathophysiologie der Varizen. Dies beinhaltet Crossektomie sowie die Entfernung erkrankter Venen zur Unterbrechung des Rezirkulationskreislaufs sowie erkrankter Seitenäste [NOP-06]. Es existieren verschiedene Techniken zur Entfernung erkrankter Venen, zum Beispiel auffädelndes und invaginierendes Stripping, Kryoexhairese, extraluminales Stripping und Phlebektomie [KLU-04].

Bezüglich der operativen Therapie haben sich die Babcock-Operation und die partielle Saphenaresektion unter Einschluss der direkten Crossektomie durchgesetzt [SCH-06]. Zu erwähnen ist dahingehend indes, dass Babcock keine Crossektomie durchgeführt hat [BAB-1907]. Hierbei handelt es sich um die Abtragung der V. saphena magna im Einmündungsbereich in die V. femoralis und die Resektion aller Seitenäste in diesem Bereich. Dabei wird ein Schnitt in der Leistenregion durchgeführt, sodass der Venenstern und die V. femoralis dargestellt werden. Bei dem Strippingmanöver wird die V. saphena magna präfemoral abgesetzt und am distalen Insuffizienzpunkt durch eine Inzision aufgesucht, mit der NABATOFF-Sonde kanüliert und danach von proximal nach distal entfernt [SCH-06]. Das klassische Babcockstripping wurde durch die Invaginationstechnik verbessert, bei der kein Kopf an der Sonde verwendet wird. Die Vene stülpt sich ein, während sie von proximal nach distal in Invaginationstechnik herausgezogen wird. Die Invaginationstechnik hat im Vergleich zum klassischen Babcockstripping kosmetische Vorteile, da hierbei die Hautvenen verschont werden [HAC-00, SCH-06]. Abb. 11 zeigt die V. saphena magna im Crossbereich mit ihren Seitenäste.



1. V. epigastrica superficialis
2. V. circumflexa ilium superficialis
3. V. pudenda externa
4. V. saphena accessoria lateralis
5. V. accessoria medialis

Abbildung 11: V. saphena magna Crosse und Seitenäste
[SCH-06]

Das gleiche Verfahren kann auch für die Therapie der V. saphena parva angewandt werden. Hier wird der distale Insuffizienzpunkt aufgesucht und sondiert. Da die Mündungsstelle der V. saphena parva in die V. poplitea bei jedem Menschen unterschiedlich liegt, muss die Stelle präoperativ duplexsonographisch meist oberhalb des Kniegelenkspaltes aufgesucht und markiert werden. Durch einen Längsschnitt der Faszie wird der Mündungsbereich frei präpariert und präpopliteal durchtrennt; der Saphenastumpf wird ligiert und durch Strippingmanöver von proximal nach distal entfernt [SCH-06].

2.2.2 Kryostripping

Beim Kryostripping handelt es sich um eine Kryosonde, die in der Crossenregion platziert und von dort aus nach peripher bis zum distalen Insuffizienzpunkt vorgeschoben wird. Durch Gasentspannung von NO₂ entstehen an der Spitze der Sonde Temperaturen von bis zu -85° C. Somit wird die Venenwand angefroren. Nach dem Anfröhen wird die Vene dann retrograd herausgezogen und vom venösen Kreislauf ausgeschaltet. Bei einem stark ausgeprägten Befund, einer großen Gefahr der Nervenläsion am Unterschenkel und für die Therapie der insuffizienten V. saphena parva erweist sich das Verfahren als ungeeignet [SCH-06].

2.2.3 CHIVA-Verfahren

Das Akronym CHIVA steht für ‚Cure Conservatrice Hémodynamique de l’Insuffisance Veineuse en Ambulatoire‘ und bedeutet aus dem Französischen übersetzt, Blutflusskorrigierende venenerhaltende Behandlung der insuffiziente Venen am ambulanten Patienten‘ [FRA-88, FRA-92]. Das Verfahren fand in Deutschland bisher keine große Anwendung, wurde von Franceschi [FRA-88, FRA-92] publiziert und in Frankreich und Italien angewendet. Nach der CHIVA-Technik werden die Venen je nach anatomischer Lage in R1–R4 eingeteilt. R1 beinhaltet dabei tiefe Venen, die in der Muskelfaszie verlaufen, R2 intrafaszikuläre Venen, wie zum Beispiel V. saphena magna, V. saphena parva und V. femoropoplitea, R3 epifasziale und subkutane Venen und R4 die Venen, die R2 untereinander oder mit sich selbst verbinden. Im gesunden Venensystem und unter physiologischen Bedingungen fließt das Blut vom hohen R-Status in den niedrigeren R-Status (zum Beispiel von R4 nach R3). Eine Rezirkulation nach Franceschi wäre nur dann möglich, wenn das Blut aus einem kleinen R-Status in den größeren R-Status überginge. Bei einer Therapie nach CHIVA existieren vier Shunttypen [HOF-06]:

- Shunttyp I (R1–R2–R1)
- Shunttyp II (R2–R3–R2)
- Shunttyp III [R1–R2–R3–(R2)–R1]
- Shunttyp IV [beinhaltet alle Refluxphänomene, die nicht in Shunttyp I–III eingeordnet werden können]

Eine ausführliche präoperative Duplexuntersuchung und genaue Einteilung des Rezirkulationskreislaufs nach CHIVA bilden die Voraussetzung für die Operation, die in Infiltrationsanästhesie durchgeführt werden kann. Bei diesem Verfahren wird die insuffiziente Vene nicht aus dem Kreislauf ausgeschaltet, sondern es wird versucht, durch Ligaturen unmittelbar im saphenofemorale Übergang die hämodynamische Situation wie unter physiologischen Bedingungen wiederherzustellen. Die größte Komplikation bei diesem Verfahren im Vergleich zu den anderen oben genannten chirurgischen Verfahren ist die Phlebitis der Seitenäste [HOF 06]. Maeso et al. haben in einer retrospektiven Studie mit einem Follow-up nach drei Jahren festgestellt, dass die Rezidivrate und die Nervenläsion nach CHIVA deutlich geringer sind als beim Striping-Verfahren [MAE-01].

2.3 Die minimalinvasive Therapie

In den letzten Jahren hat die minimalinvasive Therapie der varikös veränderten Venen an Bedeutung gewonnen, da diese Therapieoptionen das Operationstrauma, etwa in Form von Infektionen, Blutungen oder Nervenläsionen, minimieren und eine rasche Rückkehr des Patienten in den Alltag ermöglichen.

2.3.1 Die Sklerosierungstherapie

Die Sklerosierungstherapie kann mittels eines flüssigen oder aufgeschäumten Verödungsmittels durchgeführt werden. Die Schaumsklerotherapie gehört zu den klinisch effizienten und kosteneffektiven Verfahren in der Therapie der varikös veränderten Venen [BRE-06]. Das Einsatzgebiet der Schaumsklerosierung beschränkt sich auf die Behandlung der Seitenastvarikose, der retikulären Varikose sowie der Besenreiservarikose [WIL-05].

Die Schaumsklerotherapie wird aufgrund der Aggressivität des Schaums gegenüber der Flüssigsklerotherapie kontrovers diskutiert. Breu et al. haben aber gezeigt, dass die Schaumsklerotherapie wirksamer ist als die Verwendung flüssiger Sklerosierungsmittel [BRE-07].

Sigg konnte im Jahr 1958 belegen, dass bei der Schaumsklerotherapie durch den Air-Block die Kontaktzeit zwischen dem Detergens (Aethylsklerol) und dem Endothel verlängert wird und somit bessere Therapieergebnisse erzielt werden können [JOK-07]. Das Wirkungsprinzip der Schaumsklerosierung beruht auf einer chemisch induzierten Reaktion an der Venenwand mit irreversibler Schädigung des Endothels und weiteren Schichten der Venenwand. Bei der Schaumsklerosierung werden zwei verschiedene Formen unterschieden: zum einen der viskose feinblasige und zum anderen der flüssige grobblasige Schaum, wobei letzterer in seinem Nebenwirkungsprofil dem des flüssigen Aethylsklerols entspricht. Die Schaumsklerotherapie besitzt zwei große Vorteile gegenüber der Flüssigkeitsklerotherapie: Zum einen ist eine geringere Menge an Material pro Sitzung bei gleichzeitig größerem Therapieumfang erforderlich, zum anderen können Paravasate durch die Anwendung der leichtläufigen Glasspritzen verhindert werden [JOK-07]. Die Effektivität der Therapie hängt nicht nur von der Konzentration des Sklerosierungsmittels ab, sondern auch von der Kontaktzeit des Sklerosierungsmittels mit dem Endothel sowie der Beschaffenheit der Gefäßwand [WIL-05].

Die zwei gängigsten Methoden in der Praxis zur Schaumherstellung umfassen die folgenden [WOL-04, WOL0-4a]:

- 1- Tessari-Methode. Hier werden Sklerosierungsmittel und Luft in einem Mischungsverhältnis von 1:3 oder 1:4 gemischt [WOL-04, WOL-04a].
- 2- DSS-Technik (double syringe system). Hier werden über zwei Spritzen, die mit einem Konnektor verbunden sind, Luft und Sklerosierungsmittel durch turbulente Mischung gemischt [WOL-04, WOL-04a].

Zu den Nachteilen der Schaumsklerosierungsverfahren zählen Ekchymosen, Hyperpigmentierung, Thrombophlebitiden sowie anaphylaktische Reaktion und die versehentliche intraarterielle Injektion [HAC-06].

Selten werden außerdem gravierende Nebenwirkungen wie zentralnervöse Symptome oder Sehstörungen beschrieben, die durch das Ausschwemmen von Skleropartikeln in die tiefen Venenabschnitte bedingt sein können [FRU-02].

Laut Hach-Wunderle et al. sprechen ältere Menschen auf die Sklerosierungstherapie besser an als junge Menschen, da mit zunehmendem Alter die fibrinolytische Aktivität der Stammvenen abnimmt [HAC-06].

Gemäß der Leitlinie stellt eine Antikoagulation keine Kontraindikation für die Schaumsklerosierung dar, es muss aber darauf hingewiesen werden, dass der Therapieerfolg ggf. nicht gesichert ist und eventuell mehrere Sitzungen erforderlich sind [MEN-17, MOS-08, CLA-14].

In einer Hybridtherapie mittels endoluminaler Laser- und Schaumsklerosierung der V. saphena magna konnte gezeigt werden, dass die endoluminale Lasertherapie effektiver ist als die Schaumsklerosierung [MAN-07].

2.3.2 Endoluminale thermische Obliteration

Bei den endoluminalen thermischen Verfahren wird im Gegensatz zu den konventionellen Methoden versucht, eine Normalisierung der Hämodynamik der varikös veränderten Venen durch die Okklusion des Lumens zu erreichen, ohne die Venen zu entfernen [PRO-03].

Zu den endoluminalen thermischen Therapieverfahren der varikös veränderten Stammvenen gehören die Radiofrequenzobliteration (RFO) und die endoluminale Lasertherapie (ELT). Die Wärmeapplikation induziert eine Nekrose der Gefäßwandzellen, die zu einer Kollagenverkürzung und infolgedessen zu einer Wandverdickung führt, die letztendlich einen thrombotischen

Verschluss des Gefäßes bedingt. Anschließend resultieren die Reparaturprozesse innerhalb mehrerer Wochen zu einer Obliteration und hämodynamischen Ausschaltung der insuffizienten Stammvenen [SCH-06, LAH-05]. In beiden Therapieverfahren wird durch eine Inzision am distalen Insuffizienzpunkt die Radiofrequenzsonde beziehungsweise der Laserkatheter ultraschallkontrolliert in die Vene platziert und bis kurz vor die Crosse geschoben. Danach wird mit einer definierten Geschwindigkeit durch das Ziehen der Sonde von proximal nach distal Energie appliziert, wodurch Wärme im Zielgewebe erzeugt wird. Zu erwähnen ist dahingehend, dass zum Schutz des umliegenden Gewebes eine Tumescenzlösung perivaskulär vor der Therapie infiltriert wird [SCH-06].

Schon Ende der 1960er Jahre wurden vaskulär bedingte Hautveränderungen durch eine Lichtwellenleiter-gestützte Applikation von Argonlaserlicht behandelt [GRE-06].

Die ersten großen Operationsergebnisse in den USA berichten von einer Erfolgsrate von 93 bis 95 % nach einer endovenösen Lasertherapie der Stammvenen [LAH-06, MIN-06, NAV-03].

Seitdem Bone 1999 zum ersten Mal über die endovenöse Lasertherapie berichtet hatte, nahm die Anwendung der endoluminalen Laserbehandlung aufgrund ihrer Durchführbarkeit als ambulanter Eingriff unter Lokalanästhesie rapide zu [BON-99].

Eine besondere Gruppe, die von einer derartigen endoluminalen Therapieform profitiert, sind die Patienten, die unter Dauerantikoagulation stehen, da diese wegen der Varikosis-Behandlung nicht unterbrochen werden muss; gleichwohl unter der Voraussetzung, dass beim endoluminalen thermischen Verfahren keine Crossektomie durchgeführt wird [LAH-06].

Proebstle et al. haben in ihrer Arbeit zur endoluminalen Lasertherapie drei verschiedene Laserwellenlängen (890, 940 und 980 nm) untersucht und dabei festgestellt, dass nach der Behandlung der insuffizienten Vene durch Lasertherapie die Vene noch mit Blut durchflossen wird. Sie gingen davon aus, dass die Laser-Energie durch Hämoglobin aufgenommen und über eine Dampfblase auf die Gefäßwand übertragen wird. Die durch Hitze geschädigte Gefäßwand schließt sich somit über die Thrombusbildung einige Stunden nach der Behandlung. Ein Unterschied bezüglich der verschiedenen Wellenlängen im Hinblick auf den Therapieerfolg konnte nicht beobachtet werden [PRO-03].

Die endovenöse Thermoablation via RFO nimmt einen besonderen Stellenwert in der Behandlung insuffizienter Stammvenen ein. Diesbezüglich existieren in der Praxis zwei verschiedene Systeme: VNUS-Closure Plus und VNUS-Closure Fast. Insbesondere nimmt die RFO nach Entwicklung von Closure Fast aufgrund der hohen Sicherheit der Behandlung und der verkürzten Operationsdauer an Bedeutung zu [ALM-07].

2.3.2.1 Physikalische Prinzipien endoluminaler Lasertherapie

Laserlicht wird zur Gefäßbehandlung von Teleangiektasien und Besenreisern verwendet. Das Wort ‚Laser‘ ist eine Abkürzung für ‚Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation‘ [GRE-06] und bedeutet ‚Lichtverstärkung durch stimulierte Emission von Strahlung‘.

Wie in Abb. 12 dargestellt, sind die drei Grundelemente eines Lasergerätes die Pumpquelle, das Lasermedium und die Resonator-Spiegel.

Die Pumpquelle stellt die Energiequelle dar, um dem Lasermedium Energie zuzuführen. Die Pumpquelle kann eine Blitzlampe, eine andere Laser- oder Lichtquelle sowie eine chemische, elektrische oder nukleare Energiequelle sein.

Das Lasermedium bestimmt die Eigenschaften des Lasers und kann als Gas-, Flüssigkeits- oder Festkörper ausgestaltet sein.

Resonator-Spiegel sorgen für die Rückkopplung des induzierten Lichts in das Lasermedium und fördern dadurch die induzierte Emission der Strahlung. Im einfachsten Lasermodell gibt es nur zwei Spiegel, wobei ein Spiegel über 100 % Reflexionsvermögen und der Auskoppelspiegel über eine Reflexion kleiner als 90 % verfügt [GRE-06].

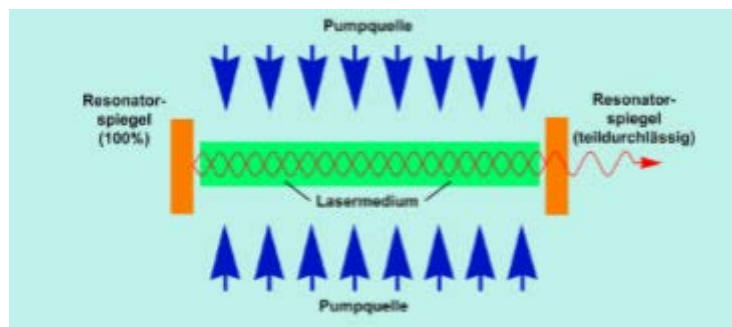


Abbildung 12: Aufbau des Lasers

[GRE-06, RAU-03]

Das Laser-Prinzip beruht darauf, dass im Lasermedium befindliche Atome durch von extern zugeführte Energie (Pumpquelle) angeregt werden und so von einem niedrigen Energiezustand in einen höheren Energiezustand gelangen. Prinzipiell versuchen die Atome, diese Energie wieder abzugeben und in den niedrigeren Energiezustand zurückzukehren. Dies geschieht durch Abgabe von Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung (Licht). Infolge einer resonanten Reaktion in den ebenfalls angeregten Nachbaratomen werden mehrere Photonen gleichzeitig freigesetzt (stimulierte Emission). Die dadurch entstehende Strahlung ist monochromatisch, kohärent und besitzt nur eine geringe Divergenz [GRE-06]. Für medizinische Anwendungen

wird das Licht in ein geeignetes Lichttransportsystem (Lichtwellenleiter, Hohlleiter, Spiegelarm) eingekoppelt und zum Applikationsort geleitet.

Bei der endovenösen Lasertherapie wird zunächst ein Schleusensystem in die zu behandelnde Vene eingeführt, durch die dann der Lichtwellenleiter in die Vene ggf. bis zur Crossregion geführt wird. Beim Rückzug des Lichtwellenleiters wird eine definierte Menge an Laserstrahlung abgegeben, die Strahlung wird von den Molekülen der Gewebewand absorbiert und es entsteht Wärme, die wiederum zur Denaturierung der Proteine führt. Die so entstehenden Gewebsschäden sind von der applizierten Energie (E [J]) pro Länge (L [cm]) und Durchmesser (d [cm]) der jeweiligen Venensegmente abhängig.

Die applizierte Energie (E [J]) berechnet sich aus dem Produkt der abgegebenen Leistung (P [W]) und der Beleuchtungsdauer (t [sek]). Für die Anwendung in der Venentherapie wurde die applizierte Energiemenge als LEED (linear endovenous energy density) eingeführt [PRO-05].

Die LEED gibt die applizierte Energie pro Zentimeter bei einer angegebenen Länge, Leistung und Bestrahlungsdauer an [BLA-11]

$$\text{LEED [J/cm]} = P [\text{W}] * t [\text{sek}] / L [\text{cm}]$$

Bleibt die Länge konstant, hängt die LEED von der Leistung und Bestrahlungsdauer ab.

Ein anderer zentraler Parameter, der von Proebstle et al. 2005 [PRO-05] eingeführt wurde, ist das endovenous fluence equivalent (EFE) in Einheiten von Joule/cm² bei welcher der Gefäßdurchmesser durch die Berechnung der bestrahlten Gefäß-Zylinderoberfläche ($F = \pi * d * L$) mit Durchmesser d und Länge L berücksichtigt wird. Da jedoch bisher bei der endovenösen Lasertherapie mittels bare-fiber das Licht appliziert wird und die Gefäßwand häufig mit einem Spasmus reagiert, gestaltet es sich schwierig, die genaue Fläche der bestrahlten Venenwand zu berechnen.

Da der Venendurchmesser von proximal nach distal abnimmt, muss der Venendurchmesser in bestimmten Abständen gemessen werden, um das lokal applizierte EFE zu berechnen [SCH-06].

Um klinische Ergebnisse vergleichen zu können, die durch unterschiedliche Laserparameter erzeugt wurden, ist eine möglichst genaue Angabe von LEED und EFE notwendig und sollte für jeden Behandlungsschritt ermittelt werden [SCH-06].

Für die ELT werden Lasergeräte mit unterschiedlichen Emissionswellenlängen eingesetzt. Wellenlängen von 810–980 nm werden hauptsächlich von Hämoglobin absorbiert, während Wellenlängen größer als 1320 nm von im Gewebe befindlichem Wasser absorbiert werden. Bisher existieren für die ELT keine einheitlichen Behandlungsprotokolle. Es werden unter anderem Diodenlaser verschiedener Emissionswellenlängen (810, 940, 980 nm) oder Festkörperlaser mit Wellenlängen von 1064 nm und 1320 nm genutzt [MOR-07, NAV-01, PRO-05, PRO-03a, SCH-07, SCH-06]. Als Lichtwellenleiter finden die bare-fiber, die das Laserlicht axial in das Gefäß abgibt, und Lichtwellenleiter mit modifizierten distalen Lichtwellenleitern – Radialstrahler – Verwendung. Letztere geben ihr Licht radial an die Gefäßwand ab [SRO-13a, SRO-13b].

2.3.2.2 Physikalische Prinzipien der Radiofrequenzobliteration

Obwohl die Radiofrequenztherapie zur Behandlung insuffizienter Stammvenen seit dem Jahr 1999 zugelassen ist, wurden 1966 erste Erfahrungen mit Elektrokoagulation gesammelt [POL-66]. Angesichts der häufig auftretenden Nebenwirkungen wie Nervenläsionen, perivaskulären Schäden und Hautverbrennungen war die Technik jedoch noch nicht ausgereift und es wurde Abstand davon genommen. Im späteren Verlauf wurden die Nebenwirkungen durch die Entwicklung von Tumeszensanästhesie und durch technische Verbesserungen minimiert. Das System zur Radiofrequenzobliteration wurde von der Firma VNUS, Medical Technology Inc., San Jose, CA, in den USA entwickelt [SCH-06]. Es existieren zurzeit zwei Systeme zur endoluminalen Venenbehandlung: Closure Fast und Closure Plus.

Das Prinzip der RFO basiert auf hochfrequenten elektromagnetischen Wellen, die über die Sonde an die Gefäßwand abgegeben werden [GOL-00, SCH-06]. Diese elektromagnetischen Wellen bewirken wegen des elektrischen Widerstands im Gewebe eine entsprechende Erwärmung [STE-06]. Die Radiofrequenzgeneratoren emittieren elektromagnetische Wellen bei einer Frequenz von 46 kHz.

Die beiden Systeme – Closure Plus und Closure Fast – funktionieren nach dem gleichen physikalischen Prinzip. Beim VNUS-Closure-Plus-Verfahren fließt der bipolare Strom zwischen einer an der Wand anliegenden Elektrode und einer im Gefäßzentrum platzierten Elektrode. Hier wird die Venenwand auf ca. 85–90 °C erhitzt und koaguliert. Der Rückzug des Katheters erfolgt manuell kontinuierlich. Bei dem neueren Modell VNUS-Closure Fast, das seit 2007 in Deutschland zugelassen ist, wird die spiralförmige Katheterspitze mit einer Länge von 7 cm in der Vene platziert. Im expandierten Zustand liegt die Spirale an der Gewebewand über eine Gesamtlänge von 7 cm an. Mittels Radiofrequenzenergie entstehen Temperaturen von bis zu 120 °C. Das 7-cm-Segment wird für ca. 25 sek erhitzt, die Spirale wird dann kontrahiert, der Katheter um 7 cm rückversetzt und die Spirale wieder expandiert. Somit erfolgt der Rückzug bei dieser Anwendung segmental; insgesamt wird die Behandlungsdauer verkürzt [BRU-11].

3 Arbeitsziele

In den letzten Jahrzehnten wurde die klassische operative Versorgung der insuffizienten V. saphena magna, V. saphena parva sowie deren Seitenäste durch endoluminale thermische Verfahren ersetzt. Da die endoluminalen Verfahren im Vergleich zu Stripping-Verfahren mit Crossektomie weniger postoperative Komplikationen und Schmerzen verursachen, ermöglichen sie auch eine schnellere Rekonvaleszenz. Zu den endoluminalen Verfahren zählen Radiofrequenz und Lasertherapie. Die endovenöse Lasertherapie wird aktuell bezüglich Lichtwellenleiter, Wellenlänge sowie einer Optimierung der Behandlungsprotokolle technisch weiterentwickelt, während bei der Radiofrequenzabliteration ein einheitliches Therapieprotokoll existiert. Zu erwähnen ist, dass bei ELT unerwünschte Komplikationen wie Hämatome, Ekchymosen, Phlebitis, Parästhesien und Rekanalisationen mit Rezidiv zu beobachten sind.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die histologischen Veränderungen der Venenwand durch die Varikose und die thermische Ablation untersucht, die im Rahmen der endovenösen Lasertherapie verschiedener Lichtwellenleiter (bare-fiber und zylindrischer Diffusor) und im Rahmen der Radiofrequenzabliteration mittels Closure Plus sowie Closure Fast zustande gekommen sind. Als Referenz beziehungsweise Nativmaterialien wurden im Rahmen der konventionellen Behandlung via Stripping gewonnene Venen ausgewählt und histologische Schnitte angefertigt. In der Promotionsschrift von Frau Dr. Blagova [BLA-11] wurden entsprechende Untersuchungen an ex-vivo Mastbullen-Venen durchgeführt (diverse Wellenlängen, diverse Lichtwellenleiter). Die daraus entwickelten Laserparameter wurden in dieser Doktorarbeit zur Therapie an varikös veränderten menschlichen Venen genutzt, nach dem gleichen Schema untersucht und ausgewertet.

4 Materialien

4.1 Venen

Die Untersuchung wurde an behandelten humanen Gewebeproben (V. saphena magna und V. saphena parva) unterschiedlicher Länge durchgeführt. Zusätzlich wurden Venen genutzt, die im Rahmen der Stripping-Therapie explantiert wurden. Je nach Zugänglichkeit des Materials wurden Teile nahe der Crossenregion oder des distalen oder proximalen Teils des V. saphena magna oder V. saphena parva untersucht. Die menschlichen Gewebeproben wurden mit schriftlich festgehaltenem Einverständnis der Patienten entnommen. Alle Patienten wurden präoperativ von einem erfahrenen Gefäßchirurgen duplexsonographisch untersucht, wobei die Venen nach dem HACH- [HAC-91] und CEAP-Schema [RUT-00] klassifiziert wurden. Die duplexsonografische Untersuchung wurde im Stehen durchgeführt, da die distalen und proximalen Insuffizienzpunkte im Stehen besser dargestellt werden können. Die entnommenen Präparate wurden sofort nach der Behandlung in Formalin gelegt und für die Anfertigung histologischer Schnitte in der Pathologie vorbereitet. Nach Vorbehandlung in der Alkoholreihe wurden die Venensegmente in Parafinblöcke eingebettet. Angefertigte Gewebeschnitte wurden mit Hematoxilin-Eosin (HE) und Elastica Van Giesson (EvG) gefärbt. Zur histologischen Evaluation wurden repräsentativ Schnitte in Abständen von jeweils 4–5 mm beurteilt [SCH-06].

