

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik – Innenstadt

Ludwig-Maximilians-Universität München

(Direktor: Prof. Dr. W. Mutschler)

**Experimentelle Evaluation der
endovenösen Radiofrequenzabliteration und Lasertherapie
an einem neuen ex-vivo Modell**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephanie Steckmeier

aus

Tegernsee

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Steckmeier, München

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P. Kaudewitz

Priv. Doz. Dr. A. Frick

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

Dekan: Prof. Dr. med. Reinhardt, München

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.2006

In Dankbarkeit gewidmet meinen Eltern, Frau Monika Veith-Steckmeier
und Herrn Prof. Dr. med. Bernd Steckmeier.

„Das Leben ist kurz, die Kunst lang, die Gelegenheit schleunig,
der Versuch gefährlich, die Beurteilung schwer“

Aus dem Corpus Hippocraticum, Mitte des 4. Jahrhunderts v. Chr.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

- 1.1. Vorbemerkung
- 1.2. Historische Einführung in die Venenchirurgie
- 1.3. Epidemiologie der Varikosis
- 1.4. Anatomie mit Physiologie des Venensystems
- 1.5. Das Stripping und die Konkurrenzverfahren zur Chirurgie der Stammvenen
 - 1.5.1. Die CEAP-Einteilung zur Definition der Varikosis
 - 1.5.2. Therapie der Varikosis
- 1.6. Besonderheiten der endoluminalen thermischen Verfahren zur Behandlung variköser Venen
- 1.7. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

2. MATERIAL UND METHODE

- 2.1. Prinzipien der Radiofrequenzmethode und des Laserverfahrens
 - 2.1.1. Radiofrequenzobliteration (RFO)-Behandlungsparameter
 - 2.1.2. Endoluminale venöse Lasertherapie (ELT)-Behandlungsparameter
 - 2.1.3. Darstellung des ex-vivo Modells
 - 2.1.4. Standardisierter Vergleich von RFO und ELT am ex-vivo Modell
 - 2.1.4.1. Behandlungsserie 1 (Makroskopische Evaluation)
 - 2.1.4.2. Behandlungsserie 2 (Mikroskopische Evaluation)
 - 2.1.4.3. Optische Kohärenztomographie
 - 2.1.4.4. Statistische Verfahren

3. ERGEBNISSE

3.1. Behandlungsserie 1 (Makroskopische Ergebnisse)

3.1.1. Postinterventionelle Untersuchung der Behandlungssonden

3.1.2. Postinterventionelle makroskopische perivaskuläre Evaluation der behandelten Venensegmente

3.2. Behandlungsserie 2 (Mikroskopische Ergebnisse)

3.2.1. Evaluation qualitativer Veränderungen der Venenwand

3.2.2. Evaluation quantitativer Veränderungen der Venenwand

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. ANHANG

Literaturverzeichnis

Danksagung

Lebenslauf

1. EINLEITUNG

1.1. VORBEMERKUNG

Die Chirurgie der Venen hat bisher in vielen deutschen Universitätskliniken zu Unrecht eine untergeordnete Rolle gespielt. Die Komplexität der Venenerkrankungen umfasst unter anderem thromboembolische Ereignisse, neue Strategien zur Antikoagulation, die chronisch venöse Insuffizienz, das postthrombotische Syndrom sowie die Diagnostik und Behandlung und reicht damit weit in andere Fachdisziplinen hinein.

Die chirurgische Therapie der Stammvarikosis muss sich an neuesten Forschungsergebnissen orientieren.

Die Dissertation soll einen Beitrag liefern zum Verständnis neuer Behandlungsmethoden der Varikosis. Die Therapie mit Radiofrequenz und Laserlicht zur Obliteration der Venen stehen dabei im Vordergrund.

1.2. HISTORISCHE EINFÜHRUNG IN DIE VENENCHIRURGIE

Wie so häufig beginnt auch die Chirurgie der Venen bei HIPPOKRATES (460 v. Chr., geboren auf der Insel Kos, gestorben 375 v. Chr. in Larissa, der Hauptstadt von Thessalien).

HIPPOKRATES empfahl zur Behandlung der Varikosis in seiner Schrift – „Über Wunden und Geschwür“ – die Krampfadern von Zeit zu Zeit anzustechen. Es wurde angenommen, dass die Krampfadern infolge der Erhitzung des Blutes entstehen [68].

400 Jahre später beschrieb CORNELIUS CELSIUS (30 v. Chr. bis 45 n. Chr.) nachweislich als erster die chirurgische Therapie der Krampfadern und berichtete über verschiedene Operationsmethoden seiner Zeit. Darunter zu nennen sind die Freilegung von „Blutaderknoten“ am Bauch,

in der Leiste (Varikozele) und am Bein durch eine Inzision und die Koagulation und Exstirpation derselben mit einem Glüheisen [22].

In dem Werke von C. CELSIUS „De re medica libri octo“ findet sich die erste Beschreibung dieser historischen Operationsmethode: „Man schneidet die Haut über der Krampfadern gleichfalls ein und zieht die Wundränder durch Haken auseinander. Hierauf trennt man die Ader mit dem Messer überall von den sie umgebenden Teilen, wobei man sich vor Verletzungen der Ader selbst zu hüten hat. Hierauf bringt man unter dieselbe ein stumpfes Häkchen; dasselbe wiederholt man in den oben angegebenen Entfernungen an derselben Krampfadern, deren Verlauf man durch Anziehen des Hakens leicht erkennt.“

Im Prinzip hat sich an dieser Beschreibung der Varizenchirurgie in den letzten zweitausend Jahren zumindest bezüglich der lokalen Krampfadernexzision nicht viel geändert, denke man nur an die Miniphlebektomie nach Varaday.

Im Altertum und im Mittelalter sind nur wenige Patienten an Krampfadern und Beingeschwüren operiert worden [22].

In einer berühmten Schrift von ORIBASUS aus dem 4. Jahrhundert nach Chr. wird die Skarifikation von Geschwüren und das Anlegen von Bluteigel zur Behandlung des Krampfadernleidens abgehandelt. Die verletzten Gliedmaßen wurden in eine mit Wein angefüllte Tierhaut (zur feuchten und antiseptischen Therapie) gelegt [22].

AETIUS AMIDENUS (6. Jahrhundert nach Chr.) aus Mesopotamien beschrieb ebenfalls chirurgische Behandlungsmethoden bei Krampfadernleidern. Zu nennen sind dabei insbesondere die Unterbindung mit Exstirpation und die Kauterisation.

Das berühmte „Armamentarium chirurgicum“ des JOHANN SCULTETUS ULMENSIS (1595 bis 1645) enthält die ausführliche Beschreibung einer Varizenoperation im Mittelalter.

Erst durch die Entwicklung der Anästhesie und der Einführung der Asepsis war eine standardisierte systematische Chirurgie des Krampfaderleidens möglich geworden.

O. MADELUNG (1846 bis 1926) und F. TRENDELENBURG (1864 bis 1924) haben in ihren Veröffentlichungen spezielle Operationsverfahren beschrieben [21,34,70]. TRENDELENBURG hat als erster den „Privatkreislauf“ erläutert [70]. Diese pathophysiologischen Prinzipien gelten noch heute und finden sich bei HACH [22]. Die Unterbindung nach TRENDELENBURG hatte bald schwere Rezidive zur Folge [70]. Sein Oberarzt PERTHES forderte deshalb die Ligatur der insuffizienten Stammvene so hoch wie möglich vorzunehmen. MADELUNG (1846 bis 1926) exstirpierte die variköse V. saphena magna über lange Schnittführungen [21].

SCHEDE (1844 bis 1902) entwickelte die perkutane Umstechung von Varizen 1877 [63].

Einen entscheidenden Fortschritt zur Behandlung der insuffizienten V. saphena magna erbrachte BABCOCK (1872 bis 1963), Ordinarius für Chirurgie in Philadelphia. Er erfand einen speziellen Draht (Extraktor) aus Kupfer oder Messing mit einem eichelförmigen Kopf am Ende. Damit konnte die gesamte V. saphena magna oder parva in voller Länge herausgezogen werden. Einschränkend ist zu bemerken, dass BABCOCK keine Krossektomie vornahm [1].

Etymologisch ist das Wort „Krosse“ aus dem Französischen entlehnt. Dort bedeutet es – „la crosse“ der Bischofsstab, der an seinem oberen Ende

eine Krümmung aufweist, Bezug nehmend auf die bogenförmige Einmündung der großen Rosenvene in die Leistenvene (Konfluens).

Die Wurzel des Wortes könnte aus dem germanischen „krutja“ entstammen, mit der Bedeutung „Stock mit einer Krümmung am Griff“ [22].

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

Die Krossektomie im heutigen Sinne wurde wahrscheinlich von NOVARO, dem Direktor der Chirurgischen Klinik in Genua, Ende des 19. Jahrhunderts erfunden. Sein Assistenzarzt MORO beschrieb diese Methode und trug damit zum Verständnis der Rezidivvarikosis bei.

Die Operationstechnik nach BABCOCK wurde durch das Stripping-Manöver nach NABATOFF (1953) verfeinert [45]. Krossektomie und Stripping der V. saphena magna vom proximalen bis zum distalen Insuffizienzpunkt und die lokale Venenexhairese gehören noch heute zur Standardtherapie des Krampfaderleidens.

Erst in jüngster Zeit wurden ergänzende oder alternative Verfahren zur Behandlung der Varikosis entwickelt (vgl. 1.5.).

1.3. EPIDEMIOLOGIE DER VARIKOSIS

In der Weltbevölkerung ist die Inzidenz des Krampfaderleidens unterschiedlich verteilt. Lebensbedingungen und insbesondere die Merkmale der Rasse spielen eine große Rolle. So sind Krampfadererkrankungen im asiatischen Raume zum Beispiel bei Japanern und Chinesen ausgesprochen selten und dies gilt auch für die meisten

Naturvölker. In der westlichen Bevölkerung entspricht das Krampfaderleiden nahezu einer Volkskrankheit [36,37].

Die erste große europäische Studie zur Prävalenz der Varikosis wurde von WIDMER et al. durchgeführt und in der BASLER Studie 1978 veröffentlicht [72,73]. Insgesamt wurden 4529 Berufstätige der schweizerischen Bevölkerung in diese Studie eingeschlossen. Dabei fanden sich bei 55 Prozent der Männer (n=3744) und bei 61 Prozent der Frauen (n=786) Krampfadern. Eine relevante Varikosis lag bei 9,4 Prozent bzw. 9,3 vor und eine krankhafte Varikosis bei 3,8 bzw. 2,7 Prozent.

Die Verhältnisse in Deutschland wurden durch die TÜBINGER Studie 1981 beschrieben [11]. Aus den Erhebungen in Baden-Württemberg an 4026 Personen zeigte sich bei 15 Prozent eine klinisch relevante Varikosis und bei zwölf Prozent der Probanden eine chronisch-venöse Insuffizienz. Venenentzündungen waren bei 32 Prozent der Männer und bei 61 Prozent der Frauen abgelaufen.

In der BONNER Venenstudie von RABE wurden im Jahre 2003 insgesamt 3072 Einwohner einer städtischen und ländlichen deutschen Wohnbevölkerung untersucht [60]. Dabei ergab sich nach dem CEAP-Score (vgl. Kapitel 1.5.1.) bei 59 Prozent eine C2- und bei 40,3 Prozent eine C3-Varikosis. Hautveränderungen (z. B. Hyperpigmentationen) traten bei 2,9 Prozent (C4) auf. Ein abgeheiltes und ein florides Ulcus fanden sich bei 0,6 Prozent bzw. 0,1 Prozent (C5 und C6). Bei insgesamt 19,5 Prozent der Untersuchten zeigten sich im oberflächlichen Venensystem pathologische Refluxes.

Die Krampfadererkrankung hat aufgrund ihrer Prävalenz in der Bevölkerung eine große sozial-medizinische Bedeutung. Die Diagnose „Varizen der unteren Extremität“ lag 2004 im stationären Bereich an siebter Stelle aller Krankheiten [22]. Insgesamt gingen der Volkswirtschaft

im Jahre 1990 12800 Arbeitsjahre mit Produktionsausfällen von 536 Mio. DM verloren [22].

Die Krampfaderoperationen gehören zu den häufigsten operativen Eingriffen überhaupt. Im Jahre 1989 wurden beispielsweise in der damaligen Bundesrepublik 46595 Eingriffe durchgeführt [22].

1.4. ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES VENENSYSTEMS

Anatomisch unterscheidet man ein tiefes und ein oberflächliches venöses Stromgebiet, welches durch die Faszia lata (äußere Muskelfaszie) am Ober- und die Faszia cruris am Unterschenkel getrennt ist [3,26,64].

Die epi- und subfaszialen Venensysteme sind durch Verbindungsvenen (Perforansvenen) miteinander verknüpft, um den Blutabstrom von den äußeren Schichten in die tiefen Leitvenen zu transportieren. Die Venen sind mit zahlreichen Klappen versehen, welche ventilartig ein Zurückströmen der Blutsäule in die Peripherie verhindern.

Ähnlich wie die Arterien bestehen auch die Venenwände histologisch und ultrastrukturell aus drei Schichten. Die innerste intimale Schicht besteht aus Endothelzellen und bei größeren Gefäßen aus Längsmuskelbündeln.

Querfaltungen mit Kollagenfasengerüsten stellen die zweisegelligen Klappen dar. Im Gegensatz zur mittleren Schicht der Arterien ist die Media der Venen von wesentlich lockerer Struktur [23]. Die Media der Venen enthält Muskelfasern die schraubig angeordnet sind und zusätzlich ein Geflecht aus elastischen und kollagenen Fasern enthalten. Die Mediadicke nimmt mit dem venösen Gefäßdurchmesser zu.

Die Adventitia besteht aus lockerem Bindegewebe und bildet einen komplizierten Halte- und Aufhängeapparat gegenüber den umgebenden Geweben.

Die tiefen Venen sind am Unterschenkel paarig angelegt und begleiten die jeweiligen Arterien. Sie vereinigen sich in unterschiedlicher Höhe unterhalb bis knapp oberhalb des Kniegelenkes unter Aufnahme der Muskelvenen zur V. poplitea. Dieses Gefäß verläuft dann weiter als V. femoralis superficialis etwas dorsal und danach medial mit der gleichnamigen Arterie bis zur Leistenregion und führt dort zusammen mit der V. profunda femoris über die V. femoralis communis bis zur V. iliaca externa. Etwas höher mündet die V. iliaca interna ein und bildet zusammen mit der äußeren Beckenvene die V. iliaca communis, die dann aus beiden Beinabflüssen als V. cava inferior klappenlos bis zum rechten Vorhof verläuft. Zwischen den einzelnen Unterschenkelvenen/-gruppen bestehen über Sprossen- und Brückenvenen zahlreiche Verbindungen, die so genannten Vv. communicantes.

Die Variabilität der tiefen Beinvenen ist außerordentlich groß. So ist mit der Doppelung zum Beispiel der V. femoralis superficialis in bis zu 20 Prozent zu rechnen [18].

In der Fetalperiode verfügt der Mensch über eine sehr große Zahl von Venenklappen, die allerdings von der Geburt bis zum 70. Lebensjahr kontinuierlich bis auf 19 Prozent des ursprünglichen Bestandes abnimmt [22,30].

Auch von der peripheren bis zur zentralen Strombahn zeigt sich eine Reduzierung des Klappenbesatzes. Die großen Leitvenen im Beckenraum besitzen nur noch ausnahmsweise eine Klappe. Die einzelne Klappe verfügt über keine absolute Schlussfähigkeit. Erst mehrere hintereinander geschaltete Klappenventile können die retrograden Blutwellen vollständig neutralisieren. Nur bei erhaltener Klappenfunktion kann sich die Muskelpumpe in optimaler Weise an der venösen Drainage beteiligen.

Die epifaszialen Venen sind im Subkutangewebe eingebettet und ordnen sich im Wesentlichen zwei Stammgefäßen zu, der V. saphena magna

(große Rosenvene) und der V. saphena parva (kleine Rosenvene). Der Name Rosenvene entstammt dem Mittelalter. Im Volksmund sagte man zu den Menses: „Die Frau kommt in die Rosen“. Daher stammt der Name Rosenvene. Für Frauenkrankheiten kam die Aderlasstherapie in Betracht. Am Oberschenkel war die V. saphena magna für den Aderlass schwer zu finden. Deshalb hat sie im Arabischen den Beinamen „Saphena“ (die Verborgene) erhalten [22].

Die V. saphena magna entspringt am Innenknöchel und verläuft medial am Knie vorbei zusammen mit den Lymphkollektoren und gelangt über den Oberschenkel ziehend in die Fossa ovalis, etwas distal des Leistenbandes, wo sie dann in die V. femoralis communis einmündet (Konfluens). Der Venenstern im Bereich der Leiste wird gebildet, durch die Vv. pudenda externa epigastrica superficialis und circumflexa ilium superficialis (Crosse). Für die Varizenchirurgie ist zu bedenken, dass in 4 bis 27 Prozent der Fälle eine Doppelung der V. saphena magna oder sogar eine Dreiteilung auftreten kann. Dies ist wichtig, insbesondere für Rezidive nach Varizenoperationen. In seltenen Fällen (0,1 %) kann die V. saphena magna unterhalb des Hiatus saphenus in die V. femoralis einmünden.

Mündungsvariationen im Bereich des Confluens venosus subinguinalis treten häufig auf. Der Regelfall liegt nur in etwa 30 Prozent vor. Als proximale Mündungsanomalie ist die Einmündung der V. saphena magna in die V. epigastrica caudalis zu beachten.

Die Venenklappen der V. saphena magna sind in Abständen von 5 bis 10 cm meistens unterhalb der Eintrittsstelle kleinerer Gefäße angelegt

Die Mündungsklappe der V. saphena magna liegt 0,5 bis 1,5 cm unterhalb der Einmündung in die V. femoralis und hat für die Entstehung der Stammvarikosis eine besondere Bedeutung. Jeweils 3 cm distal finden sich regelmäßig zwei weitere Klappen unterhalb derer sich das Gefäßlumen weiter reduziert.

Der Durchmesser der insuffizienten V. saphena magna im Bereich der Crosse beträgt bei Männern im Mittel 8,7 mm und bei Frauen 7,2 mm [29].

Die kleine Rosenvene (V. saphena parva) entspringt aus der V. marginalis fibularis am Fußrücken und zieht hinter dem Außenknöchel zur Dorsalseite des Unterschenkels nach proximal und mündet dort etwa 5 bis 7 cm oberhalb des Kniegelenkspaltes in die V. poplitea ein. Kurz zuvor nimmt sie noch eine vom Oberschenkel kommenden kleinen Seitenast, die V. femoropoplitea auf. Im Durchschnitt enthält die V. saphena parva acht Venenklappen etwa im Abstand von 4 cm.

Im Gegensatz zu den anderen Gefäßen des oberflächlichen Venensystems (z. B. V. saphena magna) verläuft die V. saphena parva teilweise subfaszial. Sie tritt erst in der Mitte der Wade oder im proximalen Drittel des Unterschenkels (seltener in Knöchelhöhe oder im Bereich der Kniekehle) durch die Faszia cruris in den subkutanen Bereich ein. Der Chirurg muss über zahlreiche Variationen der V. saphena parva informiert sein [19].

Die Einmündung der V. saphena parva in eine der drei Unterschenkelvenen wird auch als „low termination“ bezeichnet und kommt in etwa 9,7 Prozent der Fälle vor. Diese Anomalie ist wichtig bei der Operation der Stammvarikosis, da die Gefahr der Verwechslung der V. poplitea bei der Krossektomie besteht.

Des Weiteren zeigt sich in 14 Prozent der Fälle eine distale Mündungsanomalie mit Einmündung der V. saphena parva in Höhe des Kniegelenkspaltes oder unterhalb davon.

Schließlich mündet die V. saphena parva als Ausdruck einer proximalen Mündungsanomalie in 7 Prozent der Fälle nicht in die Kniegelenksvene, sondern in die V. femoralis superficialis ein.

Direkte Verbindungen mit der V. iliaca interna entstehen über die V. femoropoplitea. Atypische Einmündungen der V. saphena parva in die V. profunda femoris sind in 16,6 Prozent der Fälle zu verzeichnen. Schließlich findet sich in 2,3 bis 12 Prozent eine hohe V. saphena magna-Verbindung. Die V. saphena parva geht dabei in die V. femoropoplitea über, die dann weiter proximal am Oberschenkel mit der V. saphena accessoria medialis kommuniziert und in die V. saphena magna einmündet. Diese Anomalien sind insbesondere bei der chirurgischen Therapie der Stammvarikosis zu beachten und können auch Kontraindikationen für endoluminale Methoden darstellen.

Der N. saphenus und der N. suralis haben als sensible Begleitnerven der großen und kleinen Rosenvene eine besondere Bedeutung hinsichtlich verschiedener chirurgischer Verfahren der Varizentherapie. Dies gilt nicht zuletzt für die thermischen, endoluminalen Methoden mit potentieller Schädigung der nervalen Strukturen.

Der N. saphenus zweigt distal der Leiste vom N. femoralis ab und verläuft zunächst neben den Leistengefäßen in der Tiefe und tritt dann handbreit unterhalb des Knies an die Oberfläche hervor. Von dort hat er unmittelbaren Kontakt zur großen Rosenvene und zieht nach distal bis über den Knöchel hinaus zum medialen Rand des Fußes, wo er die sensible Versorgung der Haut übernimmt.

Die Traumatisierung des N. saphenus intraoperativ spielt in der Praxis eine bedeutende Rolle und entsteht am häufigsten beim Stripping der großen Rosenvene beziehungsweise auch bei der Entnahme als Transplantat für die Gefäß- und Herzchirurgie. Als sensibler Ast des motorisch und sensibel gemischten N. femoralis hat der N. saphenus, welcher aus den lumbalen Segmenten L1 bis L4 entspringt eine besondere Bedeutung für die sensible Versorgung der Haut. Während seines subkutanen Verlaufes werden zahlreiche zarte Äste zur sensiblen Versorgung der Haut abgegeben. Diese Äste sind spitzwinkelig nach kaudal verlaufend

angeordnet. In der Theorie scheint es deshalb besser zu sein, die V. saphena magna von proximal nach distal zu strippen, um die nervalen Gabelungen nicht aufzuladen und damit zu schädigen.

Im Bereich des Innenknöchels und des medialen Fußrandes verzweigt sich der N. saphenus in viele kleine Äste. In diese Areae collaterales greifen auch die Ausläufer des N. tibialis weit hinein, so dass Verletzungen des N. saphenus hier meistens keine komplette Anästhesie, sondern nur Hypästhesien auslösen.

Die Regenerationsgeschwindigkeit des N. saphenus nach Traumatisierung beträgt ca. 1 mm/Tag. Damit wird für eine Strecke von 20 cm in etwa sieben Monate oder länger benötigt. Bei Läsion des Nervens sind hyperämisierende Salben, Ultraschallbestrahlung oder Akupunktur hilfreich. Es gibt allerdings keine kausale Behandlung der N. saphenus-Läsion. An die Entstehung eines Neurinoms nach Stripping der V. saphena magna oder parva muss gedacht werden.

Der N. suralis begleitet die kleine Rosenvene in ihrem gesamten Verlauf. Er entspringt am oberen Rand der Kniekehle aus den N. tibialis und zieht dann in der Gastrocnemius-Rinne subfaszial nach distal. Die sensible Versorgung des N. suralis erstreckt sich auf die Haut im mittleren und äußeren Wadenbereich sowie auf den lateralen Fußrand und den Fußrücken. Auch hier ist als Besonderheit der Nervenschädigung meistens das Strippingmanöver, vor allem im distalen Bereich zu beachten. Durch den vermehrten Einsatz der endoluminalen thermischen Methoden muss die Hitzeschädigung der nervalen Strukturen in Betracht gezogen werden.

Mit einer spontanen Besserung der Sensibilitätsstörung kann gerechnet werden, wenn auch erst nach mehreren Monaten. Die äußere Anwendung von Wärme und eine adäquate Hautpflege sowie die Auswahl des geeigneten Schuhwerks spielen eine besondere Rolle [22].

Für die Venenchirurgie hat die Kenntnis der Lymphkollektoren eine ganz besondere Bedeutung. Unsachgemäße Behandlung führt zum sekundären Lymphödem oder zu Lymphfisteln.

Die Lymphe aus dem Fuß sammelt sich im ventromedialen Bündel, welches die große Rosenvene bis zur Inguinalregion begleitet. Es handelt sich um etwa 5 bis 10 Lymphgefäße, die insbesondere im medialen Bereich der Knieregion verlaufen. Verletzungen des medialen Lymphbündels können zu unangenehmen Komplikationen, wie dem sekundären Lymphödem, der Lymphfistel oder der Lymphozele führen.

Die Physiologie der Beinvenen ist Voraussetzung zum Verständnis und zur Therapie der Varikosis. Dies gilt besonders auch für die Anwendung endoluminaler Verfahren.

Die in den unteren Extremitäten zirkulierende Blutmenge wird nach Passieren des Kapillarbettes über die Beinvenen zum Herzen zurückgeführt. Dies sind bei einem durchschnittlichen Erwachsenen (75 kg Körpergewicht; 5000 ml Gesamtblutvolumen) etwa 1000 ml, davon 90 % in den tiefen Venen und nur 10 % epifaszial.

Der Bluttransport des Niederdrucksystems im Liegen erfolgt aufgrund der bestehenden Druckdifferenz zwischen den postkapillären Venolen (15 bis 25 mmHg) und dem rechten Herzvorhof (5 bis 7 mmHg). Damit wird bei horizontaler Körperlage eine langsame Blutströmung („vis a tergo“) aufrechterhalten.

In aufrechter Körperhaltung kommt zum postkapillären Strömungsdruck der hydrostatische Druck hinzu, der je nach Körpergröße 80 bis 90 mmHg betragen kann. Im Sitzen und im Stehen kommt es zur Verlagerung eines Blutvolumens von 300 bis 350 ml aus dem Thoraxraum in die Peripherie und damit auch zu einer Aufdehnung der venösen Kapazitätsgefäße.

Neben der „vis a tergo“ spielt auch die „vis a fronte“ eine entscheidende Rolle. Darunter versteht man die zentrale Venenpumpe der Atmung. Durch intraabdominelle Druckschwankungen bei der Inspiration und Expiration wird eine Druck-Saug-Pumpe aktiviert, die zur venösen Drainage beiträgt.

Darüber hinaus wird eine Reihe von peripheren Venenpumpen, die auf verschiedenen Mechanismen beruhen, unterschieden. Alle haben eine synergistische Effektivität.

Wir unterscheiden die Fußmuskelpumpe, die sich durch die Kontraktion der Muskeln im Bereich der Fußsohle auf die Plantarvenen auswirkt. Des Weiteren haben die Anatomen auf die hohe Effektivität der Sprunggelenkspumpe aufmerksam gemacht [67].

Bei den Bewegungen im Sprunggelenk werden Hautfaszien und Bandapparat aktiviert und führen zur Entleerung des Venenplexus der Knöchelregion und der Fußwurzel sowie des Mittelfußes.

Allein die Versteifung des Sprunggelenkes in Spitzfußstellung führt zu einer schweren chronischen venösen Insuffizienz, ohne dass organische Veränderungen an den Venen selbst vorliegen müssen („arthrogenes Stauungssyndrom“).

Innerhalb der venösen Drainagensysteme kommt der Wadenmuskelpumpe wahrscheinlich die größte Bedeutung zu. Auch der M. gastrocnemius und der M. quadriceps femoris treten als Aktivator der Muskelpumpe am Unter- und Oberschenkel in Erscheinung. Die Muskelbäuche nehmen bei Kontraktion zu und pressen die intrafaszialen Leitvenen zusammen. Der stärkste Effekt soll dabei vom M. soleus ausgehen.

Aus der Physiologie lässt sich die wichtige Bedeutung der aktiven und passiven Bewegungen in den Fuß- und Sprunggelenken für die

Thromboseprophylaxe ableiten. Lähmungen und Inaktivierungen der Wadenmuskulatur führen immer zu einer erhöhten Thrombosegefahr.

Des Weiteren ist die Traumatisierung der Unterschenkelmuskulatur bei den Zugangswegen zu den kuralen Arterien zu beachten. Insbesondere wird bei der medialen Freilegung der Unterschenkelgefäße im mittleren Abschnitt die Wadenmuskelpumpe geschädigt.

Auch im Bereich des Kniegelenks entsteht durch Anspannung der Fossa poplitea ein Pumpmechanismus, wobei ein Sog auf die V. poplitea ausgeübt wird. Bei der Streckung im Kniegelenk kann dabei der Blutstrom in der V. poplitea sogar vermindert oder unterbrochen werden [22].

Im Bereich des Oberschenkels spielt die Satorius-Muskelpumpe eine große Rolle. Auch hier führt die Anspannung der Muskulatur zu einer erheblichen Beschleunigung der venösen Drainage. Weniger bekannt ist die Hiatus-Saphenus-Pumpe, die eine ähnliche Saugpumpe, wie die Sprunggelenkspumpe darstellt. Die V. femoralis ist inguinal so in das bindegewebige Verspannungssystem eingebaut, dass sich ihr Lumen bei Bewegungen im Hüftgelenk erweitert und damit ein Sog ausgeübt wird. Zu warnen ist deshalb vor zirkulärer Freipräparation der V. femoralis communis in der Venenchirurgie, da mit diesem Vorgehen eine Instabilität des Lumens droht.

1.5. DAS STRIPPING UND DIE KONKURRENZVERFAHREN ZUR CHIRURGIE DER STAMMVEENE

1.5.1. DEFINITION DER VARIKOSIS NACH DER CEAP-EINTEILUNG ALS VORAUSSETZUNG ZUR CHIRURGISCHEN THERAPIE

Zur Definition des Krampfaderleidens setzt sich die CEAP-Klassifikation immer mehr durch [10,28].

Mit diesem Schema können die Erkrankungen des epi- und subfaszialen Venensystems in ihrer Klinik (C), Ätiologie (E), Anatomie (A) und Pathophysiologie (P) definiert werden. Internationale Präsentationen und wissenschaftliche Veröffentlichungen sind anerkannt nur über die Erfassung der CEAP-Einteilungen möglich.

Klinisch unterscheidet man die Klasse 0 bis Klasse 6, wobei die Klasse 0 keine sichtbaren Zeichen einer venösen Erkrankung darstellt. Die Klasse 1 (C1) entspricht Teleangiektasien oder retikulären Venen. Die Klasse 2 (C2) stellt das Hauptkontingent dar mit dem Bild der Varikosis. Ödeme definieren die Klasse 3 (C3), Hautveränderungen, wie z. B. Hyperpigmentation werden als Klasse 4 (C4) bezeichnet. Die Klasse 5 (C5) beschreibt den Zustand nach Ulzeration und die Klasse 6 (C 6) das aktive Ulcus.

Ätiologisch entscheidet man die kongenitale (E_c) von der primären (E_p) und der sekundären (E_s) Varikosis mit bekannter Ursache (z. B. postthrombotisch, posttraumatisch).

Anatomisch wird in ein oberflächliches System (A_s) und in tiefe Venen (A_d) sowie in Vv. perforantes (A_p) unterschieden. Pathophysiologisch wird der Reflux (P_R) definiert und die Obstruktion als P_0 bezeichnet.

Die oberflächlichen und tiefen Venen werden nach Zahlen eingeteilt [10]. Die häufigste Varikosis ist die primäre Stammvarikosis der V. saphena magna (C₂, E_p, A_S, 2, 3, P_R).

1.5.2. THERAPIE DER VARIKOSIS

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung des Krampfaderleidens sind mannigfaltig und umfassen konservative und operative Maßnahmen [2].

In jüngster Zeit findet die Schaumsklerosierung auch größerer variköser Äste zunehmend an Bedeutung [5].

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

Zur operativen Therapie der Stammvarikosis wird eine Reihe von Verfahren angeboten.

Am besten untersucht sind die Babcock-Operation und die partielle Saphenaresektion unter Einschluss der direkten Krossektomie.

Hilfreich zur Primärbeurteilung der Varikosis ist die Einteilung der Insuffizienz der Rosenvenen nach HACH W [18,19,20,22].

HACH I bedeutet die Undichtigkeit der V. saphena magna im Leistenbereich bis etwa handbreit subinguinal. Im Stadium HACH II liegt der distale Insuffizienzpunkt etwas oberhalb der Knie- und im Stadium HACH III unterhalb der Knieregion. Im Stadium HACH IV besteht eine komplette Insuffizienz der V. sapena magna von der Crosse bis zur

Knöchelregion. Die Inzidenz der einzelnen Stadien beträgt 30 zu 30 zu 30 zu <10 %. HACH IV kommt demnach relativ selten vor.

Bei der Standardtherapie der Varikosis durch das Strippingmanöver wird in der Regel die V. saphena magna am distalen Insuffizienzpunkt durch eine Quer- oder Längsinzision aufgesucht, distal angeschlungen und mit der so genannten NABATOFF-Sonde kanüliert, wobei im günstigen Falle die Spitze dieser Sonde im Leistenbereich in Höhe der Crosse zu tasten ist [45]. Es erfolgt dann eine Inguinalinzision mit Darstellung der Crosse im Bereich der Fossa ovalis, eine Durchtrennung der V. saphena magna mit Herausleiten der Sonde und eine Exstirpation der hirtensstabförmigen Einmündung der V. saphena magna mit den entsprechenden Seitenästen, wobei die große Rosenvene unmittelbar präfemoral abgesetzt und der Stumpf unterbunden oder fortlaufend übernäht wird. Nach diesem Manöver wird dann von proximal nach distal die insuffiziente Vene entfernt. Ein analoges Vorgehen geschieht mit der V. saphena parva, wobei diese ebenfalls stadiengerecht am distalen Insuffizienzpunkt (z. B. am Außenknöchel im Stadium III nach HACH) aufgesucht und sondiert wird. Aufgrund der Variabilität muss die Einmündungsstelle der V. saphena parva in das tiefe System in Bereich der Fossa poplitea dorsal duplexsonographisch präoperativ markiert werden. Danach erfolgt die Inzision, meist oberhalb des Kniegelenkspaltes, die Durchtrennung der Faszie in Längsrichtung und die Darstellung der Einmündung der V. saphena parva in die V. poplitea und deren Durchtrennung präpopliteal, wobei wiederum der Saphenastumpf ligiert oder übernäht wird. Das Strippingmanöver geschieht hier auch vorzugsweise unter Schonung nervaler Strukturen von proximal nach distal.

Die klassische, hier beschriebene Operationstechnik, dient nach wie vor als Standardtherapie bei der Behandlung der primären Stammvarikose. Im Unterschied zu den endoluminalen Verfahren wird dabei die gesamte Stammvene entfernt.

Verfeinert wurde das klassische Babcockstripping durch die Invaginationstechnik [50].

Dabei wird die NABATOFF-Sonde durch die V. saphena magna hindurchgeleitet. Anstelle des Kopfes ist das Gefäß an der Sonde festgeknüpft und wird nach distal in umgekremelter Weise behutsam herausgezogen. Dieses Verfahren eignet sich insbesondere zur kosmetischen Chirurgie der Varikosis und zur Schonung der Hautnerven. OESCH hat einen speziellen Pin-Stripper („Perforanten-Invaginationstripping“) sowie einen „Retriever“ zur Entfernung von abgerissenen Venensegmenten entwickelt [50].

Im Rahmen der Behandlung des Krampfaderleidens muss auch die CHIVA („Cure conservatrice et hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire“) - Methode Erwähnung finden, die besonders in Frankreich und Italien durch die Publikation von FRANCESCHI Verbreitung fand [12,13]. In Deutschland konnte sich dieses Verfahren bisher nicht durchsetzen. Die Theorie der CHIVA-Methode geht davon aus, dass das vom proximalen Insuffizienzpunkt retrograd fließende Blutvolumen über eine distale Verbindungsvene (V. perforans) in das tiefe System eintritt. Dieser Kreislauf wird bei der CHIVA-Methode sowohl am proximalen, als auch am distalen Insuffizienzpunkt unterbrochen. Damit soll die hämodynamische Situation wie unter physiologischen Bedingungen wieder hergestellt sein. Die variköse Stammvene bleibt erhalten. Ebenso konserviert werden alle Zuflüsse des Confluent venosum im Bereich der Crosse. Die Ligatur bei der CHIVA-Methode geschieht unmittelbar im Bereich der sapheno-femorale Verbindung. Bei der CHIVA-Methode wird angestrebt, durch spezielle Abtrennungen größerer Seitenäste und unter Belassung erkrankter Stammvenenabschnitte, die venöse Funktion zu verbessern. Die dem Verfahren zugrunde liegenden komplexen Vorstellungen zur Pathophysiologie der Varikosis sind bisher nicht belegt, Langzeitergebnisse fehlen [48].

Weitere operative Behandlungsverfahren bestehen in der externen Valvuloplastie („Banding“), wobei durch eine äußere Einengung des proximalen Insuffizienzpunktes im Bereich der Crosse (Ummantelung der V. saphena magna) eine Verbesserung der Klappenfunktion erreicht werden soll. Eine abschließende Beurteilung ist aus der vorliegenden Literatur nicht möglich [4].

Neben der klassischen Varizenchirurgie werden in letzter Zeit besonders endoluminale thermische Verfahren angeboten. Auf die Kryomethode soll nicht im Besonderen eingegangen werden. Diese eignet sich im Wesentlichen bei einer geringen Ausprägung der Stammvarikosis [14].

1.6. BESONDERHEITEN DER ENDOVENÖSEN THERMISCHEN VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VARIKÖSER VENEN

Die endoluminalen Verfahren der sondengesteuerten Hitzeanwendung durch Radiofrequenz (Radiofrequenzobliteration, RFO) und der Laserenergie (endoluminale venöse Lasertherapie, ELT) beinhaltet ein neues Konzept und verlassen zum Teil die bisherigen pathophysiologischen Prinzipien zur Ausschaltung variköser Stammvenen.

Bei beiden Verfahren wird die Stammvene in situ belassen. Es entfällt damit das „Stripping-Manöver“.

Sowohl bei der RFO als auch bei der ELT wird durch thermische Energie eine Schädigung der Venenwand erreicht, die letztlich zum Verschluss der Vene führen soll. Bei beiden Methoden wird zudem das klassische Prinzip der „Krossektomie“ verlassen. Damit entfällt die Unterbrechung der sapheno-femorale Verbindung (Krossektomie).

Gute und dem operativen Standardverfahren vergleichbare 5-Jahresergebnisse wurden für die Radiofrequenzobliteration bisher berichtet [39].

In Verlaufsbeobachtungen wurden auch für die endoluminale Lasertherapie gute Ergebnisse bis 24 Monate angegeben [40,41,42].

Sowohl bei der RFO, als auch bei der ELT wird die Venenwand durch Erhitzung geschädigt.

1.7. FRAGESTELLUNG UND ZIELE DER ARBEIT

In der klinischen Routine werden die endoluminalen thermischen Verfahrensweisen zur Okklusion der insuffizienten V. saphena magna zur Behandlung der Varikosis als Alternative zur Standardtherapie mit Krossektomie und Venenstripping akzeptiert [49].

Das Ziel der endoluminalen thermischen Prozeduren bei der Behandlung der Insuffizienz der V. saphena besteht in der Induktion einer vorbestimmten Menge eines kontrollierten Schadens auf die Gefäßwand, der schließlich zu einer irreversiblen Okklusion der V. saphena führt. Die ersten Serien und kontrollierten Untersuchungen berichten über die klinische Wirksamkeit der endovenösen Radiofrequenztherapie [32,33,39,47,61] und der Lasertherapie [40,41,46,52-59].

Auf der anderen Seite stehen nur sehr begrenzte Daten zur Verfügung mit einer systematischen experimentellen Evaluation dieser Methoden.

Ziel dieser Studie, war es demnach, ein praktikables Modell zu entwickeln welches eine standardisierte experimentelle Evaluation und einen Vergleich dieser endovenösen thermischen Verschlussprozeduren erlaubt.

Dabei stehen die makroskopischen und mikroskopischen Unterschiede hinsichtlich Ausmaß und Art der Venenwandschädigung nach Radiofrequenzbehandlung und Laserapplikation im Vordergrund.

Zusätzlich sollte ein neues endovaskuläres kathetergestütztes hochauflösendes bildgebendes Verfahren (Optische Kohärenz Tomographie, OCT) zur standardisierten Beurteilung endovenöser thermischer Läsionen evaluiert werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. PRINZIPIEN DER RADIOFREQUENZMETHODE UND DES LASERVERFAHRENS

Die Therapieprinzipien der endoluminalen Verfahren sollen eine kontrollierte endoluminale Obliteration ohne Stripping und ohne Crossektomie erreichen. Zur Vermeidung thermischer Komplikationen werden diese Verfahren mit Tumeszenzanästhesie kombiniert. Die Seitenastexhairese und Perforansligatur erfolgt fakultativ (Abb. 1).

- **Kontrollierte endoluminale Obliteration**
- **Kein Stripping**
- **Keine Crossektomie**
- **Lokal- bzw. Tumeszenzanästhesie**
- **Seitenastexhairese / Perforansligatur fakultativ**

Abb.1. Therapieprinzipien endoluminaler Verfahren

Bei dem Verfahren zur endoluminalen thermischen Läsion werden Radiowellen oder Laserenergie angewandt. Die Radiofrequenzobliteration (RFO) bewirkt die Aussendung hochfrequenter elektromagnetischer Wellen, die eine Widerstandserwärmung im Gewebe erzeugen.

Im Unterschied dazu wird bei der Laserenergie monochromatisches Licht ausgesandt, welches durch Absorption das Gewebe erhitzt (Abb. 2).

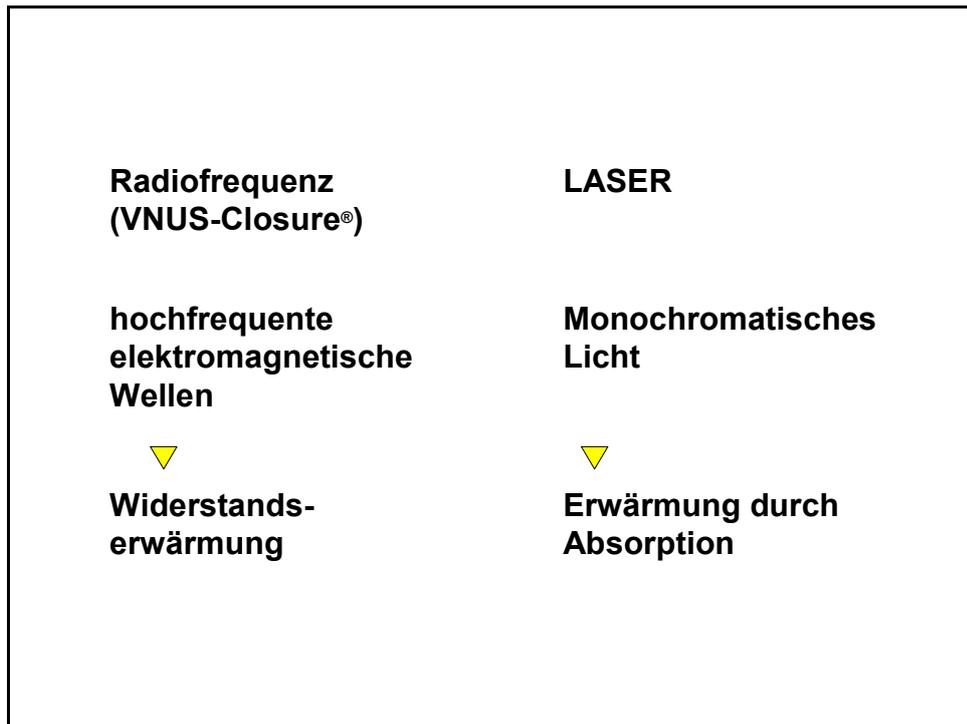


Abb.2. Verfahren zur endoluminalen thermischen Läsion

In Abb. 3 ist das elektromagnetische Spektrum mit den unterschiedlichen Wellenlängen der Radiofrequenz und des Lasers aufgezeigt. Dabei ist ersichtlich, dass die Laserenergie im Wellenlängenbereich des Lichtes arbeitet.

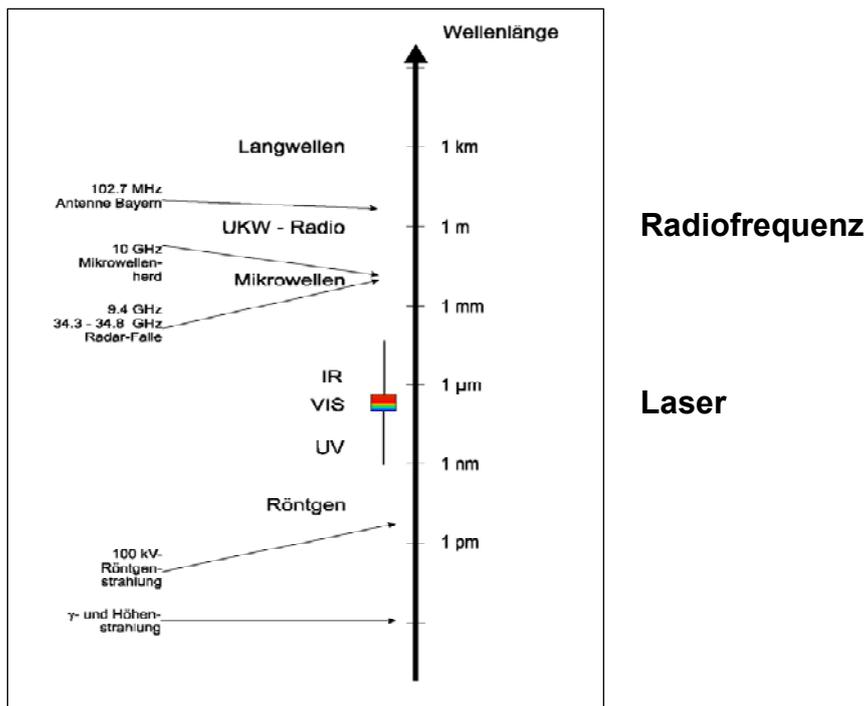


Abb.3. Elektromagnetisches Spektrum

2.1.1. RADIOFREQUENZOBLITERATION (RFO) – BEHANDLUNGSPARAMETER

Abb. 4 zeigt den Generator für das Radiofrequenzverfahren (VNUS Medical Technologies, Inc., San Jose, CA, USA) und die beiden bisher zur Verfügung stehenden Elektroden mit einem unterschiedlichen Durchmesser von 6F und 8F entsprechend eines Durchmessers der ausgefahrenen Elektroden von 8 bzw. 12 mm.

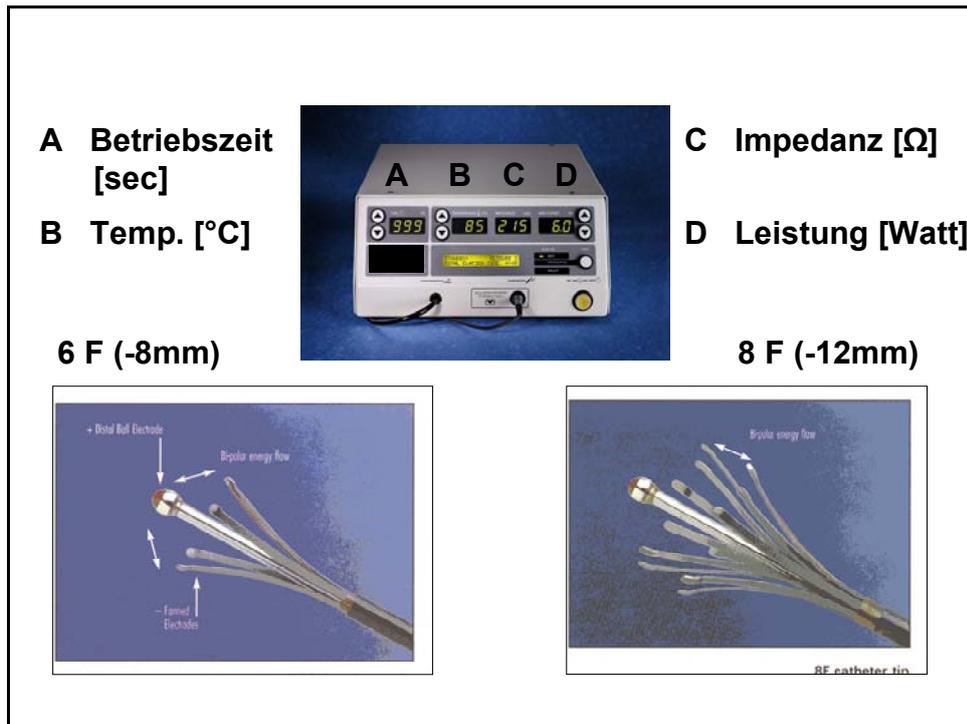


Abb.4. Radiofrequenzverfahren (VNUS-Closure[®])

Beim Radiofrequenzverfahren bewirkt der hochfrequente Wechselstrom in der Venenwand zwischen den Elektroden eine Widerstandserwärmung ähnlich dem Prinzip einer Glühbirne (Abb. 5).

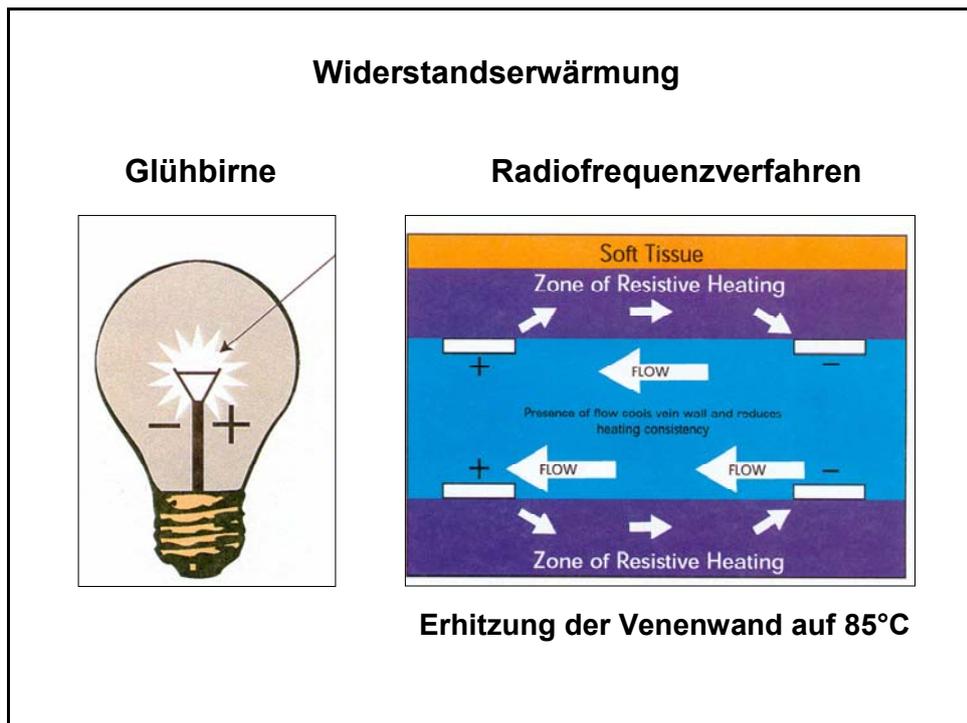


Abb.5. Prinzip der Widerstandserwärmung

Durch die Solltemperatur von 85 °C wird eine Kollagendenaturierung mit Membrandefekten erzeugt, welche letztendlich einem Schrumpfungsprozess des Venenlumens einleitet. Dies ist dargestellt in Abb. 6, wobei bei einer Temperatur von 37 °C keine irreversiblen Gewebeschäden entstehen. Bei einer endoluminalen Temperatur von 40 bis 45 °C werden eine Enzyminduktion, Ödemausbildung, Membranauflockerung und Zelltod bewirkt. Bei Temperaturen von 65 °C kommt es zu einer Proteindenaturierung, Koagulation und Nekrosebildung. Die Betriebstemperatur bei adäquater Anwendung der Radiofrequenztherapie liegt bei 80 bis 85 °C. Bei höheren Temperaturen von 100 bis 300 °C würden entstehen Trocknung, Karbonisierung und Vaporisation des Gewebes (Abb. 6.).