4.1.1 Operative Verfahren

Die operativen Verfahren wurden unter sterilen Bedingungen teils in Allgemeinanästhesie und teils in Spinalanästhesie in einer 10–20-Grad-Trendelenburglagerung durchgeführt. Um die Blutfüllung in den Venen zu reduzieren und den Kontakt zwischen Elektroden und Venenwand zu optimieren, wurde einerseits Blutleere mittels externer Kompression von distal nach proximal durchgeführt und andererseits Tumescenzanästhesie perivaskulär entlang des Verlaufs der V. saphena magna und V. saphena parva injiziert, wie in Abb. 13 dargestellt.



Abbildung 13: Perivaskuläre Injektion der Tumescenzlösung [STE-06]

Die Tumeszens (Lokalanästhesie) bestand aus 480 ml Ringerlösung, 7 ml Ropivacain 1 % (Naropin), 14 ml Prilocain 1 % (Xylonest) und Suprarenin 0,5 mg. Durch die Injektion der Tumeszensanästhesie entlang der Vene werden, wie oben erwähnt, eine Kompression der Vene von außen erreicht und damit eine optimale Positionierung der Katheterspitze und ein geeigneter Kontakt zur Venenwand gewährleistet. Außerdem ist beabsichtigt, durch die Injektion der Tumeszensanästhesie mögliche perivaskulär auftretende thermische Schäden wie Fett- und Hautnekrosen sowie Nervenläsionen, insbesondere des N. suralis, N. saphenus und N. tibialis, so gering wie möglich zu halten. Ziel ist es, die Tumeszensinjektion in die Faszien- schicht der Stammvenen ultraschallkontrolliert in 5–7-cm-Abständen zu applizieren. Sonographisch ist die Tumeszensflüssigkeit richtig lokalisiert, wenn perivaskulär 1–2 cm echofreie Flüssigkeit um die Vene zu erkennen ist, wie in Abb. 14 dargestellt. Der Nachteil der Tumeszensbehandlung besteht darin, dass im Falle der chirurgischen Entfernung von insuffizienten Venen oder einer Ligatur insuffizienter Perforantien operative Schwierigkeiten entstehen können [SCH-06].

Postoperativ wurden die Patienten mit Kompressionsstrümpfen der Klasse II sowie niedermolekularem Heparin versorgt.

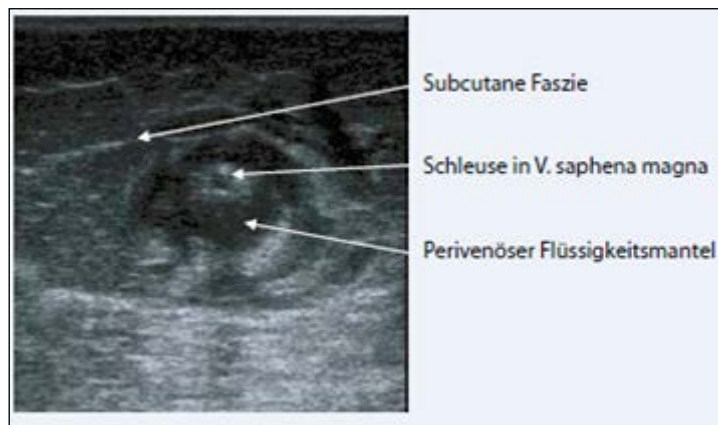


Abbildung 14: Sonographischer Querschnitt einer ELT-Schleuse in der V. saphena magna nach perkutaner Injektion der perivenösen Tumeszensflüssigkeit [SCH-10]

4.2 Geräte und Sonden

4.2.1 Closure Plus

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Patienten-Gruppe mit Radiofrequenz Closure Plus (VNUS medical Technologie, Inc. San Jose, CA, USA) und einem Radiofrequenzsondendurchmesser von 6 und 8 F behandelt. Auf der Vorderseite des Generators sind die Betriebszeit [sek], Temperatur [°C], Impedanz [Ω] und Leistung [W] abzulesen. Temperatur und Impedanz stellen zudem zwei Parameter dar, mit denen auch der funktionstüchtige Zustand des Systems ermittelt werden kann. Präoperativ wurde die einwandfreie Funktion des Systems bei Sondenposition in einer Kochsalzlösung mit diesen beiden Parametern kontrolliert. Während der Therapie sollten Temperaturen von 85 ± 5 °C bei einer Impedanz von 150 Ohm erzielt werden [BLA-11]. Hierzu werden Leistungen bis 6 W genutzt. Die Behandlungsparameter richten sich nach dem Durchmesser der genutzten Sonde.

Der Aufbau des Radiofrequenzgenerators sowie der Sonde ist in Abb. 15 dargestellt.

- Radiofrequenzgenerator, dessen Energieabgabe durch einen Mikroprozessor gesteuert wird.
- Radiofrequenzsonde mit aus- und einfahrbaren bipolaren Elektroden. Es stehen zwei Katheter mit 6 F (aufgespannt 8 mm) und 8 F (aufgespannt 12 mm) Durchmesser und einer Länge von 60 und 100 cm zur Verfügung. Der 6-F-Katheter kann zur Behandlung von Venen mit 8 mm Durchmesser und der 8-F-Katheter für Venen mit 12 mm Durchmesser verwendet werden.
- Temperatursensor an einer der Elektroden
- Ein Spülkanal im Katheterzentrum, über den das Gefäß kontinuierlich mit heparinisierte Kochsalzlösung gespült wird.
- Schleusensystem
- Infusionssystem mit Druckbeutel

Über den Temperatursensor an einer der Elektroden werden die Informationen zur Impedanz ermittelt. Durch diese Rückkopplung können Hitzeschäden verhindert werden.

Mittels eines Mikroprozessors wird die Energieabgabe anhand der programmierten Solltemperatur zwischen 0 und 6 W reguliert. Der Katheter wird am distalen Insuffizienzpunkt über ein Schleusensystem bis zum proximalen Insuffizienzpunkt vorgeschoben, wobei ein Abstand von ca. 1,5 cm in die V. femoralis zu beachten ist [SCH-06]. Beim Rückzug des Katheters ist eine gleichmäßige Temperaturentwicklung zu gewährleisten, um den gewünschten Therapieeffekt zu erzielen.

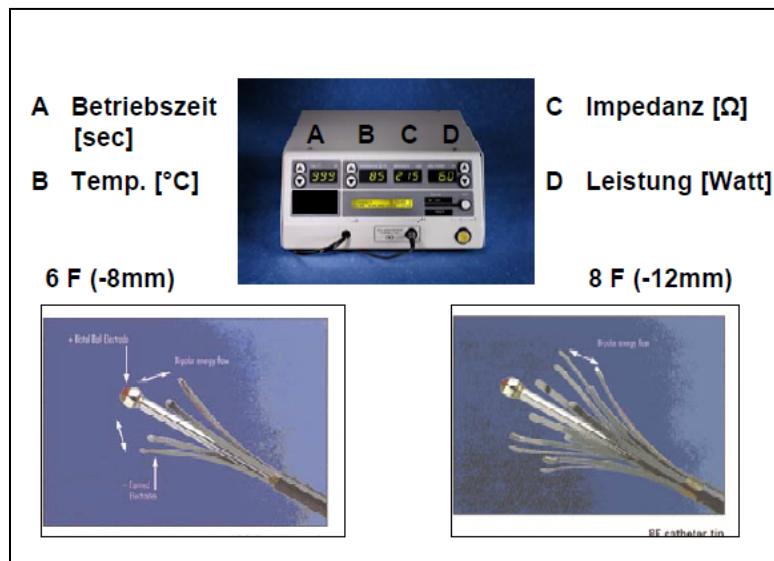


Abbildung 15: Aufbau Closure Plus mit den Kathetern
[STE-06]

4.2.2 Closure Fast

Für eine Kohorte von fünf Patienten wurde das Radiofrequenzsystem Closure Fast (VNUS medical Technologie, Inc. San Jose, CA, USA) mit einer 6-F-Sonde mit einer 7 cm langen Elektrodenspitze benutzt, siehe Abb. 16 und 17. Ähnlich wie bei Closure Plus sind hier auf der Generatorvorderseite die Impedanz [Ω], Temperatur [$^{\circ}\text{C}$], Leistung [W] und Applikationsdauer [sek] abzulesen [BLA-11]. Die benutzte Leistung ist auf dem Gerät ablesbar. Es wurden Leistungen bis 15 W erreicht. Die Sonde wird in der Vene platziert, wo die Energieabgabe über eine Dauer von 20 sek erfolgt; hier werden Temperaturen von bis zu 120°C erreicht. Nach 20 sek wird die Sonde um die Länge der Sonde von 6,5 cm versetzt.

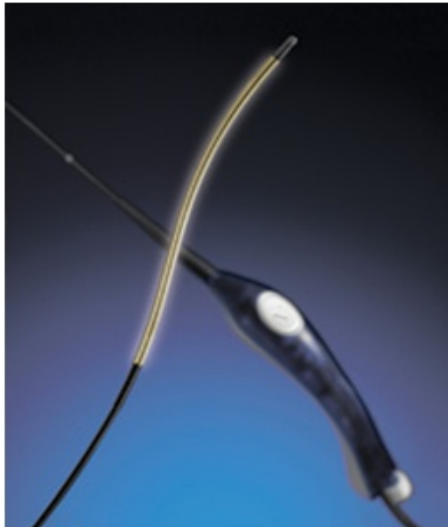


Abbildung 16: 6-F-Sonde Closure Fast
[BLA-11]

Temperatur Betriebszeit Leistung



Abbildung 17: Aufbau Radio-frequenzgenerator [BLA-11]

4.2.3 Diodenlaser

Eine weitere Gruppe von zehn Patienten wurde mit der Energie eines Diodenlasers (DL980, biolitec AG, Jena) der Wellenlänge 980 nm (siehe Abb. 18) behandelt. Ferner wurden zu dem Zeitpunkt der Studie noch als bare-fiber ausgestaltet Lichtwellenleiter und eine Variante als langstreckiger Diffusor verwendet. Als Behandlungsparameter wurde bei der bare-fiber Anwendung eine Leistung von 9–11 W genutzt.

Die errechnete LEED betrug 45–73 J/cm und die EFE 14–46 J/cm².



Abbildung 18: Diodenlaser Biolitec AG, Jena, Germany [BLA-11]

4.2.4 Lichtwellenleiter

Als Lichtwellenleiter standen zunächst ein bare-fiber-System incl. Schleuse (Biolitec) (Abb. 19–22) und später ein zylindrischer Diffusor (Firma Curalux) (Abb. 22) zur Verfügung. Wie in Abb. 19 ersichtlich, besteht ein Lichtwellenleiter aus einem Glaskern mit einem Durchmesser von 400 µm sowie einem Mantel und einer Schutzhülle.

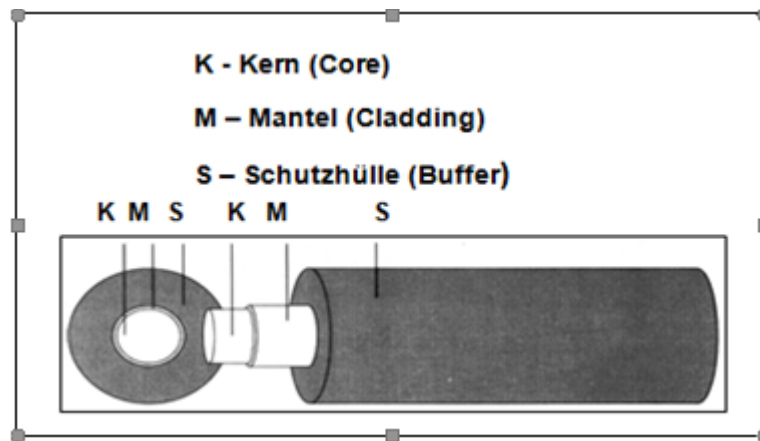


Abbildung 19: Diodenlaser 980 nm (Biolitec AG, Jena, Germany) und Aufbau eines bare-fiber Lichtwellenleiters [BLA-11]

Der Brechungsindexunterschied von Glaskern zu Mantel bewirkt den Lichttransport durch Totalreflexion. Bei einer bare-fiber wird das Laserlicht axial in das Gefäßlumen abgegeben. Für die intravasale Einführung der Glasfaser wird ein Schleusensystem wie in Abb. 20 und 21 dargestellt verwendet [STE-06]. Aufgrund der axialen Lichtabgabe im zylinderförmigen Gefäß ist eine asymmetrische Bestrahlung zu erwarten, mit welcher bei hohen Leistungsdichten und Kontakt zur Gefäßwand Perforationen und Karbonisierung erzeugt werden kann.

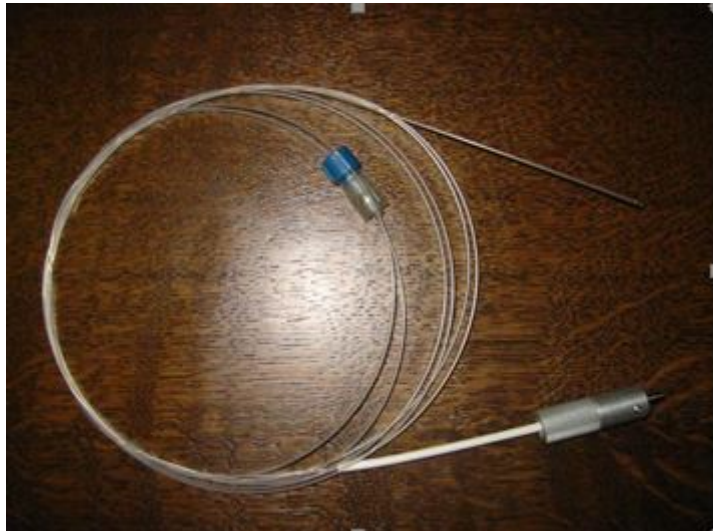
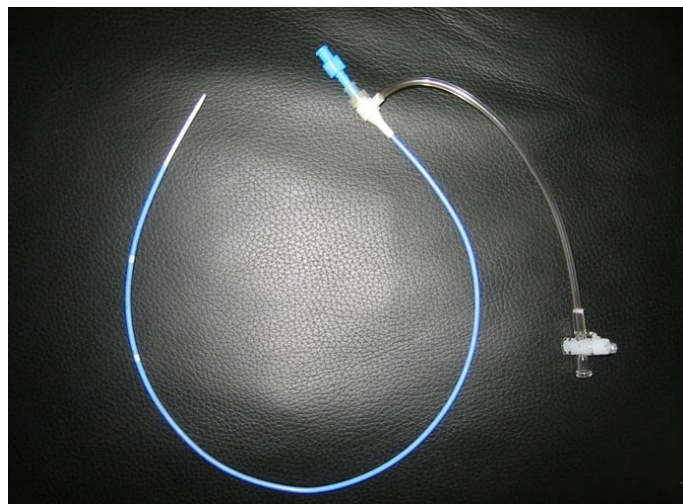


Abbildung 20: Bare-fiber-Applikator [BLA-11]



**Abbildung 21: Schleusensystem zur Führung des Lichtleiters
[STE-06]**

Der Lichtwellenleiter mit angekoppeltem Lichtdiffusor (Curalux) erlaubt eine diffuse zylindrische Abstrahlung (siehe Abb. 22), was eine gleichmäßige Ausleuchtung der Gefäßwand ermöglicht und somit eine symmetrische und gleichmäßige Gefäßwandveränderung induzieren sollte. Der Lichtwellenleiter mit zylindrischer Abstrahlung wurde bei einer Wellenlänge von 980 nm und einer Laserleistung von 36 W verwendet. Die Applikation erfolgte sequenziell, ähnlich des Closure-Fast-Verfahrens. Es wurden LEED zwischen 154 und 165J/cm und EFE zwischen 48 und 105J/cm² appliziert. In Tab. 1 sind die Behandlungsparameter mit den jeweiligen Lasergegeräten und Lichtwellenleitern aufgelistet.

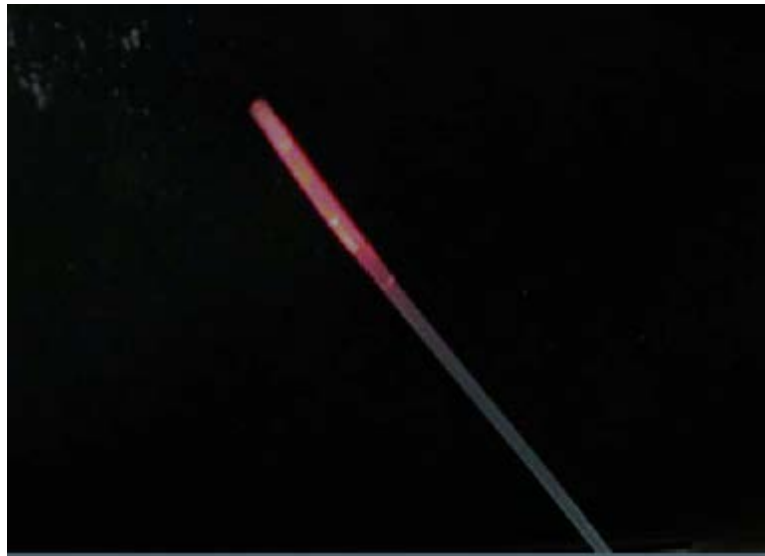


Abbildung 22: Prototyp eines zirkulär abstrahlenden zylindrischen Lichtapplikators der Firma Curalux [BLA-11]

Während in Tabelle 1 die Behandlungsparameter mittels Laser gelistet sind, sind in Tabelle 2 die Personengruppen für die 5 unterschiedlichen Behandlungsformen aufgeführt.

Lichtwellenleiter	Wellenlänge [nm]	Leistung [W]	LEED [J/cm]	EFE [J/cm ²]
Bare-fiber	980	9–11	45–73	14–46
Zylindrischer Diffusor	980	36	154–165	48–105

Tabelle 1: Behandlungsparameter mittels Diodenlaser und unterschiedlichen Lichtwellenleitern

Verfahren	Anzahl von Patienten
Stripping	n=20 [W:12, M:8]
Closure Plus	n=14 [W:10, M:4]
Closure Fast	n=5 [W:3, M:2]
Diodenlaser bare-fiber	n=7 [W:6, M:1]
Diodenlaser zylindrischer Diffusor	n=3 [W:3]

Tabelle 2: Anzahl der Patienten und Verfahren

4.3 Beschreibung der klinischen Intervention zur Erzeugung von Gewebeschäden

4.3.1 Präinterventionelle Diagnostik

Für die Durchführung verschiedener Therapieoptionen ist es von essenzieller Bedeutung, das richtige Patientenkollektiv zusammenzustellen. Um dies zu erreichen, wurden Patienten präoperativ duplexsonographisch von einem erfahrenen Gefäßchirurgen untersucht und es wurde die genaue Position des proximalen und distalen Insuffizienzpunktes identifiziert. Die duplexsonographischen Untersuchungen wurden im Stehen durchgeführt, da physiologisch nachvollziehbar die Venen im Stehen dilatiert sind und so ein pathologischer Reflux besser beurteilt werden kann. Ein wesentlicher Punkt bei der präinterventionellen Untersuchung war unter anderem der Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose und Okklusion der tiefen Leitvenen.

Um die richtigen Patienten für das passende Verfahren vorzumerken, musste im Vorfeld ausgeschlossen werden, dass bei den Patienten keine postphlebitischen Stenosen, keine segmentalen Obliterationen und keine ausgeprägten Aneurysmen vorlagen. Patienten, bei denen der Venenverlauf meanderförmig war, sind ebenfalls aus dem Kollektiv ausgeschieden, da eine Sondierung durch die starre Sonde nicht möglich war. Als relative Kontraindikation galten große Venendurchmesser über 1,5 cm und thrombophlebitische Komplikationen in der Vorgeschichte [SCH-06]. Laut Chandler et al. sollte die Radiofrequenzmethode bei Patienten mit Herzschrittmacher nicht eingesetzt werden [CHA-00]. Sämtlich erhobene Patientendaten sind in einem Formular (Abb. 23) aufgeführt und wurden entsprechend eingetragen.

Aufnahmeuntersuchung bei Varikosis

Datum: _____

Untersucher: _____

Geschlecht: männlich weiblich ASA: _____

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg BMI: _____

Aberdeen Score: (siehe Bogen)
 CEAP:(siehe Bogen)
 Duplex: (siehe Duplex-Bogen)

Seit wann		rechtes Bein	linkes Bein
	Varizen:	_____ Monate	_____ Monate
	Beschwerden:	_____ Monate	_____ Monate
	Reflux:	_____ Monate	_____ Monate
	Kompressionsstrümpfe:	_____ Monate	_____ Monate
		<input type="checkbox"/> tägliches Tragen <input type="checkbox"/> Tragen bei Bedarf	<input type="checkbox"/> tägliches Tragen <input type="checkbox"/> Tragen bei Bedarf
Vor-OP's	Crossektomie	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja wann: _____	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja wann: _____
	VSM	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____
	VSP	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____
	Perforans	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____
	Seitenast	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____	<input type="checkbox"/> : * _____ wann: _____
Besonderheiten:			

Abbildung 23: Aufnahmeformular

Klinikum Innenstadt, LMU

4.3.1.1 Stripping-Verfahren

Das Stripping-Verfahren wurde in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Die Patienten erhielten je nach Mobilisation bis zum ersten und zweiten Tag nach dem operativen Eingriff niedermolekulares Heparin als Thromboseprophylaxe. Nach sorgfältiger Indikationsstellung und präinterventioneller Diagnostik wurde das zu operierende Bein steril abgewaschen und abgedeckt. Um die Crossektomie durchzuführen, wurde ein kleiner Schnitt in der Leiste angelegt. Die Präparation erfolgte in der Längsachse des Beins, wobei auf die in der Leistenregion verlaufenden Nerven, Arterien und Lymphgefäße zu achten war. Nach Freilegen der V. saphena magna und Anschlingen wurden die Seitenäste ligiert. Die V. saphena magna wurde an die halbmondförmige Mündungsstelle in die V. femoralis ligiert und abgetragen. Die Entfernung der varikös veränderten Vene erfolgte durch die Invaginationsmethode. Die distale Freilegung der V. saphena magna erfolgte am Innenknöchel. Der Hautschnitt wurde im Querschnitt durchgeführt, die subkutane Präparation in Längsachse des Beins. Um die Traumatisierung zu minimieren, wurde die Extraktion von proximal nach distal langsam und vorsichtig durchgeführt. Nach Extraktion wurde eine manuelle Kompression des Beins durchgeführt.

4.3.1.2 Endoluminale Therapie via RFO

Heutzutage werden die endoluminalen Verfahren durch RFO in Lokalanästhesie durchgeführt, da diese für die Patienten schonender ist und die Akzeptanz erhöht. Nach der Tumeszensinjektion wurde durch eine kleine Inzision der Katheter von distal nach proximal eingebracht und mit 2 cm Abstand zum saphenofemorale Übergang platziert (siehe Abb. 25) [STÖ-05]. Hierbei ist auf die Einmündung der V. epigastrica superficialis zu achten, damit die Vene durch die thermische Ablation nicht obliteriert. Um eine suffiziente Behandlung zu erzielen, wird der Katheter beim RF-Plus-Verfahren in den ersten 3 cm mit einer Geschwindigkeit von 1 cm/min zurückgezogen. Danach wird die Behandlung mit einer Geschwindigkeit von 3 cm/min weitergeführt. Um die Anlage von karbonisiertem Gewebe zu verhindern, ist über dem zentralen Kanal eine Spülung mit heparinisierendem Kochsalz erforderlich. Von VNUS-Closure Plus standen zwei Katheter mit jeweils 6 F (aufgespannt 8 mm) und 8 F (aufgespannt 12 mm) und in einer Länge von 60 und 100 cm zur Verfügung. Je nach Venendurchmesser wurde der passende Katheter ausgewählt. Ein Venendurchmesser über 15 mm galt als relative Kontraindikation.

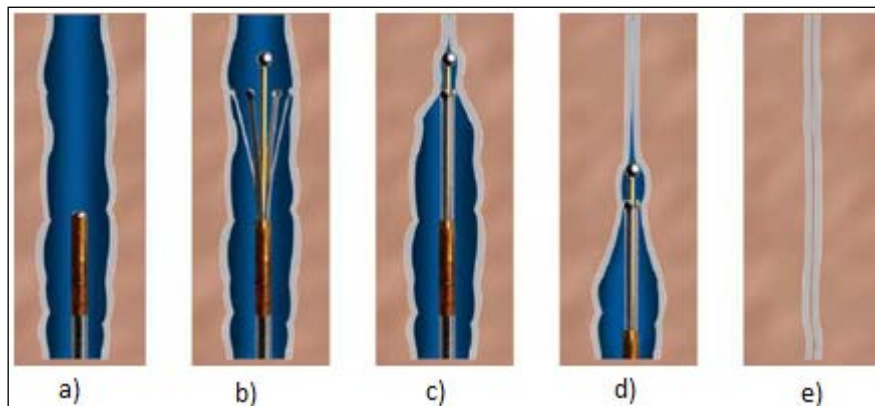


Abbildung 24: Therapieschritte der Radiofrequenzablation

[SCH-06]

In Abbildung 24 sind die Therapieschritte bei der Radiofrequenzablation dargestellt [SCH-06].