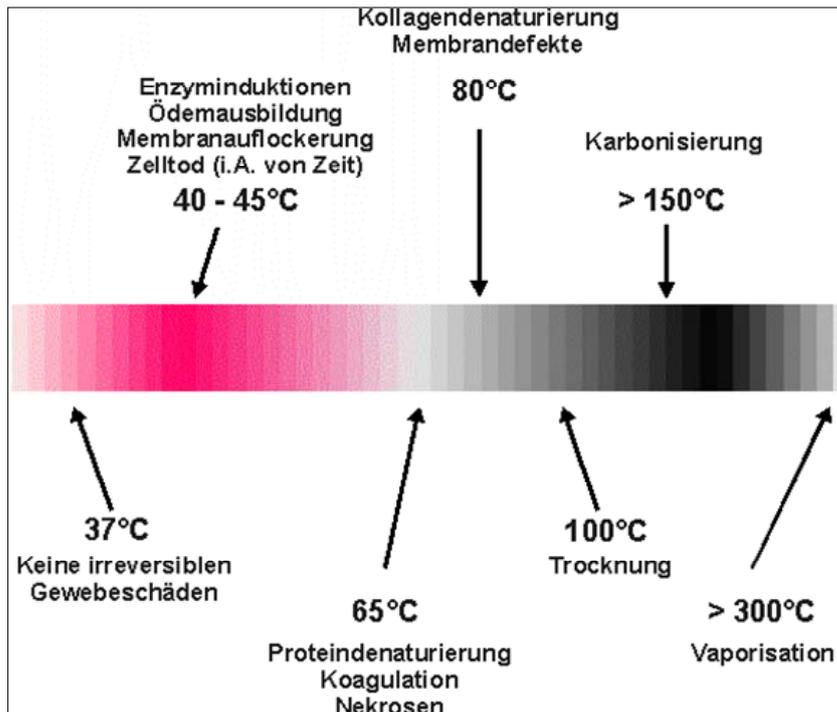


Abb.6. Wirkung der Temperaturerhöhung auf Gewebe

In Abb. 7 ist die histologische Veränderung der Venenwand vor und sechs Wochen nach RFO-Therapie aufgezeigt.

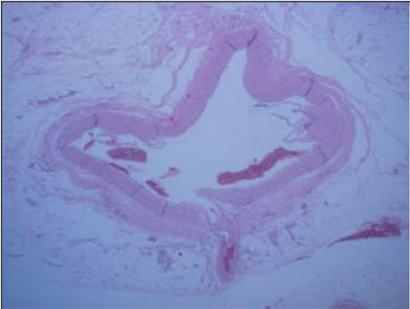
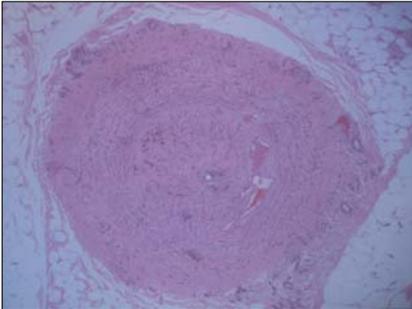
<p><u>Akut:</u></p> <p>Zellenaturierung / Nekrose</p> <p>Kollagenkontraktion</p> <p>Wandverdickung</p>	<p><u>Postoperativer Verlauf:</u></p> <p>Fibroblastenproliferation</p> <p>Kollagen-Remodeling</p> <p>Weitere Wandverdickung</p> <p>Fibrotische Obliteration</p>
 <p><i>Vor RFO-Therapie</i></p>	 <p><i>6 Wochen nach RFO-Therapie</i></p>

Abb.7. Histologische Veränderungen der Venenwand nach RFO

Akut kommt es zur Zellenaturierung, zur Nekrose, Kollagenkontraktion und Wandverdickung. Im postoperativen Verlauf zeigen sich Fibroblastenproliferation, Kollagenremodellierung, eine weitere Wandverdickung und eine fibrotische Obliteration.

Während des manuellen Rückzugs des Katheters (Abb. 8) sollte die Vene weitgehend blutleer sein.

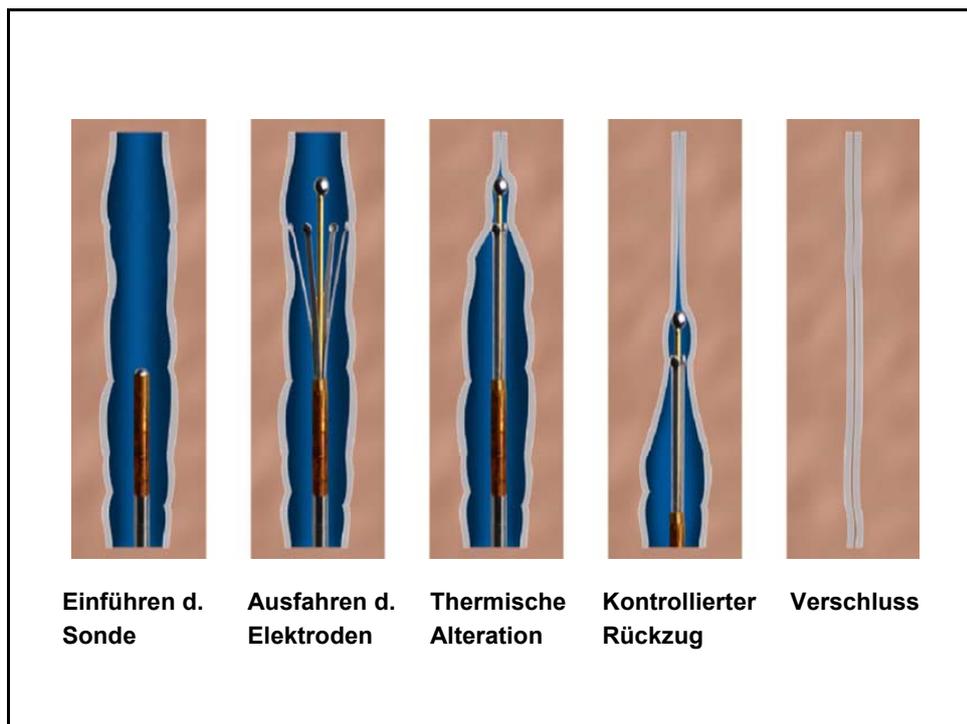


Abb.8. Rückzug der Sonde bei RFO (VNUS-Closure®)

Ihr Durchmesser wird durch die Applikation von Tumesenzlösung reduziert. Damit haben die metallenen Katheterspitzen einen guten Kontakt zum Endothel der Venen und können eine optimale Wirkung erzeugen. Die Anwendung der Tumesenzlösung (Abb.9.) hat die Erfolgsrate der RFO gesteigert und hitzebedingte Komplikationen wesentlich vermindert.



Abb.9. Perivaskuläre Injektion der Tumeszenzlösung

Die Tumeszenzflüssigkeit besteht aus einer verdünnten Lokalanästhetika-Lösung, z.B. 480ml Ringerlösung, 7ml Ropivacain 1% (Naropin®), 14ml Prilocain 1% (Xylonest®) und 0,5mg Suprarenin mit einer erlaubten Höchstmenge pro Patient von 2500ml. Bei mehreren Pilotversuchen am ex-vivo Modell wurde physiologische Kochsalzlösung ohne Zusätze verwendet (siehe 2.1.3.)

Im Unterschied zur Laserapplikation ist das Behandlungsprotokoll bei der RFO standardisiert mit einer Rückzugsgeschwindigkeit des Katheters, die sich im Wesentlichen an der Spitze gemessenen Temperatur orientiert und am Generator abgelesen werden kann. Die Rückzugsgeschwindigkeit beträgt im Durchschnitt 3cm/min.

2.1.2. ENDOLUMINALE LASERTHERAPIE (ELT) – BEHANDLUNGSPARAMETER

Auch bei der endoluminalen Lasertherapie wird die Venenwand thermisch geschädigt. Der physikalische Effekt wird bewirkt durch Photonenabsorption je nach Laserwellenlänge bzw. Absorptionsspektrum im Blut (Hämoglobin) und Wasser.

Die Laserstrahlung [LIGHT AMPLIFICATION BY STIMULATED EMISSION OF RADIATION (Laser)] beruht auf dem physikalischen Prinzip eines optischen Resonators. Pumpenergie trifft auf das Lasermedium, wobei unterschiedliche Wellenlängen erzeugt werden (Abb. 10).

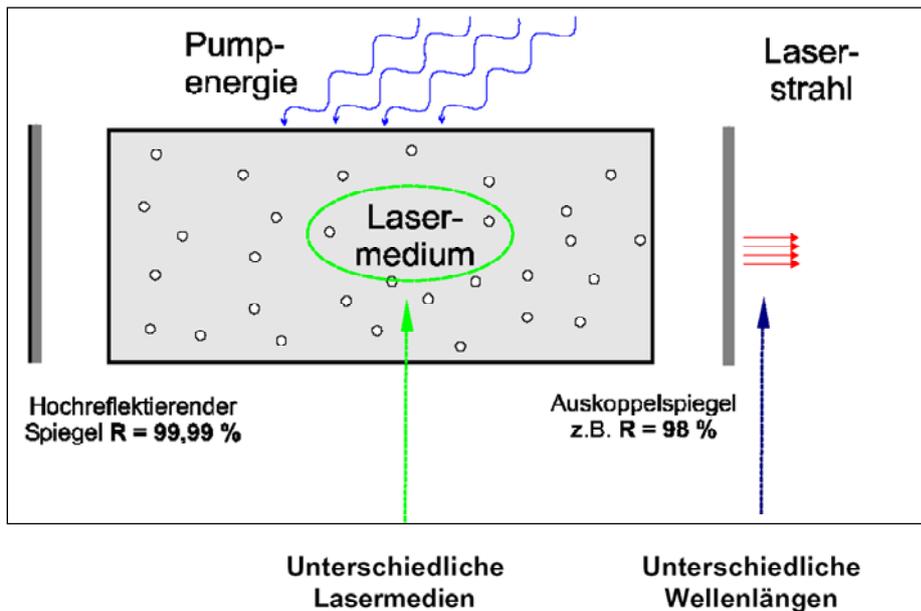


Abb.10. Prinzip des Lasers – Optischer Resonator

In Abb. 11 sind die Eigenschaften der Laserstrahlung dargestellt. Das Prinzip der Laserstrahlung ist die Monochromasie (Einfarbigkeit). Die Wellenlänge des Lasers ist scharf begrenzt im Gegensatz zum normalen Licht, welches aus verschiedenen Wellenlängen besteht.

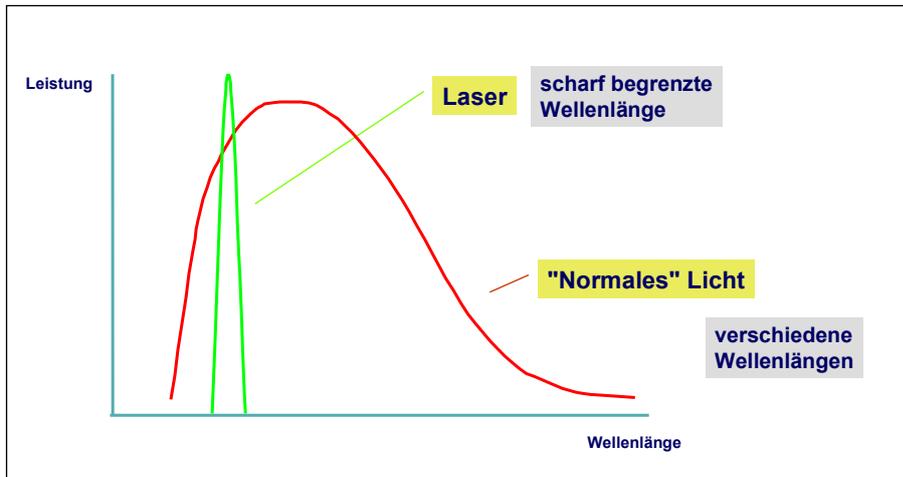


Abb.11. Eigenschaften der Laserstrahlung – Monochromasie (Einfarbigkeit).

Die Eigenschaften der Laserstrahlung sind die geringe Divergenz (geringe Strahlaufweitung) und die starke Bündelung. Im Gegensatz dazu strahlt das „normale Licht“ in alle Richtungen, räumlich verteilt (Abb. 12).

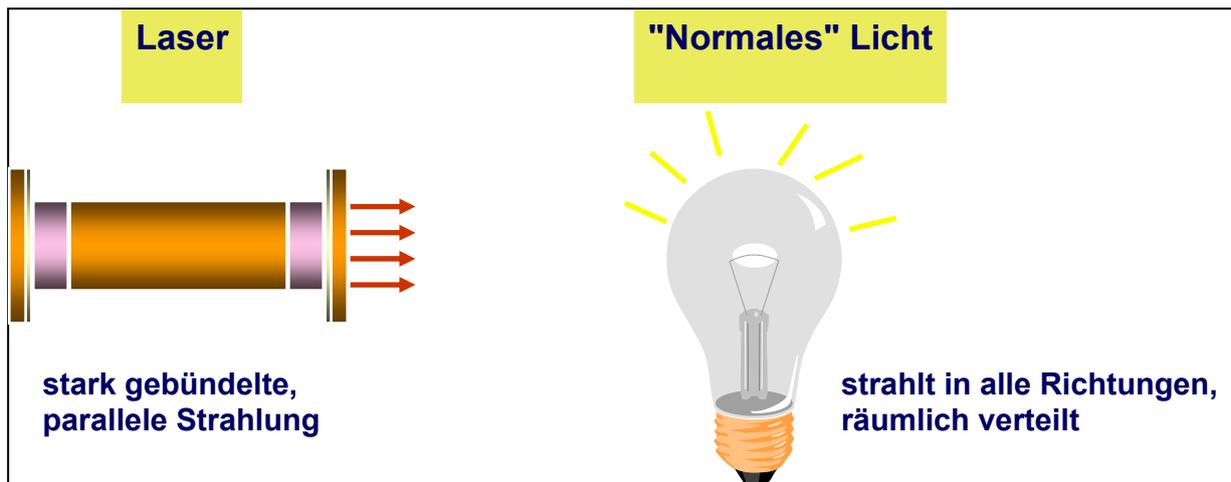
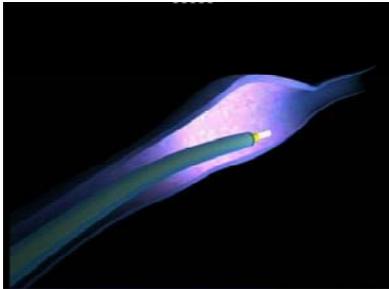


Abb.12. Eigenschaften der Laserstrahlung – geringe Divergenz (geringe Strahlaufweitung).

Klinisch werden für die ELT Laser unterschiedlicher Wellenlängen (810 bis 1320 nm) genutzt. Das Laserlicht wird über Lichtwellenleiter (Glasfaser) intravasal appliziert. Durch die Photonenabsorption wird ein thermischer Schaden der Gefäßwandstrukturen ausgeübt. Dadurch wird eine Thrombose (Thrombophlebitis) innerhalb der Vene mit Okklusion induziert. Das venöse Gefäß fibrosiert im späteren Verlauf. Auch bei der Laseranwendung werden in der Regel kein Stripping oder Krossektomie durchgeführt (Abb. 13).



- **LASER (810-1064nm)**
- **Glasfaser intravasal**
- **Thermischer Endothelschaden**
- **Thrombose, Occlusion**
- **Fibrosierung**
- **Kein Stripping**
- **Keine Crossektomie**
- **Keine Seitenastexhairese**
- **Op. in Tumescenzanästhesie**

Abb.13. Therapieprinzip der endoluminalen Lasertherapie (ELT)

Abb. 14 zeigt den Aufbau zur endoluminalen Lasertherapie am Beispiel des im Experiment benutzten Diodenlasers 980 nm (Ceralas D 15, Biolitec Jena).



Abb. 14. Aufbau zur endoluminalen Lasertherapie (ELT)

Zur Einführung der Glasfaser (Abb. 15) wird ein langes Schleusensystem benutzt (Abb. 16).

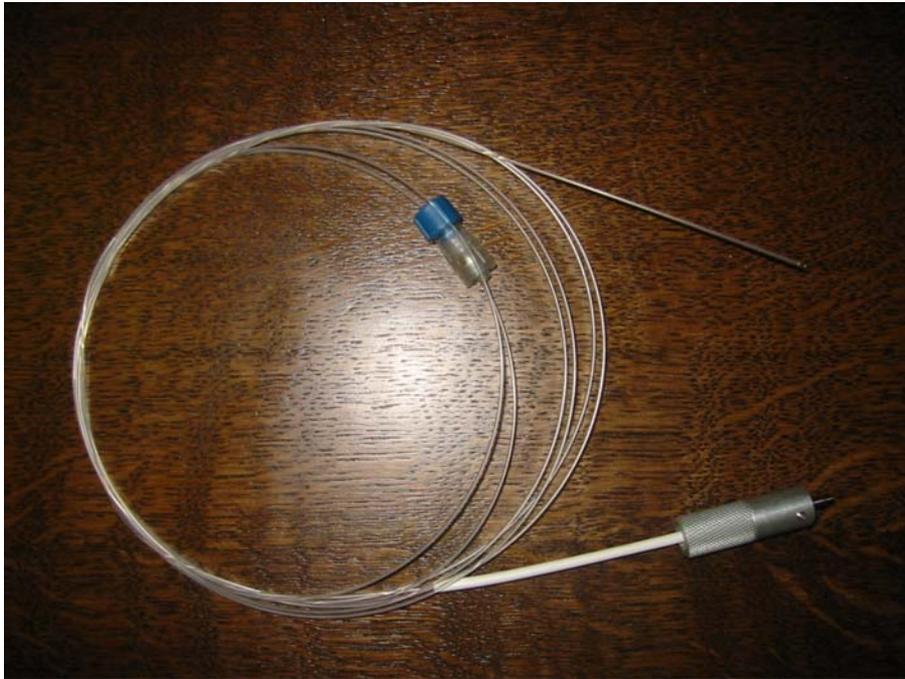


Abb. 15. Glasfaser als Lichtleiter (Bare fiber)

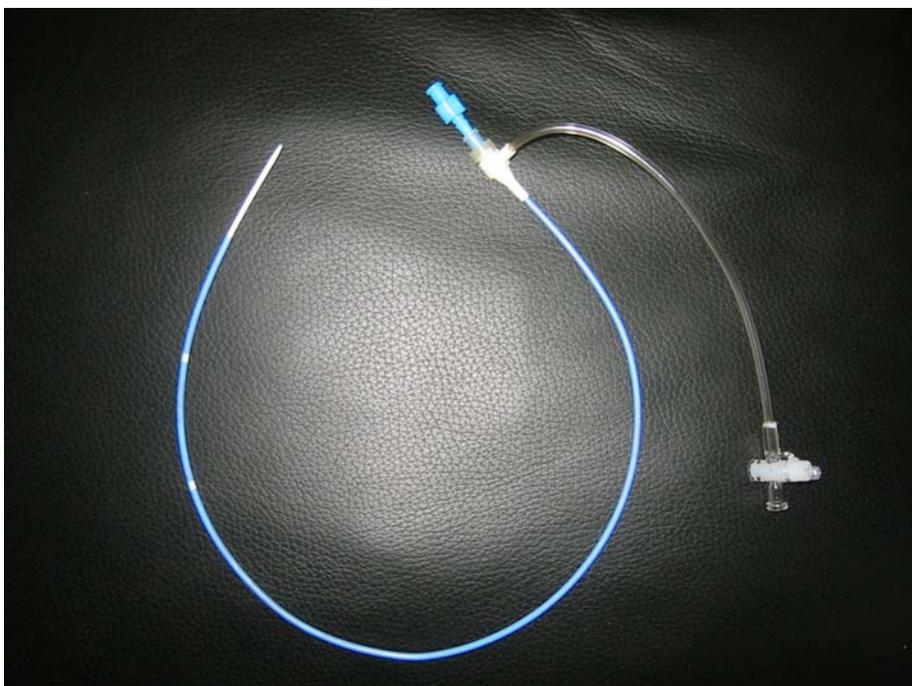


Abb.16. Langes Schleusensystem zur Führung des Lichtleiters

Der Mechanismus der endovenösen Geweschädigung bei der ELT ist noch nicht vollständig erforscht. PROEBSTLE [54] postuliert die Entstehung von kleinen „Dampfblasen“ (steam bubbles) im erhitzten Blut, die zu einer Destruktion des Endothels mit Fibrinablagerung, Ödem und Homogenisierung und letztlich zum Verschluss der Vene führen (Abb. 17).

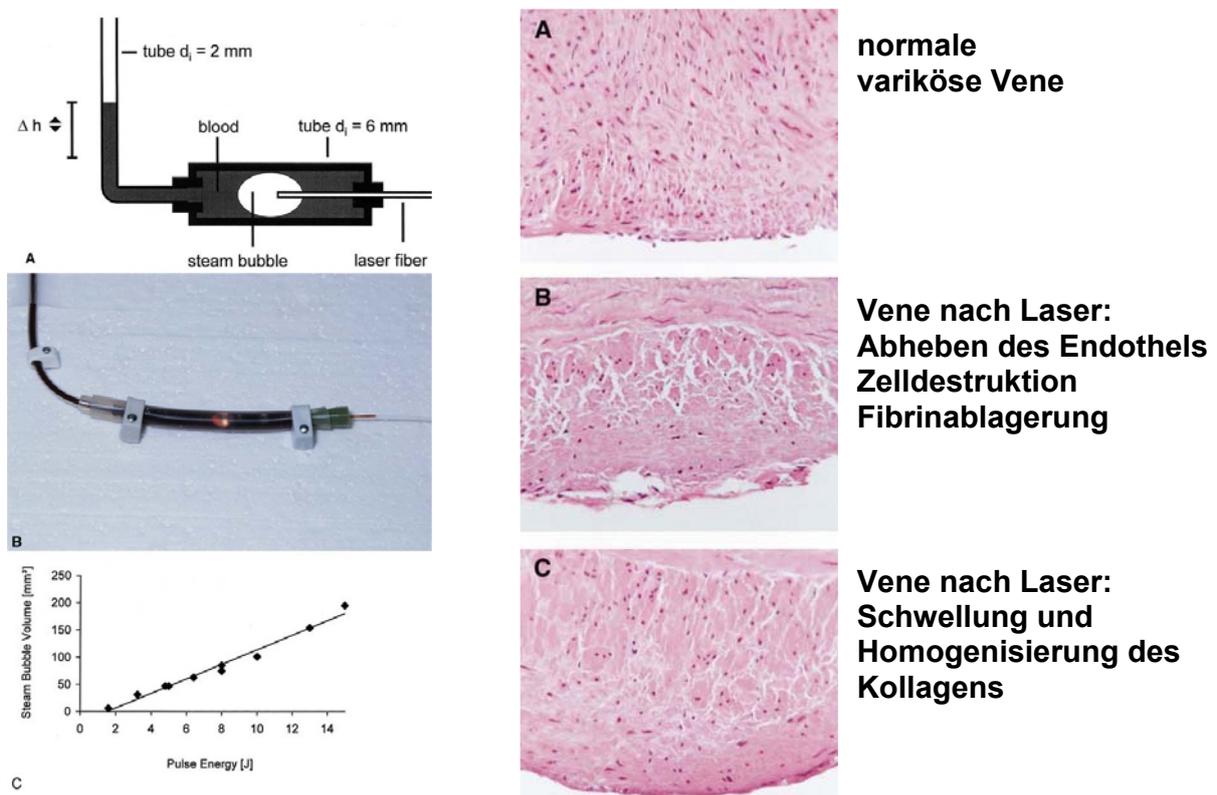


Abb.17. Mechanismus der Geweschädigung durch „steam bubbles“ (Dampfblasen) nach PROEBSTLE [54]

Die vom Hersteller empfohlenen Behandlungsparameter sind in Abb. 18 dargestellt. Es wurde ein Diodenlaser 980 nm mit einer Leistung von 7 bis 11 W und einer Pulslänge von 1,5 bis 3,5 s (alle 3 – 5 mm) verwandt (Ceralas D 15, Biolitec Jena).

Der Energieausstoß pro Puls beträgt 10,5 bis 38,5 Joule. Alternativ kann ein kontinuierlicher Rückzug (ca. 6 mm/s) erfolgen. Die Energiedichte (Laserfluence) wird in Joule/cm² Fläche (Flächenberechnung: $2 \pi \times R \times L$) berechnet.

Diodenlaser 980nm (Herstellerempfehlung):

V. saphena magna

Leistung: 7-11 Watt

Pulslänge: 1,5-3,5 Sekunden (alle 3-5mm)

Energie pro Puls: 10,5 - 38,5 Joule

alternativ kontinuierlicher Rückzug (ca. 6mm/sec)

Energiedichte / Laserfluence: Joule/cm²

Flächenberechnung: $2\pi \times r \times L$

Abb.18. Behandlungsparameter bei ELT

Zusammenfassend kann dargestellt werden, dass bei der Radiofrequenz die Energieübertragung über eine Widerstandserwärmung und beim Laser über eine Photonen Absorption im Gewebe erfolgt. Weitere Unterschiede liegen in der absoluten Temperatur im Bereich der Sondenspitze, die bei der Radiofrequenz 85 °C und beim Laser ca. 700 °C beträgt.

Im Gegensatz zum Laser wird bei der Radiofrequenz die Temperatur über einen Rückkoppelungsmechanismus gesteuert. Die Energieregulation wird bei der Radiofrequenz automatisch übertragen, wohingegen beim Laser eine Voreinstellung notwendig ist.

Die Rückzug der Temperatursonde erfolgt bei der Radiofrequenz kontinuierlich und kann beim Laser gepulst oder kontinuierlich geschehen.

2.1.3. DARSTELLUNG DES EX-VIVO MODELLS

Die Anatomie von Rindern zeigte eine konstant vorhandene subkutane Vene (V. saphena lateralis und V. digitalis dorsalis communis III) Die Gesamtlänge beträgt 20,0 bis 25,0 cm mit einem Durchmesser von 3,8-5,1 mm. Das Lumen ist damit groß genug zur Einführung der endoluminalen Systeme (Laser- und Radiowellenfrequenzsonde), welche zur Zeit für den klinischen Einsatz verfügbar sind.

Für die ex-vivo Experimente wurden die Fußamputate frisch geschlachteter Mastbullen (18 bis 24 Monate alt, Gewicht 550 bis 650 kg, linke hintere Extremität) benutzt.

Durch eine kleine Inzision wurde zunächst die Vene am Rinderfuß dargestellt (Abb. 19).



Abb.19. Darstellung der V. digitalis dorsalis III am Rinderfuß

Abb. 20 dokumentiert die Perfusion der Vene mit heparinisiertem Rinderblut und die intravasale Druckmessung.



Abb.20. Perfusion der Vene am ex-vivo Modell (Rinderfuß)

In Abb. 21 und Abb. 22 ist Einführung der Radiofrequenzsonde über eine innerhalb der Vene platzierte Schleuse dargestellt.



Abb.21. Darstellung der Schleuse und RFO-Sonde am ex-vivo Modell

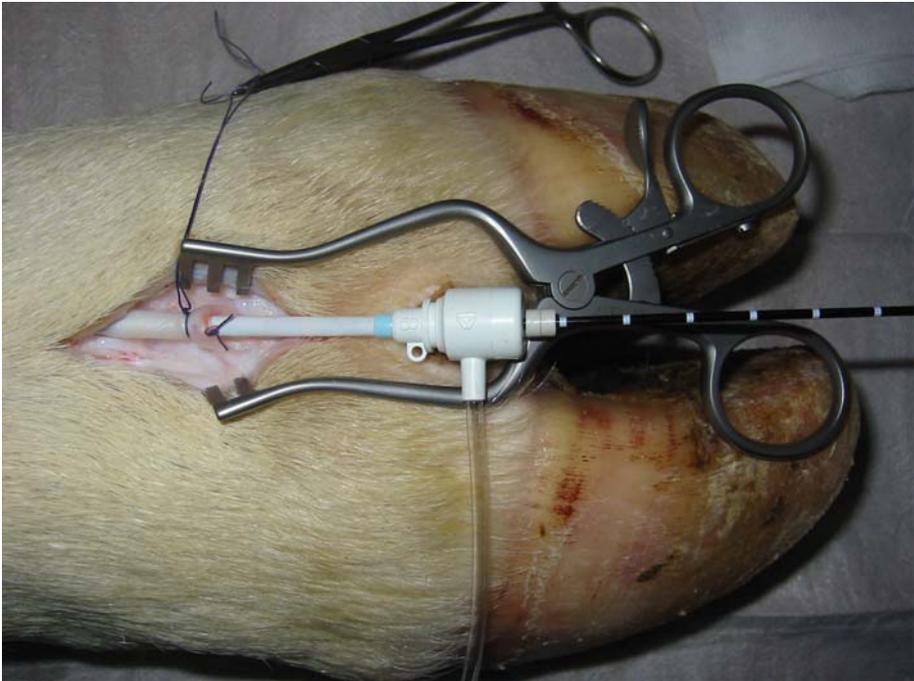


Abb.22. Darstellung der über die Schleuse eingeführte RFO Sonde

In Abb. 23 ist die Einführung des 5 F Schleusensystems zur Aufnahme des ELT-Lichtleiters (Bare fiber) wiedergegeben.

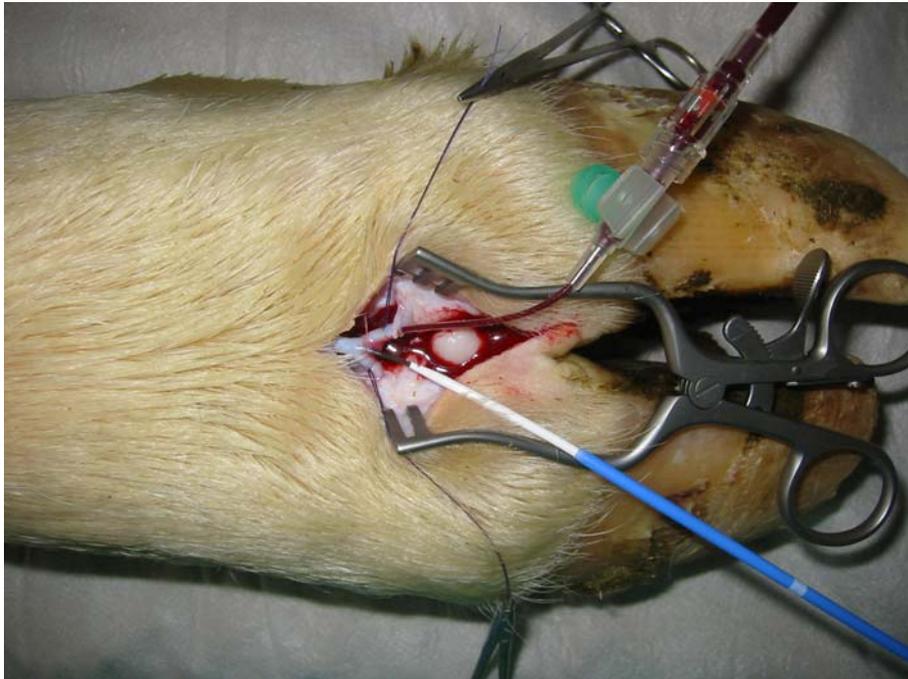


Abb.23. Einführung eines 5 F Schleusensystems zur ELT

Die perivenöse Tumescenz ist prinzipiell auch am ex-vivo Rinderfuß Modell durchführbar (Abb. 24) Das Verfahren wurde jedoch bei den hier dargestellten Experimenten nicht angewandt.



Abb.24. Perivenöse Tumescenz am Rinderfußmodell

Zur Durchführung der Experimente wurden ausschließlich Rinderfußpräparate verwendet deren Gefäßdurchmesser zwischen 3,5 und 5,5mm betragen. Die Messung erfolgte sonographisch (Abb. 25 und 26).



Abb.25. Aufsetzen des Schallkopfes über der freigelegten Vene

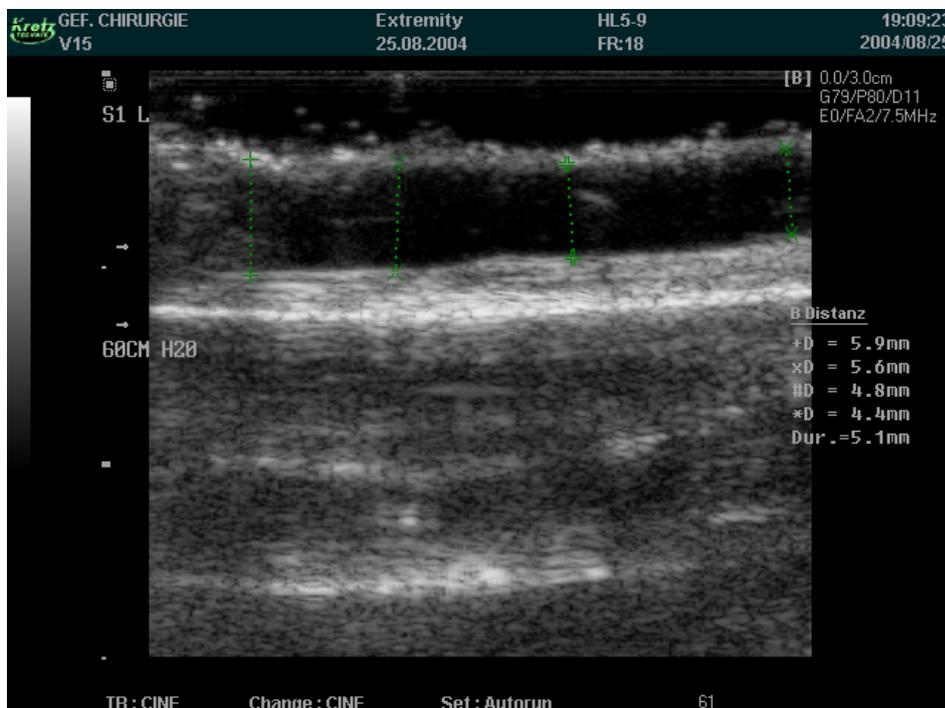


Abb.26. Sonographischer Längsschnitt mit Messung des Venendurchmessers (V. saphena lateralis) am Rinderfuß

Die Präparate wurden postinterventionell standardisiert makroskopisch und mikroskopisch evaluiert (Abb. 27). Dabei wurde insbesondere die Wirkung der thermischen Energie beider Verfahren auf das Endothel bzw. auf die Venenwand untersucht.



Abb.27. Standardisierte postinterventionelle Präparation der Vene am Rinderfuß

2.1.4. STANDARDISIERTER VERGLEICH VON RFO UND ELT AM EX-VIVO MODELL

2.1.4.1. BEHANDLUNGSSERIE 1 (MAKROSKOPISCHE EVALUATION)

Nach Etablierung des ex-vivo Modells wurde im Rahmen von Pilotversuchen eine Standardisierung des experimentellen Vorgehens erarbeitet. Unter Verwendung klinisch üblicher Behandlungsparameter wurde so ein reproduzierbarer Vergleich der RFO mit der ELT ermöglicht. In der hier dargestellten Versuchsserie (Behandlungsserie 1) wurden 10 Rinderfußpräparate mit heparinisiertem Rinderblut perfundiert. Danach wurden die Venen bei Raumtemperatur mit endoluminaler Radiofrequenz (S1RFO1 bis S1RFO5; n = 5) und Laserenergie (S1ELT1 bis S1ELT5; n = 5) vom proximalen Ende (Gelenk) bis zum distalen Ende (Huf) auf einer mittleren Distanz von 23,0 cm entsprechend der klinischen Parameter behandelt (Abb. 28).

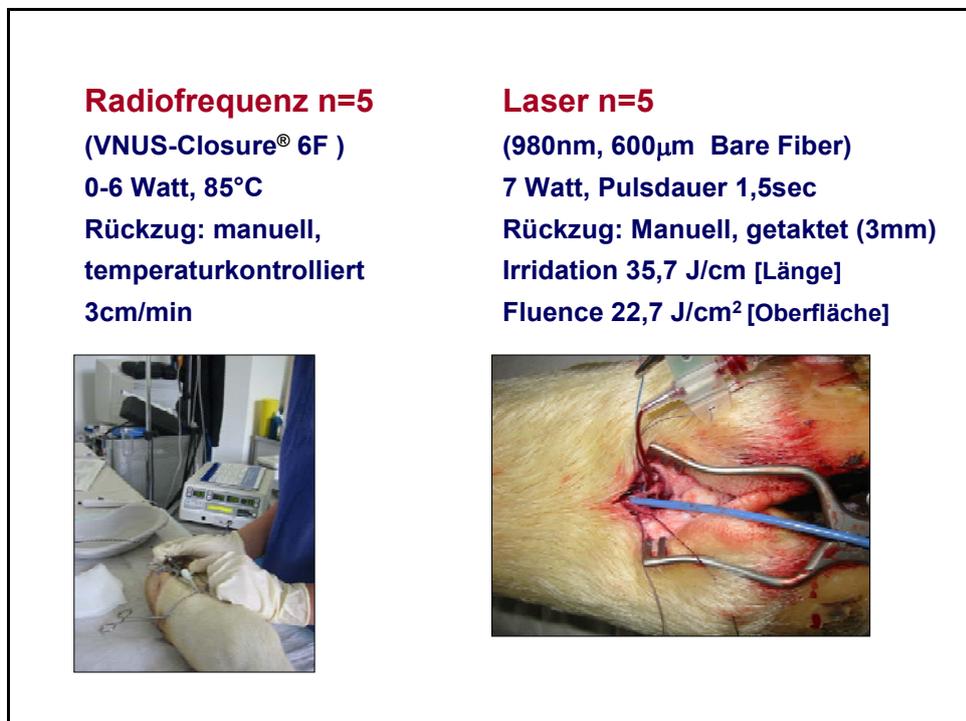


Abb.28. Behandlungsparameter der Versuchsserie 1

Für die Behandlung der Venen mit Radiofrequenz wurde der Closure-Katheter (VNUS Medical Technologies, San Jose, USA) benutzt (Abb4). Die Prozedur wurde durchgeführt mit einem 6F-Katheter, welcher vier laterale Elektroden und eine zentrale Elektrode an der Spitze aufweist. Der Closure-Katheter birgt an der Spitze Metallfühler, die erst nach Erreichen der entsprechenden Position (z. B. Crosse in vivo) aus dem Katheter mechanisch herausgeführt werden. Aus der Spitze ragen dann vier laterale Elektroden und eine zentrale Elektrode heraus, die kontinuierlich temperaturkontrolliert mit einer Geschwindigkeit von ca. 3,0 cm/min zurückgezogen werden (Abb. 28). Dabei wird die bipolare Radiowellenergie direkt auf die Venenwand übertragen (Abb. 8). Während des Rückzugs soll möglichst eine konstante gesetzte Spitzentemperatur von 85 °C erzielt werden. Bei zu schnellem Rückzug wird die Temperatur unterschritten. Nur die konstante Rückzugsgeschwindigkeit bewirkt auch eine konstante Temperatureinstellung an der Sondenspitze. Ein entsprechender Temperatur-Rückkopplungsmechanismus gewährleistet, dass der Generator automatisch die abgegebene Energie aufzeigt innerhalb 0 bis 6,0 W. Die klinischen Prinzipien der Radiofrequenzprozedur und der Lasertherapie sind bereits früher beschrieben worden [7,40,46].

Vor jeder RFO-Anwendung ist ein Funktionstest erforderlich. Dabei muss die 6F-RFO-Sonde bei Raumtemperatur in physiologischer NaCl-Lösung eine Impedanz von 100 bis 150 Ohm anzeigen. Bei einer 8F-RFO-Sonde beträgt die Soll-Impedanz 40-70 Ohm (Abb. 29).

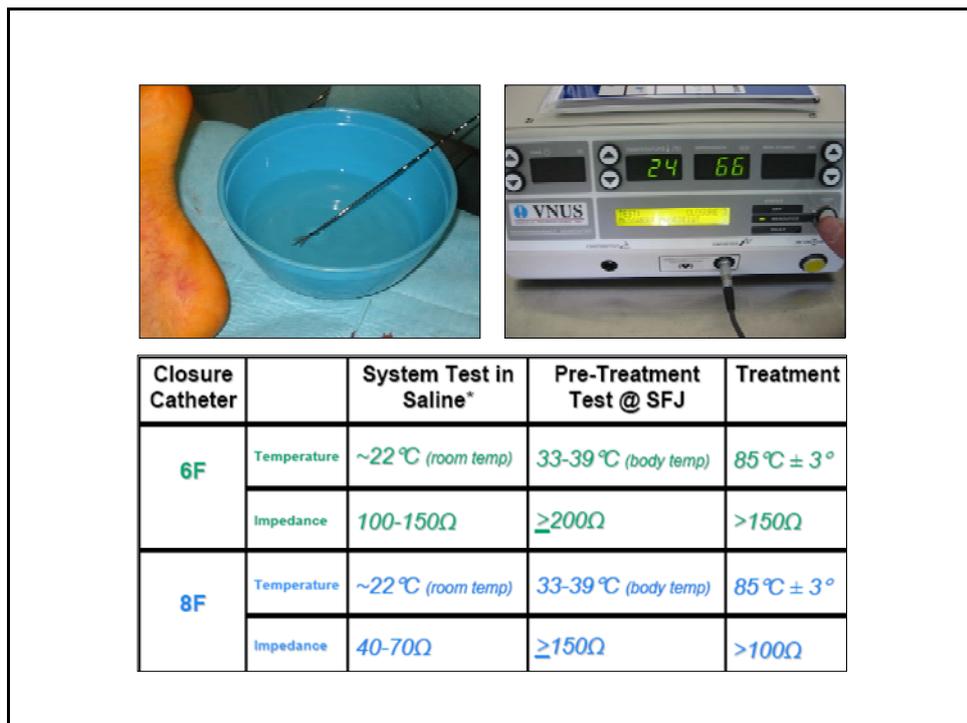


Abb.29. Aufbau zum Funktionstest der RFO Sonde vor Behandlungsbeginn

Die Lasertherapie wurde durchgeführt mit einem Diodenlaser (CERELAS D15 ELVes Ceram Optec GmbH, Bonn, Deutschland, Abb. 14) welcher monochromatisches Licht mit einer Wellenlänge von 980 nm aussendet, wobei das Laserlicht über eine 600 µm optische Faser transportiert wird (Abb. 15). Diese Faser wird über eine 5F-Schleuse bis zum Ort der Behandlung eingeführt (Abb. 16). Die Laserenergie wurde durch eine Intervallillumination mit 7 W bei einer Pulsdauer von 1,5 sec appliziert. Dies resultierte in einer Energie von 10,5 Joule pro Applikation in Abständen von jeweils 3 mm.

Als mittlere Laserenergie wurden 35,7 Joule/cm (Venenlänge) berechnet, entsprechend einer Laserfluence von 22,7 Joule/cm². Diese Energieverteilung entspricht den Daten der Lasertherapie in vivo am Menschen. Für jede Behandlung wurden frisch polierte Laserfasern verwendet.

Nach der Behandlung wurden die applizierten Sonden und die behandelten Venen einer makroskopischen Prüfung durch standardisierte in-situ und ex-situ Präparation und Dokumentation unterzogen.

2.1.4.2. BEHANDLUNGSSERIE 2 (MIKROSKOPISCHE EVALUATION)

In einer zweiten Versuchsserie wurden vier weitere Venensegmente mit Radiofrequenz (S2RFO1 und S2RFO2; n=2) und Laserenergie (S2ELT1 und S2ELT2; n=2) behandelt. Die Behandlungsparameter der RFO und der ELT entsprachen der Behandlungsserie 1. Die Länge der Venensegmente betrug hier jeweils 50,0 mm. Mit RFO und ELT wurde jeweils ein proximales (V. saphena lateralis) und ein distales (V. digitalis dorsalis communis III) Venensegment behandelt (Abb. 30).

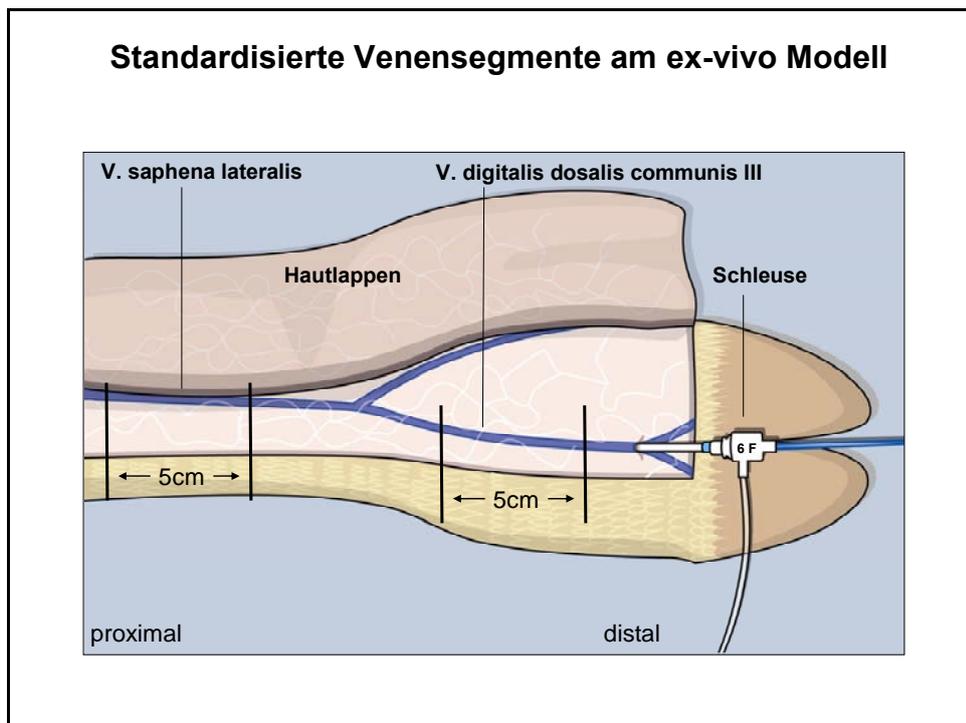


Abb.30. Schematische Darstellung des proximalen (V. saphena lateralis) und des distalen (V. digitalis dorsalis communis III) Venensegmentes am ex-vivo Modell.

Die darüber liegende Haut und das Subkutangewebe wurden zur Exposition des Gefäßes vor Behandlung entfernt.

Eine postinterventionelle longitudinale Venotomie wurde in dieser Versuchserie nicht durchgeführt. Stattdessen erfolgte zusätzlich zur makroskopischen Evaluation eine histologische Untersuchung (Hämatoxilin-Eosin Färbung, 40-fache Vergrößerung) mit Anfertigung von axialen Schnitten, welche die gesamt Zirkumferenz der behandelten Venen darstellen. Die Schnitte wurden im Abstand von 5mm angefertigt (10 Schnitte pro Studiensegment, n=40). Hierdurch sollte eine standardisierte histologische Evaluation der thermischen Läsionen ermöglicht werden

Zur Evaluation eines neuen hochauflösenden endovaskulären bildgebenden Verfahrens wurden die Studiensegmente (RFO n=2 und ELT n=2) vor und nach endovenöser Behandlung in-situ mit der sog. Optischen Kohärenztomographie untersucht.

2.1.4.3. OPTISCHE KOHÄRENZTOMOGRAPHIE

Bei der sog. Optischen Kohärenztomographie (OCT) wurde ein Prototyp mit einer rotierenden endoluminalen Sonde genutzt (Abb. 31) [38].

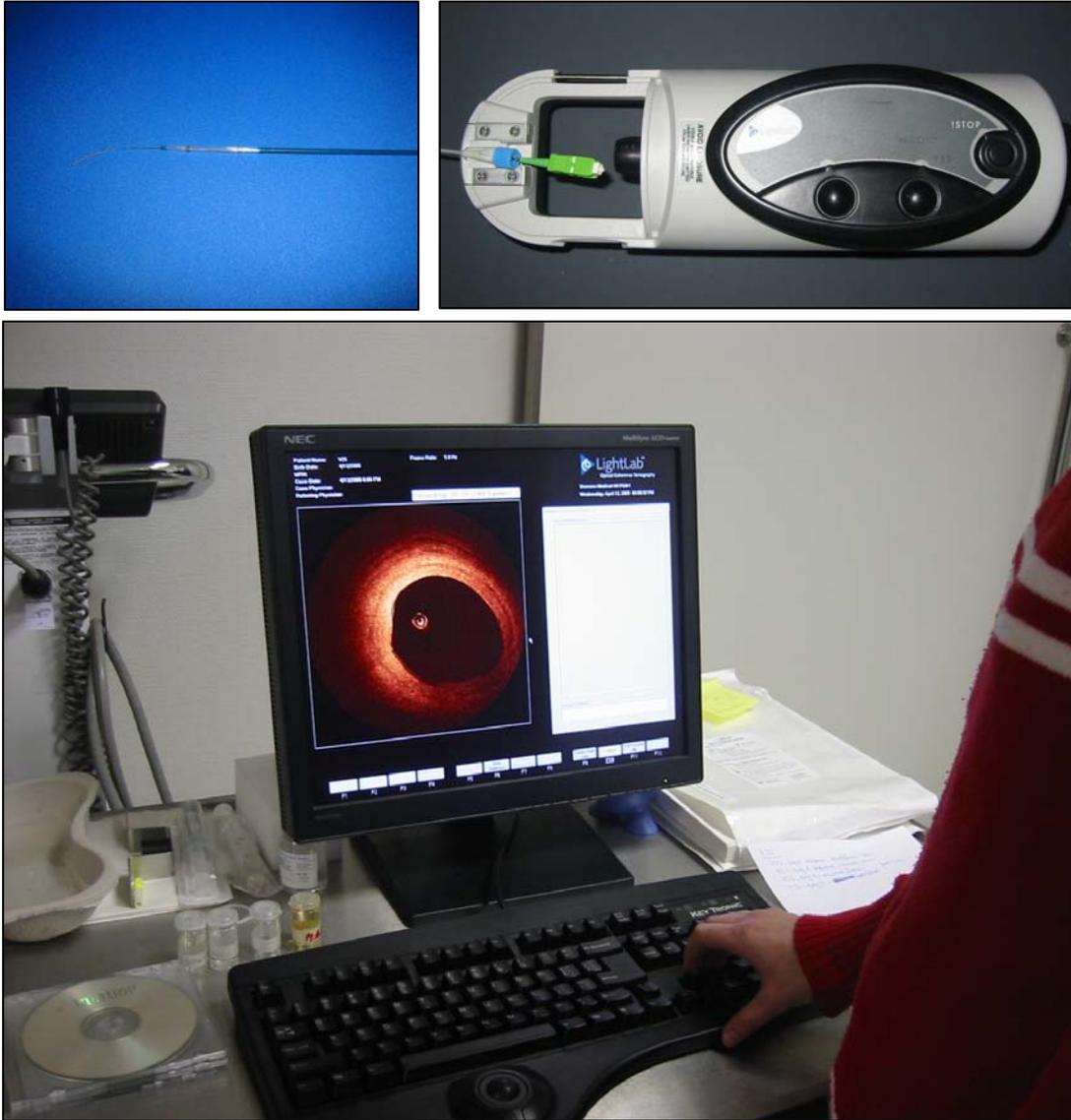


Abb.31. Versuchsaufbau zur Optischen Kohärenz Tomographie (OCT)

Vor der OCT-Untersuchung wurden die Venen mit physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Das OCT-System (Light Lab Imaging Inc., Boston, USA) wurde zur intravaskularen Inspektion der Gefäßwand entwickelt.