- a) Platzierung der Sonde im Gefäß
- b) Aufspannen der Elektroden
- c) Applikation der RFO-Energie an die Gefäßwand
- d) Rückzug der Sonde
- e) Gefäßverschluss bei thermischer Alteration

Das operative Verfahren mit dem Closure-Fast-Verfahren fand unter den gleichen Bedingungen statt, jedoch mit dem Unterschied, dass die Katheterspitze aus einem Segment von 7 cm Länge bestand und der Rückzug nicht kontinuierlich durchgeführt wurde, sondern eine segmentale Behandlung bei segmentalem Rückzug von ca. 6,5cm stattfand.

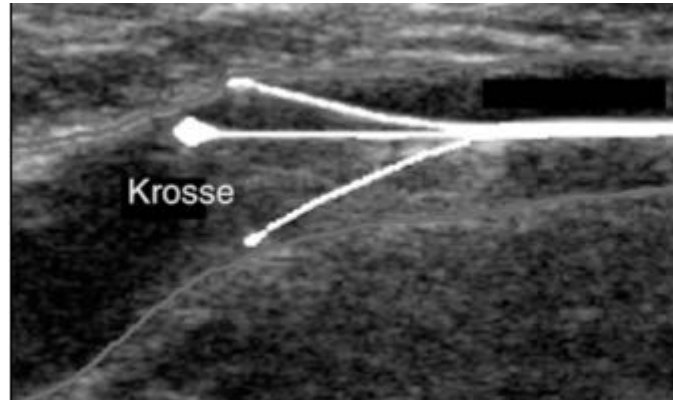


Abbildung 25: Platzierung des VNUS-Closure-Plus-Katheters mit Sicherheitsabstand im Crossenbereich
[STÖ-05]

4.3.1.3 Endoluminale Lasertherapie

Die Ausschaltung insuffizienter Venen via Lasertherapie kann wie andere endoluminale Verfahren sowohl in Allgemeinanästhesie als auch in Spinalanästhesie durchgeführt werden. Bisher existiert noch kein standardisiertes Therapieprotokoll. Es gibt verschiedene Lasersysteme mit unterschiedlichen Wellenlängen (810 nm, 940 nm, 980 nm, 1064 nm und 1320 nm) [SCH-06]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Operationen im Patientenkollektiv mit Licht einer Wellenlänge von 980 nm durchgeführt. Als Lichtwellenleiter wurden zwei verschiedene Systeme genutzt: das Laser-bare-fiber- und das Laser-zylindrischer Diffusor-System. Vor der Operation wurden die jeweiligen Laserfasern und die Schleusensysteme auf ihre Funktionsfähigkeit geprüft und entsprechend vorbereitet. Bei der Behandlung mittels bare-fiber musste darauf geachtet werden, dass die Faser 2 cm über das Schleusensystem herausstand, um eine Energieabgabe an den Katheter und somit ein Schmelzen des Schleusensystem zu verhindern (siehe Abb. 26) [SCH-10]. Das Operationsgebiet wurde steril abgewaschen und inklusive Leistenregion abgedeckt, um im Falle technischer Schwierigkeiten oder Umsteigen auf das konventionelle Verfahren einen raschen Zugang zu ermöglichen. Intraoperativ erfolgte sonographisch die genaue Platzierung des Katheters. Eine optimierte OP-Organisation ergab eine einheitliche

Positionierung des Personals und der Geräte und ist schematisch in Abb. 27 dargestellt [SCH-10]. Über eine Punktion oder Sectio wurde das Schleusensystem über einen Führungsdraht in Seldinger-Technik am distalen Insuffizienzpunkt eingebracht und mit 2 cm Sicherheitsabstand zum saphenofemoralem Übergang vorgeschoben. Das Rückzugmanöver erfolgte im gepulsten Modus alle 3 mm.

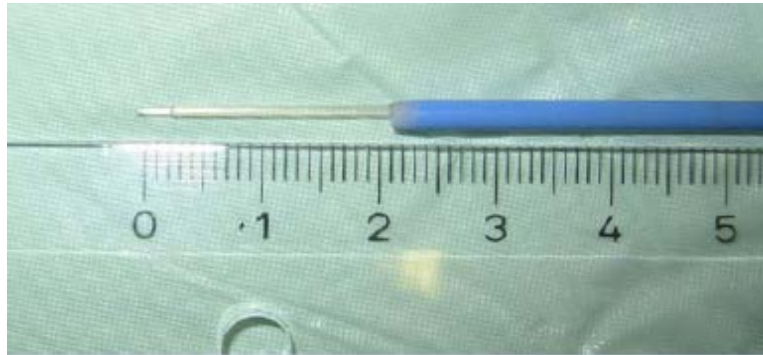


Abbildung 26: Bare Fiber in Schleuse
[SCH-10]

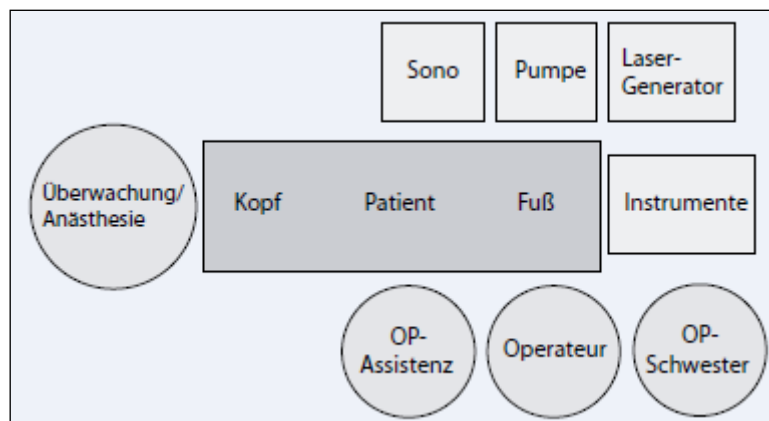


Abbildung 27: Anordnung des Personals und der Geräte
[SCH-10]

4.4 Präparate

Es wurden Präparate von allen in Tabelle 2 aufgeführten Behandlungsgruppen gewonnen und untersucht

4.4.1 Stripping-Verfahren

Das Kontrollgewebe wurde mittels Standard-Stripping-Verfahren (S) gewonnen und in Allgemeinanästhesie durchgeführt. Insgesamt wurden 27 Gewebeproben (22 V. saphena magna, 4 V. saphena parva, 1 V. saphena accessoria lateralis) von 20 Patienten (12 weiblich, 8 männlich) gewonnen, wobei die genauen Entnahmestellen Tab. 19 im Anhang zu entnehmen sind. Bei 13/20 Patienten lag eine primäre Varikose vor, bei 5/20 Patienten eine primäre Varikose bei Phlebitis, bei 1/20 eine Nonocclusion nach Radiofrequenzablation und bei 1/20 eine primäre Varikosis bei Aneurysma.

4.4.2 Closure Plus

Eine weitere Patientengruppe wurde via Closure-Plus-Verfahren (RF-P) behandelt. Insgesamt wurden 20 Proben (V. saphena magna) von 14 Patienten (10 weiblich, 4 männlich) gewonnen. Bei 3/14 Patienten wurde die Operation in Spinalanästhesie, bei 1/14 in Lokalanästhesie und bei 10/14 Patienten in Allgemeinanästhesie in Trendelenburglage durchgeführt. In 3/14 Fällen wurde die Operation beidseitig und in 11/14 Fällen einseitig durchgeführt. Bei 5/14 Patienten fand eine Crossektomie statt. Um die perivaskulären Schäden zu minimieren und gleichzeitig eine Kompression der Venenwand zu erzielen, wurde Tumescenzanästhesie ultraschallkontrolliert im Verlauf des Gefäßes injiziert. Es wurden zwei verschiedene Kathetergrößen – 6 F und 8 F – für die Operation genutzt. An der Katheterspitze entstehen Temperaturen von bis zu 85 °C. Der Katheter wurde mit einer Geschwindigkeit von 3 cm/min zurückgezogen. Über ein Thermoelement wird die Temperatur vom Generator kontrolliert und somit die Leistung an die Zieltemperatur angepasst. Um die gewünschten operativen Ergebnisse zu erzielen, wurden in der Crossenregion zwei Behandlungszyklen durchgeführt. Durch Mini-Inzisionen wurden an verschiedenen Stellen die Gewebeproben entnommen. Die verwendeten Katheter waren Einmalmaterialien. Die Charakteristika des Patientenkollektivs und der Proben sind in Tab. 20 im Anhang dargestellt.

4.4.3 Closure Fast

Wie bei allen anderen endoluminalen Verfahren wurde das Patientenkollektiv für das Radiofrequenzverfahren Closure Fast (RF-F) unter strenger Indikationsstellung ausgewählt, wobei präoperativ sonographisch im Stehen der proximale und distale Insuffizienzpunkt markiert wurden. Insgesamt wurden 9 Proben (V. saphena magna) von 5 Patienten (3 weiblich, 2 männlich) gewonnen. 2/5 der Patienten erhielten eine Spinalanästhesie, 1/5 eine Lokalanästhesie und 2/5 eine Allgemeinanästhesie. Alle Eingriffe wurden in Trendelenburglagerung durchgeführt. Bei 2/5 Patienten wurde eine Crossektomie durchgeführt. Die genauen Entnahmestellen sind Tab. 21 im Anhang zu entnehmen.

4.4.4 Bare-fiber der Wellenlänge 980 nm

Die Laseroperationen mit der bare-fiber-Technik (Laser-bare-fiber) wurden in Trendelenburglage nach Injektion der Tumescenzlösung entlang des Venenverlaufs ultraschallkontrolliert durchgeführt. In Tab. 22 im Anhang sind die Daten der mittels bare-fiber behandelten Patienten gelistet. Die Indikationen und Kontraindikationen für dieses Verfahren sind die gleichen wie bei den anderen endoluminalen Verfahren. Aneurysmatisch erweiterte Venen, postphlebitische Stenosen, segmentale Obliterationen sowie akut ascendierende Thrombophlebitis der Stammvenen galten als spezifische Kontraindikationen [SCH-10]. In der Anschlussbehandlung erhielten die Patienten einen Kompressionsverband sowie niedermolekulares Heparin als Thromboseprophylaxe. Es wurden 17 Gewebeproben (V. saphena magna) von 7 Patienten (6 weiblich, 1 männlich) gewonnen. 2/7 erhielten eine Spinalanästhesie, 5/7 eine Allgemeinanästhesie. Bei 6/7 wurde eine Crossektomie durchgeführt, bei einem Patienten (1/7) erfolgte dies nicht.

Die applizierte Lichtleistung variierte zwischen 9 und 11 Watt. Lichtenergie wurde in gepulstem Modus (spot) alle 3 mm Venenstrecke appliziert. Somit betragen die LEED zwischen 45 und 73 J/cm und die EFE 14–46 J/cm². Zur Berechnung der EFE wird ein gewisser Gefäßdurchmesser benötigt. Da dieser vor der Fixierung in Formalin nicht exakt gemessen wurde, wurden die EFE-Werte für 1 cm (minimal) und für 1,5 cm (maximal) Durchmesser ausgerechnet. Die Daten für die entsprechenden Gewebeproben sind Tab. 24 im Anhang zu entnehmen.

4.4.5 Zylindrischer Diffusor

Mit dem zylindrischen Diffusor wurden 3 Patienten (weiblich) behandelt, wobei 10 Gewebeproben (V. saphena magna) gewonnen wurden. Alle Eingriffe mit dem Laser-zylindrischer-Diffusor-Verfahren wurden in Allgemeinanästhesie mit Crossektomie durchgeführt. Bei allen Patienten lag eine primäre Varikose vor. Detailliertere Informationen hierzu sind Tab. 23 im Anhang zu entnehmen. Dieses Patientenkollektiv wurden mit einer Wellenlänge von 980 nm, einer Leistung von 36 Watt, LEED von 154–165 J/cm und EFE von 48–105 J/cm² behandelt. Die Behandlung wurde bei jedem Patienten in der gleichen Sitzung zweimal durchgeführt. Nähere Details sind Tab. 25 und 26 im Anhang zu entnehmen.

4.4.6 Histologische Präparate

Nach der Gewebeprobenentnahme wurde die histologische Präparation vorgenommen. Die entnommenen Venenpräparate wurden in 5 % Formaldehydlösung fixiert und für einige Tage bis zu Wochen zur pathologischen Aufbereitung aufbewahrt. Im pathologischen Institut der LMU München wurden die fixierten Venen in kleine Stücke geschnitten und danach schrittweise in alkoholischer Lösung mit steigender Konzentration dehydriert. Die dehydrierten Venenstücke wurden in Paraffin eingebettet und in 5–8 µm dicke Schichten mittels Gefriermikrotom mit einem Stahlmesser geschnitten und danach auf den Objektträger aufgezogen. Da die meisten Farblösungen wasserlöslich sind, mussten die Präparate mittels Xylol entparaffiniert werden. Die getrockneten Schnitte wurden zuerst in einer Reihe alkoholischer Lösung mit absteigender Konzentration rehydriert und gefärbt. Zur Färbung wurden zwei Standardfärbungen verwendet: die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) und die Elastika-Van-Gieson-Färbung (EvG). Die Präparate wurden anschließend wieder durch alkoholische Lösungen dehydriert. Nach diesem Schritt waren die histologischen Schnitte fertig und wurden mittels Deckglas eingebettet [WEL-06]. Mit Hilfe eines Lichtmikroskops, das an ein Bildverarbeitungssystem gekoppelt war, wurden die histologischen Schnitte bei 25-, 100- und 200-facher Vergrößerung ausgewertet. Für die histologischen Untersuchungen wurden insgesamt 102 Präparate aus den in Tab. 3 gelisteten Operationen begutachtet. Diese teilten sich gemäß Tab. 3 in die Behandlungsformen Stripping, RF-Plus, RF-Fast, Laser-bare-fiber und Laser-Zylinder-Diffusor auf:

Behandlungsverfahren	Anzahl Präparate
Stripping (S)	40
RF-Plus (RFP)	20
RF-Fast (RFF)	9
LASER-bare-fiber (LB)	19
LASER-zylinder (LF)	14

Tabelle 3: Anzahl der Präparate durch verschiedene Verfahren

4.5 Auswertung

4.5.1 Einteilung der Venensegmente

Für die Rückverfolgung der Lokalisation der entnommenen Venensegmente wurde folgende Einteilung und Nomenklatur vorgenommen:

C: Crosse proximale cm entspricht dem saphenofemorale Übergang

OS1: Oberschenkel proximales Drittel

OS2: Oberschenkel mittleres Drittel

OS3: Oberschenkel distales Drittel

US1: Unterschenkel proximales Drittel

US2: Unterschenkel mittleres Drittel

US3: Unterschenkel distales Drittel

4.5.2 Makroskopische Kriterien

Da aufgrund der Gewebeprobenentnahme und eines fehlenden spontanen kompletten Venenspasmus in-vivo der gesamte Venenverschluss nicht beobachtet werden konnte, aber die histologischen Veränderungen vergleichbar mit denjenigen Erfahrungen waren, die am ex-vivo Mastbullen-Modell gemacht wurden, wurde zur Beurteilung der makroskopischen Veränderungen die etablierte Skala übernommen [BLA-11]. Die Proben wurden anhand der zu beobachtenden Farbveränderungen (F), des Vorkommens von Perforationen (P) und Karbonisierung

(C) jeweils subjektiv in Auftreten (+) und Nichtauftreten (-) (siehe Tab. 4) beurteilt. Die Induration der Venenwand [BLA-11] wurde nicht beurteilt, da diese nicht beobachtet werden konnte.

F+: Farbveränderung vorhanden	F-: Keine Farbveränderung
P+: Perforation vorhanden	P-: Keine Perforation
C+: Karbonisierung vorhanden	C-: Keine Karbonisierung

Tabelle 4: Makroskopische Kriterien [BLA-11]

4.5.3 Mikroskopische Kriterien

4.5.3.1 Hämatoxylin-Eosin-Färbung HE

Die unterschiedlichen Komponenten von Zellen und Geweben nehmen Farbstoffe insbesondere hinsichtlich ihrer Ladung unterschiedlich auf. Unterschieden werden anionische und kationische Komponenten. Zu den anionischen, also elektrisch negativ geladenen Strukturen gehören zum Beispiel DNA, Zellkern, Nissl-Schollen, Muzine, endoplasmatisches Retikulum und extrazelluläre Proteoglykane. Da die Anionen basische Farbstoffe (Kationen) wie Hämatoxylin aufnehmen, werden sie auch als basophil bezeichnet. Positiv geladene Zell- und Gewebekomponenten wie Erythrozyten und Kollagen nehmen saure Farbstoffe auf und werden dementsprechend als eosinophil bezeichnet [WEL-06].

Um die thermisch induzierten Schäden in der Venenwand und insbesondere Kollagen, elastische Fasern, Zellkern und die glatte Muskulatur beurteilen zu können, wurden zwei Färbungsverfahren, die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) und die Elastika-Van-Gieson-Färbung (EvG), verwendet [WEL-06].

Zur systematischen Evaluation von histologischen Veränderungen nach thermischer Ablation und bei gestrippten Venen wurde die vorgeschlagene Beurteilungsskala übernommen [BLA-11]. Wie Tab. 5 zu entnehmen ist, werden unterschiedliche Grade für beobachtbare Strukturveränderungen in der HE-Färbung unterschieden. In dieser Skala werden die Eosinophilie (E0 bis E4), radiale Delamination (rD1 bis rD2), sichelförmige Delamination (sD0 bis sD5), Penetrationstiefe (P0 bis P4) und das Verteilungsmuster in A1 und A2 graduiert, sowie die Perforationstiefe beziehungsweise Tiefe der Furche (T0 bis T4) und die Vakuolisierung (V0 bis V2) unterschieden. Eine detaillierte morphologische Beurteilung ist nicht anwendbar und wurde nicht genutzt.

a. Eosinophilie

Die Eosinophilie beschreibt eine verstärkte Verfärbung der Kollagenfasern [BRI-04]. In einer unbehandelten Vene weisen Kollagenfasern Quervernetzungen auf und erscheinen in HE-Färbung rot-orange. Durch thermische Schäden kommt es zur Denaturierung der Kollagenfasern und zum Verlust ihrer Struktur sowie der Quervernetzung. Die Kollagenfasern erscheinen dann in HE-Färbung dunkelrosa; es wird von Eosinophilie gesprochen. In Abb. 28 ist eine Eosinophilie vom Grad 2 bei einer Skala von E0 bis E4 zu erkennen.

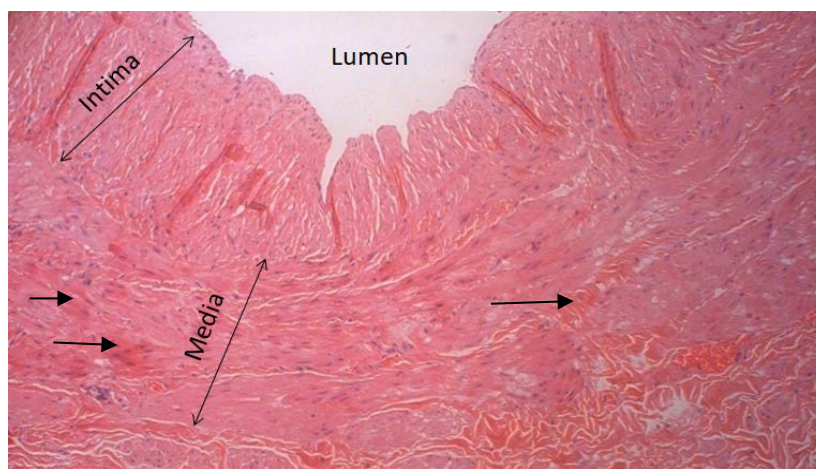


Abbildung 28: Beispiel der Eosinophilie vom Grad 2 (E2) (HE-Färbung, 100 x Vergrößerung). Die Pfeile weisen exemplarisch auf eosinophile Areale hin. Probe: P-004-1

b. Radiale Delamination

Der Begriff Delamination wurde zum ersten Mal von Corcos et al. nach endovaskulärer Lasertherapie der Venen definiert [COR-05].

Bei der Delamination handelt es sich um das Ablösen von Gewebeschichten. Bei einer radialen Delamination verlaufen die Einrisse in der Venenwand senkrecht zum Venenlumen. In der HE-Färbung erscheinen sie als helle Spaltbildungen [COR-05]. Abb. 29 zeigt eine radiale Delamination vom Grad D2 auf der Skala von rD0 bis rD2.

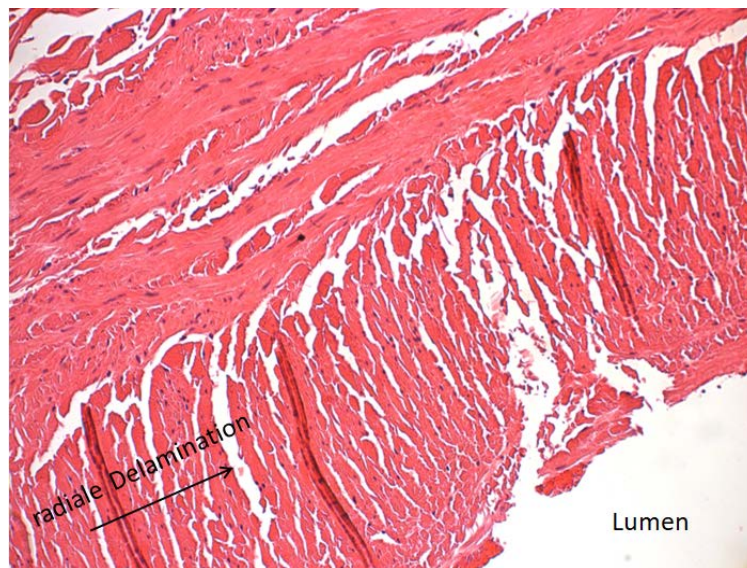


Abbildung 29: Beispiel der radialen Delamination vom Grad 2 (rD2) (HE-Färbung, 200 x Vergrößerung). Der Pfeil weist exemplarisch auf radiale Delamination.

Probe: F-004-3

c. Sichelförmige Delamination

Unter sichelförmigen Delaminationen sind Einrisse und Spaltbildungen, im Gegensatz zu radialen Delaminationen, zirkulär oder semizirkulär zu erkennen [COR-05]. In Abb. 30 ist eine sichelförmige Delamination vom Grad 4 in einer Skala von sD0 bis sD5 zu erkennen.

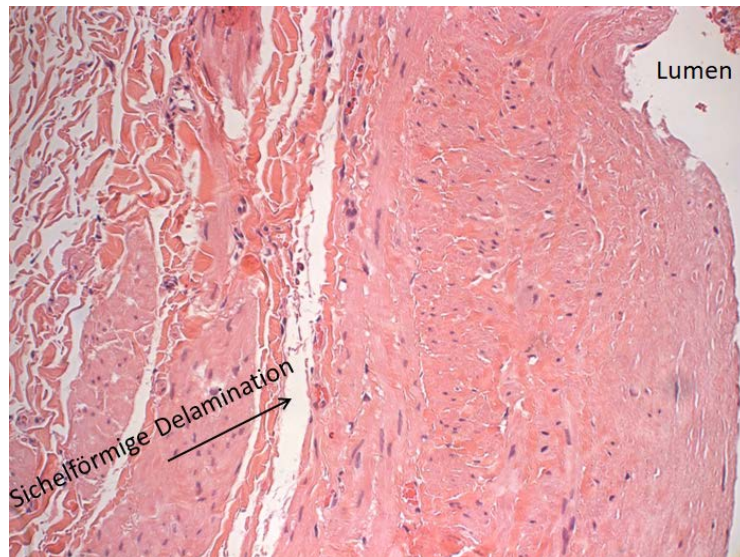


Abbildung 30: Beispiel der sichelförmigen Delamination vom Grad 4 (sD4) (HE-Färbung, 200 x Vergrößerung). Der Pfeil weist exemplarisch auf sichelförmige Delamination hin. Probe: P-006-1

d. Penetration

Die Eindringtiefe des thermisch induzierten Gewebeschadens wird anhand der Penetration beurteilt. Indirekt kann daraus geschlossen werden, ob das perivaskuläre Gewebe in Mitleidenenschaft gezogen wurde oder nicht [BLA -11]. Abb. 31 präsentiert eine Penetration vom Grad 4 in einer Skala von P0 bis P4.

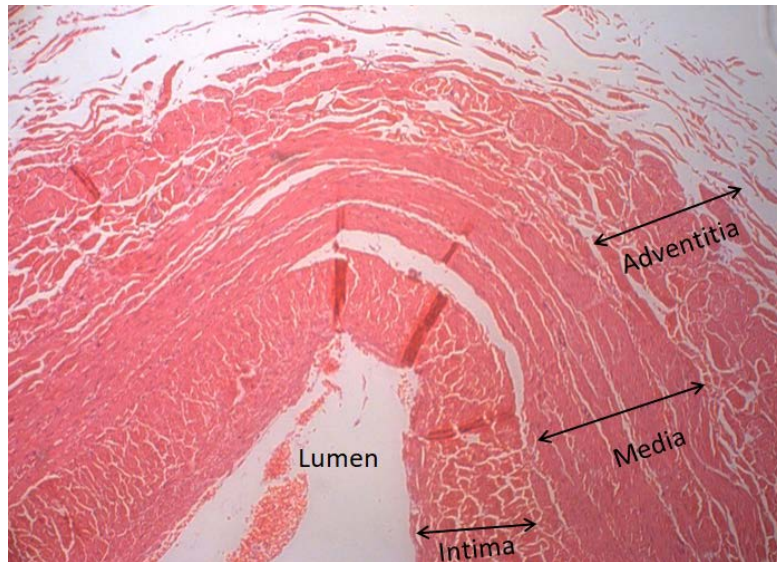


Abbildung 31: Beispiel einer Penetration vom Grad 4 (P4) (HE-Färbung, 100 x Vergrößerung). Die induzierten Gewebeschäden sind über die Adventitia hinaus zu erkennen. Probe: F-004-3

e. Verteilungsmuster

Um zu beurteilen, ob die zustande gekommenen Gewebeschäden in der gesamten Gefäßwand vorkommen oder ob sie nur lokal begrenzt sind, wird die Venenwand in vier Quadranten eingeteilt. Von einer symmetrischen Alteration wird gesprochen, wenn die thermisch induzierten Schäden in mindestens drei Quadranten vorkommen. Asymmetrie liegt vor, wenn die Gewebeschäden nur in einem oder zwei Quadranten zu beobachten sind [BLA-11]. Die untenstehende Abb. 32 präsentiert eine symmetrische Verteilung der thermischen Schäden A1 in einer Skala von A1 bis A2.