Die Lichtquelle besteht aus einer Superlumineszenzdiode mit einer zentral ausgesandten Wellenlänge von 1300 nm. Die Kohärenzlänge beträgt dabei 10 bis 15 μm . Der Katheter weist einen Durchmesser von 400 μm auf.

Zur zylindrischen Messung der Gefäßwand wird das Licht an der Katheterspitze über einen Spiegel senkrecht zum Katheter angekoppelt. Das komplette System rotiert innerhalb des Katheters zur Aufnahme eines zylindrischen Gesichtsfeldes.

Das reflektierte Licht wird von der gleichen Faser wieder aufgenommen und zu einem Interferometersystem transportiert und dort gemessen. Um die Messung eines speziellen Zylindersegmentes zu erhalten, wird der Messkatheter über ein Rückzugsystem bewegt. Die Rückzugsgeschwindigkeit beträgt dabei 1 mm/s. Während eines Untersuchungsganges wurde eine Strecke von 50 mm zurückgelegt.

Während dieses Untersuchungsganges war die Bildrahmengeschwindigkeit auf 5 Hz gesetzt. Insgesamt wurden damit 264 OCT-Querschnittsbilder akquiriert und für jede experimentelle Probe analysiert.

In Abhängigkeit der optischen Eigenschaften der Gefäßwand war die maximale Eindringtiefe auf 2–4 mm limitiert.

Die Abb. 31 demonstriert die Korrelation zwischen dem OCT-Scan und dem histologisch mit HE-Färbung aufgearbeiteten Gefäßquerschnitt einer nicht behandelten Rinderfußvene. Die Intima und die Lamina elastica interna werden repräsentiert durch den ersten Reflex [I].

Abgesehen von valvulären Strukturen und kleineren Gefäßästen, kann die komplette Gefäßinnenwand (Intima) dargestellt werden. In den OCT-Querschnitten wird die Media [M] repräsentiert durch eine inhomogene Schicht sich ändernder Reflexe in Abhängigkeit der fibrösen Elemente, wie zum Beispiel Kollagen und elastischer Fibrillen. Der Übergang zwischen Media und Adventitia ist repräsentiert durch eine zirkuläre Zone mit vermindertem Reflexmuster [A].

Gemäß der beschränkten Eindringtiefe und der optischen Streustrahlung der OCT-Signale können Adventitia und prävasculäres Gewebe nur schwer von einander unterschieden werden.

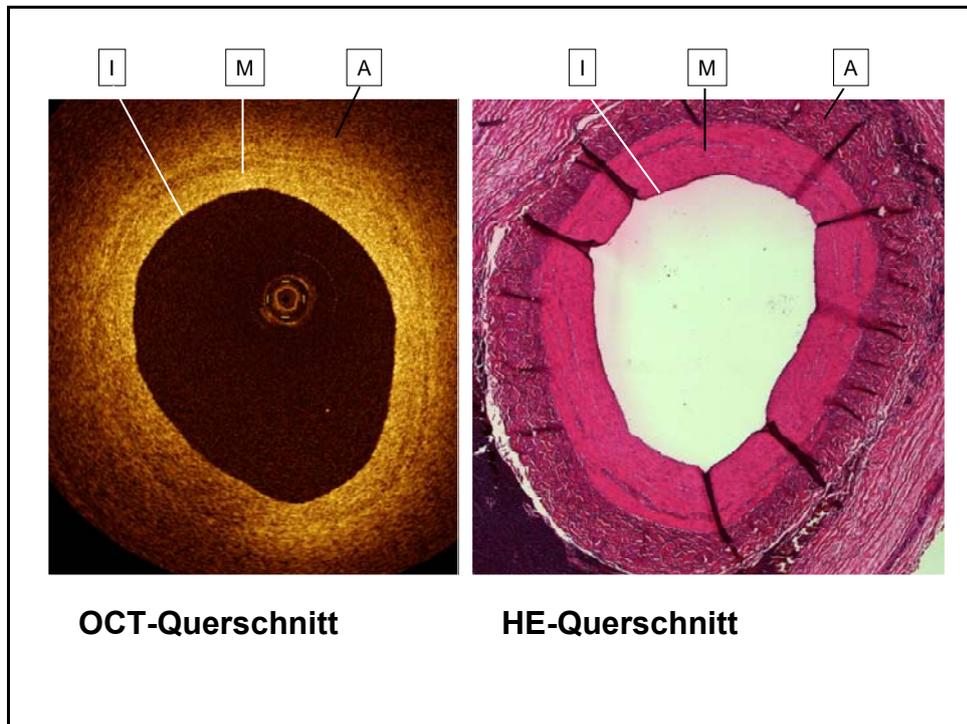


Abb.31. Korrelation zwischen OCT und Histologie einer nicht behandelten Rinderfußvene (I-Intima, M-Media, A-Adventitia).

Aus jedem der vier Studiensegmente wurden nach RFO (n=2) und ELT (n=2) jeweils 10 histologische Querschnitte angefertigt (n=40) (s. Behandlungsserie 2 – Mikroskopische Evaluation 2.1.4.2.). Diese histologischen Querschnitte wurden mit den korrespondierenden postinterventionellen OCT-Schnittbildern (n=40) verglichen.

Korrespondierende prä- und postinterventionelle OCT Schnittbilder wurden mit Hilfe eines Computerprogrammes (TapeMeasure™) evaluiert. Hierbei wurde durch Markierung des Gefäßlumens und des mit OCT dargestellten

Media-Adventitia Überganges (s. Abb.31) der durchschnittliche Durchmesser des Gefäßlumens sowie die durchschnittliche Mediadicke exakt gemessen (Abb.32.).

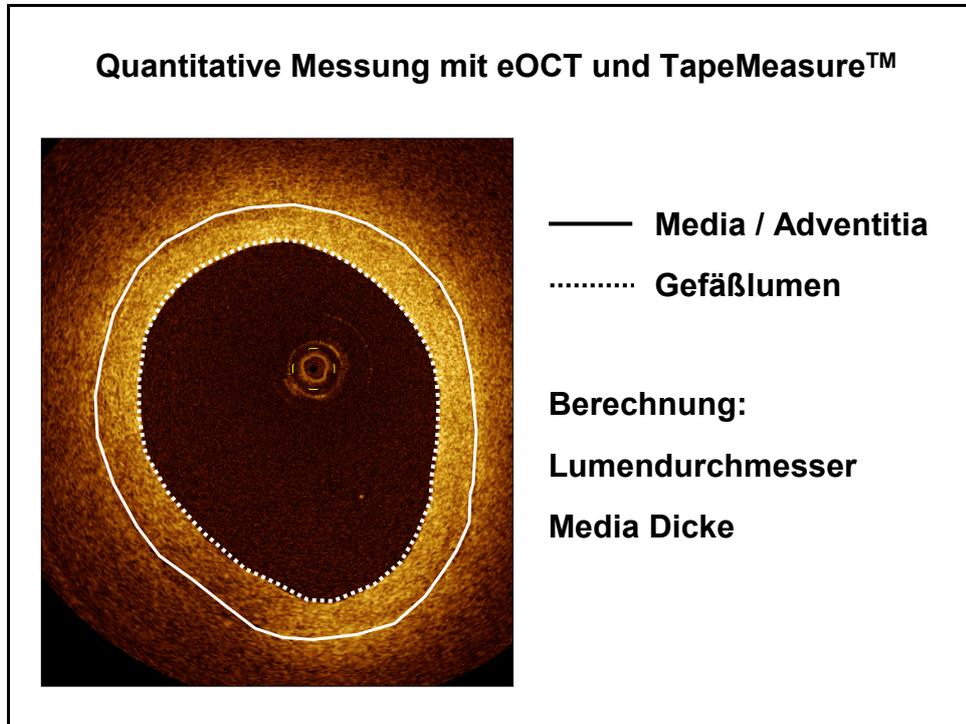


Abb.32. Messung des Gefäßlumens und der Mediadicke nach OCT Darstellung mittels TapeMeasure™.

Pro Venensegment (RFO n=2 und ELT n=2) wurden im Abstand von 2mm von cm 0 bis cm 50 jeweils 26 prä- und postinterventionelle Schnittbildpaare ausgemessen und so die Venenwandverdickung (Media) und Lumenreduktion als Folge der Hitzeeinwirkung mit Kollagenkontraktion quantifiziert.

2.1.4.4. Statistische Verfahren

Die prä- und postinterventionellen Messwerte des Gefäßlumens sowie der Mediadicke eines Studiensegmentes wurden mit dem non-parametrischen Wilcoxon Test überprüft. Hierzu wurde das Statistikprogramm JMP® Version 3.2.6. (SAS Institute Inc.) verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied der prä- und postoperativen Messwerte interpretiert.

3. ERGEBNISSE

Es war möglich, die Applikation der endoluminalen thermischen Energie in allen Proben unter den vorbestimmten Bedingungen zu reproduzieren.

3.1. BEHANDLUNGSSERIE 1 (MAKROSKOPISCHE ERGEBNISSE)

Die Behandlungsserie 1 bezieht sich auf die makroskopische Evaluation von insgesamt 10 Rindervenensegmenten des ex-vivo Modells nach Radiofrequenz (n=5) und Lasertherapie (n=5) (s. 2.1.4.). Die im Folgenden dokumentierten Veränderungen der Venenwandstrukturen nach endoluminaler thermischer Läsion waren innerhalb der Behandlungsgruppen (RFO und ELT) reproduzierbar. Die beobachteten makroskopischen Veränderungen der Sonden und Wandstrukturen werden unter 3.1.1.-3.1.3. exemplarisch dargestellt.

3.1.1. Postinterventionelle Untersuchung der Behandlungs sonden

Nach der standardisierten Behandlung von 23cm Rinderfußvene wiesen die Behandlungs sonden in jeder Gruppe (RFO n=5 und ELT n=5) reproduzierbar Ablagerung von karbonisiertem Material auf (Abb. 33). Nach Radiofrequenzbehandlung entstanden die Karbonisierungen an der zentralen Elektrode als auch am lateralen Elektrodenkranz. Die Karbonisierung nach Lasertherapie manifestierte sich immer an der Spitze des Lichtwellenleiters.

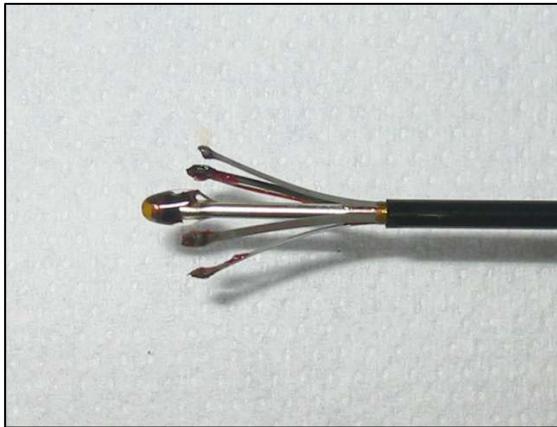


Abb.33. Karbonisierung der Sonden nach Behandlung von 25 cm Rinderfußvene. Links: Radiowellensonde (6F). Rechts: Laserfaser mit Schleuse.

3.1.2. Postinterventionelle makroskopische perivaskuläre Evaluation der behandelten Venensegmente

Die standardisierte in-situ Präparation aller (n=5, je 23cm) mit Radiofrequenz behandelten Venensegmente zeigte makroskopisch, als Ausdruck der thermischen Läsion, eine konstante Induration und signifikante Verdickung der Gefäßwandstrukturen. (Abb. 34).

Perforationen bzw. transmurale thermische Wandschäden wurden bei keinem der untersuchten Segmente nach Radiofrequenztherapie (n=5) beobachtet.

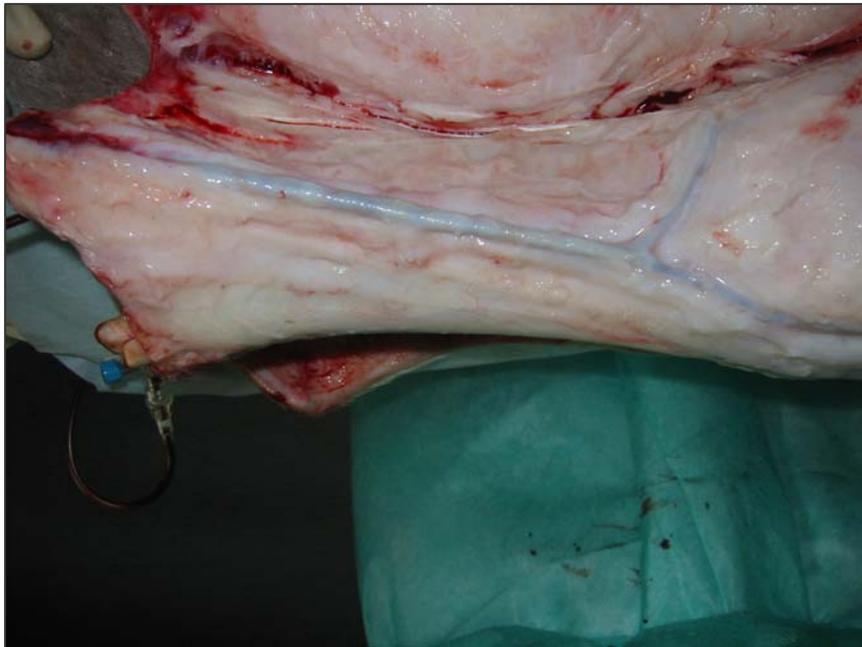


Abb.34. Perivaskuläre in-situ Präparation der Rinderfußvene nach Radiofrequenztherapie.

Alle (n=5, je 23cm) der mit Laser behandelten Venen zeigten nach der standardisierten in situ-Dissektion unterschiedliche perivaskuläre Hämatomkolektionen und punktförmige transmurale thermische Destruktionen als Ausdruck lokaler Wandperforationen mit Karbonisierungen (Abb. 35).



Abb.35. Perivaskuläre in-situ Präparation der Rinderfußvene nach Lasertherapie.

3.1.3. Postinterventionelle makroskopische endoluminale Evaluation der behandelten Venensegmente

Im Rahmen der standardisierten postinterventionellen in-situ Präparation erfolgte zur Beurteilung der endoluminalen thermischen Schädigungen die longitudinale Eröffnung der behandelten Studienvenen (RFO n=5 und ELT n=5).

Nach Radiofrequenzbehandlung wiesen alle fünf untersuchten Studienvenen im gesamten Verlauf (23cm) eine gleichmäßige, weißliche Verfärbung der inneren Wandschicht auf. Es fanden sich keine fokal betonten thermischen Läsionen, Karbonisierungen oder Perforationen (Abb. 36).

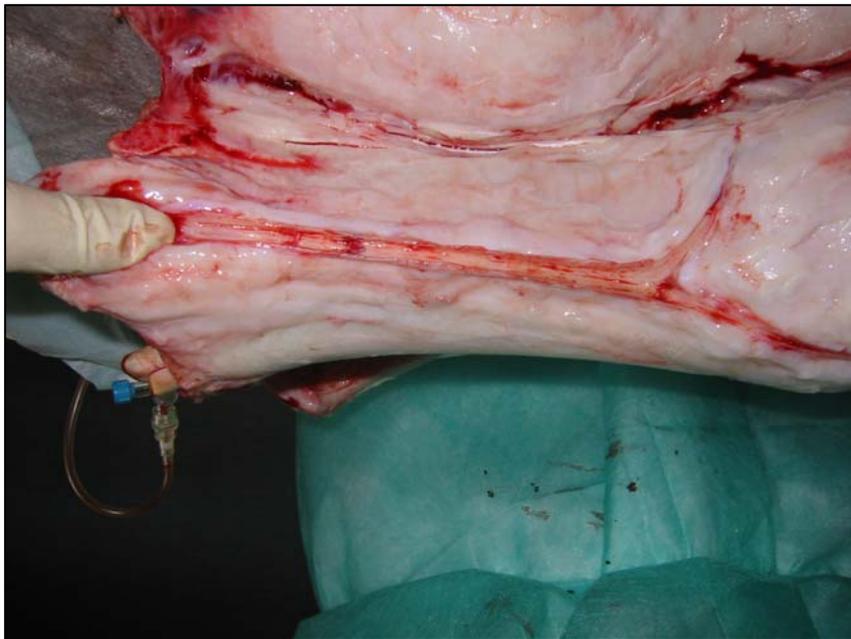


Abb.36. Makroskopische Darstellung der inneren Venenwandstrukturen nach Radiofrequenztherapie.

Nach Lasertherapie zeigten alle der longitudinal eröffneten Venenpräparate (n=5) im Verlauf fokale betonte thermische Läsionen mit Gewebsablationen, Karbonisierungen und Perforationen (Abb. 37.). Die Ausprägung der thermischen Wandläsionen nahm hierbei von Beginn der Laserbehandlung (proximal, cm 0) bis zum Ende der Studienvene (distal, cm 23) kontinuierlich zu. Transmurale Venenwandschädigungen mit kompletten Perforationen der gesamten Wandstruktur zeigten sich reproduzierbar nach 12 bis 24 Laserilluminationen (standardisierte Behandlungsparameter vgl. Material und Methode 2.1.).

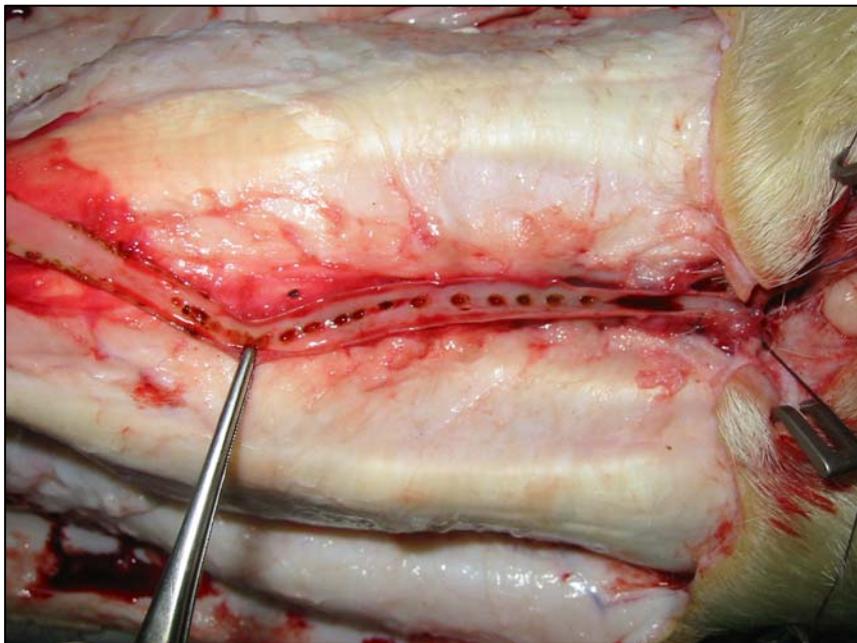


Abb.37. Makroskopische Darstellung der inneren Venenwandstrukturen nach Lasertherapie mit fokalen Karbonisierungen und Perforationen.

3.2. BEHANDLUNGSSERIE 2 (MIKROSKOPISCHE ERGEBNISSE)

3.2.1. EVALUATION QUALITATIVER VERÄNDERUNGEN DER VENENWAND

Die Evaluation der angefertigten histologischen Venenquerschnitte nach Radiofrequenztherapie (2 Studiensegmente mit je 10 Schnittbildern) zeigten übereinstimmend ein vergleichbares Bild der Wandstrukturveränderungen mit Destruktion der Intima, Desintegration der Mediazellstrukturen mit spangenartigen Spaltbildungen. Transmurale thermische Läsionen wurden in keinem der histologischen Schnitte beobachtet. In Abb. 38 werden diese Veränderungen nach Radiofrequenztherapie exemplarisch demonstriert.



Abb.38. Histologischer Querschnitt (HE, 40fach) der Rindervene nach Radiofrequenzbehandlung.

Im Unterschied dazu waren postinterventionell in den histologisch aufgearbeiteten Gefäßwandquerschnitten nach endoluminaler

Laserapplikation signifikante thermische Gefäßwandschädigungen nachzuweisen.

Das Ausmaß der zirkulären thermischen Schädigung der Gefäßwand und die Penetration und Perforation der Gefäßwandschichten jedoch zeigte große Variationen innerhalb der analysierten Gefäßquerschnitte. Die thermischen Schädigungen waren hauptsächlich fokussiert im Bereich einer lokalisierten Gewebeablation, welche die Intima, Media und Adventitia in unterschiedlichem Ausmaß bis hin zu einer totalen Gefäßwandszerreißung und Perforation schädigte.

Die Abb. 39 demonstriert exemplarisch eine fokal betonte Gewebeschädigung mit kraterförmiger Gewebsablation und Karbonisierung innerhalb der Gefäßwand mit deutlich geringerer kontralateraler Gefäßwandschädigung.

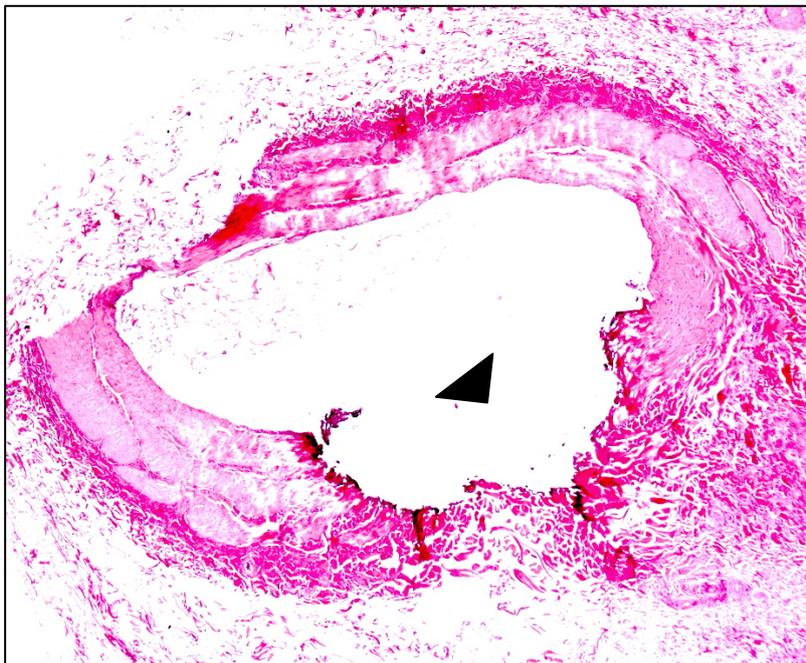


Abb.39. Histologischer Querschnitt (HE, 40fach) der Rindervene nach endoluminaler Lasertherapie. Gewebsablation (Pfeil).

Abb. 40 zeigt eine höhergradige thermische Läsion mit Karbonisierung, kompletter Gefäßwandszerreißung und zusätzlicher Destruktion der äußeren Gefäßwandschicht nach Lasertherapie. Auch hier sind an den gegenüberliegenden Gefäßwandstrukturen nur geringgradige thermische Veränderungen erkennbar.

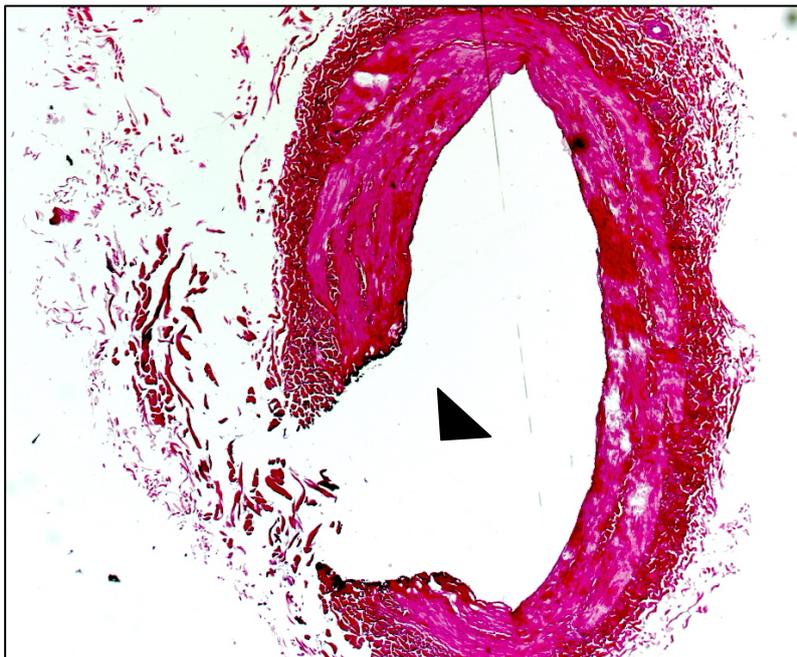


Abb.40. Histologischer Querschnitt (HE, 40fach) der Rindervene nach endoluminaler Lasertherapie. Wandperforation (Pfeil).

Die histologisch nachweisbaren thermischen Veränderungen nach Radiofrequenz- und Lasertherapie können in den korrespondierenden optischen Schnittbildern (OCT) reproduziert werden.

Die Abb. 41 demonstriert die korrespondierenden Schnittbilder (links Histologie, rechts OCT) eines Rindervenensegmentes nach Radiofrequenztherapie. Neben den oben beschriebenen gleichmäßigen zirkulären thermischen Veränderungen werden hier destruierte Venenklappenstrukturen dargestellt. Die thermische Veränderung wird im OCT Bild durch Auflockerung des Reflexmusters und Verdickung der abgrenzbaren Media dokumentiert, entsprechend der radialen thermischen Destruktion zellulärer Strukturen und der Kollagenkontraktion.

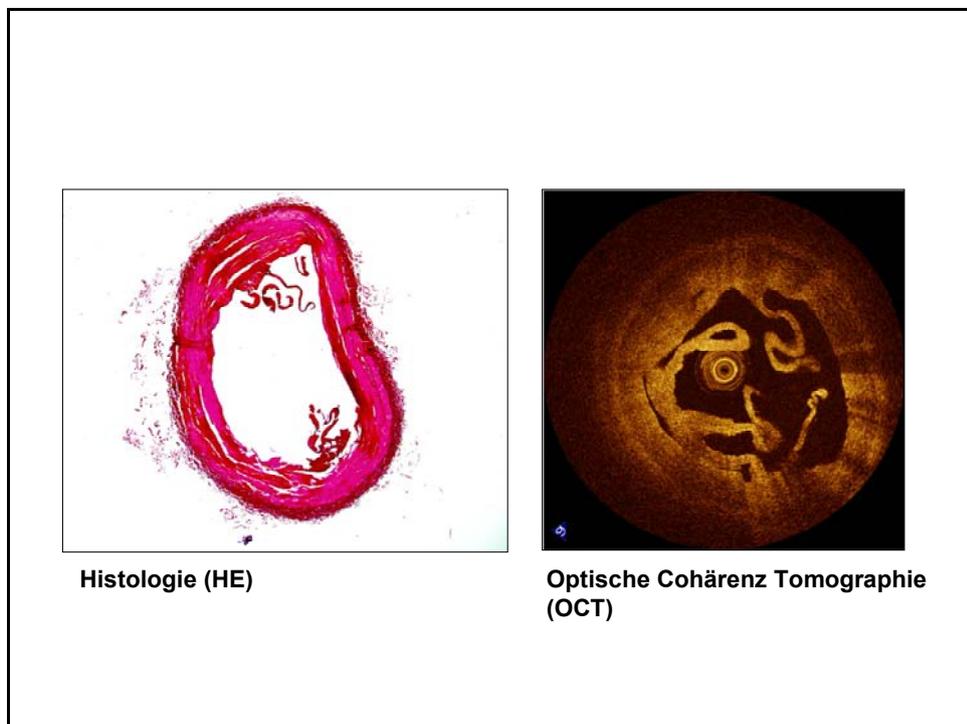


Abb.41. Vergleich korrespondierender Schnittbilder (links Histologie, rechts OCT) nach Radiofrequenztherapie.

Auch die thermischen Veränderungen nach endoluminaler Lasertherapie können im OCT Schnittbild dargestellt werden. In Abb. 42 zeigt sich korrespondierend zum histologischen Querschnitt ein ausgedehnter transmuraler Wanddefekt.

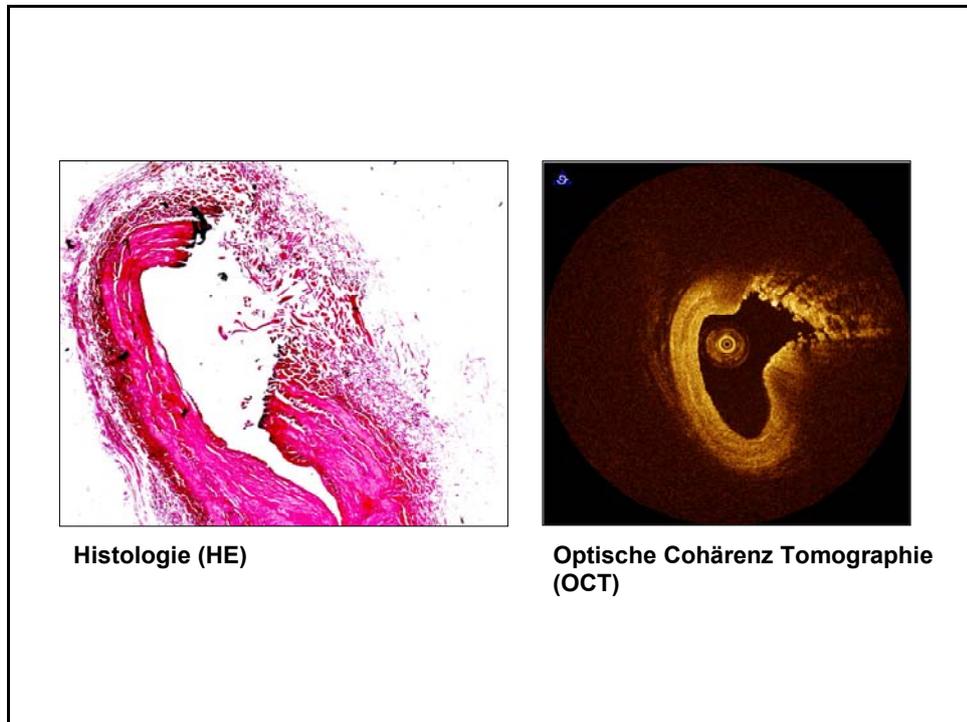


Abb.42. Vergleich korrespondierender Schnittbilder (links Histologie, rechts OCT) nach endoluminaler Lasertherapie.

3.2.2. EVALUATION QUANTITATIVER VERÄNDERUNGEN DER VENENWAND

Das OCT Verfahren erlaubt mit Hilfe einer entsprechenden Computersoftware (TapeMeasure™) eine reproduzierbare Messung der Gefäßwanddicke (Media) vor und nach thermischer Einwirkung durch endovenöse Verfahren (s. 2.1.4.3).

Sowohl nach endovenöser Radiofrequenz- als auch Lasertherapie (Studiensegmente n=4, Länge 50mm, s. 3.2.1.) konnte eine signifikante

Verdickung der Media im Vergleich zum präinterventionellen Ausgangswert (unbehandelte Vene) gemessen werden.

Die Abb. 43. dokumentiert eine postinterventionelle Verdickung der Media mit Reduktion des Gefäßlumens nach Radiofrequenztherapie.

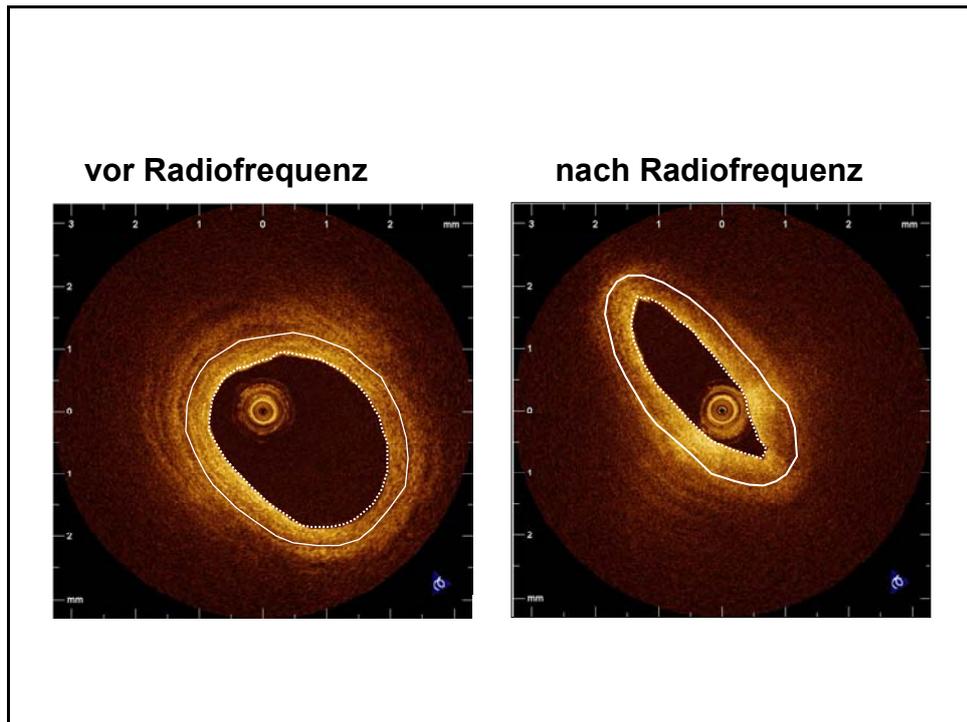


Abb. 43. Korrespondierende OCT Schnittbilder vor und nach Radiofrequenztherapie. Markierung der Intima sowie des Media-Adventitia-Überganges zur Messung der durchschnittlichen Media-Schichtdicke.

Die Abb. 44. stellt die Mittelwerte mit Standardabweichung der im Abstand von 2mm gemessenen Media-Schichtdicken des gesamten proximalen Studiensegmentes (V. saphena lateralis) vor (Messpunkte n=26) und nach (Messpunkte n=26) Radiofrequenztherapie dar. Der präinterventionelle Durchschnittswert der Media betrug 0,45mm, der postinterventionelle Durchschnittswert betrug 0,62mm. Es wurde eine signifikante ($p < 0,0001$) Verdickung der Media um 37,8%% nachgewiesen.

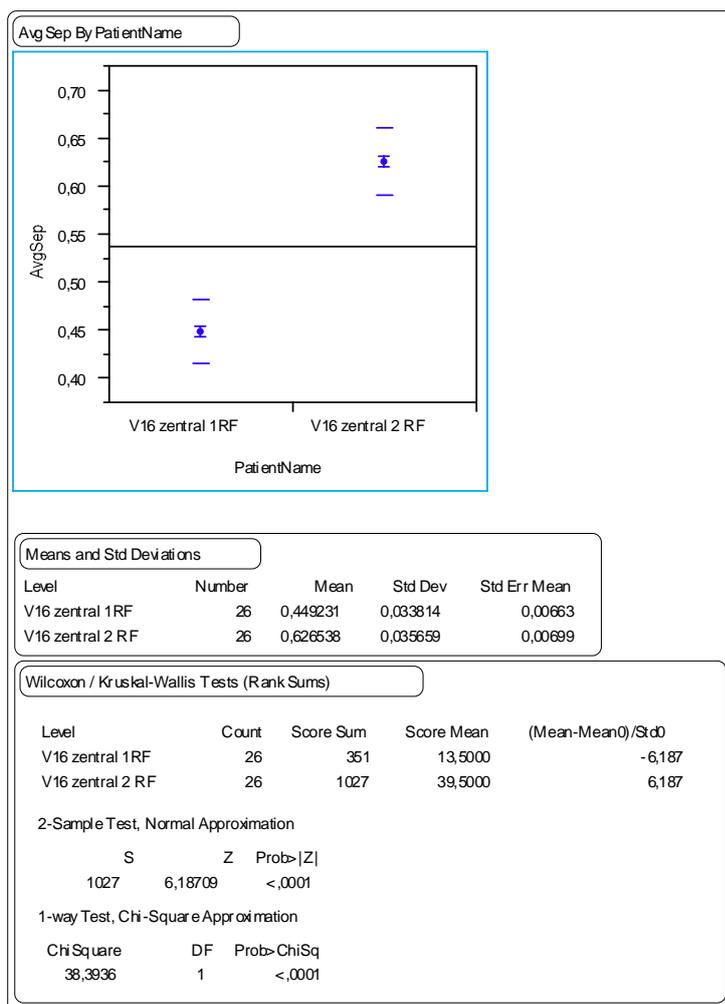


Abb.44. Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung und statistischem Test der Mediaschichtdicke vor (V16 zentral 1 RF) und nach (V16 zentral 2 RF) Radiofrequenztherapie.

Die Abb. 45. zeigt die durchschnittliche Dicke der Media an den 26 Messpunkten in Abständen von 2mm über die gesamte Venenlänge von 50mm des Studiensegmentes. Die signifikante Zunahme der Mediadicke kann gleichmäßig über den gesamten Venenverlauf nachgewiesen werden.

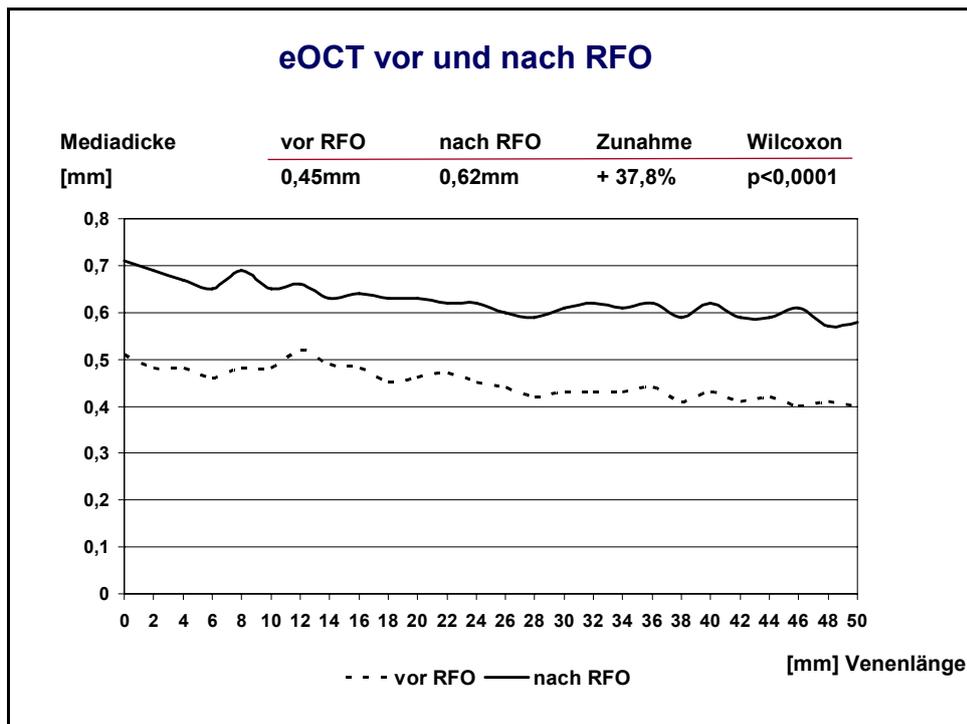
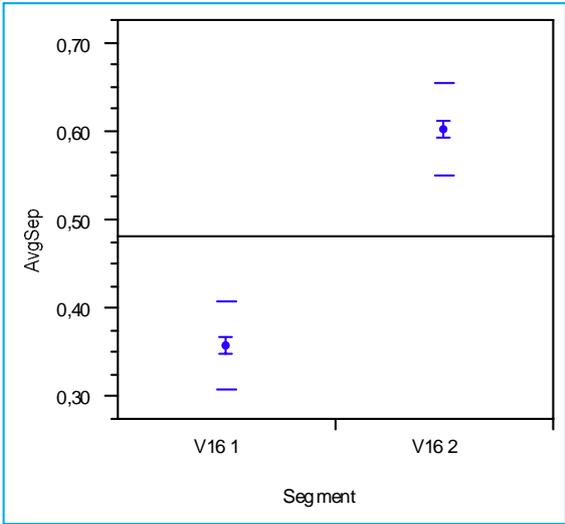


Abb.45. Durchschnittliche Media Schichtdicken im Verlauf des proximalen Studiensegmentes vor und nach Radiofrequenztherapie.

Die Abb. 46 stellt die Mittelwerte mit Standardabweichung der im Abstand von 2mm gemessenen Media-Schichtdicken des peripheren Studiensegmentes (V. digitalis dorsalis communis III) vor (Messpunkte n=26) und nach (Messpunkte n=26) Radiofrequenztherapie dar. Der präinterventionelle Durchschnittswert der Media betrug 0,36mm, der postinterventionelle Durchschnittswert betrug 0,6mm. Es wurde eine signifikante ($p<0,0001$) Verdickung der Media um 66,7% nachgewiesen.

Avg Sep By Segment



Means and Std Deviations

Level	Number	Mean	Std Dev	Std Err Mean
V16 1	26	0,358077	0,051382	0,01008
V16 2	26	0,604231	0,053079	0,01041

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Score Mean	(Mean-Mean0)/Std0
V16 1	26	351	13,5000	-6,182
V16 2	26	1027	39,5000	6,182

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
1027	6,18220	<,0001

1-way Test, Chi-Square Approximation

Chi Square	DF	Prob>ChiSq
38,3329	1	<,0001

Abb.46. Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung und statistischem Test der Mediaschichtdicke vor (V16 peripher vor) und nach (V16 peripher nach) Radiofrequenztherapie.

Die Abb. 47 zeigt die durchschnittliche Dicke der Media an den 26 Messpunkten in Abständen von 2mm über die gesamte Venenlänge von 50mm des peripheren Studiensegmentes. Auch kann die signifikante Zunahme der Mediadicke gleichmäßig über den gesamten Venenverlauf nachgewiesen werden.

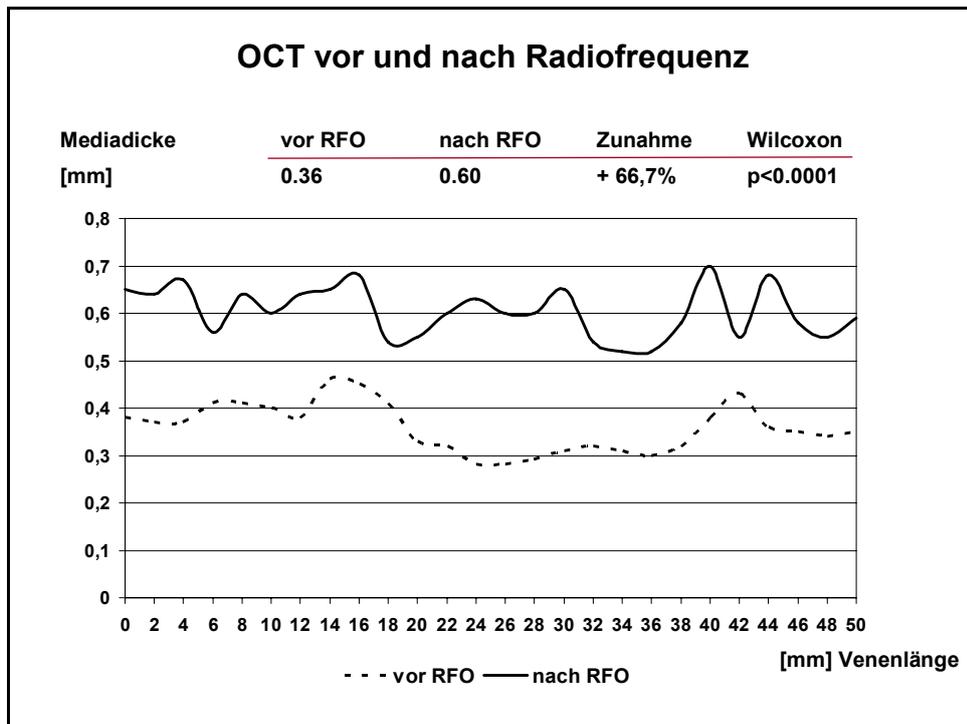


Abb.47. Durchschnittliche Media Schichtdicken im Verlauf des peripheren Studiensegmentes vor und nach Radiofrequenztherapie.

Auch nach endoluminaler Lasertherapie findet sich trotz fokal betonter thermischer Läsionen mit Gewebsablation postinterventionell eine zirkuläre Zunahme der Mediadicke. Die Systematik der computergestützten Messung der Mediadicke vor und nach endovenöser Lasertherapie wird in Abb. 48 dargestellt.

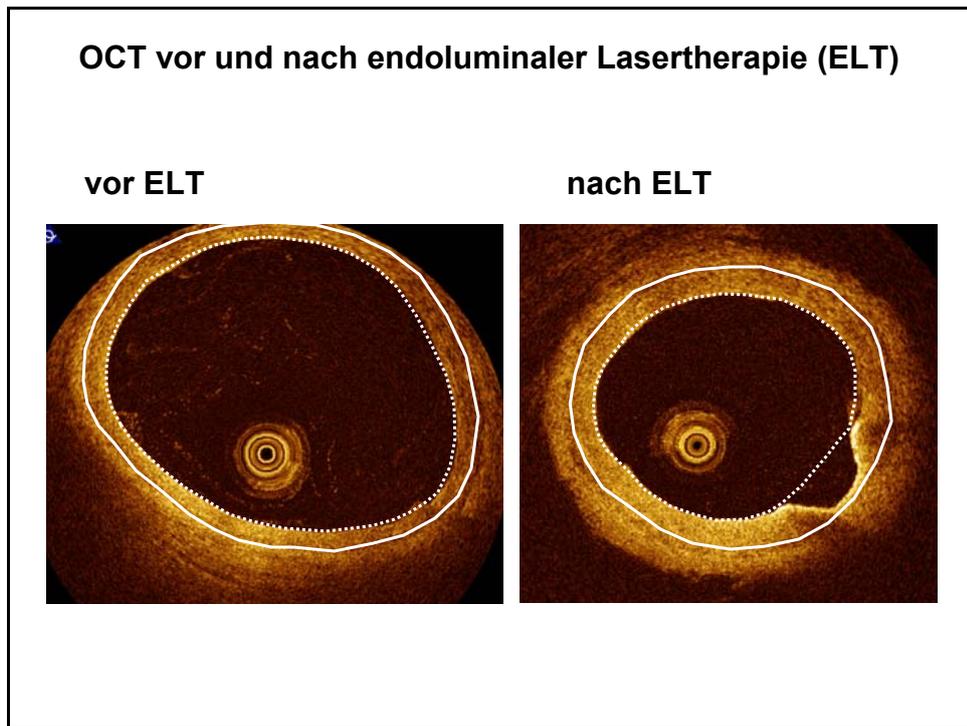


Abb.48. Korrespondierende OCT Schnittbilder vor und nach endovenöser Lasertherapie. Markierung der Intima sowie des Media-Adventitia-Überganges zur Messung der durchschnittlichen Media-Schichtdicke. Fokale Gewebsablationen werden nicht berücksichtigt.

Die durchschnittlichen Mediaschichtdicken des proximalen Studiensegmentes (V. saphena lateralis) vor (Messpunkte n=26) und nach (Messpunkte n=26) Lasertherapie werden in Abb. 49 dargestellt. Der präinterventionelle Ausgangswert betrug 0,46mm. Postinterventionell wurde nach endoluminaler Lasertherapie eine durchschnittliche Mediaschichtdicke von 0,52mm bestimmt. Es zeigte sich damit eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Zunahme der Mediadicke um 13,0% nach ELT.

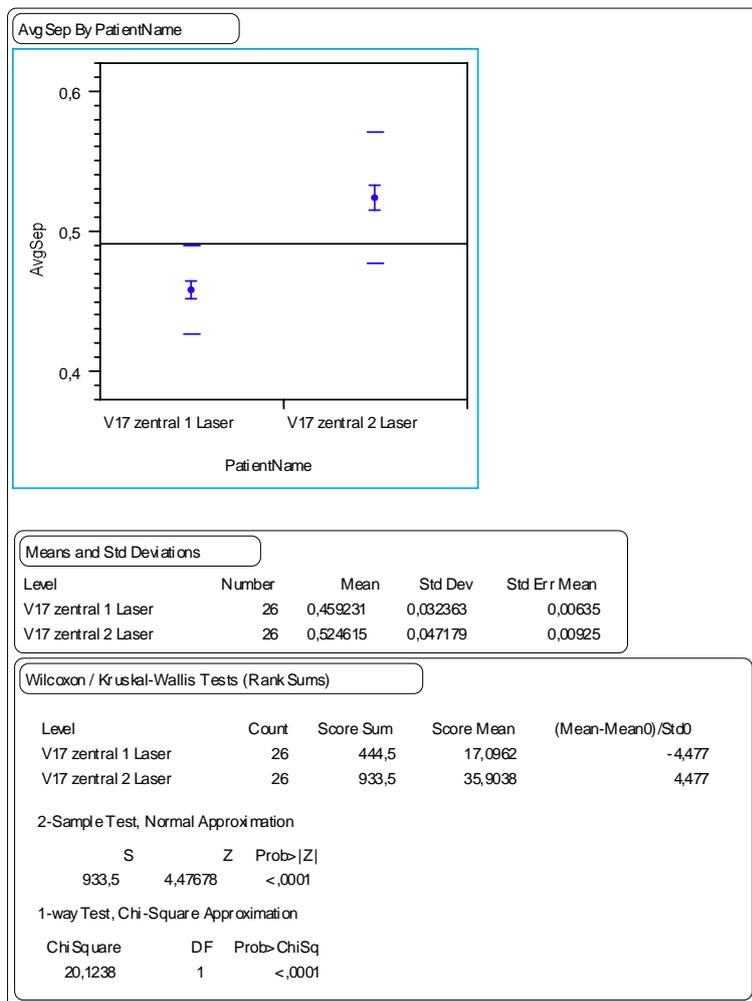


Abb.49. Darstellung der durchschnittlichen Mediadicke vor (V17 zentral 1 Laser) und nach (V17 zentral 2 Laser) endoluminaler Lasertherapie mit Standardabweichung und statistischem Test.

Abb. 50 zeigt die durchschnittliche Dicke der Media an den 26 Messpunkten in Abständen von 2mm über die gesamte Venenlänge von 50mm des proximalen Studiensegmentes. Die signifikante Zunahme der Mediadicke nach endoluminaler Lasertherapie kann gleichmäßig nachgewiesen werden.