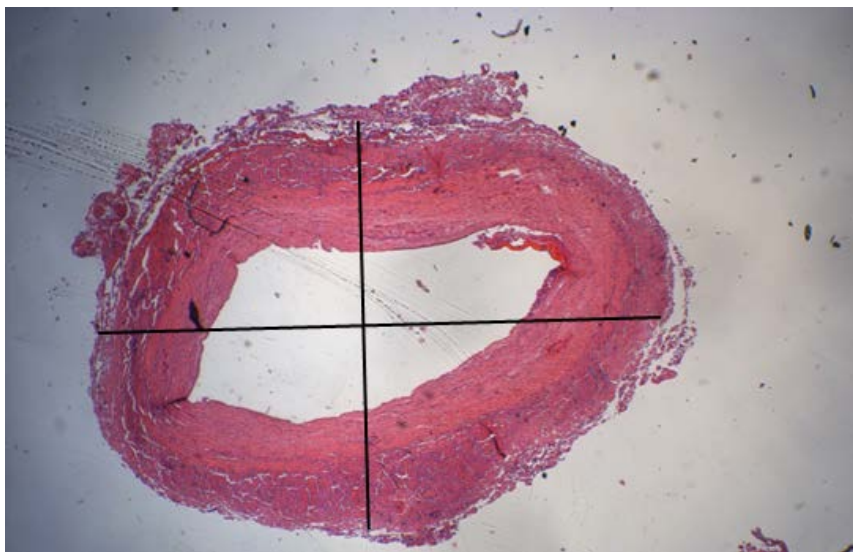


Abbildung 32: Beispiel der symmetrischen Verteilung A1 (HE-Färbung, 25 x Vergrößerung). Die thermische Alteration ist in allen vier Quadranten zu erkennen. Probe: Z-002-2

f. Perforationstiefe

Anhand einer fünfstufigen Skala wird die Tiefe der Furche beziehungsweise die Perforationstiefe beurteilt. Bei einer T0 sind keine Furchen zu sehen und bei einer T4 ist von möglichen perivaskulären Schäden auszugehen. In Abbildung 33 ist eine Penetrationstiefe vom Grad 3 bis in die Adventitia auf einer Skala von T0 bis T4 zu erkennen.



Abbildung 33: Beispiel der Penetrationstiefe vom Grad 3 (T3) (HE-Färbung, 25 x Vergrößerung). Der Pfeil zeigt auf die Perforationstiefe bis in die Adventitia. Probe: B-005-1

g. Vakuolisierung

Zum ersten Mal beschrieben wurde die Vakuolisierung von Corcos 2005 nach Behandlung der menschlichen Venen mit Diodenlaser mit einer Wellenlänge von 808 nm [COR-05]. Dabei handelt es sich um mit Flüssigkeit gefüllte Räume, die sich im histologischen Präparat schwach anfärben lassen [BLA-11]. In Abb. 34 ist eine ausgeprägte Vakuolisierung vom Grad 2 auf einer Skala von V0 bis V2 zu erkennen.

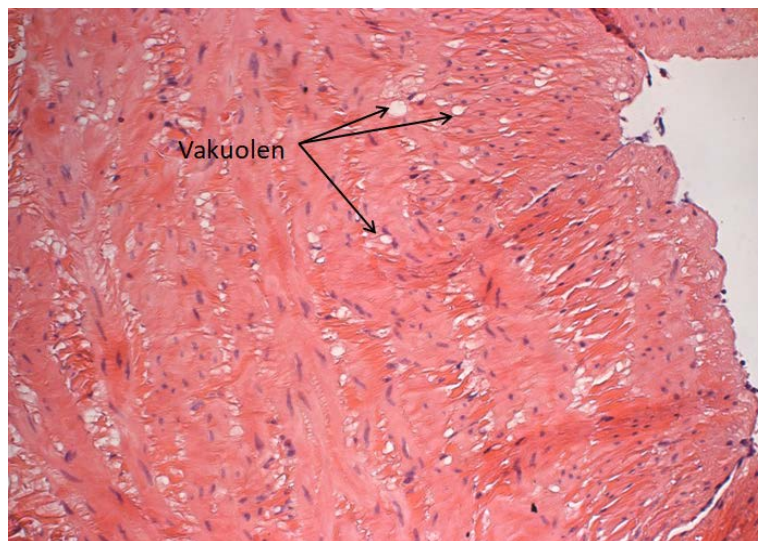


Abbildung 34: Beispiel der Vakuolisierung vom Grad 2 (V2) (HE-Färbung, 200 x Vergrößerung). Die Pfeile weisen exemplarisch auf die Vakuolisierungen hin.

Probe: P-004-1

In Tab. 5 sind die mikroskopischen Kriterien zur Beurteilung der Venen-Schnitte nach endoluminaler Behandlung auf Basis der HE-Färbung aufgelistet.

Mikroskopische Kriterien HE-Färbung zur Beurteilung der Venenpräparate nach endoluminaler Behandlung
Eosinophilie: E
E0: Keine Hypereosinophilie
E1: Geringe Hypereosinophilie in einzelnen Bereichen der Intima und Media
E2: Ausgedehnte Veränderungen in der Intima und Media
E3: Stark ausgeprägte Eosinophilie in der Intima, Media und Adventitia
E4: Hypereosinophilie des perivaskulären Gewebes und Strukturen
2. Radiale Delamination: rD
rD0: Keine Delamination
rD1: Vereinzelt radiale Delaminationen
rD2: Großflächig verteilte radiale Delaminationen
3. Sichelförmige Delamination: sD
sD0: Keine Auflockerung
sD1: Minimale Auflockerungen der Wandstruktur
sD2: Vereinzelt Delaminationen
sD3: Mäßige Delaminationen
sD4: Starke Delaminationen/breite (semi-)zirkuläre Einrisse
sD5: Delaminationen im perivaskulären Gewebe
4. Penetrationstiefe (Eindringtiefe) der Schädigungen: P
P0: Keine
P1: Intima + ½ der Media
P2: Intima + Media = intramural
P3: Intima + Media + Adventitia = transmural
P4 : Über die Adventitia hinaus = perivaskulär
5. Verteilungsmuster der Veränderungen: A
A1: Symmetrische Alteration
A2: Asymmetrische (fokale) Alteration
6. Beurteilung der Perforationstiefe: T
T0: Keine sichtbare Furche in der Venenwand
T1: Furchentiefe bis ½ der Media
T2: Furchentiefe bis Ende der Media
T3: Furchentiefe bis Ende der Adventitia
T4: Furchentiefe reicht über die Adventitia hinaus
7. Vakuolisierung: V
V0: Keine Vakuolisierung
V1: Vereinzelt Vakuolisierung
V2: Großflächig verteilte Vakuolisierung

Tabelle 5: Mikroskopische Kriterien HE-Färbung zur Beurteilung der Venenpräparate nach endoluminaler Behandlung [BLA-11]

4.5.3.2 Van-Gieson-Färbung (EVG)

Bei der Van-Gieson-Färbung werden die Kerne blauschwarz angefärbt, das Zytoplasma gelb bis hellbräunlich, Kollagen kräftig rosa (KG0 bis KG4) und die elastischen Fasern schwarz (EF0 bis EF4) [WEL-06]. Eine Übersicht zur Beurteilung der Strukturveränderung ist in Tab. 6 aufgeführt. Zusätzlich wurden Intimafibrose (IF0-IF3), Muskelfibrose (MF0 bis MF3) und das Vorhandensein eines Thrombus (Tr0 bis Tr2) beurteilt.

a. Kollagenfaser

Die Bewertung der entstandenen Veränderungen in der Kollagenstruktur nach thermischen Ablationen wurde mithilfe einer fünfstufigen Skala [BLA-11] vorgenommen. Somit steht ein KG0 für intakte gewellte, rosa gefärbte Fasern, während KG4 für denaturierte dunkel-rosa gefärbte Strukturen steht. In Abb. 35 ist eine Veränderung der Kollagenstruktur vom Grad 3 in einer Skala von KG0 bis KG4 zu erkennen.

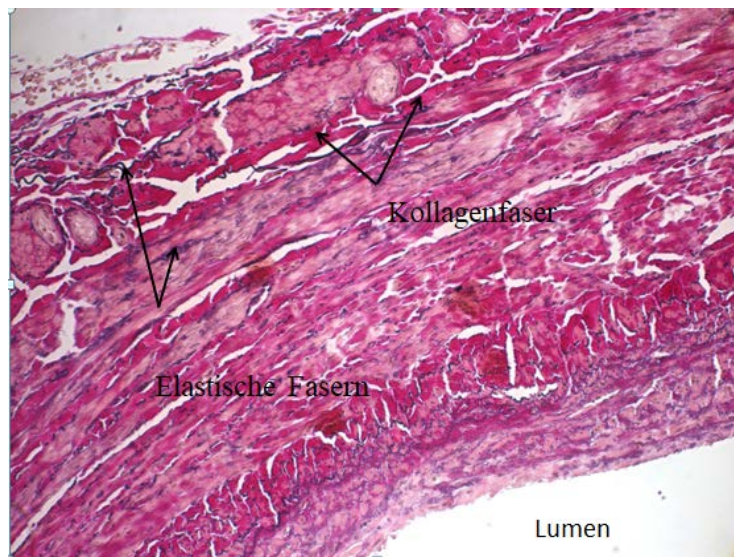


Abbildung 35: Beispiel der Veränderung der Kollagenstruktur vom Grad 3 (KG3) und der elastischen Fasern vom Grad 4 (EF4) (EVG-Färbung, 200 x Vergrößerung). Die Pfeile weisen exemplarisch auf die Kollagenfaser und die elastischen Fasern hin.

Probe: F-002-1

b. Elastische Fasern

EF0 bedeutet, dass keine thermischen Schäden der elastischen Fasern zu erkennen sind. Dementsprechend sind die elastischen Fasern netzförmig angeordnet und von Kollagenfasern umgeben. Unbehandelte elastische Fasern sind leicht gewellt und netzartig ausgebreitet. Alterierte elastische Fasern sind verdickt, geschlängelt, teilweise zerrissen und fragmentiert. Bei EF4 sind die elastischen Fasern fragmentiert und dick. In diesem Fall ist von perivaskulären Schäden auszugehen. In Abb. 35 ist eine EF vom Grad 4 auf einer Skala von EF0 bis EF4 zu verifizieren.

c. Intimafibrose

Die Intimafibrose wurde anhand einer vierstufigen Skala beurteilt. Da die Gefäßwand bei varikös veränderten Venen unregelmäßig ist und an manchen Stellen dünn, wird sie kompensatorisch an anderen Stellen dick. Es kommt in der Folge zu einer Hyperplasie der Intima und Media [RIE-04]. Bei einer IF0 ist keine Fibrosierung der Intima sichtbar. Bei einer IF3 ist eine polsterförmige Fibrosierung der Intima zu sehen. In Abb. 36 ist eine Intimafibrose vom Grad 2 auf einer Skala von IF0 bis IF3 zu erkennen.

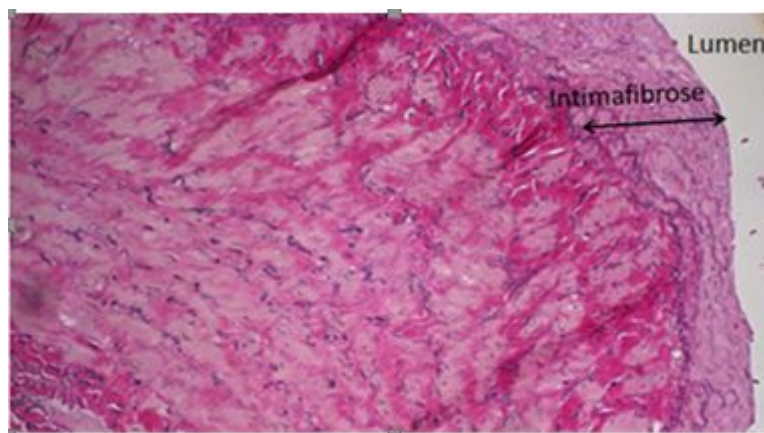


Abbildung 36: Beispiel der Intimafibrose vom Grad 2 (IF2) (EVG-Färbung, 200 x Vergrößerung). Der Pfeil weist auf die Intimafibrose hin. Probe: S-001

d. Muskelfibrose

Ebenso wurde die Muskelfibrose anhand der vierstufigen Skala beurteilt. Abb. 37 präsentiert eine Muskelfibrose vom Grad 1 auf einer Skala von MF0 bis MF3.

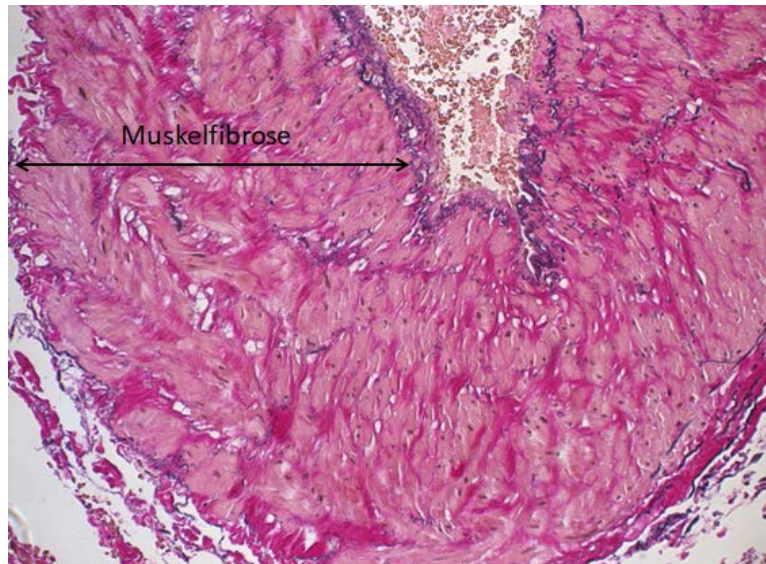


Abbildung 37: Beispiel der Muskelfibrose vom Grad 1 (MF1) (EVG-Färbung, 200 x Vergrößerung). Der Pfeil weist auf die Intimafibrose hin. Probe: F-004-2

e. Thrombus

Tr 0 bedeutet, dass hier kein Thrombus vorhanden ist. Tr1 zeigt einen frischen Thrombus und Tr2 kennzeichnet das Vorhandensein eines gemischten Thrombus. Abbildung 38 präsentiert einen gemischten Thrombus Tr2 auf einer Skala von Tr0 bis Tr2.

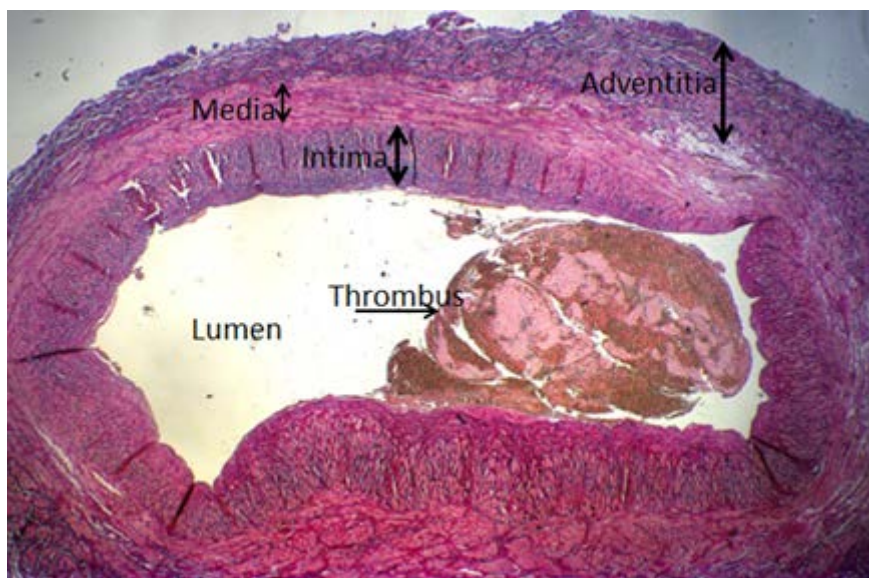


Abbildung 38: Beispiel des gemischten Thrombus vom Grad 2 (Tr2) (EVG-Färbung, 25 x Vergrößerung). Der Pfeil weist auf den gemischten Thrombus. Probe: Z-001-3a

In Tab. 6 sind die Kriterien zur Beurteilung der Gewebeschnitte nach EvG-Färbung aufgelistet.

Mikroskopische Kriterien der EvG-Färbung
1. Beurteilung der Kollagenfasern= KG
KG0: Keine Veränderungen
KG1: Einzelne Bereiche der Intima und Media
KG2: Ausgedehnte Veränderungen in der Intima und Media
KG3: Ausgedehnte Veränderungen in der Intima, Media und Adventitia
KG4: Veränderungen im perivaskulären Gewebe
2. Beurteilung der Elastischen Fasern = EF
EF0: Keine Veränderung
EF1: Einzelne Bereiche der Intima und Media verändert
EF2: Ausgedehnte Veränderung der EF in der Intima und Media
EF3: Ausgedehnte Veränderung der EF in der Intima, Media und Adventitia
EF4: Veränderung der EF im perivaskulären Gewebe
3. Beurteilung der Intimafibrose = IF
IF0: Keine Intimafibrose
IF1: Leichte Intimafibrose
IF2: Mäßige Intimafibrose
IF3: Ausgeprägte Intimafibrose
4. Beurteilung der Muskelfibrose = MF
MF0: Keine Muskelfibrose
MF1: Leichte Muskelfibrose
MF2: Mäßige Muskelfibrose
MF3: Starke Muskelfibrose
5. Beurteilung des Thrombus = Tr
Tr0: Kein Thrombus
Tr1: Frischer Thrombus
Tr2: Gemischter Thrombus

Tabelle 6: Mikroskopische Kriterien der EvG-Färbung zur Beurteilung der Kollagen- und elastischen Fasern nach endoluminaler Behandlung [BLA-11]

4.5.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wurde die Gesamtgruppe der Behandlungsformen hinsichtlich Auffälligkeiten einer Bewertung bzw. Beobachtung mittels Chi²-Test (IBM SPSS26) analysiert. Das Signifikanzniveau für die Anwesenheit einer Auffälligkeit wurde auf $p \leq 0.05$ gesetzt und wird in dieser Arbeit mit p_{gesamt} bezeichnet.

In einem zweiten Schritt wurden die Behandlungsgruppen paarweise mittels Chi²-Test (IBM SPSS 26) verglichen. Hierbei wurde das Signifikanzniveau auf $p \leq 0.05$ mit Korrektur nach Bernoulli oder auch Bonferroni ($p_{\text{Bernoulli}} = p/n$) mit n =Anzahl der statistischen Tests innerhalb einer Bewertung bzw. Beobachtung ermittelt. Diese Werte werden jeweils mit dem Signifikanzwert $p_{\text{Bernoulli}}$ in einer Kreuztabelle dargestellt.

Die Bonferroni-Korrektur besagt: Wenn unabhängige Hypothesen an einem Datensatz getestet werden, ist die statistische Signifikanz, die für jede Hypothese getrennt benutzt werden soll, das n -fache der Signifikanz, die sich beim Test nur einer Hypothese ergeben würde.

5 Ergebnisse

5.1 Makroskopische Ergebnisse

Bei der Bewertung der Gewebeproben aus dem *Stripping-Verfahren* (S) hinsichtlich der Morphologie der varikös veränderten Venen konnten keine großen Erkenntnisse gewonnen werden. Bei aneurysmatisch veränderten Venen waren, wie erwartet, große Kaliberschwankungen zu beobachten. Bei thrombophlebitisch veränderten Venen waren die Venen teilweise hart mit Blutkoageln verschlossen und bei manchen anderen wies die Vene eine normale Konsistenz und im Lumen keinerlei Blutkoagel auf; ansonsten zeigte sich beim Rest der gestrippten Venen eine weiche Konsistenz. Bei einer Probe (S-018) handelt es sich um Nonocclusion nach RFO via Closure Plus; hier weist die Vene einen großen Durchmesser auf und zeigt makroskopisch keine thermischen Läsionen.

Von den mittels *Radiofrequenz-Plus-Verfahren* (RF-P) behandelten Venen wurden insgesamt 20 histologische Schnitte angefertigt. In 11/20 waren keine Farbveränderungen zu sehen und in 9/20 zeigte sich eine leichte Verfärbung. Perforationen und Karbonisierungen konnten in keiner der Proben beobachtet werden. Über die Wandverdickung, Lumenreduktion und Retraktion konnte hier keine Aussage getroffen werden. Die detaillierten Veränderungen sind Tab. 28 im Anhang zu entnehmen.

Die makroskopischen Bewertungen der mittels *Radiofrequenz-Fast-Verfahren* (RF-F) behandelten Venen haben ergeben, dass bei 3 Patienten eine starke Kolorisation beziehungsweise Dunkelverfärbung und in zwei Fällen sogar Karbonisierungen zu erkennen waren. Perforationen wurde in keinem Fall beobachtet. Die venennummerspezifischen detaillierten Beobachtungen sind Tab. 30 im Anhang zu entnehmen. Es wurden 9 histologische Schnitte ausgewertet.

Die mittels *Laser-bare-fiber-Verfahren* (Laser-B) behandelten Venen zeigten eine gelbe bis braune Verfärbung der entnommenen Proben (16/19). Nur in 3 von 19 Fällen war keine Farbveränderung sichtbar. Perforationen und Karbonisierungen waren in 5 von 19 Fälle vorhanden. Detaillierte und probenspezifische Beobachtungen sind in Tab. 32 im Anhang gelistet. Insgesamt wurden 19 histologische Schnitte angefertigt.

Das Patientenkollektiv für die Behandlung mit *Laser und zylindrischen Diffusoren (Laser-Z)* bestand aus drei Probanden, von denen 14 histologische Präparate aus 10 Proben gewonnen wurden. Bei einem Probanden wurde die Therapie beidseitig durchgeführt, bei den anderen beiden nur einseitig. Makroskopisch wurde eine gelbliche bis bräunliche Verfärbung der Venenoberfläche beobachtet. Perforationen und Karbonisierungen waren bei keiner der Proben zu verifizieren. Einzelheiten sind Tab. 34 im Anhang zu entnehmen

5.2 Mikroskopische Ergebnisse

Die detaillierten gewebeprobenspezifischen Beobachtungen und Bewertungen hinsichtlich der Auswertungskriterien und Graduierungen sind im Anhang aufgeführt. Insgesamt wurden 102 histologische Schnitte ($n_{\text{stripping}} = 40$, $n_{\text{RF-P}} = 20$, $n_{\text{RF-F}} = 9$, $n_{\text{Laser-B}} = 19$, $n_{\text{Laser-Z}} = 14$) bewertet, wobei die Bewertung statistisch nach Auffälligkeiten verglichen wurde. Aus den HE-Färbungen wurden die Bewertungen ‚Eosinophilie E‘, ‚radiale Delamination rD‘, ‚sichelförmige Delamination sD‘, ‚Penetrationstiefe der Schädigung P‘, ‚Verteilungsmuster der Veränderung A‘, ‚Perforationstiefe T‘ und ‚Vakuolisierung V‘ herausgefiltert, während aus der EvG-Färbung die Beobachtungen ‚Veränderung der Kollagenstruktur KG‘, ‚Veränderung der elastischen Fasern EF‘, ‚Intimafibrose IF‘, ‚Muskelfibrose MF‘ und ‚Beurteilung des Thrombus Tr‘ destilliert wurden. Die detaillierten Ergebnisse sind den Tabellen 27, 29, 31, 33 und 35 im Anhang zu entnehmen.