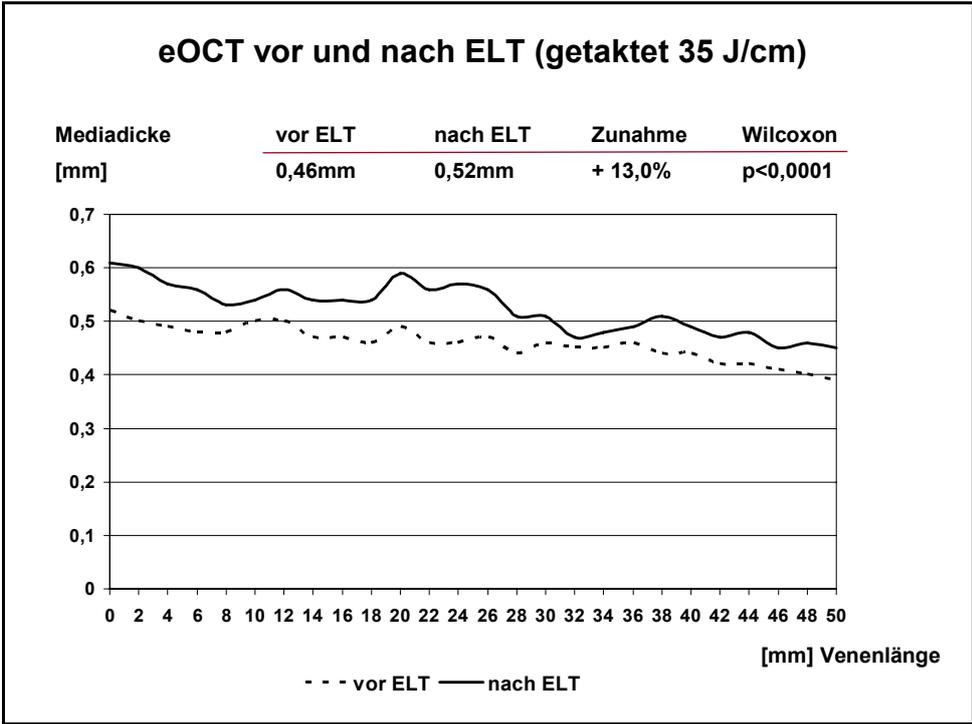


Abb.50. Durchschnittliche Media Schichtdicken im Verlauf des Studiensegmentes vor und nach endoluminaler Lasertherapie.

Die durchschnittlichen Mediaschichtdicken des distalen Studiensegmentes vor (Messpunkte n=26) und nach (Messpunkte n=26) Lasertherapie werden in Abb.51. dargestellt. Der präinterventionelle Ausgangswert betrug 0,35mm. Postinterventionell wurde nach endoluminaler Lasertherapie eine durchschnittliche Mediaschichtdicke von 0,51mm bestimmt. Es zeigte sich damit eine statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Zunahme der Mediadicke um 45,7% nach ELT.

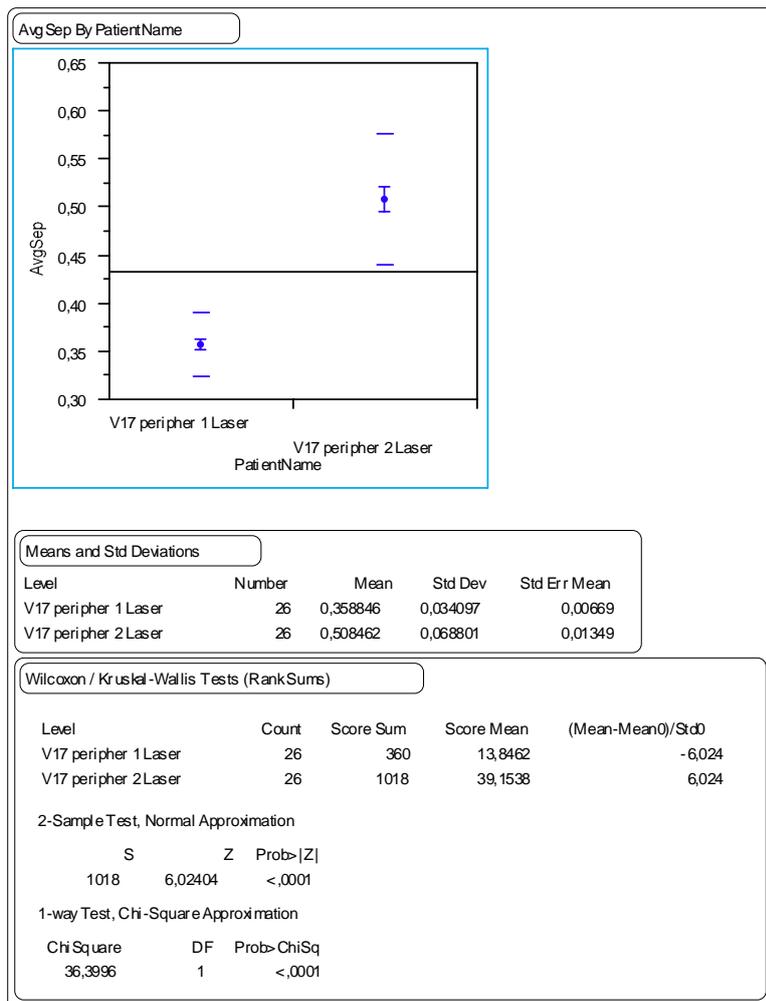


Abb.51. Darstellung der durchschnittlichen Mediadicke vor (V17 peripher 1 Laser) und nach (V17 peripher 2 Laser) endoluminaler Lasertherapie mit Standardabweichung und statistischem Test.

In Abb. 52 ist die durchschnittliche Dicke der Media an den 26 Messpunkten in Abständen von 2mm über die gesamte Venenlänge von 50mm des distalen Studiensegmentes dargestellt. Die Zunahme der Mediadicke nach endoluminaler Lasertherapie ist im Abschnitt bis mm 26 betont. Ab mm 28 ist die Mediaverdickung weniger deutlich ausgeprägt.

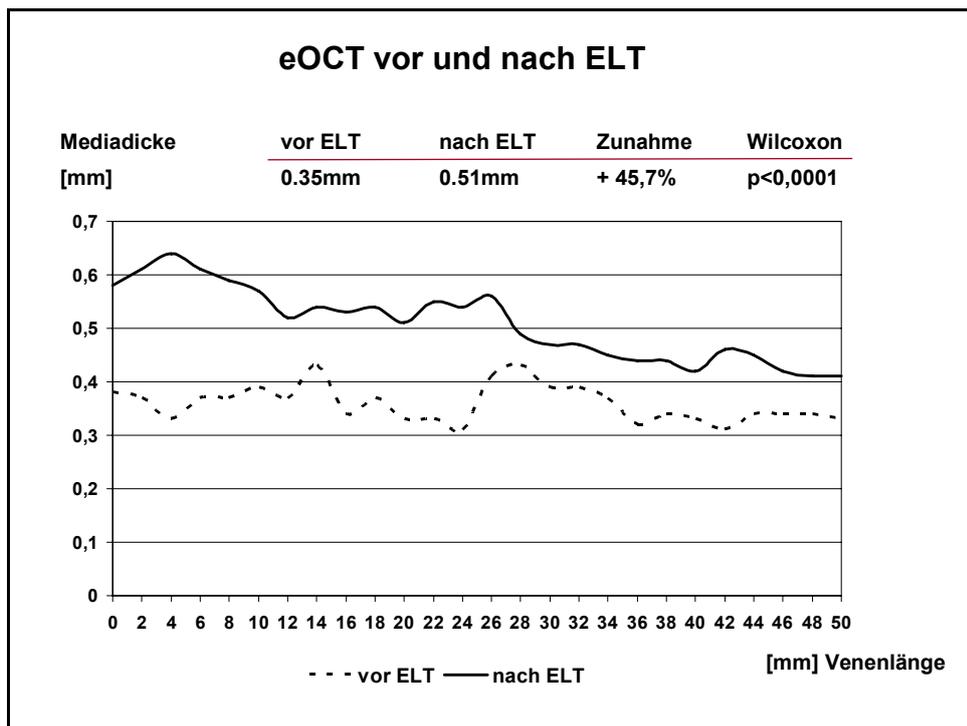


Abb.52. Durchschnittliche Media Schichtdicken im Verlauf des peripheren Studiensegmentes vor und nach endoluminaler Lasertherapie.

4. DISKUSSION

Die endovenöse Applikation der thermischen Energie durch Radiofrequenz in-vivo verursacht nicht nur eine akute Gewebeschädigung, sondern induziert darüber hinaus Rekonstruktions- und Reparatursprozesse mit Kollagenremodellierung und Proliferation von Fibroblasten, welche zu einer kompletten Okklusion des Gefäßes führen [35].

In vivo ist drei Tage nach endoluminaler Radiofrequenzbehandlung (RFO) histologisch eine thermische Kollagendenaturierung mit Kontraktion und intraluminaler Thrombusbildung nachweisbar. Sechs Wochen nach RFO ist zusätzlich zur Wandverdickung als Folge der Thrombusorganisation und der Fibrose eine komplette Okklusion der Vene erkennbar. Diese Veränderungen können beim Menschen auch durch die Duplexsonographie nachgewiesen werden [23].

Die exemplarischen Untersuchungen von MANFRINI [35] beschreiben im in-vivo Modell neben den akuten Gewebeeralterationen auch chronische Gefäßwandveränderungen. Einschränkend muss jedoch betont werden, dass keine systematischen, statistisch auswertbaren Untersuchungen zur Wirkungsweise der Radiofrequenzverfahren publiziert wurden.

Das hier erstmals vorgestellte ex-vivo Modell erlaubt die standardisierte makroskopische, histologische und optische Evaluation der akuten Gefäßwandveränderungen nach Anwendung endoluminaler thermischer Verfahrensweisen. Im Vergleich zu Experimenten an lebenden Tieren [35,71] gibt es jedoch bei Anwendung dieses Modells keine ethischen Einschränkungen.

Die geplante Schlachtung von Mastbullen in einem Alter von 18 bis 24 Monaten mit einem Gewicht zwischen 550 und 650 kg zur Fleischproduktion ist eine ideale Quelle der Rinderfußpräparate, welche eine konstante anatomische Konfiguration aufweisen und damit die Bedingungen für experimentelle Untersuchungen erfüllen. Im Gegensatz

zu Versuchen an lebenden Tieren, können anhand dieses ex-vivo Modells eine Vielzahl unterschiedlichster Modifikationen endovenöser Radiofrequenz- und Laserbehandlungsprotokolle in großen Serien standardisiert evaluiert werden.

Die hier nachgewiesenen akuten Gewebeschädigungen bei Venen von frisch geschlachteten, jungen gesunden Rindern nach Anwendung der endoluminalen Verfahren, können jedoch nicht uneingeschränkt auf dilatierte insuffiziente humane Stammvenen übertragen werden.

Verglichen mit einer insuffizienten V. saphena des Menschen weist die Vene des Rinderfußes einen signifikant kleineren Durchmesser auf. Aus diesem Grunde wurde die Laserenergie gemäß den Empfehlungen des Herstellers zur Behandlung dünnlumiger Rosenvenen angepasst (Longitudinale Energiedichte: 35,7 J/cm, s. Abb. 28).

Bezüglich der optimalen Energiedichte (J/cm) zur klinischen Anwendung der endoluminalen Lasertherapie existiert derzeit keine valide Empfehlung. In der Literatur werden bei Verwendung eines Diodenlasers (810-980nm) Energiedichten zwischen 23,4 J/cm bis 180 J/cm berichtet [6,54].

Die wiederholte lokalisierte, komplette Destruktion der Gefäßwandstrukturen mit Perforationen nach Anwendung der Lasertherapie wurde in Einzelversuchen auch durch andere Autoren im in-vivo Tierexperiment beobachtet [71]. Offensichtlich resultiert die endovenöse Lasertherapie in einer signifikanten Erhitzung der Faserspitze. Wir postulieren, dass dies durch Absorption von Laserlicht im karbonisierten Gewebe, welches sich bereits nach wenigen Laserilluminationen in mit Blut gefüllten Gefäßen an der Faserspitze anreichert, hervorgerufen wird.

Die thermische Läsion der Venenwandstrukturen wird damit nicht nur durch Absorption von Laserphotonen hervorgerufen, sondern insbesondere durch direkte Hitzeinwirkung der karbonisierten und extrem erhitzten

(experimentell gemessen bis zu 1334 °C, [71]) Laserfaserspitze verursacht („hot tip“).

Wie in unseren ex-vivo Experimenten erstmals standardisiert nachgewiesen, tritt der Karbonisierungseffekt an der Faserspitze bereits nach wenigen Laserilluminationen (12-24) und damit ab einer Behandlungsstrecke von ca. 3cm auf. Der eigentliche Lasereffekt mit Photonenabsorption im Gewebe wird dadurch in direkte thermische Energieübertragung von der Faserspitze auf die Gefäßwand ersetzt. Durch den ungerichteten Kontakt der Faserspitze mit der Gefäßwand entstehen lokale Gefäßwandverbrennungen bis zu den durch uns beobachteten repetitiven Perforationen (vgl. Abb. 37).

Die Spitze der Laserfaser ist nicht zentriert und kann deshalb die Laserenergie nicht homogen vom Zentrum des Gefäßes aus zirkulär an die Venenwand verteilen. Ein besonders ausgeprägter Gewebeschaden mit einer kompletten Perforation der Wand kann insbesondere an jenen Stellen im Gefäß auftreten, an denen ein direkter Kontakt zwischen der Spitze des Lichtwellenleiters und der Gefäßwand besteht.

Ein histologischer Längsschnitt nach getakteter endoluminaler Laserapplikation einer subcutanen Rindervene demonstriert im ex-vivo Modell die fokal betonte thermische Gewebeablation und die Karbonisierung im Bereich der direkten thermischen Schädigung. Die Wandstrukturen der Gefäße zwischen zwei Orten der direkten Lasereinwirkung und auch die kontralate Gefäßwand weisen nur eine begrenzte oder keine thermische Schädigung auf (Abb. 53).

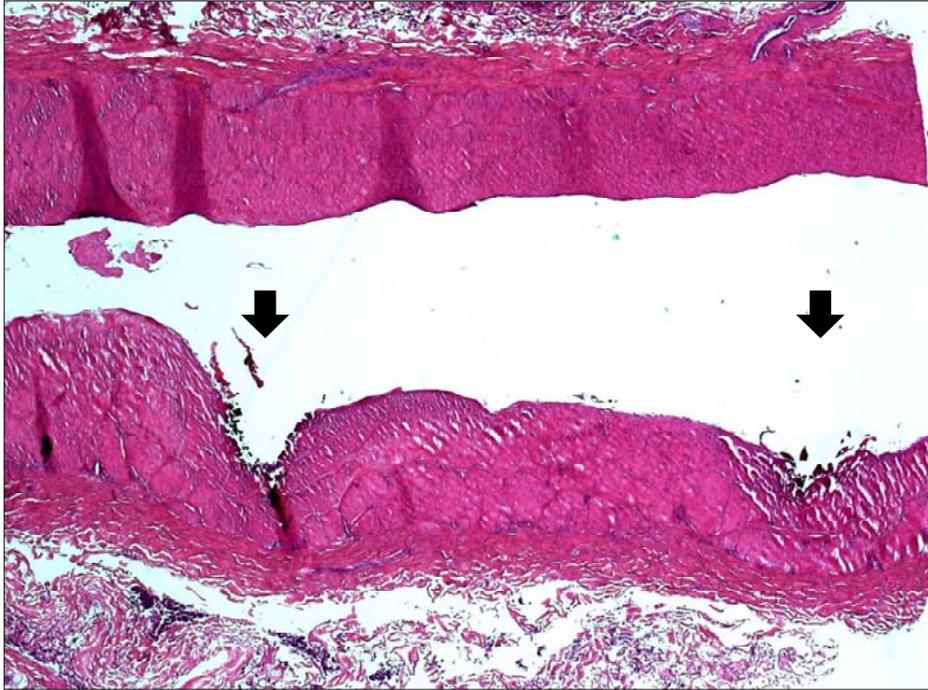


Abb.53. Histologischer Längsschnitt (HE, 40fache Vergrößerung) nach ELT. Pfeile markieren Gewebsablation und Karbonisierung im Kontaktbereich der Faserspitze mit der Venenwand.

Neben der Karbonisierung der Faserspitze des Lichtwellenleiters mit konsekutiver Lichtabsorption und signifikanter Erhitzung der Faserspitze und damit verbundenen extremen Gewebsalterationen im Kontaktbereich zur Venenwand besteht eine zusätzlich Problematik in der fehlenden Steuerbarkeit der Erhitzung durch Absorptionsprozesse. Tab. 1 verdeutlicht in einem theoretischen Modell die Abhängigkeit der notwendigen Laserlichtenergie vom Gefäßdurchmesser und dem intravasalen Medium [65].

Tabelle 1. Theoretisches Modell mit Berechnung der notwendigen Lichtenergie zur Erhitzung der Venenwand auf 85°C in Abhängigkeit des Venendurchmessers und der Absorptionseigenschaften bei konstanter Illumination unter kontinuierlichem Rückzug (3mm/sec) des Lichtwellenleiters.

Durchmesser der Vene [mm]	Erforderliche Lichtenergie bei Absorption im Blut [Watt]	Erforderliche Lichtenergie bei Absorption im Wasser [Watt]
0.5	0.1	0.8
5	12	7
12	70	17

Zum Erreichen einer Zieltemperatur der Venenwand von 85°C sind in Abhängigkeit des Gefäßdurchmessers und des Mediums (Blut oder H₂O) deutlich unterschiedliche Lichtenergiemengen erforderlich. Bei einem angenommenen Gefäßdurchmesser von 0,5mm (Simulation des direkten Kontaktes der Faser mit der Venenwand) wird bei Absorption des Laserlichtes im Blut eine Energie von 0,1 Watt benötigt. Bei Absorption im Wasser (Gewebe) ist eine Energie von 0,8 Watt erforderlich. Bei einem Gefäßdurchmesser von 5mm bzw. 12mm mit zentraler Position der Faser im Gefäßlumen wurde bei Absorption im Blut eine Energie von 12 bzw. 70 Watt und bei einer Absorption im Wasser eine deutlich geringere Energie von 7 bzw. 17 Watt berechnet. Aufgrund der Variation des Gefäßdurchmessers, des intravasalen Blutvolumens, der verwendeten Laserwellenlänge und der Faserspitzenposition sind daher bei einer konstanten vorgewählten Laserenergie stark unterschiedliche thermische Gewebefeffekte zu erwarten. Diese reichen von der nur minimalen reversiblen thermischen Schädigung bis hin zur kompletten Ablation und Perforation der Gefäßwand. Diese theoretischen Überlegungen erklären unsere experimentellen Beobachtungen mit unterschiedlichen thermischen Läsionen. Auch bei klinischer Anwendung der bisher verfügbaren Lasersysteme sind deshalb die thermischen Gewebefeffekte nicht sicher kalkulierbar und kontrollierbar.

Wiederholte Gefäßwandperforationen sind die Ursache der perivaskulären Ecchymosen, welche klinisch nach Anwendung der endovenösen Lasertherapie mit einer Inzidenz von 61-81% beobachtet werden [58]. Darüber hinaus können auch perivaskuläre Strukturen, wie zum Beispiel Hautnerven (Inzidenz 5,3-13,8%) oder das Fettgewebe beeinflusst bzw. geschädigt werden [58].

Im Bereich inkompletter Schädigung der Gefäßwand ist eine Gefäßregeneration und Rekanalisation theoretisch möglich.

Die Rekanalisation nach endovenöser Lasertherapie ist klinisch in einer Häufigkeit von 10 bis 23 Prozent beobachtet worden [57,69]. Beide Autoren schließen aus ihren klinischen Analysen, dass die Rate der Wiedereröffnung der Venensegmente vermindert werden kann, wenn ausreichend hohe Energiemengen verwendet werden. Gemäß der semizirkulären Gewebealteration nach Einwirkung des Laserlichtes über die nicht zentrierte Faserspitze sind wahrscheinlich ausreichend hohe Energiedosen notwendig, um auch im Bereich der kontralateralen Wandsegmente eine irreversible Gewebeschädigung herbeizuführen, welche schließlich zu einer zirkulären Destruktion der Wandsegmente führt und eine irreversible Okklusion der behandelten Venen zur Folge hat.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt sind eine Reihe von Publikationen nach Anwendung der endoluminalen Lasertherapie mit unterschiedlichen Wellenlängen, Energiebereichen sowie gepulsten oder kontinuierlichem Rückzugssystemen veröffentlicht worden (Tab. 2.).

Ein Vergleich dieser Protokolle ist schwierig gemäß der inhomogenen technischen Beschreibungen, mit Verwendung unterschiedlichster Wellenlängen, der nicht vergleichbaren Patientenkollektive und der unterschiedlichen Nachuntersuchungsintervalle und -methoden.

Tabelle 2. Literaturübersicht der endovenösen Lasertherapie (ELT).

Autor	Jahr	Nation	Studie Serie	Anzahl Beine	Wellenlänge [nm]	F/U Rate [%]	F/U Zeit [Monate]
Navarro et al.	2001	USA	New York - Palma 2001	40	810	100,0	4,2
Navarro et al.	2001	SP	Palma 2001	80	810	k.A.	18,0
Min et al.	2001	USA	EVLT Multicenter 2001	90	810	100,0	6,0
Gérard et al.	2002	F	Paris 2002	20	980	100,0	1,0
Chang et al.	2002	TPE	Taipei 2002	252	1064	100,0	12,0-28,0
Proebstle et al.	2002	D	Mainz 2002	31	940	100,0	1,0
Oh et al.	2003	KOR	Busan 2003	15	980	100,0	3,0
Proebstle et al.	2003	D	Mainz 2003	109	940	95,0	12,0
Proebstle et al.	2003	D	Mainz VSP 2003	41	940	k.A.	6,0
Min et al.	2003	USA	EVLT Multicenter 2003	499	810	98,0	17,0
Sadick et al.	2004	USA	Weill Medical 2004	31	810	100,0	24,0
Goldman et al.	2004	USA	La Jolla 2004	24	1320	100,0	6,0
Perkowski et al.	2004	USA	Phoenix 2004	203	940	17,2	12,0
Proebstle et al.	2004	D	Mainz 2004	106	940	100,0	3,0
Timperman et al.	2004	USA	Lafayette 2004	111	810 / 940	94,0	7,0
Bush et al.	2004	USA	Centerville 2005	620	940	k.A.	k.A.
Disselhoff et al.	2005	NL	Utrecht 2005	100	810	82,0	29,0
Puggioni et al.	2005	USA	Rochester 2005	77	810	100,0	1,0
Mozes et al.	2005	USA	Rochester 2005	56	810	100,0	0,3
Huang et al.	2005	CN	Shanghai 2005	230	810	k.A.	6,0
Proebstle et al.	2005	D	Mainz 2003	104	940	95,0	12,0
Proebstle et al.	2005	D	Heidelberg 2005-A	113	940	93,8	3,0
Proebstle et al.	2005	D	Heidelberg 2005-B	136	940	94,9	3,0
Proebstle et al.	2005	D	Heidelberg 2005-C	33	1320	87,9	3,0
Min et al.	2005	USA	New York 2005	1000	810	46,0	24,0
Morrison	2005	USA	Scottsdale 2005	50	810	100,0	50,0
Kim et al.	2006	USA	Baltimore 2006	34	980	100,0	12,2
Kabnick	2006	USA	New Jersey 2006-1	30	810	100,0	12,0
Kabnick	2006	USA	New Jersey 2006-2	30	980	100,0	12,0
Bush	2006	USA	Dayton 2006	1800	940	k.A.	k.A.
Lahl et al.	2006	D	Wilhelmshaven 2006	63	980	50,0	6,0

Voraussetzung zur vergleichenden Evaluation verschiedener Lasertherapie Protokolle wäre eine exakte optisch-physikalische Definition der verwendeten Laserenergie. Dies kann als sog. Longitudinale Endovenöse Energie Dichte (LEED) Joule/cm behandelte Vene beschrieben werden [58]. In einer weiteren exakteren Beschreibung bezieht sich die vorgegebene Laserenergie auf ein definiertes Flächenmaß der als

zylindrisches Modell angenommenen Vene. Diese Energieverteilung kann ausgedrückt werden als sog. Endovenöses Fluence Equivalent (EFE) in Joule/cm^2 [58]. Mit Ausnahme der wissenschaftlichen Arbeiten von PROEBSTLE [57,58] und KIM [27] fehlt die Angabe der EFE bei allen anderen Publikationen. In unseren experimentellen Untersuchungen am ex-vivo Modell zur Wirkung der Laserenergie haben wir mit einer definierten EFE von $22,7 \text{ J}/\text{cm}^2$ gearbeitet. Im klinischen Einsatz wird durch die grundlegenden Arbeiten von PROEBSTLE eine EFE um $30 \text{ J}/\text{cm}^2$ empfohlen [58]. Obwohl die im Rahmen unserer Experimente verwendete EFE eher im unteren Bereich des empfohlenen Energieniveaus lag, haben wir regelhaft die beschriebenen ausgeprägten thermischen Ablationen bis hin zur Perforation beobachtet. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass bei klinischem Einsatz der Lasertherapie mit noch deutlicheren thermischen Läsionen zu rechnen ist. Transmurale thermisch bedingte Perforationen der Gefäßwand beinhalten ein erhöhtes Risiko der Hitzeschädigung perivaskulärer nervaler und lymphatischer Strukturen im subcutanen Fettgewebe.

Trotz der perivaskulären Applikation von Tumesenzlösung bleiben Ausmaß und Grad der Schädigung perivenöser nervaler und lymphatischer Strukturen derzeit nicht sicher abschätzbar.

Im Gegensatz zu den bisher verfügbaren Behandlungsprotokollen zur Lasertherapie mit getaktetem Rückzug und Verwendung von nicht zentrierten, geschliffenen Lichtwellenleitern (Bare-Fiber) erscheint die endovenöse Radiofrequenztherapie eine kontrollierte, gleichmäßige radiäre thermische Alteration der Venenwand zu ermöglichen. Die Elektroden des Closure-Katheters führen zu einer zirkulären Expansion des Gefäßlumens. Die Elektrodenspitzen gewährleisten damit endoluminal eine homogene Verteilung der thermischen Energie und können somit eine vollständige penetrierende Wandläsion vermeiden. Zudem gewährleistet der Temperaturrückkoppelungsmechanismus eine computerkontrollierte

Regulation der generatorgesteuerten Energieabgabe (0-6 Watt). In unseren ex-vivo Experimenten wurden nach Anwendung der Radiofrequenz keine penetrierenden Läsionen der Gefäßwand beobachtet.