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Eosinophilie E* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ ersichtlich. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt in der Kreuztabelle (Tab. 7) jedoch nur einen Unterschied zum Stripping-Verfahren und einen geringen Unterschied beim Vergleich RF-P vs. Laser-Z.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,053	0,02	0,002	<0.001
RF-Fast (RF-F)			0,11	0,019	<0.001
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,376	<0.001
LASER-zylinder (Laser-Z)					< 0.001
Stripping (S)					

Tabelle 7: Kreuztabelle Eosinophilie

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *radialen Delamination* rD und im Vergleich zum Stripping-Verfahren konnten signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.046$ beobachtet werden. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen offenbart in der Kreuztabelle (Tab. 8) jedoch nur einen Unterschied beim Vergleich RF-Fast vs. Laser-bare-fiber.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,202	0,022	0,746	0,804
RF-Fast (RF-F)			0,001	0,111	0,123
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,018	0,032
LASER-zylinder (Laser-Z)					0,427
Stripping (S)					

Tabelle 8: Kreuztabelle radiale Delamination

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *sichelförmigen Delamination* sD und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ erkennbar. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen ergibt in der Kreuztabelle (Tab. 9) jedoch nur einen Unterschied zum Stripping-Verfahren.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,683	0,147	0,539	0,001
RF-Fast (RF-F)			0,068	0,641	<0,001
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,0198	0,002
LASER-zylinder (Laser-Z)					<0,001
Stripping (S)					

Tabelle 9: Kreuztabelle sichelförmige Delamination

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Penetrationstiefe der Schädigung P* ohne Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.002$ ersichtlich. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt in der Kreuztabelle (Tab. 10) jedoch nur einen Unterschied der RF-Plus-Gruppe jeweils zum RF-Fast- und Laser-Z-Verfahren.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 6 = 0,008$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		<0,001	0,009	0,007	
RF-Fast (RF-F)			0,07	0,234	
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,752	
LASER-zylinder (Laser-Z)					
Stripping (S)					

Tabelle 10: Kreuztabelle Penetrationstiefe

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich des *Verteilungsmusters der Veränderung A* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren lassen sich signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ erkennen. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt in der Kreuztabelle (Tab. 11) Unterschiede bei Laser-B gegenüber allen anderen Verfahren.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,295	<0,001	0,273	0,345
RF-Fast (RF-F)			0,002	0,94	0,048
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,001	<0,001
LASER-zylinder (Laser-Z)					0,031
Stripping (S)					

Tabelle 11: Kreuztabelle Verteilungsmuster

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Perforationstiefe T* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ beobachtbar. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen ergibt in der Kreuztabelle (Tab. 12) Unterschiede zwischen Laser-B und dem RF-P-Verfahren.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 6 = 0,008$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,192	<0.001	0,026	
RF-Fast (RF-F)			0,065	0,315	
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,012	
LASER-zylinder (Laser-Z)					
Stripping (S)					

Tabelle 12: Kreuztabelle Perforationstiefe

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Vakuolisierung V* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ erkennbar. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen lässt in der Kreuztabelle (Tab. 13) Unterschiede zwischen den RF-Verfahren gegenüber Laser-B und Stripping-Verfahren sichtbar werden.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,496	0,001	0,085	<0.001
RF-Fast (RF-F)			0,002	0,064	<0.001
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,398	0,043
LASER-zylinder (Laser-Z)					0,03
Stripping (S)					

Tabelle 13: Kreuztabelle Vakuolisierung

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Veränderung der Kollagenstruktur KG* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ ersichtlich. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen offenbart in der Kreuztabelle (Tab. 14) Unterschiede zwischen den RF-P-Verfahren gegenüber beiden Laser-Verfahren und dem Stripping-Verfahren, während alle anderen Verfahren in dieser Bewertung nur gegenüber dem Stripping-Verfahren unterschiedlich sind.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,007	<0.001	0,001	<0.001
RF-Fast (RF-F)			0,856	0,452	<0.001
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,317	<0.001
LASER-zylinder (Laser-Z)					<0.001
Stripping (S)					

Tabelle 14: Kreuztabelle Veränderung der Kollagenstruktur

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Veränderung der elastischen Fasern EF* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ feststellbar. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen lässt in der Kreuztabelle (Tab. 15) Unterschiede zwischen den RF-P-Verfahren gegenüber beiden Laser-Verfahren, dem RF-F-Verfahren, nicht jedoch gegenüber dem Stripping-Verfahren erkennen, während RF-F und beide Laser-Verfahren in dieser Bewertung nur gegenüber dem Stripping-Verfahren unterschiedlich sind.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,002	0,001	0,001	0,023
RF-Fast (RF-F)			0,35	0,795	<0.001
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,45	<0.001
LASER-zylinder (Laser-Z)					<0.001
Stripping (S)					

Tabelle 15: Kreuztabelle der Veränderung der elastischen Fasern

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Intimafibrose IF* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren sind keine signifikanten Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.172$ erkennbar. Auch der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander zeigt in der Kreuztabelle (Tab. 16) keine Unterscheidungsmerkmale hinsichtlich der Intimafibrose IF.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,437	0,083	0,195	0,087
RF-Fast (RF-F)			0,09	0,136	0,167
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,746	0,612
LASER-zylinder (Laser-Z)					0,65
Stripping (S)					

Tabelle 16: Kreuztabelle der Intimafibrose

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich der *Muskelfibrose MF* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren werden signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.001$ offensichtlich. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander lässt in der Kreuztabelle (Tab. 17) Unterschiede hinsichtlich der Muskelfibrose MF zwischen den beiden Laser-Verfahren und dem Laser-B vs. Stripping-Verfahren erkennen.

Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$					
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S
RF-Plus (RF-P)		0,56	0,007	0,062	0,275
RF-Fast (RF-F)			0,015	0,366	0,818
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,003	0,001
LASER-zylinder (Laser-Z)					0,661
Stripping (S)					

Tabelle 17: Kreuztabelle der Muskelfibrose

In der Betrachtung der Gesamtbeobachtungen hinsichtlich des *Thrombus Tr* und im Vergleich zum Stripping-Verfahren werden signifikante Auffälligkeiten mit $p_{\text{gesamt}} < 0.01$ ersichtlich. Der paarweise Vergleich der Behandlungsgruppen untereinander zeigt in der Kreuztabelle (Tab. 18) Unterschiede hinsichtlich des Thrombus Tr jedoch nur zwischen RF-Fast gegenüber dem Stripping-Verfahren.

		Signifikanz: $p_{\text{Bernoulli}} = p / 10 = 0,005$				
Behandlungsverfahren	RF-P	RF-F	Laser-B	Laser-Z	S	
RF-Plus (RF-P)		0,088	0,511	0,024	0,303	
RF-Fast (RF-F)			0,046	0,072	0,002	
LASER-bare-fiber (Laser-B)				0,119	0,508	
LASER-zylinder (Laser-Z)					0,016	
Stripping (S)						

Tabelle 18: Kreuztabelle Thrombus

In der Zusammenschau aller statistischen Vergleiche scheinen die Auffälligkeiten der thermischen Verfahren gegenüber dem nichtthermischen Stripping-Verfahren erkennbar und ebenso offensichtlich zu sein. Im Rahmen dieser Arbeit konnten diese jedoch erstmals anhand von humanen Gewebeproben belegt werden. Im vorliegenden Kollektiv zeigen die Kriterien ‚sichelförmige Delamination sD‘, ‚Intimafibrose IF‘ und ‚Thrombus Tr‘ keinerlei signifikante Unterscheidungen, weshalb zu überdenken ist, ob diese Kriterien grundsätzlich nicht geeignet sind und ob die Stichproben, sowohl in Anzahl als auch in Qualität, möglicherweise keine sinnvolle Auswertung ermöglichen

RF-F und Laser-Z haben in keinem der Kriterien einen Hinweis auf statistisch signifikante Unterschiede hervorgebracht. Somit erscheinen zumindest auf mikroskopischer Ebene die induzierten Gewebewirkungen sehr ähnlich bis gleich und die beiden ‚langstreckigen‘ Behandlungskonzepte vergleichbar zu sein.

Häufige Unterscheidungen konnten insbesondere bei Laser-B gegenüber beiden RF-Verfahren ausfindig gemacht werden, insbesondere in Bezug auf radiale Delamination rD, Verteilungsmuster der Veränderung A, Perforationstiefe T, Vakuolisierung V, Veränderung der Kollagenstruktur KG und elastische Fasern EF. Dieser Befund lässt den Schluss zu, dass das Laser-B-Verfahren mit den applizierten hohen Leistungen auch ein entsprechendes Nebenwirkungsspektrum mit sich bringt.

Auch werden teilweise die Unterschiede zwischen kurz- und langstreckigen thermischen Verfahren deutlich, so beispielsweise bei Muskelfibrose MF (Laser) und Veränderung der elastischen Fasern EF und Penetrationstiefe der Schädigung P für die RF-Verfahren. Hinsichtlich der Bewertung der Penetrationstiefe der Schädigung P lassen RF-F und Laser-Z als langstreckige Verfahren Unterschiede zum kurzstreckigen RF-P-Verfahren erkennen.

Hinweise auf statistische Unterschiede zwischen RF und Laser lassen sich aus den Beobachtungen hinsichtlich der Veränderung der Kollagenstruktur KG, Vakuolisierung V, Perforationstiefe T, dem Verteilungsmuster der Veränderung A und teilweise aus Eosinophilie E, radialer Delamination rD und Penetrationstiefe der Schädigung P gewinnen. Ob diese jedoch tatsächlich auf eine unterschiedliche Wirkung der applizierten Energieform zurückzuführen sind, erscheint fraglich. Die vorliegende Datenbasis ermöglicht hier lediglich Spekulationen.

6 Diskussion

Die Wand der varikös veränderten Vene ist rigider als die der gesunden. Die Änderung ihrer Zugfestigkeit beruht zum einen auf der vermehrten Produktion von Matrixproteinen und zum anderen auf der Reduktion und Fragmentierung der elastischen Fasern [KIR-00].

Heutzutage nimmt die endovenöse Therapie via Laser und Radiofrequenzwellen bei der Behandlung insuffizienter Venen aufgrund ihrer einfachen Durchführbarkeit und des Verzichts auf Crossektomie einen besonderen Stellenwert ein. Nebenwirkungen wie Hämatome, Eckchymosen oder Parästhesien wurden von mehreren Autoren beschrieben [MIN-01, PRO-02, PRO-04, HOF-06].

Obwohl in den USA und in Großbritannien die endoluminalen Therapieverfahren leitliniengerecht die Therapie der ersten Wahl sind, stellen die randomisierten kontrollierten Studien endoluminale Laser-Verfahren und Stripping mit Crossektomie als gleichwertig dar [RAS-15].

Ein weiteres Verfahren zur endoluminalen Varizenbehandlung mittels Radiofrequenz-Energie ist das RFITT-Verfahren (Radiofrequency Induced Thermo Therapy). Bei diesem Verfahren werden mittels einer RF-Sonde in der Gefäßwand Temperaturen zwischen 60 und 100 °C erzeugt. Die Rückzuggeschwindigkeit wird akustisch gesteuert [NOP-11]. Die RFITT-Sonde selbst bleibt innerhalb des Venenlumens kalt und es wird von einem Gewebeeffekt unabhängig von der Lage im Gefäßlumen für die Behandlung berichtet. Entscheidend für den Therapieerfolg ist dabei nicht die abgegebene RF-Leistung, sondern die Applikationsdauer. Die Erfolgsrate dieses Verfahrens wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. So sprechen beispielsweise Zirau et al. von einem kompletten bindegewebigen Umbau des Gefäßes nach 4 bis 6 Monaten, und nach 180 Tagen war die behandelte Vene nicht mehr nachweisbar. Sie haben in histologisch aufgearbeiteten Schnitten eine vollständige Zerstörung der Intima mit intramuralen, subintimalen und intrainimalen Thromben bei gleichzeitig intakter Media und Adventitia beobachtet [ZIR-09]. Brachmann et al. haben im Gegensatz zu Zirau et al. gezeigt, dass RFITT lediglich zu einer Intimazerstörung führt, und zudem eine Rekanalisation 4 Monaten nach der Behandlung festgestellt [BRA-12].

Obwohl es für die endoluminale Therapie via Radiofrequenzwellen-Verfahren, nämlich Closure Plus und Closure Fast, einheitliche Behandlungsprotokolle gibt, existieren in der Praxis für die Therapie via Laser-Verfahren eher uneinheitliche Konzepte. Zusätzlich erscheint das Equipment für Radiofrequenztherapie leichter und dementsprechend unkomplizierter in der Anwendung im Vergleich zu den Laserinstrumenten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden akut induzierte thermische Schäden in der Gefäßwand nach der Behandlung mit Radiofrequenzwellen mittels Closure Plus und Closure Fast sowie die Behandlung mit monochromatischer Laserstrahlung bei verschiedenen Lichtwellenleitern, nämlich bare-fiber und zylindrischer Diffusor, histologisch evaluiert. Die entnommenen Gewebeproben wurden unmittelbar nach der jeweiligen Therapie in Formalin gelegt und für die histologischen Untersuchungen vorbereitet. Die angefertigten histologischen Schnitte wurden systematisch anhand verschiedener Kriterien wie Eosinophilie, sichelförmige und radiale Delamination, Penetrationstiefe, Verteilungsmuster der Veränderung, Perforationstiefe, Vakuolisierung, Struktur der Kollagenfasern und elastischen Fasern, Intimafibrose, Muskelfibrose sowie Thrombus beurteilt.

Als Referenzmaterialien wurden varikös veränderte Venen verwendet, die mittels konventioneller Stripping-Methode entnommen wurden. Bei der jeweiligen Beurteilung stellt die Unterscheidung, ob die Gewebeveränderungen im Rahmen der Varikose zustande gekommen sind oder durch thermische Ablation hervorgerufen wurden, eine Herausforderung dar. Im Rahmen dieser Studie wurden die thermischen Effekte an humanen Gewebeproben untersucht. Die eingeschränkte Verfügbarkeit stellt im Gegensatz zu ex-vivo Untersuchungen an Mastbullen-Venen [BLA-11] eine Begrenzung der Aussagekraft der vorgestellten Untersuchung dar.

Da zwischen Probeentnahme und Anfertigung der histologischen Schnitte aus logistischen Gründen der Zeitfaktor von wenigen Tagen bis hin zu Wochen sehr stark variierte, wäre zu klären, ob dies einen Einfluss auf die histologische Bewertung hat. Obwohl bei der Auswahl der histologischen Schnitte sorgsam vorgegangen wurde, sollte kritisch hinterfragt werden, ob der jeweils zur Bewertung herangezogene Schnitt die akuten Schäden des jeweiligen Verfahrens in ausreichender Form repräsentiert. Bei der makroskopischen Bewertung der Gewebeproben konnte keine präzise Beurteilung der Farbveränderungen, Verhärtung und Rigidität erfolgen, wie sie bei den ex-vivo Untersuchungen möglich ist [BLA-11].

Zu erwähnen ist ferner, dass im Rahmen der vorliegenden Arbeit die bereits erarbeitete Beurteilungsskala [BLA-11] für die Auswertung der histologischen Schnitte verwendet wurde. Obwohl bei der mikroskopischen Bewertung durch die Nutzung der Beurteilungskriterien und -einteilung eine Objektivierbarkeit der Beurteilung erreicht werden sollte, ist ein gewisser Grad von subjektiver Beurteilung bei dieser Vorgehensweise nicht zu leugnen.

Eine weitere Herausforderung bei der Gewinnung der Gewebeproben in dieser Studie bestand darin, das operative Vorgehen zum Wohle der Patientenversorgung zu gestalten und potenzielle Nebenwirkungen zu vermeiden [SCH-06]. Laut Literaturrecherche gehören zu den Risiken

Wundheilungsstörungen, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose [PUG-06, HOF-06] und arteriovenöse Fisteln nach ELT [YIL-08]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurde nur in einem Fall eine Thrombose im saphenofemorale Übergang festgestellt, die leitliniengerecht mit Heparin in therapeutischer Dosierung behandelt wurde.

Nach den ex-vivo Vorarbeiten [BLA-11] mit einer breiten Variation der experimentellen Bedingungen konnten in dieser Studie neue innovative Konzepte (zum Beispiel RF vs. Laser, kurzstreckiger vs. langstreckiger Applikator) zur ELT erstmalig an humanen Gewebeproben untersucht werden. Bei den ex-vivo Untersuchungen wurden gesunde Venen mit kleinerem Durchmesser untersucht, während im vorliegenden Fall varikös veränderte menschliche Venen [SCH-06, REU-99] untersucht wurden. Im Gegensatz zu humanen Venen ist die Muskelschicht bei gesunden Mastbulen ausgeprägter und enthält weniger Fasersubstanz als die insuffizienten humanen Stammvenen [BLA-11]. Ferner wurde im ex-vivo Experiment die Vene vor der Behandlung frei präpariert, sodass Konsistenz, Länge und Farbe prä- und postinterventionell dokumentiert werden konnten.

Eine Methode, um die Gefäßwandverdickung zu beurteilen, stellt die endoluminale optische Kohärenztomographie (OCT). Dabei handelt es sich um ein neues endovaskuläres kathetergestütztes hochauflösendes bildgebendes Verfahren. Es konnte gezeigt werden, dass die histologischen Veränderungen in der Gefäßwand nach endoluminaler Behandlung via Radiofrequenzwellen und Laserstrahlungen mit den optischen Schnittbildern durch OCT miteinander korrespondieren. Es wurde demonstriert, dass eine Wandverdickung beziehungsweise eine Mediaverdickung und eine Lumenreduktion des Gefäßes sowohl nach endovenöser Radiofrequenz- als auch nach Lasertherapie dargestellt werden können (siehe Abb. 39) [STE-06]. Obwohl die OCT im klinischen Alltag nicht zur postinterventionellen Verlaufsbeobachtung eingesetzt werden kann, erwies sie sich bei den experimentellen Untersuchungen als eine gute, ergänzende Methode zu den mikroskopisch induzierten Gewebsveränderungen nach endoluminaler Varizenbehandlung. Ein wesentlicher Vorteil der OCT gegenüber der Erstellung histologischer Präparate besteht darin, dass bei der OCT die gesamte Gefäßwand ohne Unterbrechung in situ und ohne grossen personellen und logistischen Aufwand beurteilt werden kann, im Vergleich zu histologischen Schnitten, die unter erheblichem Aufwand nur lokale, auf wenige Mikrometer beschränkte Einblicke in die Beurteilung der Gewebeveränderung erlauben [STE-06].

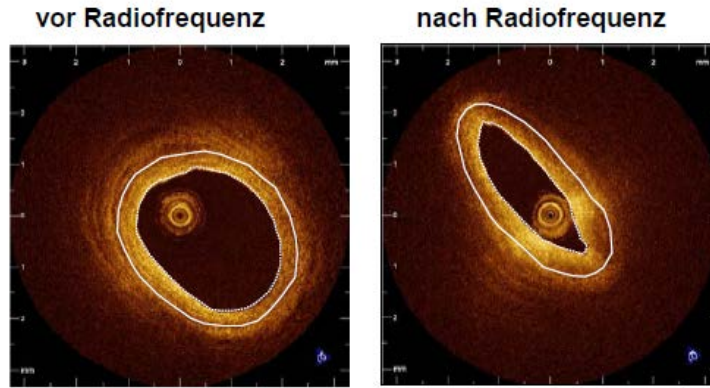


Abbildung 39: Querschnitt einer OCT-Aufnahme mit OCT-Sonde im Lumen. Dargestellt ist die Änderung der Schichtdicke der Intima durch RF-Applikation
[STE-06]

Die mikroskopische Auswertung der Präparate (siehe Tab. 29 im Anhang), die via Closure Plus behandelt wurden, hat in der vorliegenden Studie ergeben, dass Vakuolisierung in der Gefäßwand leicht bis mäßig vorhanden und in manchen Präparaten überhaupt nicht erkennbar war. Sichelförmige Delaminationen waren nach Energieapplikation ausgeprägter vorhanden als radiale Delaminationen. Transmurale thermische Alteration und folglich Hypereosinophilie als Ausdruck verschmolzener und denaturierter Kollagenfasern bis in die Adventitia hinein waren in elf histologischen Schnitten erkennbar. In der EvG-Färbung waren die Alterationen der elastischen Fasern korrespondierend zur HE-Färbung zu sehen. Intimafibrose und Muskelfaserfibrose waren in über 60 % der Fälle mäßig ausgeprägt vorhanden. In zwei histologischen Schnitten waren die Furchen beziehungsweise die Perforationstiefe bis Ende der Media zu sehen. Die thermischen Alterationen bezogen sich auf varikös veränderte Wandstrukturen, die abgesehen von fünf Fällen symmetrisch verteilt waren. In 13 Schnitten waren keinerlei Thrombus-Anzeichen, in zwei Schnitten frische Thromben und in 5 Schnitten gemischte Thromben zu erkennen.

Wie aus Tab. 31 hervorgeht, waren in den Proben, die eine Behandlung via Closure Fast erhielten, die Vakuolisierungen ebenfalls nicht stark ausgeprägt. Die sichelförmigen Delaminationen waren indes deutlich ausgeprägter als die radialen Delaminationen und auch teilweise über die Adventitia hinaus zu sehen. Das Ausmaß der thermisch induzierten Gewebeschäden reichte in fünf Schnitten über die Adventitia hinaus und in zwei Fällen konnte nicht eindeutig identifiziert werden, ob diese thermischen Alterationen auf die Adventitia beschränkt sind oder darüber hinaus reichen. Eosinophilie beziehungsweise kräftig gefärbte verschmolzene Kollagenfasern

waren prominent auch teilweise über die Adventitia hinaus zu beobachten. In der EvG-Färbung konnte dies bestätigt werden. Die Destruktion der elastischen Fasern reichte über die Adventitia hinaus. In einem Schnitt konnte die Furche beziehungsweise Perforationstiefe bis zur Hälfte der Media und in zwei Schnitten bis zum Ende der Media festgestellt werden, wobei in einem der Schnitte eine mechanische Alteration nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. In drei Schnitten war kein Thrombus vorhanden und in sechs Schnitten ließ sich ein gemischter Thrombus im Gefäßlumen erkennen.

Werden die Ergebnisse der beiden radioablativen Verfahren miteinander verglichen, ist im Ergebnis zu konstatieren, dass die thermischen Veränderungen in der Gefäßwand bei beiden thermoablativen Verfahren nahezu gleichförmig auftreten, gleichwohl mit dem Unterschied, dass die thermisch induzierten Veränderungen durch Closure Fast eindrucksvoller zu beobachten sind und im Vergleich zu Closure Plus teilweise über die gesamte Venenwand bis in die Adventitia hineinwirken. Inwiefern dieser Unterschied auch einen Einfluss auf die Langzeitergebnisse hat beziehungsweise zum Auftreten eines Rezidivs führt, ist unklar. Um dies zu beurteilen, wäre eine Follow-up-Studie erforderlich.

Generell lässt sich sagen, dass die Therapie mit Closure Plus im Vergleich zu Closure Fast erheblich mehr Zeit (rechnerisch siebenfach) in Anspruch genommen hat, da bei Closure Plus mit einer Geschwindigkeit von 3 cm/min behandelt wird, während bei Closure Fast mit einer Geschwindigkeit von 7 cm/20 sek beziehungsweise 21 cm/min behandelt werden kann. Bei Closure Plus entstanden Temperaturen von bis zu 85 °C und bei Closure Fast Temperaturen von bis zu 120 °C. Über eine integrierte Temperaturrückkopplung konnten übermäßige Hitze und somit auch Perforationen vermieden werden. Makroskopisch ließen sich bei zwei Präparaten nach der Therapie mit Closure Fast Karbonisierungen beobachten, die vermutlich durch den direkten Kontakt der Katheterspitze mit der Gefäßwand zustande gekommen sind. In den Venen, die durch Closure Plus und Fast behandelt wurden, wurden die oben genannten Veränderungen nahezu gleichmäßig in der gesamten Venenwand beobachtet, wobei je nach Lumendurchmesser und Intimahyperplasie die applizierte Energie einen unterschiedlichen Grad der Veränderungen induziert hat. Je kleiner der Durchmesser, umso ausgeprägter und gleichmäßiger war der Therapieeffekt. Blagova et al. haben bei ex-vivo Untersuchungen Schrumpfung, Rigidität und mäßige Farbveränderungen nach endoluminaler Radiofrequenztherapie festgestellt, sie konnten aufgrund des ex-vivo Modells jedoch technisch-experimentell keine Obliteration des Lumens herausarbeiten [BLA-11].

Brachmann et al. haben in ihren Versuchsreihen bei durch Closure Fast behandelten menschlichen Venen eine komplette Destruktion der Intima, Zellkerndestruktion, Intimanekrose und subintimale Ödeme beobachtet [BRA-12].

Im Follow-up wurden die behandelten insuffizienten Venen klinisch sonographisch untersucht, wobei gezeigt werden konnte, dass nach 3 Jahren in 98 % der Fälle eine komplette Obliteration der behandelten Venen vorlag [BRA-12].

Hinsichtlich der Nebenwirkungen beträgt die Inzidenz für Hyp/Parästhesie bei Closure Plus 12,6 % [NOP-05] und bei Closure Fast 3,2 % [PRO-08], für Ekchymosen und Thrombophlebitiden zwischen 0 und 55 % [LUB-08] vs. 0–20 % [PRO-08], für tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie 0,2 % [NOP-05] vs. 0 % [PRO-08, NOP-14].

Noppeney et al. fanden Obliterationsraten in retrospektiven Studien bei einem Follow-up nach 17,5 Monaten für Closure Plus von 76,3 % [NOP-05], und bei einer prospektiven randomisierten Studie von Lurie E. lag die Obliterationsrate bei einem Follow-up von 24 Monaten bei 81,8 % [LUR-05]. In einer europäischen Multicenterstudie konnte hingegen eine postoperative Obliterationsrate nach 5 Jahren für Closure Fast von 91,7 % belegt werden [PRO-15].

In der vorliegenden Studie wurde eine weitere Gruppe von Patienten mit Diodenlaser der Wellenlänge 980 nm behandelt. Als Lichtwellenleiter wurden plangeschliffene bare-Fasern (Biolitec AG, Jena) und der Prototyp eines langstreckig radial abstrahlenden Diffusors (Firma Curalux, München) eingesetzt. Im Gegensatz zur Radiofrequenzbehandlung lagen zur Studienzeit für die endoluminale Lasertherapie weder ein einheitliches Behandlungsprotokoll noch ein Behandlungskonzept vor.

Um perivaskuläre Schäden zu minimieren, die durch die extreme Temperaturentwicklung an der Faserspitze entstehen können, und Nervenläsionen zu vermeiden, die zu einer Sensibilitätsstörung führen könnten, wurden sämtliche Behandlungen unter Anwendung der Tumescenzanästhesie entlang des Verlaufs der zu behandelnden Vene durchgeführt.

In den untersuchten histologischen Schnitten, die durch bare-fiber, eine LEED von 45–73 J/cm und EFE von 14–46 J/cm² behandelt wurden, konnte die Penetrationstiefe der thermischen Schäden bis in die Adventitia und darüber hinaus beobachtet werden. Im Rahmen der durchgeführten Operationen wurden in 5 Fällen Perforationen und Karbonisierungen beobachtet, die durch Adhäsion der Laserfaserspitze mit der Venenwand initiiert wurden. Dies führte in der Folge zu einer einseitigen und inhomogenen Verteilung der thermischen Schäden in der Gefäßwand. In den angefertigten histologischen Schnitten war eine Dominanz der sichelförmigen Delaminationen im Vergleich zu den radialen Delaminationen zu erkennen. Vakuolisierungen

waren im proximalen Bereich deutlich mehr zu verifizieren als in den distalen Bereichen. An den direkten Kontaktstellen der Faserspitze mit der Gefäßwand sind reichlich Vakuolen zu sehen. Die Ränder sind blau bis violett gefärbt und die Wandstrukturen verschmolzen, sodass die Differenzierung einzelner Bestandteile schwer zu beurteilen waren.

Es wird berichtet, dass in histologischen Schnitten, die sechs Wochen nach der endovenösen Lasertherapie erfolgen, ein kompletter Verlust des Endothels, eine Ablage von Fibrin im Lumen, Thromben in dilatierten Gefäßabschnitten sowie eine Zerstörung der Muskeln und elastischen Komponente festzustellen sind [COR-09]. Das asymmetrische Verteilungsmuster der Gewebeschäden und Perforationen wurde von anderen Autoren bereits mehrfach beschrieben [WEI-02, COR-05, SRO-06]. Die Inzidenz bei Ekchymosen liegt bei 61–81 % [PRO-05].

Eine letzte Gruppe von Patienten wurde mit dem Prototyp eines zylindrischen Strahlers mittels Laser-Energie behandelt. Das Patientenkollektiv wurde mit dem zylindrischen Strahler und der Wellenlänge 980 nm, einer Laserleistung von 36 Watt, einer Rückzugsgeschwindigkeit von 2 mm/s und einer LEED von 154–165 J/cm je zweimal behandelt. In keiner der Gewebeproben wurden Perforationen oder Karbonisierungen beobachtet. Histologisch waren die thermisch induzierten Wandschädigungen überwiegend symmetrisch über den gesamten Venenwandbereich verteilt und nur in einigen wenigen Fällen asymmetrisch, wobei diese jedoch auf die Asymmetrie des Gefäßes im Rahmen der Varikose zurückgeführt werden können. Vakuolisierungen waren im Crossbereich ausgeprägter zu beobachten als im distalen Bereich. Sichelförmige Delaminationen waren deutlich ausgeprägter vorhanden als radiale Delaminationen. Es ist davon auszugehen, dass die sichelförmige Delamination auch ein Ausdruck des Schrumpfens des Gefäßdurchmessers als Folge des Auseinandergehens der verschiedenen Schichten der Venenwand sein kann. Transmurale, teilweise bis zur Adventitia greifende Eosinophilien waren gut erkennbar, was für eine Destruktion und Verschmelzung der Kollagenfasern spricht. Korrespondierend dazu konnte in der EvG-Färbung eine transmurale Alteration der elastischen Fasern festgestellt werden.

Im Vergleich der Ergebnisse von bare-fiber gegenüber dem zylindrischen Diffusor kann beobachtet werden, dass der zylindrische Diffusor zu einer symmetrischen thermischen Veränderung in der Gefäßwand führt. Trotz hoher LEED von 145–165 J/cm kam es beim zylindrischen Diffusor im Vergleich zu bare-fiber mit einer LEED von 45–73 J/cm zu keinen Perforationen beziehungsweise Karbonisierungen. In ex-vivo Experimenten mit einem Vorläufer des zylindrisch abstrahlenden Diffusors konnte gezeigt werden, dass bei LEED von 600 J/cm keine Perforation und keine Karbonisierung erfolgten, wobei bei der Verwendung einer LEED von 166

J/cm Behandlungsspuren im Unterhautfettgewebe zu sehen waren [BLA-11]. Aufbauend auf dieser ex-vivo Erfahrung konnte dieses Problem in der klinischen Behandlung durch Einspritzen des Tumescenzanästhetikums minimiert werden.

Um die Langzeitergebnisse der beiden Verfahren sowie die Nebenwirkungen eingehender beurteilen zu können, wäre eine vergleichende Follow-up-Studie hilfreich. Ein weiterer klinischer Aspekt, der bei zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden sollte, betrifft die Tatsache, dass beim vorliegenden Patientenkollektiv eine Crossektomie durchgeführt wurde, wodurch auch die Gewebeprobenentnahme ermöglicht wurde. Ob die Crossektomie zukünftig komplementär zu ELT erfolgen wird, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt offen.

Da bei den endovenösen Therapien Energie in das Venenlumen beziehungsweise in die Venenwand eingebracht wird, ist die Gewebereaktion bei konstanter Wellenlänge und definierter Energie von der in-situ-Situation und insofern von den lokalen Parametern Gefäßdurchmesser, Position der Faserspitze und intravasalem Blutvolumen [SCH-06] und dem operativen Geschick des Behandlers abhängig. Es sollte jedoch eine LEED von mindestens 60 J/cm appliziert werden. In Abhängigkeit von den energieeintragenden Systemen (zum Beispiel kurzstreckig, langstreckig, axial- oder radial-abstrahlend) sind Nebenwirkungen wie Perforationen, Karbonisierungen und perivaskuläre Schäden zu minimieren; sie treten bei unterschiedlichen LEED-Werten auf.

Auch wenn Proebstle et al. die Wirkung des Lasers auf die Gefäßwand durch Absorption der thermischen Energie der Wellenlängen 810, 940 und 980 nm durch das Hämoglobin und eine dadurch entstehende Gasblase (steam bubble), die dann zur Thrombusbildung und zur Weiterleitung der Laser-Energie an die Gefäßwand führen, erklären [PRO-02], kann dieses Modell nur für die Nutzung von axial-abstrahlenden Lichtwellenleitern genutzt werden.

Corcos et al. haben die unmittelbaren Effekte der Diodenlaser der Wellenlänge 808 nm auf die Venenwand untersucht und gezeigt, dass Endothel und Intima immer komplett oder partiell geschädigt sind. Eine Beteiligung der Mediaschicht konnte nur in einer kleinen Gruppe beobachtet werden. Eine intraoperative Venenocclusion war nicht zu sehen. Laut Corcos et al. benötigt die Änderung der inneren Gewebe die pathophysiologischen Abläufe nach der Induktion der thermischen Ablation. Dies kann im späteren Verlauf zur Gefäßokklusion und somit zur Ausschaltung der Vene führen [COR-05]. Ferner wurde gezeigt, dass bei einem Venendurchmesser von < 10 mm eine kürzere Energieapplikationsdauer beziehungsweise eine erhöhte Rückzugsgeschwindigkeit von > 1 mm/s ausreicht, um die erwünschte Wirkung zu erzielen. Dies kann allerdings bei größeren Durchmessern nicht ausreichen; hier könnten eventuell zwei

oder drei Zyklen pro Segment erforderlich werden. Laut Corcos et al. scheint das bare-fiber-Verfahren mit der Wellenlänge von 808 nm bei richtiger Indikation und Durchführung für die Therapie der Varikose angemessen zu sein [COR-05].

In den von Dann J. angefertigten histologischen Schnitten der gesunden Vene, die mit Laser behandelt wurden, konnten eine komplette Zerstörung der Intima und des Endothels, eine Zerstörung des mittleren Drittels der Media, Koagulation, ein Verlust der Abgrenzung zwischen Kollagen und Muskelfaserbündel, Karbonisierung sowie eine Verklumpung des Kernes beobachtet werden. Perforationen sowie perivaskuläre Schäden waren in weniger als 10 % der Fälle zu verzeichnen, die mit einer LEED von 40–80 J/cm behandelt wurden, und fast in allen Fällen, die mit einer LEED von 110–200 J/cm behandelt wurden. Diese Versuche wurden mit Lasergeräten der Wellenlänge 810 nm, Laserleistungen von 10, 12 und 14 Watt, manuellem Pullback und einer Rückzugsgeschwindigkeit von 0,2 cm/s durchgeführt. Dabei konnten keine großen Unterschiede in Bezug auf kontinuierliche und intermittierende Applikationsformen gefunden werden [DAN-09].

Langzeitergebnisse bezüglich der Rezidivrate fehlen aktuell. Von W. Lahl et al. wurde die Hypothese aufgestellt, dass die endovenöse Obliteration ohne Crossektomie die Rezidivrate senkt, weil hier der Reiz – Saphenusstumpf zu Neovaskularisation – fehlt. Dabei sollten natürlich insuffiziente Accessorien mitbehandelt werden [LAH-06]. Im Gegensatz dazu empfehlen Corcos et al. zusätzlich zur endovenösen Ablation der insuffizienten Vene jedoch die Durchführung der Crossektomie zur Prävention eines Rezidivs und Reduktion der dadurch bedingten Komplikationen [COR-05]. In der Praxis wird aktuell die endovenöse Lasertherapie in Lokalanästhesie unter Tumescenzinjektion ohne Crossektomie ambulant durchgeführt. Zierau hat die Ergebnisse der Lasertherapie versus Stripping miteinander verglichen und dabei festgestellt, dass Hämatome, Nervenläsionen, Lymphödeme und Arbeitsunfähigkeitstage in der Strippinggruppe deutlich ausgeprägter vorhanden waren als in der Laser-Gruppe. In einer prospektiven Studie mit einem Follow-up 26 Monate nach der Lasertherapie der insuffizienten Venen wurden bei 90 % ein kompletter Verschluss der V. saphena magna, bei 8 % eine retrahierte suffiziente V. saphena magna und nur bei 2 % ein Rezidiv festgestellt [ZIE-05].

Um das Problem der inhomogenen Wandschädigung, Perforationen, Karbonisierung und der daraus resultierenden klinischen Nebenwirkungen zu vermeiden, wurde der neue Lichtapplikator als zylindrischer Diffusor entwickelt. Hier wird im Unterschied zur axial emittierenden bare-fiber die Energie gleichmäßig senkrecht zur Gefäßwand appliziert (siehe Abb. 40). Um mögliche Karbonisierungen der Faserspitze zu vermeiden, wurde zusätzlich ein Spülmechanismus mit NaCl an der Katheterspitze konstruiert [BLA-11].

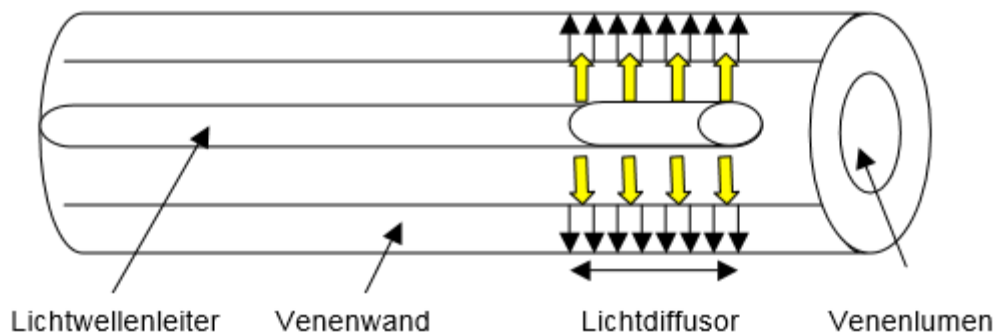


Abbildung 40: Prinzipieller Aufbau des neuen zylindrischen Diffusors [BLA-11]

Seit der Entwicklung lokal radial abstrahlender Fasern (konische Ausgestaltung der Faserspitze mit Glasdom) und der Nutzung einer Wellenlänge von 1470 nm mittels Diodenlaser [PAN-09] hat sich die Anwendung der ELT stetig verbreitet. Bei der Anwendung von Wellenlängen von über 1300 nm ändert sich der Absorptionsmechanismus. Derartige Wellenlängen werden insbesondere von Wasser innerhalb der Zielstrukturen absorbiert [SRO-13a, SRO-13b], wodurch unerwünschte Nebenwirkungen wie Perforationen und Karbonisierungen minimiert werden können [NOP-11].

Schwarz et al. haben Nebenwirkungen wie zum Beispiel Ekchymosen und Hauteinblutungen nach einer Laserbehandlung der Wellenlänge 1470 bei bare-fiber und radial abstrahlender Faser in einer Studie miteinander verglichen und festgestellt, dass Radialabstrahler wesentlich nebenwirkungsärmer sind als bare-fiber [SCH-10a], was durch die Reduzierung der Leistungsdichte begründet ist [SRO-13a, SRO-13b].

Seit einigen Jahren existieren radial abstrahlende Fasern, konisch geformte Faserenden mit Glasdom, die mit Lasern der Wellenlängen 1320–1940 nm in Kombination für die ELT eingesetzt werden. Diese Wellenlängen haben ihr Absorptionsmaximum in den Wassermolekülen. Die interstitiellen Wassermoleküle der Venenwand übertragen die absorbierte Energie an die

Venenwand und induzieren damit in der Wand eine thermische Läsion, die zu einer Gefäßobliteration führt. Studien zeigen eine Obliterationsrate für radial abstrahlende Faser mit langer Wellenlänge in einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten bis 5 Jahren von 87–100 % [SCH-19]. Lawson et al. berichten bei radial abstrahlender Faser der langen Wellenlänge 1470 nm in einer Studie mit einem Follow-up von 5 Jahren eine Verschlussrate von 91 % [LAW-18]. Ob kurzstreckig radial abstrahlende Fasern oder langstreckig abstrahlende Diffusoren für die zukünftige ELT effizienter und nebenwirkungsärmer sind und zusätzlich einen einfacheren Umgang ermöglichen, bleibt in weiteren Studien zu eruieren. Aus den Berichten der klinischen Studien geht hervor, dass ein Temperatur-Rückkopplungsmechanismus vorteilhaft wäre. Entsprechende Entwicklungen sind Gegenstand derzeitiger Forschungsaktivitäten [SRO-13a, SRO-13b].

Es existieren experimentelle Forschungsberichte, in denen einige Nachteile der endovenösen Lasertherapie mit bare-fiber und der Nutzung von Wellenlängen kleiner 1000 nm im Vergleich zu endovenösen Radiofrequenzobliteration belegt werden [SCH-06, SCH-07, SRO-10]. Klinische Untersuchungen zeigen ebenfalls eine höhere Inzidenzrate an Nebenwirkungen wie postoperative Schmerzen sowie Ekchymose bei ELT mit bare-fiber der Wellenlänge 980 nm im Vergleich zu RFO [SCH-14, ALM-09, GAL-10, GOO-10, NOR-11, RAS-11, SHE-10]. Diese Beobachtungen können durch die vorliegende Studie an humanen histologischen Präparaten nachvollzogen werden.

Bei Vergleichen endovenöser Therapieverfahren zum chirurgischen Stripping-Verfahren, unter anderem basierend auf randomisierten kontrollierten Studien, wurden für die Bewertungen unterschiedliche Skalen entwickelt, um die prä- und postoperative Krankheitsausprägung zu bewerten. Bewährt hat sich hier der Venous Clinical Severity Score (VCSC). In der von der Cochrane Collaboration publizierten Metaanalyse konnten im Hinblick auf Rekanalisation sowie Rezidiventwicklung keine Unterschiede zwischen Stripping mit Crossektomie und ELT gefunden werden. In dieser Auswertung werden die große Heterogenität der Zielkriterien und die unterschiedlichen Follow-up-Zeiten und somit die uneinheitlichen Behandlungskonzepte der ELT-Verfahren deutlich [SCH-14, NES-14]. Die Problematik, gezielt Studien zur endoluminalen Behandlung miteinander zu vergleichen, liegt insbesondere in der uneinheitlichen Datenerhebung.

Obwohl Studien darauf hinweisen, dass auch bei endoluminalen Verfahren via ELT sowie RF im Vergleich zum klassischen Stripping mit Crossektomie höhere Rezidivraten auftreten, fehlen für eine genauere Analyse neben den physikalischen Behandlungsparametern auch anatomische Beschreibungen, beispielsweise ob und wie dilatiert die saphenofemorale Mündung oder wie zentral die Einmündung der akzessorischen Stammvenen war [SCH-14]. In einer prospektiv randomisierten Studie, die in Dänemark durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass nach einem Jahr die postoperative Refluxrate bei Stripping-Verfahren bei 4,8 %, bei ELT bei 5,8 % bei RFA bei 4,8 % und bei Schaumsklerosierung bei 16,3 % lag [RAS-11]. Die Rekonvaleszenzzeit ist bei RFA via Closure Fast am kürzesten; sie liegt bei 3 Tagen vs. 12,5 Tagen mit dem Stripping-Verfahren [SUB-10] und 9 Tagen bei der ELT [SHE-10].

Eine seit 2009 zugelassene endovenöse Thermoablation zur Behandlung der insuffizienten Stammvenen sowie großen Perforanzvenen ist die Heißdampfablation beziehungsweise Endovenous Steam Ablation (EVSA). Das Verfahren basiert auf der Applikation von wenigen Mikrolitern Wasser, die mittels eines Generators in einen Dampfzustand gebracht und mit einer Temperatur von 120 °C an die Venenwand injiziert werden. Dieses Verfahren hat sich im Vergleich zu EVLT und RFO in der Praxis bisher jedoch noch nicht durchgesetzt.

7 Zusammenfassung

Mit zunehmendem Alter, bei genetischer Prädisposition, Adipositas und mangelnder Bewegung nimmt die Inzidenz der Varikose zu. Im Anfangsstadium kommen konservative Verfahren wie Physiotherapie, Bewegung, Gewichtsreduktion, medikamentöse Behandlung sowie Kompressionsstrümpfe und Verbände in Frage. Im späteren Verlauf bei zunehmender Beschwerdesymptomatik und Progression der Klappeninsuffizienz muss dies jedoch operativ saniert werden. Bislang stellte das Stripping-Verfahren mit Crossektomie das Standardverfahren mit Nebenwirkungen wie Hämatomen, Blutungen, Missempfindungen im Rahmen der Nervenläsionen, lange Liegedauer und Arbeitsausfall dar. Im Rahmen der endoluminalen Verfahren werden insbesondere Radiofrequenzablation und Lasertherapie eingesetzt. In der Praxis existieren bei den Radiofrequenzablationen zwei verschiedene Systeme: Closure Plus (kurzstreckige thermische Ablation) und Closure Fast (langstreckig-segmentale thermische Ablation).

Alternativ gibt es bei den endoluminalen Laser-Verfahren eine Reihe unterschiedlicher Generatoren, Lichtwellenleiter und Applikationssysteme sowie unterschiedliche Behandlungsprotokolle. Das Wirkprinzip basiert auf Wärmeentwicklung durch die Absorption von Photonen durch Hämoglobin oder Wasser, je nach verwendeter Wellenlänge. Es werden verschiedene Wellenlängen 810, 940, 980, 1064 nm mit eher Blut als Absorber und 1320 und 1470 nm als eher Wasser als Absorber unterschieden. Als Lichtwellenleiter sind bare-fiber-Applikationen von radial abstrahlenden Lichtwellenleitern zu unterscheiden. Die bare-fiber-Applikation führt teilweise zu Perforation und bei Kontakt mit der Gefäßwand zu Karbonisierung. Klinisch manifestiert sich dies in Form von Hämatomen, Ekchymose, Schmerzen und Rekanalisierung der insuffizienten Venen. Erste Versuche zur Nutzung von zylindrischen Diffusoren an ex-vivo Rinderfußmodellen ermöglichten optimierte Behandlungsparameter zur Behandlung der insuffizienten Stammvenen. In der von Schmedt et al. durchgeführten Untersuchungen und Analyse der klinischen Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von längeren Wellenlängen eines radial abstrahlenden Lichtapplikators sowie eines kontinuierlichen Rückzugs des Lichtwellenleiters zufriedenstellende Ergebnisse der insuffizienten Stammvenen hervorbringt [SCH-09].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden akut auftretende thermische Schäden in der Gefäßwand von varikös veränderten menschlichen Venen nach endoluminaler Therapie via Laser und Radiofrequenzablation histologisch untersucht. Die Präparate wurden nach Radiofrequenzablation (Closure Plus und Closure Fast) und nach Laserbehandlung bei 980 nm mittels bare-fiber-

Verfahren und zylindrischer-Diffusor-Verfahren gewonnen, histologisch aufbereitet und unter standardisierten Bedingungen bewertet.

Beim Vergleich der thermischen Wirkung der vier Verfahren anhand histologischer Schnitte bei verschiedenen Färbungen wurden bei der Radiofrequenzanwendung symmetrische thermische Läsionen in der gesamten Venenwand beobachtet, wobei je nach Gefäßdurchmesser und Intimahyperplasie die applizierte Energie unterschiedliche Grade der Veränderungen induziert hat. Bemerkenswert waren auch eine ausgeprägtere thermische Läsion nach Therapie der segmentalen langstreckigen Applikationssonde (Closure Fast) im Vergleich zur eher kurzstreckigen und durch Rückzug wirkenden Applikationssonde (Closure Plus).

Die thermisch induzierten Alterationen in der Venenwand bei Behandlung via bare-fiber-Verfahren offenbarten eine fokal akzentuierte asymmetrische Verteilung mit tiefen Furchen bis zur Perforation. Demgegenüber wurde bei den thermischen Läsionen nach Anwendung des zylindrischen Diffusors eine gleichmäßige Verteilung der Effekte ohne Anzeichen von Karbonisierung und Perforationen festgestellt.

Die Ausprägungen der histologischen Beobachtungen der beiden langstreckigen Behandlungsverfahren (Closure Fast, zylindrischer Diffusor) unterscheiden sich nur geringfügig.

Sowohl die experimentellen Untersuchungen am ex-vivo Mastbullen-Modell als auch die histologischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit an in-vivo behandelten menschlichen Venen verdeutlichen, dass für die endovenöse Lasertherapie die Entwicklung eines radial abstrahlenden Lichtapplikators einen großen Schritt in Richtung der technischen Optimierung in der endoluminalen Lasertherapie der insuffizienten Stammvenen darstellt. Dies wurde zwischenzeitlich durch die Vermarktung kurzstreckig radial abstrahlender Sonden und die Nutzung von 1470 nm (ELVeS®Radial®, biolitec AG) umgesetzt. Weitere Schritte wären die Umsetzung eines langstreckigen Diffusors für diese Anwendung und die Nutzung weiterer IR-Wellenlängen.

Abkürzungsverzeichnis:

BM	- Body-Mass-Index
C	- Crosse
ca.	- circa
CEAP	- Clinical, Etiology, Anatomy, Pathophysiology
d. h.	- das heißt
ELT	- endoluminale Lasertherapie
eOCT	- endoluminale optische Kohärenztomographie
EvG	- Elastica Van Giesson
EVSA	- Endovenous Steam Ablation
F	- French
IV	- römisch 4
ggf.	- gegebenenfalls
HE	- Hematoxylin-Eosin
Laser-B	- Laser bare-fiber
Laser-Z	- Laser-Zylinder
LEED	- linear endovenous energy density
EFE	- endovenous fluence equivalent
N.	- Nervus
OP	- Operation
OS	- Oberschenkel
RF-F	- Closure-Fast-Verfahren
RF-P	- Closure-Plus-Verfahren
RFO	- Radiofrequenzobliteration
RFITT	- Radiofrequency Induced Thermo Therapy
US	- Unterschenkel
V.	- Vena
V v.	- Venen
VSM	- Vena saphena magna
W	- Watt

Literaturverzeichnis

- ALM-07** Alm J, Closure Fast- Katheter: Tipps und Tricks zur Anwendung. Was muss beachtet werden? Mainz: Phlebologie (2007) 49 DGP 2007 Jahrestagung
- ALM-09** Almeida JI, Kaufman J, Göckeritz O, et al.
Radiofrequency endovenous Closure FAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study).
J Vasc Interv Radiol (2009) 20: 752–759
- BAB-1907** Babcock WW , A new operation for the extripation of varicose veins, New York Med J (1907) 23: 153-156.
- BAU-03** Baumhoer, Steinbrück, Götz, Kurzlehrbuch Histologie 2. Auflage 2003 Kapitel 5.1 Kreislauf
- BEN-08** Taschenbuch Anatomie Benninghoff und Drenckhahn Urban &Fischer 1.Auflage 2008 Kapitel 8 Herz-Kreislauf-System
- BLA-11** Blagova R: Systematische experimentelle Evaluation eines zylindrischen Diffusor und Optimierung der Behandlungsparameter zur endovenösen Lasertherapie der Varikose an einem ex-vivo-Modell. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät
- BÖC-08** Böcker, Denk, Heiz, Moch, Pathologie 4.Auflage 2008 Kapitel 20.5.2 Venen
- BÖH-07** Böhler C,Varikose: Schönheitsfehler oder Erkrankung? Herz (2007) 32: 18–25
DOI 10.1007/s00059-007-2930-2
- BON-99** Boné C, Tratamiento endoluminal de las varices con laser de diodo: studio preliminary. Rev Patol Vasc (1999) 5: 35–46
- BRA-12** Brachmann K, Gütz U, Histologische Veränderungen nach endoluminaler Varizenbehandlung durch zirkuläre Thermoablation (Closure Fast) Phlebologie (2012) 41: 73-76, Schattauer 2012
- BRE-06** Breu FX, Partsch B, Reversible neurologische Komplikation bei der Schaum-Sklerotherapie. Phlebologie 3/2006, Schattauer GmbH
- BRI-04** Brinkmann B, Madea B, Handbuch gerichtlicher Medizin
Springer 2004; Kap.15 : Hitze
- BRU-11** Bruning G, Altmann B, Moderne Varizenchirurgie, Hautarzt (2011) 62: 347–353. DOI 10.1007/s00105-010-2085-6 Online publiziert: 16. April 2011

- BÜH-08** Bühling KJ, Lepenies J, Witt K, Intensivkurs Allgemein und Spezielle Pathologie, 4. Auflage U&Fischer Verlag April 2008, Kapitel 3.2 Herz und Gefäß
- BUR-08** Burgmeier C, Endoluminale Behandlung der Varikosis- Analyse der Rolle kollagener Fasern und experimentelle Evaluation der thermischen Gewebeveränderung durch Laser und Radiofrequenzenergie. 2008, Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät
- BUS-05** Bush RG, Shamma HN, Hammong KA, 940nm laser for treatment of saphenous insufficiency; histological analysis and long-term-follow-up. *Photomed laser Surg* (2005) 23: 15-9.
- CHA-00** Chandler JG, Pichot O, Sessa C, Schuller-Petrovic S, Osse FJ, Bergan JJ, Defining the role of extended saphenofemoral junction ligation: A prospective comparative study. *J Vasc Surg* (2000) 32: 941-953.
- CLA-14** Clarke-Moloney M, Keane N, O'Connor V, et al. Randomised controlled trial comparing European standard class 1 to class 2 compression stockings for ulcer recurrence and patient compliance. *Int Wound J.* (2014) 11(4): 404-408. doi:10.1111/j.1742-481X.2012.01108.x
- COR-05** 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 *Journal of Vascular Surgery* (2005) 41: 1018-25
- DAN-02** Danielsson G, Eklof Bo, Grandinetti A, The Influence of Obesity on Chronic Venous Disease, vascular and endovascular surgery (2002) Volume: 36 issue: 4, page(s): 271-276 Issue published: July 1, 2002
- DAN-09** Dann J der Kinderen, Disselhoff Ben CVM, Koten JW, De Bruin PC, Seldenrijk A, Moll FL, Histopathologic Studies of the Below-the Knee Great Saphenous Vein after Endovenous Laser Ablation *Dermatol Surg* (2009) 35: 1985-1988
- EKL-05** Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P
Revision of the CEAP-classification for chronic venous disorders:A consensus statement, *VASA* (2005) 34: 157-161
- FRA-88** Franceschi C, Théorie et pratique de la Cure Conservatrice et Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire. Précis-sous-thil. Edition de l'Armancon (1998) France

- FRA-92** Franceschi C, Ambulatory and hemodynamic treatment of venous insufficiency (CHIVA cure) *J Mal Vasc* (1992) 17: 291-300
- FRU-02** Frullini A, Cavezzi A, Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases. history and analysis of safety and complications, *Dermatol Surg* (2002) 28: 11-5
- GAL-10** Gale SS, Lee JN, Walsh ME et al. A randomized controlled trial of endovous thermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein. *J Vasc Surg* (2010) 52: 645–650
- GEK-10** Gekle M, Markwardt F, Wischmeyer E, Klöcker N, Gründer S, Baumann R, Petersen M, Marti H, Schwab A, Taschenlehrbuch Physiologie Thieme Verlag 2010 Kapitel 6.2.6 Seite 216
- GÖS-08** Göstl K, Obermayer A, Benesch T, Institut für funktionelle Phlebochirurgie, Karl Landsteiner Gesellschaft, Melk. Institut für medizinische Statistik. Medizinische Universität Wien, Bochum (2008) 50-DGP-Jahrestagung
- GOL-06** Golenhofen K, Basislehrbuch Physiologie, Kapitel 9.4, 4 Auflage Urban&Fischer (2006) Seite 216
- GOL-00** Goldmann MP, Closure of greater saphenus vein with endoluminal radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination of ambulatory phlebectomy. Preliminary 6-month follow-up, *Dermatol Surg* (2000) 26: 452-456
- GOO-10** Goode SD, Chowdhury A, Crockett M et al. Laser and radiofrequency ablation study (LARA study): a randomized study comparing radiofrequency ablation and endovenous laser ablation (810 nm). *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2010) 40: 246–253
- GRE-06** Greve B, Raulin C, Laser- und Lichttherapie von vaskulären Hautveränderungen, *Hautarzt* (2006) 57: 537-550, DOI 10.1007/s00105-006-1157-0 Online publiziert: 3. Mai 2006 © Springer Medizin Verlag 2006
- HAC-91** Hach W, Operative Prinzipien bei den Rezirkulationskreisen der primären Varikose. *Chirurgische Praxis* (1991) 43: 99-101
- HAC-94** Hach W, Hach-Wunderle V, Phlebographie der Bein- und Beckenvenen. Konstanz: Schnetztor (1994)
- HAC-00** Hach W, Hach-Wunderle V, Das Stripping und die Konkurrenzverfahren zur chirurgischen Behandlung der Stammvarikose *Gefäßchirurgie* (2000) 5: 56-61

- HAC-06** Hach W, Venenchirurgie (2006) Schattauer: Stuttgart, New York
- HAC-07** Hach W, Ist die Venencrosse nicht mehr wichtig? Gefäßchirurgie (2007) 12: 53–62 DOI 10.1007/s00772-006-0501-0 Online publiziert. 9. Januar 2007 © Springer Medizin Verlag 2007
- HOF-06** Hofmann WJ, Alternative Therapie der stammveneninsuffizienz Gefäßchirurgie (2006) 11: 217-228 Springer Medizin Verlag 2006
- HOC-07** Hochauf S, Sternitzky R, Schellong S.M, Herz (2007) 32: 3–9 DOI 10.1007/s00059-007-2951-x
- JOK-07** Jokisch R, Sattler G, Schaumsklerotherapie von Besenreisern. Darmstadt, Mainz DGP (2007)
- KEN-08** Kendler M, Maschke J, Pönitzsch I, Simon JC, Wetzig T. Einzeitige endoluminale Radiofrequenzbehandlung von mehreren insuffizienten Stammvenen. Schattauer GmbH (2008)
- KIN-95** Kistner L, Straub Foundation, Classification and grading of chronic venous diseases in the lower limb: A consensus statement, Phlebologie (1995) 10: 42-5
- KIR-00** Kirsch D, Wahl W, Böttger Th, Junginger Th. Primäre Varicosis - Veränderungen in der Venenwand und im elastischen Verhalten, Der Chirurg (2000) 71: 300-306.
- KLU-04** Kluess HG, Noppeney T, Gerlach H, Braunbeck W, Ehresmann U, Fischer R, Hermanns HJ, Langer C, Nüllen H, Salzmann G, Schimmelpfennig L, Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens (2004) DGP-DGG-BVP-ANG-Leitlinie 211/37, Schattauer GmbH
- LAH-06** Lahl W et al. Die endovenöse Lasertherapie der Varicosis Echte Innovation oder teure Spielerei. Zentralbl Chir (2006) 131: 45–50
- LAW-18** Lawson JA, Gauw SA, van Vlijmen CJ et al. Prospective comparative cohort study evaluating incompetent great saphenous vein closure using radiofrequency-powered segmental ablation or 1470-nm endovenous laser ablation with radial-tip fibers (Varico 2 study). J Vasc Surg Venous Lymphat Disord (2018) 6: 31–40
- LIP-00** Lippert Lehrbuch Anatomie (2000) Lippert 7.Auflage Kapitel 9.6.4 Hautvenen des Beins Urban&Fischer

- LUB-08** Lübke T, Gawenda M, Heckenkamp J, Brunkwall J, Metaanalysis of radiofrequency obliteration of the great saphenous vein in primary varicosis, *Endovasc Therapy* (2008) 15: 213-223
- LUR-05** Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, Schuller-Petrovic S, Sessa C. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and vein stripping (EVLOVeS) two-year-follow-up. *Eur J Vasc Surg* (2005) 29: 67-73
- MAE-01** Maeso J, Juan J, Esc rib an o J et al. Comparison of clinical outcome of stripping and CHIVA for treatment of varicose veins in the lower extremities. *Ann Vasc Surg* (2001) 15: 661–665
- MAN-07** Mantel L, Uhl I, Schäfer Y, Apel S, Ragg JC. Angioclinik-Klinik am Wittenbergplatz Berlin, Vergleich der Wirkung von Laserobliteration und Schaumsklerosierung der V. Saphena magna bei einer Hybridtherapie
Phlebologie 4/2007
- MAR-08** Marschall M, Medikamentöse und prophylaktische Therapie der chronischen Veneninsuffizienz mit besonderer Stellungnahme zur klinischen Wirksamkeit von Hydroxyethylrutosiden (HR), *Phlebologie* 4/2008
- MAR-85** Marshall M, Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankung (Münchner Venenstudie). *Berichtsbl.Dtsch.-Jap. Kongress für Angiologie* (1985) 3: 22-24
- MAR-87** Marschall M., *Praktische Phlebologie*. Springer: Berlin-Heidelberg New York-Paris-Tokio 1987
- MEN-17** Mendoza E, Amsler F, CHIVA with endoluminal procedures: Laser versus VNUS. *Phlebologie* (2017) 46(01): 5-12. doi:10.12687/phleb2346-1-2017
- MIN-03** Min RJ, Khilnani N, Zimmet, Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results. *J Vasc Interv Radiol* (2003) 14: 991–996
- MOL-02** Moll K, Moll M, *Kurzlehrbuch Anatomie 2002* Urban & Fischer
- MOR-07** Mordon SR, Wassmer B, Zemmouri J. Mathematical Modeling of 980 nm and 1320 nm Endovenous Laser Treatment: *Lasers in Surgery and Medicine* (2007) 39: 256-265

- MOS-08** Mosti G, Mattaliano V, Partsch H. Inelastic compression increases venous ejection fraction more than elastic bandages in patients with superficial venous reflux. *Phleb J Venous Dis.* (2008) 23(6): 287-294 doi:10.1258/phleb.2008.008009
- MUN-05** 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
- NAV-01** Navaro L, Min RJ, Bone C. Endovenous laser: a neu minimal invasive method of treatment for varikose veins-preliminary observations using an 810 nm diode laser. *Dermatol Surg* (2001) 27: 117-22
- NAV-03** Navarro L, Bone C. Endolaser: four years of follow-up evaluation (abstract). (2003) UIPWorld Congress
- NES-14** Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Chochrane Database Syst Rev* (2014) 7:CD005624
- NOP-05** Noppeney T, Eckstein H, Niedermeier H et al. Ergebnisse der Qualitätssicherungsprojektes Varizenchirurgie der DGG, *Gefäßchirurgie* (2005) 10: 121-128
- NOP-06** Noppeney T, Nüllen H. Gegenwärtiger Stand der operativen und endovaskulären Varizenchirurgie. *Hautarzt* (2006) 57: 33-39
- NOP-11** Noppeney T, Nüllen H. Neuste Ergebnisse der endovenösen thermischen Verfahren in der Behandlung der Varikose. *Gefäßchirurgie* (2011) 16: 242-247, DOI 10.1007/s00772-011-0901-7. Springerverlag 2011
- NOR-11** Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R et al. A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. *Ann Surg* (2011) 254: 876–881
- PAN-09:** Pannier F, Rabe E, Maurins U. First results with a new 1470 nm diode laser for endovenous ablation of incompetent saphenous veins. *Phlebology* (2009) 24: 26–30
- POL-66** Politowski M, Zelazny M. Complication and difficulties in electrocoagulation of varices of the lower extremities, *Surgery* (1966) 59: 932-934
- PRO-02** 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: 729–736

- PRO-03** Proebstle TM. Endovenöse Lasertherapie der Varikose, Phlebologie (2003) 32: 131–7
- PRO-03a** Probstle TM, Gui D, Kargl A, Knop J. Endovenous laser treatment of the lesser saphenous vein with a 980-nm diode laser: early results, Dermatol Surg (2003) 29: 357-361
- PRO-04** 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
- PRO-04a** Proebstle TM, Pannier FM, Schuller-Petrvic S, Hohenleutner U, Rabe E. Konsensus zur endovenösen Lasertherapie der Varikose Phlebologie (2004) 33: 106-109
- PRO-05** Proebstle TM, Moehler T, Doendue G, Herdemann S. Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1320 nm Nd: YAG laser causes fewer side effects than using a 940nm diode laser. Dermatologic Surgery (2005) 31: 1678-1684
- PRO-08** Proebstle TM, Vago B, Alm J et al. Treatment of incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation first clinical experience. JVasc Surg (2008) 47: 151-156
- PRO-15** Proebstle TM, Alm BJ, Göckeritz O et al. (2015) The 5-year final results from the prospective european multicenter cohort study on radiofrenca segmental thermal ablation of incompetent great saphenous vein. Br J Surg (Feb 2015) 102(3): 212-8. doi:10.1002/bjs.9679
- PSA-89** Psaila JV, Melhuisch J. Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins. Br. j surg (2005) 76:37, Article first published online: 6 DEC 2005 | DOI: 10.1002/bjs.1800760112
- PUG-05** Puggioni A, Kalra M, Carmo M, Mozes G, Gloviczki P. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of efficiency and complications, J Vasc Surg (Sep 2005) 42(3): 488-93
- RAB-03** Rabe E, Pannier-Fischer F, Schuldt K, Stang A, Ponkar Ch, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöcke K.H. Bonner Venenstudie der deutschen Gesellschaft der Phlebologie .Phlebologie (2003) 32: 1-14

- RAS-11** Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* (2011) 98: 1079–1087
- RAS-15** RASS K, *Gefässchirurgie* (2015) 20: 127–134 DOI 10.1007/s00772-015-0012-y Online publiziert: 18. März 2015
- RAU-03** Raulin C, Greve B. *Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin* (2003) 2. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York
- REI-06** Reich S, Altmeyer P, Stücker M. Systematische medikamentöse Therapie von chronischen Venenerkrankungen, *Hautarzt* (2006) 57: 9-18
- RIE-04** Riede UN, Werner M, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie* (2004) Thieme
- REU-99** Reuter T, Nordmeier R, El Gammal C, Altmeyer P, El Gammal S. Durchmesser der Vena saphena magna in der Krossenregion bei gesunden Venen und primärer Stammvarikosis. *Phlebologie* (1999) 28: 48-52
- RUT-00** Rutherford RB, Padberg FT, Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* (2000) 31: 1307-1312
- SCHÜ-04** Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem PROMETHEUS, Lernatlas der Anatomie* (2004) Thieme
- SCH-06** Schmedt CG, Sroka R, Steckmeier S, Meissner OA, Babaryka G, Hunger K, Ruppert V, Sadheghi- Azandaryani M, Steckmeier BM. Investigation on radiofrequency and laser (980nm) effects after endoluminal treatment of saphenous vein insufficiency in an ex-vivo model, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (2006) 32: 318-325
- SCH-07** Schmedt CG, Meissner O, Hunger K, Babaryka G, Ruppert V, Sadeghi-Azandaryani M, Steckmeier B, Sroka R. Evaluation of endovenous radiofrequency ablation and laser therapy with endoluminal optical coherence tomography in an ex-vivo model. *Journal of Vascular Surgery* 2007; Vol. 45, Issue 5, 1047-1058
- SCH-09** Schmedt CG, Blagova R, Karimi-Poor N, Burgmeier C, Steckmeier S, Beck T, Hecht V, Meier R, Sadeghi-Azandaryani M, Steckmeier B, Sroka R. Update of

- endovenous laser therapy and the latest application studies, *Medikal Laser Applikation* (2010) 25: 34-43
- SCH-10** Schmedt CG, Sroka R, Sadeghi M, Steckmeier BM, Hupp T. Neue Entwicklung in der endovenösen Lasertherapie *Gefäßchirurgie* Volume 15, Number 2/ März 2010, DOI 10.1007/s007772-009-0759-0, Springer Verlag 2010
- SCH-10a** Schwarz T, Hodenberg F, Furtwängler C von et al. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470 nm diode laser. *J Vasc Surg* (2010) 51: 1474–1478
- SCH-19** Schwarz T, DOI <https://doi.org/10.1055/a-0648-0021> *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144: 705–708 © Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York ISSN 0012-0472
- SCH-14** Schmedt CG, Dikicl S, Esipoval A, Demhasaj S, Küspert T, Sroka R. *Gefäßchirurgie* (2014) 19: 622–628 DOI 10.1007/s00772-014-1355-5 Online publiziert: 13. November 2014 © SpringerVerlag Berlin Heidelberg 2014
- SHE-10** Shepherd AC, Gohel MS, Brown LC et al. Randomized clinical trial of VNUS Closure FAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins. *Br J Surg* (2010) 97: 810–818
- SRO-06** Sroka R, Schmedt CG, Steckmeier S, Meissner O, Beyer W, Babaryka G, Steckmeier B. Ex-vivo investigation of endoluminal vein treatment by means of radiofrequency and laser irradiation, *Medikal Laser Applikation* (2006) Vol.21 Issue 1, 15-22
- SRO-10** Sroka R, Weick K, Sadeghi-Azandaryani M et al. Endovenous laser therapy - Application studies and latest investigations. *J Biophotonics* (2010) 3: 269–276
- SRO-13a** Sroka R, Pongratz T, Siegrist K, Burgmeier C, Barth HD, Schmedt CG. Endovenous laser application strategies to improve endoluminal energy application. *Phlebologie* (2013) 42(3): 121-129
- SRO-13b** Sroka R, Hemmerich M, Pongratz T, Siegrist K, Brons J, Linden S, Meier R, Schmedt CG. Endovenous laser application possibilities of online monitoring *Phlebologie* (2013) 42(3): 131-138
- STE-06** Steckmeier S. Experimentelle Evaluation der endovenösen Radiofrequenzobliteration und Lasertherap an einem neuen ex-vivo Modell (2006)
- STÖ-05** Stötter L, Schaaf I, Bockelbrink A, Baurecht HJ. Radiowellenobliteration, invaginierendes oder Kryostripping Welches Verfahren belastet den Patienten am wenigsten? *Phlebologie* (2005) 34: 19–24 Schattauer GmbH

- STR-04** Strölin A, Jünger M. Möglichkeiten der physikalischen Therapie bei Venenerkrankungen, *Phlebologie* (2004) 33: 206–10
- SUB-10** Subtramonias, Lees T. Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional high ligation and stripping for great saphenous varicose veins, *Br J Surg* (2010) 97: 328-336
- THO-05** Thomas C, *Histopathologie* 14. Auflage Herbst 2005 Schattauer
Kapitel 4. Kreislaufapparat
- WOL-04** Wollmann J-CGR. The History of Sclerosing Foams. *Dermatol Surg* (2004) 30(5): 694-703. doi:10.1111/j.1524-4725.2004.30208.x 514
- WOL-04a** Wollmann JC, 60 Jahre Sklerosierungsschaum. *Phlebologie* (2004) 33(2): 63-70
- WEI-02** Weiss RA. Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model, *Dermatol Surg* (2003) 28 (1): 56-61
- WEL-06** Welsch. *Lehrbuch Histologie*, 3. Auflage Urban & Fischer
- WID-77** Widmer L.K. Epidemiologische und sozialmedizinische Daten. In Santler R, Kiraly K, Nonon D (Hrsg.), *Ergebnisse der Angiologie* (1977) Band 16, Schattauer: Stuttgart-New York, 67–71
- WID-81** Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, Dasilva A. Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen (1981) BASELER Studie I – III, 1959 – 1978, Huber: Bern, Stuttgart, Wien, 57–136
- WIL-05** Wildenhaus B. Endovenöse Kathetergestützte Schaumsklerosierung, *Phlebologie* (2005) 34: 165–70, Schattauer GmbH
- YIL-08** Yildirim E, Saba T, Ozulku M, Harman A et al.
Treatment of an Unusual Complication of Endovenous Laser Therapy. Multiple small arteriovenous fistulas causing complete recanalization. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2008)
- ZIE-05** Zierau UT. Endoluminale Lasertherapie von Krampfadern-echte Alternative zur Stripping-Op? Newsletter des Gefäßzentrums am Checkpoint Charlie 02/2005
- ZIE-09** Zierau UT, Lahl W. The endovenous RFITT-treatment of varicose veins, a new method of interventional phlebology, *Phlebologie* (2009) 38: 12–16

Anhang I

In den folgenden Tabellen (Tab 19–23) sind die klinischen Angaben der Patienten zu den jeweiligen Behandlungsverfahren zusammengefasst.

Anhang

Patient	Sex	Präparat	Diagnose	Therapie	Seite	Lokalisation
S-001	M	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	C
S002-1	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	C
S-002-2	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	OS1
S-002-3	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	OS2
S-003-1	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	C
S-003-2	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	OS1
S-004-1	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	OS1
S-004-2	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	OS3
S-005-3	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	US1
S-006	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	C
S-007-2	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	li	US2
S-007-3	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	re	US1
S-008	M	VSP	Primäre Varikose	Stripping	re	US3
S-009	M	VSAL	Primäre Varikose	Stripping	re	OS1
S-010	M	VSP	Primäre Varikose	Stripping	re	US1
S-011	W	VSP	Primäre Varikose	Stripping	re	US1
S-012	M	VSP	Primäre Varikose bei Phlebitis	Stripping	li	US1
S-013	M	VSM	Primäre Varikose bei Phlebitis	Stripping	li	US2
S-014	W	VSM	Primäre Varikose	Stripping	re	OS2
S-015	M	VSM	Primäre Varikose	Stripping	re	OS1
S-016-1	W	VSM	Primäre Varikose bei Phlebitis	Stripping	li	OS1
S-016-2	W	VSM	Primäre Varikose bei Phlebitis	Stripping	li	OS2
S-017	M	VSM	Primäre Varikose bei Aneurysma	Stripping	li	OS1
S-18	W	VSM	Nonocclusion nach RFO	Stripping	li	OS1-OS2
S-19-1	W	VSM	Primäre Varikose bei Phlebitis	Stripping	re	OS1
S-19-2	W	VSM	Primäre Varikose bei Phlebitis	Stripping	re	OS2
S-20-1	W	VSM	Primäre Varikose	Incision bei ELT	re	US2

Tabelle 19: Klinische Eigenschaften der Patienten bei Stripping-Verfahren

M: männlich, W: weiblich, VSM: V. saphena magna, VSP: V. saphena parva, ELT: endoluminale Lasertherapie, C: Crosse, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel

Patient	Sex	Alter	Lok	Seite	CEAP	HACH	Anästhesie	CE
P-001-1	M	48	OS3	li	3	3	AA	N
P-001-2	M	48	US2	li	3	3	AA	N
P-002-1	W	62	US1	re	4	4	AA	J
P-002-2	W	62	OS1	re	4	4	AA	J
P-003	W	50	US1	li	3	3	SPA	N
P-004-1	W	27	C	li	3	3	AA	J
P-004-2	W	27	OS1	re	3	3	AA	N
P-005-1	W	49	C	li	3	3	AA	J
P-005-2	W	49	C	re	3	3	AA	J
P-006-1	W	47	OS1	li	3	3	AA	N
P-007-1	M	58	OS1	li	3	3	AA	N
P-007-2	M	58	OS2	re	3	3	AA	N
P-007-3	M	58	US3	re	3	3	AA	N
P-008	W	42	US3	li	3	3	AA	N
P-009	W	37	US2	li	3	3	LA	N
P-010	M	29	US2	re	3	3	SPA	N
P-011	W	77	US1	re	4	3	AA	J
P-012	W	36	US2	re	4	3	AA	N
P-013	M	80	OS1	li	4	3	SPA	N
P-014-2	W	36	OS1	li	4	3	AA	J

Tabelle 20: Klinische Eigenschaften der Patienten bei Closure-Plus-Verfahren

M: männlich, W: weiblich, Lok: Lokalisation, C: Crosse, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, CEAP: CEAP-Klassifizierung, HACH: HACH-Stadium, AA: Allgemeinanästhesie, SPA: Spinalanästhesie, LA: Lokalanästhesie, CE: Crossektomie

Patient	Sex	Alter	lok	Seite	CEAP	HACH	Anästhesie	CE
F-001	W	66	US1	li	3	4	SPA	N
F-002-1	M	53	US2	li	3	3	AA	N
F-002-2	M	53	US2	li	3	3	AA	N
F-002-3	M	53	US3	re	4	3	AA	N
F-003	W	32	OS2	li	3	3	LA	N
F-004-1	W	61	US3	li	3	3	AA	J
F-004-2	W	61	US1	li	3	3	AA	J
F-004-3	W	61	OS1	li	3	3	AA	J
F-005	M	48	C	re	4	3	SPA	J

Tabelle 21: Klinische Eigenschaften der Patienten bei Closure-Fast-Verfahren

M: männlich, W: weiblich Lok: Lokalisation, C: Crosse, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, CEAP: CEAP-Klassifizierung, HACH: HACH-Stadium, AA: Allgemeinanästhesie, SPA: Spinalanästhesie, LA: Lokalanästhesie, CE: Crossektomie

Patient	Sex	Alter	Lok	Seite	CEAP	HACH	Anästhesie	CE
B-001-1	W	42	US1	li	4	3	AA	Ja
B-001-2a	W	42	OS1	li	4	3	AA	Ja
B-001-2b	W	42	OS1	li	4	3	AA	Ja
B-001-2c	W	42	OS1	li	4	3	AA	Ja
B-002	W	52	OS1	li	3	3	SPA	Ja
B-003-1	W	46	OS3	li	4	4	AA	Ja
B-003-2	W	46	OS3	re	4	4	AA	Ja
B-004-1	W	60	C	li	4	3	SPA	Ja
B-004-2	W	60	OS1	li	4	3	SPA	Ja
B-004-3	W	60	OS2	li	4	3	SPA	Ja
B-004-4	W	60	C	re	4	3	SPA	Ja
B-004-5	W	60	OS1	re	4	3	SPA	Ja
B-004-6	W	60	OS2	re	4	3	SPA	Ja
B-005-1	W	64	C	re	3	3	AA	Ja
B-005-2	W	64	OS1	re	3	3	AA	Ja
B-005-3	W	64	OS2	re	3	3	AA	Ja
B-006-1	M	33	C	li	4	3	AA	Ja
B-006-2	M	33	OS1	li	4	3	AA	Ja
B-007	W	41	OS1	re	3	3	AA	N

Tabelle 22: Klinische Eigenschaften der Patienten bei bare-fiber-Verfahren

M: männlich, W: weiblich Lok: Lokalisation, C: Crosse, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, CEAP: CEAP-Klassifizierung, HACH: HACH-Stadium, AA: Allgemeinanästhesie, SPA: Spinalanästhesie, LA: Lokalanästhesie, CE: Crossektomie

Patient	Sex	Alter	Lok	Seite	CEAP	HACH	Anästhesie	CE
Z-001-1	W	56	US1	re	3	4	AA	Ja
Z-001-2	W	56	US2	re	3	4	AA	Ja
Z-001-3a	W	56	C	re	3	4	AA	Ja
Z-001-3b	W	56	C	re	3	4	AA	Ja
Z-001-4a	W	56	C	li	3	4	AA	Ja
Z-001-4b	W	56	C	li	3	4	AA	Ja
Z-001-5	W	56	OS1	li	3	4	AA	Ja
Z-002-2	W	66	US2	re	3	3	AA	Ja
Z-002-a	W	66	C	re	3	3	AA	Ja
Z002-3b	W	66	C	re	3	3	AA	Ja
Z-003-1a	W	43	C	re	3	3	AA	Ja
Z-003-1b	W	43	C	re	3	3	AA	Ja
Z-003-2	W	43	US1	re	3	3	AA	Ja
Z-003-3	W	43	OS2	re	3	3	AA	Ja

Tabelle 23: Klinische Eigenschaften der Patienten beim zylindrischer-Diffusor-Verfahren

M: männlich, W: weiblich, Lok: Lokalisation, C: Crosse, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, CEAP: CEAP-Klassifizierung, HACH: HACH-Stadium, AA: Allgemeinanästhesie, SPA: Spinalanästhesie, LA: Lokalanästhesie, CE: Crossectomie

Anhang II

In den Tabellen 24, 25 und 26 sind die Parameter LEED und EFE für die Behandlungen mittels Laser bare-fiber und zylindrischer Diffusor detailliert dargestellt.

Patient	P (w)	IM-DA	LEED (J/cm)	EFE max (j/cm ²)	EFE min (j/cm ²)
B-001-1	9	1,5	45	29	14
B-001-2a	9	1,5	45	29	14
B-001-2b	9	1,5	45	29	14
B-001-2c	9	1,5	45	29	14
B-002	10	1,5	50	32	16
B-003-1	10	1,5	50	32	16
B-003-2	10	1,5	50	32	16
B-004-1	10	2	66	42	21
B-004-2	10	2	66	42	21
B-004-3	10	2	66	42	21
B-004-4	10	2	66	42	21
B-004-5	10	2	66	42	21
B-004-6	10	2	66	42	21
B-005-1	11	2	73	46	23
B-005-2	11	2	73	46	23
B-005-3	11	2	73	46	23
B-006-1	10	1,5	50	32	16
B-006-2	10	1,5	50	32	16
B-007	11	2	73	46	23

Tabelle 24: Physikalische Parameter bei Laser bare-fiber

P: Leistung (w), IM: Impulsdauer (s), LEED: linear endovenous energy density, EFE: endovenous fluence equivalent

Anhang

Patient	P (w)	T (s)	V (mm/s)	LE (J)	LEED (j/cm)	EFE max(j/cm²)	EFE min(j/cm²)
Z-001-1	36	228	2	7027	154	98	49
Z-001-2	36	228	2	7027	154	98	49
Z-001-3a	36	228	2	7027	154	98	49
Z-001-3b	36	228	2	7027	154	98	49
Z-001-4a	36	165	2	5094	154	98	49
Z-001-4b	36	165	2	5094	154	98	49
Z-001-5	36	165	2	5094	154	98	49
Z-002-2	36	258	2	7922	153	97	49
Z-002-a	36	258	2	7922	153	97	49
Z002-3b	36	258	2	7922	153	97	49
Z-003-1a	36	235	2	7723	161	102	51
Z-003-1b	36	235	2	7723	161	102	51
Z-003-2	36	235	2	7722	161	102	51
Z-003-3	36	235	2	7723	161	102	51

Tabelle 25: Physikalische Parameter bei zylindrischem Diffusor

P: Leistung (w), T: Zeit (s), V: Rückzugsgeschwindigkeit, LE: Laser-Energie, LEED: linear endovenous energy density, EFE: endovenous fluence equivalent

Patient	P (w)	T (s)	V (mm/s)	LE (J)	LEED (j/cm)	EFE max (j/cm²)	EFE min (j/cm²)
Z-001-1	36	223	2	6878	150	96	48
Z-001-2	36	223	2	6878	150	96	48
Z-001-3a	36	223	2	6878	150	96	48
Z-001-3b	36	223	2	6878	150	96	48
Z-001-4a	36	168	2	5181	157	100	50
Z-001-4b	36	168	2	5181	157	100	50
Z-001-5	36	168	2	5181	157	100	50
Z-002-2	36	251	2	7739	155	99	49
Z-002-a	36	251	2	7739	155	99	49
Z002-3b	36	251	2	7739	155	99	49
Z-003-1a	36	230	2	7592	165	105	52
Z-003-1b	36	230	2	7592	165	105	52
Z-003-2	36	230	2	7592	165	105	52
Z-003-3	36	230	2	7592	165	105	52

Tabelle 26: Physikalische Parameter bei zylindrischem Diffusor

P: Leistung(w), T: Zeit (s), V: Rückzugsgeschwindigkeit, LE: Laser-Energie, LEED: linear endovenous energy density, EFE: endovenous fluence equivalent

Anhang III

Mikroskopische Veränderungen in der Gefäßwand in der Stripping-Gruppe:

Aus 27 Gewebeproben wurden 40 histologische Schnitte angefertigt. Tab. 27 ist diesbezüglich Folgendes zu entnehmen:

Eosinophilie: E0: 0/40, E1: 25/40, E2: 13/40, E3: 1/40, E4: 1/40

Radiale Delaminationen: rD0: 12/40, rD1: 19/40, rD2: 9/40

Sichelförmige Delaminationen: sD0: 5/40, sD1: 15/40, sD2: 14/40, sD3: 4/40, sD4: 2/40

Verteilungsmuster: A1: 34/40, A2: 6/40

Vakuolisierungen: V0: 5/40, V1: 25/40, V2: 10/40

Kollagenfasern: KG0: 0/40, KG1: 15/40, KG2: 21/40, KG3: 3/40, KG4: 1/4

Elastische Fasern: EF0: 0/40, EF1: 6/40, EF2: 22/40, EF3: 11/40, EF4: 1/40

Intimafibrose: IF0: 0/40, EF1: 28/40, EF2: 10/40, IF3: 2/40

Muskelfaserfibrose: MF0: 1/40, MF1: 11/40, MF2: 26/40, MF3: 2/40

Thrombus: Tr0: 26/40, Tr1: 9/40, Tr2: 5/40

Anhang

Patient	lok	E	rD	sD	A	V	KG	EF	IF	MF	Tr
S-001-a	c	1	0	2	1	1	2	3	2+	2	0
S001-b	c	2	1	2	1	2	2	3	2+	2	0
S-001-c	C	2	0	2	1	2	2	2	2	2	0
S-002-1	c	1	1	0	2	2	1	3	1	3	2
S-002-2a	OS1	1	0	1	1	1+	1	3	1	2	2
S-002-2b	OS1	1	1	0	1	1+	1	3	1	2	1
S-002-3	OS2	1	1+	0	1	2	1	3	1	3	0
S-003-1	C	1	2	2	1	1	2	2	1	2	0
S-003-2	OS	1	1	2	1	1	1	2	1	2	0
S-004-1	C	1	1	2	1	1	1	2	1	2	0
S-004-2	OS3	1	1	2	1	1	1	2	1	2	0
S-005-3	US1	1	1	3	1	0	1	1	1	1	0
S-006	OS1	2	1	2	1	1	2	2	1	2	0
S-007-2	US2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	0
S-007-3a	US1	2	2	1	1	1	2	2	1	2	0
S-007-3b	US1	2	2	1	1	0	2	2	1	2	0
S-007-3c	US1	2	2	1	1	1	2	2	1	2	0
S-008-a	US3	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1
S-008-b	US3	1	0	1	2	1	1	1	1	1	1
S-008-c	US3	1	0	1	2	1	1	1	1	1	0
S-009	Os1	1	1	2	1	2	2	2	1	2	0
S-010	US1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	0
S-011-1	US1	2	1	3	1	2	3	3	2	2	0
S-012	US1	1	2	1	1	1	2	2	2	2	1
S-013	US2	2	2	1	1	1	2	1	2	2	0
S-014-a	OS2	1	1	2	1	0	2	2	1	1	1
S-014-b	OS2	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1
S-014-c	OS2	1	2	2	1	1	2	2	1	1	1
S-015-a	OS1	1	1	3*	2	1+	1	3	1	2	0
S-015-b	Os1	1	0	3*	1	1+	1	3	1	2	0
S-015-c	Os1	1	1	4 *	2	1	3*	3*	2	2	0
S-016-1	OS1	1	0	0	1	0	1	3	3	2	0
S-016-2	OS2	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1
S-017	OS1	2	1	1	2	2	2	1	3 ?	1	1

Patient	lok	E	rD	sD	A	V	KG	EF	IF	MF	Tr
S-018-a	OS1	4	1+	4	1	1	4	4	1	2	0
S-018-b	OS2	3	0	4	1	1	3	2	1	2	0
S-018-c	OS2	2	0	2	1	1	2	2	2+	1	0
S-019-1	OS1	2	0	2	1	2	2	2	2	1	2
S-019-2	OS2	2	1	0	1	2	2	2	2	1	2
S-020-1	US2	1	0	1	1	1	2	2	1	0	2

Tabelle 27: Mikroskopische Ergebnisse Stripping-Verfahren

Lok: Lokalisation, V: Vakuolisierung, rD: Radiale Delamination, sD: Sichelförmige Delamination, P: Penetrationstiefe, A: Verteilungsmuster, E: Eosinophilie, KG: Kollagenfaser, EF: Elastische Faser, IF: Intimafibrose, MF: Muskelfaserfibrose, Tr: Thrombus

Makroskopische Veränderungen nach Closure-Plus-Verfahren

In Tab. 28 sind die makroskopischen Beobachtungen nach Closure Plus aufgelistet.

Patient	Farbveränderung	Perforation	Karbonisierungen
P-001-1	F+	P0	C0
P-001-2	F+	P0	C0
P-002-1	F+	P0	C0
P-002-2	F0	P0	C0
P-003	F0	P0	C0
P-004-1	F0	P0	C0
P-004-2	F+	P0	C0
P-005-1	F+	P0	C0
P-005-2	F+	P0	C0
P-006-1	F0	P0	C0
P-007-1	F0	P0	C0
P-007-2	F+	P0	C0
P-007-3	F+	P0	C0
P-008	F0	P0	C0
P-009	F0	P0	C0
P-010	F+	P0	C0
P-011	F0	P0	C0
P-012	F0	P0	C0
P-013	F0	P0	C0
P-014-2	F0	P0	C0

Tabelle 28: Makroskopische Veränderungen nach Closure Plus

Mikroskopische Veränderungen in der Gefäßwand bei der Closure-Plus-Gruppe

Wie auch aus Tab. 29 zu entnehmen ist, sind folgende Veränderungen in der Gefäßwand zu beobachten:

Eosinophilie: E0: 2/20, E1: 0/20, E2: 7/20, E3: 11/20, E4: 0/20

Radiale Delaminationen: rD0: 5/20, rD1: 9/20, rD2: 6/20

Sichelförmige Delaminationen: sD0: 0/20, sD1: 2/20, sD2: 4/20, sD3: 6/20, sD4: 7/02, sD5: 1/20

Penetrationstiefe: P0: 1/20, P1: 0/20, P2: 7/20, P3: 12/20, P4: 0/4

Verteilungsmuster: A1: 15/20, A2: 5/20

Perforationstiefe: T0: 18/20, T1: 0/20, T2: 2/20, T3: 0/20, T4: 0/20

Vakuolisierungen: V0: 13/20, V1: 1/20, V2: 6/20

Kollagenfasern: KG0: 2/20, KG1: 0/20, KG2: 9/20, KG3: 9/20, KG4: 0/20

Elastische Fasern: EF0: 2/20, EF1: 0/20, EF2: 7/20, EF3: 11/20, EF4: 0/20

Intimafibrose: IF0: 1/20, IF1: 15/20, IF2: 1/20, IF3: 3/20

Muskelfaserfibrose: MF0: 1/20, MF1: 2/20, MF2: 17/20, MF3: 0/20

Thrombus: Tr0: 13/20, Tr1: 2/20, Tr2: 5/20

Patient	Lok	E	rD	sD	P	A	T	V	KG	EF	IF	MF	Tr
P-001-1	OS3	3	1	4	3	1	0	0	2	2	1	2	0
P-001-2	US1	3	1	2	3	1	0	0	3	3	1	2	1
P-002-1	US1	2	1	4	2	1	0	0	2	2	1	2	1
P-002-2	OS1	2	0	2	2	1	0	1	2	2	2	2	0
P-003	US1	3	1	4	3	1	0	0	3	3	1	2	2
P-004-1	C	2	1	2	2	1	0	2	2	2	1	2	0
P-004-2	OS1	3	2	3	3	1	0	0	3	3	1	2	0
P-005-1	C	3	1	3	3	1	0	0	3	3	1	2	2
P-005-2	C	2	2	4	2	2	0	2	2	2	1	2	2
P-006-1	OS1	2	0	4	2	1	0	0	2	2	1	2	0
P-007-1	OS1	0	0	1	0	2	0	2	0	0	3	2	0
P-007-2	OS2	0	0	1	2	2	0	2	0	0	3	2	0
P-007-3	US3	2	1	4	2	2	0	2	2	2	3++	1	0

Patient	Lok	E	rD	sD	P	A	T	V	KG	EF	IF	MF	Tr
P-008	US3	3	2	3	3	1	0	0	3	3	1	2	0
P-009	US2	3	1	3	3	1	2	0	3	3	1	2	0
P-010	US	3	0	3	3	1	0	0	3	3	1	2	2
P-011	US1	3	2	2	3	1	0	0	3	3	1	2	2
P-012	US2	3	1	4	3	1	0	0	2	3	1	1	0
P-013	OS1	3	2	5	3	1	0	0	3	3	0	0	0
P-014-2	OS1	2	2	3	3	2	2	2	2	3	1	2	0

Tabelle 29: Mikroskopische Ergebnisse Closure Plus

Lok: Lokalisation, V: Vakuolisierung, rD: Radiale Delamination, sD: Sichelförmige Delamination, K: Kern, P: Penetrationstiefe, A: Verteilungsmuster, E: Eosinophilie, KG: Kollagenfaser, EF: Elastische Faser, IF: Intima-fibrose, MF: Muskelfaserfibrose, Tr: Thrombus

Makroskopische Veränderungen nach Closure-Fast-Verfahren

In Tab. 30 sind die makroskopischen Beobachtungen nach Closure Fast aufgelistet.

Patient	Farbveränderung	Perforation	Karbonisierungen
F-001	F+	P0	C0
F-002-1	F+	P0	C0
F-002-2	F+	P0	C0
F-002-3	F++	P0	C+
F-003	F+	P0	C0
F-004-1	F++	P0	C+
F-004-2	F+	P0	C0
F-004-3	F++	P0	C0
F-005	F+	P0	C0

Tabelle 30: Makroskopische Veränderung nach Closure Fast

Mikroskopische Veränderungen in der Gefäßwand bei der Closure-Fast-Gruppe

Tab. 31 sind die genauen histologischen Veränderungen in der Gefäßwand zu entnehmen:

Eosinophilie: E0: 0/9, E1:0/9, E2: 0/9, E3: 9/9, E4: 0/9

Radiale Delaminationen: rD0: 4/9, rD1:1/9, rD2: 4/9

Sichelförmige Delaminationen: sD0: 0/9, sD1:0/9, sD2: 1/9, sD3:3/9, sD4:5/9, sD5: 0/9

Penetrationstiefe: P0: 0/9, P1:0/9, P2: 0/9, P3: 2/9, P4: 7/9

Verteilungsmuster: A1: 5/9, A2: 4/9

Perforationstiefe: T0: 6/9, T1: 1/9, T2:2/9, T3:0/9, T4: 0/9

Vakuolisierungen: V0:7/9, V1: 1/9, V2: 1/9

Kollagenfasern: KG0: 0/9, KG1: 0/9, KG2: 0/9, KG3: 6/9, KG4: 3/9

Elastische Fasern: EF0: 0/9, EF1: 0/9, EF2: 0/9, EF3: 4/9, EF4: 5/9

Intimafibrose: IF0: 0/9, IF1: 9/9, IF2: 0/9, IF3: 0/9

Muskelfaserfibrose: MF0: 0/9, MF1:2/9, MF2:7/9, MF3: 0/9

Thrombus: Tr0: 3/9, Tr1: 0/9, Tr2: 6/9

Patient	Lok	E	rD	sD	P	A	T	V	KG	EF	IF	MF	Tr
F-001	US1	3	2	4	4	1	2	0	4	4	1	2	2
F-002-1	US2	3	2	4	3	1	0	0	3	4	1	2	0
F-002-2	US2	3	0	4	4	1	0	0	4	4	1	2	2
F-002-3	US3	3	1	4	4	2	2	0	3	4	1	2	2
F-003	OS1	3	2	3	4	2	0	0	4	4	1	2	0
F-004-1	US3	3	0	3	4	1	0	0	3	3	1	1	2
F-004-2	US1	3	0	2	3	2	0	2	3	3	1	1	2
F-004-3	OS1	3	2+	4	4	2	1	0	3	3	1	2	2
F-005	C	3	0	3	4	1	0	1	3	3	1	2	0

Tabelle 31: Mikroskopische Ergebnisse Closure Fast

Lok: Lokalisation, V: Vakuolisierung, rD: Radiale Delamination, sD: Sichelförmige Delamination, K: Kern, P: Penetrationstiefe, A: Verteilungsmuster, E: Eosinophilie, KG: Kollagenfaser, EF: Elastische Faser, IF: Intimafibrose, MF: Muskelfaserfibrose, Tr: Thrombus

Makroskopische Veränderungen nach bare-fiber-Laser

In Tab. 32 sind die makroskopischen Beobachtungen nach bare-fiber-Laser aufgelistet.

Patient	Farbveränderung	Perforation	Karbonisierung
B-001-1	F+	P0	C0
B-001-2a	F+	P0	C0
B-001-2b	F+	P+	C+
B-001-2c	F+	P0	C0
B-002	F+	P0	C0
B-003-1	F0	P0	C0
B-003-2	F+	P0	C0
B-004-1	F+	P0	C0
B-004-2	F++	P0	C0
B-004-3	F+	P+	C+
B-004-4	F++	P0	C0
B-004-5	F+	P0	C0
B-004-6	F+	P0	C0
B-005-1	F+	P+	C+
B-005-2	F0	P0	C0
B-005-3	F0	P0	C0
B-006-1	F++	P+	C+
B-006-2	F+	P+	C+
B-007	F+	P0	C0

Tabelle 32: Makroskopische Veränderung nach bare-fiber-Laser

Mikroskopische Veränderungen in der Gefäßwand bei der Laser-Gruppe bare-fiber

Tab. 33 enthält die folgenden histologischen Veränderungen in der Gefäßwand nach der thermischen Ablation via bare-fiber:

Eosinophilie: E0: 0/19, E1: 0/19, E2: 2/19, E3: 12/19, E4: 5/19

Radiale Delaminationen: rD0: 4/19, rD1: 15/19, rD2: 0/19

Sichelförmige Delaminationen: sD0: 1/19, sD1: 0/19, sD2: 7/19, sD3: 9/19, sD4: 2/19, sD5: 0/19

Penetrationstiefe: P0: 0/19, P1: 0/19, P2: 1/19, P3: 12/19, P4:6/19

Verteilungsmuster: A1: 1/19, A2: 18/19

Perforationstiefe: T0: 3/19, T1: 3/19, T2: 5/19, T3: 5/19, T4: 3/19

Vakuolisierungen: V0: 2/19, V1: 6/19, V2: 11/19

Kollagenfasern: KG0: 0/19, KG1: 0/19, KG2: 0/19, KG3: 12/19, KG4: 7/19

Elastische Fasern: EF0: 0/19, EF1: 0/19, EF2: 0/19, EF3: 7/19, EF4: 7/19

Intimafibrose: IF0: 0/19, IF1: 14/19, IF2: 5/19, IF3: 0/19

Muskelfaserfibrose: MF0: 0/19, MF1: 0/19, MF2: 11/19, MF3: 8/19

Thrombus: Tr0: 10/19, Tr1: 5/19, Tr2: 4/19

Patient	lok	E	rD	sD	P	A	T	V	KG	EF	IF	MF	Tr
B-001-1	US1	3	1	3	3	2	3	1	4	4	2	2	1
B-001-2a	OS1	2	1	3	2	2	1	2	3	3	1	3	0
B-001-2b	OS1	3	1	3	4	2	3	2	3	3	1	2	0
B-001-2c	OS1	3	1	3	3	1	0	1	3	3	1	2	0
B-002	OS1	4	1	2	4	2	2	2	4	4	2	2	2
B-003-1	OS3	2	1	2	3	2	3	2	3	3	1	2	1
B-003-2	OS3	3	1	2	3	2	1	2	3	3	1	3	0
B-004-1	C	3	0	2	3	2	4	1	3	3	1	2	1
B-004-2	OS1	4	1	0	4	2	1	1	4	4	1	2	0
B-004-3	OS2	3	0	3	3	2	0	2	3	3	1	3	0
B-004-4	C	3	1	3	3	2	2	2	3	3	2	3	1
B-004-5	OS1	3	0	3	3	2	2	2	3	3	1	3	2
B-004-6	OS2	3	1	4	3	2	2	1	3	3	1	2	2
B-005-1	C	3	0	2	3	2	3	2	3	3	2	3	0
B-005-2	OS1	3	1	2	3	2	0	2	4	4	1	3	0
B-005-3	OS2	3	1	4	3	2	3	0	3	3	1	2	2
B-006-1	C	4	1	2	4	2	2+	2	4	4	2	3	1
B-006-2	OS1	4	1	3	4	2	4	1	4	4	1	2	0
B-007	OS1	4	1	3	4	2	4	0	4	4	1	2	0

Tabelle 33: Mikroskopische Ergebnisse bare-fiber

Lok: Lokalisation, V: Vakuolisierung, rD: Radiale Delamination, sD: Sichelförmige Delamination, K: Kern, P: Penetrationstiefe, A: Verteilungsmuster, IF: Intimafibrose, Tr: Thrombus E: Eosinophilie, KG: Kollagenfaser, EF: Elastische Faser, T: Perforationstiefe, MF: Muskelfaserfibrose

Makroskopische Veränderungen nach zylindrischer-Diffusor-Laser

In Tab. 34 sind die makroskopischen Beobachtungen nach dem zylindrischer-Diffusor-Laser aufgeführt.

Patient	Farbveränderung	Perforation	Karbonisierung
Z-001-1	F++	P0	C0
Z-001-2	F0	P0	C0
Z-001-3a	F++	P0	C0
Z-001-3b	F++	P0	C0
Z-001-4a	F+	P0	C0
Z-001-4b	F+	P0	C0
Z-001-5	F++	P0	C0
Z-002-2	F++	P0	C0
Z-002-a	F++	P0	C0
Z002-3b	F++	P0	C0
Z-003-1a	F+	P0	C0
Z-003-1b	F+	P0	C0
Z-003-2	F+	P0	C0
Z-003-3	F+	P0	C0

Tabelle 34: Makroskopische Veränderung nach zylindrischer Diffusor

Mikroskopische Veränderungen in der Gefäßwand bei der Laser-Gruppe zylindrischer Diffusor

Die histologischen Veränderungen in der Gefäßwand nach der Therapie mit dem zylindrischen Diffusor können wie folgt zusammengefasst werden:

Eosinophilie: E0: 0/14, E1: 0/14, E2: 1/14, E3: 6/14, E4: 7/14

Radiale Delaminationen: rD0: 2/4, rD1: 7/14, rD2: 5/14

Sichelförmige Delaminationen: sD0: 0/14, sD1: 0/14, sD2: 2/14, sD3: 7/14, sD4: 5/14, sD5: 0/14

Penetrationstiefe: P0: 0/14, P1: 0/14, P2: 1/14, P3: 7/14, P4: 6/14

Verteilungsmuster: A1: 8/14, A2: 6/14

Perforationstiefe: T0: 8/14, T1: 0/14, T2: 6/14, T3: 0/14, T4: 0/14

Vakuolisierungen: V0: 4/14, V1: 3/14, V2: 7/14

Kollagenfasern: KG0: 0/14, KG1: 0/14, KG2: 1/14, KG3: 6/14, KG4: 7/14

Elastische Fasern: EF0: 0/14, EF1: 0/14, EF2: 0/14, EF3: 7/14, EF4: 7/14

Intimafibrose: IF0: 0/14, IF1: 11/14, IF2: 3/14, IF3: 0/14

Muskelfaserfibrose: MF0: 0/14, MF1: 6/14, MF2: 7/14, MF3: 1/14

Thrombus: Tr0: 3/14, Tr1: 6/14, Tr2: 5/14

Einzelheiten sind Tab. 35 zu entnehmen.

Patient	lok	E	rD	sD	P	A	T	V	KG	EF	IF	MF	Tr
Z-001-1	US1	3	1	4	4	2	2	0	3	3	1	1	1
Z-001-2	US2	3	1	4	4	2	2	0	3	3	1	1	1
Z-001-3a	C	3	1	2	3	1	0	2	3	3	1	2	2
Z-001-3b	C	3	1	3	3	2	2	2	3	3	1	3	1
Z-001-4a	C	2	2	3	2	1	0	2	2	3	1	2	0
Z-001-4b	C	3	2	4	3	2	2	2	3	3	1	1	0
Z-001-5	OS1	3	2	3	3	2	2	2	3	3	1	2	2
Z-002-2	US2	4	1	3	4	1	0	0	4	4	1	1	0
Z-002-a	C	4	0	3	3	1	0	1	4	4	2	1	1
Z002-3b	C	4	0	3	3	1	0	1	4	4	2	1	1
Z-003-1a	C	4	2	4	4	1	0	0	4	4	1	2	1
Z-003-1b	C	4	1+	2	4	2	2	2	4	4	1	2	2
Z-003-2	US1	4	2+	3	4	1	0	1	4	4	2	2	2
Z-003-3	OS2	4	1	4	3	1	0	2	4	4	1	2	2

Tabelle 35: Mikroskopische Ergebnisse Zylindrischer Diffusor

Lok: Lokalisation, V: Vakuolisierung, rD: Radiale Delamination, sD: Sichelförmige Delamination, K: Kern, P: Penetrationstiefe, A: Verteilungsmuster, E: Eosinophilie, KG: Kollagenfaser, EF: Elastische Faser, IF: Intimafibrose, MF: Muskelfaserfibrose, Tr: Thrombus

Eidesstattliche Versicherung

Karimi Poor, Narges

Ich erkläre damit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Untersuchungen zu akuten Gewebeeffekten nach endovenöser Therapie bei Varikosis

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München den 10.12.2020

Narges Karimi Poor