Die von uns erarbeiteten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die endovenöse Lasertherapie optimiert werden sollte. Ziel ist eine kontrollierte thermische Schädigung der venösen Wandstrukturen, die zu einer sicheren Okklusion führen und perivaskuläre Schäden vermeiden. Dies könnte nach Standardisierung des Behandlungsprotokolls mit flächenbezogener konstanter Energieverteilung beispielsweise über eine im Gefäßlumen zentrierte Laserfaser erreicht werden. Möglicherweise können gleichmäßig radial abstrahlende Lichtwellenleiter und bestimmte Laserwellenlängen und automatische Rückzugsmotoren die Ergebnisse optimieren. Die unerwünschte Karbonisierung des Lichtwellenleiters könnte durch Vermeidung des direkten Blut- oder Gewebekontaktes mit Hilfe eines Spülmechanismus oder einer optischen Schutzhülle erreicht werden.

Das von uns etablierte ex-vivo Modell mit Kombination der makroskopischen, histologischen und bildgebenden Untersuchung erscheint zur standardisierten, reproduzierbaren Evaluation neuer Instrumente, Behandlungsparameter bzw. Therapieprotokolle gut geeignet. Es ist deshalb zu fordern, dass vor dem klinischen Einsatz neuer thermischer Therapieansätze, diese experimentell evaluiert werden sollten. Auf diese Weise könnte ein Therapieverfahren mit maximaler zirkulärer kontrollierter Kollagenkontraktion und minimaler perivenöser Alteration identifiziert werden.

Das hier präsentierte ex-vivo Modell soll auch dazu dienen, den Umfang der notwendigen in-vivo Tierexperimente einzugrenzen.

Auch die Radiofrequenztherapie bietet im Hinblick auf die Behandlungsdauer, die mit einer Rückzugsgeschwindigkeit von ca.

3cm/min im Vergleich zur Lasertherapie (18cm/min) deutlich prolongiert ist, ein Optimierungspotential. Möglichweise kann eine Variation der Solltemperatur zu einem beschleunigten Therapieverfahren mit erhöhter Rückzugsgeschwindigkeit führen [74].

Obwohl die endovaskuläre Optische Kohärenz Tomographie zur klinischen postinterventionellen Evaluation nach endovenöser thermischer Therapie aus unserer Sicht nicht eingesetzt werden kann so scheint dieses Verfahren im experimentellen Umfeld als Ergänzung zur makroskopischen und histologischen Untersuchung gut geeignet. In unseren Untersuchungen konnte durch die eOCT neben einer qualitativen Beurteilung thermischer Veränderungen wie Gewebeablationen und Gefäßperforationen auch eine quantitative Einschätzung des thermischen Schadens ermöglicht werden. In allen Studiensegmenten konnte postinterventionell eine statistisch signifikante Verdickung der Media als Folge der thermisch bedingten Kollagenstrukturierung nachgewiesen werden. Im Vergleich zur relativ aufwändigen systematischen histologischen Aufarbeitung eines mehrere Zentimeter langen Venensegmentes bietet die eOCT den Vorteil der longitudinalen, spiralförmigen Untersuchungsganges mit lückenloser Darstellung des gesamten Studiensegmentes. Auf diese Weise ist eine hochauflösende unmittelbare prä- und postinterventionelle Evaluation möglich. Unsere ersten Ergebnisse zeigen nach Radiofrequenztherapie im Vergleich zur ELT eine deutlicher ausgeprägte Verdickung der Media. Ob die RFO tatsächlich zu einer effektiveren zirkulären Kollagenkontraktion führt müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Das hier vorgestellte ex-vivo Modell scheint geeignet unter Standardbedingungen mit etablierten makroskopischen und histologischen Kriterien spezielle Modifikationen zur Anwendung der endovenösen Behandlungsformen wissenschaftlich reproduzierbar zu evaluieren. Dadurch wird eine wichtige Voraussetzung zur Optimierung des klinischen Einsatzes endovenöser thermischer Verfahren geschaffen.

Weitere wichtige Fragestellungen wie die pathophysiologischen Vorgänge der Regeneration nach thermischer Läsion bzw. Rekanalisation der behandelten Stammvene oder die funktionelle und klinische Bedeutung von nicht okkludierten akzessorischen Seitenästen im Crossenbereich, können jedoch nur durch kontrollierte klinische Studien beantwortet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Therapie der Stammveneninsuffizienz stehen seit wenigen Jahren minimal-invasive endoluminale thermische Behandlungsverfahren zur Verfügung, bei welchen die erkrankte Stammvene (V. saphena magna, V. saphena parva) durch Hitze alteriert und durch anschließende Fibrosierungsprozesse obliteriert und damit ausgeschaltet werden soll. Diese modernen thermischen Verfahren haben den Anspruch auf den „Goldstandard“ der chirurgischen Crossektomie mit Stripping der Stammvene zu verzichten. Bei diesen Methoden zur Therapie der Varikosis (Radiofrequenzobliteration - RFO, endovenöse Lasertherapie – ELT) wird die thermische Energie über spezielle endoluminale Radiofrequenzsonden (VNUS-Closure®) [7,17,35] durch Widerstandserwärmung bzw. durch monochromatisches Licht [46] verschiedener Wellenlängen durch Absorption erzeugt. Die Folgen der thermischen Behandlung (Zellnekrose, Kollagenkontraktion, Wandverdickung, Reduktion des Lumens, Thrombusbildung, Obliteration) können klinisch bzw. duplexsonographisch evaluiert werden [39,40,41,42].

Obwohl diese Verfahren zur klinischen Anwendung zugelassen sind, stehen systematische experimentelle Untersuchungen der thermischen Läsionen nach Radiofrequenz- und Lasertherapie zur Optimierung der Dosimetrie bzw. Evaluation perivaskulärer thermischer Alterationen bisher kaum zur Verfügung. Deshalb wurde hierzu von unserer Arbeitsgruppe ein standardisiertes ex-vivo Modell etabliert, wobei Rindervenvenen mit den klinisch üblichen Applikationssystemen behandelt und dann vergleichend standardisiert makroskopisch, histologisch und optisch-bildgebend evaluiert wurden.

Als ex-vivo Modell dienten Fußamputate von frisch geschlachteten Mastbullen (18-24 Monate, 550-650 Kg, linke hintere Extremität) deren subkutane Venensegmente (V. digitalis dorsalis communis III und V.

saphena lateralis) mit einer Gesamtlänge von 23-25cm und einem Durchmesser von 3,5-5,5mm mit den klinisch eingesetzten endoluminalen Therapiesonden kanülierbar sind.

Die erste Versuchsreihe diente einer standardisierten makroskopischen perivaskulären und endoluminalen Beurteilung nach Anwendung beider Verfahren unter Einhaltung der vom Gerätehersteller vorgegebenen klinischen Behandlungsparameter.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden definierte Venensegmente histologisch sowie prä- und postinterventionell mit einem neuen hochauflösenden, bildgebenden optischen Verfahren (Endoluminale Optische Kohärenztomographie – eOCT) untersucht.

Die makroskopische Auswertung von jeweils fünf mit RFO und ELT behandelten Rindervenvenen zeigte nach RFO konstant eine homogene zirkuläre Induration der Venenwand ohne transmurale Defekte, während nach ELT entsprechend der getakteten Illumination und nicht zentrierten Laserfaser stark variierende fokal betonte thermische Läsionen mit Gewebsablation, Karbonisierung bis hin zur periadventitiellen Einblutung und Perforation beobachtet wurden.

Im Rahmen der zweiten Versuchsreihe wurden 50mm lange Venensegmente mit RFO und ELT behandelt und neben der makroskopischen Evaluation einer histologischen Untersuchung (HE, 40fach) zugeführt. Für jede Behandlungsmethode wurden 20 axiale Schnittbilder vergleichend beurteilt. Dabei zeigte sich in der RFO Gruppe konstant eine komplette Destruktion der Intima mit einer zirkulären gleichmäßigen Alteration der Media unter Ausbildung von spangenartigen Gewebedefekten. Nach ELT wurden je nach Schnittlokalisierung Gewebsalterationen mit sehr unterschiedlichem Ausmaß gesehen. Diese reichten von diskreten Gewebeablationen bis hin zu kompletten

Wandperforationen. Diese qualitativen Veränderungen konnten in den OCT-Schnittbildern regelhaft reproduziert werden. Der Vergleich korrespondierender prä- und postinterventioneller OCT Schnittbilder dokumentierte nach beiden Verfahren eine quantifizierbare, statistisch signifikante, thermisch bedingte Kollagenkontraktion bzw. Verdickung der Media. Dieser Effekt war nach RFO deutlicher ausgeprägt als nach ELT.

Das hier vorgestellte ex-vivo Modell ist damit geeignet unter Standardbedingungen mit etablierten makroskopischen, histologischen und optisch-bildgebenden Kriterien endovenöse thermische Behandlungsformen wissenschaftlich reproduzierbar zu evaluieren. Die ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Optimierung der ELT zur Sicherstellung einer gleichmäßigeren zirkulären Energieverteilung und Vermeidung transmuraler Gewebedefekte sinnvoll erscheint.

6. ANHANG

LITERATURVERZEICHNIS

1. BABCOCK WW (1907)
A new operation for the extirpation of varicose veins
New York Med J 23:153-6
2. BEALE RJ, GOUGH MS (2005)
Treatment Options for Primary Varicose Veins
Eur J Vasc Endovasc Surg 30:83-95
3. BENNINGHOFF A, GOERTLER K (1975)
Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Bd. 1/2,
11. Auflage, Urban und Schwarzenberg: München-Berlin-Wien
4. BERGAN JJ (2001)
Surgical management of primary and recurrent varicose veins. In:
Handbook of venous disorders.
2nd edn. Gloviczki P Yao JST (eds)
Arnold London pp 289-302
5. BREU FX, GUGGENBICHLER ST, MARSHALL M (2004)
Konsensuskonferenz zur Schaumsklerotherapie
Phlebologie 33:97-105
6. BUSH RG, SHAMMA HN, HAMMOND KA (2005)
940-nm Laser for treatment of saphenous insufficiency:
Histological analysis and long-term follow-up.
Photomed Laser Surg 23:15-19
7. CHANDLER JG, PICHOT O, SESSA C, SCHULLER-PÉTROVIC S,
KABNICK LS, BERGAN JJ (2000)
Treatment of primary venous insufficiency by endovenous
saphenous vein obliteration.
Vasc Surg 34:201-214
8. CHANG CJ, CHUA JJ (2002)
Endovenous Laser photocoagulation (EVLV) for varicose veins.
Lasers in Surgery and Medicine 31:257-262

9. DISSELHOFF BCVM, DER KINDEREN DJ, MOLL FL (2005)
is there recanalization of the great saphenous vein 2 years after
endovenous laser treatment.
J Endovasc Ther 12:731-738
10. EKLOF B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P,
et al. 2005)
Revision of the CEAP-classification for chronic venous disorders: A
consensus statement
VASA 34:157-161
11. FISCHER H (1981)
Venenleiden – Eine repräsentative Untersuchung in der
Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie)
München: Urban und Schwarzenberg.
12. FRANCESCHI C (1988)
Théorie et pratique de la cure conservatrice et hemodynamique de
l'insuffisance veineuse en ambulatoire
Précy-sous-Thil Armoncon
13. FRANCESCHI C. (1992)
Ambulatory and hemodynamic treatment of venous insufficiency
(CHIVA cure)
J Mal Vasc 17:291-300
14. FRIEDL PG (1998)
Kryostripping der V. saphena magna und/parva – ein etabliertes
Verfahren. Klinische Langzeitergebnisse.
Vasomed 10: 24
15. GERARD JL, DESGRANGES P, BECQUEMIN JP, DESSE H,
MELLIÈRE D (2002)
Feasibility of ambulatory endovenous laser for the treatment of
greater saphenous varicose veins: One-month outcome in a series
of 20 outpatients
J Mal Vasc 27:222-225
16. GOLDMAN MP (2000)
Closure of greater saphenous vein with endoluminal
radiofrequency thermal heating of the vein wall in combination
with ambulatory phlebectomy: preliminary 6-month follow-up
Dermatol Surg 26:452-456
17. GOLDMAN MP, MAURICIO M, RAO J (2004)
Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein:
A 6- to 12- month follow-up study
Dermatol Surg 30:1380-1385

18. HACH W (1991)
Operative Prinzipien bei den Rezirkulationskreisen der primären Varikose
Chirurgische Praxis 43:99-101
19. HACH W, HACH-WUNDERLE V (1994)
Phlebographie der Bein- und Beckenvenen
Konstanz: Schnetztor 3-10
20. HACH W, HACH-WUNDERLE V (1994)
Die Rezirkulationskreise der primären Varikosis
Springer: Berlin, Heidelberg, New York, 26-54
21. HACH W (2000)
Die Entwicklung der großen Venenchirurgie in Europa
Chirurg 71:337-41
22. HACH W (2006)
Venenchirurgie
Schattauer: Stuttgart, New York
23. HAMMERSEM F, HESSE G (1990)
Strukturelle Veränderungen der varikösen Venenwand nach Kompressionsbehandlung.
Phlebol Proktol 19:193-199
24. HUANG Y, JIANG M, LI W, LU X, HUANG X, LU M (2005)
Endovenous laser treatment combined with a surgical strategy for treatment of venous insufficiency in lower extremity: A report of 208 cases
J Vasc Surg 42:494-501
25. Kabnick LS (2006)
Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation
J Vasc Surg 43:88-93
26. KAPPERT A (1979)
Lehrbuch und Atlas der Angiologie – Erkrankungen der Arterien, Venen, Kapillaren und Lymphgefäße
HUBER: Bern-Stuttgart-Wien
27. KIM HS, NWANKWO IJ, HONG K, MCELGUNN SJ (2006)
Lower energy endovenous laser ablation of the great saphenous vein with 980nm diode laser in continuous mode
Cardiovasc Intervent Radiol 29:64-69

28. KISTNER L (1995)
Straub Foundation. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limb: A consensus statement
Phlebology 10:42-5
29. KLUESS HG (1992)
Stellenwert der Duplexsonographie in der Verlaufsbeobachtung der Leitveneninsuffizienz im Bezug auf operative und konservative Therapie der Varikosis, Dissertation: LMU München
30. KUBIK S (1986)
Anatomie der Beinvenen In: WUPPERMANN T: Varizen, Ulcus cruris und Thrombosen
Springer: Berlin, Heidelberg, New York, Tokio].
31. LAHL W, HOFMANN B, JELONEK M, NAGEL T (2006)
Die endovenöse Lasertherapie der Varicosis – echte Innovation oder teure Spielerei?
Zentralbl Chir 131:45-50
32. LURIE F, CRETON D, EKLOF B, KABNICK LS, KISTNER RL, PICHOT O, SCHULLER-PETROVIC S, SESSA C (2003)
Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs Study)
J Vasc Surg 38:207-14
33. LURIE F, CRETON D, EKLOF B, KABNICK LS, KISTNER RL, PICHOT O, SESSA C, SCHULLER-PETROVIC S (2005)
Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up
Eur J Vasc Endovasc Surg 29:67-73
34. MADELUNG O (1884)
Über die Ausschälung circoider Varizen an der unteren Extremität
Verh Dtsch Ges Chir 13:114-7
35. MANFRINI S, GASBARRO V, DANIELSSON G, NORGREN L, CHANDLER JG, LENNOX AF, ZARKA ZA, NICOLAIDES AN (2000)
Endovenous management of saphenous vein reflux. Endovenous Reflux Management Study Group.
J Vasc Surg 32:330-42

36. MARSHALL, M (1985)
Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen (Münchener Venenstudien)
Berichtsbil. Dtsch.-Jap. Kongress für Angiologie 3, 22 - 24, 1985
37. MARSHALL M (1987)
Praktische Phlebologie
Springer: Berlin-Heidelberg-New York-Paris-Tokio 1987
38. MEISSNER O, SCHMEDT CG, HUNGER K, HETTERICH H, SROKA R, RIEBER J, BABARYKA G, STECKMEIER BM, REISER M, MÜLLER-LISSE U, SIEBERT U (2006)
Endoluminal optical coherence tomography: ultra-high resolution structural image of normal venous anatomy and tissue alteration after endovenous therapy in crural venous specimen
Eingereicht zur Publikation Eur J Radiol 2006
39. MERCHANT RF, PICHOT O (2005)
Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency
J Vasc Surg 42:502-9
40. MIN RJ, ZIMMET SE, ISAACS MN, FORRESTAL MD (2001)
Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein
J Vasc Interv Radiol 12:1167-1171
41. MIN RJ, KHILNANI N, ZIMMET SE (2003)
Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results
J Vasc Interv Radiol 14:991-6
42. MIN RJ, KHILNANI NM (2005)
Endovenous laser ablation of varicose veins
J Cardiovasc Surg 46:395-405
43. MORRISON N (2005)
Saphenous Ablation: What are the choices, Laser or RF Energy
Sem Vasc Surg 18:15-18
44. MOZES G, KALRA M, CARMO M, SWENSON L, GLOVICZKI P (2005)
Extension of saphenous thrombus into the femoral vein: a potential complication of new endovenous ablation techniques
J Vasc Surg 41:130-5

45. NABATOFF RA (1953)
A complete stripping of varicose veins under local anaesthesia
New York State J Med 53:1445-8
46. NAVARRO L, MIN RJ, BONE C (2001)
Endovenous laser: a new minimally invasive method of treatment
for varicose veins-preliminary observations using an 810 nm diode
laser
Dermatol Surg 27:117-22
47. NICOLINI P; CLOSURE GROUP (2005)
Treatment of primary varicose veins by endovenous obliteration
with the VNUS closure system: results of a prospective multicentre
study
Eur J Vasc Endovasc Surg 29:433-9
48. NOPPENY T, KLUSS HG, GERLACH H, BRAUNBECK W,
EHRESMANN U, FISCHER R, HERMANN HJ, LANGER C, NÜLLEN H,
SALZMANN G, SCHIMMELPFENNIG L (2004)
Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens
Gefässchirurgie 9:290-308
49. NOPPENY T, NÜLLEN H (2006)
Gegenwärtiger Stand der operativen und endovaskulären
Varizenchirurgie
Hautarzt 57:33-39
50. OESCH A (1993)
Pin Stripping: a novel method of atraumatic stripping
Phlebology 8:171-178
51. OH CK, JUNG DS, JANG HS, KWON KS (2003)
Endovenous laser surgery of the incompetent greater saphenous
vein with a 980-nm diode laser
Dermatol Surg 29:1135-40
52. PERKOWSKI P, RAVI R, GOWDA RC, OLSEN D, RAMAIAH V,
Rodriguez-Lopez JA, Diethrich EB (2004)
Endovenous laser ablation of the saphenous vein for treatment of
venous insufficiency and varicose veins: early results from a large
single-center experience
J Endovasc Ther 11:132-8
53. PICHOT O, KABNICK LS, CRETON D, MERCHANT RF,
SCHULLER-PÉTROVIC S, CHANDLER JG (2004)
Duplex ultrasound scan findings two years after great saphenous
vein radiofrequency endovenous obliteration
J Vasc Surg 39:189-95

54. PROEBSTLE TM, LEHR HA, KARGL A, ESPINOLA-KLEIN C, ROTHER W, BETHGE S, KNOP J (2002)
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 35:729-736
55. PROEBSTLE TM, GÜL D, LEHR HA, KARGL A, KNOP J (2003)
Infrequent early recanalisation of greater saphenous vein after endovenous laser treatment
J Vasc Surg 38:511-516
56. PROEBSTLE TM, GUL D, KARGL A, KNOP J (2003)
Endovenous laser treatment of the lesser saphenous vein with a 940nm diode laser: early results
Dermatol Surg 29:357-361
57. PROEBSTLE TM, KRUMMENAUER F, GUL D, KNOP J (2004)
Nonocclusion and early reopening of the great saphenous vein after endovenous laser treatment is fluence dependent
Dermatol Surg 30:174-8
58. PROEBSTLE TM, MOEHLER T, GÜL D, HERDEMANN S (2005)
Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1340nm Nd:Yag Laser causes fewer side effects than using a 940nm diode Laser
Dermatol Surg 31:1678-1683
59. PUGGIONI A, KALRA M, CARMO M, MOZES G, GLOVICZKI P (2005)
Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the greater saphenous vein: Analysis of early efficacy and complications
J Vasc Surg 42:488-493
60. RABE E, PANNIER-FISCHER F, BROMEN K, SCHULDT K, STANG A (2003)
Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie
Phlebol 32:1-28
61. RAUTIO T, OHINMAA A, PERALA J, OHTONEN P, HEIKKINEN T, WIIK H, KARJALAINEN P, HAUKIPURO K, JUVONEN T (2002)
Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: a randomized controlled trial with comparison of the costs
J Vasc Surg 35:958-65

62. SADICK NS, WASSER S (2004)
Combined endovascular laser with ambulatory phlebectomy for the treatment of superficial venous incompetence: a 2-year perspective
J Cosmet Laser Ther 6:44-49
63. SCHEDE M (1892)
Einige Bemerkungen über die Naht von Venenwunden, nebst Mitteilung eines Falles von geheilter Naht der V. cava inferior
Arch klin Chir 43:338-45
64. SOBOTTA, J (2006)
Anatomie des Menschen, Atlas in 2 Bänden
In : R. Putz, R. Pabst (Hrsg.)
Urban & Fischer bei Elsevier, 22. Auflage, 2006
ISBN: 343741951X
65. SROKA R, SCHMEDT CG, STECKMEIER S, MEISSNER OA, BEYER W, BABARYKA G, STECKMEIER B (2006)
Ex-vivo Investigations on endoluminal vein treatment by means of radiofrequency and laser irradiation
Medical Laser Application 2006 im Druck, Online
www.elsevier.de/mla
66. STAUBESAND J (1980)
De anatomischen Grundlagen der sog. Sprunggelenkspumpe
Siss Med 2:48
67. STRAUBESAND J (1984)
Zur systematischen, funktionellen und praktischen Anatomie der Venen des Beines
In: SCHNEIDER W, WALKER J (Hrsg.): Die chronische Veneninsuffizienz in Theorie und Praxis
Universitätsdruckerei und Verlag Dr. Wolf, München, 9–140, 1984
68. TIMM J (1744)
HIPPOCRATIS APHORISIMI. Bremen, Leipzig: Saurmann, 1
69. Timperman PE, Sichlau M, Ryu RK (2004)
Greater energy delivery improves treatment success of endovenous laser treatment of incompetent saphenous veins
J Vasc Interv Radiol 15:1061-3
70. TRENDELENBURG F (1890)
Über die Unterbindung der V. saphena magna bei Unterschenkelvarizen
Beitrag Klin Chir 7:195-210

71. WEISS RA (2002)
Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model
Dermatol Surg 28:56-61
72. WIDMER LK (1977)
Epidemiologische und sozialmedizinische Daten
In: Santler R, Kiraly K, Nonon D (Hrsg.)
Ergebnisse der Angiologie, Band 16,
Schattauer: Stuttgart-New York, 67-71
73. WIDMER LK, STÄHELIN HB, NISSEN C, DA SILVA A. (1981)
Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheiten bei Berufstätigen – BASELER Studie I – III, 1959 – 1978
Huber: Bern, Stuttgart, Wien, 57-136
74. ZIKORUS AW, MIRIZZI MS (2004)
Evaluation of setpoint temperature and pullback speed on vein adventitial temperature during endovenous radiofrequency energy delivery in an in-vitro model
Vasc Endovasc Surg 38:167-174

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Professor Dr. Bernd Steckmeier für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche wissenschaftliche Betreuung.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. Claus-Georg Schmedt, Chirurgische Klinik und Poliklinik – Innenstadt (Direktor: Prof. Dr. W. Mutschler) LMU München, für die Einführung in das strukturierte wissenschaftliche Arbeiten, die intensive Unterweisung und fachkundige Betreuung der Experimente. Aufgrund seiner fundierten klinischen und experimentellen Kenntnisse war mir Herr Dr. Claus-Georg Schmedt stets ein kompetenter und zuverlässiger Berater.

Darüber hinaus richte ich meinen besonderen Dank an Herrn Dr. Ronald Sroka, Laser-Forschungslabor im LIFE-Center (Direktor: Prof. Dr. A. Hofstetter), LMU München, für die Vermittlung der Grundlagen der Laserphysik und die Mitbetreuung der Experimente.

Herrn Dr. Oliver A. Meissner, Institut für klinische Radiologie (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser), LMU München danke ich vielmals für die kooperative Zusammenarbeit bei der Akquisition der OCT-Schnittbilder und der Hilfe bei der Auswertung der Daten. Der weiterführende diagnostische Stellenwert der endovenösen OCT-Schnittbilder wird anhand dieses ex-vivo Modells in der wissenschaftlichen Arbeit von Frau cand. med. Kathrin Hunger ausführlichst dargelegt.

Herrn Dr. Gregor Babaryka, Pathologisches Institut (Vorstand: Prof. Dr. T. Kirchner) LMU München spreche ich meinen großen Dank aus für die Anfertigung und Interpretation der histologischen Schnittbilder.

LEBENS LAUF

Angaben zur Person

Name: Stephanie Steckmeier
Wohnort: 83684 Tegernsee, Sonnleitenweg 2
Geburtsdatum: 3. April 1980
Geburtsort: Tegernsee
Staatsangehörigkeit: deutsch
Eltern: Prof. Dr. med. Bernd Manfred Steckmeier
Monika Maria Veith-Steckmeier, geb. Veith

Schulbildung

9/1986 – 7/1990 Grundschohle Tegernsee
9/1990 – 7/1999 Gymnasium Tegernsee
25. 06. 1999 Abitur

Praktikum

01. 10. 1999 –
30. 11. 1999 Pflegepraktikum Medizinische Klinik Innenstadt,
LMU München

Studium

4/2000 – 4/2006 Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
20. 04. 2006 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung