

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt  
Direktor: Prof. Dr. W. Mutschler

„Endoluminale Behandlung der Varikosis –  
Analyse der Rolle kollagener Fasern und experimentelle  
Evaluation der thermischen Gewebeveränderungen durch  
Laser- und Radiofrequenzenergie“

Disseration  
zum Erwerb des Doktorgrades in der Medizin  
an der medizinischen Fakultät der  
Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Christine Burgmeier  
aus Regensburg

2008

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. M. Steckmeier

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. S. M. Wildhirt

Prof. Dr. med. J. Scherberich

Mitbetreuung durch den  
Promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. C.-G. Schmedt

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.07.2008

# INHALTSVERZEICHNIS

1. EINFÜHRUNG .....	5
1.1. GRUNDLAGEN DER PRIMÄREN VARIKOSIS .....	6
1.2. STADIENEINTEILUNG DER VARIKOSIS.....	7
1.3. AUFBAU DER GESUNDEN UND VARIKÖSEN STAMMVENE.....	8
1.4. BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DER VARIKOSIS.....	9
1.4.1. OPERATIVE BEHANDLUNG .....	9
1.4.2. MINIMALINVASIVE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN.....	10
1.4.2.1. ENDOLUMINALE LASERBEHANDLUNG .....	10
1.4.2.2. ENDOLUMINALE RADIOFREQUENZBEHANDLUNG.....	11
1.4.2.3. SKLEROSIERUNGSBEHANDLUNG .....	12
1.5. ARBEITSHYPOTHESE .....	12
2. TEMPERATURVERSUCHE .....	14
2.1. THEORETISCHER HINTERGRUND.....	14
2.2. MATERIAL UND METHODEN .....	19
2.3. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE .....	21
2.4. DISKUSSION .....	27
3. ZUGVERSUCHE AN RINDERVENEN .....	30
3.1. THEORETISCHER HINTERGRUND.....	30
3.2. MATERIAL UND METHODEN .....	31
3.3. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE .....	33
3.4. DISKUSSION .....	38
4. LASER- UND RADIOFREQUENZANWENDUNG AM EX-VIVO- RINDERFUSSMODELL.....	40
4.1. THEORETISCHER HINTERGRUND.....	40
4.2. MATERIAL UND METHODEN .....	45
4.3. AUSWERTUNG.....	51
MAKROSKOPISCHER BEURTEILUNGSSCORE .....	52

4.4. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE .....	57
4.4.1. ERGEBNISSE AM 980 NM-DIODENLASER .....	57
4.4.1.1. 980 NM, BARE FIBER .....	57
4.4.1.2. 980NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM .....	65
4.4.1.3. 980 NM, CURALUX-LASERFASER.....	71
4.4.1.4. 980NM, BIOLITEC-LASERFASER.....	79
4.4.2. ERGEBNISSE AM 1470 NM-DIODENLASER .....	87
4.4.2.1. 1470 NM, BARE FIBER .....	87
4.4.2.2. 1470 NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM.....	94
4.3.3.4. ERGEBNISSE DER RADIOFREQUENZBEHANDLUNG .....	101
4.5. DISKUSSION .....	105
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	122
6. LITERATURVERZEICHNIS .....	128
7. DANKSAGUNG.....	136
8. VERÖFFENTLICHUNGEN UND VORTRÄGE.....	137
9. LEBENSLAUF .....	138

## **1. EINFÜHRUNG**

Die primäre Varikosis zählt in den Industrieländern zu einer der häufigsten Krankheiten überhaupt. Eine Studie von Widmer et al. konnte Krampfadern bei 55% der Männer und bei 61% der Frauen nachweisen (Quelle aus Hach, 2006). Die Varikosis der unteren Extremität war im Jahr 2004 die siebthäufigste Erkrankung im stationären Bereich (Hach, 2006). Bei spontanem Verlauf kann es zu einer hohen Komplikationsrate verschiedener Krankheiten kommen, während bei adäquater Therapie von einer günstigen Prognose auszugehen ist. Die primäre Varikosis ist eine Erkrankung des extrafaszialen Venensystems und der Vv. perforantes, sie kann sich jedoch bei entsprechender Ausprägung auch auf die tiefen Leitvenen der unteren Extremität bis hin zur Beckenregion ausbreiten. Um das Fortschreiten der Varikosis zu verhindern, ist eine frühzeitige Beseitigung der betroffenen Venensegmente von entscheidender Bedeutung. Es stehen heute mehrere konservative und operative Behandlungsmöglichkeiten der Stammveneninsuffizienz zur Verfügung. Bisher stellt die operative Saphenektomie den „Goldstandard“ dar, jedoch geht es dem aufgeklärten Patienten immer mehr um eine zugleich schonende und wirkungsvolle Behandlung seiner Erkrankung. Sozialmedizinisch ist die Behandlung der Varikosis und ihrer Komplikationen mit erheblichen finanziellen Belastungen verbunden. Neben direkten Therapiekosten durch ambulante und stationäre Versorgung entstehen horrende indirekte Kosten durch temporäre Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung (Hach, 2006). Die modernen Therapiemöglichkeiten der Varikosis erlauben eine rasche Rückkehr in die Alltagsaktivität, minimieren das Operationstrauma bei geringeren Anästhesieansprüchen und zeigen zudem hervorragende kosmetische Ergebnisse. Sie werden unter dem Begriff der minimalinvasiven Behandlungsmethoden der Varikosis zusammengefasst, die zum Verschluss der varikös veränderten Vene ohne totale Exhairese führen. Es stehen bisher die Radiofrequenztherapie, die endoluminale Laserbehandlung und die Schaumsklerosierung als minimal-invasive Behandlungsmethoden der Stammveneninsuffizienz zur Verfügung. Trotz zahlreicher veröffentlichter klinischer Studien liegen bisher jedoch nur sehr wenige experimentelle Forschungsarbeiten in diesem Bereich vor. Ebenso sind die zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen der endoluminalen Behandlungsmethoden nur unvollständig geklärt. Schmedt und Mitarbeiter führten im Jahre 2006 das Ex-vivo-Rinderfußmodell ein, das zur standardisierten Evaluation minimal-invasiver Therapien der Varikosis geeignet ist. Neben der Grundlagenforschung erlaubt das Modell insbesondere die Wirkungen der Laser- und Radiofrequenzbehandlung an der Rindervene darzustellen und somit beide Methoden für den Patienten weiter zu optimieren.

## **1.1. GRUNDLAGEN DER PRIMÄREN VARIKOSIS**

Die primäre Varikosis ist eine degenerative Erkrankung der extrafaszialen, oberflächlichen Venen, die zu einer Erweiterung und Schängelung der betroffenen Gefäßabschnitte führt. Dabei spielen Veränderungen an den tiefen Leitvenen für die Entstehung keine Rolle, sie können jedoch für Komplikationen beim späteren Krankheitsverlauf sorgen. Die Ursache der primären Stammveneninsuffizienz ist multifaktoriell und insbesondere auf die familiäre Disposition zurückzuführen. Zusätzliche Faktoren wie Lebensalter, Übergewicht, Schwangerschaften und starke berufliche Belastung durch langes Stehen oder Sitzen beschleunigen die Entstehung und den Schweregrad der Varikosis (Hach, 2006). Die sekundäre Varikosis bildet sich dagegen nach einer erworbenen Abflussbehinderung im tiefen Venensystem, meist einer Phlebothrombose, aus und macht nur ca. 5 % der Fälle aus (Herold, 2004). Sowohl die primäre als auch die sekundäre Varikosis führt bei den Betroffenen zur einem Müdigkeits-, Spannungs- und Schweregefühl in den Beinen. Zudem können nächtliche Wadenkrämpfe und Knöchelödeme auftreten. Im Laufe der Zeit kann es zu indirekten Symptomen an der Haut und dem Subkutangewebe des distalen Unterschenkels kommen, die unter den Begriffen chronisch venöse Insuffizienz oder chronisch venöses Stauungssyndrom zusammengefasst werden (Hach, 2006). Klinisch zeigen sich Ödeme, Pigmentierungen, Gewebsindurationen, Stauungsdermatosen und möglicherweise Ulcera cruris. Die entzündliche Reaktion der Haut und des Unterhautgewebes kann schließlich auch auf den Kapselapparat der oberen und unteren Sprunggelenke übergreifen und dort zu einem sogenannten arthrogenen Stauungssyndrom führen. Die Folge ist zunächst eine Schonhaltung und später eine Versteifung des Gelenkes in Spitzfußhaltung. Sowohl die chronisch venöse Insuffizienz als auch das arthrogene Stauungssyndrom sind auf eine Dekompensation des Rezirkulationskreislaufes zurückzuführen. Unter einem Rezirkulationskreislauf versteht man einen pathologischen venösen Kreislauf im Bereich der unteren Extremitäten (Herold, 2004). Der Rezirkulationskreis der Stammvarikose der V. saphena magna beginnt mit dem Rückfluss des Blutes der Leitvene in die Stammvene an der Mündungsstelle im Bereich der Leiste. Das Blut fließt zentrifugal bis zum distalen Insuffizienzpunkt und gelangt dann über suffiziente Vv. perforantes wieder ins tiefe Venensystem. Diese werden mit der Zeit durch das rezirkulierende Blutvolumen überlastet und erweitern sich, bis die Venenklappen nicht mehr suffizient schließen. Es entsteht eine sekundäre Leitveneninsuffizienz, die eine Dekompensation des Rezirkulationskreislaufes mit den entsprechenden klinischen Konsequenzen der chronisch venösen Insuffizienz nach sich zieht.

## **1.2. STADIENEINTEILUNG DER VARIKOSIS**

Die anfangs ästhetischen Probleme dieser Erkrankung können im Verlauf also zu schwersten lokalen und systemischen Komplikationen führen. Deshalb ist eine sorgfältige Diagnostik und konsequente Therapie der Stammveneninsuffizienz notwendig. Welche Behandlungsmöglichkeiten für den Patienten zur Verfügung stehen, ist vom Stadium der Erkrankung abhängig. Die CEAP-Einteilung berücksichtigt sowohl die klinischen (C), ätiologischen (E), anatomischen (A) und pathophysiologischen (P) Merkmale der Venenkrankheit (Abbildung 1). Die Beschreibung einer Stammvarikose der Vena saphena magna entspricht der Formel C2, Ep, As2, PR. Internationale wissenschaftliche Veröffentlichungen setzen die Erfassung der CEAP-Einteilung voraus. Zur Einteilung des Schweregrades der Stammvarikosis ist die Einteilung nach Hach, die die Lokalisation des distalen Insuffizienzpunktes als Grundlage heranzieht, geeignet. Im Stadium I der Stammvarikose befindet sich der distale und der proximale Insuffizienzpunkt in der Leistenregion. Im Stadium II liegt der distale Insuffizienzpunkt im Bereich des Oberschenkels. Das Stadium III zeichnet sich durch die variköse Degeneration der V. saphena magna von der Leiste bis zu einer Venenklappe handbreit unterhalb des Kniegelenks aus. Im relativ seltenen Stadium IV liegt der distale Insuffizienzpunkt am Knöchel oder Fuß. Es kommt in diesem Stadium zu einer Dekompensation des Rezirkulationskreislaufes mit der Ausbildung der typischen Zeichen einer Mikrozirkulationsstörung. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Stadien liegen bei 33:33:33:1 Prozent (Hach, 2006).

- Klinische Zeichen (C):**
- 0:** keine sicht- und tastbaren Zeichen venöser Erkrankung
  - 1:** Teleangiektasien oder retikuläre Venen
  - 2:** Varikose
  - 3:** Ödeme
  - 4:** Hautveränderungen, die der chronisch-venösen Insuffizienz zuzuordnen sind (Pigmentierung, Stauungsekzem, Lipodermatosklerose, Atrophie blanche)
  - 5:** Hautveränderungen wie bei 4 mit abgeheilter Ulzeration
  - 6:** Hautveränderungen wie bei 4 mit aktiver Ulzeration
- a:** asymptomatisch  
**s:** symptomatisch

<b>Ätiologie (E):</b>	<b>c:</b> kongenital
	<b>p:</b> primär (Ursache unbekannt)
	<b>s:</b> sekundär (postthrombotisch, posttraumatisch, andere Ursache)
<b>Anatomie (A):</b>	<b>s:</b> oberflächliche Venen
	<b>d:</b> tiefe Venen
	<b>p:</b> Perforansvenen
<b>Pathophysiologie (P):</b>	<b>r:</b> Reflux
	<b>o:</b> Obstruktion

**Abb. 1:** CEAP-Einteilung

### **1.3. AUFBAU DER GESUNDEN UND VARIKÖSEN STAMMVENE**

Die Venenwand besteht wie die Arterie aus den drei Schichten Intima, Media und Adventitia. Die Intima wird gebildet aus einer einschichtigen Epithelschicht, die auf einer Basalmembran ruht. In der Media befinden sich insbesondere schraubenförmig verlaufende glatte Muskelzellen, die in ein Netzwerk aus kollagenen und elastischen Fasern eingebettet sind. Die Mediaschicht ist in der Extremitätenvenenwand stärker ausgebildet, da die Becken- und Beinvenen durch einen erhöhten hydrostatischen Druck belastet sind. Das Bindegewebe der Media geht ohne scharfe Grenze in die Adventitia über. Diese Schicht ist sehr kollagenfaserreich und enthält nur vereinzelt glatte Muskelzellen, die in Längsrichtung verlaufen. Die Adventitia dient als Halteapparat gegenüber den umliegenden Gewebestrukturen und besteht überwiegend aus kollagenen Fasern des Typ I und III.

Mit der Untersuchung der einzelnen Bindegewebsfasern gesunder und varikös veränderter Venen befassten sich in den letzten Jahren mehrere Forschungsgruppen (Sansilvestri-Morel et al., 2001, 2005; Travers et al., 1996; Renno et al., 2005; Maurel et al., 1990). Travers et al. konnten einen erhöhten Kollagenfaseranteil in der Intima und Media insuffizienter Stammvenen nachweisen (Travers et al., 1996). Die genauere Betrachtung des Gesamtkollagengehaltes nahmen im Jahre 2001 Sansilvestri-Morel und Mitarbeiter vor. Sie stellten fest, dass in der varikös veränderten Venenwand ein Ungleichgewicht an Kollagenfasern vom Typ I und III vorherrscht (Sansilvestri-Morel et al., 2001). Im Vergleich zur gesunden Stammvene liegt ein erhöhter Anteil an kollagenen Fasern vom Typ I bei gleichzeitig vermindertem Anteil an Kollagen-Typ-III-Fasern vor. Renno et al. weisen anhand von elektronenmikroskopischen Untersuchungen das Vorhandensein von atypischen Kollagenfasern innerhalb der insuffi-

zienten Stammvene nach und beschreiben eine unregelmäßige Anordnung der in der Venenwand enthaltenen kollagenen Fasern (Renno et al., 2006).

Sowohl das veränderte Verhältnis kollagener Fasern vom Typ I und III als auch die unregelmäßig angeordneten, atypischen Bindegewebsfasern führen zu einer verminderten Kontraktilität und Venenwandschwäche, die bei der Entstehung der primären Stammveneninsuffizienz eine entscheidende Rolle zu spielen scheint.

## **1.4. BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN DER VARIKOSIS**

Es stehen heute vielfältige Behandlungsmöglichkeiten der Varikosis zur Verfügung. Neben konservativen Behandlungsmöglichkeiten, wie dem Einsatz von Kompressionsstrümpfen, der Lymphdrainage und Pharmakotherapie, stehen auch zahlreiche operative Therapieoptionen zur Verfügung. Die klassische partielle Saphenaresektion nach Hach, die Chiva-Methode, die extraluminale Valvuloplastie und die minimalinvasive endoluminale Varikosisbehandlung mithilfe von Laserstrahlung, Radiofrequenzenergie oder toxischen Medikamenten stellen heute verbreitete operative Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung dar.

### **1.4.1. OPERATIVE BEHANDLUNG**

In den Stadien I bis III gilt heute die partielle Saphenaresektion nach Hach als Methode der Wahl (Hach, 2006). Sie gliedert sich in den Stadien II und III in zwei Teile, die Krossektomie und das Stripping-Manöver. Im Stadium I ist aufgrund des sehr nahe am Leistenbereich liegende distale Insuffizienzpunktes die erweiterte Krossektomie ausreichend. Das Ziel der operativen Therapie liegt in der Verbesserung und Normalisierung der venösen Hämodynamik durch Ausschaltung der insuffizienten Venenabschnitte unter Erhaltung der gesunden Gefäßabschnitte. Obwohl die Operation bis heute die erfolgversprechendste Behandlungsmöglichkeit ist, sprechen zahlreiche mögliche Komplikationen, wie beispielsweise Blutungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen, Nervenläsionen und eine verlängerte Rekonvaleszenz für viele Patienten gegen diese Therapieoption. Deshalb wurde in den letzten Jahren die Entwicklung moderner Behandlungsmethoden, die sowohl das Operationstrauma minimieren als auch eine raschere Rückkehr in den Alltag erlauben, weiter vorangetrieben. Sowohl die Radiofrequenzablation als auch die endovaskuläre Laserkoagulation stellen zwei vielversprechende Therapiemethoden dar, die dem Patienten bereits seit einigen Jahren zur Verfügung stehen. Beiden Verfahren gemeinsam ist der von intravasal durch Hitze induzierte Verschluss der behandelten Stammvene ohne eine totale Exhairese vorzunehmen.

## 1.4.2. MINIMALINVASIVE BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

### 1.4.2.1. ENDOLUMINALE LASERBEHANDLUNG

Im Jahre 1999 berichtete der spanische Phlebologe Dr. Carlos Boné erstmals über die endoluminale Varikosisbehandlung mit einem Diodenlaser und einer bare fiber als Lichtwellenleiter (Boné et al., 1999). Nach Punktion der zu behandelnden Stammvene unterhalb des distalen Insuffizienzpunktes wird die Laserfaser etwa zwei Zentimeter unterhalb des saphenofemorale Übergangs platziert und anschließend Laserlicht einer definierten Wellenlänge intraluminal appliziert (Noppeney et al., 2006). Zur Schmerzfreiheit und zugleich zum Schutz der umliegenden Gewebestrukturen vor übermäßiger Hitzeeinwirkung wird heute die endoluminale Laserbehandlung in Tumescenzanästhesie durchgeführt. Die aus physiologischer Kochsalzlösung, Prilocain, Epinephrin und Bicarbonat bestehende Lösung wird unter sonographischer Kontrolle vor dem Eingriff perivasaal eingespritzt (Proebstle et al., 2003). Zur anschließend durchgeführten Laserbehandlung der Stammvene bestehen bis heute keine einheitlichen Empfehlungen. In den bisher veröffentlichten klinischen Studien wurden überwiegend die Wellenlängen 810nm, 940nm, 980nm, 1064nm und auch 1320nm verwendet. Die Lichtenergie wurde dabei sowohl getaktet als auch kontinuierlich intravasal appliziert und auch die Laserleistung variierte von 5W bis zu 30W. Trotz unterschiedlichster Behandlungsprotokolle zeigen sich in den bisher veröffentlichten klinischen Studien Erfolgsraten von 80 bis 100 Prozent (Navarro et al., 2001; Min et al., 2001; Proebstle et al., 2002; Chang et al., 2002, Kluner et al., 2005). Diese minimal-invasive Behandlungsmethode ermöglicht dem Patienten also neben einer raschen Rückkehr in die Alltagsaktivität eine zugleich effektive und nebenwirkungsarme Behandlung der Stammveneninsuffizienz (Sadick, 2007; Min et al., 2001). Zu den häufigsten postinterventionellen Beschwerden zählen neben Schmerzen und Indurationen im Behandlungsbereich insbesondere Ecchymosen, Hämatome und Thrombophlebitiden (Merchant et al., 2002; Oh et al., 2003; Kluner et al., 2005, Proebstle et al., 2003). Jedoch ist trotz klinisch wiederholt beschriebener Effektivität dieser Behandlungsmethode der zugrundeliegende Wirkungsmechanismus nicht vollständig geklärt und auch Laserapplikationsempfehlungen, die zum sicheren und nebenwirkungsarmen Verschluß der insuffizienten Stammvene führen, fehlen bis heute. Weder die Laserwellenlänge, noch die Leistung, noch der zu verwendende Lichtwellenleiter, die einen sicheren Behandlungserfolg garantieren, konnten bisher festgelegt werden.

#### 1.4.2.2. ENDOLUMINALE RADIOFREQUENZBEHANDLUNG

Die endoluminale Radiofrequenzbehandlung stellt eine weitere Möglichkeit der minimal-invasiven Varikosisbehandlung dar. Sie erfolgt über das im Jahre 1999 eingeführte Verfahren VNUS-Closure der Firma VNUS Medical Technologies Inc., San José, USA. Dabei wird ein Radiofrequenzgenerator in Verbindung mit dem VNUS-Closure-Katheter verwendet. Dieser Katheter stellt eine speziell designte endovenöse Elektrode dar, die eine durch Stromfluß induzierte kontrollierte Erwärmung der umliegenden Venenwand ermöglicht. Nach Punktion der distalen V. saphena magna, wird der Closure-Katheter unter Ultraschallkontrolle unterhalb der Krosse platziert und die Elektroden in Kontakt mit der umliegenden Venenwand gebracht. Nach Infiltration der Tumescenzanästhesie zum Schutz des umliegenden Gewebes, wird die Radiofrequenzsonde mit einer Geschwindigkeit von 3 cm/min zurückgezogen (Merchant et al., 2005). Zur thermischen Schädigung der behandelten Venenwand kommt es durch einen Stromfluß zwischen den bipolaren Elektroden des Radiofrequenzkatheters. Der angelegte Wechselstrom führt zur Oszillation der Ionen im elektrischen Feld und somit zur Erhitzung des Gewebes durch Friktion. Die höchste Energiedichte und damit die maximale Erwärmung tritt in unmittelbarer Umgebung der Elektroden auf. Mit zunehmender Distanz reicht die Energie nicht mehr aus, um eine thermische Gewebeschädigung hervorzurufen. Die endoluminale Radiofrequenzbehandlung der Varikosis mithilfe des VNUS-Closure-Systems führt zu einer kontrollierten Erwärmung auf 85°C. Eine Überhitzung des Gewebes wird zum einen über die Impedanzmessung als auch über eine im Katheter integrierte Temperatursonde festgestellt. Kommt es zur unkontrollierten Temperaturentwicklung, so wird ein akustisches Signal abgegeben und zudem die Energieabgabe durch den Radiofrequenzgenerator eingestellt. Auf diese Weise wird eine kontrollierte Erwärmung der Venenwand auf 85°C erreicht, die zur Denaturierung von Kollagenfasern und Blutbestandteilen führt. Zikorus geht davon aus, daß es nach Aktivierung von Fibroblasten zum bindegewebigen Verschuß der behandelten Vene kommt (Zikorus et al., 2004).

In den letzten Jahren konnten einige klinische Studien die Wirksamkeit der endoluminalen Radiofrequenzbehandlung nachweisen (Merchant et al., 2005; Higorani et al., 2004). Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen nach der Behandlung gehören Schmerzen, Schwellungen, Verhärtungen und Pigmentierungen im Bereich des behandelten Gefäßes. Die bisher beschriebenen Komplikationen beinhalten postoperative Phlebitiden, Parästhesien, Hautverbrennungen und tiefe Beinvenenthrombosen, die auch in Verbindung mit Lungenembolien beobachtet wurden (Merchant et al., 2005).

### 1.4.2.3. SKLEROSIERUNGSBEHANDLUNG

Die Sklerosierung der insuffizienten Stammvene beruht im Gegensatz zu den beiden bereits genannten Methoden auf einer chemisch-induzierten Reaktion an der behandelten Venenwand. Die Einspritzung eines lokal toxisch wirkenden Medikamentes führt über eine irreversible Schädigung des Endothels zur Thrombusformation und schließlich zum bindegewebigen Verschluss des Venenabschnittes, der erst einige Monate nach der Behandlung nachweisbar ist (Hach, 2006; Proebstle et al., 2007 A). Neben Ecchymosen, Hyperpigmentierungen und Thrombophlebitiden wurde zudem über anaphylaktische Reaktionen und die versehentliche intraarterielle Injektion des Sklerosierungsmittel berichtet (Hach, 2006). Aufgrund unterschiedlicher Ergebnisse bei der Behandlung der Stammveneninsuffizienz und beschriebener schwerwiegender Komplikationen, stellt die Sklerosierungstherapie bis heute nicht die bevorzugte Methode dar (Proebstle et al., 2007 A). Sie wird jedoch erfolgreich in der Behandlung der retikulären Varikosis und bei Teleangiektasien eingesetzt (Subramonia et al., 2007).

### 1.5. ARBEITSHYPOTHESE

Die endoluminale Laser- und Radiofrequenzbehandlung führen im Gegensatz zum chemisch induzierten Sklerosierungsbehandlung der Varikosis über eine thermische Schädigung der Venenwand zum Gefäßverschluß und somit zur Ausschaltung des insuffizienten Venenanteils aus dem Kreislauf des rezirkulierenden Blutvolumens. Während jedoch die Radiofrequenztherapie zur kontrollierten Erwärmung der Venenwand auf 85°C führt, ist die Temperaturentwicklung im Rahmen der Laserbehandlung bis heute nicht geklärt. Weiss und Mitarbeiter berichteten in einer 2002 veröffentlichten Studie von Spitzentemperaturen bis über 1000°C an der verwendeten Laserfaser Spitze (Weiss et al., 2002 A). Schmedt et al. untersuchten in einer 2006 vorgestellten Studie die unterschiedlichen makroskopischen Wirkungen der endoluminalen Radiofrequenz- und Laserbehandlung (Schmedt et al., 2006). Er konnte nachweisen, dass die Radiofrequenzbehandlung zu einer homogenen und zirkulären Schädigung der Venenwand führt, wohingegen es bei der Laserbehandlung mit der *bare fiber* regelmäßig zu Perforationen, Carbonisierungseffekten und Perivasalschädigungen kommt (Schmedt et al., 2006). Die Radiofrequenzbehandlung führt über den zwischen den bipolaren Elektroden des Katheters angelegten Wechselstrom zur Oszillation der Ionen im elektrischen Feld und somit zur Wärmeentwicklung innerhalb des Gewebes. Die Wirkung der Laserstrahlung beruht dagegen auf der Absorption von Photonen und der damit verbundenen Umwandlung von Lichtenergie in Wärme. Beide Energieformen führen zur Temperaturentwicklung an der be-

handelten Venenwand, während jedoch die Temperaturentwicklung im Rahmen der Laserbehandlung nicht bekannt ist, führt die Radiofrequenztherapie zu einer kontrollierten Erwärmung auf 85°C.

Am Gewebe zeigen sich nach der Wärmeeinwirkung in Abhängigkeit der verwendeten Temperatur unterschiedliche Veränderungen: bei einer Temperatur von 40°C bis 65°C stehen die induzierten Effekte auf die Zellstabilität und die Proteinbiosynthese im Vordergrund. Ab 65°C kommt es zur Koagulation, die als weißliche Verfärbung des Gewebes optisch deutlich zu erkennen ist. Steigt die Temperatur über 100°C an, so beginnt das Gewebewasser zu sieden und man beobachtet nach Austrocknung des Gewebes die Zerstörung der Zellen. Ab 150°C erfolgt die Carbonisation, die als Schwarzfärbung in Erscheinung tritt. Der Absorptionskoeffizient nimmt zu und in der Folge steigt die Temperatur sehr rasch an. Wird im Gewebe eine Temperatur von über 300°C erreicht, so tritt eine Vaporisation und Ablation auf.

Während die Radiofrequenzbehandlung durch Gewährleistung einer Temperatureinwirkung von 85°C zur alleinigen Koagulation der Venenwand führt, beobachtet man nach endoluminaler Lasertherapie infolge unterschiedlicher Erwärmungsgrade sowohl Koagulations-, Carbonisations- und Vaporisationseffekte. Die laserinduzierten Wirkungen am biologischen Gewebe sind von den Parametern der applizierten Laserstrahlung abhängig. Durch Variation der Einwirkdauer, Energie- und Leistungsdichte kann es zu den unterschiedlichen Effekten Koagulation, Ablation, Vaporisation und Disruption des Gewebes kommen. Um die Wechselwirkungen der Laserstrahlung mit Venenmaterial und somit die Effekte der endoluminalen Laserbehandlung zu klären, untersuchten wir in der vorliegenden Arbeit die thermischen Effekte unterschiedlicher Laserbehandlungsparameter. Da zudem der Wirkungsmechanismus der endoluminalen Laserbehandlung bis heute nicht vollständig geklärt ist, führten wir Experimente am erhitzten Wasserbad durch, die die der Behandlungsmethode zugrunde liegenden Zusammenhänge zwischen dem einwirkenden Temperaturlevel und der Einwirkdauer klären sollten.

## **2. TEMPERATURVERSUCHE**

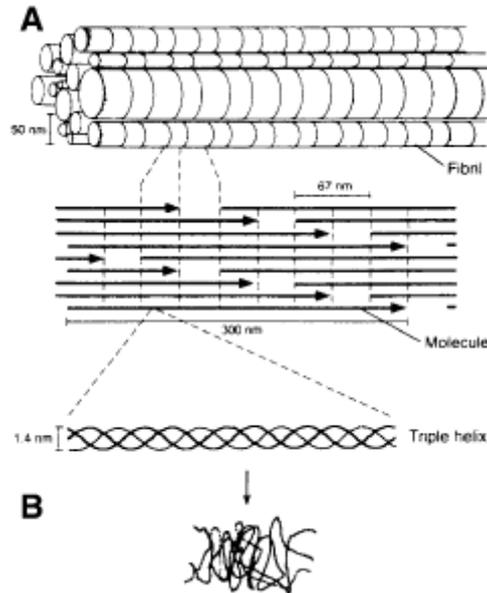
### **2.1. THEORETISCHER HINTERGRUND**

Thermische Behandlungsmethoden finden neben der endoluminalen Therapie der Varikosis in weiteren medizinischen Bereichen wie beispielsweise bei der Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, bei Gelenkinstabilitäten, bei der Korneabehandlung und in der Therapie bösartiger Tumoren Anwendung. Die zugrundeliegende Thermo- und Biomechanik der Hitze-therapie ist jedoch trotz klinischer Anwendung bis heute nur unvollständig geklärt. Dabei sind Fragen des Temperaturlevels und der Einwirkdauer essentielle, klinisch variierbare Parameter, die den Therapieerfolg entscheidend beeinflussen. Eine wichtige Zielstruktur der thermischen Gewebebehandlung stellt das Kollagen dar, das das häufigste Protein im menschlichen Organismus darstellt. Die Kollagenfaser ist aus drei Polypeptidketten aufgebaut, die jeweils eine linksgängige Helix bilden. Drei dieser Ketten legen sich zu einer rechtsgängigen Kollagen-tripelhelix zusammen. Stabilisiert wird diese Struktur durch verschiedene inter- und intra-molekulare Verbindungen, insbesondere Wasserstoffbrücken-, Disulfid- und kovalente Bindungen (Wall et al., 1999). So entsteht die sehr geordnete, kristalline Struktur der Kollagen-tripelhelix.

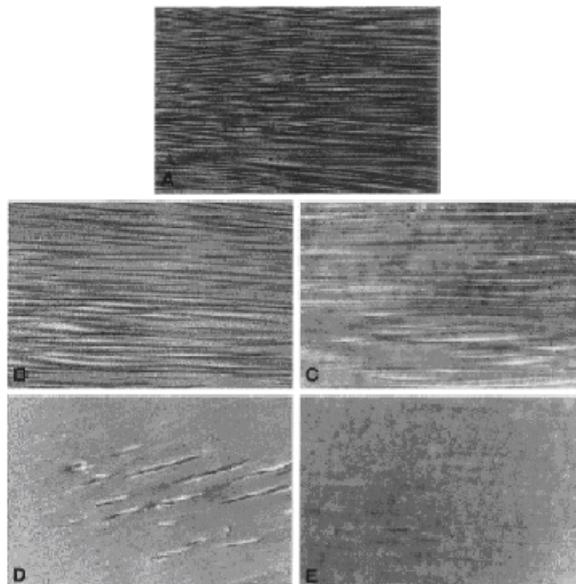
Nach Hitzeeinwirkung lösen sich verschiedene chemische Bindungen auf und die Faser entspiralisiert sich. Die Regelmäßigkeit innerhalb des Kollagengerüsts geht verloren und es kommt zur Ausbildung ungeordneter Verbindungen innerhalb der Polypeptidketten. Ein verkürztes, verdicktes und zufällig gefaltetes Protein entsteht, denaturiertes Kollagen. Dabei sind es in erster Linie die Wasserstoffbrückenbindungen, die zerstört werden müssen, um diese Konformationsänderung des Kollagens herbeizuführen (Wall et al., 1999). Die Abbildung 2 zeigt schematisch den Aufbau der Kollagenfaser in intaktem und denaturierten Zustand. Makroskopisch tritt die Denaturierung der im Gewebe enthaltenen Kollagenfasern als Schrumpfung und Verdickung in Erscheinung.

Wall et al. konnten in einer 1999 veröffentlichten Studie den Zusammenhang zwischen der Schrumpfung und dem Verlust intakter Kollagenfasern im Gewebe nachweisen (Wall et al., 1999). Er führte dazu Experimente an Rindersehnen durch, die er in einem Wasserbad unterschiedlicher Temperaturen erhitzte. Anschließend bestimmte er den Schrumpfungsgrad und führte an den geschrumpften Sehnenproben elektronenmikroskopische Untersuchungen durch. Wall konnte neben der Zeit- und Temperaturabhängigkeit der Gewebeschrumpfung auch hitzeinduzierte Veränderungen der Kollagenfaserstruktur nachweisen. In den elektronenmikroskopischen Aufnahmen zeigte sich ein mit zunehmender Gewebeschrumpfung einher-

gehender Verlust der regelmäßig angeordneten, intakten Kollagenfasern bei gleichzeitig ansteigendem Anteil der zufällig gefalteten, denaturierten kollagenen Fasern. Die Abbildung 3 stellt die elektronenmikroskopischen Aufnahmen der unterschiedlich geschrumpften Rindersehnenproben dar.



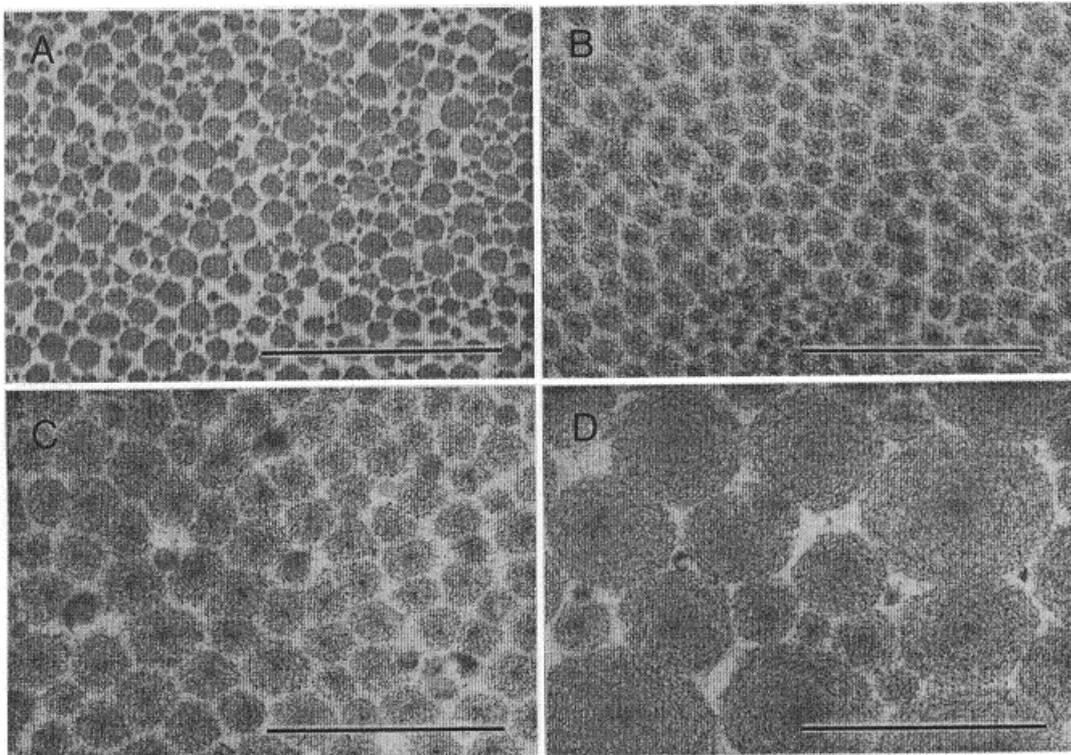
**Abb. 2:** (A): Kollagenfaser vom Typ I mit regelmäßiger Anordnung der drei Polypeptidketten zu einer Kollagentripelhelix  
 (B): Zufällig gefaltetes, denaturierte Kollagenfaser nach Temperatureinwirkung  
 Quelle: Hayashi et al., 1996



**Abb. 3:** Elektronenmikroskopische Aufnahmen unterschiedlich thermisch geschrumpfter boviner Sehnen (A: 9% Schrupfung, B: 14% Schrupfung, C: 25% Schrupfung, D: 35% Schrupfung, E: 49% Schrupfung).  
 Quelle: Wall et al., 1999

Auch Hayashi et al. konnten nach der hydrothermischen Behandlung von Gelenkkapseln elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen der Kollagenfaserstruktur nachweisen (Hayashi et al., 1997 B). Die Temperatureinwirkung hatte eine Schwellung der kollagenen Fasern und zudem einen Verlust der typischen Querstreifung zur Folge.

Desweiteren untersuchten Hayashi und Mitarbeiter die durch Laserenergie hervorgerufenen Veränderungen an kollagenfaserreichen Gelenkkapseln (Hayashi et al., 1996). Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen der mit einem Holmium-YAG-Laser behandelten Gewebeprobe zeigten neben einer Zunahme der Kollagenfaserdurchmessers zudem den Verlust der typischen Querstreifung und der ausgeprägten Kanten der Kollagen-Typ-I-Fasern. Hayashi konnte nachweisen, daß diese erheblichen Veränderungen der Kollagenfaserstruktur in Zusammenhang mit der applizierten Laserenergie stehen. Die Erhöhung der Laserleistung von 5W auf 10W und 15W ging mit einer Zunahme der Kollagenfaserdurchmessers und gleichzeitig mit einem Verlust der typischen Querstreifung des Gewebes einher (Hayashi et al., 1996). Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die elektronenmikroskopischen Aufnahmen der laserbehandelten Gelenkkapselproben.

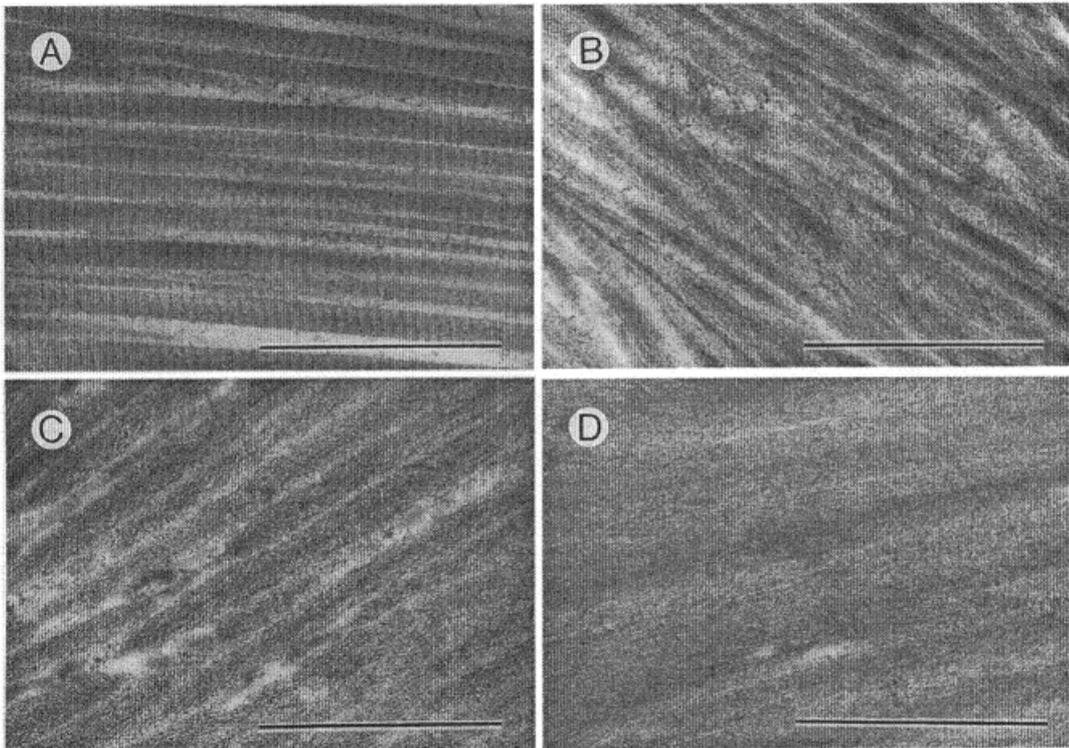


**Abb. 4:** Elektronenmikroskopische Aufnahmen laserbehandelter Gelenkkapseln:

A: unbehandelte Kontrollprobe B: Laserbehandlung mit 5W C: Laserbehandlung mit 10W

D: Laserbehandlung mit 15W

Quelle: Hayashi et al., 1996



**Abb. 5:** Elektronenmikroskopische Aufnahmen laserbehandelter Gelenkkapseln:  
 A: unbehandelte Kontrollprobe B: Laserbehandlung mit 5W C: Laserbehandlung  
 D: Laserbehandlung mit 15W  
 Quelle: Hayashi et al., 1996

Vergleichbare ultrastrukturelle Kollagenfaserveränderungen konnten Lopez und Mitarbeiter auch an mit Radiofrequenzenergie behandelten Gelenkkapseln nachweisen (Lopez et al., 1998). In den drei von Lopez untersuchten Behandlungsgruppen: RF 45°C, RF 65°C und RF 85°C zeigte sich ebenso eine Zunahme des Kollagenfaserdurchmessers und ein Verlust sowohl der typischen Querstreifung als auch der ausgeprägten Kanten (Lopez et al., 1998). Entsprechend den Ergebnissen laserbehandelter Gelenkkapselproben führte die Steigerung der Behandlungstemperatur zu einer Zunahme der elektronenmikroskopisch sichtbaren strukturellen Kollagenfaserveränderungen (Lopez et al., 1998).

Die Ergebnisse dieser von Hayashi, Lopez und Wall durchgeführten Studien zeigen, daß sowohl die Einwirkung von Laser-, Radiofrequenz- und hydrothermischer Energie signifikante, elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen der Kollagenfaserstruktur hervorrufen. Jede dieser Energieformen vermag es, die gestreckten, sehr regelmäßig angeordneten, kristallinen Kollagenfasern in einen zufällig gefalteten, kontrahierten und verdickten Konformationszustand zu überführen. Diese durch unterschiedliche Energieformen hervorgerufenen Kollagenfaserschädigungen sind allerdings nicht nur auf ultrastruktureller Ebene nachweisbar, son-

dern auch makroskopisch zeigen sich deutlich sichtbare Veränderungen am behandelten Gewebe. Osmond et al. veröffentlichten im Jahre 2000 In-vitro-Experimente an Gelenkkapseln (Osmond et al., 2000). Die Gewebeproben wurden entweder mit einem Holmium-YAG-Laser der Leistungen 5W, 10W und 15W oder mittels Radiofrequenzenergie der Temperaturen 55°C, 65°C und 75°C behandelt. Es zeigte sich, daß sowohl die Applikation von Laser als auch Radiofrequenzenergie eine deutliche Schrumpfung, Verdickung und Verfärbung der behandelten Gelenkkapseln zur Folge hatte. Die Berechnung des Schrumpfungsgrades konnte mit zunehmender Laserleistung und auch Radiofrequenztemperatur ansteigende Werte nachweisen (Osmond et al., 2000). Diesen Zusammenhang zwischen der Schrumpfrate und der einwirkenden Temperatur durch Radiofrequenzbehandlung fand sich auch in der von Obrzut und Mitarbeitern durchgeführten Studie (Obrzut et al., 1998).

Allerdings führt die Erhöhung der Behandlungstemperatur nicht nur bei Verwendung von Radiofrequenzenergie zu gesteigerten Schrumpfungswerten der Gelenkkapseln, sondern auch die Einwirkung von hydrothermischer Energie ruft eine deutliche Verkürzung des behandelten Gewebes hervor. Neben Wall und Mitarbeitern beschrieben im Jahre 1997 Hayashi, Naaseef und auch Chen die makroskopisch sichtbare Schrumpfung kollagenfaserreicher Gewebe nach Erwärmung in einem Wasserbad (Chen et al., 1997; Hayashi et al., 1997 B; Naaseef et al., 1997). Diese Arbeitsgruppen konnten nachweisen, daß die Gewebeschrumpfung ein von der Zeit und auch Temperatur abhängigen Prozess ist. Die beobachteten Schrumpfungseffekte führen die Forschungsgruppen auf die thermische Denaturierung der im Gewebe enthaltenen Kollagenfasern zurück. Auch die bereits beschriebenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen weisen auf eine temperaturinduzierte Entspiralisierung der Kollagentripelhelix durch die Einwirkung von Laser-, Radiofrequenz oder hydrothermischer Energie hin (Hayashi et al., 1997 B; Lopez et al., 1998; Wall et al., 1999). Wie auch Hayashi, Naaseef und Wall gehen wir davon aus, daß die beobachtete Gewebeschrumpfung und -verdickung auf die durch Energieeinwirkung hervorgerufene Denaturierung von kollagenen Fasern zurückzuführen ist. Dabei ermöglichen sowohl die Laser-, Radiofrequenz- als auch hydrothermische Energie eine Temperaturerhöhung innerhalb des behandelten Gewebes. Während die Laserapplikation über die Absorption von Photonen zu einer Temperaturerhöhung führt, ist die Hitzeentwicklung durch Radiofrequenzenergie auf die durch einen Stromfluß erzeugten Ionenbewegungen und Reibungseffekte zurückzuführen. Die durch unterschiedliche Energieformen hervorgerufene Hitzeentwicklung führt zudem über eine elektronenmikroskopisch sichtbare Konformationsänderung der Kollagenfasern zu einer Gewebeschrumpfung und -verdickung. Der beobachtete Schrumpfungsgrad gibt also Aus-

kunft über das Ausmaß der Kollagenaturierungsvorgänge und beschreibt somit quantitativ die durch Temperatureinwirkung hervorgerufene Schädigung am behandelten Gewebe.

Da die endoluminalen Behandlungsmethoden der Varikosis auf der hitzeinduzierten Schädigung der Stammvene beruhen, sind Kenntnisse der durch unterschiedliche Energieformen hervorgerufenen thermischen Effekte eine notwendige Voraussetzung, um eine effektive und zugleich nebenwirkungsarme Behandlung zu gewährleisten. Zur Beurteilung der hitzeinduzierten Schädigungen an Venengewebe führten wir hydrothermische Experimente an Rindervenen durch. Über die Bestimmung der hervorgerufenen Gewebeschrumpfung und Gefäßwandverdickung sind Rückschlüsse auf das Ausmaß der Kollagenaturierungsvorgänge und somit eine quantitative Beurteilung der thermischen Effekte am Venengewebe möglich.

## **2.2. MATERIAL UND METHODEN**

### **Venenpräparation am Ex-vivo-Rinderfuss-Modell**

Zur Durchführung dieser Versuchsreihe verwendeten wir das von Schmedt und Mitarbeitern etablierte Ex-vivo-Rinderfussmodell (Schmedt et al., 2006). Der linke hintere Rinderfuss frisch geschachteter Jungbullen (18 bis 24 Monate alt, 550-650 kg schwer) beherbergt die etwa 20,0 bis 25,0 cm lange Vena saphena lateralis und Vena digitalis dorsalis III, die der humanen Vena saphena magna entspricht (Schmedt et al., 2006). Nach ihrer Abholung im Schlachthof München wurden die Rinderfüsse sofort in das Labor gebracht und dort weiterbearbeitet. Nach vorsichtiger Durchtrennung der Haut wurde die subkutan liegende Rindervene sorgfältig vom umliegenden Bindegewebe abgetrennt und aus dem Gefäßbett entfernt. Anschließend wurden die Rindervenen in Ringer-Lactat-Lösung aufbewahrt, bis das ca. 20,0 bis 25,0 cm lange Gefäß in vier etwa 5 cm lange Stücke zerteilt wurde, wobei wir die Anfangs-, End- und Kreuzungsbereiche entfernten. Bis zur weiteren Versuchsdurchführung legten wir die Rindervenenstücke in mit Ringer-Lactat-Lösung getränkte Kompressen.

### **Temperatur-kontolliertes Wasserbad mit Ringer-Lactat-Lösung**

Zur hydrothermischen Behandlung der Rindervenenabschnitte, wurde ein Temperiergerät der Firma Julabo verwendet. Das Wasserbad wurde mit destilliertem Wasser gefüllt, zusätzlich wurde ein mit Ringer-Lactat-Lösung gefülltes Glasbehältnis in das zirkulierende Wasser eingebracht (Abbildung 6). Die Temperaturmessung der Ringer-Lösung innerhalb dieses Glasbehältnisses erfolgte kontinuierlich mithilfe eines von außen eingebrachten Thermostates. Die Temperatur des destillierten Wassers lag im Durchschnitt etwa 4°C über der Ringer-Lösung des Glasbehältnisses. Nach Erreichen der Zieltemperatur der Ringer-Lactat-Lösung

wurde diese für weitere 20 Minuten aufrechterhalten, um ein stabiles Temperaturgleichgewicht zwischen dem zirkulierenden destillierten Wasser und der Ringer-Lactat-Lösung innerhalb des Glasbehältnisses zu gewährleisten.



**Abb. 6:** Versuchsaufbau hydrothermische Rindervenbehandlung

### **Versuchsdurchführung**

Es wurde zunächst die Länge und Wanddicke der etwa 5 cm langen Rindervenstücke bestimmt. Dazu verwendeten wir eine Schieblehre und einen stumpfen Tasterzirkel (HS-Tasterzirkel, Iwanson W). Sowohl die Längen- als auch die Wanddickenbestimmung wurde dreimal wiederholt und anschließend der Mittelwert gebildet, um Messungenauigkeiten zu vermeiden. Anschließend wurde die Vene mithilfe eines chirurgischen Fadens aufgehängt, so dass die Bedingung der freien Schrumpfung gewährleistet werden konnte. Dann wurde die am Faden aufgehängte Vene in die bereits über mehrere Minuten vorgeheizte Ringer-Lactat-Lösung eingebracht und entsprechend dem Versuchsprotokoll (Tabelle 1) behandelt. Nach Ablauf der Behandlungszeit wurde das Rindervenstück aus der erhitzten Ringerlösung entfernt und nach Erreichen der Raumtemperatur erneut vermessen. Auch diesmal erfolgte die Längenmessung dreimal mittels Schieblehre und ebenso wurde die Venenwanddicke dreimal mithilfe des stumpfen Tasterzirkels bestimmt. Die Abbildung 7 zeigt den von uns verwendeten stumpfen Tasterzirkel.



**Abb. 7:** Stumpfer Tasterzirkel

### **2.3. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE**

Für dieses Experiment wurden ca. 300 Proben aus etwa 75 linken hinteren Rinderfüßen verwendet und unter gleichen Versuchsbedingungen behandelt (Tabelle 1).

<b>Behandlungszeit/Temp.</b>	<b>65°C</b>	<b>70°C</b>	<b>75°C</b>	<b>80°C</b>	<b>85°C</b>	<b>90°C</b>
<b>5,0 sec</b>	n=9	n=7	n=8	n=8	n=11	n=9
<b>10,0 sec</b>	n=12	n=6	n=8	n=8	n=13	n=13
<b>15,0 sec</b>	n=11	n=8	n=10	n=10	n=12	n=8
<b>30,0 sec</b>	n=11	n=12	n=13	n=9	n=10	n=12
<b>60,0 sec</b>	n=10	n=9	n=13	n=10	n=11	n=12

**Tab. 1:** Behandlungsprotokoll der hydrothermischen Rindervenbehandlung und Probenanzahl

Die freie Gewebeschrumpfung („free shrinkage“) garantierten wir durch die Aufhängung der Rindervene an einem chirurgischen Faden in der erhitzten Ringer-Lactat-Lösung. Ein digitales Thermostat, das sich frei innerhalb des mit Ringer-Lösung gefüllten Glasbehältnisses befand, kontrollierte die konstante Temperatur der Lösung und sicherte so die Voraussetzung der Isothermie. Nachdem die Proben entsprechend dem Versuchsprotokoll mit den Temperaturen 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C und 90°C über 5 sec, 10 sec, 15 sec, 30 sec und 60 sec behandelt wurden, erfolgte die erneute Vermessung und anhand dieser Werte wurde der prozentuale Schrumpfungs- und Wandverdickungsgrad entsprechend der beiden zugrunde liegenden Formeln berechnet:

**1.) Bestimmung des Schrumpfungsgrades in Prozent:**

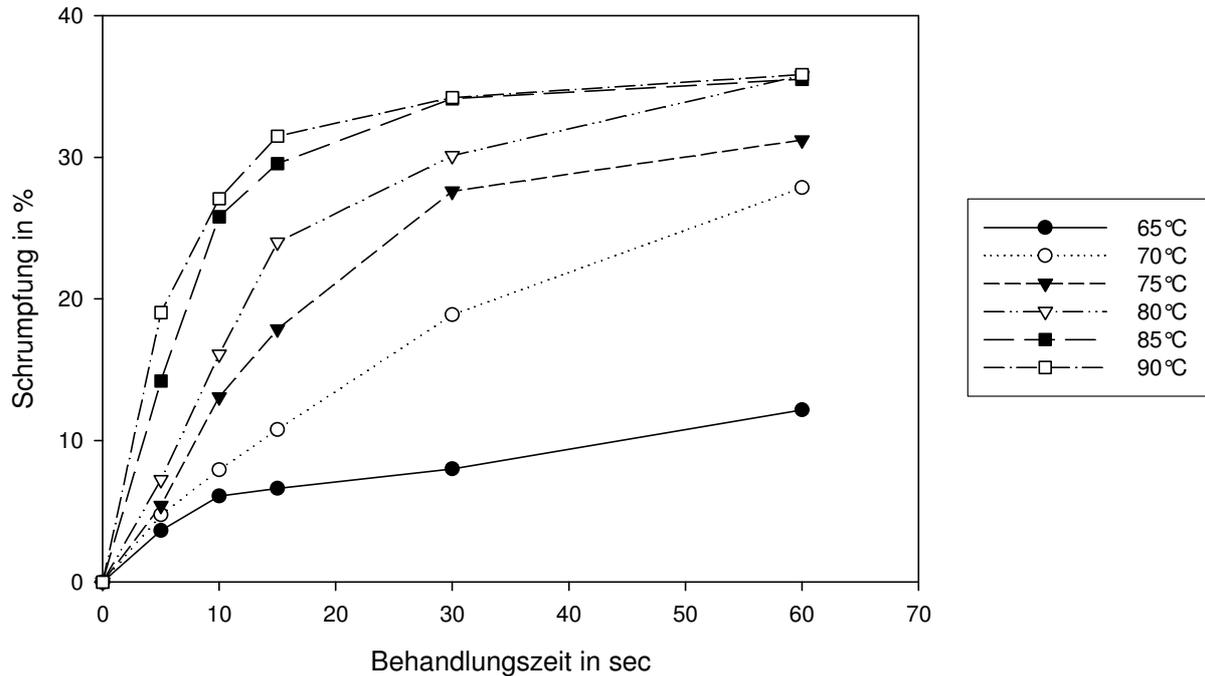
$$\text{Schrumpfung } \varepsilon = \left[ 1 - \frac{\text{Venenlänge nach der Behandlung}}{\text{Venenlänge vor der Behandlung}} \right] \times 100$$

**2.) Bestimmung der Wandverdickung in Prozent:**

$$\text{Wandverdickung } \eta = \left[ \frac{\text{Venenwanddicke nach der Behandlung}}{\text{Venenwanddicke vor der Behandlung}} \right] \times 100$$

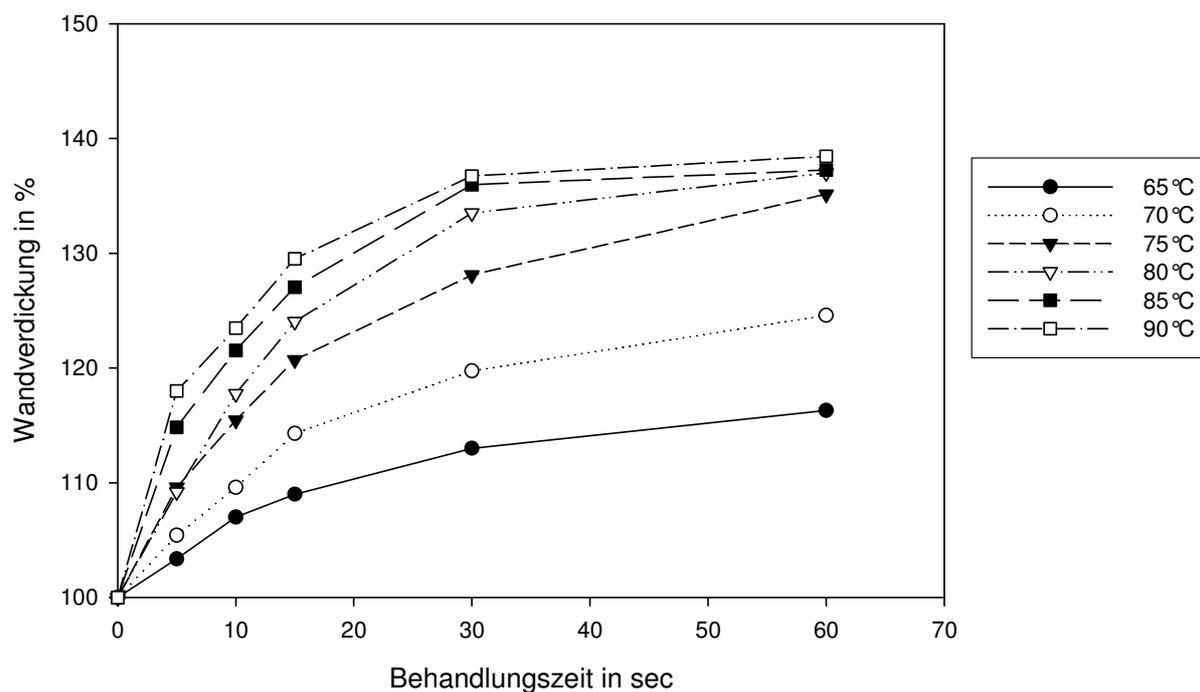
Die Mittelwerte der Gewebeschrumpfung und Wandverdickung werden in den Abbildungen 8 und 9 graphisch dargestellt. Es zeigt sich sowohl eine temperatur- als auch zeitabhängige Schrumpfung der behandelten Rinderven. Dabei sind Ähnlichkeiten im Kurvenverlauf des freien Schrumpfungsprozesses der unterschiedlichen Temperaturen zu erkennen. Zunächst kommt es zu einer raschen Gewebeschrumpfung, die sich dann verlangsamt bis schließlich ein für die jeweilige Temperatur spezifischer Endwert, ein Plateau, erreicht wird. Insbesondere für die Temperaturen 80°, 85° und 90°C ist dieser Kurvenverlauf sehr typisch und das Plateau wird sehr früh erreicht. Anders verhält sich der Kurvenverlauf der Temperatur 65°C. Die Gewebeschrumpfung kommt hier nur sehr langsam in Gang und es wird ein weitaus geringerer Endwert erreicht. In unserer Versuchsreihe konnte ein maximaler Schrumpfungseffekt von 35,83% ± 3,17% bei einer Temperatur von 90°C und ein Wert von 35,50% ± 4,37% bei 85°C erreicht werden. Dagegen wurde bei der Temperatur 65°C lediglich eine maximale Schrumpfungsrage von 12,16% ± 4,21% erreicht.

Die Kurven der Temperaturen 80°C, 85°C und 90°C konvergieren gegen einen gemeinsamen, maximalen Endwert, wobei die Kurvenverläufe der Graphen 85°C und 90°C einen annähernd gleichen Verlauf zeigen. Sowohl nach 60-sekündiger Behandlung bei 85°C als auch 90°C liegt eine um etwa 35% geschrumpfte Rindervene vor. Es ist davon auszugehen, daß das behandelte Venengewebe maximal geschrumpft und verdickt ist, also alle im Gewebe enthaltenen Kollagenfasern in denaturiertem Zustand vorliegen.



**Abb. 8:** Isothermische Schrumpfung der Rindervene nach Einwirkung hydrothermischer Energie der Temperaturen 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C und 90°C über 5, 10, 15, 30, 60 sec.

Wie die Gewebeschrumpfung weisen auch die Wandverdickungsgraphen einen typischen Kurververlauf auf. Nach initial schnellem Anstieg des Wandverdickungsgrades, wird mit zunehmender Behandlungsdauer ein Plateau erreicht. Dieser Grenzwert stellt wiederum einen spezifischen Endpunkt für das jeweilige untersuchte Temperaturlevel dar und steigt auch bei weiter andauernder Hitzeeinwirkung nicht weiter an. Entsprechend der Gewebeschrumpfung liegen auch hier die Kurven der Temperaturen 80°C, 85°C und 90°C sehr nahe beieinander, wohingegen der Kurvenverlauf der Temperatur 65°C einen atypischen Verlauf aufweist. Nur langsam kommt es zur Wandverdickung und das spezifische Plateau wird erst spät erreicht. In den von uns durchgeführten Versuchen konnte eine maximale Wandverdickung von  $138,43\% \pm 5,15\%$  bei einer Temperatur von 90°C erreicht werden, wohingegen sich bei Verwendung des Temperaturlevels 65°C eine maximale Wandverdickung von  $115,37\% \pm 4,84\%$  zeigte.



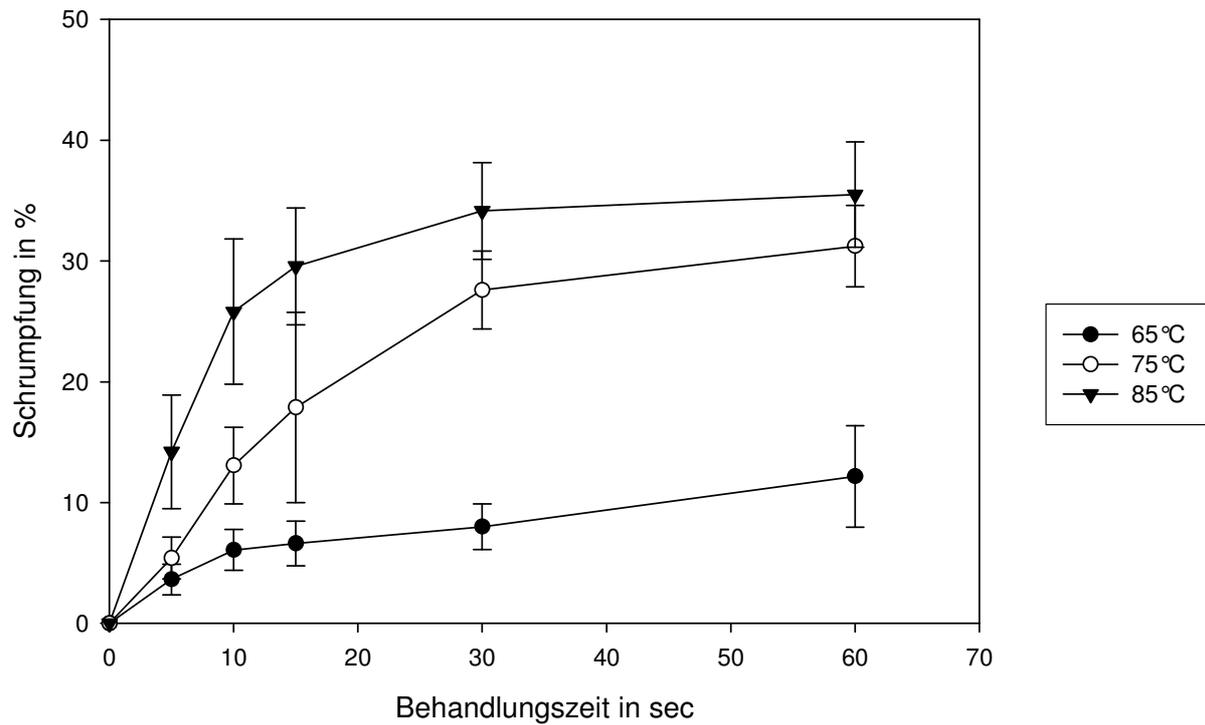
**Abb. 9:** Wandverdickung der Rindervene nach Behandlung mit hydrothermischer Energie der Temperaturen 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C und 90°C über 5, 10, 15, 30 und 60 sec.

Die Abbildungen 10 bis 13 zeigen graphisch die Mittelwerte und entsprechenden Standardabweichungen.

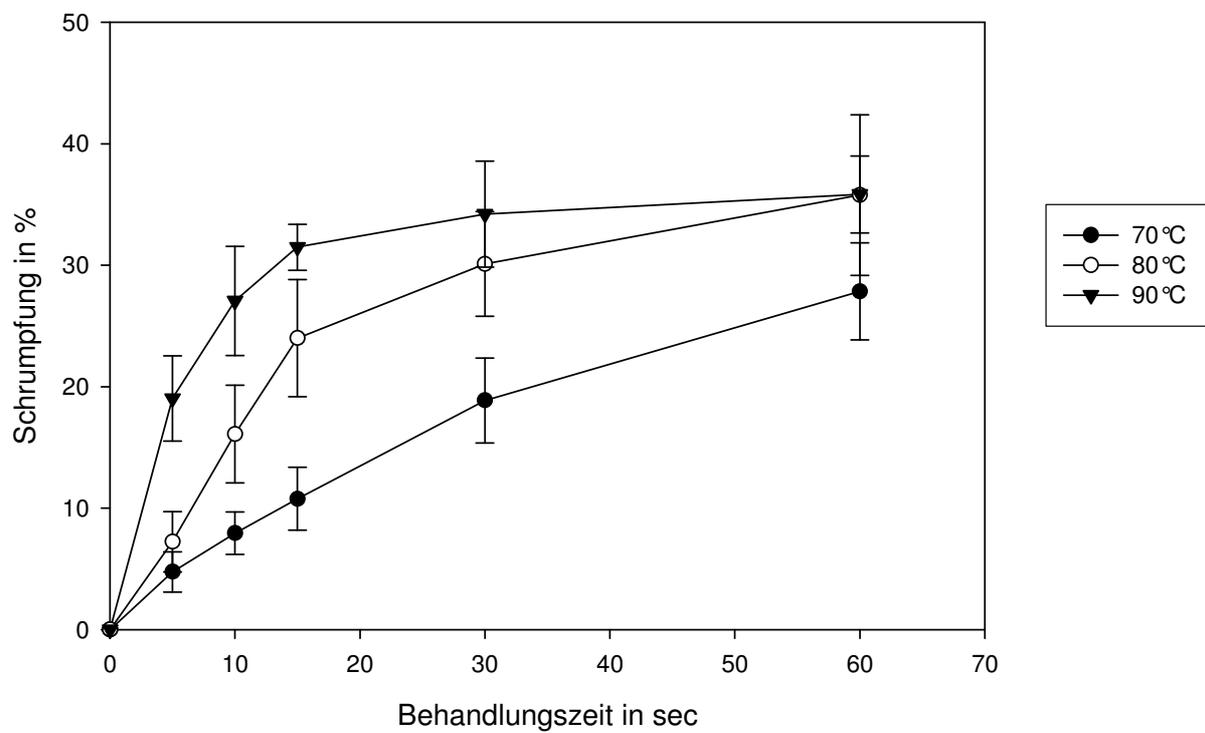
Die statistische Auswertung der gewonnenen Mittelwerte erfolgte mithilfe der Auswertungssoftware S Plus Version 6.1. Unter Verwendung des multiplen t-Testes (ANOVA) konnte eine statistische Signifikanz für alle erhaltenen Mittelwerte einer bestimmten Behandlungszeit nachgewiesen werden (Tabelle 2). Ein P-Wert von  $< 0,05$  wurde bei den Tests als statistisch signifikant angesehen.

	5sec	10sec	15sec	30sec	60sec
<b>Schrumpfung</b>	$1,90 \times 10^{-14}$	0	0	0	$4,40 \times 10^{-13}$
<b>Wandverdickung</b>	$5,76 \times 10^{-14}$	0	$1,26 \times 10^{-13}$	$4,22 \times 10^{-15}$	$1,44 \times 10^{-12}$

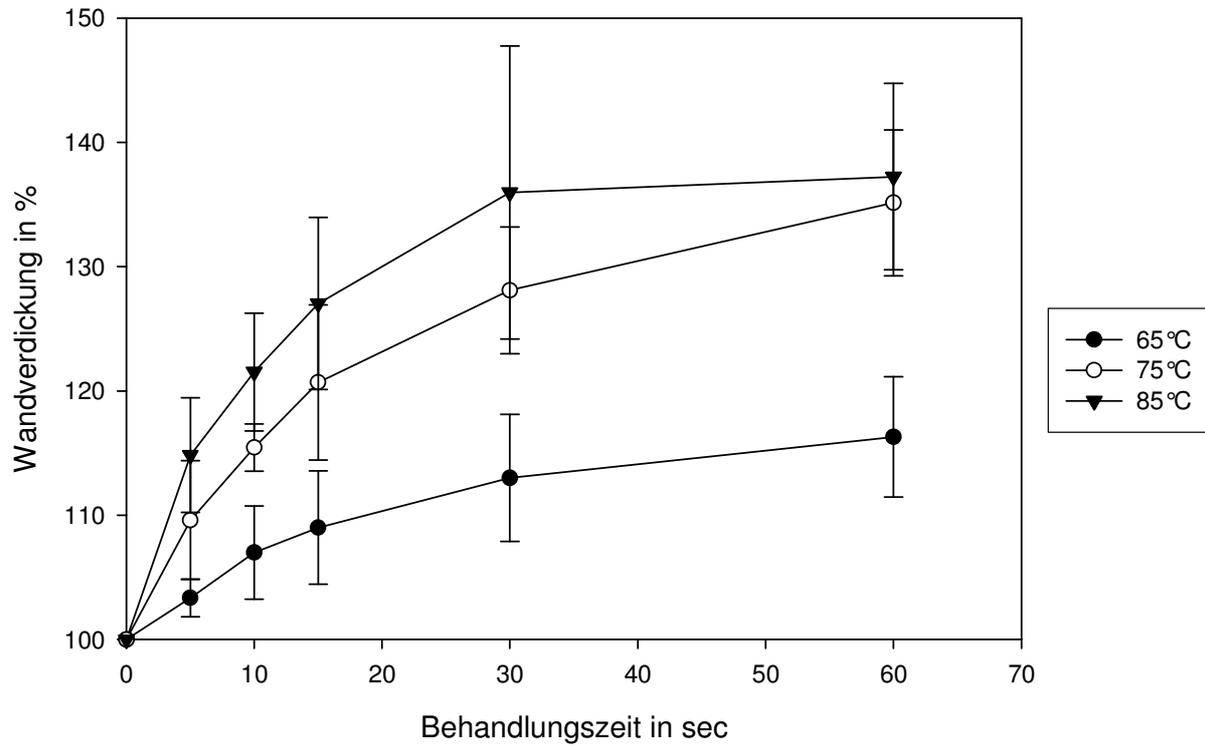
**Tab. 2:** Wahrscheinlichkeiten der Behandlungszeiten 5, 10, 15, 30 und 60 sec.



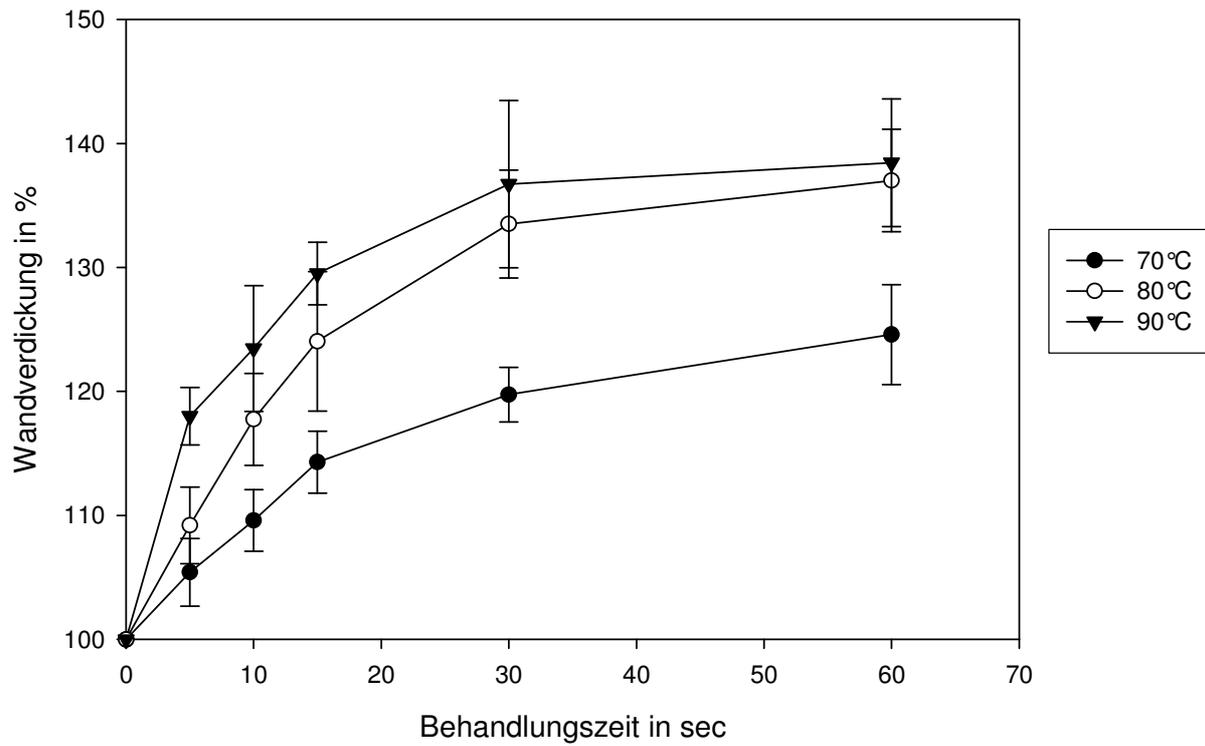
**Abb. 10:** Darstellung der Gewebeschrumpfung mit Standardabweichung



**Abb. 11:** Darstellung der Gewebeschrumpfung mit Standardabweichung



**Abb. 12:** Darstellung der Wandverdickung mit Standardabweichung



**Abb. 13:** Darstellung der Wandverdickung mit Standardabweichung

## **2.4. DISKUSSION**

Im Jahre 1997 beschrieben Chen und Mitarbeiter das Zeit-Temperatur-Äquivalent der Kollagen-denaturierung (Chen et al., 1997). Chen führte damals Experimente an bovinen Chordeae tendineae durch, die er in einem erhitzten Wasserbad mit den Temperaturen 65°C, 70°C, 75°C, 80°C und 85°C über die Zeitintervalle 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 sec behandelte. Nach anschließender Vermessung der Chordeae tendineae bestimmte er den Schrumpfungsgrad des behandelten Materials. Ein wichtiger Bestandteil seines Versuchsaufbaus stellte dabei die Sicherstellung der Isothermie und der freien Schrumpfung dar, da nur in Abwesenheit jeglicher Kräfte ein maximaler Schrumpfungseffekt erzielt werden kann (Chen et al., 1997). Die graphische Auswertung der Schrumpfung über die einwirkende Zeit zeigte einen sigmoidalen Kurvenverlauf mit zunächst geringgradigen Schrumpfungseffekten, einen anschließenden Übergang in einen Bereich der schnellen Schrumpfung („rapid shrinkage“) und schließlich endete der Graph in einem Plateau, dem maximalen Endwert (Chen et al., 1997). Dieses Verhalten war insbesondere für die Temperaturen 70°C, 75°C, 80°C und 85°C charakteristisch. Die Ergebnisse der Temperatur 65°C zeigten ein davon abweichendes Verhalten. Ein sigmoidaler Kurvenverlauf ließ sich hier nicht nachweisen. Es kam nur langsam zu einem Schrumpfungsprozess und ein spezifisches Plateau bildete sich nicht aus (Chen et al., 1997).

Diese von Chen und Mitarbeitern beschriebenen Effekte nach hydrothermischer Energieeinwirkung auf kollagenfaserreiche Chordae tendineae konnten auch wir in den von uns durchgeführten Experimenten an bovinen Venen nachweisen. Es zeigte sich ein typischer Kurvenverlauf sowohl für die Gewebeschrumpfung als auch die thermisch induzierte Gefäßwandverdickung. Nach einer initial einsetzenden schnellen Schrumpfung („rapid shrinkage“), geht die Kurve anschließend in ein stabiles Plateau über. Die Konvergenz gegen einen spezifischen Endwert zeigt sich jedoch erst bei einer Temperatur von über 70°C. Die Temperatur 65°C zeigte auch in den von uns durchgeführten Experimenten einen atypischen Kurvenverlauf. Erst spät kommt es zu Schrumpfungs- bzw. Wandverdickungseffekten und auch ein spezifischer Endwert zeichnet sich nicht ab. Bei Verwendung der Temperaturen 70°C, 75°C, 80°C, 85°C und 90°C konnte hingegen der typische Kurvenverlauf mit Übergang in ein, für die jeweilige Temperatur spezifisches Plateau nachgewiesen werden. Der jeweilige Endwert steigt mit höherer Temperatur kontinuierlich an, bis er schließlich in dem maximalen Schrumpfungsgrad, dem Zustand der vollständigen Denaturierung aller im Gewebe enthaltenen Kollagenfasern, endet. Die Kurvenverläufe der Temperaturen 85°C und 90°C weisen in der graphischen Darstellung einen vergleichbaren Kurvenverlauf auf. Es zeigt sich eine Konver-

genz gegen den maximal erreichbaren Schrumpfungs- bzw. Wandverdickungsgrad, der durch den Gehalt der Kollagenfasern innerhalb des untersuchten Biomaterials vorgegeben ist. Die Erhöhung der verwendeten Behandlungstemperatur von 85°C auf 90°C führt nur zu einem geringgradig erhöhten Schrumpfungs- und Wandverdickungseffekt, jedoch läuft bei Verwendung eines höheren Temperaturlevels dieser Prozess schneller ab. Diesen Zusammenhang beschreiben Chen und Mitarbeiter in dem von ihnen enthüllten Zeit-Temperatur-Äquivalent der Kollagendenaturierung (Chen et al., 1997). Je höher die verwendete Temperatur, desto schneller wird ein definierter Schrumpfungsgrad erreicht.

Jedoch besteht dieser Zusammenhang zwischen der Behandlungstemperatur und dem beobachteten Schrumpfungsgrad im Gewebe nicht nur nach Einwirkung hydrothermischer Energie, sondern auch nach Applikation von Laser- und Radiofrequenzenergie läßt sich eine derartige Beziehung nachweisen. Naaseef, Obrzut und Osmond konnten zeigen, daß die Erhöhung der Temperatur bei der Radiofrequenzbehandlung zunehmende Schrumpfungseffekte nach sich zieht (Naaseef et al., 1997; Obrzut et al., 1998; Osmond et al., 2000). In denselben Studien konnten sowohl Naaseef als auch Osmond nachweisen, daß auch die Zunahme der Laserenergie mit einer erhöhten Gewebeschrumpfungsrates einhergeht (Naaseef et al., 1997; Osmond et al., 2000). Da beide Energieformen in elektronenmikroskopischen Untersuchungen vergleichbare Veränderungen der Kollagenfaserstruktur hervorrufen, gehen wir, wie Hayashi und Naaseef, davon aus, daß die mikro- und makroskopischen Gewebeveränderungen nach Applikation von Laser- und Radiofrequenzenergie auf die thermische Denaturierung der Kollagenfasern, die auch durch hydrothermische Energie hervorgerufen werden kann, zurückzuführen sind (Hayashi et al., 1996, 1997 B; Naaseef et al., 1997).

Denaturierte Kollagenfasern und Zelldetritus lösen in vivo eine Entzündungsreaktion aus, die den Abbau und Ersatz des thermisch geschädigten Gewebes in Gang setzt (Lopez et al., 1998; Osmond et al., 2000). Mithilfe eines In-vivo-Kaninchenmodells untersuchten Hayashi und Mitarbeiter diese Reparationsvorgänge an laserbehandelten Kniegelenkkapseln (Hayashi et al., 1997 A). Die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen am 7. und 30. postoperativen Tag konnten eine Entzündungsreaktion mit Einwanderung von Fibroblasten, die schließlich eine neue Bindegewebsmatrix produzierten, nachweisen. Im Extrazellulärraum beobachtete Hayashi eine Zunahme der Kollagenfasermatrix und gleichzeitig war die gesteigerte Sekretionsleistung der aktivierten Fibroblasten durch die Zunahme des endoplasmatischen Retikulums, der Ribosomen, Mitochondrien und Sekretgranula sichtbar (Hayashi et al., 1997 A). Hayashi geht davon aus, daß das denaturierte Kollagenfasergerüst in vivo einen

Reiz für die Bindegewebsneubildung und den Abbau des geschädigten Gewebes darstellt (Hayashi et al., 1997 A, B).

Die Bildung, Akkumulation und der Abbau kollagener Fasern wird allerdings nicht nur durch die Laserbestrahlung kollagenfaserreicher Gewebe hervorgerufen, sondern ist vielmehr ein dynamischer Prozess, der durch Entwicklungs-, Heilungs- und Entzündungsvorgänge des Körpers beeinflusst wird (Hayashi et al., 1996). Die Ergebnisse zahlreich veröffentlichter Studien, die an In-vitro- und In-vivo-Modellen die mikro- und makroskopischen Gewebeveränderungen nach der Behandlung mit Laser-, Radiofrequenz- und hydrothermischer Energie untersuchten, weisen darauf hin, daß die durch diese Energieformen induzierte Hitzeentwicklung zur Denaturierung kollagener Fasern führt, die im lebenden Organismus schließlich den Abbau und Ersatz des geschädigten Gewebes durch neues Bindegewebe in Gang setzt (Hayashi et al., 1997 A, 1996, 1999; Osmond et al., 2000; Naaseef et al., 1997)

Wir gehen davon aus, daß diese Bindegewebsneubildung auch dem Behandlungserfolg der endoluminalen Laser- und Radiofrequenzbehandlung der Varikosis zugrunde liegt. Nach thermischer Denaturierung der im Venengewebe enthaltenen Kollagenfasern kommt es infolge der initiierten Reparationsvorgänge zum bindegewebigen Verschuß des behandelten Stammvenenbereiches und somit zum Behandlungserfolg. Dabei ist nicht die verwendete Energiequelle von Bedeutung, sondern vielmehr führt jede Temperaturerhöhung über den Schritt der Kollagenfaserdenaturierung zur Aktivierung von Fibroblasten und Bindegewebsneubildung und somit zur fibrotischen Okklusion des behandelten Venenabschnittes.

Allerdings berichten verschiedene klinischen Studien auch von unvollständigen Gefäßverschlüssen und Rekanalisierungseffekten nach endoluminalen Laser- und Radiofrequenzbehandlung (Merchant et al., 2005 A; Timperman et al., 2004; Proebstle et al., 2004 B). Merchant und Mitarbeiter gehen davon aus, daß zum vollständigen und dauerhaften Gefäßverschuß ein bestimmter thermischer Schädigungsgrad notwendig ist (Merchant et al., 2005 A). Reichen die hervorgerufenen thermischen Effekte und die anschließend induzierte Bindegewebsneubildung nicht aus, um das Gefäß komplett zu verschließen, so kommt es zum Behandlungsmisserfolg. Welches Ausmaß der thermischen Gewebeschädigung erreicht werden muß, um eine sichere Venenokklusion zu erreichen ist bisher jedoch nicht bekannt. Ziel dieser Arbeit war es, durch die qualitative und quantitative Beschreibung der durch Laser-, Radiofrequenz- und hydrothermische Energieeinwirkung hervorgerufenen thermischen Effekte Erkenntnisse zu gewinnen, die dazu beitragen eine effektive und zugleich sichere endoluminale Behandlung der Stammveneninsuffizienz zu gewährleisten. Dazu untersuchten

wir in verschiedensten Experimenten die durch Laser-, Radiofrequenz- und hydrothermische Energie hervorgerufenen thermischen Effekte an Rindervenen.

### **3. ZUGVERSUCHE AN RINDERVENEN**

#### **3.1. THEORETISCHER HINTERGRUND**

In der Temperaturversuchsreihe konnten wir bereits nachweisen, daß die durch hydrothermische Energieeinwirkung hervorgerufene Denaturierung kollagener Fasern eine Schrumpfung und Verdickung des behandelten Venengewebes zur Folge hat. Neben diesen makroskopisch sichtbaren Veränderungen, kommt es nach Temperaturerhöhung im Gewebe jedoch auch zu veränderten mechanischen Gewebeeigenschaften. Wall und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die untersuchten kollagenfaserreichen Rindersehnen nach der Einwirkung hydrothermischer Temperatur deutlich dehnbarer waren als unbehandeltes Sehngewebe (Wall et al., 1999). Er konnte nachweisen, daß die mechanischen Eigenschaften des Gewebes mit steigender Temperatureinwirkung stetig abnahmen. Auch Hayashi et al. konnten nachweisen, daß die Behandlung von Gelenkkapselgewebe mit einem Holmium-YAG-Laser eine Abnahme der Gewebefestigkeit zur Folge hatte (Hayashi et al., 2000). Ebenso wie die makroskopisch sichtbare Schrumpfung, so scheinen auch die veränderten Gewebeeigenschaften nicht auf den spezifischen Eigenschaften der verwendeten Energiequelle zu beruhen, sondern wiederum eine Folge der thermischen Kollagenfaserdenaturierung zu sein.

Die mechanischen Eigenschaften eines Gewebes werden durch ihre unterschiedlichen Komponenten, wie beispielsweise Bindegewebsfasern und Muskelzellen, bestimmt. Sowohl das von Wall untersuchte Rindersehngewebe als auch die von Hayashi verwendeten Gelenkkapseln bestehen zum überwiegenden Teil aus Kollagen-Typ-I-Fasern. Diese zeichnen sich in intaktem Zustand durch eine besonders hohe Zugfestigkeit aus. Ihre maximale reversible Dehnbarkeit liegt bei etwa 5% (Junqueira, 1996). Tritt eine stärkere Dehnung auf, so kommt es nach einer Phase der irreversiblen Dehnung zum Zerreißen der Fasern (Junqueira, 1996). Denaturierte Kollagenfasern sind deutlich elastischer, da die Zerstörung der stabilisierenden Kollagentripelhelix mit einem Verlust der hohen Zugfestigkeit einhergeht (Wall et al., 1999; Naaseef et al., 1997).

Ebenso wie Sehnen- und Gelenkkapselgewebe besteht auch die Venenwand zu einem großen Teil aus kollagenen Fasern (Sansilvestri-Morel et al., 2001; Renno et al., 2006). Die mechanischen Eigenschaften dieses Gewebes werden sowohl von den glatten Muskelzellen der Mediaschicht als auch durch die kollagenen und elastischen Fasern bestimmt. Während die

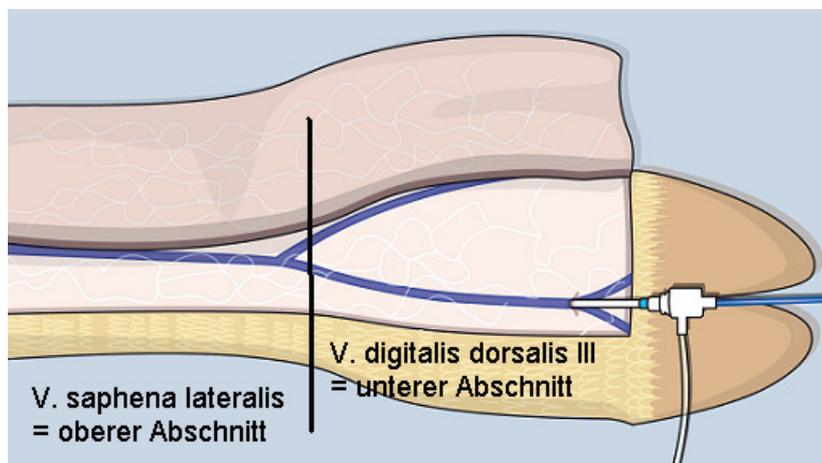
kollagenen Fasern vom Typ I auch in der Gefäßwand für die Zugfestigkeit verantwortlich sind, wird die Elastizität und Dehnbarkeit durch die elastischen Fasern und die Kollagen-Typ-III-Fasern vermittelt (Sansilvestri-Morel et al., 2001). Im Gegensatz zu den kollagenen Fasern vom Typ I, die durch Erhitzung in einen denaturierten Zustand überführt werden, widerstehen elastische Fasern Kochen und können auf ihre zweieinhalbfache Länge gedehnt werden (Junqueira, 1996).

Zur Beurteilung der durch hydrothermische Energieeinwirkung hervorgerufenen Gewebeveränderungen untersuchten wir in dieser Versuchsreihe die mechanischen Eigenschaften nativer und unterschiedlich thermisch behandelter Rinderveneproben.

### **3.2. MATERIAL UND METHODEN**

#### **Rindervenenpräparation und Hitzebehandlung**

Es erfolgte die Freipräparation der Rindervene aus linken Hinterfüßen frisch geschlachteter Jungbullen. Die entnommene etwa 20,0 bis 25,0 cm lange Rindervene wurde distal des Venenkreuzungsbereich zerteilt, so dass ein ca. 8 cm langer oberer Venenabschnitt (Vena saphena lateralis) und ein ca. 11 cm langer unterer Venenabschnitt (Vena digitalis dorsalis III) vorlag (Abbildung 14). Dann wurden die Proben unterschiedlichen Behandlungsgruppen zugeordnet (Tabelle 3). Ein Teil der Venen wurde unbehandelt, also nativ, untersucht, während ein Teil der Venenabschnitte unter isothermischen Versuchsbedingungen und der Gewährleistung der freien Schrumpfung über 60 sec in einer temperatur-kontrollierten Ringer-Lactat-Lösung entsprechend den Temperaturversuchen erhitzt wurde. Wir verwendeten dazu die Temperaturen 65°C, 75°C und 85°C. Sofort nach der hydrothermischen Behandlung wurden die Rindervenenschnitte in eine Zugmaschine eingespannt, um die mechanischen Zugeigenschaften zu bestimmen.



**Abb. 14:** Präparation der Rindervene in einen oberen und unteren Abschnitt für die Durchführung der Zugversuche

### Zwick Z010 Universalprüfmaschine und TestXpert

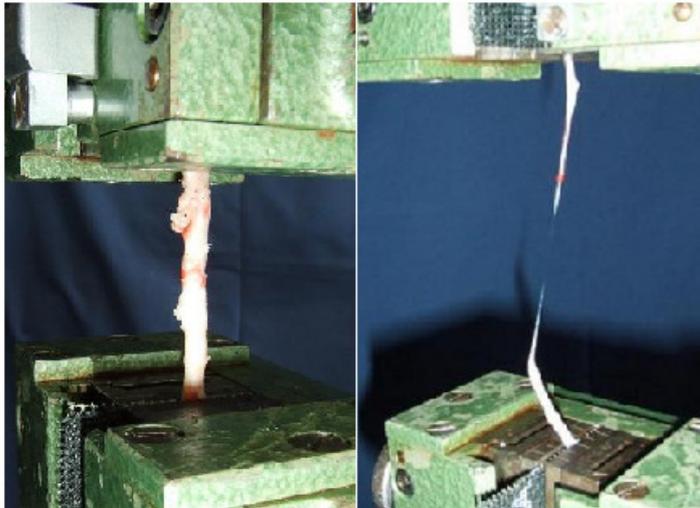
Die Zugversuche wurden an der Universalprüfmaschine Zwick Z010 (Abbildung 15) durchgeführt, die in der Bestimmung mechanischer Eigenschaften verschiedenster Materialien Anwendung findet. In unserer Versuchsreihe wurde das Gerät eingesetzt, um an Rindervenensproben eine definierte, ansteigende Zugkraft anzulegen, bis es schließlich zum Zerreißen der Probe kam. Die Zugspannung wurde dabei von einem Elektromotor erzeugt, der mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1 mm/s einen der beiden Spannköpfe bewegte. Über einen Kraftaufnehmer wurde die Zugkraft gemessen und über kontrollierte Positionsangaben der Spannköpfe die Länge der eingespannten Probe bestimmt. Mithilfe der Auswertungssoftware TestXpert wurden abschließend die erhaltenen Messwerte in einem Zugkraft-Dehnungsdiagramm graphisch dargestellt.



**Abb. 15:** Universalprüfmaschine Zwick Z010

### Versuchsdurchführung

Zunächst wurden die Rindervenensabschnitte in die zwei Spannköpfe der Maschine mithilfe von Metallgitterplättchen, die ein Herausgleiten der Probe verhindern sollten, eingespannt. Dann wurde das Gerät gestartet und zunächst eine Vorspannung von 1 N aufgebaut, um den Zugversuch unter stets gleichen Versuchsbedingungen durchzuführen. Anschließend wurde kontinuierlich die Zugspannung erhöht, bis es zum Zerreißen der untersuchten Rindervenensprobe kam. Die Abbildung 16 zeigt beispielhaft eine gedehnte und zerrissene Rindervenensprobe in der verwendeten Zugmaschine Zwick Z010.



**Abb. 16:** Links: Rindervene unter 1N Vorspannung Rechts: zerrissene Rindervene

### **3.3. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE**

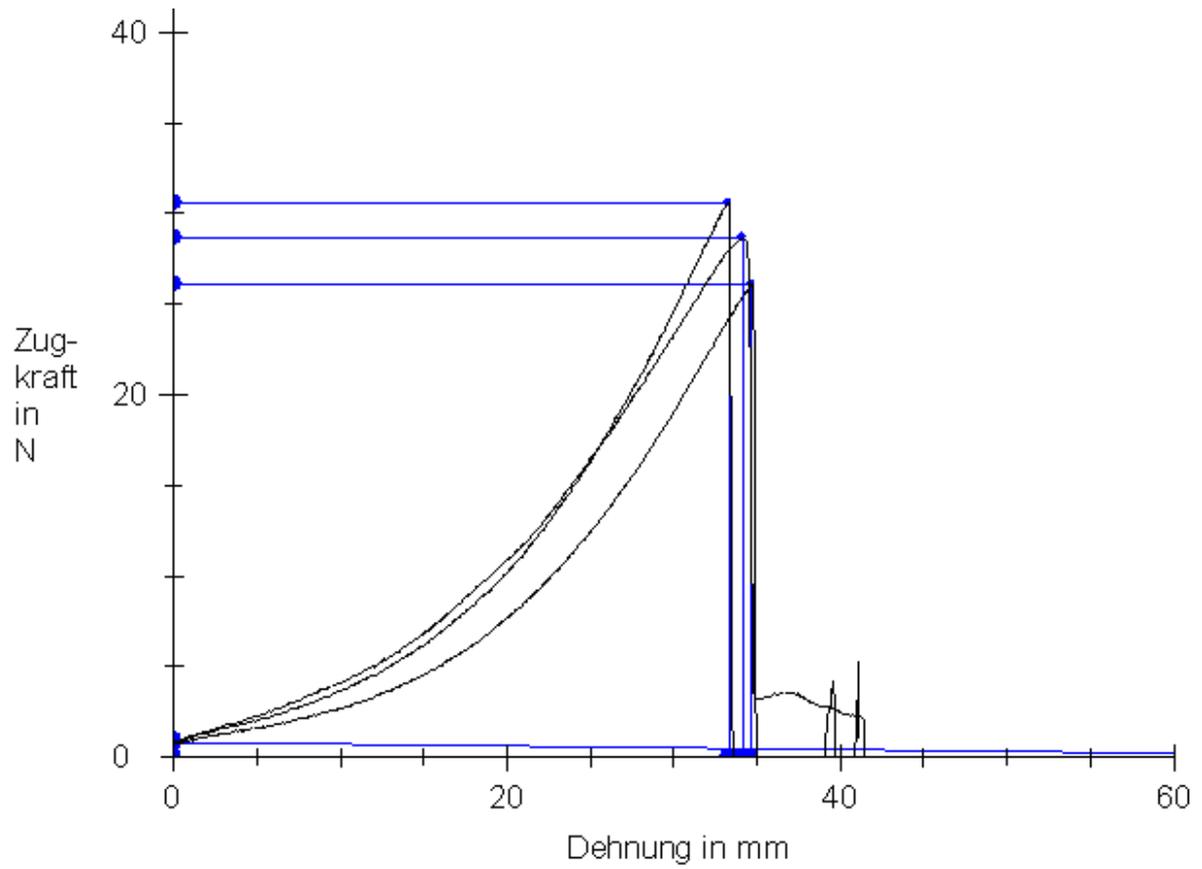
Es wurden insgesamt ca. 24 Proben aus 18 linken hinteren Rinderfüßen für die Durchführung dieser Experimentenreihe verwendet. Die Behandlung der Proben erfolgte nach dem Behandlungsprotokoll in Tabelle 2.

Abschnitt/erfolgte Beh.	nativ	65 °C	75 °C	85 °C
oberer Venenabschnitt	n=3	n=3	n=3	n=3
unterer Venenabschnitt	n=3	n=3	n=3	n=3

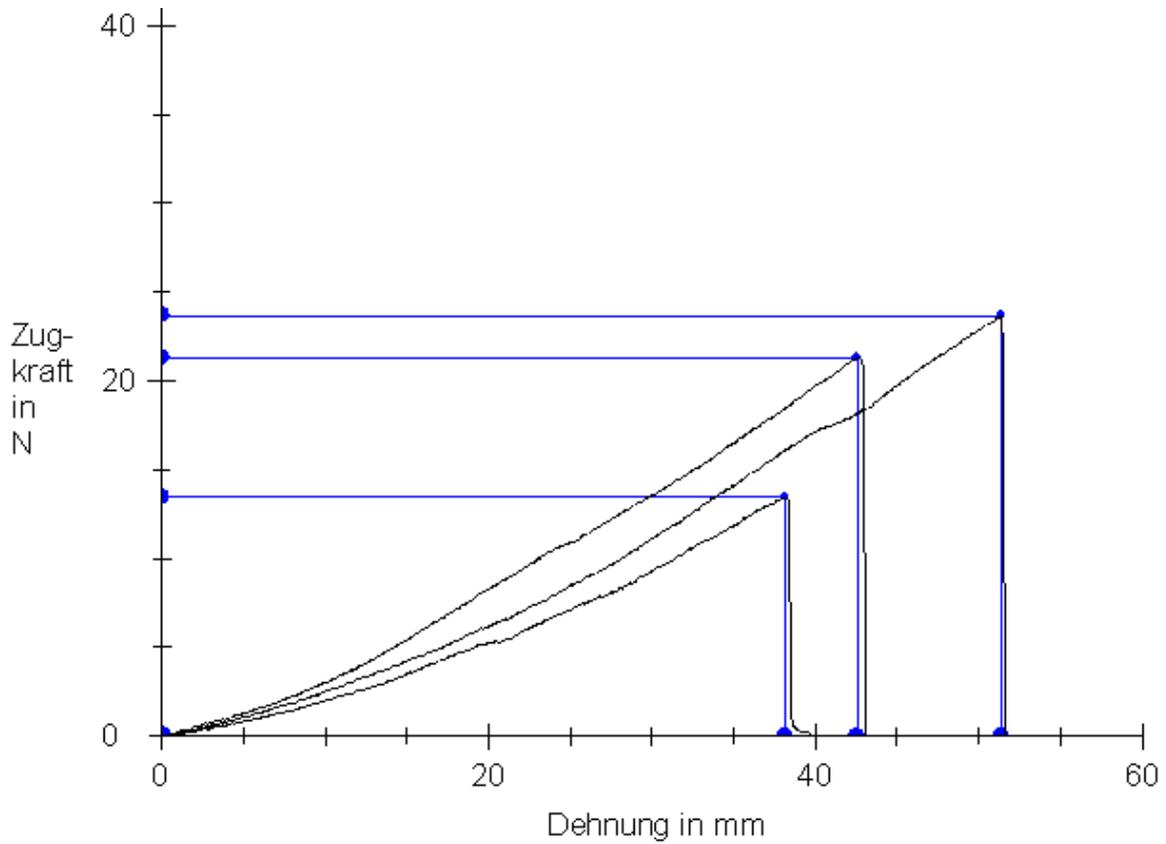
**Tab. 3:** Behandlungsprotokoll der Zugversuche an Rindervenvenen und Probenanzahl

Anschließend wurden die Messwerte in einem Zugkraft-Dehnung-Diagramm dargestellt.

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen jeweils drei Zugversuche an unteren Abschnitten boviner Venenabschnitte nach ein-minütiger hydrothermischer Behandlung mit 65°C und 85°C.



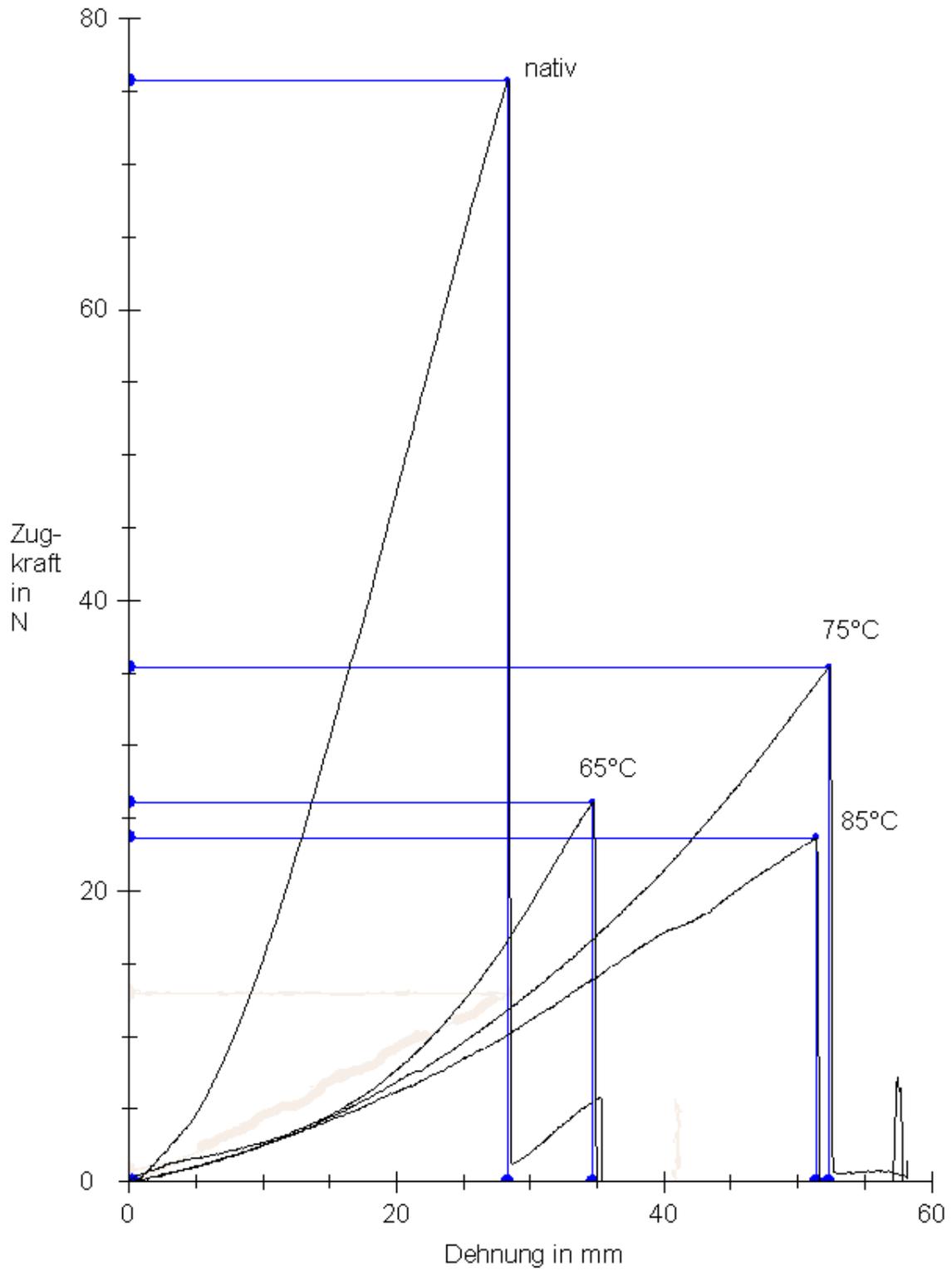
**Abb. 17:** Zugversuche der mit 65°C hydrothermisch behandelten unteren Rindervenensegmente



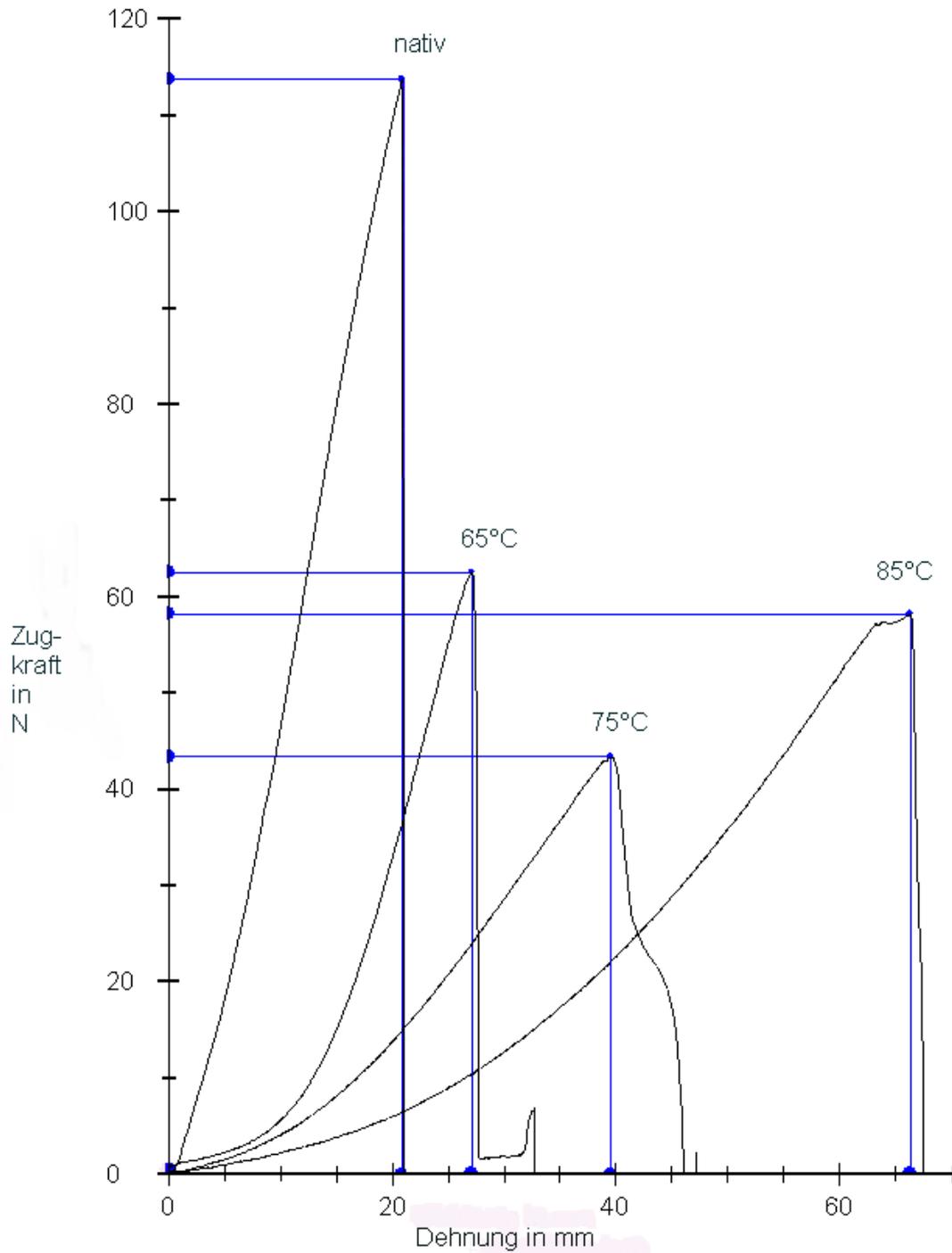
**Abb. 18:** Zugversuche der mit 85°C hydrothermisch behandelten unteren Rindervenensegmente

Es zeigen sich reproduzierbare Kurvenverläufe innerhalb der untersuchten Behandlungsgruppen: native, mit 65°C, 75°C und 85°C hydrothermisch behandelte Rinderveneproben. Die geringfügigen Unterschiede der einzelnen Graphen innerhalb der Behandlungsgruppen sind in den Umwelteinflüssen und physiologischen Faktoren wie dem Alter und dem Individuum selbst zu suchen. Die Zusammenstellung einer nativen, mit 65°C, 75°C und 85°C behandelten Rindervene in einem Diagramm zeigt die Abbildung 19. Es lassen sich darin deutliche Unterschiede der untersuchten Behandlungsgruppen nachweisen. Die nativen unteren Venenabschnitte weisen einen sehr steilen Kurvenverlauf im Zugkraft-Dehnungs-Diagramm auf, sind also wenig dehnbar und halten einer hohen Kraft stand. Sie konnten im Durchschnitt um 26,6 mm gedehnt werden und zerrissen bei einer mittleren Zugkraft von 58,47 N. Dagegen ist der Kurvenverlauf der mit 65°C hydrothermisch behandelten Rinderveneproben flacher. Im Mittel beobachteten wir eine Dehnung um 34,1 mm und es kam im Durchschnitt bei einer Zugkraft von nur 28,44 N zum Zerreißen der untersuchten Gefäßprobe. Nachdem wir die Wasserbadtemperatur weiter auf 75°C und 85°C erhöhten, konnten wir im Zugkraft-Dehnungs-Diagramm einen weiter abfallenden Kurvenverlauf feststellen. Obwohl die Dehnbarkeit der einzelnen Proben variierte, zeigt sich in der Zusammenstellung der einzelnen Behandlungsgruppen ein mit der Behandlungstemperatur stetig flacher werdender Kurvenverlauf. Während native untere Venenabschnitte im Mittel lediglich um 26,5 mm gedehnt werden konnten, beobachteten wir bei den mit 85°C behandelten Proben eine durchschnittliche Dehnung um 44,1 mm. Auch die zum Zerreißen der Probe führende Zugspannung nahm mit der Behandlungstemperatur deutlich ab. Native Venenproben hielten einer mittleren Spannung von 58,47 N stand, wohingegen es nach Erwärmung der Gefäßabschnitte auf 85°C bei einer durchschnittlichen Zugspannung von 19,48 N zum Zerreißen der Probe kam.

Ebenso zeigte die Zusammenstellung der anschließend untersuchten oberen Rindervenenschnitte vergleichbare Kurvenverläufe (Abbildung 20). Native Rindervenenschnitte weisen wiederum einen sehr steilen Kurvenverlauf auf. Es kam im Mittel bei einer Zugkraft von 110,25 N zum Zerreißen der Probe und es war nur eine durchschnittliche Dehnung um 22,3 mm möglich. Dagegen konnten die mit 85°C behandelten Gefäßproben um 54,4 mm gedehnt werden und zerrissen im Mittel bei einer Zugkraft von 44,60 N. Thermisch behandelte Venenschnitte sind also zum einen dehnbarer und zum anderen halten sie einer geringeren Zugkraft stand.



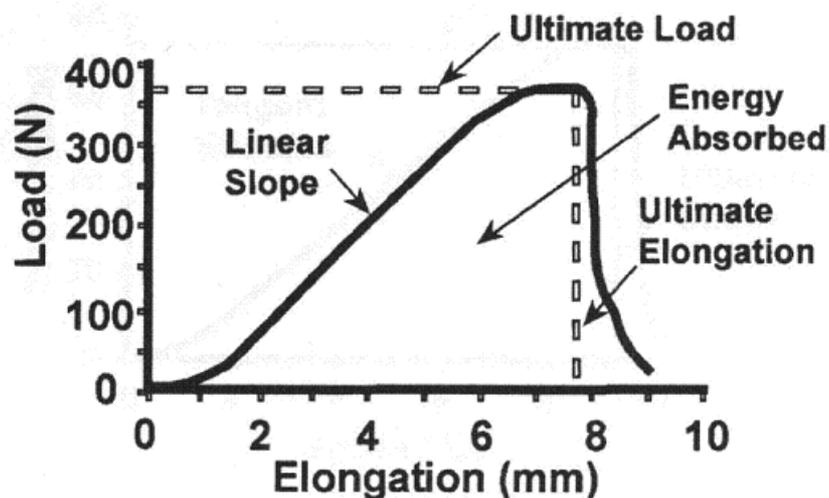
**Abb. 19:** Zugversuche nativer und unterschiedlich hydrothermisch behandelter unterer Rindervenensegmente



**Abb. 20:** Zugversuche nativer und unterschiedlich hydrothermisch behandelter oberer Rindervenensegmente

### 3.4. DISKUSSION

Im Jahre 1999 veröffentlichten Wall und Mitarbeiter eine Studie, die die mechanischen Eigenschaften thermisch behandelter Rindersehnen untersuchte (Wall et al., 1999). Nach isothermischer Behandlung in einem elektrolythaltigen Wasserbad wurde der Schrumpfungsgrad bestimmt und anschließend die bovinen Extensorsehnen auf ihre mechanischen Eigenschaften hin untersucht. Es zeigte sich, dass mit zunehmender Schrumpfung verminderte mechanische Eigenschaften vorliegen. Insbesondere kommt es zu einer erhöhten Dehnbarkeit des untersuchten Gewebes nach Hitzeeinwirkung (Wall et al., 1999). Auch Woo et al. führten 1999 biomechanische Experimente an kollagenreichen Ligamenten durch und konnten einen charakteristischen Kurvenverlauf der Proben in den erstellten Kraft-Dehnung-Diagrammen nachweisen (Woo et al., 1999). Initial zeigt sich ein nichtlinearer Kurvenverlauf, in dem durch die angelegte Zugkraft die gewellten Kollagenfasern in einen gestreckten Zustand überführt werden. Es schließt sich ein linearer Bereich an, der die Dehnung der Kollagenfasern darstellt und schließlich geht die Kurve wieder in einen nichtlinearen Bereich über. Die maximale Zugkraft ist erreicht, das Gewebe kann der angelegten Kraft nicht mehr standhalten und es kommt zum Zerreißen der Kollagenfasern, das sich graphisch in einem rapiden Kurvenabfall darstellt. Die Abbildung 21 zeigt das von Woo und Mitarbeitern beschriebene Diagramm.



**Abb. 21:** Schematische Darstellung der Zugkraft-Dehnungs-Kurve

Quelle: Woo et al., 1999

Die in unseren Experimenten gewonnenen Zugkraft-Dehnung-Diagramme zeigen einen vergleichbaren Kurvenverlauf. Insbesondere native Rindervenproben weisen den charakteristischen linearen Bereich auf, der auf die hohe Zugfestigkeit der intakten kollagenen Fasern

vom Typ I zurückzuführen ist. Durch ihre regelmäßige Anordnung und stabile Konformation infolge der Tripelhelixstruktur ist eine hohe Zugkrafteinwirkung notwendig, um eine geringgradige Gewebedehnung hervorzurufen. Nach hydrothermischer Behandlung der Gefäßproben mit den Temperaturen 65°C, 75°C und 85°C geht der lineare Bereich zunehmend verloren und die Graphen weisen einen zunehmend flacheren Verlauf auf. Die Abbildungen 19 und 20 zeigen deutlich, dass je höher die Vorbehandlungstemperatur gewählt wurde, desto flacher stellt sich der Graph im Zugkraft-Dehnung-Diagramm dar. Dies konnte sowohl für den oberen als auch für den unteren Abschnitt nachgewiesen werden. Neben dem Verlust des linearen Kurvenbereiches zeigte sich desweiteren eine zunehmende Dehnbarkeit der thermisch behandelten Gefäßproben. Mit der thermischen Kollagenfaserdenaturierung geht die Zugfestigkeit der Rinderveneproben verloren und die mechanischen Eigenschaften werden zunehmend von den hitzeresistenten elastischen Fasern der Gefäßwand bestimmt. Diese sind zugelastisch und können bis auf das 2,5-fache ihrer Länge gedehnt werden (Junqueira, 1996).

Die Einwirkung hydrothermischer Energie führt also nicht nur zu makro- und mikroskopisch sichtbaren Veränderungen, sondern beeinflusst zudem die mechanischen Gewbeeigenschaften. Wir gehen davon aus, daß auch der Verlust der Zugfestigkeit des Gewebes auf die thermische Denaturierung der im Gewebe enthaltenen kollagenen Fasern zurückzuführen ist.

Die durch unterschiedliche Energieformen hervorgerufene Denaturierung der Kollagenfasern durch Entspiralisierung der Tripelhelix ist also auf verschiedensten Ebenen nachweisbar. Die Zerstörung dieser Fasern ist deshalb sowohl qualitativ als auch quantitativ über die Betrachtung der mikro- und makroskopisch sichtbaren Veränderungen und zudem über die Beurteilung der mechanischen Eigenschaften möglich.

Neben diesen Veränderungen konnten Naaseef und Hayashi auch eine Weißverfärbung des ursprünglich transparenten Gewebes nach der Einwirkung von Laser- und hydrothermischer Energie beobachten (Naaseef et al., 1997; Hayashi et al., 2000). Auch die Zunahme der Rigidität war ein weiterer durch Hitzeinwirkung herforgerufener Effekt nach Temperatureinwirkung (Naaseef et al., 1997).

Sowohl die Temperatur- und Zugversuche vermittelten uns Erkenntnisse in Bezug auf die hitzeinduzierten Veränderungen am Venengewebe. Auf diesen Erfahrungen beruht die Beurteilung der durch Laser- und Radiofrequenzenergie hervorgerufenen thermischen Effekte, die wir im nun folgenden Abschnitt beschreiben.

## **4. LASER- UND RADIOFREQUENZANWENDUNG AM EX-VIVO-RINDERFUSSMODELL**

### **4.1. THEORETISCHER HINTERGRUND**

Wie bereits beschrieben gehen wir davon aus, daß der Behandlungserfolg der endoluminalen Laser- als auch Radiofrequenzbehandlung auf einer hitzeinduzierten Schädigung der in der Gefäßwand enthaltenen kollagenen Fasern beruht. Die durch denaturiertes Kollagen ausgelöste Bindegewebsneubildung führt anschließend zum fibrotischen Verschuß des behandelten Gefäßabschnittes und somit zur Ausschaltung der insuffizienten Vena saphena magna aus dem Blutzirkulationskreislauf. Wir vermuten, daß dabei nicht die verwendete Energiequelle von Bedeutung ist, sondern daß jede thermische Gefäßwandschädigung über Reparationsvorgänge zur Bildung einer neuen Bindegewebsmatrix und zur Venenokklusion führt. Da in klinischen Studien jedoch von unvollständigen Okklusionen und Rekanalisationen nach endoluminaler Laser- und auch Radiofrequenzbehandlung berichtet wird, gehen wir, wie Merchant und Mitarbeiter, davon aus, daß zum vollständigen und dauerhaften Gefäßverschuß ein bestimmter thermischer Schädigungsgrad am Gewebe notwendig ist (Merchant et al., 2005 A). Welcher Kollagendenaturierungsgrad jedoch erreicht werden muß, um einen sicheren und dauerhaften Verschuß hervorzurufen ist bisher nicht bekannt. Die Ergebnisse zahlreicher Studien konnten jedoch nachweisen, daß die thermische Kollagenfaserdenaturierung ein von der Zeit und Temperatur abhängiger Prozess ist (Chen et al.; Wall et al.; Hayashi et al., Osmond et al.). In unseren Hydrothermieversuchen zeigte sich bei Verwendung der Temperatur 85°C und 90°C ein maximaler Schrumpfungs- und Gewebeerweichungsgrad, den wir auf die vollständige Denaturierung der im Gewebe enthaltenen kollagenen Fasern zurückführen. Auch die mit dem VNUS-Closure-System durchgeführte endoluminale Radiofrequenzbehandlung der Varikosis ruft eine Erwärmung der Gefäßwand auf 85°C hervor. Wir vermuten deshalb, daß der komplette Gefäßverschuß die thermische Zerstörung nahezu aller in der Gefäßwand enthaltenen Kollagenfasern erfordert.

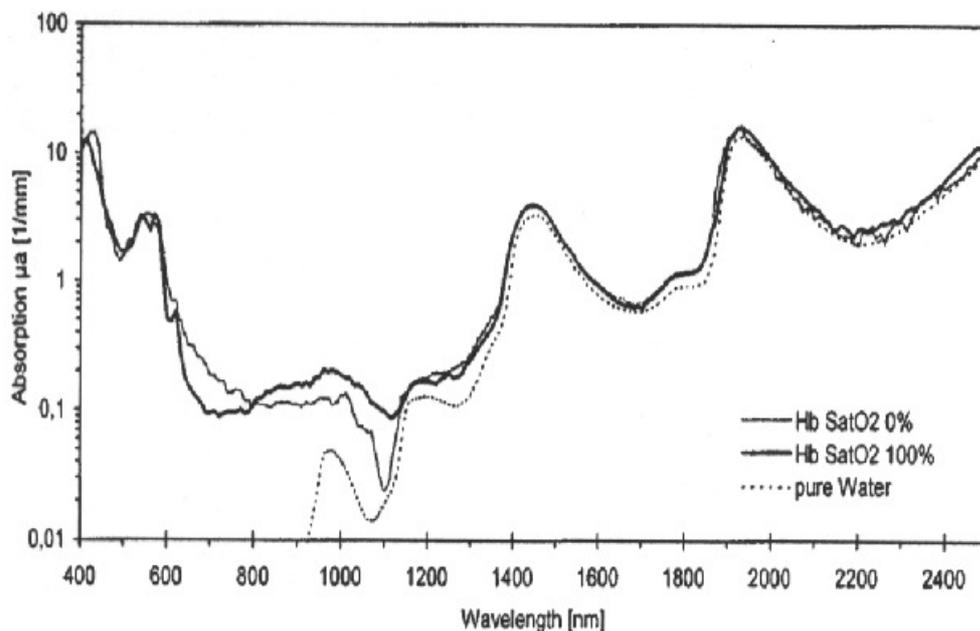
Um dieses Ziel mithilfe von Laserenergie zu erreichen, führten wir verschiedene Experimente am Rinderfußmodell durch. Während jedoch die Venenbehandlung mit dem VNUS-Closure-System eine Wärmeentwicklung von 85°C am Gefäß gewährleistet, ist die Temperaturentwicklung bei der Laserbestrahlung von vielen verschiedenen Faktoren, wie beispielsweise der Laserleistung, der verwendeten Wellenlänge und der Einwirkdauer der Laserstrahlung abhängig. Eine zum sicheren Behandlungserfolg führende Vorgabe dieser Parameter konnte bis heute nicht erfolgen. Bisher veröffentlichte Studien konnten zwar die Effektivität der

endoluminalen Laserbehandlung nachweisen, ohne jedoch die Behandlungsparameter festzulegen. Das Ziel unserer Experimente war es deshalb Rindervenen mit unterschiedlichen Laserleistungen, Wellenlängen und Lichtwellenleitern zu behandeln und über die qualitative und quantitative Beurteilung der thermischen Effekte die Parameter festzulegen, die zu einer nahezu vollständigen Denaturierung der in der Gefäßwand enthaltenen Kollagenfasern und somit zum kompletten und dauerhaften Verschuß des behandelten Venenabschnittes führen.

Da die durch Laserstrahlung hervorgerufene Temperaturentwicklung im Gewebe ein von vielen Parametern abhängiger Prozess ist, werden diese Zusammenhänge zunächst erläutert: Der Begriff Laser ist das Akronym für „light amplification by stimulated emission of radiation“ und deutet damit das zugrundeliegende Funktionsprinzip, nämlich die Verstärkung von Licht durch stimulierte Emission von Strahlung an. Elektronen können durch Energiezufuhr in einen angeregten, energiereicheren Zustand gebracht werden. Dies entspricht dem Vorgang der Absorption. Beim Übergang eines energiereichen Elektrons in einen energieärmeren Zustand wird die Energiedifferenz in Form eines Photons abgegeben. Im Falle der spontanen Emission sind sowohl der Zeitpunkt als auch die Richtung der Photonenausendung zufällig. Bei der stimulierten Emission induziert dagegen ein Lichtteilchen den Übergang eines zweiten Lichtteilchens, dessen Eigenschaften denen des ersten Photons entsprechen, und es kommt zur Lichtverstärkung. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein zugeführtes Photon ein Elektron durch Absorption auf ein höheres Energieniveau hebt ebenso hoch wie die Wahrscheinlichkeit eine stimulierte Emission auszulösen. Um also die gewünschte Verstärkung von Licht zu erreichen, ist es notwendig, dass mehr Elektronen im höheren als im niedrigen Niveau liegen, da in diesem Zustand die Wahrscheinlichkeit der stimulierten Emission höher ist als die der Absorption. Erreicht wird dies durch eine Besetzungsinversion, bei der mehr Elektronen einen energetisch höheren Zustand besetzen als den energetisch niedrigeren Grundzustand. Die Besetzungsinversion ist jedoch ein instabiler Zustand und muss durch Aufwenden von Energie künstlich herbeigeführt und aufrecht erhalten werden. Im Falle des Lasers geschieht dies durch Zufuhr der sogenannten Pumpenergie. Die stimulierte Emission eines Photons führt zur Emission weiterer Photonen, die sich sowohl in Frequenz, Phase, Polarisation und Ausbreitungsrichtung gleichen. Laserstrahlung charakterisiert sich deshalb durch Monochromasie, eine geringe Strahldivergenz und Kohärenz. Die Abgabe der Laserstrahlung kann dabei in unterschiedlicher zeitlicher Form erfolgen. Man unterscheidet zwischen kontinuierlicher, getakteter (Impulsdauern im Sekunden- und Millisekundenbereich) und gepulster Laserstrahlung (Impulsdauern im Nanosekundenbereich und kürzer).

Die Wechselwirkungen von biologischem Gewebe und Laserstrahlung sind zum einen von der emittierten Wellenlänge, der Laserleistung und der applizierten Energie abhängig und zum anderen von den optischen, thermischen und chemischen Eigenschaften des bestrahlten Gewebes. Treffen Photonen auf eine Gewebeoberfläche, so finden dort mehrere Prozesse nebeneinander statt. Ein Teil des eingestrahnten Lichtes wird direkt an der Oberfläche reflektiert, während der, in das Gewebe eindringende Anteil aufgrund des Brechungsindexsprunges eine Richtungsänderung erfährt. Dabei verlässt ein Teil der eingestrahnten Photonen das Gewebe wieder durch die Gewebeoberfläche, dieser Anteil wird als Remission bezeichnet. Die restlichen, im Gewebe verbleibenden Photonen werden entweder von endogenen Molekülen absorbiert oder treten durch das Gewebe hindurch. Der Anteil der Strahlung, der durch die Gewebeschicht hindurchtritt wird Transmission genannt. Für die Wirkung von Laserstrahlung an biologischem Gewebe ist der absorbierte Photonenanteil von entscheidender Bedeutung. Der gewebespezifische und wellenlängenabhängige Absorptionskoeffizient  $\mu$  gibt die Wahrscheinlichkeit der Photonenabsorption innerhalb des bestrahlten Gewebes an. Absorption beruht dabei vor allem auf Energieumwandlungsprozessen. Trifft ein Photon auf ein Molekül, so nutzt dieses die Energie des Lichtquanten, die dem Produkt aus der Frequenz  $\nu$  und dem Planckschen Wirkungsquantum  $h$  entspricht, zur Änderung seines Zustandes. Das Absorbermolekül wird durch die eingebrachte Energie des Photons zu Rotationen und Schwingungen angeregt, die durch Stöße auf andere Moleküle übertragen wird und es kommt zur Wärmeentwicklung innerhalb des bestrahlten Gewebes. Laserstrahlung kann dabei abhängig von der Energie- und Leistungsdichte sowie der Bestrahlungszeit die thermischen Effekte Koagulation, Vaporisation, Ablation und Disruption induzieren. Die Absorption von Photonen und die damit verbundene Umwandlung von Lichtenergie in Wärme ist also für die thermische Wirkung der Laserstrahlung verantwortlich und kann am bestrahlten Gewebe abhängig von der erreichten Temperatur und Behandlungsdauer reversible und irreversible thermische Schäden hervorrufen.

Die Absorption stellt den zugrunde liegenden Vorgang dar, der sowohl vom bestrahlten Gewebe als auch von der Wellenlänge des applizierten Laserlichtes abhängig ist. Unter diesem Gesichtspunkt können Absorptionsspektren verschiedenster Gewebetypen unter Verwendung unterschiedlicher Laserwellenlängen erstellt werden. Die Abbildung 22 zeigt das Absorptionsspektrum für Wasser, oxygeniertes und desoxygeniertes Blut im Wellenlängenbereich von 400 bis 2500 nm.



**Abb. 22:** Absorptionsspektren von Wasser, desoxy- und oxygeniertem Blut im Wellenlängenbereich von 400-2500 nm

Quelle: Roggan et al., 1999

Im Wellenlängenbereich von 400 bis 1200 nm stellt das Hämoglobin den Hauptabsorber dar, während im Infrarotbereich die Anregung des Wassers dominiert. Zu beachten ist dabei der logarithmische Maßstab der dargestellten Absorption im Diagramm. Zur endoluminalen Laserbehandlung der Varikosis werden bisher überwiegend die primär von Hämoglobin absorbierten Wellenlängen 810nm, 940nm, 980nm und 1064 nm verwendet. Die Absorption der Lichtenergie durch das Hämoglobin des Blutes führt zunächst zu einer lokalen Temperaturentwicklung, bis es nach Überschreitung einer Grenzwertenergie zur Ausbildung von sogenannten „steam bubbles“ innerhalb des bestrahlten Blutes kommt (Proebstle et al., 2002 A). Diese übertragen die, in Richtung des Blutstromes gerichtete Laserenergie auf die umliegende Venenwand und führen zu einer Endothel- und Intimaschädigung, die den thrombotischen Verschluss der Vene nach sich zieht (Proebstle et al., 2002 A).

Proebstle und Mitarbeiter konnten in verschiedenen Experimenten nachweisen, dass eine derartige „steam-bubble-Formation“ das Vorhandensein von Hämoglobin und die direkte Bestrahlung des Blutes erfordert (Proebstle et al., 2002 B). Befindet sich im Gegensatz dazu Wasser oder Blutplasma im Intravasalraum, so kommt es nicht zur Ausbildung dieser „steam bubbles“ (Proebstle et al., 2002, B). Diese Beobachtungen sind auf die unterschiedlichen Ab-

sorptionseigenschaften zurückzuführen. Die thermische Wirkung der Laserstrahlung an der Venenwand ist von der verwendeten Wellenlänge und damit von der Absorption der Lichtenergie durch das Intravasalmedium und die Gefäßwand abhängig. Neben den bisher gebrauchten hämoglobinabsorbierenden Wellenlängen wird in letzter Zeit auch über die Verwendung des hauptsächlich von Wasser absorbierten Infrarotbereiches berichtet (Proebstle et al.; 2005). Proebstle et al. berichten über ein geringeres Ausmaß an klinisch nachweisbaren Nebenwirkungen bei der Verwendung der Laserwellenlänge 1320 nm zur endoluminalen Laserbehandlung der Stammveneninsuffizienz (Proebstle et al., 2005).

Die Laserwirkung ist allerdings nicht nur von der verwendeten Wellenlänge und den Absorptionseigenschaften des bestrahlten Gewebes abhängig, sondern steht insbesondere in einem engen Zusammenhang mit der verwendeten Leistungsdichte, der applizierten Energie pro Gewebevolumen und der Bestrahlungszeit. Zur Angabe der applizierten Laserenergie führte Proebstle 2005 die beiden Parameter LEED (linear endovenous energy density) und EFE (endovenous fluence equivalent) ein (Proebstle et al., 2005).

LEED gibt dabei die mittlere endoluminal applizierte Energie pro Zentimeter behandelte Vene an. Sie stellt also den Quotienten aus Gesamtenergie und der Gesamtlänge der behandelten Vena saphena magna dar und wird in J/cm angegeben. Nachdem die Energie das Produkt aus Leistung und Bestrahlungszeit darstellt und sich die Bestrahlungszeit aus der Rückzugsgeschwindigkeit und der behandelten Venenlänge berechnen lässt, kann die LEED auch über die verwendete Laserleistung und die Rückzugsgeschwindigkeit berechnet werden. Die LEED stellt also nach entsprechender Umformung auch den Quotienten aus Leistung und Rückzugsgeschwindigkeit dar. Da die Laserleistung während der Behandlung eine konstante Größe darstellt, sind unterschiedliche LEED-Werte nur auf die Veränderung der Rückzugsgeschwindigkeit zurückzuführen. Wird zur endoluminalen Varikosisbehandlung ein Schrittmotor, der eine konstante Rückzugsgeschwindigkeit garantiert, verwendet, so stellt die LEED einen konstanten Wert dar.

EFE gibt im Gegensatz dazu die Energiedichte an und berücksichtigt damit die innere Oberfläche der behandelten Venenwand. Die EFE stellt also den Quotienten der applizierten Energie und der angenähert berechneten inneren Oberfläche der behandelten Gefäßwand dar. Dazu wird die Venenwand näherungsweise als Zylinder betrachtet, dessen Mantelfläche sich über die Formel  $2 \times r \times \pi \times h$  berechnen lässt, wobei im Falle der endoluminalen

Laserbehandlung  $h$  die Länge des behandelten Venenabschnittes darstellt. Nach entsprechender Umformung kann die EDE als der Quotient aus Laserleistung und dem Produkt aus Rückzugsgeschwindigkeit und dem Umfang angegeben werden. Über die Beziehung des Umfanges  $U = 2 \times \pi \times r$  und dem Zusammenhang des Radius  $r$  mit dem Durchmesser  $d = 2 \times r$  kann so die Energiedichte nach sonographischer Bestimmung des Durchmessers der Vena saphena magna näherungsweise in  $\text{J}/\text{cm}^2$  angegeben werden. Es ist jedoch zu beachten, dass dies nur ein Näherungswert ist, der aufgrund der mit mehreren Fehlern behafteten Berechnung der inneren Venenoberfläche nicht exakt angegeben werden kann. Der Durchmesser der menschlichen Vena saphena magna stellt keine Konstante dar, sondern zeigt im Verlauf ständig Variationen. Zudem erfolgt die sonographische Bestimmung der Stammvene vor der Behandlung und ohne das Vorhandensein der Tumescenzanästhesie, die die muskelschwache Vene in ihrem Durchmesser weiter beeinträchtigt.

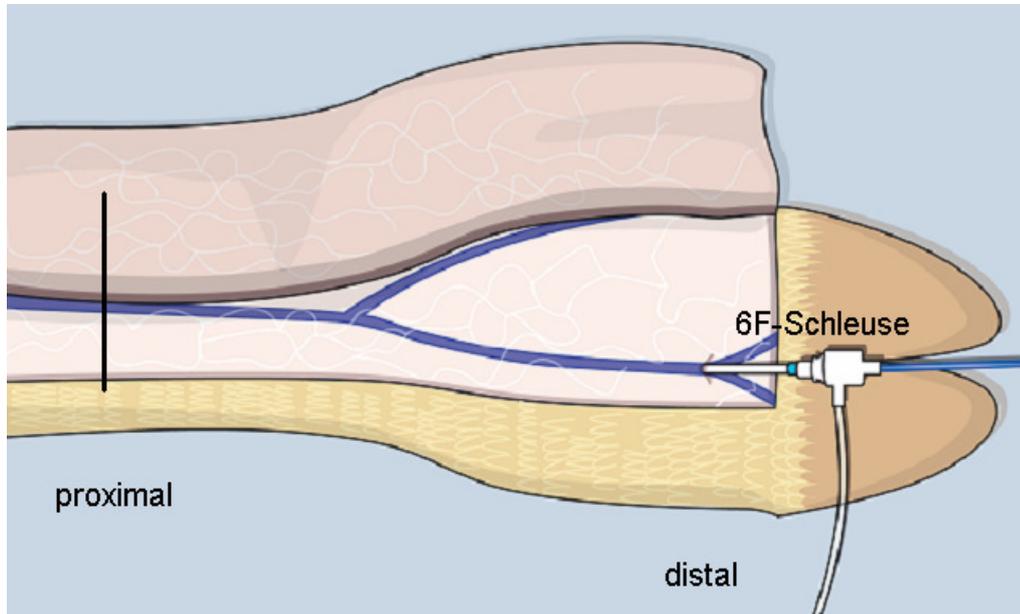
LEED und EFE stellen also Parameter dar, die die auf einen bestimmten Venenabschnitt applizierte Laserenergie angeben. Diese beiden Parameter ermöglichen es, die beobachteten thermischen Effekte nicht nur bezogen auf die verwendete Laserleistung, sondern auch auf die bestrahlte Venenlänge bzw. die innere Gefäßoberfläche zu beziehen.

## **4.2. MATERIAL UND METHODEN**

### **Ex-Vivo-Rinderfußmodell**

Zur Durchführung dieser Experimente wurde das von Schmedt und Mitarbeitern etablierte Ex-vivo-Rinderfußmodell verwendet (Schmedt et al., 2006). Die subkutan liegende Vena saphena lateralis und Vena digitalis III des linken hinteren Rinderfusses frisch geschlachteter Jungbullen (18-25 Monate alt, 550-650 kg) wurde zunächst freipräpariert und das proximale Venenende gekürzt. Anschließend erfolgte die Punktion des distalen Gefäßendes mittels einer Braunüle und es wurde eine 6 Fr-Schleuse in das Gefäßlumen eingebracht (Abbildung 23). Daraufhin wurde die Rindervene entweder mit Ringer-Lactat-Lösung oder heparinisiertem Rinderblut gespült. Nach Einbringen der Laserfaser bzw. des Radiofrequenzapplikators über die gelegte Schleuse wurde die Spitze des Lichtwellenleiters bzw. des Radiofrequenzkatheters am proximalen Ende der Vene platziert. Schließlich erfolgte die Laser- bzw. Radiofrequenzbehandlung der Vene unter kontinuierlichem Rückzug der Faser durch einen Schrittmotor, analog der klinischen Behandlung am Patienten. Während der Behandlung wurde die Vene kontinuierlich entweder mit Ringer-Lactat-Lösung oder heparinisiertem Rinderblut gespült. Dazu wurde ein Infusionssystem verwendet und eine Tropfgeschwindigkeit von 1

Tropfen/sec eingestellt. Die gleichmäßige Behandlung der Rindervene konnte durch einen kontinuierlichen Faserrückzug mithilfe eines Schrittmotors garantiert werden.



**Abb. 23:** Ex-vivo-Rinderfußmodell

### Laserbehandlung und verschiedene Lichtwellenleiter

Die endoluminale Laserbehandlung erfolgte mit zwei Diodenlasern der Wellenlängen 980nm und 1470nm der Firma Biolitec, Deutschland. Dabei kamen die vier in Abbildung 24 dargestellten Lichtwellenleiter zu Anwendung: die *bare fiber*, der Radialstrahler Glasdom, die Curalux-Faser und die Biolitec-Faser.



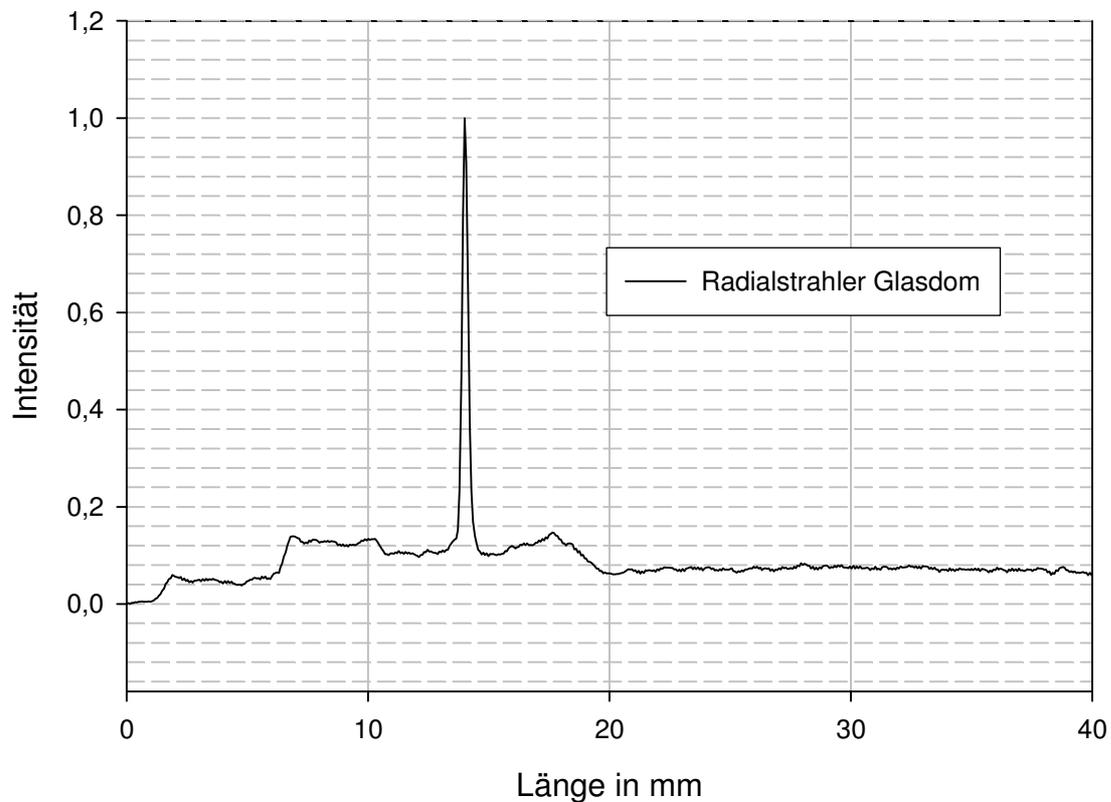
**Abb. 24:** von links: *bare fiber*, Radialstrahler Glasdom, Curalux-Faser, Biolitec-Faser

### Bare fiber

Es wurde eine *bare fiber* des Durchmessers 600  $\mu\text{m}$  verwendet, die einen nach vorne gerichteten, stark gebündelten Laserstrahl abgibt, also direkt das Intravasalmedium bestrahlt. Alle bisher veröffentlichten Studien zur endoluminalen Laserbehandlung der Stammveneninsuffizienz verwendeten die *bare fiber* als Lichtwellenleiter.

### Radialstrahler Glasdom

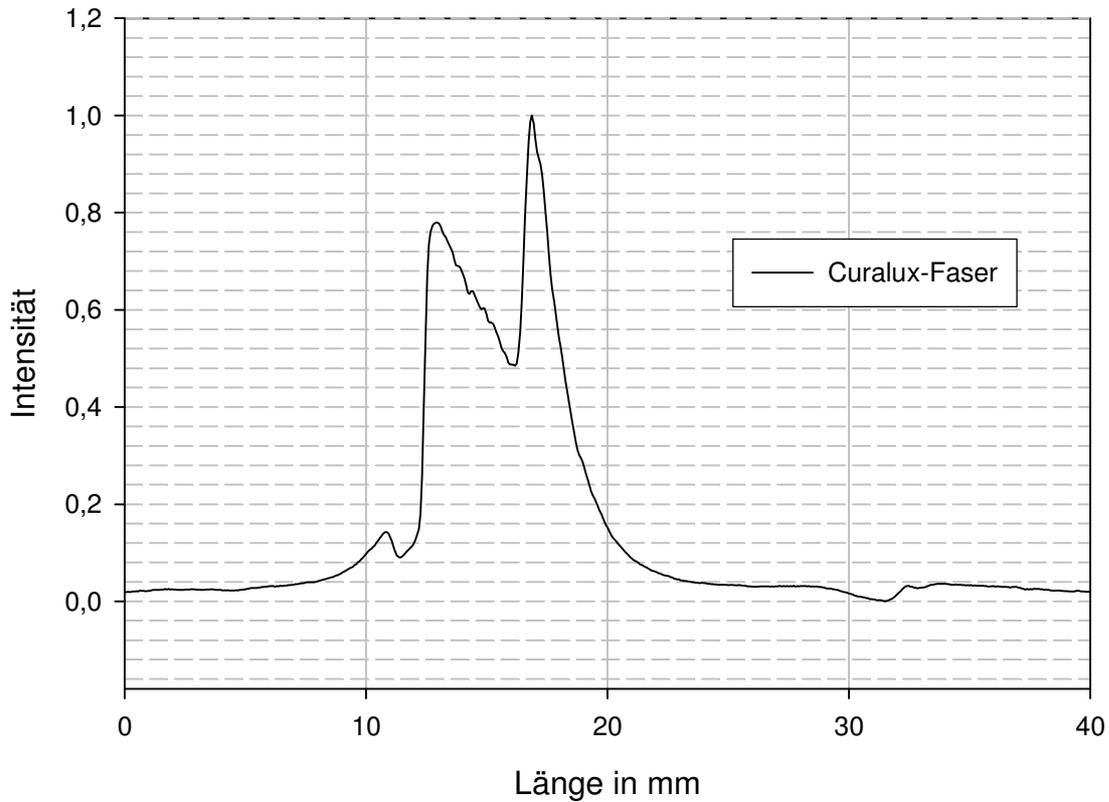
Dieser Lichtwellenleiter wurde im Laserforschungslabor Großhadern zur Laserbehandlung der benignen Prostatahyperplasie entwickelt. Er zeigt ein radiales Abstrahlprofil, das durch Totalreflexion an Luft entsteht. Abbildung 25 stellt das Ergebnis der Intensitätsmessung des verwendeten Radialstrahlers Glasdom graphisch dar. Sie zeigt einen einzelnen Abstrahlpeak, der zu einer sehr hohen Leistungsdichte im bestrahlten Bereich führt.



**Abb. 25:** Abstrahlprofil des Radialstrahlers Glasdom an Luft

### Curalux-Faser

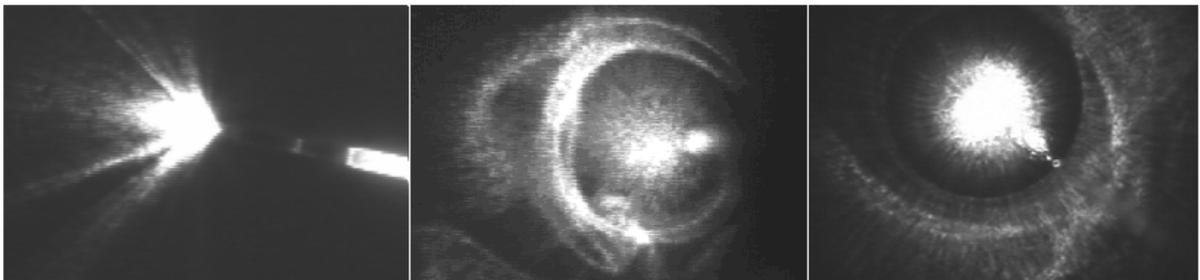
Diese Faser wird von der Firma Curalux im Laserforschungslabor Großhadern hergestellt und zeigt ebenso wie der Radialstrahler Glasdom ein seitliches Abstrahlprofil. Dieses wird jedoch durch einen Kunststoffmantel mit definierten Streueigenschaften erzeugt. Die Intensitätsmessung der verwendeten Faser zeigt ein zweigipfliges Abstrahlprofil (Abbildung 26). Dadurch liegt im Vergleich zum Radialstrahler Glasdom eine geringere Leistungsdichte am bestrahlten Gewebe vor.



**Abb. 26:** Abstrahlprofil der Curalux-Faser an Luft

### **Biolitec-Faser**

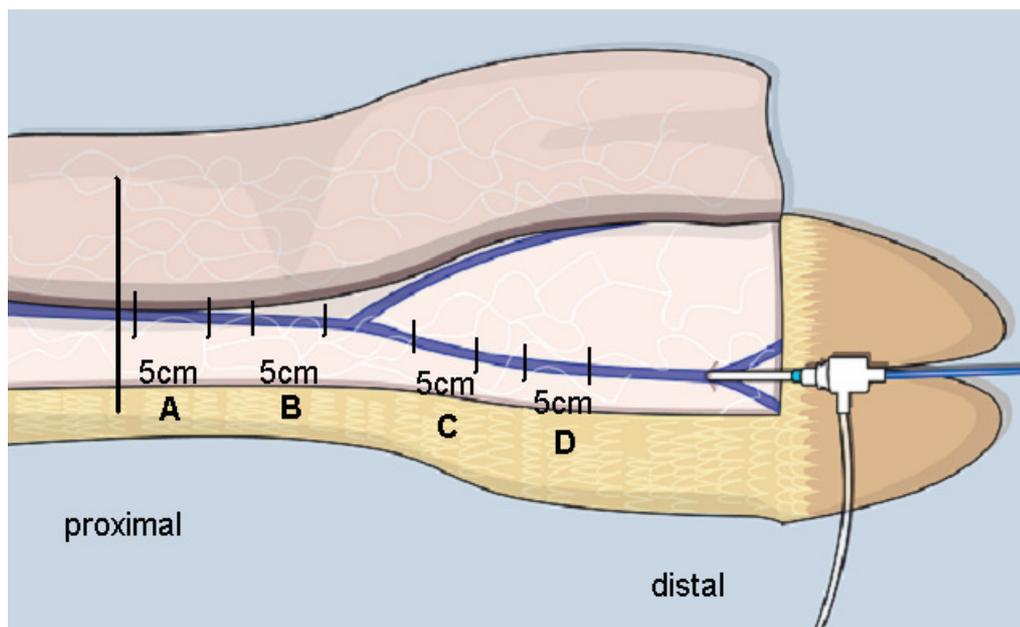
Die speziell hergestellte Biolitec-Faser der Firma Biolitec AG, Deutschland nimmt eine Zwischenposition innerhalb der bisher beschriebenen Lichtwellenleiter ein. Sie zeigt an Luft ein seitliches Abstrahlprofil (Abbildung 27), wird die Faser jedoch von Flüssigkeit umgeben, so verändert sich das Abstrahlprofil aufgrund des neuen Brechungsindex und es entsteht ein einfaches, nach vorne gerichtetes Abstrahlprofil entsprechend der *bare fiber* (Abbildung 22).



**Abb. 27:** von links: Abstrahlprofil der Biolitec-Faser an Luft seitlich und nach vorne gerichtet, ganz rechts: Abstrahlprofil der Biolitec-Faser nach vorne gerichtet in Wasser

### Versuchsaufbau und -durchführung

Die verschiedenen Laserfasern wurden an den 980nm und den 1470nm-Diodenlaser angeschlossen und anschließend die Vena saphena lateralis und Vena dorsalis pedis III des Ex-vivo Rinderfußmodells behandelt. Dazu wurde die ca. 25,0 cm lange Vene entsprechend der schematischen Darstellung in Abbildung 28 in vier jeweils 5 cm lange Bereiche eingeteilt und anschließend die vier Bereiche mit ansteigender Leistung bestrahlt.



**Abb. 28:** Schematische Darstellung der Laserbehandlung am Rinderfußmodell

Die Behandlung mit dem 980nm-Diodenlaser wurde im Bereich A mit einer Leistung von 10W begonnen und anschließend in jedem weiteren Bereich um 10W erhöht. Der Bereich B wurde also mit 20W, der Bereich C mit 30W und der Bereich D mit 40W bestrahlt. Analog erfolgte die Behandlung der Rindervene mit dem 1470nm-Diodenlaser. Der Bereich A wurde mit 5W, der Bereich B mit 10W, der Bereich C mit 15W und der Bereich D mit 20W bestrahlt. Die *bare fiber* und der Radialstrahler Glasdom konnten sowohl an den 980-nm-Lasergerät als auch an das 1470nm-Lasergerät angeschlossen werden. Die Curalux- und die Biolitec-Faser konnten dagegen aus technischen Gründen nur am 980nm-Lasergerät angewendet werden. Die Lichtwellenleiter wurden mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/s zurückgezogen. Eine Ausnahme bildete lediglich die Biolitec-Faser, die aus bautechnischen Gründen nur an ein spezielles Lasergerät der Firma Biolitec AG, Deutschland mit maximaler Leistung von 15W angeschlossen werden konnte. Um dennoch vergleichbare Versuchsbedingungen zu erreichen, wurde die Rückzugsgeschwindigkeit so verändert, dass eine vergleichbare Energie-

dichte appliziert wurde. Im Bereich A erfolgte die Bestrahlung mit 10 W und 3mm/s, im Bereich B mit 15 W und 2,25 mm/s, im Bereich C mit 15 W und 1,5 mm/s und der Bereich D wurde mit 15 W und einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1,125 mm/s behandelt. Jede dieser Versuchseinstellungen wurde an mit Ringer-Lactat-Lösung und zudem an mit heparinisertem Rinderblut gespülten Rindervenene durchgeführt.

### **Radiofrequenzbehandlung**

Die Radiofrequenzbehandlung erfolgte mithilfe des Closure-Systems des Herstellers VNUS Medical Technologies, San José, USA. Die verwendete 6 Fr-Sonde (Abbildung 29) wurde über die liegende Schleuse endoluminal am proximalen Venenende platziert und anschließend mit einer Geschwindigkeit von 3 cm/min kontinuierlich bis zum distalen Ende zurückgezogen.



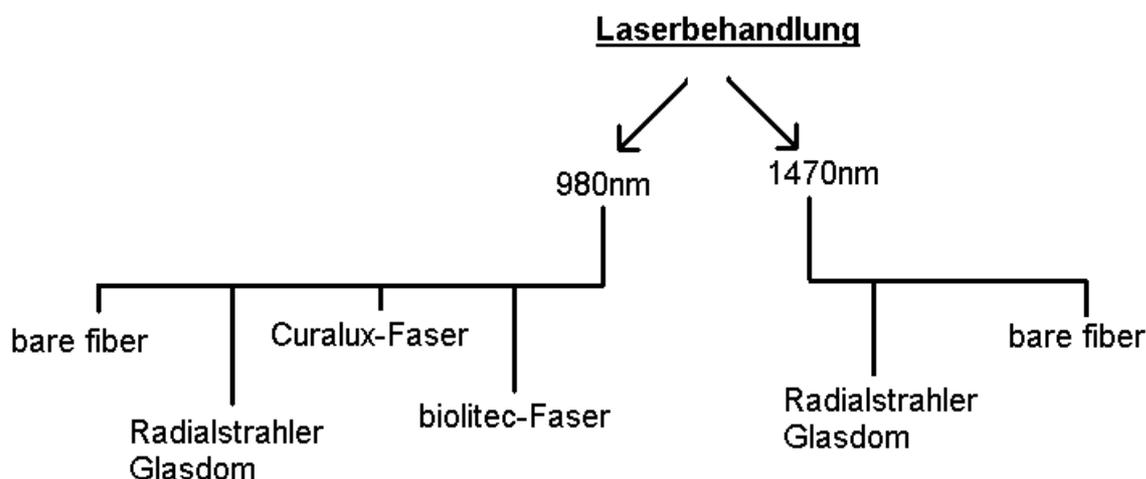
**Abb. 29:** 6-French Radiofrequenz-Sonde

### **Schrittmotor**

Um einen gleichmäßigen Rückzug des Lichtwellenleiters und der Radiofrequenzsonde zu gewährleisten, wurde ein Schrittmotor verwendet. Während die Lichtwellenleiter mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/sec zurückgezogen wurden, verwendeten wir bei der endoluminalen Radiofrequenzbehandlung mithilfe des VNUS-Closure-Systems entsprechend der Herstellerempfehlungen eine Geschwindigkeit von 0,5 mm/s ( $\equiv$  3 cm/min).

### 4.3. AUSWERTUNG

Jede Versuchseinstellung wurde dreimal durchgeführt, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Die Abbildung 30 und die Tabellen 4a und 4b geben einen Überblick des verwendeten Behandlungsschemas.



**Abb. 30:** Behandlungsschema zur endoluminalen Laserbehandlung am Ex-vivo-Rinderfußmodell

	980nm, bare fiber	980nm, Radial Glasdom	980nm, Curalux-Faser	980nm, biolitec-Faser
Ringer-Lösung	n=3	n=2	n=3	n=3
Heparinisiertes Blut	n=3	n=2	n=3	n=3

**Tab. 4a:** Behandlungsschema der Laserexperimente am 980nm-Lasergerät

	1470nm, bare fiber	1470nm, Radial Glasdom
Ringer-Lösung	n=3	n=2
Heparinisiertes Blut	n=3	n=2

**Tab. 4b:** Behandlungsschema der Laserexperimente am 1470nm-Lasergerät

Nach Durchführung der Laser- bzw. Radiofrequenzbehandlung der Rindervene erfolgte die Präparation der Rindervene zur makroskopischen Begutachtung. Zunächst wurden die Effekte an der geschlossenen Vene und dem perivaskulären Gewebe beurteilt. Dann wurde die Vene längs aufgeschnitten, um die entstandenen endoluminalen Schäden zu begutachten. Die Ergebnisse wurden nach einem definierten Schema mit Punkten bewertet und daraus ein makroskopischer Beurteilungsscore berechnet.

## MAKROSKOPISCHER BEURTEILUNGSSCORE

Nach endoluminaler Laser- bzw. Radiofrequenzbehandlung der Rindervene zeigten sich abhängig von der verwendeten Wellenlänge, dem Lichtwellenleiter, der Laserleistung und dem Intravasalmedium unterschiedliche makroskopisch sichtbare Veränderungen. Die Beurteilung dieser Effekte erfolgte anhand eines speziell eingeführten makroskopischen Beurteilungsscores. Dieser bewertet neben den für die Behandlung notwendigen Koagulationseffekten auch die unerwünschten Gefäßwandschädigungen, die Behandlungsqualität und den Umgang mit dem Energieapplikator.

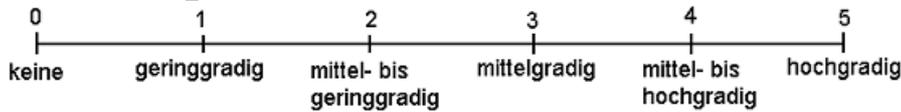
Die beobachteten Kollagendenaturierungseffekte beurteilten wir anhand der Verfärbung, Verdickung und Rigiditätssteigerung der Venenwand. Es wurden die maximale Punktzahl 5 zugeordnet, wenn hochgradige Koagulationseffekte am behandelten Gewebe nachweisbar waren. Die zudem insbesondere bei Verwendung der *bare fiber* beobachteten Negativeffekte am Gewebe im Sinne von Perforation, Carbonisierungen und perivaskulären Schädigungen sind insbesondere für die Nebenwirkungen der Behandlung verantwortlich zu machen und beeinflussen das Behandlungsergebnis negativ, sodass ein das Fehlen dieser hitzeinduzierten Gewebeveränderungen der maximalen Punktzahl zugeordnet wurde. Da das Ergebnis der endoluminalen Stammvenenbehandlung des weiteren mit der Behandlungsqualität und dem Umgang mit dem Lichtwellenleiter in Zusammenhang steht, bewerteten wir zudem die Handhabbarkeit des Energieapplikators, die Rückzugsgeschwindigkeit und die Verteilung der thermischen Gefäßwandschädigung. Einen einfachen Umgang, eine hohe Rückzugsgeschwindigkeit und eine gleichmäßig verteilte Venenwandschädigung bewerteten wir mit der maximalen Punktzahl. Die Abbildung 31 zeigt den speziell eingeführten makroskopischen Beurteilungsscore zur Bewertung der durch endoluminale Behandlungsmethoden hervorgerufenen thermischen Gefäßwandschädigungen.

## 1. Koagulationseffekte:

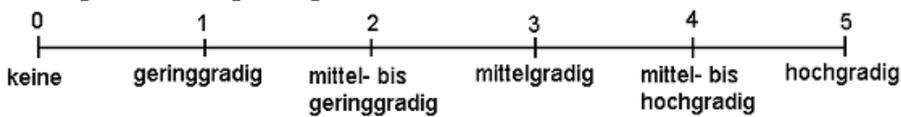
### 1.1. Verfärbung der Venenwand:



### 1.2. Verdickung der Venenwand:

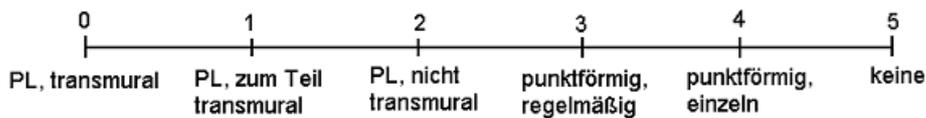


### 1.3. Rigiditätssteigerung der Venenwand:

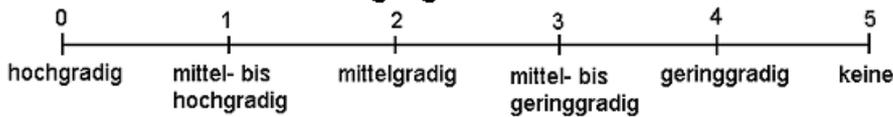


## 2. Gewebeschädigung:

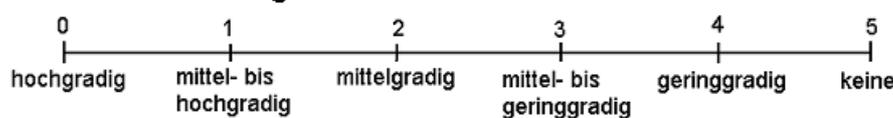
### 2.1. Perforationen:



### 2.2. Perivaskuläre Schädigung:

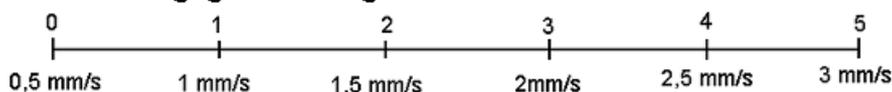


### 2.3. Carbonisierungseffekte:



## 3. Behandlung:

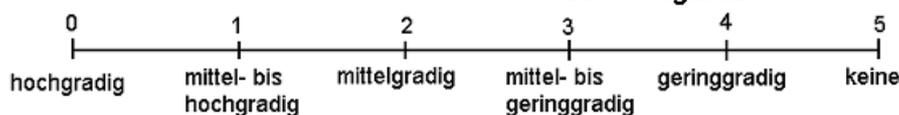
### 3.1. Rückzugsgeschwindigkeit:



### 3.2. Verhalten der Faser bei Behandlung:



### 3.3. Einführen der Faser in die Vene: Schwierigkeiten:



### 3.4. Behandlungsqualität:

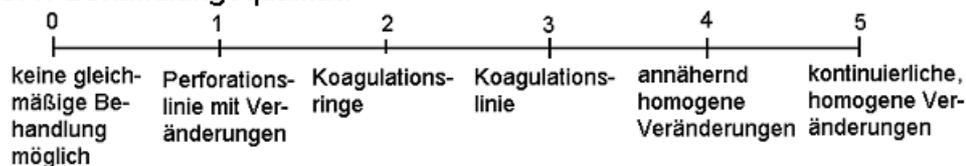
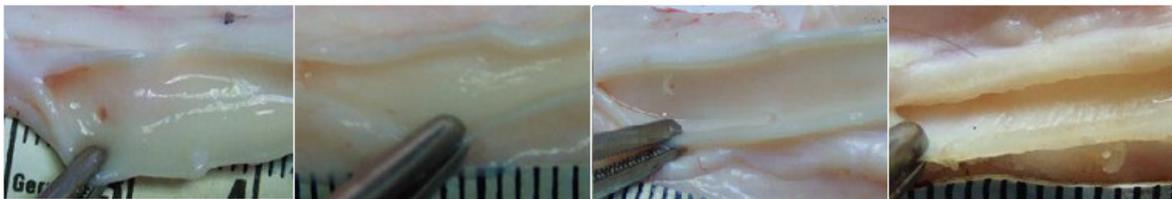


Abb. 31: Makroskopischer Beurteilungsscore; PL = Perforationslinie

Die Durchführung der Temperatur- und Zugversuche vermittelte uns Erfahrungen in Bezug auf die hitzeinduzierte Denaturierung der Kollagenfasern am Venengewebe, die wir zur Beurteilung der durch Laser- und Radiofrequenzenergie hervorgerufenen thermischen Effekte heranziehen konnten. Die Abbildung 32 zeigt beispielhaft verschiedene Grade der Gefäßwandverfärbung und ihre Bewertung mit Punkten. Daneben fließt sowohl die Gewandverdickung als auch die Rigiditätssteigerung in den Bereich der Koagulationseffekte des makroskopischen Beurteilungsscores mit ein. Die quantitative Beurteilung dieser thermischen Wirkungen beruht dabei auf den Erfahrungen im Umgang mit hitzebehandeltem Venengewebe.

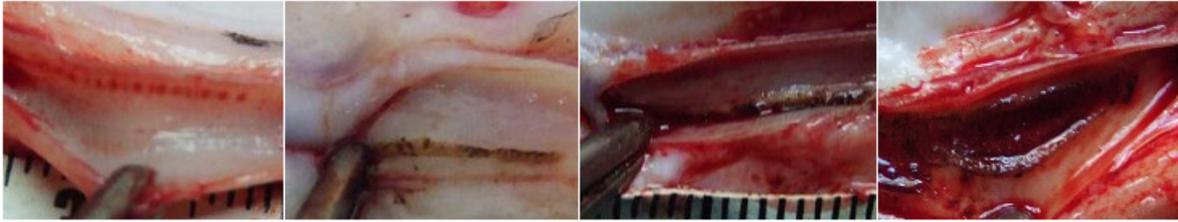


**Abb. 32:** von links: glasig (1 Punkt), glasig-weiße Wand (2 Punkte), weiße Wand (3 Punkte), weiß-gelbliche Wand (4 Punkte)

Da wir hochgradige Veränderungen in den Bereichen der Gefäßwandverdickung, Verfärbung und Rigidität mit der maximal erreichbaren Punktzahl von jeweils 5 Punkten bewerteten, gibt die Höhe des Koagulationsscores Auskunft über das Ausmaß der thermischen Kollagenfaserdenaturierung. Eine hohe Punktzahl in diesem Bereich bedeutet also, dass sehr viele Kollagenfasern innerhalb der Venenwand in einem denaturierten Zustand vorliegen, während sie bei einem geringen Koagulationsscore überwiegend im unbeschädigten Zustand vorliegen. Da denaturierte Kollagenfasern einen Reiz zur Einwanderung von Fibroblasten und damit zur Bindegewebsneubildung darstellen, gehen wir davon aus, daß für eine effektive Behandlung der Stammvene nahezu alle im Venengewebe vorhandenen Kollagenfasern thermisch denaturiert werden müssen.

Jedoch kann insbesondere die Laserstrahlung neben diesen, für den Behandlungserfolg notwendigen Koagulationseffekten auch zur Vaporisation, Ablation und Disruption des behandelten Gewebes führen. Diese unerwünschten Gefäßschädigungen tragen nicht zum fibrotischen Gefäßverschluß bei, sondern rufen lediglich unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlung hervor. Aufgrunddessen wurden die beobachteten Carbonisierungseffekte, Perivasalschädigungen und Gefäßwandperforationen im Unterbereich der unerwünschten Gewebeschädigung zusammengefasst. Die Abbildungen 33, 34 und 35 zeigen

beispielhaft beobachtete unerwünschte Gewebeschädigungen und die ihnen zugeordnete Bewertung mit Punkten innerhalb des makroskopischen Beurteilungsscores.



**Abb. 33:** von links: punktförmige, regelmäßige Perforationen (3 Pkte); nicht transmurale Perforationslinie – PL (2Punkte); teilweise transmurale PL (1Pkt); transmurale PL (0 Pkte)



**Abb. 34:** von links: geringgradige Carbonisierungseffekte (4 Pkte); mittelgradige Carbonisierungseffekte (2 Pkte); hochgradige Carbonisierungseffekte (0 Pkte)

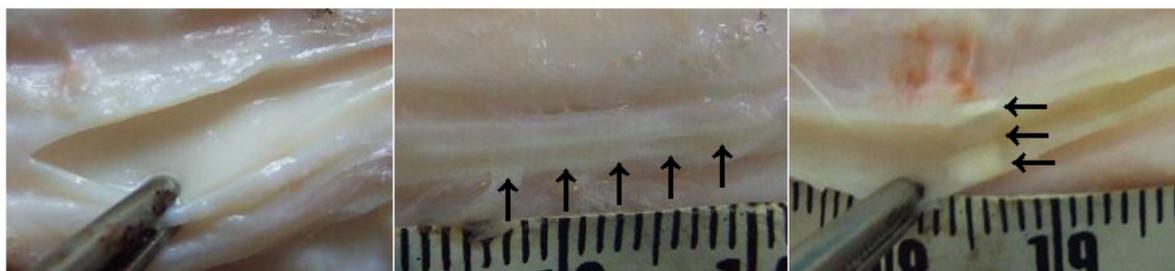


**Abb. 35:** von links: geringgradige perivaskuläre Schädigung (4 Pkte); mittelgradige Schädigung (2 Pkte); hochgradiger perivaskulärer Schaden (0 Pkte)

Da eine sichere endoluminale Venenbehandlung möglichst wenig dieser unerwünschten Effekte herbeiführen sollte, wird die maximale Punktzahl dieser Beurteilungsuntergruppe bei fehlender Perivasalschädigung, Carbonisierungseffekten und Perforationen erreicht. Ein niedriger Schädigungsscore weist auf Negativeffekte am behandelten Gewebe hin und könnte in

der klinischen Anwendung mit Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlung einhergehen.

Da der Behandlungserfolg allerdings nicht nur in Zusammenhang mit der quantitativen Kollagenfaserdenaturierung steht, sondern das Gesamtergebnis auch durch die Behandlungsdauer, den Umgang mit den verwendeten Geräten und Kathetern beeinflusst wird, wurde der Unterbereich der Behandlung in den makroskopischen Beurteilungsscore mit aufgenommen. Neben der Rückzugsgeschwindigkeit, die die Gesamtbehandlungsdauer deutlich beeinflusst, beurteilten wir die Qualität der hervorgerufenen Effekte und den Umgang mit dem Energieapplikator. Sowohl für den Arzt als auch für den Patienten sind diese Aspekte ein wichtiger Bestandteil der Verfahrensauswahl. Die zu erwartende Behandlungsdauer ist dabei sowohl für den Patienten und auch den Arzt von großer Bedeutung. Das unkomplizierte Einführen und Plazieren des Energieapplikators innerhalb der varikösen Stammvene ist ein besonderes Anliegen des behandelnden Arztes. Das Verhalten der Faser während der Behandlung und die Qualität des Gesamtergebnisses sind selbstverständlich die wichtigsten Bestandteile des makroskopischen Beurteilungsscores. Die Abbildung 36 zeigt beispielhaft die beobachteten Behandlungsergebnisse und ordnet die entsprechenden Punkte zu.



**Abb. 36:** von links: kontinuierliche, homogene Veränderung der Venenwand (5 Pkte); Veränderungen insbesondere entlang der Koagulationslinie (3 Pkte); Veränderungen an den entstandenen Koagulationsringen (2 Pkte)

Das Ziel der endoluminalen Behandlungsmethoden ist es, eine gleichmäßige Schädigung nahezu aller in der Venenwand enthaltenen Kollagenfasern hervorzurufen. Das Ergebnis ist dabei sowohl von der Rückzugsgeschwindigkeit als auch vom verwendeten Energieapplikator abhängig. Ein an der Venenwand adhärrierender Lichtwellenleiter, der zudem nur schwer in das zu behandelnde Gefäß eingebracht werden kann, führt weder zu einem gleichmäßigen Ergebnis noch gewährleistet er ein geringes Behandlungsrisiko. Die maximale Punktzahl in diesem Bereich wird also bei einem unkompliziertem Umgang mit einem

Energieapplikator erreicht, der eine rasche und zugleich gleichmäßige Denaturierung der in der Venenwand enthaltenen Kollagenfasern ohne gleichzeitige unerwünschte Gewebeschädigungen herbeiführt.

#### **4.4. AUSWERTUNG UND ERGEBNISSE**

Im nun folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der durchgeführten Experimente geordnet nach der Laserwellenlänge, dem Lichtwellenleiter, dem Intravasalmedium, der Laserleistung und der applizierten Laserenergie dargestellt. Nach Beschreibung und Vorstellung der makroskopischen Befunde werden die Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores demonstriert und diskutiert.

##### **4.4.1. ERGEBNISSE AM 980 NM-DIODENLASER**

Wir verwendeten einen Diodenlaser der Wellenlänge 980nm, die Leistungen 10W, 20W, 30W, 40W und die beiden Intravasalmedien Blut und Ringerlösung. Die Laserstrahlung applizierten wir mit der *bare fiber*, dem Radialstrahler Glasdom, der Curalux- und Biolitec-Faser. Die LEED, die den Quotienten aus Leistung und Rückzugsgeschwindigkeit darstellt, liegt bei den Leistungen 10W, 20W, 30W und 40W bei 33,3 J/cm, 66,7 J/cm, 100 J/cm und 133,3 J/cm. Nach Berechnung einer mittleren Gefäßoberfläche durch wiederholte Messungen an definierter Stelle, berechneten wir für die Laserleistungen 10W, 20W, 30W und 40W EFE-Werte von 17,7 J/cm<sup>2</sup>, 35,4 J/cm<sup>2</sup>, 53,1 J/cm<sup>2</sup> und 70,8 J/cm<sup>2</sup>.

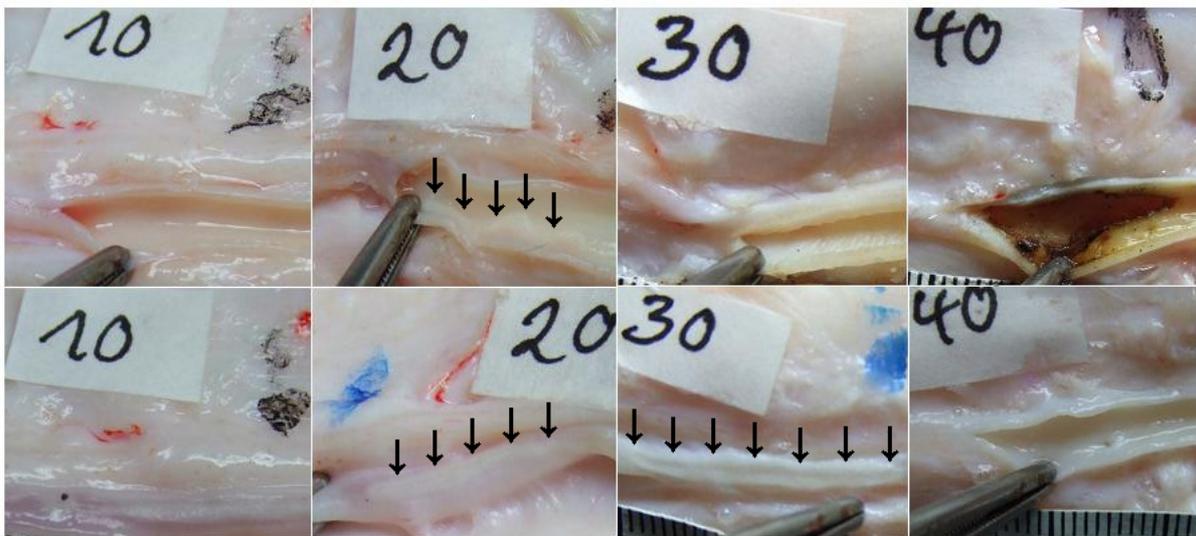
###### **4.4.1.1. 980 NM, BARE FIBER**

Die *bare fiber* zeigt ein nach vorne gerichtetes Abstrahlprofil, sodass es primär zur Bestrahlung des Intravasalmediums kommt. Proebstle und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass es bei gleichzeitiger Verwendung einer von Hämoglobin absorbierten Laserwellenlänge und der Intravasalflüssigkeit Blut zur Ausbildung von so genannten „steam bubbles“ kommt (Proebstle et al., 2002 A). Diese übertragen die applizierte Laserenergie auf die umliegende Venenwand und führen so zur gewünschten Schädigung, die den Gefäßverschluß zur Folge hat.

###### **980 NM, BARE FIBER, RINGER-LÖSUNG**

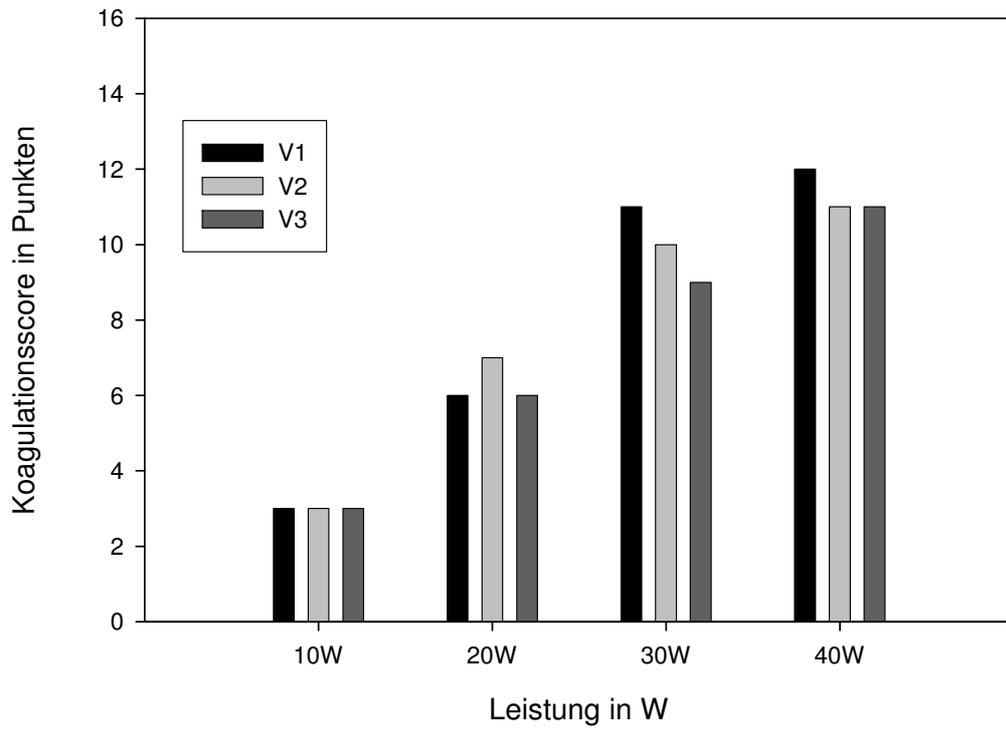
Die makroskopische Untersuchung nach der Laserbehandlung mit 10W Leistung zeigte nur diskrete Veränderungen der Venenwand. Wir beobachteten eine homogene Verteilung der geringgradigen Wandverdickung, Verfärbung und Rigiditätssteigerung des behandelten Gewebes. Bei Verwendung der Laserleistung 20W konnte eine deutliche, bereits von außen

sichtbare Koagulationslinie nachgewiesen werden, die am ehesten durch die Nähe der *bare fiber*-Spitze zur behandelten Venenwand zurückzuführen ist. Die umliegenden Bereiche zeigten keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Bei der anschließend applizierten Laserleistung 30W kam es erneut zur Ausbildung einer ausgeprägten Koagulationslinie in Verbindung mit einer hochgradigen Gefäßverdickung, Verfärbung und Rigiditätssteigerung. Diese Veränderungen waren in allen drei durchgeführten Experimenten sichtbar. Eine Ausnahme bildete lediglich die Leistung 40W: bei zwei Versuchen kam es nach initialem Aufleuchten zu Beginn der Behandlung zum Auftreten einer Perforationslinie mit Carbonisierungseffekten und perivaskulärer Schädigung. In einem der Experimente beobachteten wir jedoch weder ein initiales Aufleuchten noch die Ausbildung einer Perforationslinie. Die Abbildung 37 stellt beispielhaft die makroskopischen Befunde dar. Die Pfeile markieren die beschriebene Koagulationslinie.

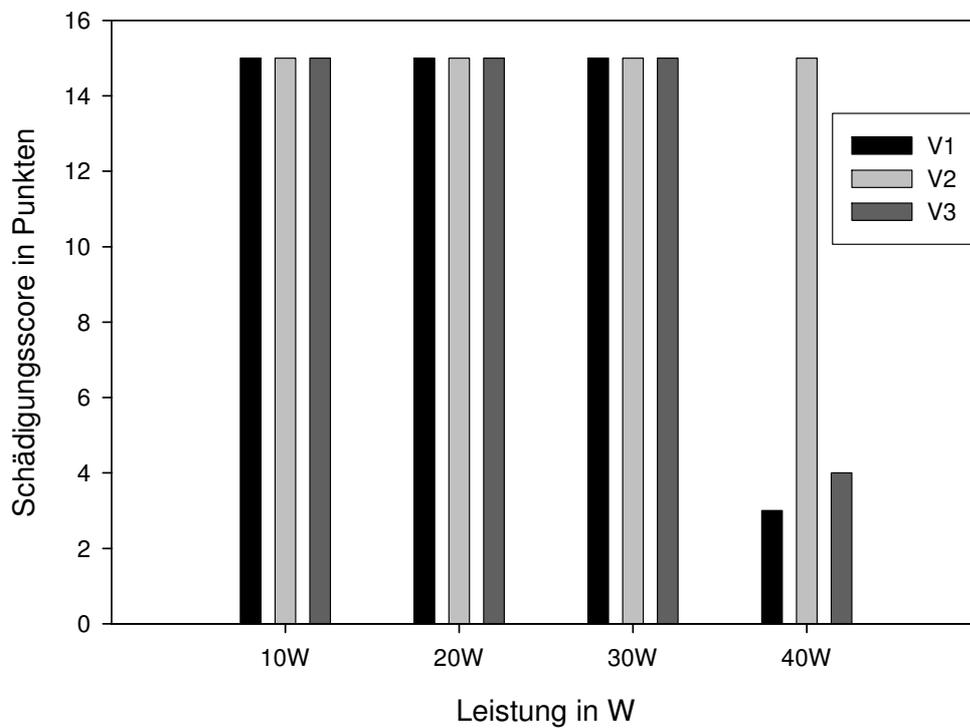


**Abb. 37:** Makroskopische Befunde (980nm, *bare fiber*, Ringelösung, 10, 20 ,30 ,40 W)

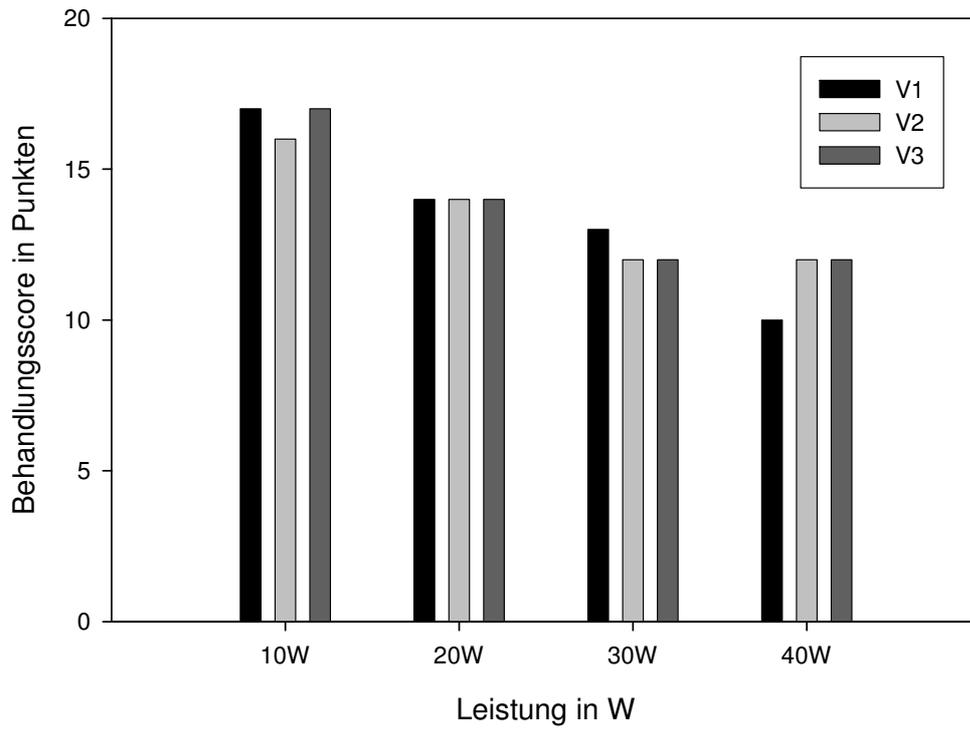
Die Abbildungen 38a bis 38d zeigen graphisch die entsprechenden Werte des Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores.



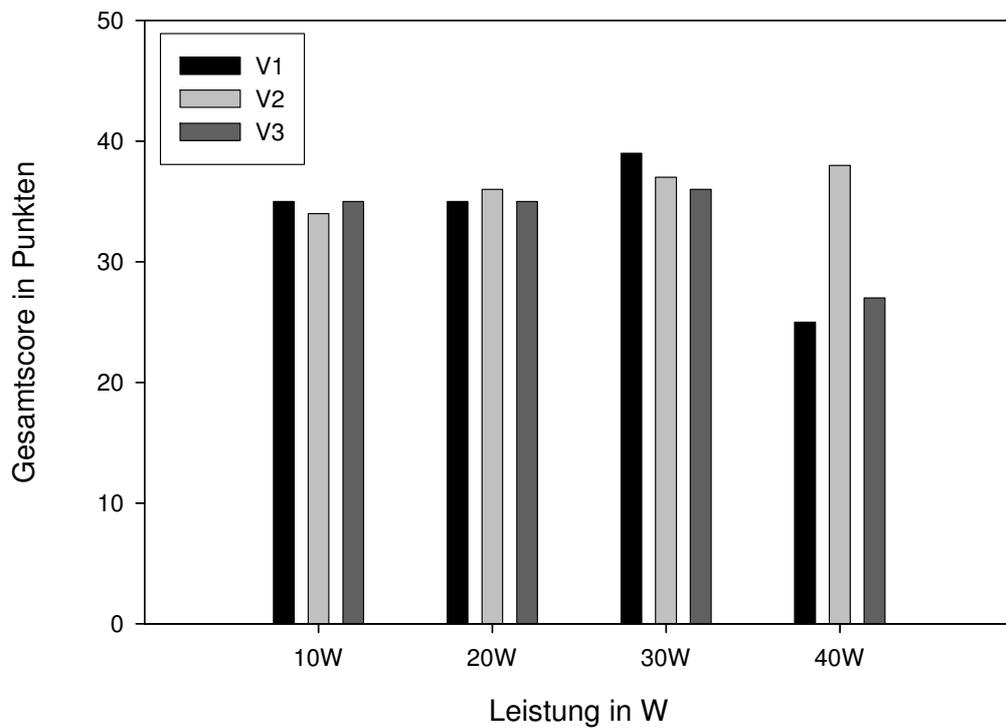
**Abb. 38a:** Koagulationsscore (980nm, bare fiber, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 38b:** Schädigungsscore (980nm, bare fiber, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 38c:** Behandlungsscore (980nm, bare fiber, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)

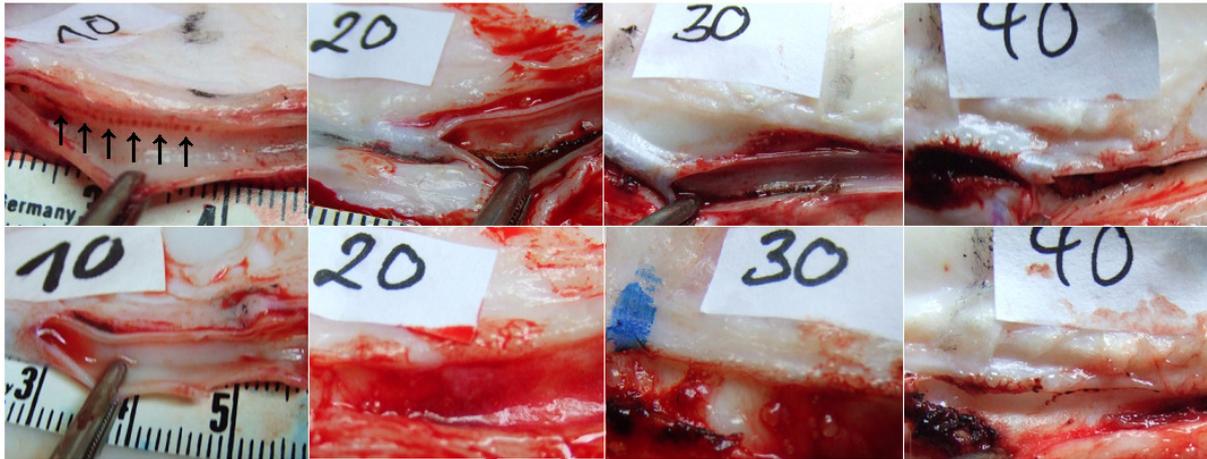


**Abb. 38d:** Gesamtscore (980nm, bare fiber, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)

In allen durchgeführten Experimenten zeigen sich mit ansteigender Laserleistung zunehmende Koagulationseffekte an der behandelten Rindervenenwand. Unerwünschte Schädigungen traten in nur zwei der durchgeführten Versuche der Laserleistung 40W auf, welche sich als drastischer Punktabfall innerhalb des Schädigungsscores bemerkbar machen, während in allen anderen Fällen die maximale Punktzahl durch fehlende unerwünschte Gewebeschädigungen erreicht wurde. Im Teilbereich Behandlung zeigt sich mit zunehmender Laserleistung eine sinkende Punktzahl. Dies ist auf die beobachteten Adhäsionen der Laserfaser während der Behandlung und auf die hervorgerufene inhomogene Schädigung der Venenwand durch das Auftreten einer Koagulations- bzw. Perforationslinie zurückzuführen. Der qualitative Behandlungseffekt nimmt also mit steigender Laserleistung stetig ab. Im Gesamtscore zeigt sich dennoch zunächst ein diskreter Punktanstieg, da die ansteigenden Koagulationseffekte die Punktabzüge im Bereich der Behandlungsqualität wett machen. Die Laserleistung 40W zeigt jedoch in zwei der durchgeführten Experimente einen deutlichen Abfall der Gesamtpunktzahl, da neben inhomogenen auch unerwünschte Gewebeschädigungen beobachtet werden konnten.

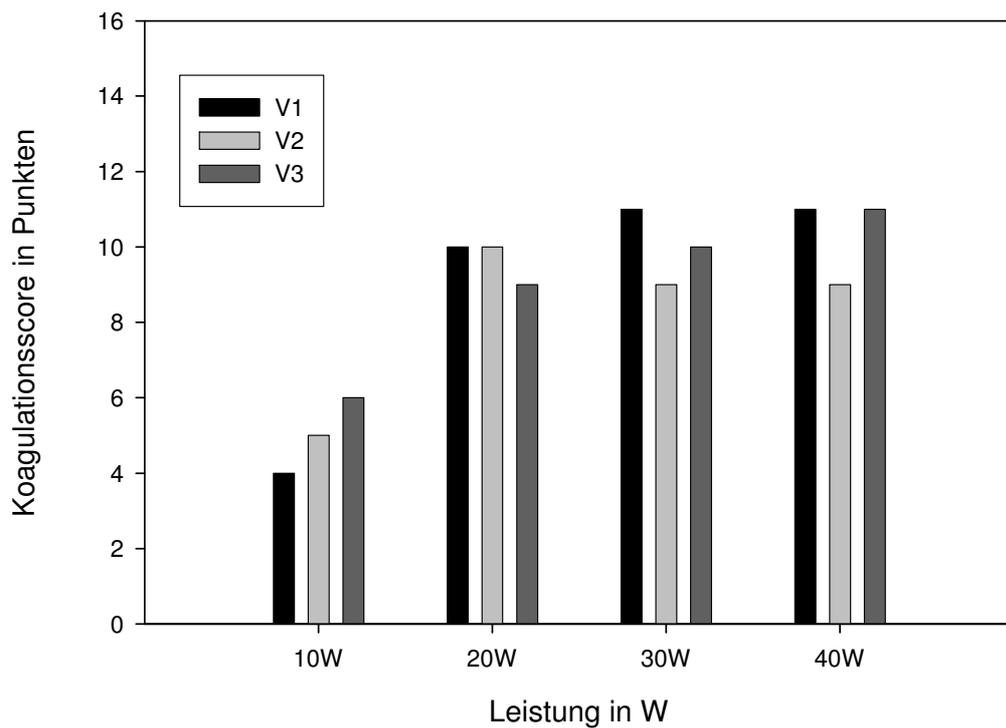
### **980 NM, BARE FIBER, BLUT**

Bei Verwendung der Laserleistung von 10W konnten makroskopisch nur geringgradige Koagulationseffekte im Sinne der Wandverdickung, Verfärbung und Rigiditätssteigerung des behandelten Venengewebes nachgewiesen werden. In einem der durchgeführten Experimente wurde das Auftreten nicht-transmuraler, regelmäßig angeordneter Perforationspunkte ohne Carbonisierungseffekte und perivaskuläre Schädigung beobachtet. Bei der Leistung 20W zeigten sich bereits mittelgradige Koagulationseffekte, darüberhinaus kam es in allen drei durchgeführten Experimenten zur Ausbildung einer nicht-transmuralen Perforationslinie und gering- bis mittelgradigen Carbonisierungseffekten. Nach weiterer Steigerung der applizierten Laserleistung auf 30W beobachteten wir bei weiterhin ansteigenden Koagulationseffekten das regelmäßige Auftreten einer nun transmuralen Perforationslinie mit mittelgradigen Carbonisierungseffekten und einer geringfügigen Schädigung des Perivasalgewebes. Bei Verwendung von 40W Laserleistung zeigten sich überwiegend unerwünschte Gewebeschädigungen. Neben einer transmuralen Perforationslinie mit hochgradigen Carbonisierungseffekten und einer mittelgradigen perivasalen Beeinträchtigung zeigte sich ein stabiles Koagulationsniveau, das angesichts der dominierenden Negativeffekte deutlich in den Hintergrund gedrängt wurde. Die Abbildung 39 präsentiert beispielhaft die beobachteten makroskopischen Befunde.

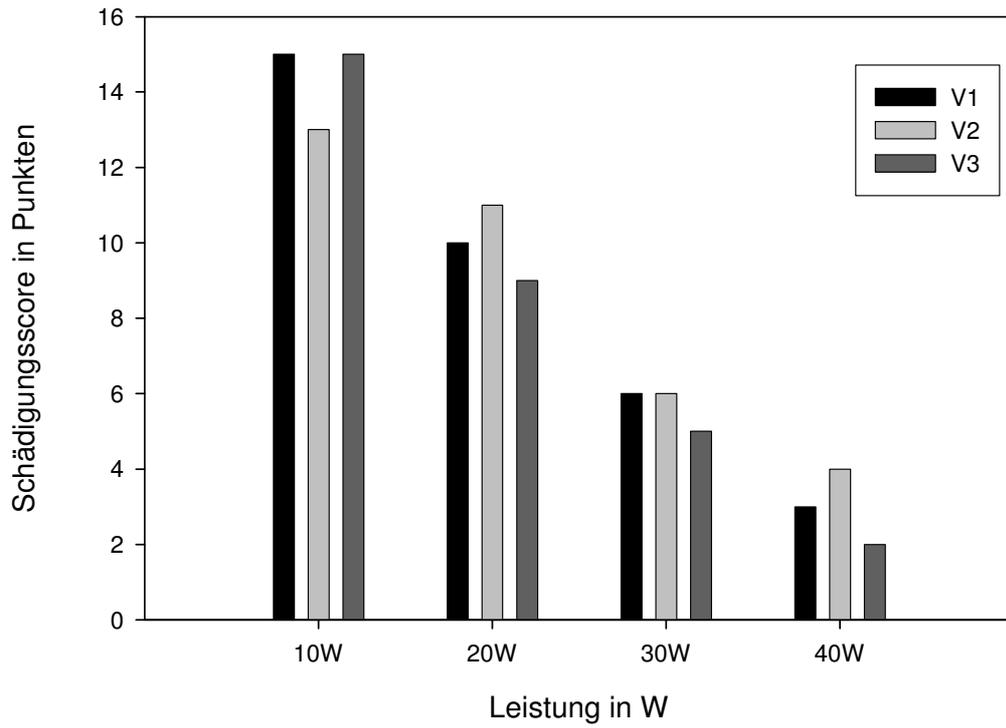


**Abb. 39:** Makroskopische Befunde (980nm, *bare fiber*, Blut, 10, 20, 30, 40 W)

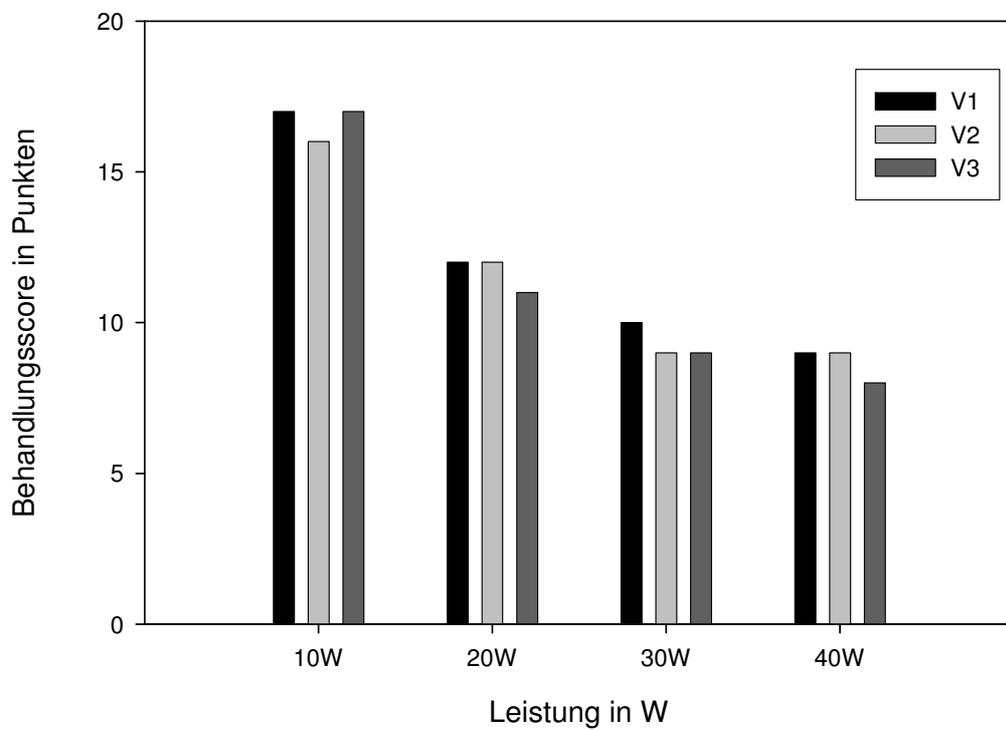
Die nachfolgenden Abbildungen 40a bis 40d stellen graphisch den Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscore dar.



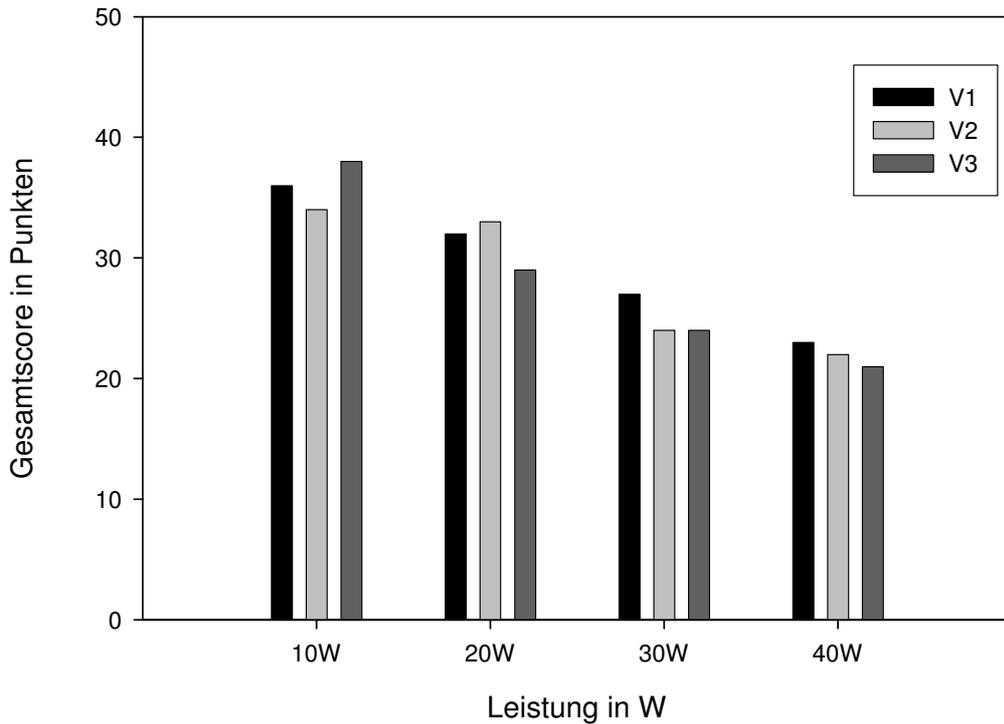
**Abb. 40a:** Koagulationsscore (980nm, *bare fiber*, Blut, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 40b:** Schädigungsscore (980nm, *bare fiber*, Blut, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 40c:** Behandlungsscore (980nm, *bare fiber*, Blut, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 40d:** Gesamtscores (980nm, *bare fiber*, Blut, 10, 20, 30, 40 W)

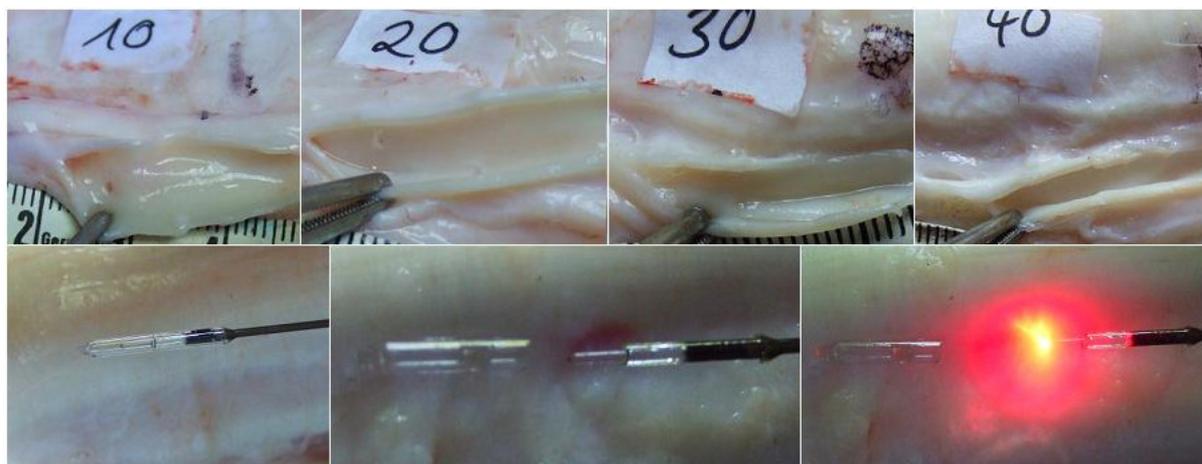
Es zeigt sich zunächst ein starker Anstieg der Koagulationseffekte bei Steigerung der Laserleistung von 10W auf 20W. Jedoch kommt es bei Verwendung der Leistung 30W nur zu einer geringgradigen weiteren Zunahme der erwünschten thermischen Effekte und bei 40W stellt sich ein stabiles Koagulationsniveau ein, da in diesem Leistungsbereich die Negativeffekte der Laserbehandlung dominieren. Der Schädigungsscore zeigt im Vergleich dazu einen stetigen Punktabfall bei ansteigender Laserleistung. Die zunächst nur geringfügigen unerwünschten Gewebeschädigungen steigern sich stufenweise mit der verwendeten Laserleistung bis hin zur transmuralen Perforationslinie mit ausprägten Perivasalschäden und hochgradigen Carbonisierungseffekten. Auch der Behandlungsscore fällt mit der applizierten Laserenergie stetig ab. Zu Punktabzügen in diesem Bereich kommt es wie bereits bei Verwendung des Intravasalmediums Ringer-Lösung infolge der Adhäsionen der *bare fiber* an der Venenwand im Verlauf der Behandlung und zudem durch eine inhomogene Gewebeschädigung durch das Auftreten einer Perforationslinie in dem der *bare fiber*-Spitze nahen Venenbereich. Die Gesamtergebnisse der Behandlung einer mit heparinisiertem Rinderblut gefüllten Vene mittels einer *bare fiber* und der Wellenlänge 980nm zeigen mit steigender Laserleistung eine fallende Tendenz infolge des Auftretens hochgradiger, unerwünschter Gefäßwandschädigungen, die durch das Anliegen der *bare fiber*-Spitze an der Venenwand hervorgerufen wurden.

#### 4.4.1.2. 980NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM

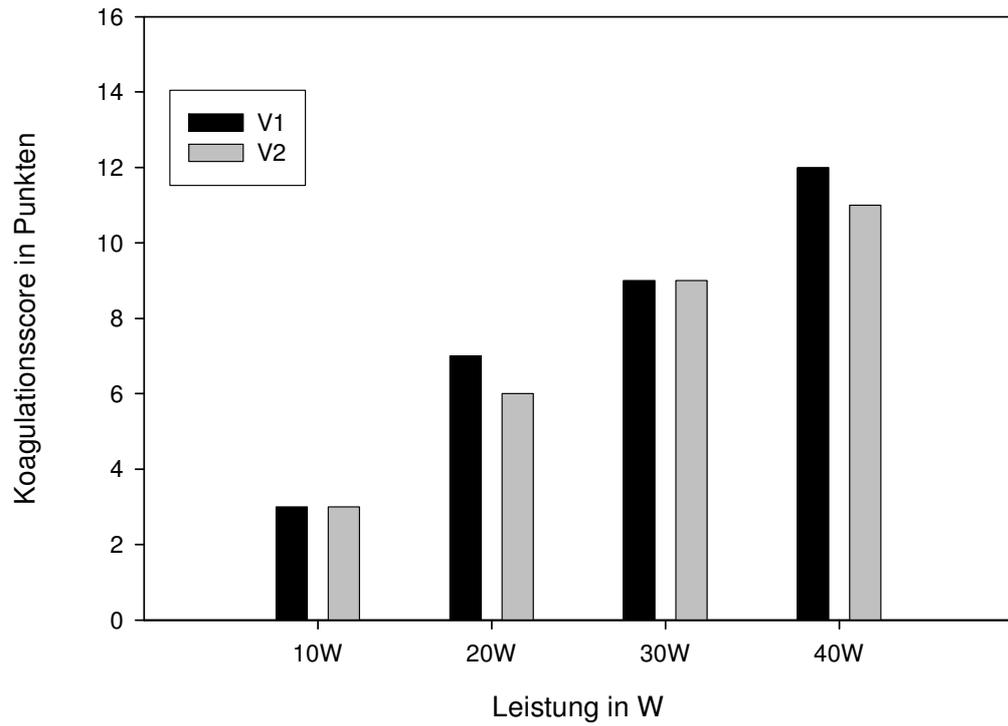
Der Radialstrahler Glasdom zeigt im Gegensatz zur *bare fiber* ein seitliches Abstrahlprofil. Das führt dazu, daß nicht das Intravasalmedium, sondern direkt die Gefäßwand bestrahlt wird. Dementsprechend ist nicht das Hämoglobin bzw. die Flüssigkeit im Gefäß für die Absorption von Photonen von Bedeutung, sondern die zum überwiegenden Teil aus Wasser bestehende Venenwand ist nun für die Wirkung der Laserstrahlung von Bedeutung.

#### 980NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM, RINGER-LÖSUNG

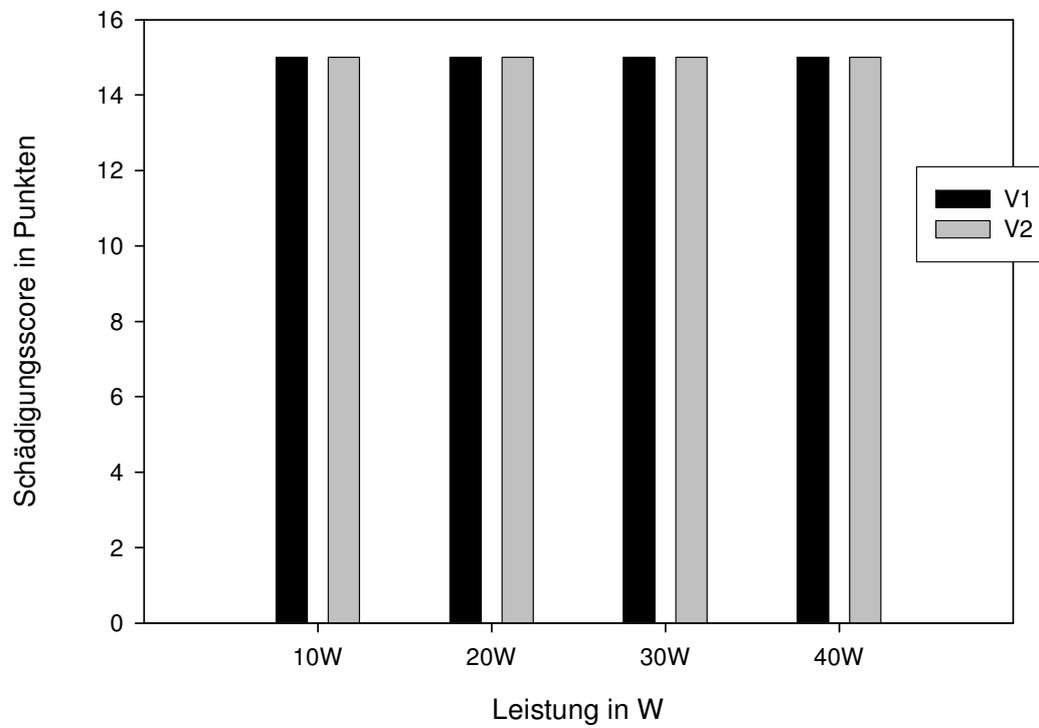
Die makroskopische Beurteilung nach Behandlung der Rindervene mit 10W Leistung zeigte geringfügige Koagulationseffekte ohne das Auftreten unerwünschter Gewebeschädigungen. Nach Steigerung der Laserleistung auf 20W kam es zu einer Zunahme des Wandverdickungs-, Verfärbungs- und Rigiditätsgrades, ohne Negativeffekte an der behandelten Gefäßwand hervorzurufen. Makroskopisch ist von einer homogenen Gewebeschädigung auszugehen. Bei Verwendung einer Leistung von 30W zeigte sich ein weiterer Anstieg der homogen verteilten Koagulationseffekte. Es kam jedoch intermittierend zu geringgradigen Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der Venenwand. Wurde die Laserleistung auf 40W erhöht, so waren hochgradige Koagulationseffekte ohne unerwünschte Gewebeschädigungen sichtbar. Allerdings kam es wiederholt zum Festkleben des Glasdomes an der Gefäßwand und in einem der durchgeführten Experimente sogar zum Ablösen des Glasdomes von der Laserfaser. Aufgrund dessen konnte dieses Experiment bei begrenzter Anzahl dieser Lichtwellenleiter nur zweimal durchgeführt werden. Die Abbildung 41 stellt die beobachteten makroskopischen Befunde anhand ausgewählter Beispiele dar und die Abbildungen 42a bis 42d zeigen die entsprechenden Werte des makroskopischen Beurteilungsscores.



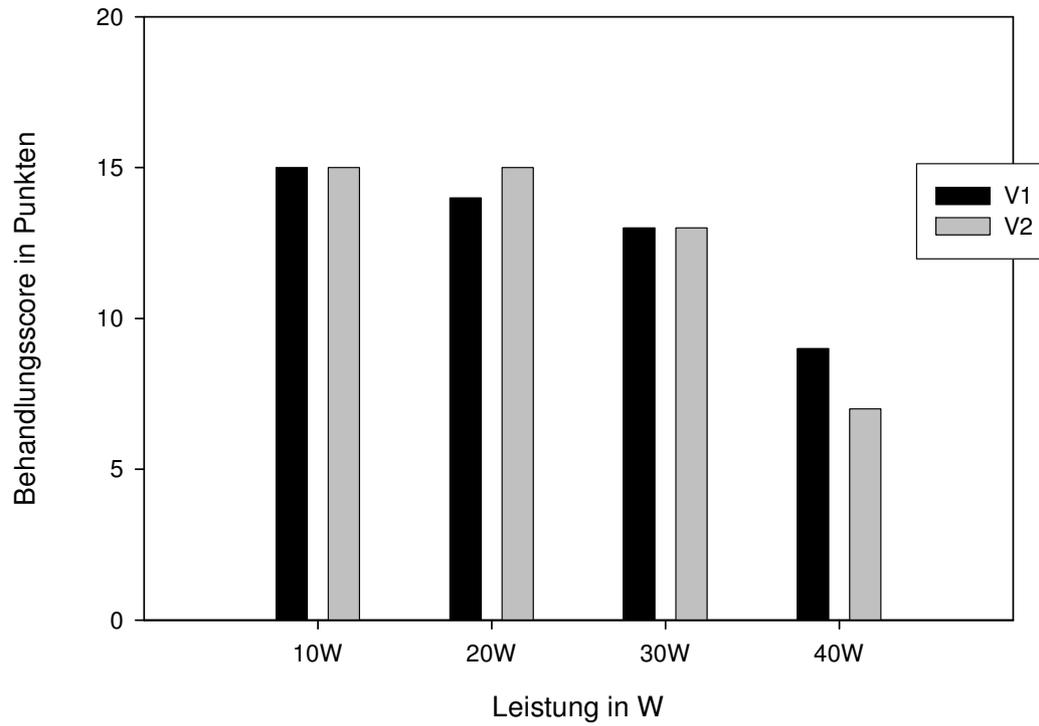
**Abb. 41:** Makroskopische Befunde (980nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



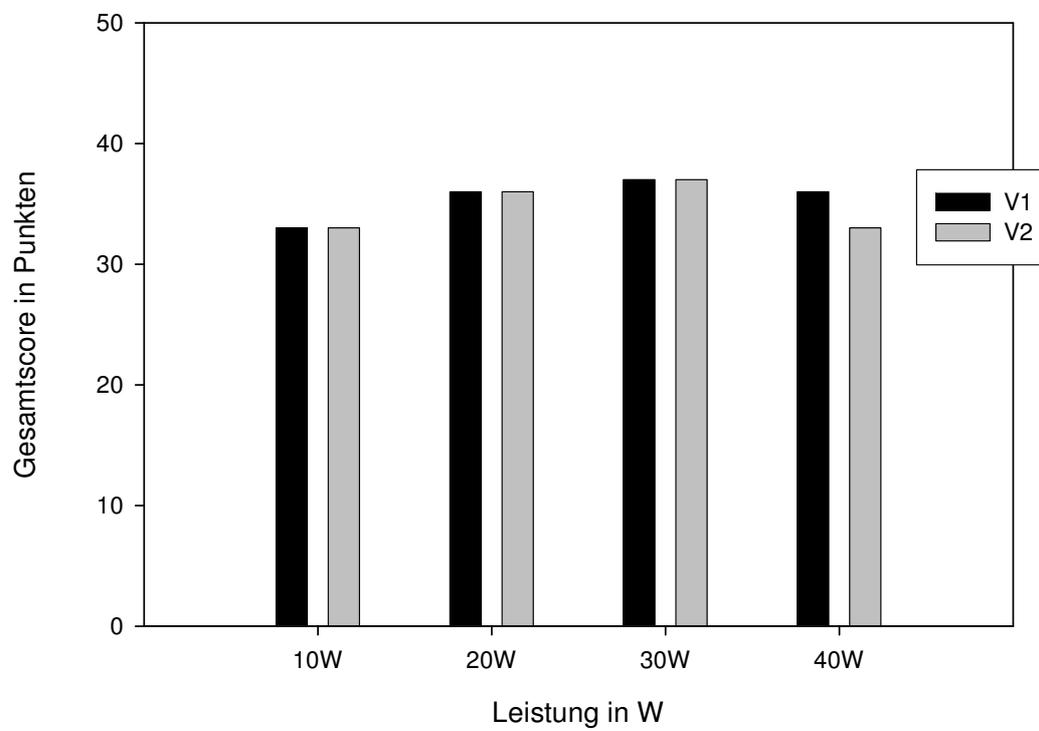
**Abb. 42a:** Koagulationsscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 42b:** Schädigungsscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 42c:** Behandlungsscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)

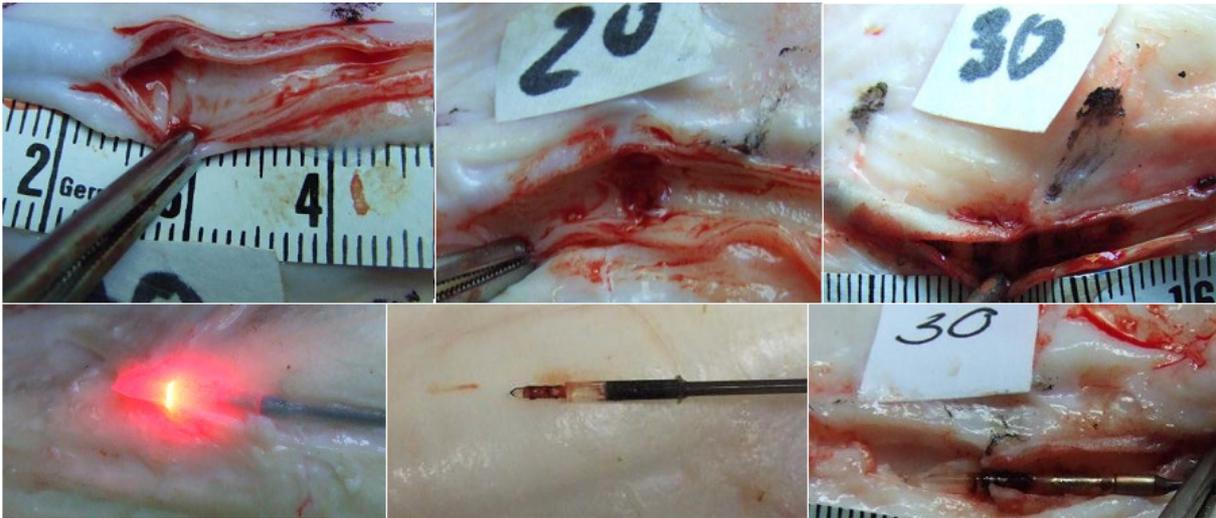


**Abb. 42d:** Gesamtscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)

Es zeigte sich, dass die Steigerung der Laserleistung zu einer stetigen Zunahme der Koagulationseffekte führte. Da neben diesen erwünschten Effekten in keinem der durchgeführten Experimente Negativeffekte auftraten, ist ein stabil hohes Niveau des Schädigungsscores nachweisbar. Der Behandlungsscore nimmt hingegen mit zunehmender Laserleistung ab, da zum einen sowohl das Einführen als auch der Umgang mit dem Lichtwellenleiter während der Behandlung Schwierigkeiten bereitete und zudem Adhäsionen an der Venenwand auftraten, die zu inhomogenen Gewebeschädigungen führten. Die Gesamtpunktzahl zeigt trotz ansteigender Koagulationseffekte ein annähernd stabiles Niveau, da es mit steigender Laserleistung zugleich zu Punktabzügen im Bereich der Behandlungsqualität kam.

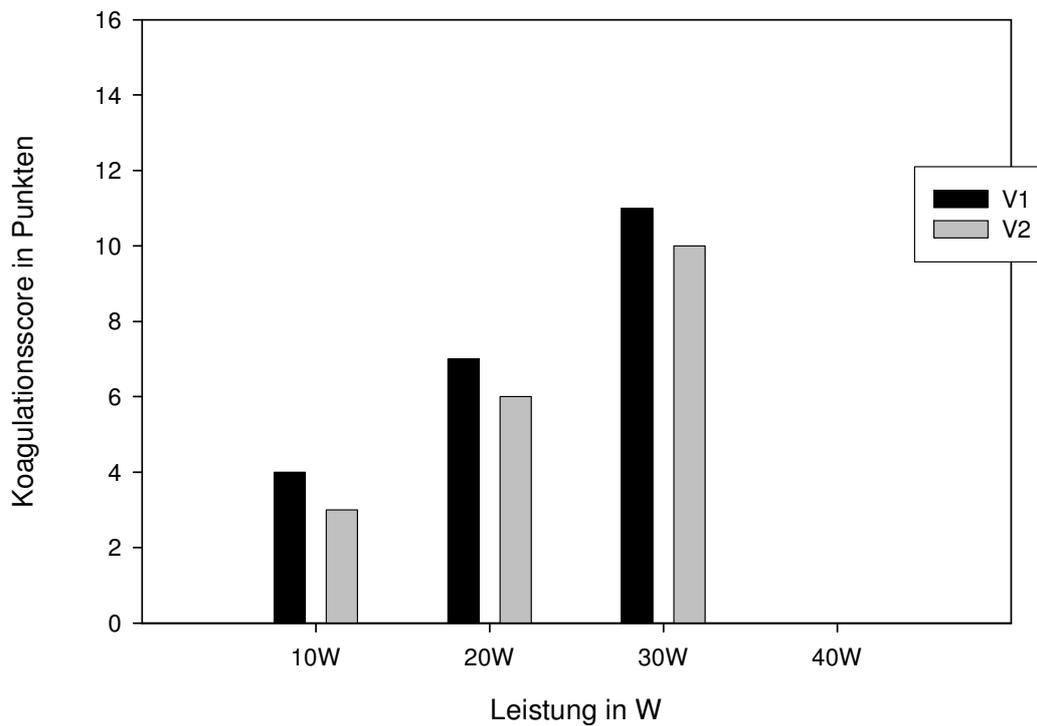
### **980 NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM, BLUT**

Bei Verwendung der Leistung 10W konnten makroskopisch wiederum geringfügige Koagulationseffekte ohne das Auftreten unerwünschter Gewebeschädigungen nachgewiesen werden. Die entstandenen erwünschten thermischen Effekte waren homogen verteilt. Eine Laserleistung von 20W führte an der behandelten Gefäßwand zu einer mittelgradigen Wandverdickung, Verfärbung und Rigiditätssteigerung. Bei weiterer Steigerung der applizierten Laserleistung auf 30W beobachteten wir bei nun hochgradigen Koagulationseffekten wiederholte Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der behandelten Rindervenewand. Die dadurch hervorgerufenen inhomogenen Gewebeschädigungen traten makroskopisch als ringförmige Carbonisierungseffekte in Erscheinung. Neben diesen unerwünschten Effekten an der Rindervenewand kam es bei dem Versuch, den adhärennten Lichtwellenleiter abzulösen, zum Abbruch des Glasdomes von der Laserfaser, sodass dieses Experiment nur zweimal durchgeführt werden konnte. Da sich der Glasdom in beiden Fällen bei der Laserleistung 30W ablöste, war die Durchführung des Experimentes mit der Leistung 40W nicht möglich. Die Abbildung 43 stellt Beispiele der beobachteten makroskopischen Befunde dar.

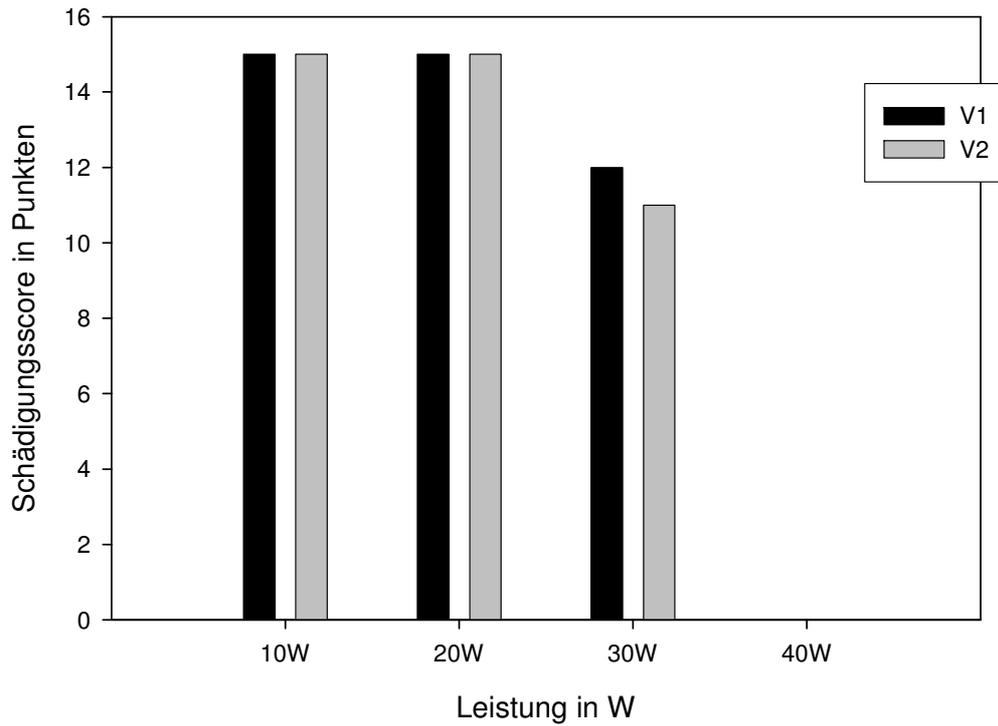


**Abb. 43:** Makroskopische Befunde (980nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 10, 20, 30 W)

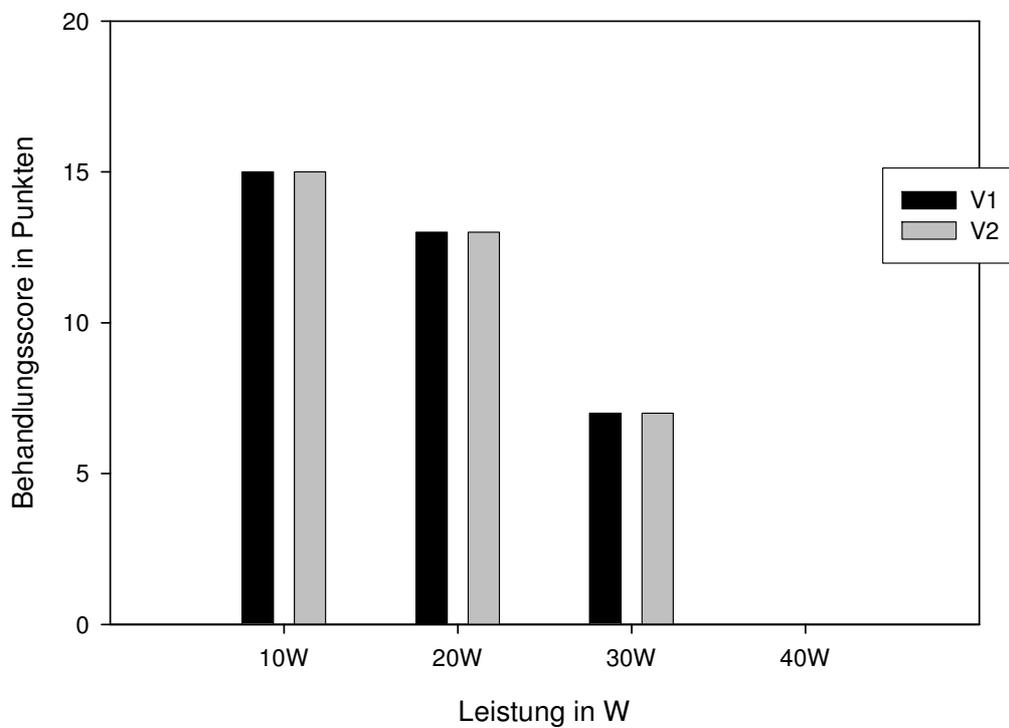
Die Abbildungen 44a bis 44b zeigen graphisch die Werte des Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores.



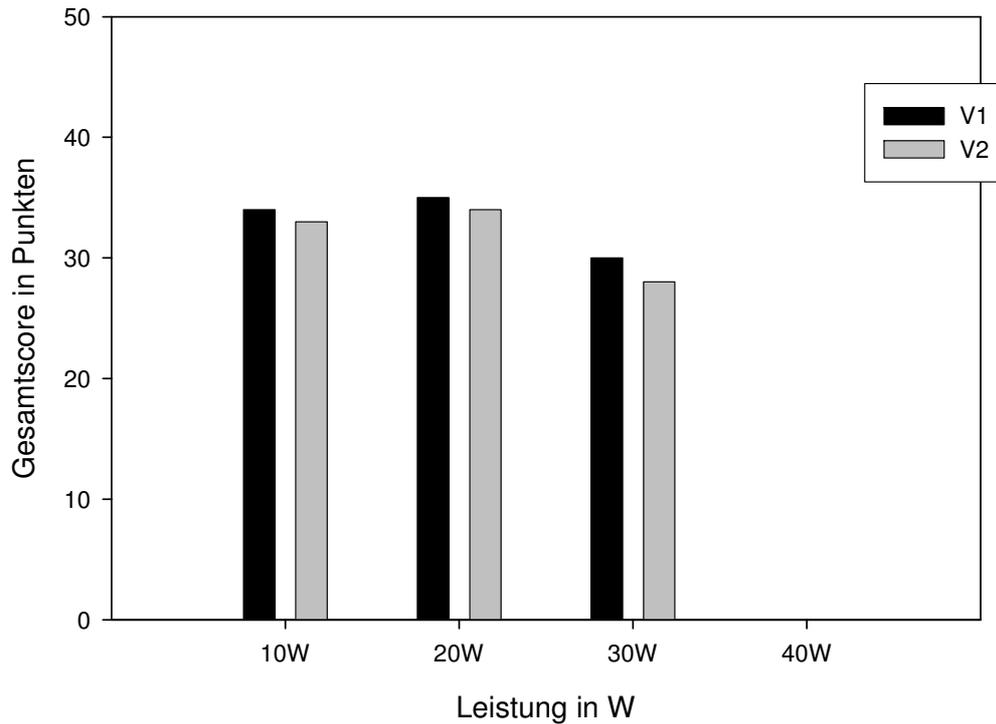
**Abb. 44a:** Koagulationsscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 10, 20, 30 W)



**Abb. 44b:** Schädigungsscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 10, 20, 30 W)



**Abb. 44c:** Behandlungsscore (980nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 10, 20, 30 W)



**Abb. 44d:** Gesamtscores (980nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 10, 20, 30 W)

Es zeigt sich auch diesesmal wieder ein Anstieg der Koagulationseffekte mit Steigerung der verwendeten Laserleistung. Der Behandlungsscore erreicht bei Verwendung der Leistungen 10W und 20W, infolge der fehlenden Negativeffekte, maximale Punktzahlen, sinkt jedoch bei 30W ab, da ringförmige Carbonisierungseffekte durch Adhäsion des Lichtwellenleiters an der behandelten Rindervenenwand beobachtet wurden. Die dadurch verursachte inhomogene Schädigung der Gefäßwand und der problematische Umgang mit der Laserfaser sind für die sinkenden Punktzahlen im Unterbereich „Behandlung“ verantwortlich zu machen. Bei steigender Laserleistung nimmt also die Behandlungsqualität stetig ab. Im Gesamtscore zeigt sich insgesamt nur ein diskreter Punktabfall, da der Anstieg der Koagulationseffekte gleichzeitig mit unerwünschten Gewebeschädigungen und Schwierigkeiten im Umgang mit dem verwendeten Lichtwellenleiter einherging.

#### 4.4.1.3. 980 NM, CURALUX-LASERFASER

Die verwendete Curalux-Laserfaser zeigt wie der Radialstrahler Glasdom ein seitliches Abstrahlprofil, das durch Steuerung der Laserstrahlung an einem speziell hergestellten Kunststoffmantel hervorgerufen wird. Im Gegensatz zum Radialstrahler Glasdom, der einen einzelnen

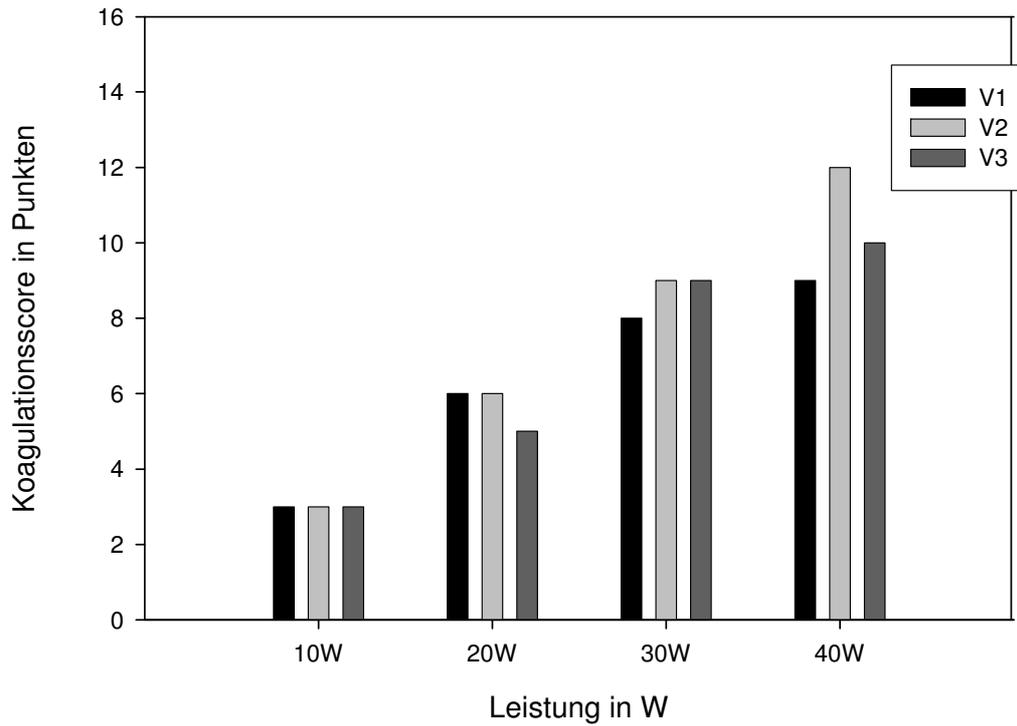
radialen Abstrahlpeak aufweist, liegt bei diesem Lichtwellenleiter ein breiter Abstrahlbereich vor, sodass sich die applizierte Laserenergie auf einen größeren Bereich verteilt.

### **980 NM, CURALUX-LASERFASER, RINGER-LÖSUNG**

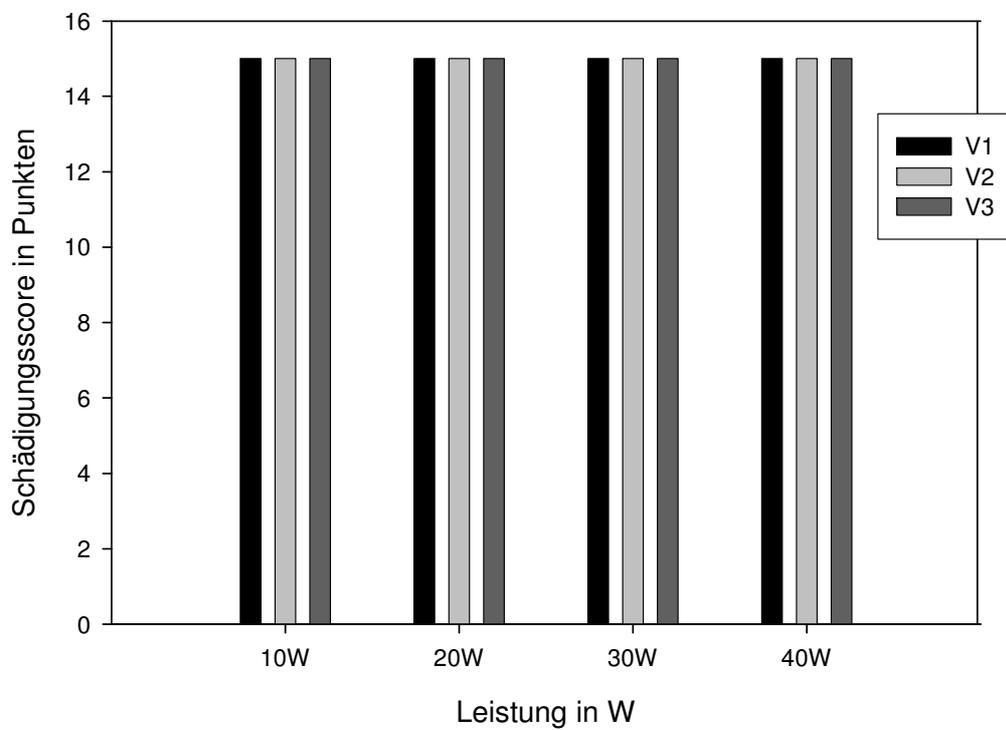
Makroskopisch zeigten sich nach der endoluminalen Behandlung der Rindervene mit der Leistung 10W eine geringgradige Wandverdickung, Verfärbung und Rigiditätssteigerung. Unerwünschte Gewebeschädigungen traten nicht auf und die positiven Effekte waren homogen verteilt. Bei Verwendung einer Laserleistung von 20W konnten bereits gering- bis mittelgradige Koagulationseffekte nachgewiesen werden, die mit Steigerung der applizierten Laserleistung auf 30W weiter zunahm, ohne gleichzeitig Negativeffekte auszulösen. An der behandelten Rindervenewand konnte eine Leistung von 40W mittel- bis hochgradige Koagulationseffekte hervorrufen. Dabei kam es auch diesmal nicht zu unerwünschten Gewebeschädigungen im Sinne von Wandperforationen, Carbonisierungseffekten und perivaskulären Beeinträchtigungen. Die positiven thermischen Kollagen-denaturierungseffekte waren gleichmäßig verteilt und geringgradige Adhäsionseffekte des Lichtwellenleiters wurden lediglich bei Applikation der Laserleistungen 30W und 40W beobachtet. Die Abbildung 45 stellt die beobachteten Befunde anhand ausgewählter Beispiele dar und die Abbildungen 46a bis 46d zeigen die entsprechenden Werte des Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores.



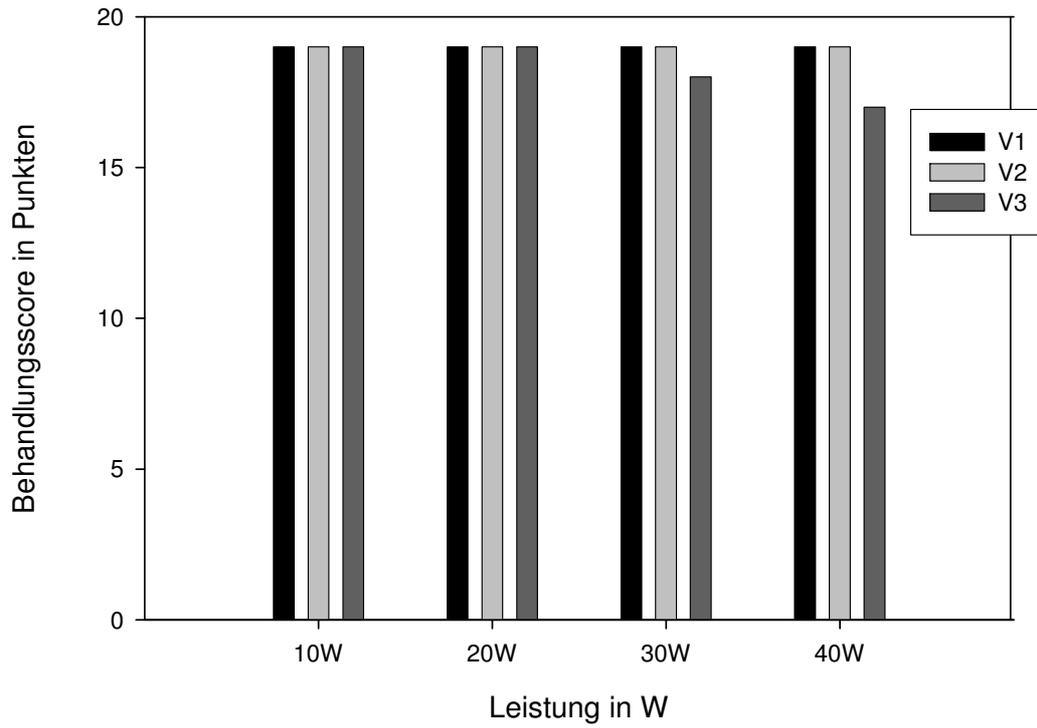
**Abb. 45:** Makroskopische Befunde (980nm, Curalux-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



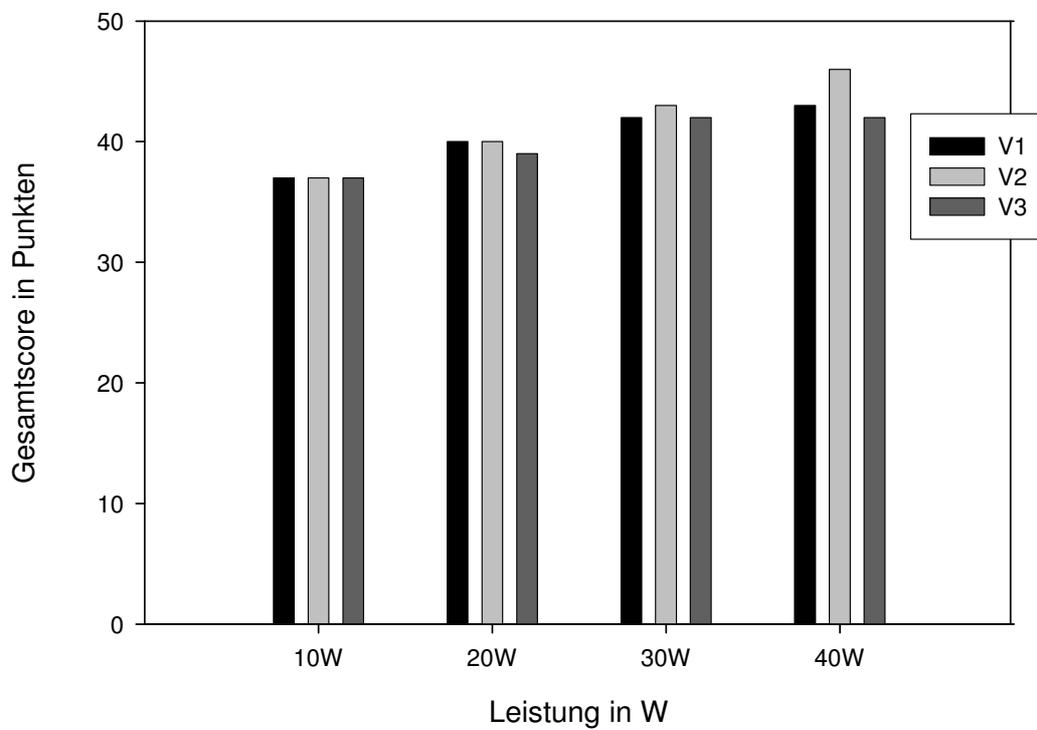
**Abb. 46a:** Koagulationsscore (980nm, Curalux-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 46b:** Schädigungsscore (980nm, Curalux-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 46c:** Behandlungsscore (980nm, Curalux-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)

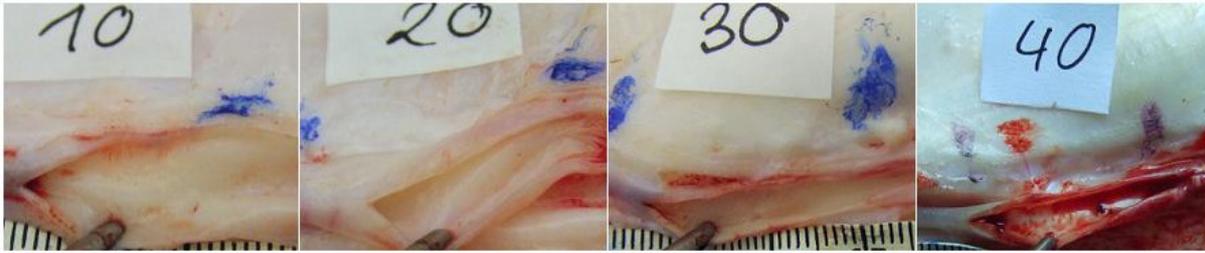


**Abb. 46d:** Gesamtscore (980nm, Curalux-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40 W)

Es zeigt sich eine stetige Zunahme der Koagulationseffekte bei Steigerung der Laserleistung von 10W auf 40W, was graphisch in einem kontinuierlichen Anstieg des Koagulationsscores deutlich wird. Da in keinem der durchgeführten Experimente unerwünschte Effekte an der behandelten Rindervenenwand auftraten, konnte in allen Fällen die maximale Punktzahl im Bereich der Gewebeschädigung erreicht werden. Der Behandlungsscore weist ebenfalls ein stabil hohes Niveau auf. Es kommt nur vereinzelt zu Punktabzügen durch gering- bis mittelgradige Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der behandelten Gefäßwand. Das Einbringen und der Umgang mit der Laserfaser war in allen Experimenten problemlos. Die Gesamtpunktzahl nimmt mit zunehmender Laserleistung stetig zu, da nur Koagulationseffekte ohne negative Gewebewirkungen und lediglich geringgradige Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der zu behandelten Rindervenenwand beobachtet wurden. Die Laserbehandlung mittels der Curalux-Faser führt also zur homogen verteilten thermischen Denaturierung der Kollagenfasern innerhalb der Venenwand, ohne gleichzeitig Perforationen, Carbonisierungseffekte oder Perivasalschädigungen hervorzurufen.

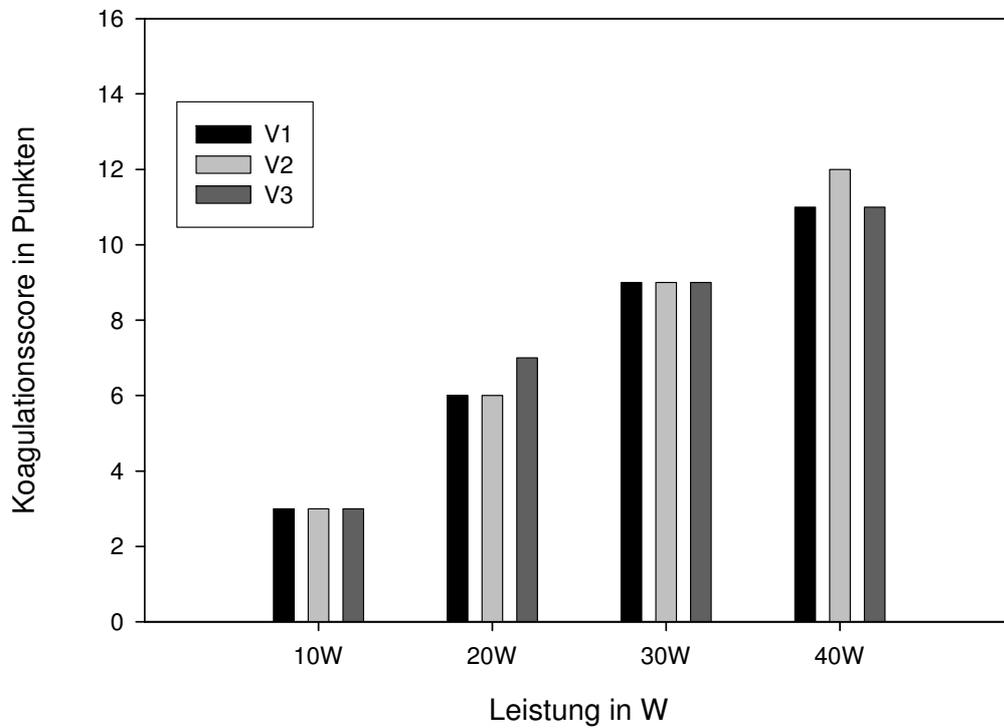
### **980 NM, CURALUX-LASERFASER, BLUT**

Die makroskopische Begutachtung nach Behandlung der Rindervene mit einer Laserleistung von 10W zeigte nur geringgradige, homogen verteilte Koagulationseffekte. Nach Steigerung der Laserleistung auf 20W konnten wir eine Steigerung des Wandverdickungs-, Verfärbungs- und Rigiditätsgrades beobachten, ohne dass mit diesen gleichzeitig unerwünschte Gewebeschädigungen einhergingen. Die Verwendung der Leistung 30W führte bereits zu mittelgradigen Koagulationseffekten und die Applikation von 40W hatte eine weitere Steigerung dieser Effekte zur Folge. In keinem der durchgeführten Experimente konnten unerwünschte Gewebeschädigungen im Sinne von Gefäßwandperforationen, Carbonisierungseffekten oder perivaskulären Beeinträchtigungen beobachtet werden. Immer waren die erwünschten Koagulationseffekte homogen über die behandelte Rindervenenwand verteilt. In einigen Experimenten, die die Laserleistungen 30W und 40W verwendeten, kam es jedoch zu geringfügigen Adhäsionen des Lichtwellenleiters am behandelten Gefäßwandabschnitt. Die Abbildung 47 präsentiert beispielhaft die beobachteten makroskopischen Befunde.

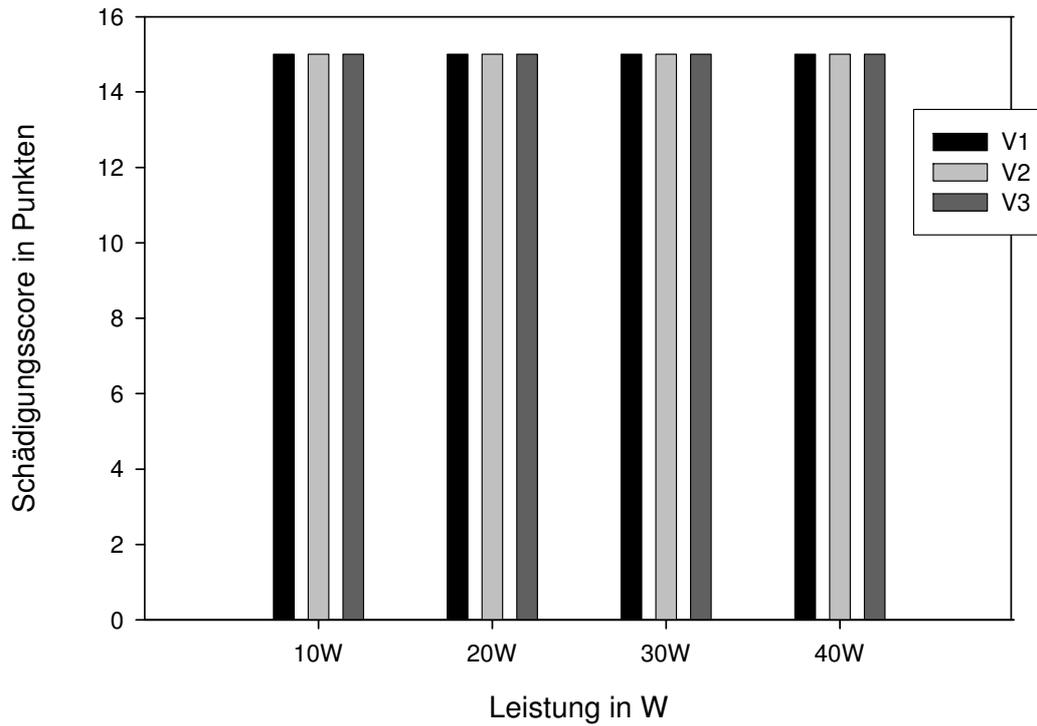


**Abb. 47:** Makroskopische Befunde (980nm, Curalux-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40 W)

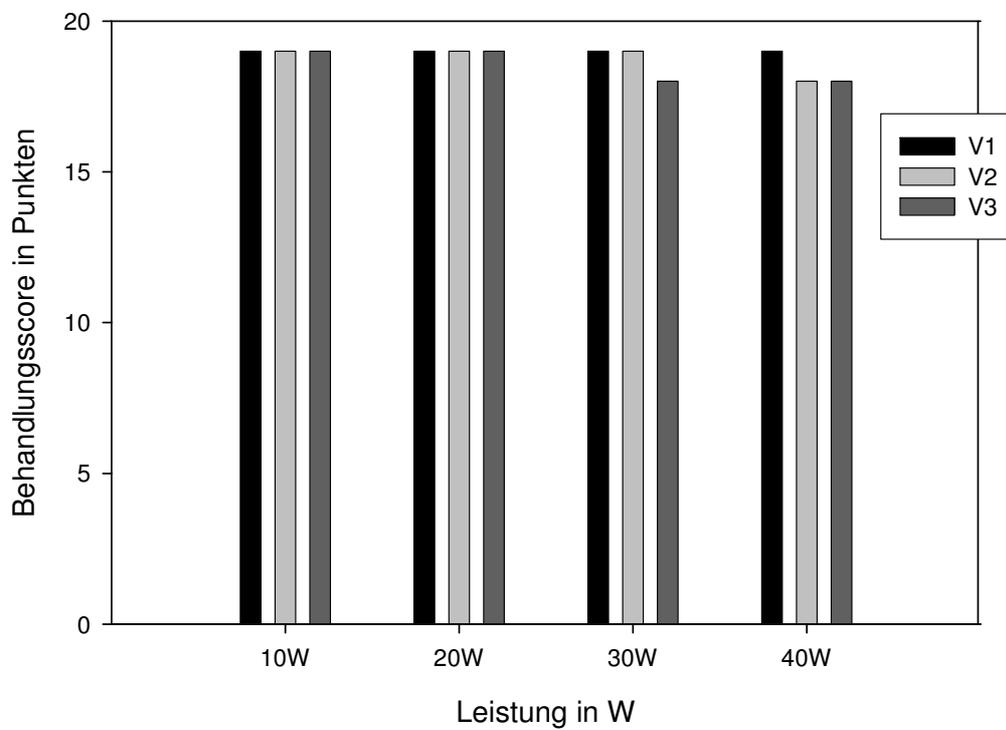
Die Abbildungen 48a bis 48d stellen graphisch den Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores nach endoluminaler Behandlung der Rindervene mit der Curalux-Laserfaser, der Wellenlänge 980nm und dem Intravasalmedium Blut dar.



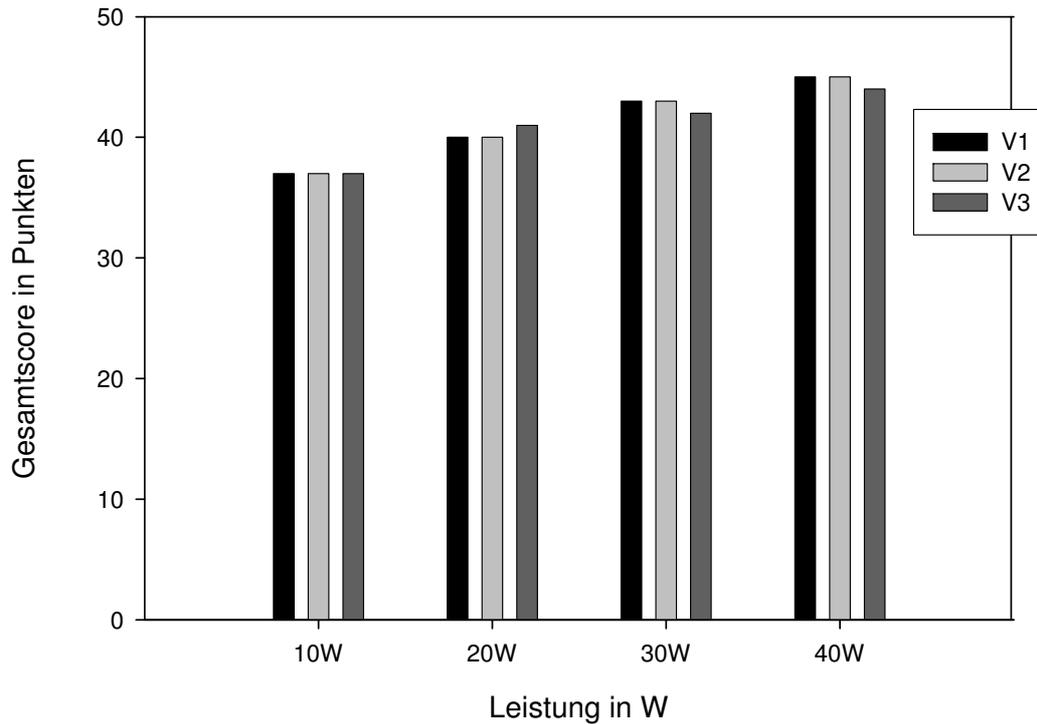
**Abb. 48a:** Koagulationsscore (980nm, Curalux-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 48b:** Schädigungsscore (980nm, Curalux-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 48c:** Behandlungsscore (980nm, Curalux-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40 W)



**Abb. 48d:** Gesamtscore (980nm, Curalux-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40 W)

Bei Steigerung der applizierten Laserleistung zeigt sich eine stetige Zunahme der erwünschten Koagulationseffekte. Da in keinem der durchgeführten Experimente negative Auswirkungen an der Venenwand festgestellt werden konnten, liegt der Schädigungsscore stabil auf dem höchstmöglichen Niveau. Ein ähnliches Bild zeigt die graphische Darstellung des Behandlungsscores. Bei Verwendung der Laserleistungen 30W und 40W wurden jedoch vereinzelt diskrete Adhäsionen an der behandelten Rindervenenwand beobachtet, sodass in diesem Bewertungspunkt Abzüge vorgenommen wurden. Der Gesamtscore erhöht sich mit steigender Laserleistung stetig, da trotz ansteigender thermisch induzierter Kollagen-denaturierungseffekte keine unerwünschten Gewebeschädigungen auftraten. Die vereinzelt beobachteten Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der Gefäßwand beeinträchtigten die Behandlungsqualität und das Gesamtergebnis nur geringfügig. Die Curalux-Laserfaser ist also auch bei Verwendung des Intravasalmediums Blut zur gleichmäßigen thermischen Denaturierung der Kollagenfasern der Venenwand geeignet, ohne daß damit das Risiko von Gefäßperforationen verbunden ist.

#### 4.4.1.4. 980NM, BIOLITEC-LASERFASER

Die zur Durchführung dieser Experimente verwendete Biolitec-Faser weist einen schneckenförmig gewundenen Glasaufsatz auf, der an Luft ein seitliches Abstrahlprofil aufweist. Da sich jedoch die Brechung des Laserlichtes an jeder Stelle dieses speziell angefertigten Glasaufsatzes unterscheidet, ist die Messung der Lichtstrahlen nach Änderung des umgebenden Mediums nur unter gewaltigem physikalischen Berechnungsaufwand möglich. Im Experiment zeigt die von Wasser umgebene Laserfaser ein einfaches, nach vorne gerichtetes Abstrahlprofil, das der bereits untersuchten *bare fiber* ähnelt. Die Biolitec-Faser führt also ebenfalls über die Bildung von „steam bubbles“ zur indirekten Übertragung der applizierten Laserenergie auf die umliegende Venenwand. Da dieser Lichtwellenleiter aus bautechnischen Gründen nur an einen Diodenlaser der Wellenlänge 980nm mit einer maximalen Leistung von 15W angeschlossen werden konnte, musste die Rückzugsgeschwindigkeit angepasst werden, um eine den bereits durchgeführten Experimenten entsprechende Energiedichte zu applizieren.

#### 980NM, BIOLITEC-LASERFASER, RINGER-LÖSUNG

Bei Verwendung der Laserleistung 10W zeigte sich makroskopisch eine geringgradige Wandverdickung, Verfärbung und Rigiditätssteigerung der bestrahlten Rindervenewand. Diese erwünschten Effekte waren homogen verteilt und traten ohne gleichzeitige negative Gewebeschädigungen auf. Wurde die Leistung auf 20W erhöht, so konnte in zwei der drei durchgeführten Experimenten eine bereits von außen sichtbare Koagulationslinie beobachtet werden, die am ehesten durch die Nähe der Laserfaserspitze zur behandelten Gefäßwand entstanden war. In einem der Experimente kam es gegen Ende der Behandlung zur Ausbildung einer nicht-transmuralem Perforationslinie mit gering- bis mittelgradigen Carbonisierungseffekten. Bei Verwendung einer Laserleistung von 30W zeigte sich wiederum in zwei Versuchen eine Koagulationslinie und in einem der Experimente wurde erneut eine, nun transmurale, Perforationslinie beobachtet. Es kam des Weiteren zu mittelgradigen Carbonisierungseffekten und einer gering- bis mittelgradigen Schädigung des Perivaskulargewebes. Bei allen durchgeführten Versuchen traten Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Gefäßwand auf. Bei Verwendung einer Laserleistung von 40W beobachteten wir auch dieses Mal in zwei Fällen die Ausbildung einer Koagulationslinie und in einem der Versuche eine transmurale Perforationslinie mit mittelgradigen Carbonisierungseffekten und perivaskulärer Gewebeschädigung. Auffällig war dabei, dass sich die Perforationslinie zu Beginn der Behandlung ausbildete, dann jedoch nicht mehr nachweisbar war und gegen Ende der Behandlung erneut auftrat. Diese Beobachtung stützt die These, dass die Perforationslinie durch die Nähe der Laserfaser-

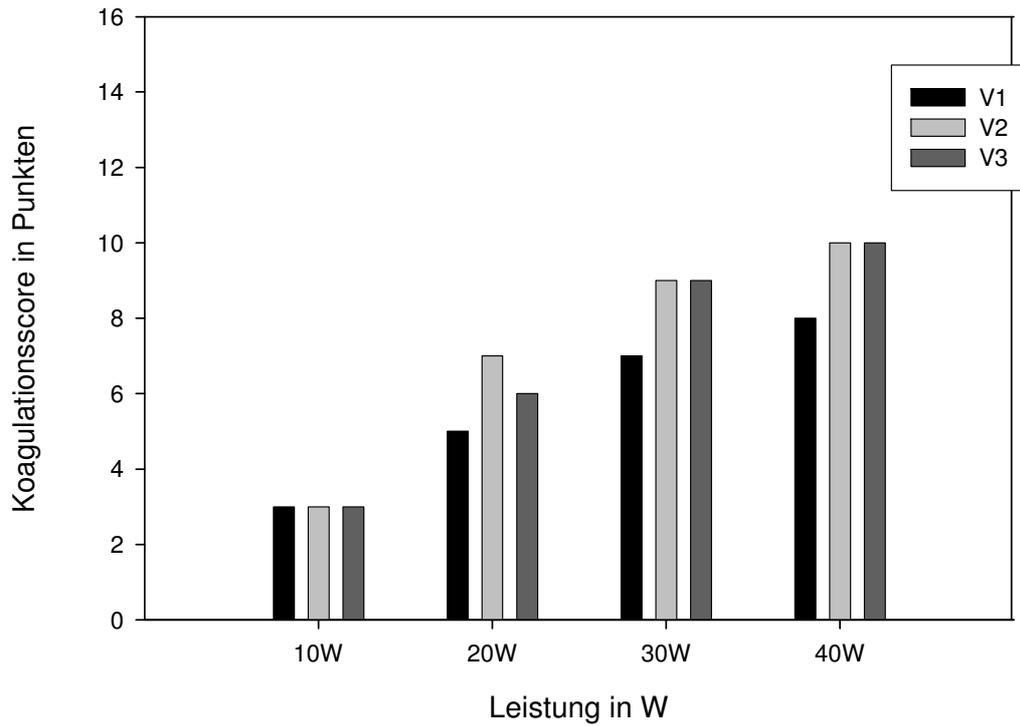
spitze zur Venenwand hervorgerufen wurde. Da sich die Position der Faserspitze innerhalb der Vene im Verlauf der Laserbehandlung verändert, zeigten sich makroskopisch unterschiedliche Ergebnisse. Befand sich die Spitze des Lichtwellenleiters im Zentrum des Gefäßes, so kam es nicht zur Ausbildung einer Perforationslinie, wick sie jedoch von dieser Position ab, so kam es insbesondere in diesem Bereich zur Ausbildung thermischer Gewebedefekte, die entweder als Koagulations- oder Perforationslinie in Erscheinung traten. Welche Bedingungen dabei die Ausbildung einer Koagulationslinie zur Folge hatten bzw. zum Auftreten einer Perforationslinie führten ist bisher unklar.

Da bis heute keine Vorrichtung zur Gewährleistung einer mittigen Positionierung der Laserfaser innerhalb des Gefäßes zur Verfügung steht und damit die zentrale Position nicht garantiert werden kann, führt die Behandlung mit der Biolitec-Faser zu verschiedensten, schwer vorhersagbaren Effekten an der Venenwand. Neben inhomogen verteilten Koagulationseffekten beobachteten wir Pervasalschädigungen, Carbonisierungseffekte und Perforationen, die in der Abbildung 49 beispielhaft dargestellt werden.

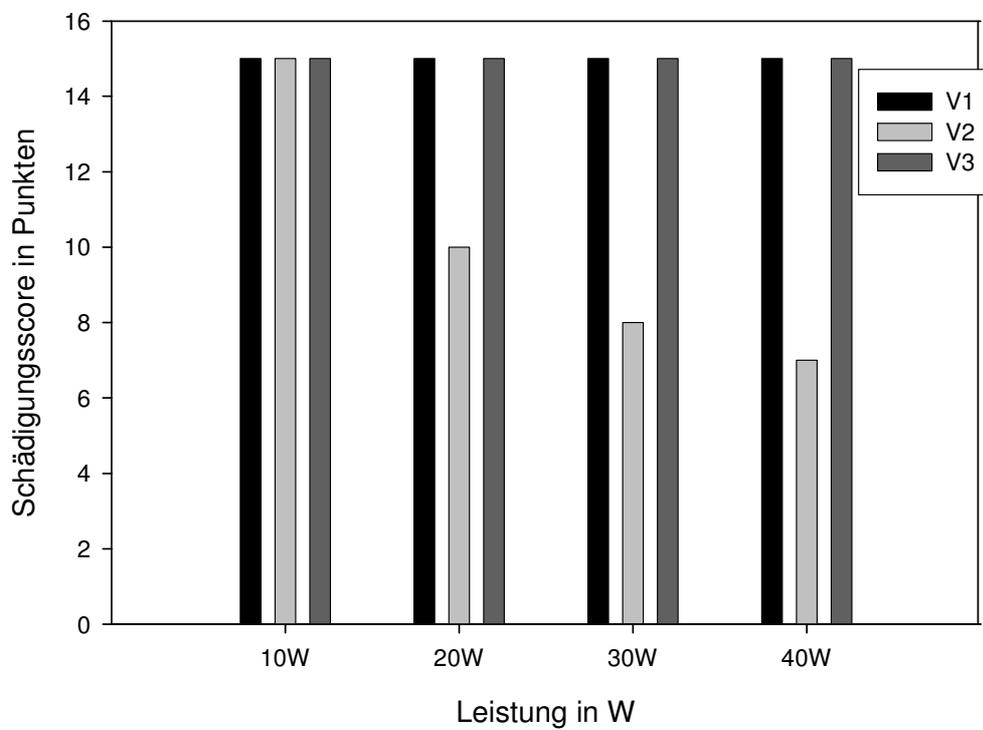


**Abb. 49:** Makroskopische Befunde (980nm, Biolitec-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40W)

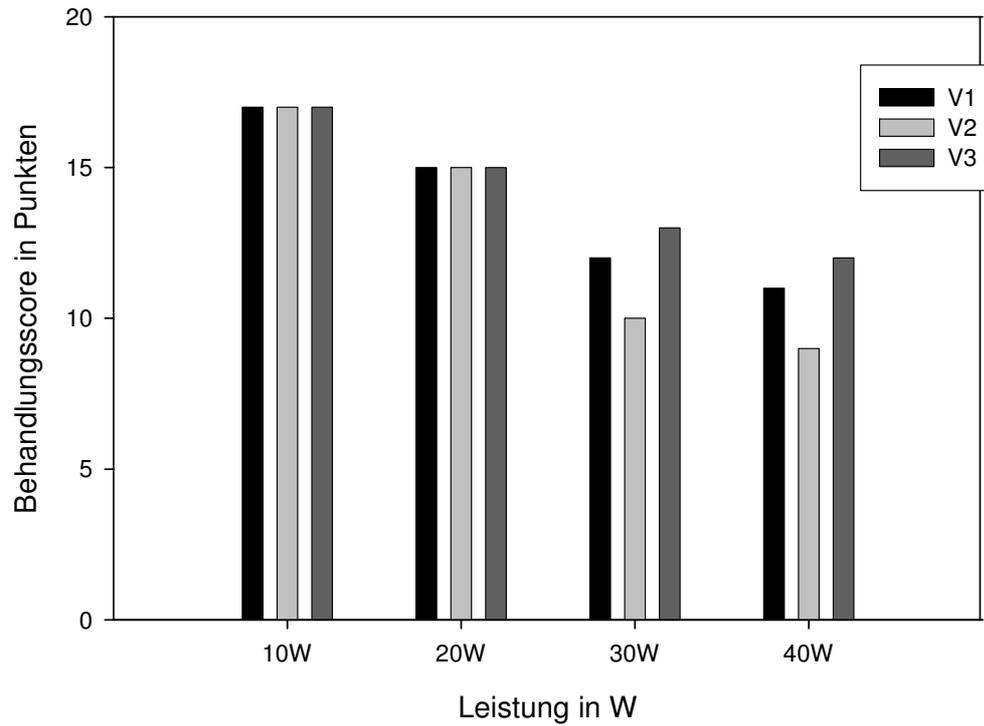
Die Abbildungen 50a bis 50b zeigen die Werte der einzelnen Unterbereiche des makroskopischen Beurteilungsscores.



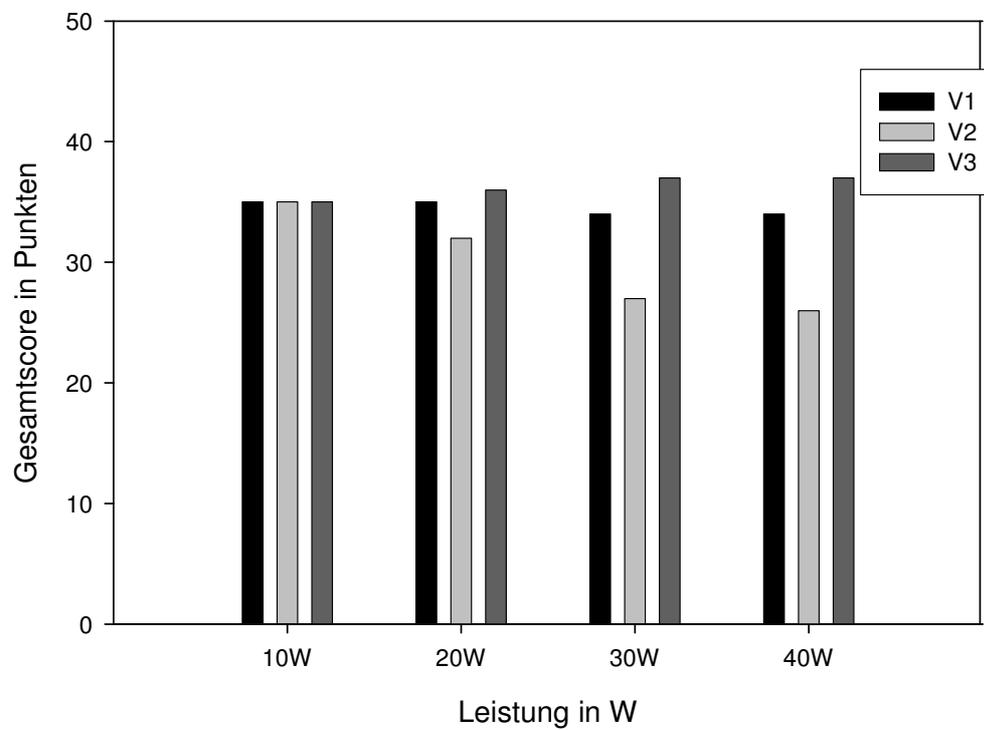
**Abb. 50a:** Koagulationsscores (980nm, Biolitec-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40W)



**Abb. 50b:** Schädigungsscore (980nm, Biolitec-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40W)



**Abb. 50c:** Behandlungsscore (980nm, Biolitec-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40W)



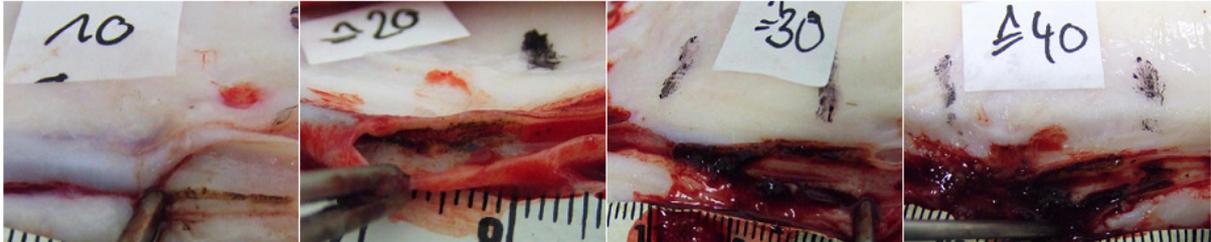
**Abb. 50d:** Gesamtscore (980nm, Biolitec-Faser, Ringerlösung, 10, 20, 30, 40W)

Der Koagulationsscore steigt auch bei dieser Faser mit zunehmender Laserleistung stetig an. Da keine unerwünschten Gewebeschädigungen beobachtet wurden, liegt der Schädigungsscore in zwei der durchgeführten Experimente auf höchstem Niveau. In einem der Versuche zeigte sich jedoch ab einer Laserleistung von 20W das Auftreten einer Perforationslinie mit Carbonisierungseffekten und perivasalen Beeinträchtigungen, die zum Punktabzug in diesem Bereich führten. Der Behandlungsscore weist für alle durchgeführten Experimente eine fallende Tendenz auf. Dies ist auf die beobachteten Adhäsionen des Lichtwellenleiters am umliegenden Gewebe und die inhomogene Schädigung der Venenwand zurückzuführen. Die Behandlungsqualität nimmt also mit zunehmender Laserleistung stetig ab. Der Gesamtscore zeigt ein stabiles bis abfallendes Niveau, abhängig davon, ob es zur Ausbildung einer Koagulations- oder Perforationslinie gekommen ist. Welche Faktoren diese unterschiedlichen temperaturinduzierten Effekte, beeinflussen konnte bisher nicht geklärt werden. Die endoluminale Laserbehandlung mithilfe der Biolitec-Faser führt somit zu nicht vorhersehbaren Effekten an der bestrahlten Venenwand und ist demzufolge nicht geeignet um eine homogene thermische Gefäßwandschädigung zu induzieren.

### **980 NM, BIOLITEC-LASERFASER, BLUT**

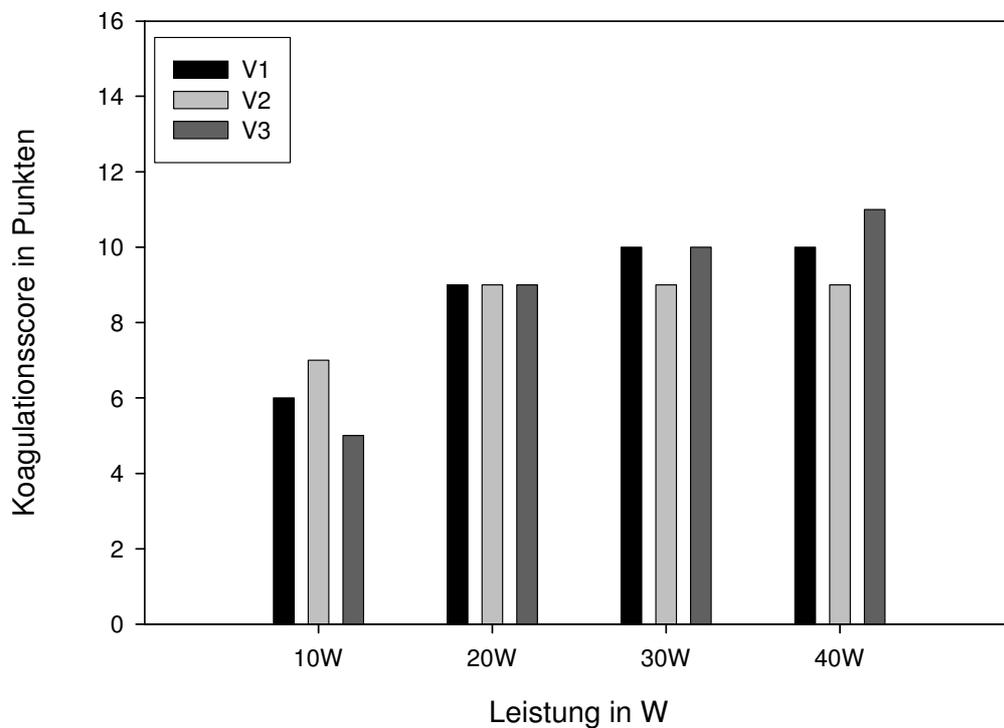
Die Bestrahlung der Rindervene mithilfe der Biolitec-Laserfaser führte bei einer Leistung von 10W zu gering- bis mittelgradigen Koagulationseffekten und zugleich zur Ausbildung einer nicht-transmuralem Perforationslinie mit geringen Carbonisationseffekten. Nach Steigerung der Laserleistung auf 20W nahmen sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Geweschädigungen an der behandelten Venenwand zu. Neben einer nun mittelgradigen Verdickung, Verfärbung und Rigidityzunahme, zeigte sich eine teilweise transmurale Perforationslinie und mittelgradige Carbonisierungseffekte, jedoch ohne eine makroskopisch sichtbare perivaskuläre Beeinträchtigung hervorzurufen. Es kam immer wieder zu Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Venenwand. Verwendeten wir eine Leistung von 30W, so wurde in allen drei Experimenten das Auftreten einer transmuralen Perforationslinie mit deutlichen Carbonisierungseffekten und gleichzeitiger perivaskulärer Schädigung beobachtet. Es zeigten sich mittelgradige Koagulationseffekte und es kam während der Behandlung zu deutlichen Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Venenwand. Die Laserleistung 40W führte wiederum zur Ausbildung einer transmuralen Perforationslinie, hochgradigen Carbonisierungseffekten und ausgeprägter Beeinträchtigung des Perivasalgewebes. Die Koagulationseffekte erreichten ein stabiles Niveau und traten infolge der Dominanz der

unerwünschten Gewebeschädigungen in den Hintergrund. Der Rückzug des Lichtwellenleiters war durch rezidivierend auftretende Adhäsionen an der umliegenden Gefäßwand deutlich erschwert. Die Abbildung 51 zeigt anhand von Beispielen die beobachteten makroskopischen Befunde.

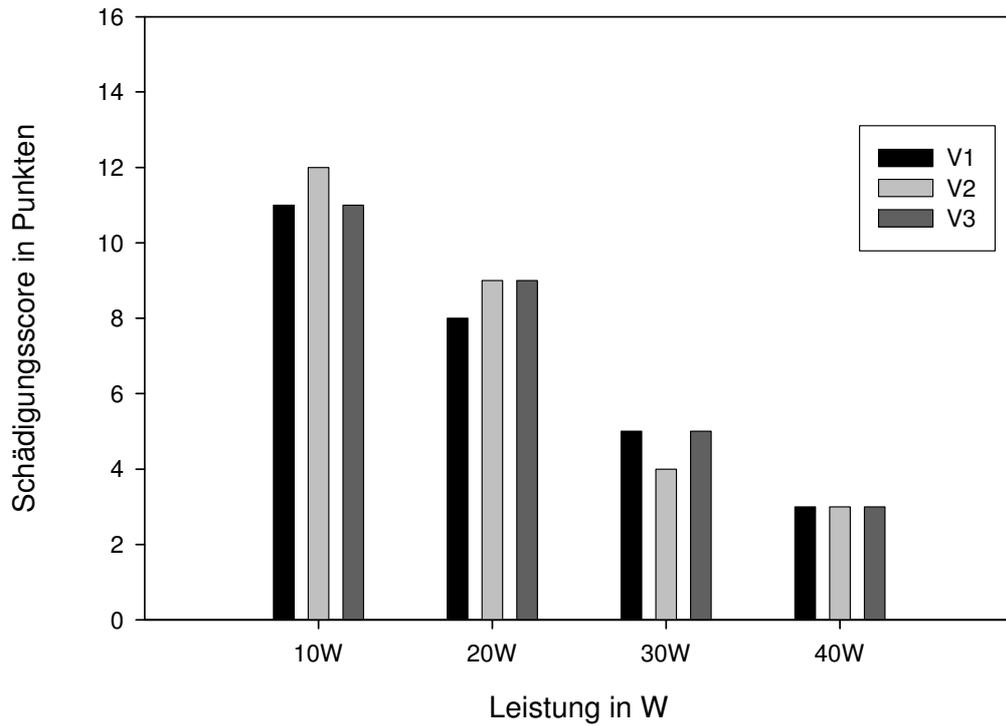


**Abb. 51:** Makroskopische Befunde (980nm, Biolitec-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40W)

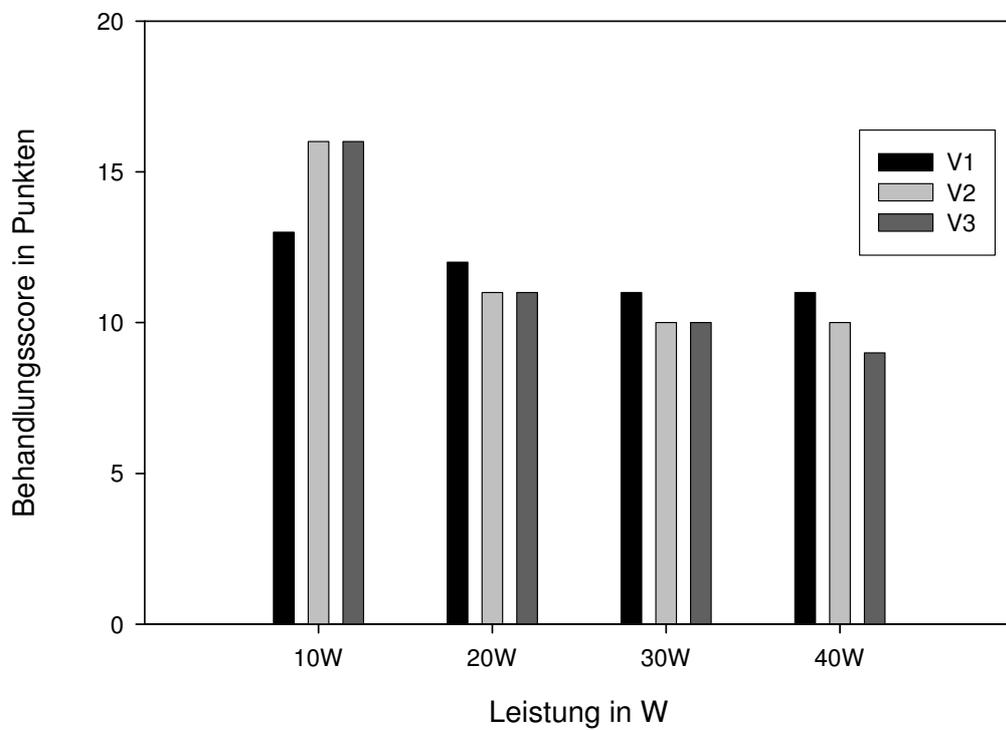
Die Abbildungen 52a bis 52d zeigen die graphische Darstellung des Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores nach endoluminaler Laserbehandlung mithilfe der Biolitec-Laserfaser, der Wellenlänge 980nm und dem Intravasalmedium Ringerlösung.



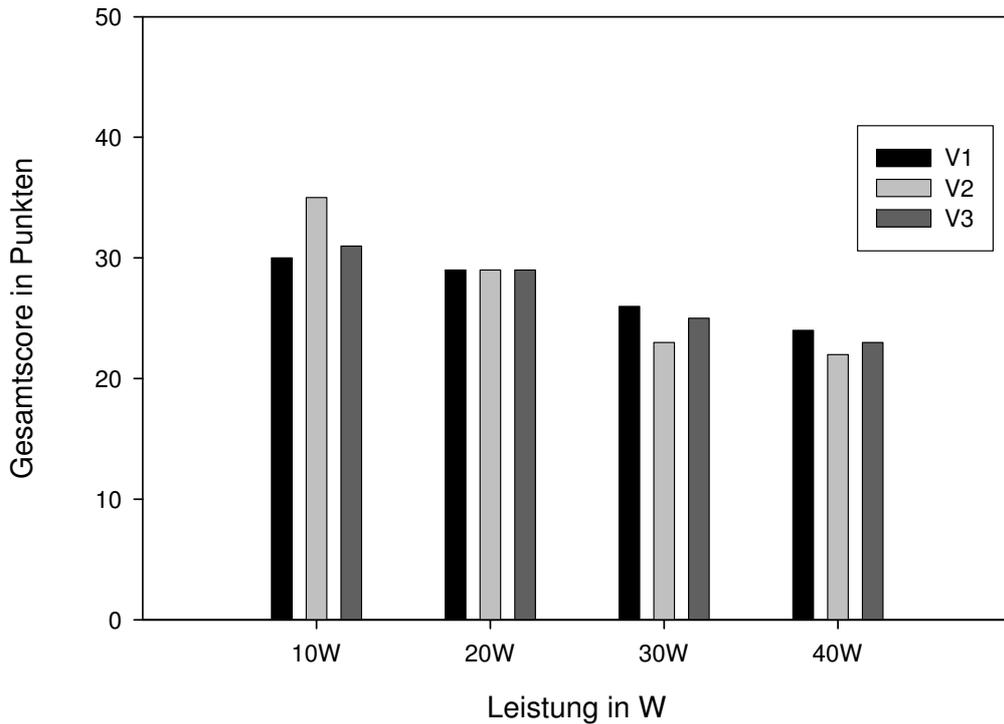
**Abb. 52a:** Koagulationsscore (980nm, Biolitec-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40W)



**Abb. 52b:** Schädigungsscore (980nm, Biolitec-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40W)



**Abb. 52c:** Behandlungsscore (980nm, Biolitec-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40W)



**Abb. 52d:** Gesamtscore (980nm, Biolitec-Faser, Blut, 10, 20, 30, 40W)

Der Koagulationsscore steigt zunächst mit zunehmender Laserleistung an, erreicht bei Verwendung der Laserleistungen 30W und 40W jedoch ein annähernd stabiles Niveau. Der Schädigungsscore sinkt dagegen nach stufenweiser Erhöhung der Leistung von 10 W auf 40W kontinuierlich ab, da die zunehmend aufgetretenen Negativeffekte zu Punktabzügen in diesem Bereich führten. Sowohl die inhomogene Schädigung der Venenwand als auch die beobachteten Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Gefäßwand während der Behandlung sind für den stetig abfallenden Behandlungsscore verantwortlich. Der Gesamtscore zeigt eine, mit der Laserleistung abfallende Tendenz, da die negativen Gewebeschädigungseffekte deutlich überwiegen. Bei Verwendung der Biolitec-Laserfaser und dem Intravasalmedium Blut wurde in allen von uns durchgeführten Experimenten die Ausbildung einer deutlich sichtbaren Perforationslinie beobachtet, deren Auftreten mit großer Wahrscheinlichkeit auf die Nähe der Laserfaser Spitze zur behandelten Rindervenewand zurückzuführen ist. Eine gleichmäßige Schädigung der kollagenen Fasern, ohne gleichzeitig Negativeffekte hervorzurufen, war mit dieser Laserfaser nicht möglich. Die beobachteten makroskopischen Befunde nach Verwendung der Biolitec-Faser ähneln den makroskopischen Befunden nach Verwendung der *bare fiber*.

#### 4.4.2. ERGEBNISSE AM 1470 NM-DIODENLASER

Im Anschluss führten wir Experimente an einem Diodenlaser der Wellenlänge 1470nm durch. In diesem Wellenlängenbereich stellt, im Gegensatz zur Wellenlänge 980nm die überwiegend vom Hämoglobin des Blutes absorbiert wird, Wasser den Hauptabsorber der Laserstrahlung dar. Da die veränderten Absorptionseigenschaften zu unterschiedlichen makroskopisch sichtbaren Gewebeeffekten führen, reduzierten wir, mit dem Ziel ein vergleichbares Ausmaß thermischer Schäden hervorzurufen, die Laserleistung. Bereits die Applikation der Leistungen 5W, 10W, 15W und 20W führte zu Gefäßwandveränderungen, die denen der Laserwellenlänge 980nm und 10W, 20W, 30W und 40W entsprachen. Da die Energieapplikatoren auch diesmal wieder mit einer Geschwindigkeit von 3mm/sec zurückgezogen wurden, berechneten sich LEED-Werte von 16,7 J/cm, 33,3 J/cm, 50 J/cm und 66,7 J/cm für die Leistungen 5W, 10W, 15W und 20W. Die Berücksichtigung der inneren Venenoberfläche führte entsprechend zu den EFE-Werten 8,8 J/cm<sup>2</sup>, 17,7 J/cm<sup>2</sup>, 26,5 J/cm<sup>2</sup> und 35,4 J/cm<sup>2</sup> bei 5W, 10W, 15W und 20W. Die Laserbehandlung konnte aus bautechnischen Gründen nur mit der *bare fiber* und dem Radialstrahler Glasdom durchgeführt werden. Wie auch in den bereits beschriebenen Experimenten verwendeten wir die beiden Intravasalmedien Blut und Ringerlösung.

##### 4.4.2.1. 1470 NM, BARE FIBER

Die nach vorne in das Gefäßlumen gerichtete Laserstrahlung der Wellenlänge 1470nm wird zunächst vom Intravasalmedium absorbiert und die Energie sekundär auf die umliegende Venenwand übertragen. Die Verwendung der hauptsächlich von Wasser absorbierten Wellenlänge 1470nm und die Reduktion der Laserleistung hat veränderte makroskopisch sichtbare thermische Effekte am bestrahlten Rindervenengewebe zur Folge, die nun beschrieben werden:

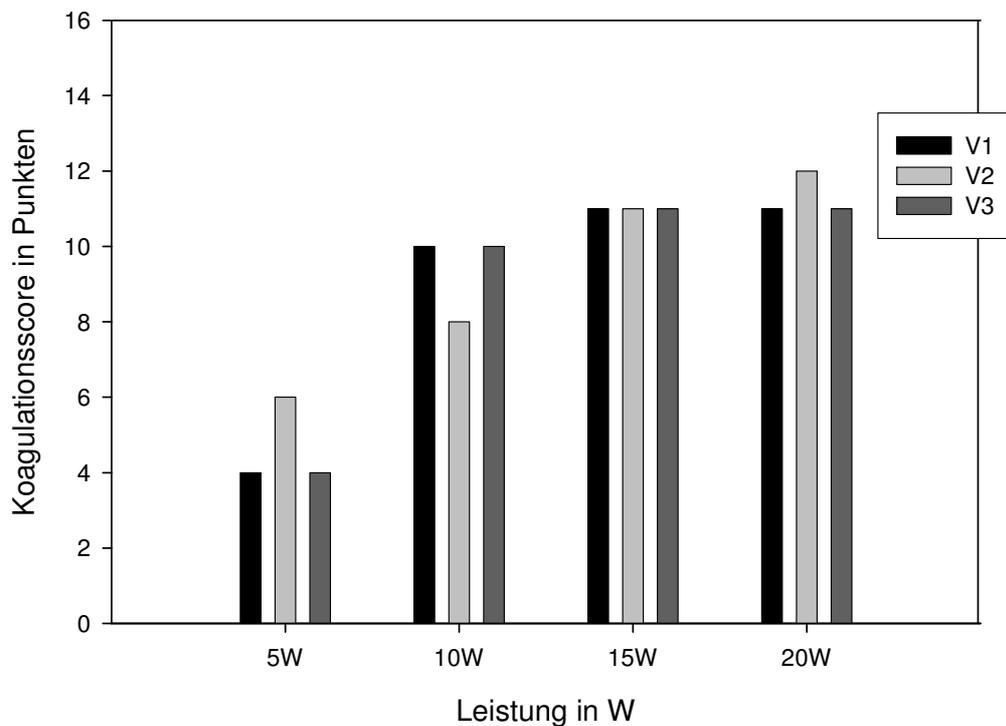
##### 1470 NM, BARE FIBER, RINGER-LÖSUNG

Makroskopisch zeigten sich bei der Laserleistung 5W geringgradige, homogen verteilte Koagulationseffekte ohne das gleichzeitige Auftreten unerwünschter Gefäßwandschädigungen. Nachdem wir die Laserleistung auf 10W erhöhten, konnte eine Steigerung des Wandverdickungs-, Verfärbungs- und Rigiditätsgrades beobachtet werden. Bei zwei der drei durchgeführten Versuche kam es zu einer homogenen Schädigung ohne Negativeffekte. In einem der drei Experimente zeigten sich allerdings regelmäßig angeordnete, nicht-transmurale Perforationspunkte mit geringgradigen Carbonisierungseffekten und darüber hinaus wurden wiederholte Adhäsionen der Laserfaser an der umliegenden Gefäßwand während der Behandlung

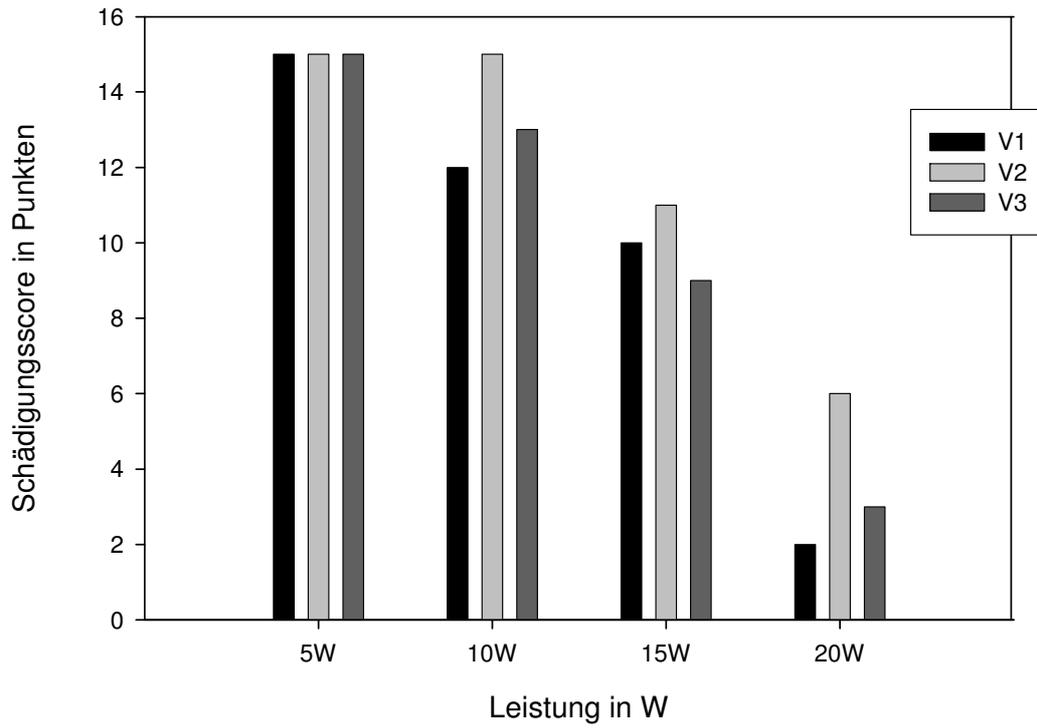
festgestellt. Die Verwendung der Laserleistung 15W führte in zwei Fällen zur Ausbildung regelmäßig angeordneter Perforationspunkte mit deutlichen Carbonisierungseffekten, während es in einem Experiment zum Auftreten einer nicht-transmurale Perforationslinie, die ebenfalls mit Carbonisierungseffekten einherging, beobachtet werden konnte. Perivasschädigungen zeigten sich bei Verwendung einer Laserleistung von 15W nicht. Wurde die Leistung schließlich auf 20W gesteigert, so waren in allen drei durchgeführten Experimenten transmurale Perforationslinien mit mittelgradigen Carbonisierungseffekten und Beeinträchtigungen des Perivassgewebes nachweisbar. Während der Behandlung traten wiederholt Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Gefäßwand auf. Die Abbildung 53 zeigt anhand von Beispielen die beobachteten makroskopischen Befunde und die Abbildungen 54a bis 54d stellen die Werte des makroskopischen Beurteilungsscores graphisch dar.



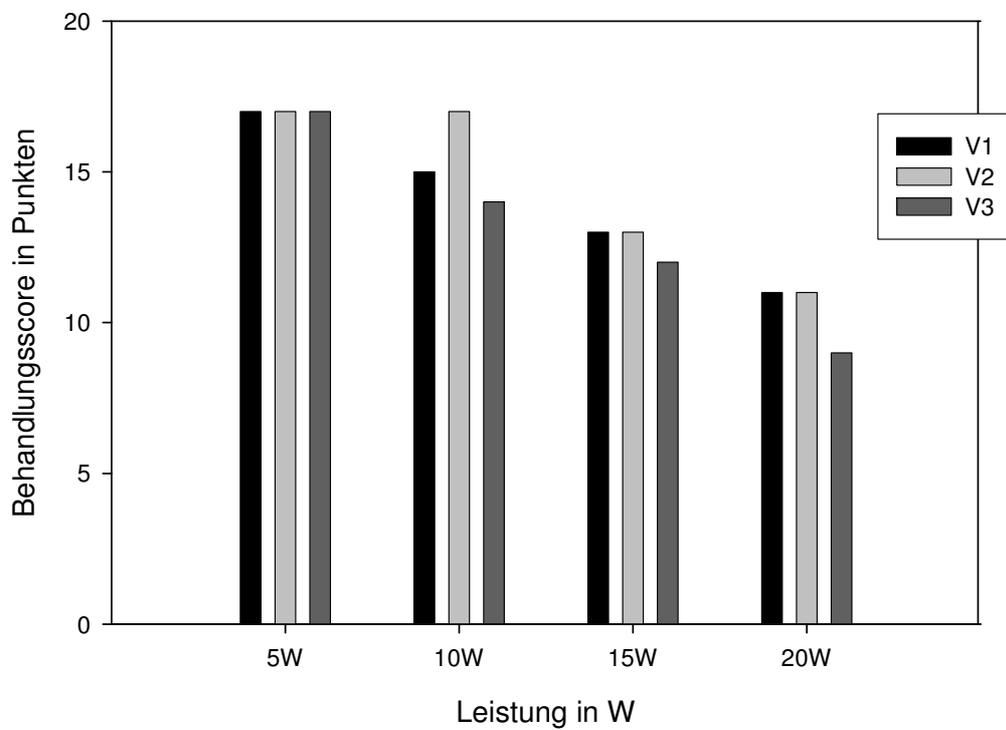
**Abb. 53:** Makroskopische Befunde (1470nm, *bare fiber*, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)



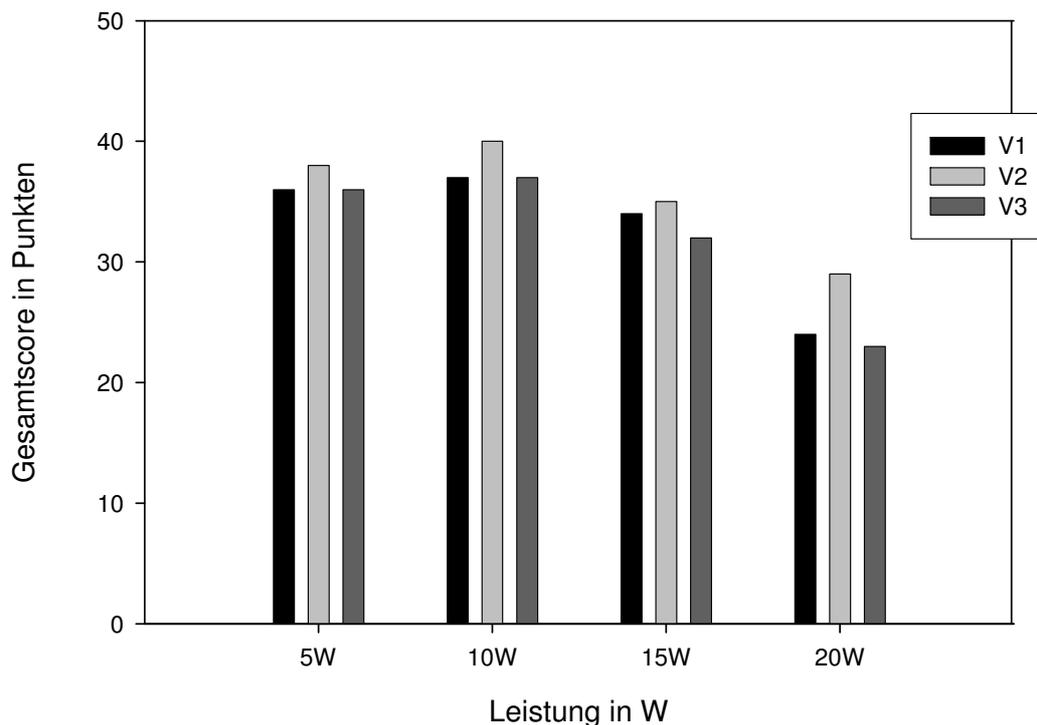
**Abb. 54a:** Koagulationsscore (1470nm, *bare fiber*, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 54b:** Schädigungsscore (1470nm, *bare fiber*, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 54c:** Behandlungsscore (1470nm, *bare fiber*, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)

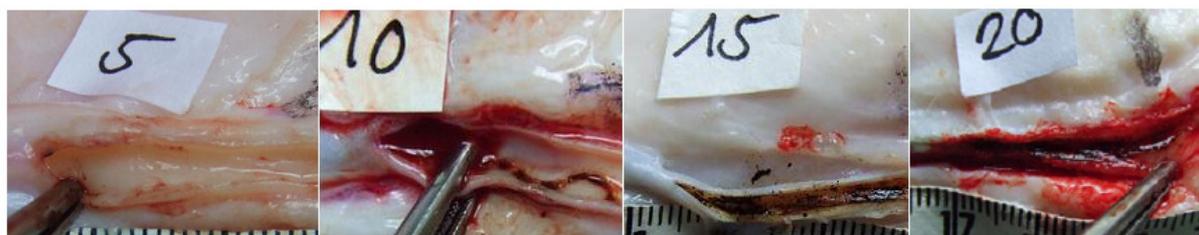


**Abb. 54d:** Gesamtscore (1470nm, *bare fiber*, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)

Bei Steigerung der Laserleistung von 5 W auf 20W zeigt sich ein Anstieg der Koagulationseffekte, wobei es jedoch nach einem initial raschen Anstieg im weiteren Verlauf nur noch zu einer diskreten Erhöhung des Koagulationsscores kommt. Da neben den erwünschten Effekten durch Kollagendenaturierung bei zunehmender Laserleistung auch die Negativeffekte am Gewebe zunehmen, fällt der Schädigungsscore kontinuierlich ab. Die während der Behandlung aufgetretenen Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Gefäßwand und die zudem beobachteten inhomogenen Schädigungen des Gewebes infolge der Ausbildung von Perforationspunkten und -linien, bedeuteten einen Punktabzug im Unterbereich „Behandlung“. Der Gesamtscore fällt nach anfänglichem, geringgradigen Punktanstieg kontinuierlich ab, da die ansteigenden thermischen Effekte sowohl als erwünschte Koagulationseffekte als auch als Negativeffekte im Sinne von Perforationen, Carbonisierungen und Perivasalschädigungen in Erscheinung traten. Eine gleichmäßig verteilte Denaturierung der in der Venenwand enthaltenen Kollagenfasern war mit der *bare fiber*, der Wellenlänge 1470nm und dem Intravasalmedium Ringerlösung, insbesondere bei höheren Laserleistungen, nicht möglich.

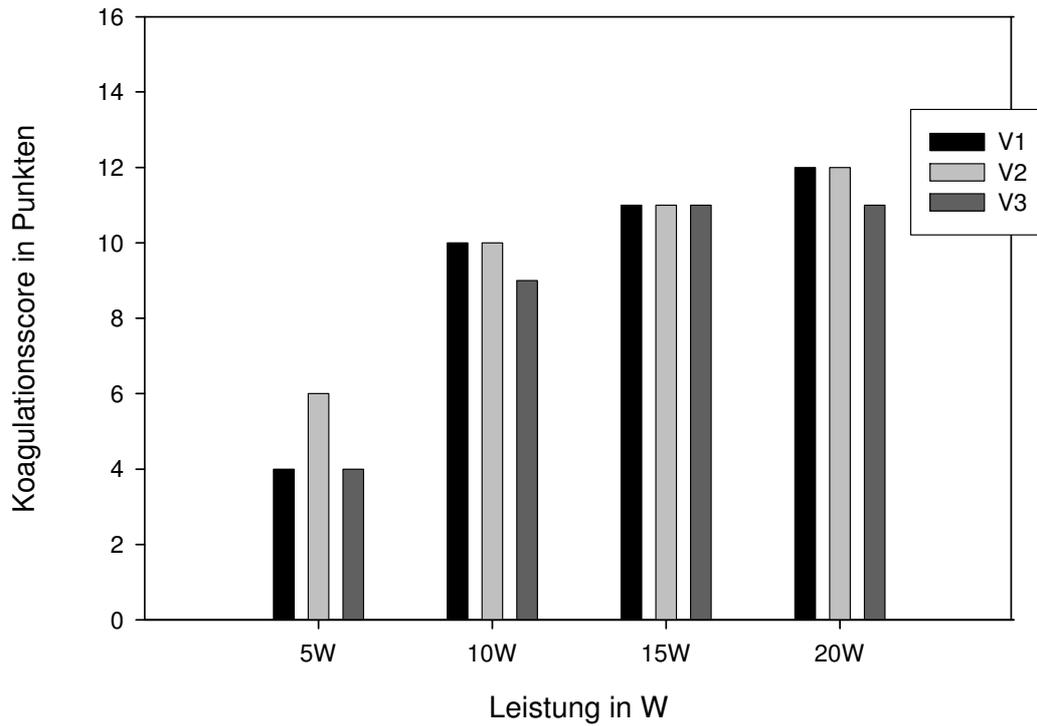
### **1470 NM, BARE FIBER, BLUT**

Die makroskopische Beurteilung nach endoluminaler Behandlung der Rindervene mit 5W zeigte gering- bis mittelgradige Koagulationseffekte, die ohne gleichzeitige Negativeffekte auftraten und homogen verteilt waren. Die Steigerung der Laserleistung auf 10W führte zu zunehmenden thermischen Effekten an der behandelten Venenwand, die in Form erhöhter Koagulationseffekte als auch unerwünschter Gewebeschädigungen in Erscheinung traten. In zwei der durchgeführten Experimente wurde das Auftreten regelmäßig angeordneter Perforationspunkte mit teilweise serpentinartigem Verlauf nachgewiesen, während sich in einem der Versuche eine transmurale Perforationslinie ausbildete. Die Venenwandperforationen gingen zwar mit Carbonisierungseffekten einher, es konnten jedoch keine makroskopisch sichtbaren Perivasalschäden nachgewiesen werden. Nachdem wir die Leistung weiter auf 15W erhöhten, war in allen durchgeführten Experimenten eine zum Teil transmurale Perforationslinie mit mittelgradigen Carbonisierungseffekten und diskreter perivaskulärer Schädigung nachweisbar. Es zeigte sich zudem eine weitere Steigerung der Koagulationseffekte an der behandelten Rindervenenwand. Eine Laserleistung von 20W führte an der Gefäßwand zu einer nun transmuralen Perforationslinie mit deutlichen Carbonisierungseffekten und zudem zu einer Beeinträchtigung des Perivasalgewebes. Die Abbildung 55 stellt die beobachteten makroskopischen Befunde beispielhaft dar.

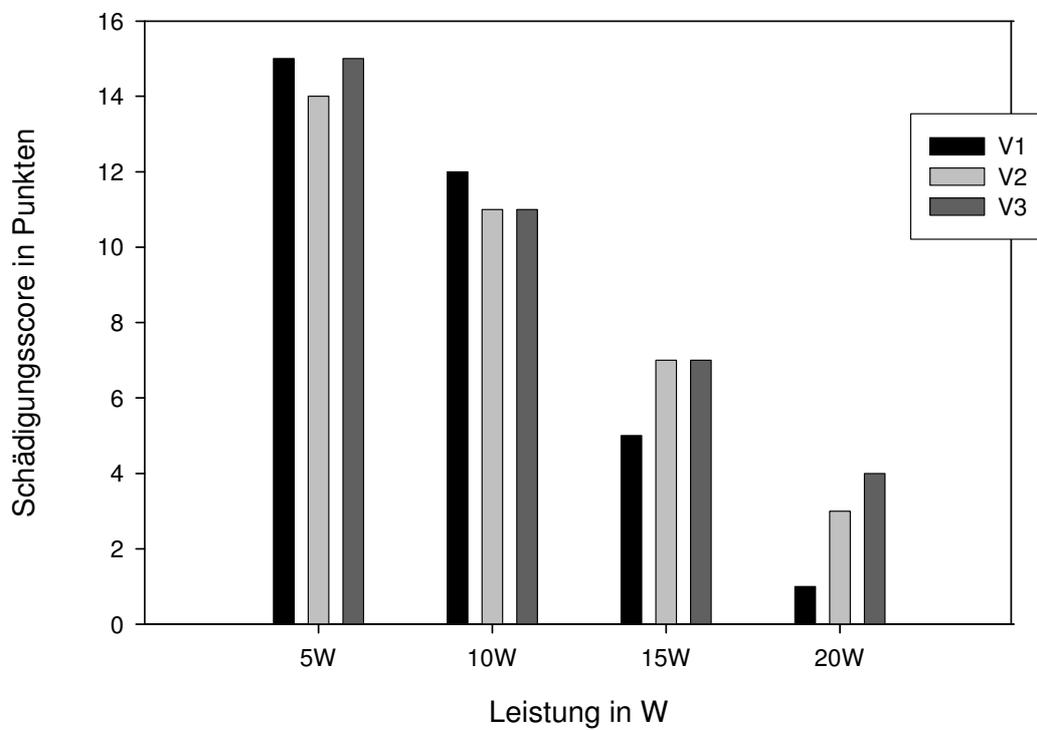


**Abb. 55:** Makroskopische Befunde (1470nm, *bare fiber*, Blut, 5, 10, 15, 20 W)

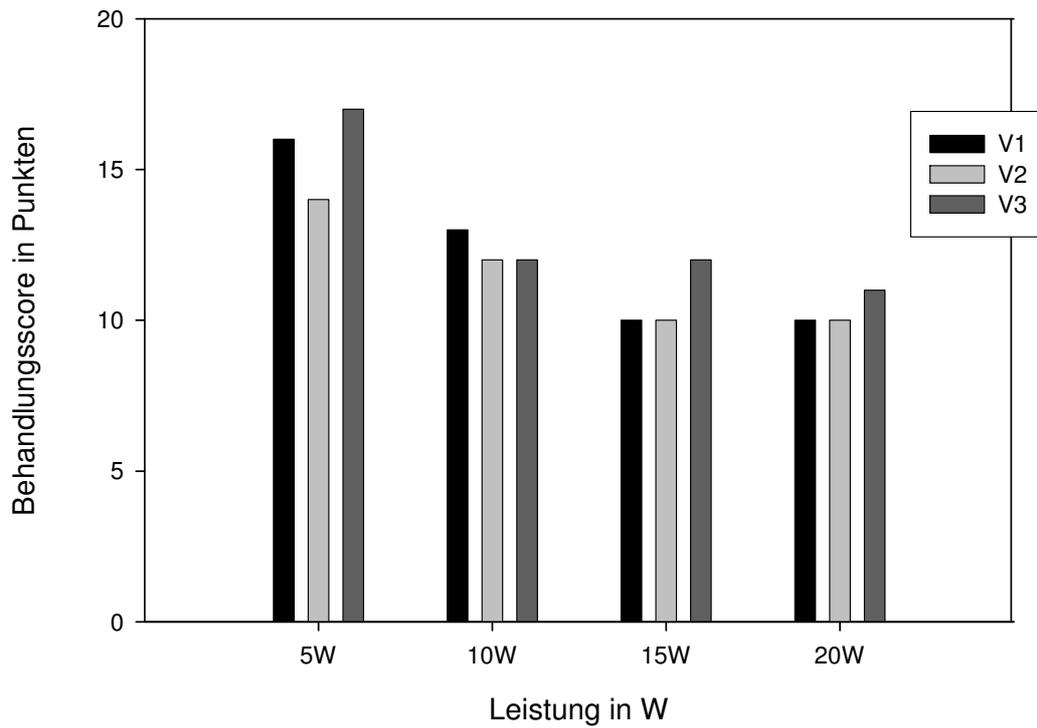
Die Abbildungen 56a bis 56d zeigen graphisch die Werte des Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores nach endoluminaler Rindervenenbehandlung mittels einer *bare fiber*, der Laserwellenlänge 1470nm und dem Intravasalmedium Blut.



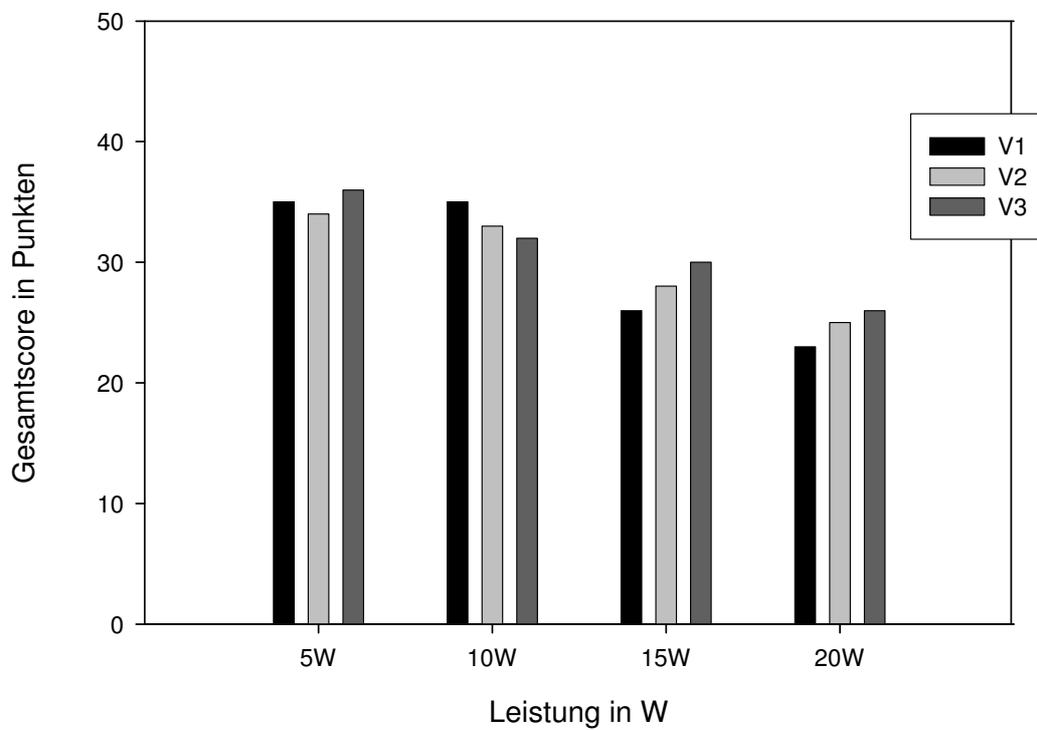
**Abb. 56a:** Koagulationsscore (1470nm, *bare fiber*, Blut, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 56b:** Schädigungsscore (1470nm, *bare fiber*, Blut, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 56c:** Behandlungsscore (1470nm, *bare fiber*, Blut, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 56d:** Gesamtscore (1470nm, *bare fiber*, Blut, 5, 10, 15, 20 W)

Der Koagulationsscore steigt auch dieses Mal mit zunehmender Laserleistung an. Nach einem anfänglich raschen Anstieg der erwünschten Kollagen-denaturierungswirkungen, kommt es nach weiterer Steigerung der Leistung zu annähernd gleichbleibenden Koagulationseffekten. Die applizierte Laserstrahlung führt stattdessen überwiegend zu negativen, temperaturinduzierten Auswirkungen im Sinne von Perforationen, Carbonisierungseffekten und Perivasalschädigungen an der behandelten Rindervenewand. Dementsprechend kommt es zu einem stetigen Abfall des Schädigungs- und auch Behandlungsscores. Die Gesamtpunktzahl sinkt mit zunehmender Laserleistung kontinuierlich ab. Eine homogen verteilte thermische Denaturierung der kollagenen Fasern ohne erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen durch unerwünschte Gewebeschädigungen kann die bare fiber auch bei Verwendung der Wellenlänge 1470nm und dem Intravasalmedium Blut nicht gewährleisten.

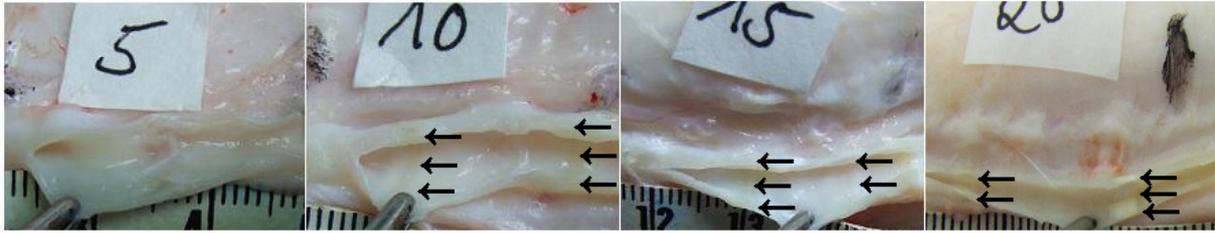
#### 4.4.2.2. 1470 NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM

Anschließend wurde der Radialstrahler Glasdom zur Applikation der Laserstrahlung 1470nm verwendet. Da dieser direkt die überwiegend aus Wassermolekülen bestehende Venenwand bestrahlt, zeigt die Applikation der Wellenlänge 1470nm veränderte makroskopisch sichtbare thermische Gewebeeffekte.

#### 1470 NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM, RINGER-LÖSUNG

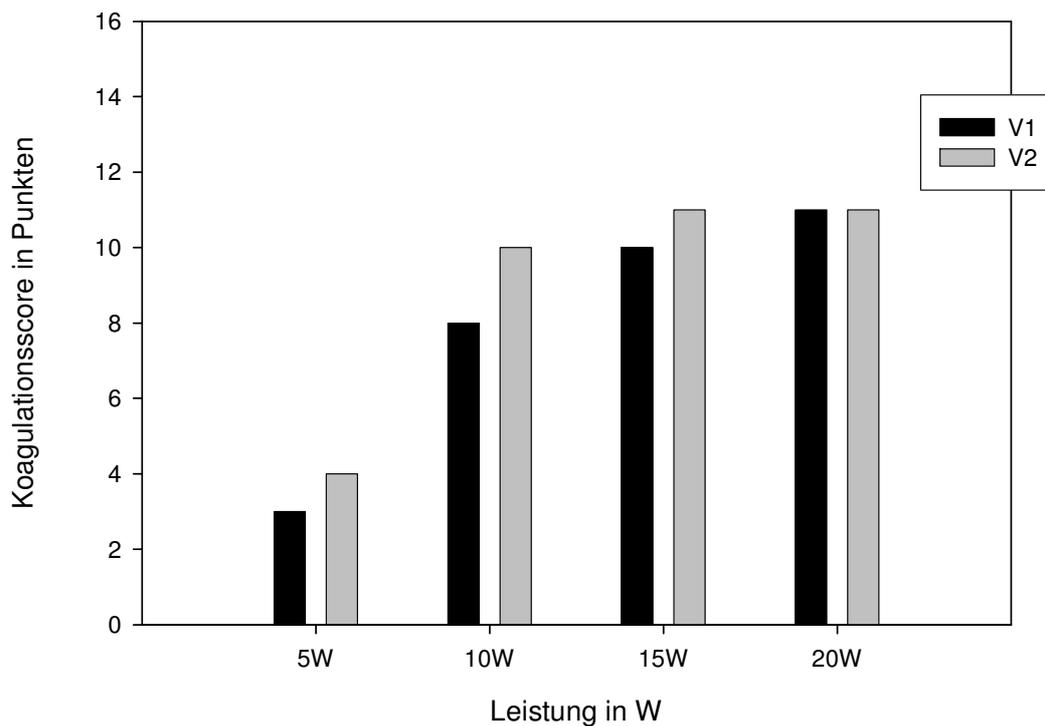
Bei Anwendung einer Laserleistung von 5W konnten makroskopisch erneut geringgradige, homogen verteilte Koagulationseffekte ohne unerwünschte Gewebeschädigungen nachgewiesen werden. Ein Festkleben des Lichtwellenleiters an der umliegenden Gefäßwand wurde nicht beobachtet. Bei Verwendung der Leistung 10W kam es während der Behandlung zu wiederholten Adhäsionen des Glasdomes. In diesen Bereichen zeigten sich bei der makroskopischen Untersuchung deutliche Koagulationsringe, die durch die verlängerte Einwirkung der Laserenergie hervorgerufen wurden. Die beobachteten Ringe wiesen einen hohen Verfärbungs-, Verdickungs- und Rigiditätsgrad auf. Trotz ausbleibender unerwünschter Gewebeschädigung war eine gleichmäßige Behandlung der Rindervenewand nicht möglich, da die Adhäsionen der Laserfaser an der Venenwand ein anschließendes Überspringen der nachfolgenden Venenabschnitte zur Folge hatten. Auch die Verwendung der Leistungen 15W und 20W führte zu hochgradigen Adhäsionen des Glasdomes mit entsprechender Ausbildung von Koagulationsringen und dazwischenliegenden kaum thermisch beeinträchtigten Gefäßbereichen. In keinem der durchgeführten Experimente zeigten sich unerwünschte Behandlungseffekte im Sinne von Perforationen, Carbonisationen und Perivasalschädigungen. Die

Abbildung 57 zeigt anhand von Beispielen die makroskopischen Befunde. Die Pfeile markieren die beschriebenen Koagulationsringe.

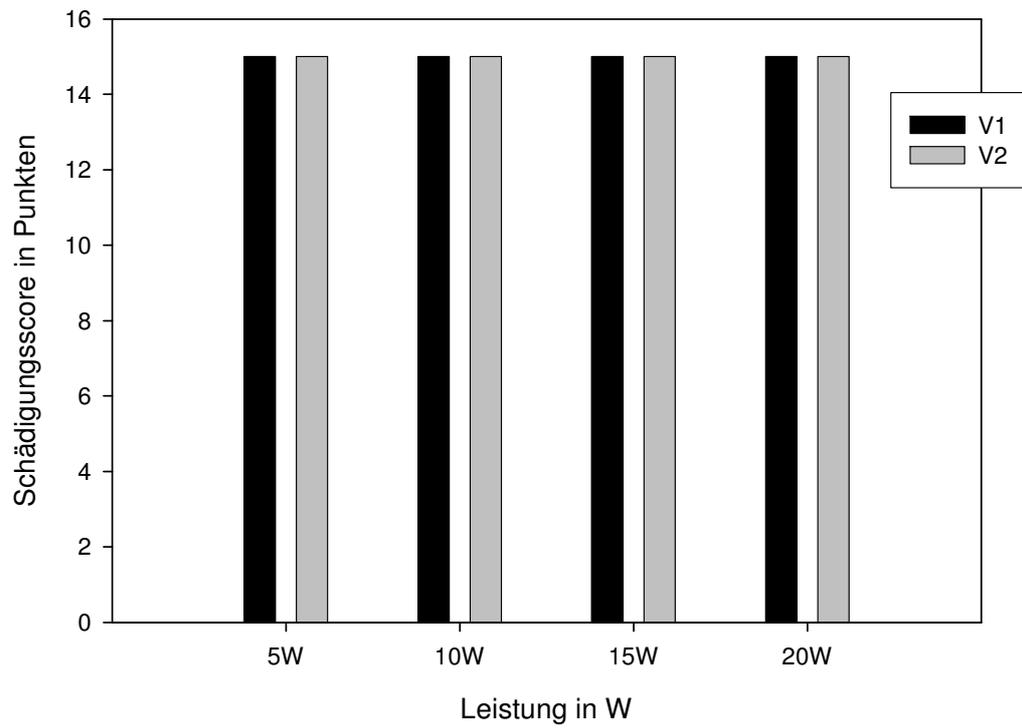


**Abb. 57:** Makroskopische Befunde (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)

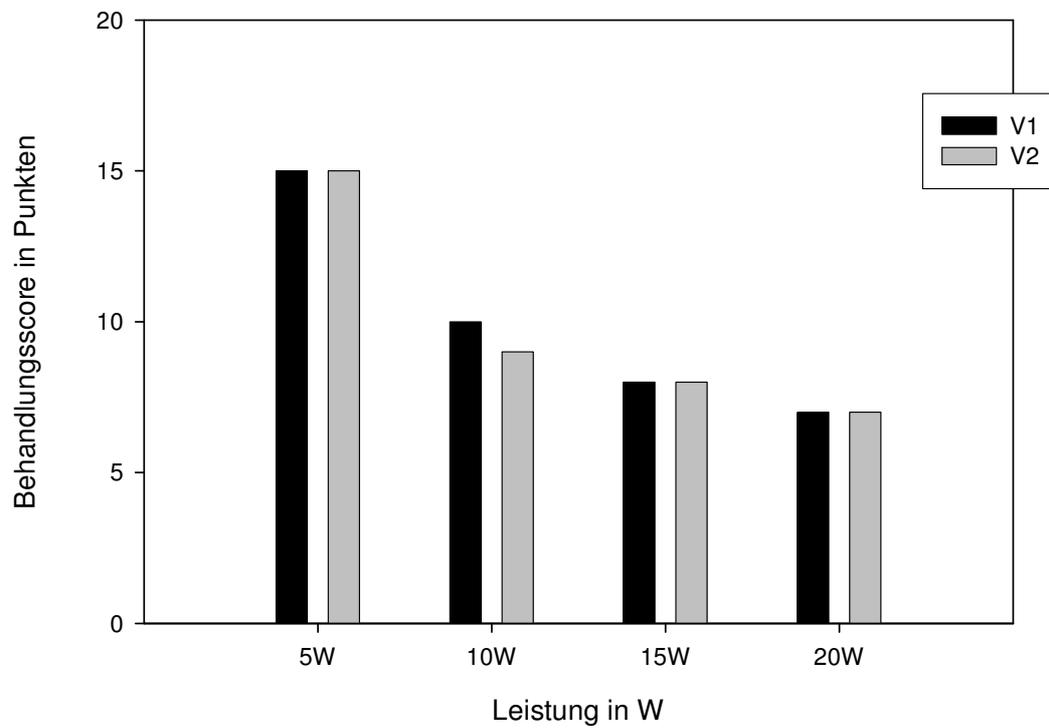
Die Abbildungen 58a bis 58d stellen graphisch die Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores dar.



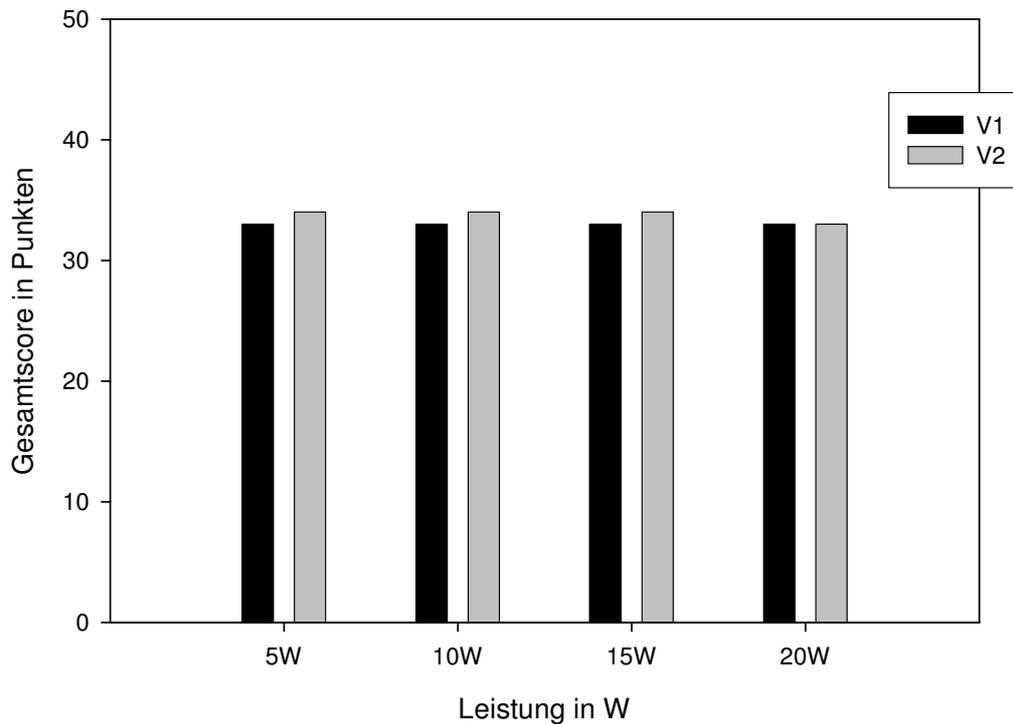
**Abb. 58a:** Koagulationsscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 58b:** Schädigungsscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)



**Abb. 58c:** Behandlungsscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)



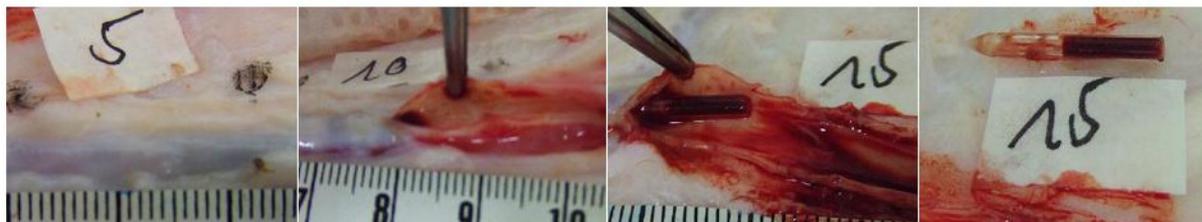
**Abb. 58d:** Gesamtscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Ringerlösung, 5, 10, 15, 20 W)

Es zeigen sich mit der Laserleistung ansteigende Kollagenaturierungseffekte, die insbesondere im Bereich der Koagulationsringe auftraten. Da es weder zu Perforationen noch zu Carbonisierungseffekten und Perivasalschädigungen kam, liegt der Schädigungsscore bei allen durchgeführten Experimenten auf dem höchstmöglichen Niveau. Trotzdem fällt der Behandlungsscore kontinuierlich ab, da die Verwendung dieses Lichtwellenleiters zu wiederholten hochgradigen Adhäsionen an der umliegenden Venenwand führte und die daraus resultierende inhomogene thermische Behandlung der Gefäßwand zu einer stetig abfallenden Behandlungsqualität führte. Der Gesamtscore weist trotz steigender Laserleistungen ein stabiles Niveau auf.

### **1470 NM, RADIALSTRAHLER GLASDOM, BLUT**

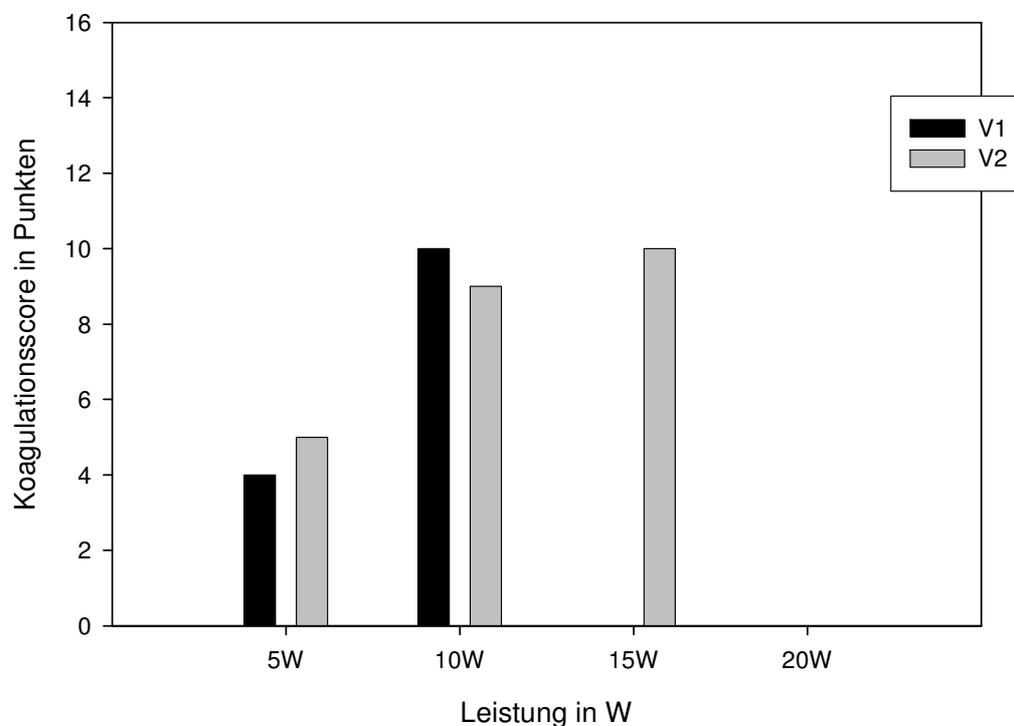
Die makroskopische Beurteilung nach Behandlung der Rindervene mit der Laserleistung 5W zeigte homogen verteilte, geringgradige Koagulationseffekte. Der Lichtwellenleiter konnte problemlos während der Behandlung kontinuierlich zurückgezogen werden. Steigerten wir die Leistung auf 10W, so traten jedoch wiederholt Adhäsionen des Glasdomes an der umliegenden Gefäßwand auf, die wiederum zur Ausbildung von Koagulationsringen in diesem Bereich

fürten. In einem der durchgeführten Experimenten kam es bei dem Versuch, den Lichtwellenleiter vom umliegenden Gewebe loszulösen zum Abbrechen des Glasdomes von der Laserfaser. Gleiches trat im zweiten Experiment bei einer Laserleistung von 15W auf. Der Lichtwellenleiter konnte nur nach Ablösung des Glasdomes vom umliegenden Venengewebe getrennt werden, sodass eine Fortsetzung der Laserbehandlung nicht möglich war. Die Abbildung 59 zeigt Beispiele der beobachteten makroskopischen Befunde.

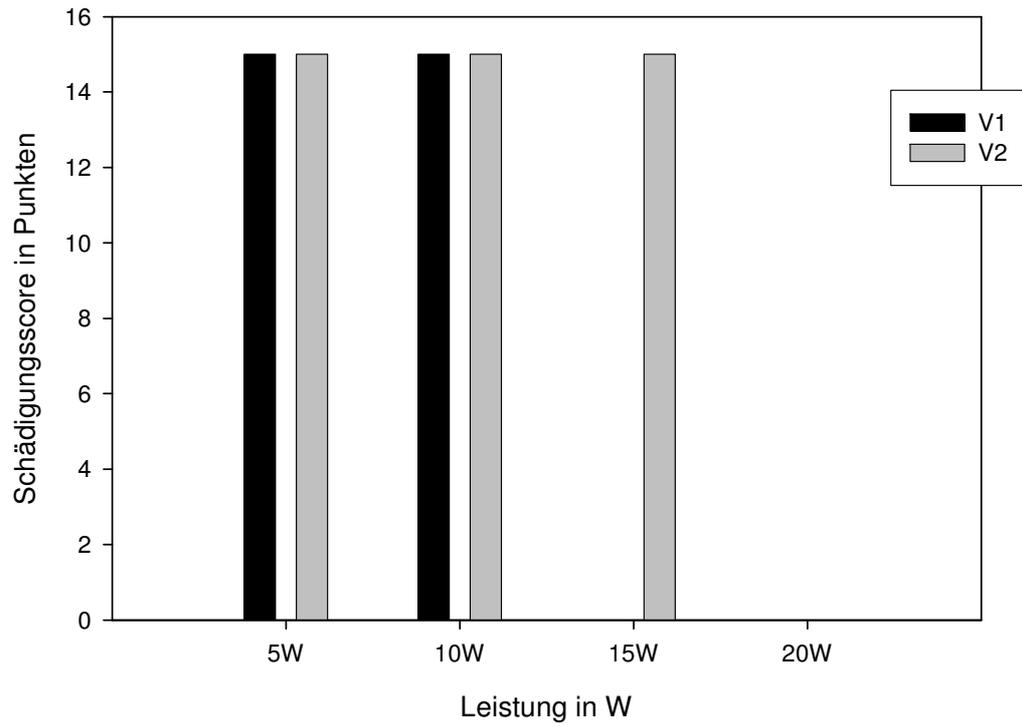


**Abb. 59:** Makroskopische Befunde (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 5, 10, 15 W)

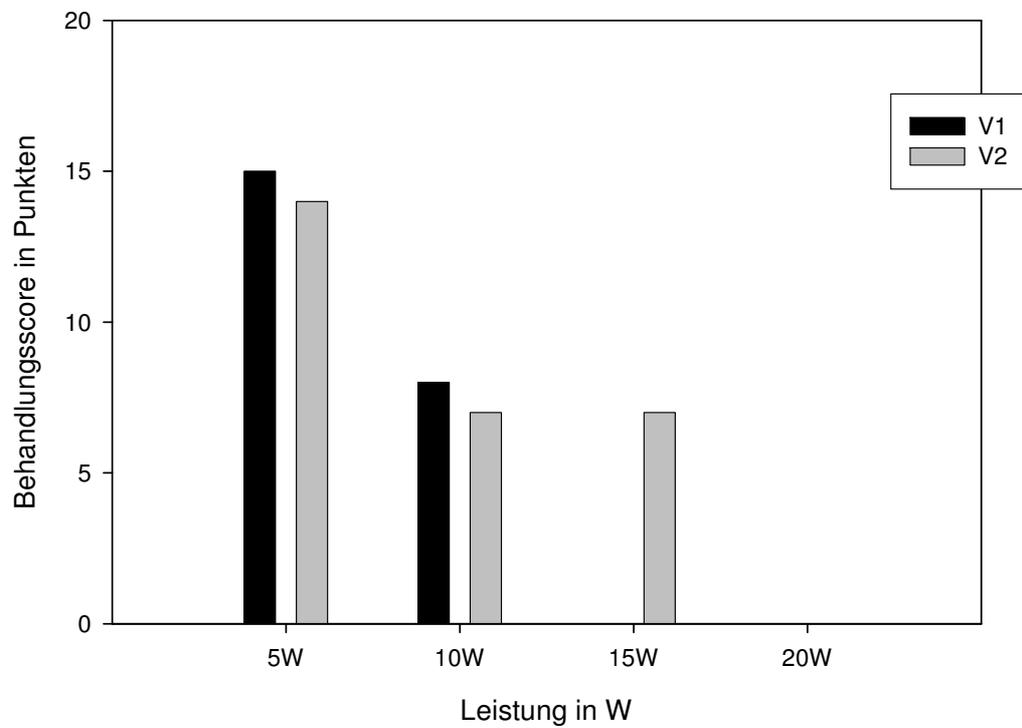
Die Abbildungen 60a bis 60d zeigen graphisch die Werte des makroskopischen Beurteilungsscores.



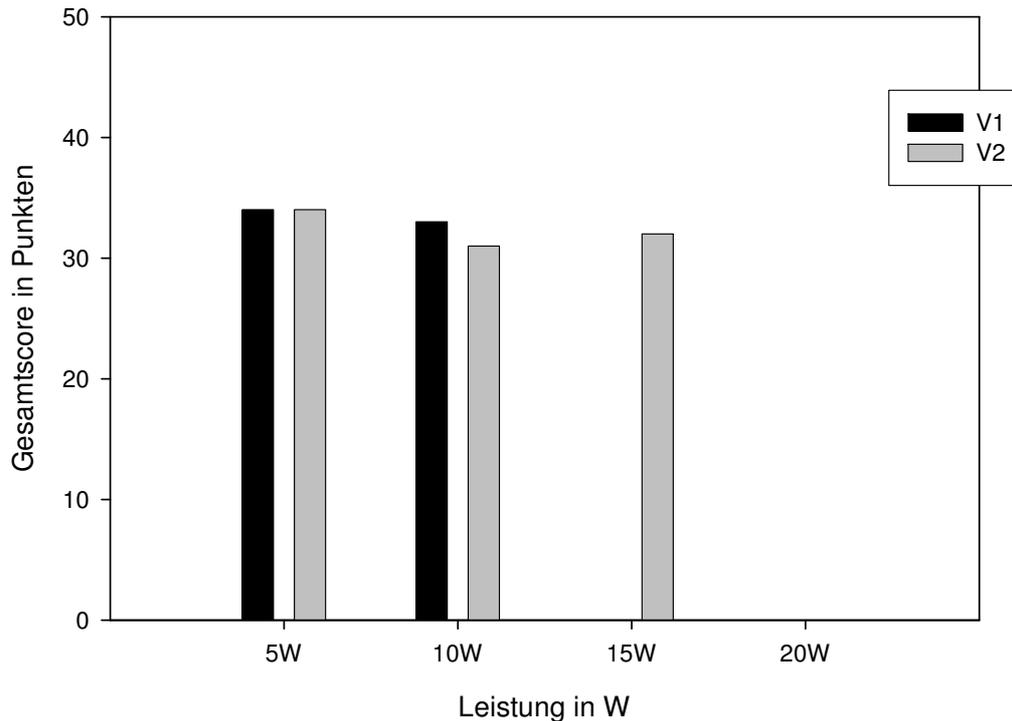
**Abb. 60a:** Koagulationsscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 5, 10, 15 W)



**Abb. 60b:** Schädigungsscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 5, 10, 15 W)



**Abb. 60c:** Behandlungsscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 5, 10, 15 W)



**Abb. 60d:** Gesamtscore (1470nm, Radialstrahler Glasdom, Blut, 5, 10, 15 W)

Es zeigten sich mit der Laserleistung ansteigende Koagulationseffekte, die allerdings lediglich im Bereich der beobachteten Ringe vorhanden waren. Die dazwischenliegenden Bereiche wiesen nur geringgradige Kollagendenaturierungseffekte auf. Die fehlenden Negativeffekte an der behandelten Rindervenewand führten in allen durchgeführten Experimenten zur Maximalpunktzahl im Bereich der unerwünschten Gewebeschädigungen. Trotzdem sank die Behandlungsqualität bei zunehmender Laserleistung kontinuierlich ab, da infolge der aufgetretenen Adhäsionen des Lichtwellenleiters keine gleichmäßige Behandlung des Gefäßes möglich war. Der Gesamtscore zeigt ein stabiles bis leicht fallendes Niveau, da zwar die erwünschten Kollagendenaturierungseffekte zunahmen, diese jedoch durch die Ausbildung von Koagulationsringen nicht homogen verteilt waren.

#### 4.3.3.4. ERGEBNISSE DER RADIOFREQUENZBEHANDLUNG

Nachdem nun die makroskopischen Ergebnisse der endoluminaler Laserbehandlung sowohl mit einem 980nm als auch einem 1470nm Diodenlaser und verschiedenen Lichtwellenleitern dargestellt wurden, führten wir zum Vergleich der Befunde Experimente mit Radiofrequenzenergie durch. Die Rindervene wurde mithilfe des VNUS-Closure-Systems der Firma VNUS Medical Technologies, USA behandelt. Die verwendete 6 French-Radiofrequenzsonde muss dabei laut Herstellerangaben mit einer Geschwindigkeit von 3cm/min zurückgezogen werden. Entsprechend den Laserversuchen wurden die Versuche sowohl an mit Ringerlösung als auch mit Rinderblut gespülten Venen durchgeführt.

#### RADIOFREQUENZBEHANDLUNG, RINGERLÖSUNG

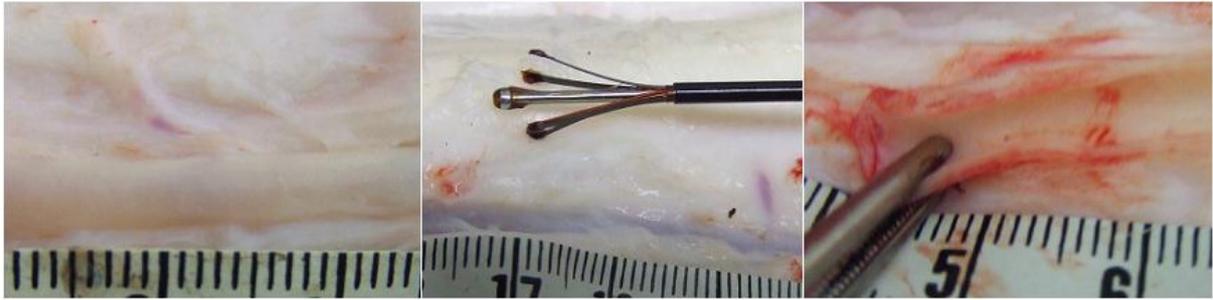
Makroskopisch zeigten sich nach endoluminaler Radiofrequenzbehandlung mithilfe des VNUS-Closure-Systems mittel- bis hochgradige, homogen verteilte Koagulationseffekte ohne das gleichzeitige Auftreten unerwünschter Gewebeschädigungen im Sinne von Perforationen, Carbonisationseffekten oder perivaskulären Beeinträchtigungen. Der Radiofrequenzkatheter zeigte während der Behandlung kaum Adhäsionen an der umliegenden Gefäßwand. Die Abbildung 61 zeigt Beispiele der makroskopischen Befunde.



**Abb. 61:** Makroskopische Befunde (Radiofrequenzbehandlung mit 85°C, Ringerlösung)

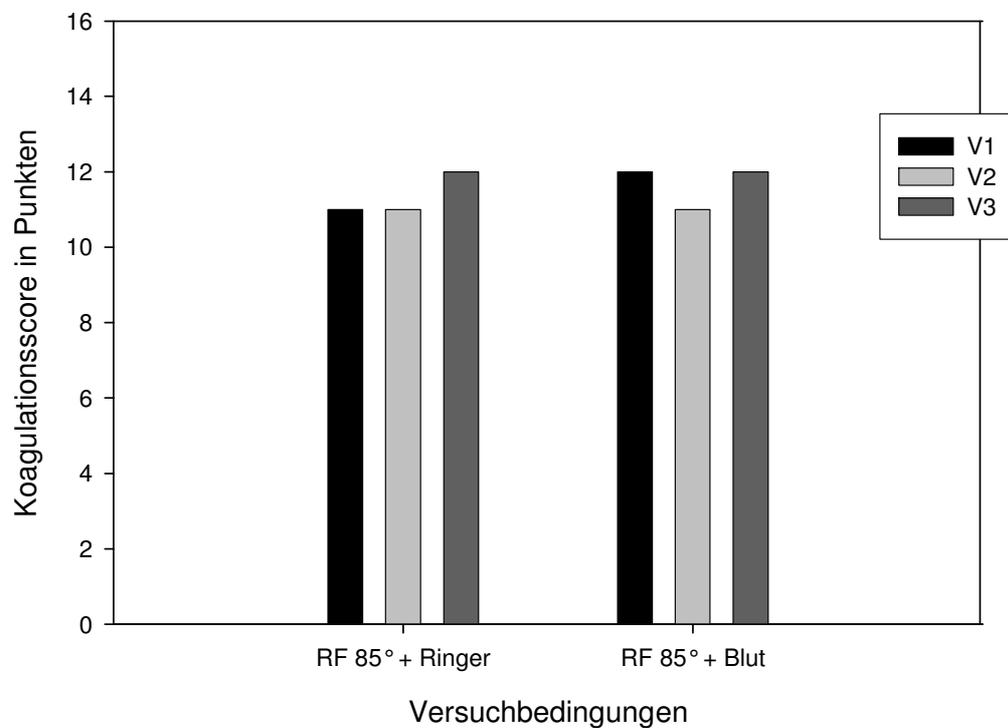
#### RADIOFREQUENZBEHANDLUNG, BLUT

Die Verwendung des Intravasalmediums Blut zeigte makroskopisch wiederum mittel- bis hochgradige, homogen verteilte Koagulationseffekte an der Rindervenewand. Während der Behandlung kam es zu geringgradigen Adhäsionen des Radiofrequenzkatheters an der Venenwand. Es traten weder Perforationen, Carbonisationseffekte noch Perivasalschäden auf. Die Abbildung 62 stellt anhand von Beispielen die beobachteten makroskopischen Befunde dar.

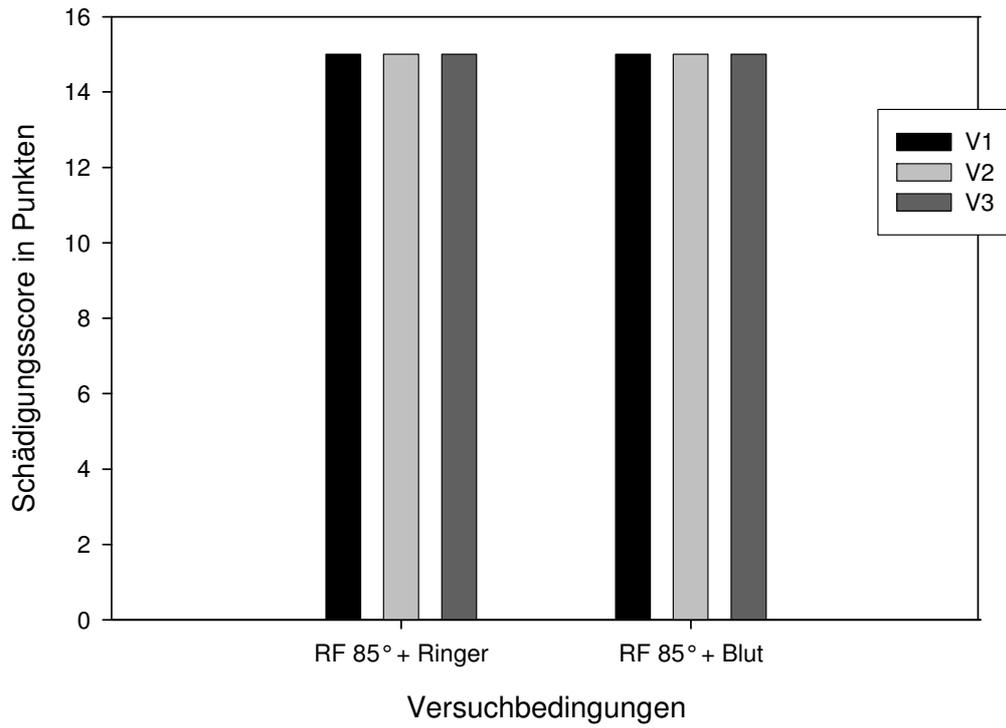


**Abb. 62:** Makroskopische Befunde (Radiofrequenzbehandlung mit 85°C, Blut)

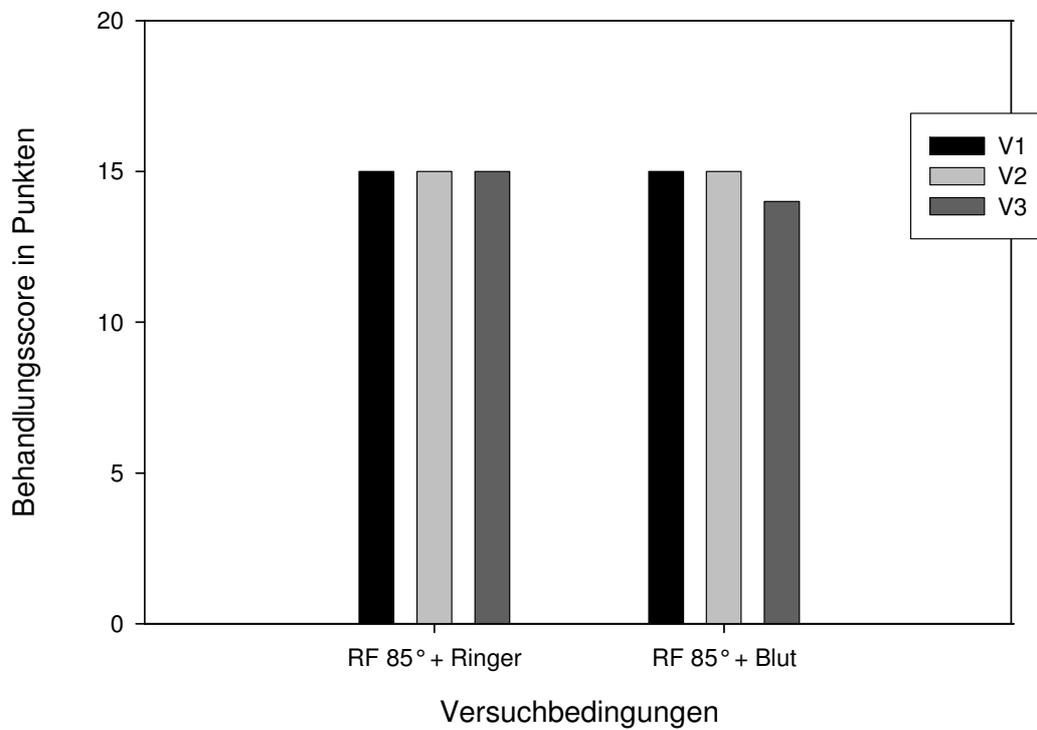
Die Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores werden in den Abbildungen 63a bis 63d graphisch dargestellt.



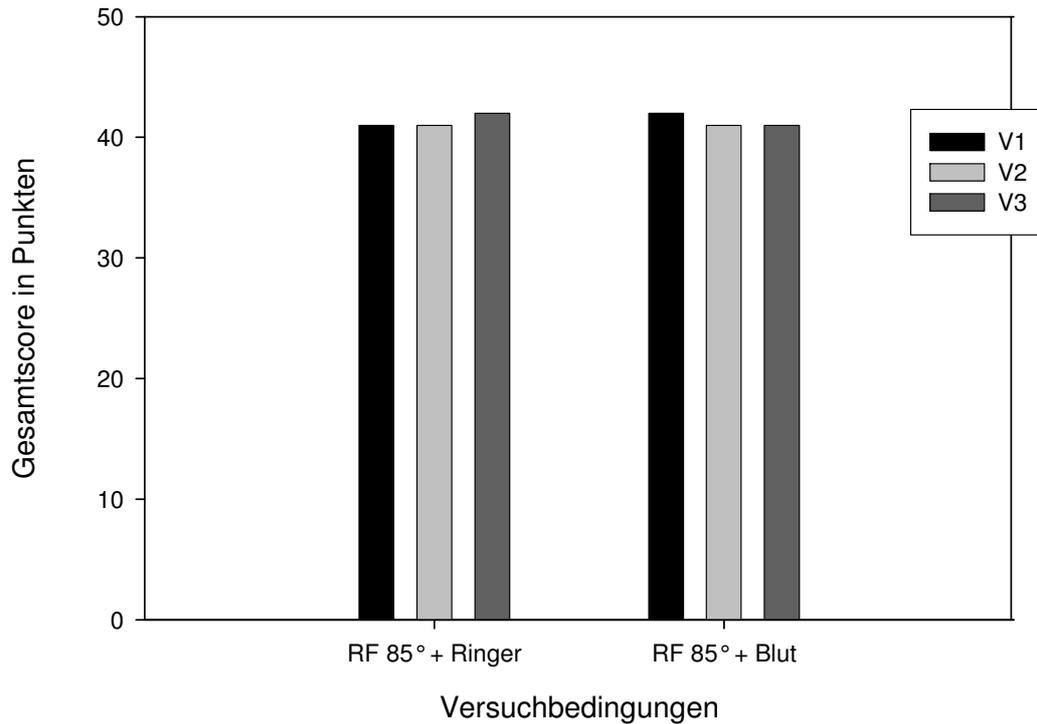
**Abb. 63a:** Koagulationsscore (Radiofrequenzbehandlung mit 85°C, Ringerlösung und Blut)



**Abb. 63b:** Schädigungsscores (Radiofrequenzbehandlung mit 85°C, Ringerlösung und Blut)



**Abb. 63c:** Behandlungsscore (Radiofrequenzbehandlung mit 85°C, Ringerlösung und Blut)



**Abb. 63d:** Gesamtscore (Radiofrequenzbehandlung mit 85°C, Ringerlösung und Blut)

Die Koagulations-, Schädigungs-, Behandlungs- und Gesamtscores sind auf einem stabilen Niveau. Die durch den Stromfluss induzierten thermischen Effekte an der Rindervenenwand hatten sowohl bei Verwendung des Intravasalmediums Ringerlösung als auch bei Blut hohe Kollagenaturierungseffekte zur Folge, ohne gleichzeitig Negativeffekte am behandelten Gewebe hervorzurufen. Die durch den Hersteller vorgegebene Rückzugsgeschwindigkeit von 0,5 mm/sec stellt jedoch eine enorme zeitliche Belastung sowohl für den behandelnden Arzt als auch den Patienten dar, sodass es zu Punktabzügen im Teilbereich „Behandlung“ kommt. Der Gesamtscore zeigt insgesamt jedoch ein stabil hohes Niveau, da die endoluminale Radiofrequenzbehandlung mithilfe des VNUS-Closure-Systems zu einer homogenen thermischen Schädigung der behandelten Gefäßwand führt, ohne das Risiko unerwünschter Nebeneffekte zu bergen.

## **4.5. DISKUSSION**

Die in unseren Experimenten beobachteten Gewebeveränderungen an Rindervenvenen nach endoluminaler Laserbehandlung weisen darauf hin, daß die durch diese Energiequelle hervorgerufenen thermischen Effekte mit der verwendeten Wellenlänge, der Laserleistung, dem Intravasalmedium und insbesondere mit dem verwendeten Lichtwellenleiter in Zusammenhang stehen. Aufgründessen ist es sinnvoll die beobachteten makroskopischen Befunde unter diesen Gesichtspunkten genauer zu betrachten:

### **Lichtwellenleiter und Laserleistung**

Die *bare fiber* konnte sowohl bei Verwendung der Wellenlänge 980nm als auch der Wellenlänge 1470nm nur bei der geringsten Leistungsstufe eine homogene Gewebeschädigung hervorrufen. Wurde die Laserleistung gesteigert, so kam es entweder zum Auftreten von Koagulations- oder Perforationslinien mit entsprechenden Carbonisierungseffekten, die teilweise sogar das perivaskuläre Gewebe betrafen. Koagulationslinien traten insbesondere bei den mit Ringerlösung gespülten Rindervenvenen auf, während es bei der Verwendung des Intravasalmediums Blut ausschließlich zur Ausbildung von Perforationen mit Carbonisierungen kam. Die Ursache dieser Effekte führen wir auf die Nähe der Laserfaserspitze zur umliegenden Gefäßwand zurück.

Die anschließend durchgeführten Experimente am Radialstrahler Glasdom führten analog nur bei Verwendung einer Laserleistung von 10W und der Wellenlänge 980nm sowie bei 5W und der Wellenlänge 1470nm zu gleichmäßig verteilten Koagulationseffekten an der behandelten Venenwand. Die Steigerung der Laserleistung führte zu Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Gefäßwand. Da dies zu einer verlängerten Bestrahlungszeit in diesem Bereich führte, zeigten sich in der makroskopischen Beurteilung Koagulationsringe, die unabhängig vom verwendeten Intravasalmedium auftraten. Jedoch beobachteten wir bei Verwendung des Intravasalmediums Blut höhergradige Adhäsionen der Laserfaser, die regelmäßig zur Ablösung des Glasdomes von der Laserfaser führten. Die Verwendung des Radialstrahlers Glasdom zur endoluminalen Varikosisbehandlung erscheint daher nicht sinnvoll.

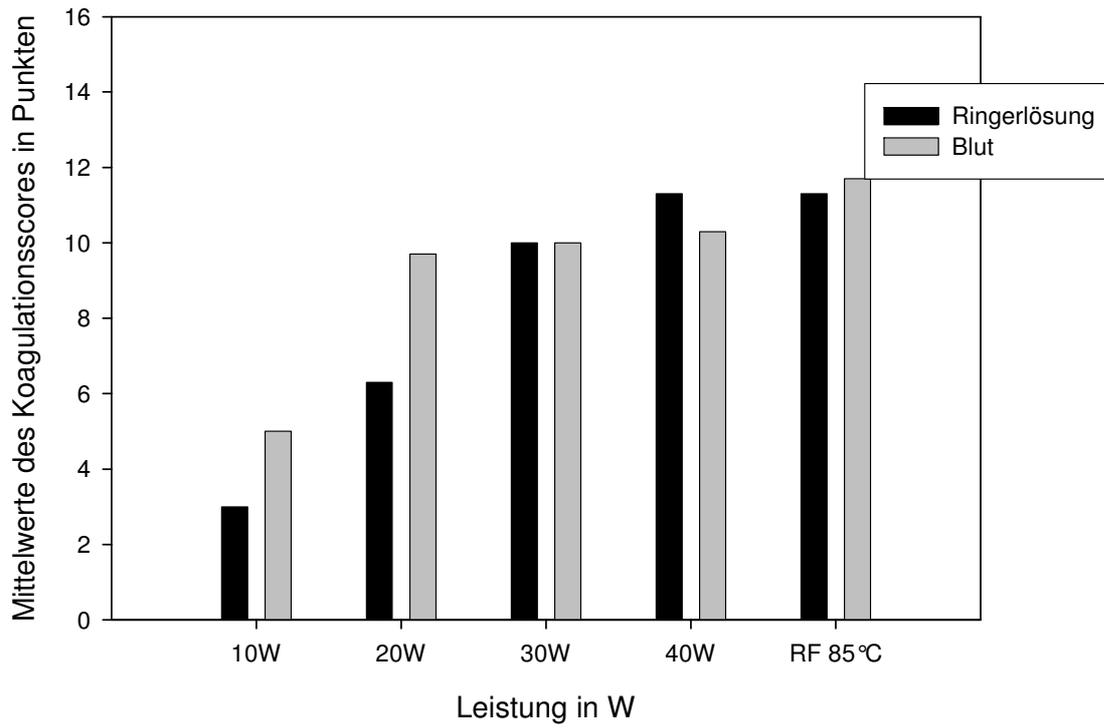
Die makroskopische Beurteilung nach Verwendung der Curalux-Laserfaser konnte trotz steigender Laserleistungen eine homogene Verteilung der induzierten Kollagenaturierungseffekte nachweisen. Gleichzeitig konnten weder bei Verwendung des Intravasalmediums Ringerlösung noch bei Spülung der Rindervene mit Blut unerwünschte Gewebeschädigungen festgestellt werden. Die Curalux-Laserfaser ist also geeignet, um gleichmäßige Koagulationseffekte an der Venenwand hervorzurufen.

Die Biolitec-Laserfaser zeigte dagegen, entsprechend den Beobachtungen der *bare fiber*, die regelmäßige Ausbildung von Koagulations- und Perforationslinien. Wiederum führte das Intravasalmedium Ringerlösung sowohl zu Koagulations- aber auch Perforationslinien, während eine mit Blut gespülte Rindervene stets Perforationspunkte oder -linien aufwies, die mit Carbonisierungseffekten und perivaskulären Schäden einhergingen. Ursächlich für deren Entstehung ist am ehesten die Nähe der Faserspitze zur umliegenden Venenwand, da ihre zentrale Positionierung innerhalb des Gefäßlumens bisher nicht gewährleistet werden kann. Damit kann auch die Verwendung der Biolitec-Laserfaser die Ausbildung homogen verteilter Koagulationseffekte an der Gefäßwand bisher nicht garantieren.

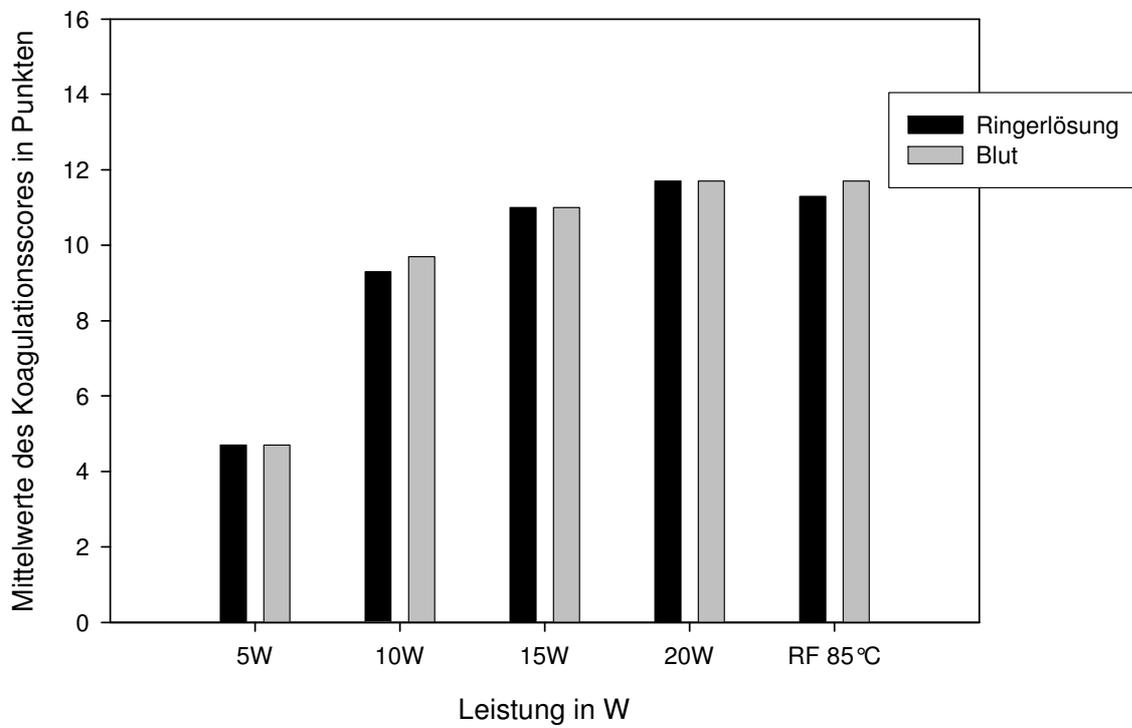
### **Laserwellenlänge und Intravasalmedium**

Jedoch werden die thermischen Effekte der Laserbehandlung nicht nur vom verwendeten Lichtwellenleiter bestimmt, sondern die zur Wärmentwicklung führende Absorption der Laserstrahlung ist zudem sowohl von der Wellenlänge als auch von dem bestrahlten Gewebe abhängig. Aus diesem Grunde betrachteten wir die in den Experimenten beobachteten makroskopischen Befunde in Bezug auf die applizierte Laserwellenlänge und das verwendete intravasale Medium. Der Lichtwellenleiter spielt aber auch dabei eine entscheidende Rolle. Wird, wie im Falle der *bare fiber* und der Biolitec-Faser, der Lichtstrahl in Richtung des Gefäßstromes appliziert, so werden die Photonen direkt vom Intravasalmedium absorbiert. Die seitlich abstrahlenden Lichtwellenleiter, Curalux-Faser und Radialstrahler Glasdom, geben dagegen die Laserstrahlung direkt an die Venenwand ab. In diesem Falle ist die Photonenabsorption durch die Wassermoleküle des Gefäßes die entscheidende Rolle. Bei der Bestrahlung des Intravasalmediums durch die *bare fiber* oder die Biolitec-Faser werden dagegen die Photonen entweder von den Hämoglobinmolekülen des Blutes oder von den Wassermolekülen der Ringerlösung absorbiert.

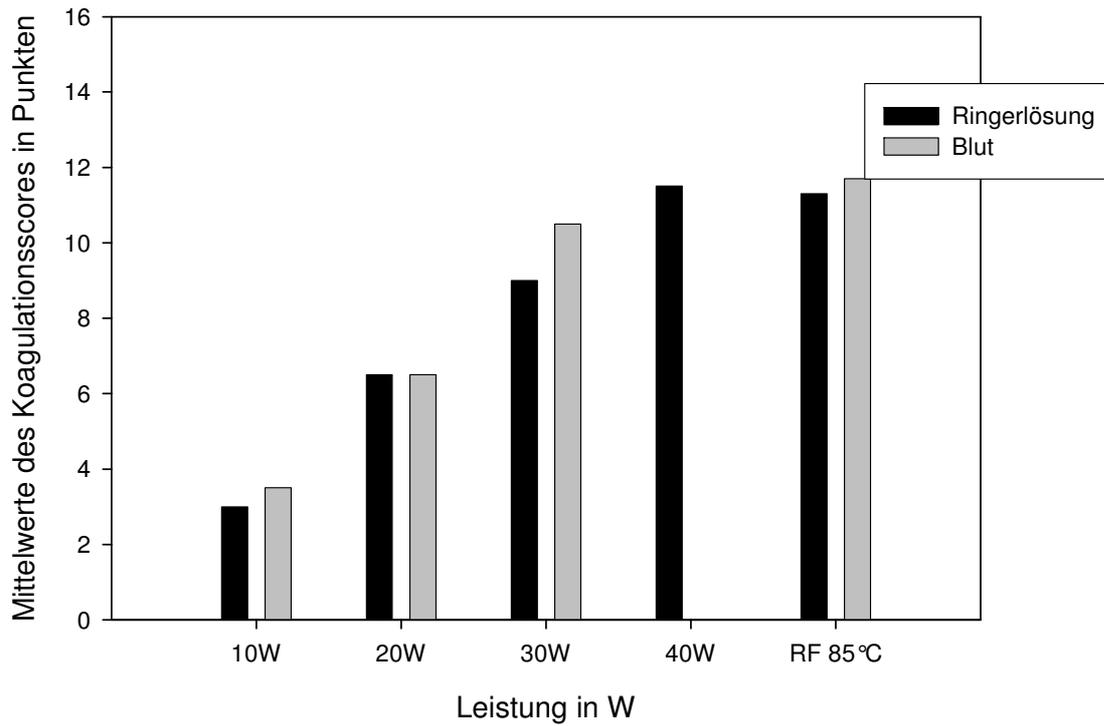
Um den Einfluss sowohl der Wellenlänge als auch des Intravasalmediums in Abhängigkeit des verwendeten Lichtwellenleiters auf die strahlungsinduzierten Effekte zu verdeutlichen, wird nun mithilfe der graphischen Darstellung des mittleren Koagulationsscores ein Vergleich vorgenommen. Auch die Ergebnisse der endoluminalen Radiofrequenzbehandlung wurden berücksichtigt, da sie zur quantitativen Beurteilung der beobachteten makroskopischen Ergebnisse dienen. Die Abbildungen 64a bis 64f stellen die Mittelwerte des Koagulationsscores graphisch dar.



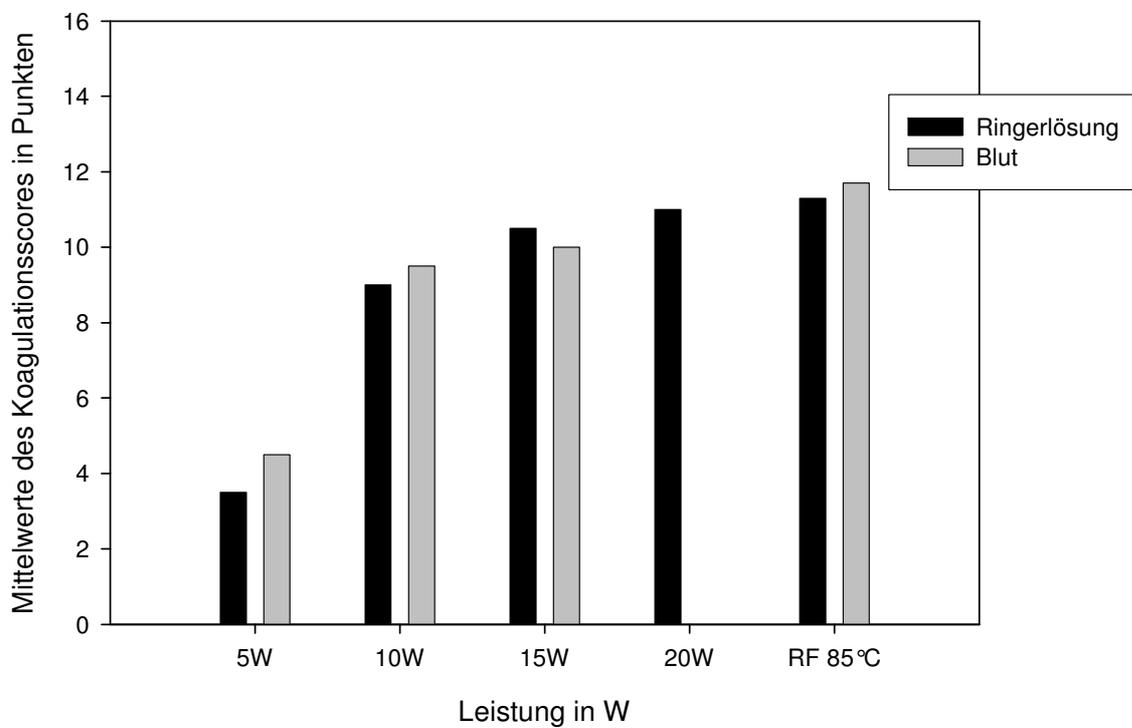
**Abb. 64a:** Mittelwerte des Koagulationsscores (980nm, *bare fiber*; RF 85°C)



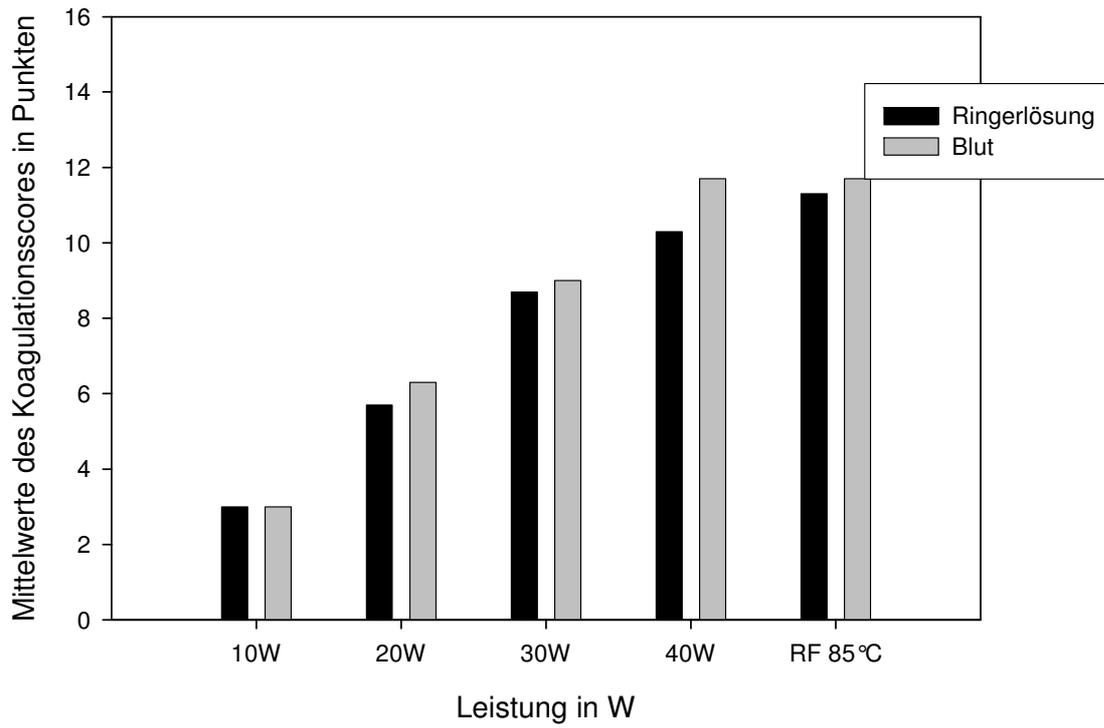
**Abb. 64b:** Mittelwerte des Koagulationsscores (1470nm, *bare fiber*; RF 85°C)



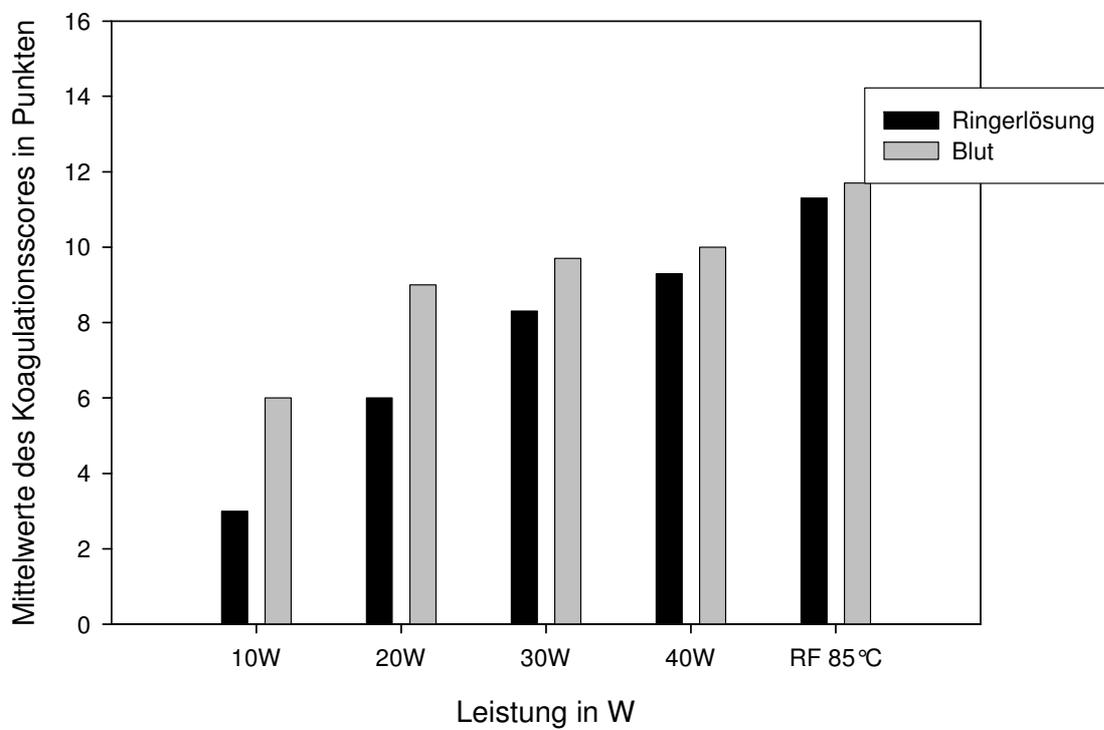
**Abb. 64c:** Mittelwerte des Koagulationsscores (980nm, Radialstrahler Glasdom; RF 85°C)



**Abb. 64d:** Mittelwerte des Koagulationsscores (1470nm, Radialstrahler Glasdom; RF 85°C)



**Abb. 64e:** Mittelwerte des Koagulationsscores (980nm, Curalux-Faser; RF 85°C)



**Abb. 64f:** Mittelwerte des Koagulationsscores (980nm, Biolitec-Faser; RF 85°C)

Bei Verwendung der in Richtung des Blutstromes strahlenden *bare fiber* in Verbindung mit der hauptsächlich von Hämoglobin absorbierten Wellenlänge 980nm steigt der Koagulations-score mit zunehmender Laserleistung stetig an. Betrachtet man jedoch die Mittelwerte in Abhängigkeit des verwendeten Intravasalmediums, so zeigen sich deutliche Unterschiede. Der mittlere Koagulationsscore der mit Ringerlösung gespülten Rindervenen liegt bei Verwendung der Laserleistungen 10W und 20W deutlich unter dem Koagulationsmittelwert der mit Blut gefüllten Rindervenen. Erst die Laserleistungen 30W und 40W führten zu annähernd gleichen Koagulationswerten.

Vergleicht man damit die Koagulationsmittelwerte nach endoluminaler Bestrahlung der Rindervene mithilfe einer *bare fiber* und der Wellenlänge 1470nm, die im Gegensatz zur Wellenlänge 980nm hauptsächlich von Wasser absorbiert wird, so lassen sich diese Unterschiede nicht nachweisen. Es zeigen sich nur geringfügige Unterschiede der Koagulationsmittelwerte sowohl bei Spülung der Rindervene mit Ringerlösung als auch mit Blut. Die beobachteten, thermisch induzierten Koagulationseffekte an der Gefäßwand lassen auf eine Abhängigkeit von der verwendeten Laserwellenlänge und auch vom Intravasalmedium schließen.

Entsprechend der wellenlängen- und gewebespezifischen Absorption der applizierten Laserenergie, die zur Wärmeentwicklung und damit zur thermischen Schädigung des Gewebes führt, zeigten sich in den von uns durchgeführten Experimenten unterschiedliche makroskopische Beobachtungen. Wird die Laserstrahlung mittels einer *bare fiber* in Richtung des Flüssigkeitsstromes abgegeben und die überwiegend von Hämoglobinmolekülen absorbierte Wellenlänge 980nm verwendet, so traten bei Verwendung des Intravasalmediums Blut deutlich höhere Koagulationseffekte als bei mit Ringerlösung gespülten Rindervenen auf. Wurde dagegen die Laserstrahlung der Wellenlänge 1470nm mittels einer *bare fiber* intraluminal appliziert, so stellten wir nur geringe Unterschiede der Koagulationsmittelwerte zwischen den mit Ringerlösung und mit Blut gespülten Rindervenen fest. Die mit der Laserleistung ansteigenden Kollagendenaturierungseffekte lagen bei der untersuchten maximalen Leistung von 40W der Wellenlänge 980nm und bei 20W der Wellenlänge 1470nm auf dem Niveau der durch Radiofrequenzbehandlung hervorgerufenen Kollagenschädigungen. Allerdings bergen die regelmäßig beobachteten Perforationen, Carbonisierungseffekte und Perivasalschädigungen der Laserbehandlung das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen im Sinne von Nervenschädigungen, Hämatomen und Ecchymosen.

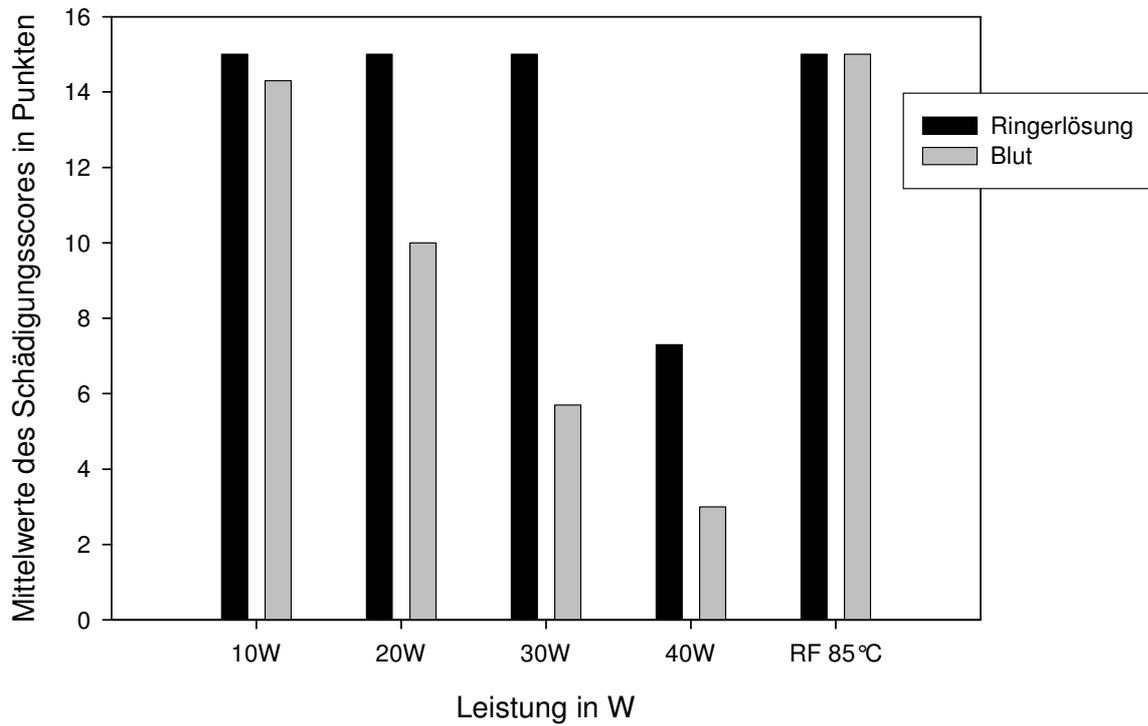
Die Behandlung der Rindervene mithilfe des Radialstrahlers Glasdom zeigt eine Unabhängigkeit der Koagulationsmittelwerte von der verwendeten Laserwellenlänge (Abb. 64c und 64d). Bei allen Laserleistungen liegen die Koagulationseffekte der mit Ringerlösung gespülten Venen auf etwa dem gleichem Niveau wie die mit Blut gefüllten Gefäße. Die Kollagen-denaturierungseffekte stiegen bei beiden Wellenlängen mit zunehmender Laserleistung stetig an, bis schließlich bei 40W der Wellenlänge 980nm bzw. 20W der Wellenlänge 1470nm ein der Radiofrequenzbehandlung entsprechendes Koagulationsausmaß erreicht wurde. Deutliche Unterschiede der hervorgerufenen Koagulationseffekte konnten also bei Verwendung des Radialstrahlers Glasdom in Verbindung mit den beiden Wellenlängen 980nm und 1470nm trotz Variation des Intravasalmediums nicht nachgewiesen werden.

Betrachtet man die mittleren Koagulationseffekte nach der Behandlung einer Rindervene mit der Curalux-Laserfaser und der Wellenlänge 980nm (Abb. 64e), stellt man einen kontinuierlichen Anstieg der erwünschten Koagulationseffekte am behandelten Gefäß fest, bis bei einer Leistung von 40W in etwa das Ausmaß der durch Radiofrequenzbehandlung hervorgerufenen Kollagenschädigung erreicht wurde. Deutlich abweichende Effekte in Abhängigkeit des verwendeten Intravasalmediums zeigen sich, wie auch bei Verwendung des Radialstrahlers Glasdom, nicht. Sowohl die Curalux-Laserfaser als auch der Radialstrahler Glasdom richten durch ihr seitliches Abstrahlprofil die Laserstrahlung direkt auf die zu behandelnde Venenwand. Dadurch tritt im Gegensatz zur *bare fiber* und der Biolitec-Faser, die die Strahlung in Richtung des Blutstromes richten, der Einfluß des Hämoglobins in den Hintergrund. Folglich zeigt sich bezüglich des beobachteten Kollagen-denaturierungsgrades auch keine Abhängigkeit von der verwendeten Intravasalflüssigkeit. Die erwünschten thermischen Effekte sind lediglich auf die direkte Photonenabsorption durch die Wassermoleküle der Venenwand zurückzuführen.

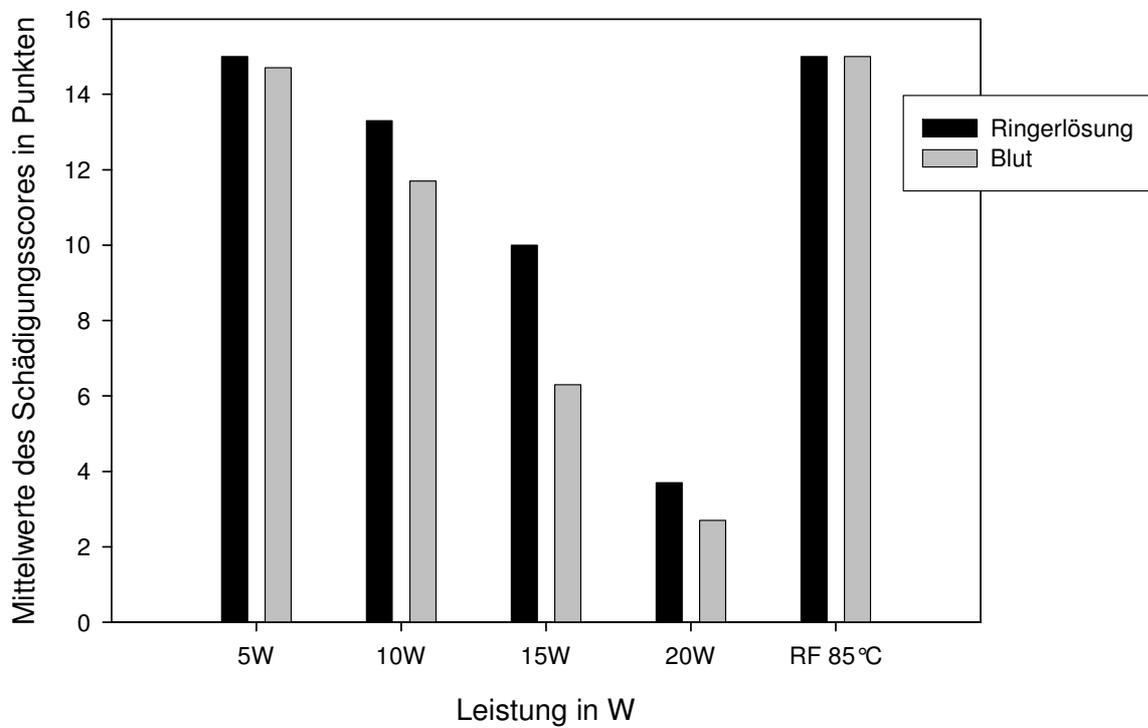
Die Biolitec-Laserfaser weist in Flüssigkeiten ein der *bare fiber* entsprechendes Abstrahlprofil in Richtung des Blutstromes auf. Die Koagulationsmittelwerte stiegen mit zunehmender Laserleistung wiederum an und erreichten bei 40W annähernd das Niveau der Radiofrequenzbehandlung (Abbildung 64f). Betrachtet man die Mittelwerte in Abhängigkeit des verwendeten Intravasalmediums, so traten deutliche Unterschiede auf. Während die Bestrahlung einer mit Ringerlösung gespülten Rindervene nur geringfügige Koagulationseffekte hervorrief, führte genau diese Laserleistung bei Verwendung des Intravasalmediums Blut zu deutlich höheren Kollagen-denaturierungseffekten an der behandelten Gefäßwand. Mit zunehmender Laserleistung nahm dieser Effekt ab, bis schließlich nur noch diskrete Unterschiede des

Koagulationsmittelwertes nachweisbar waren. Genau diese Beobachtungen machten wir bereits bei der Betrachtung der Koagulationsergebnisse der *bare fiber*, die ebenso wie die Biolitec-Laserfaser ein nach vorne in Richtung des Blutstromes gerichtetes Abstrahlprofil aufweist. In Abwesenheit der für die Absorption der Laserstrahlung notwendigen Hämoglobinmoleküle zeigt sich, bei Verwendung der Wellenlänge 980nm, ein deutlich geringeres Ausmaß an Koagulationseffekten.

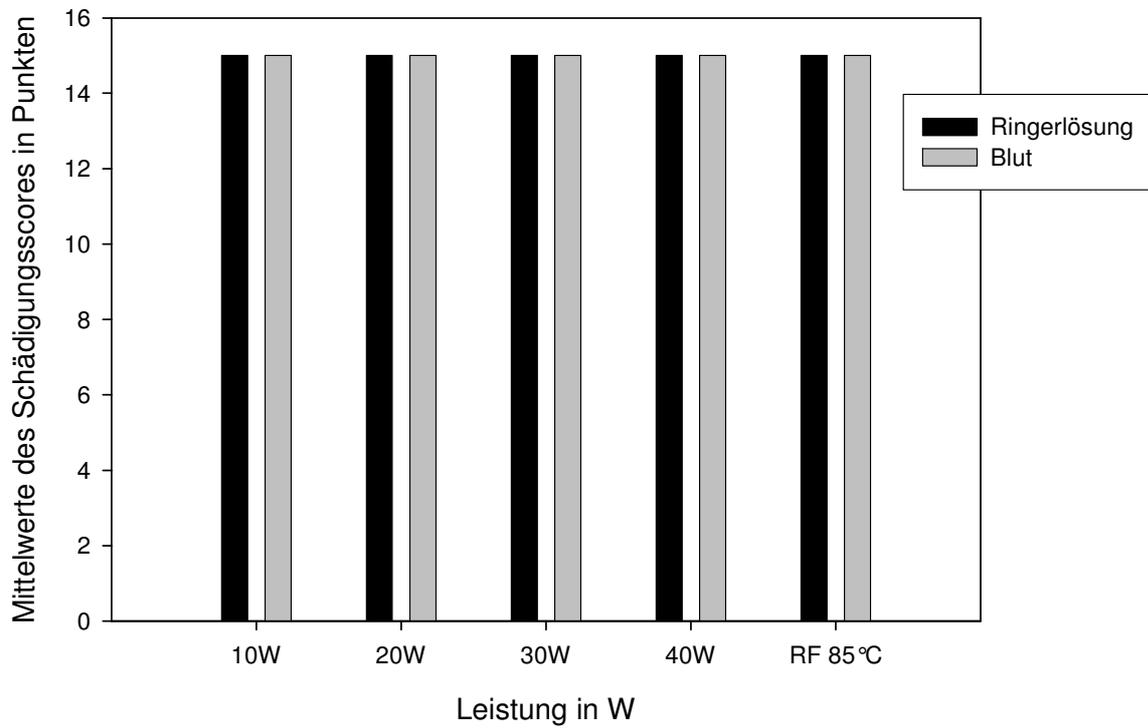
Die Ergebnisse belegen, dass eine Empfehlung der zu verwendenden Wellenlänge also nur unter Berücksichtigung des Lichtwellenleiters sinnvoll ist. Während die in Richtung des Blutstromes abstrahlenden Laserfasern (*bare fiber* und Radialstrahler Glasdom) deutlich ausgeprägtere Koagulationseffekte hervorrufen, wenn eine hauptsächlich von Hämoglobin absorbierte Wellenlänge verwendet wird, so zeigen die seitlich abstrahlenden Lichtwellenleiter (Curalux-Laserfaser und Radialstrahler Glasdom) keine Abhängigkeit vom Intravasalmedium, da ihre Wirkung auf die Absorption von Photonen durch die Wassermoleküle der Venenwand zurückzuführen ist. Um jedoch eine Aussage bezüglich des Einflusses des Intravasalmediums und der Laserwellenlänge machen zu können, ist nicht nur die Betrachtung der erwünschten Koagulationseffekte notwendig, sondern es müssen zudem die hitzeinduzierten negativen Gewebeschädigungen betrachtet werden. Die Abbildungen 65a bis 65f zeigen die graphischen Darstellungen der Schädigungsmittelwerte in Abhängigkeit des verwendeten Lichtwellenleiters, der Wellenlänge und des Intravasalmediums.



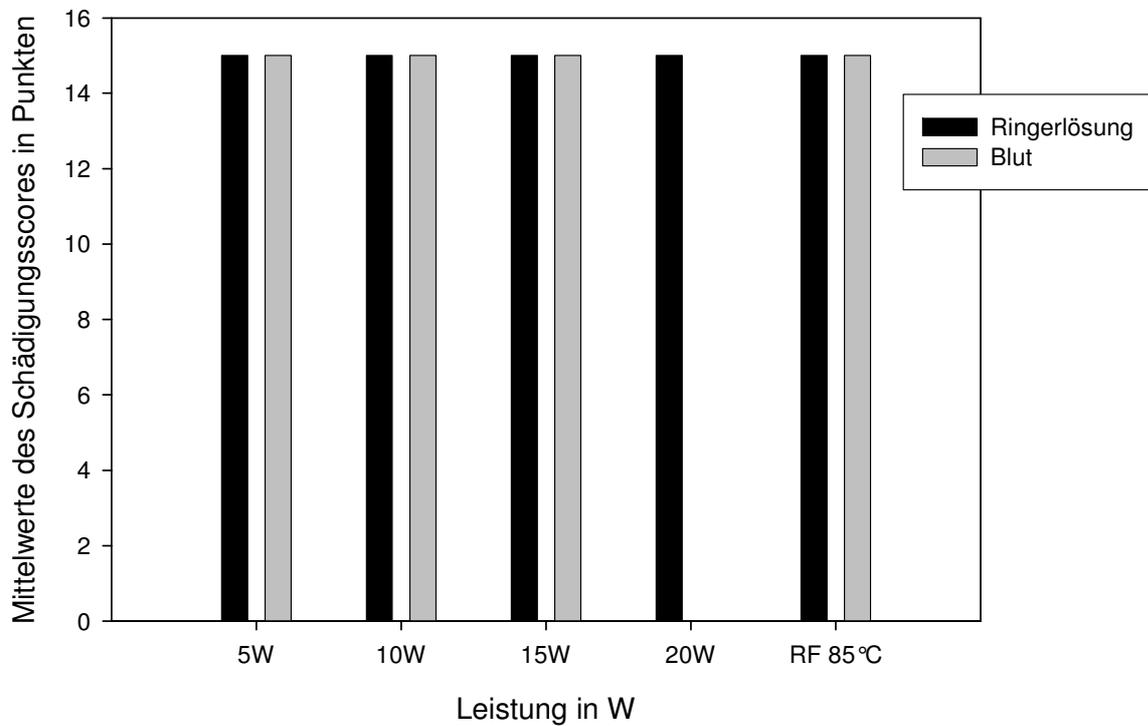
**Abb. 65a:** Mittelwerte des Schädigungsscores (980nm, *bare fiber*; RF 85°C)



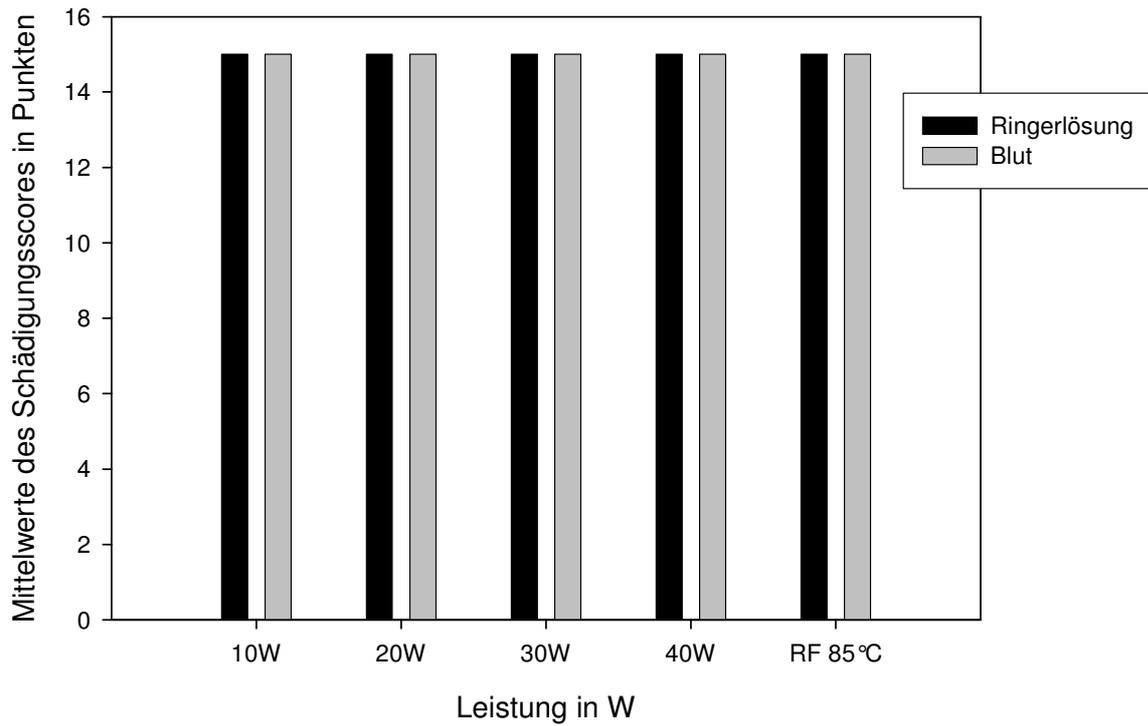
**Abb. 65b:** Mittelwerte des Schädigungsscores (1470nm, *bare fiber*; RF 85°C)



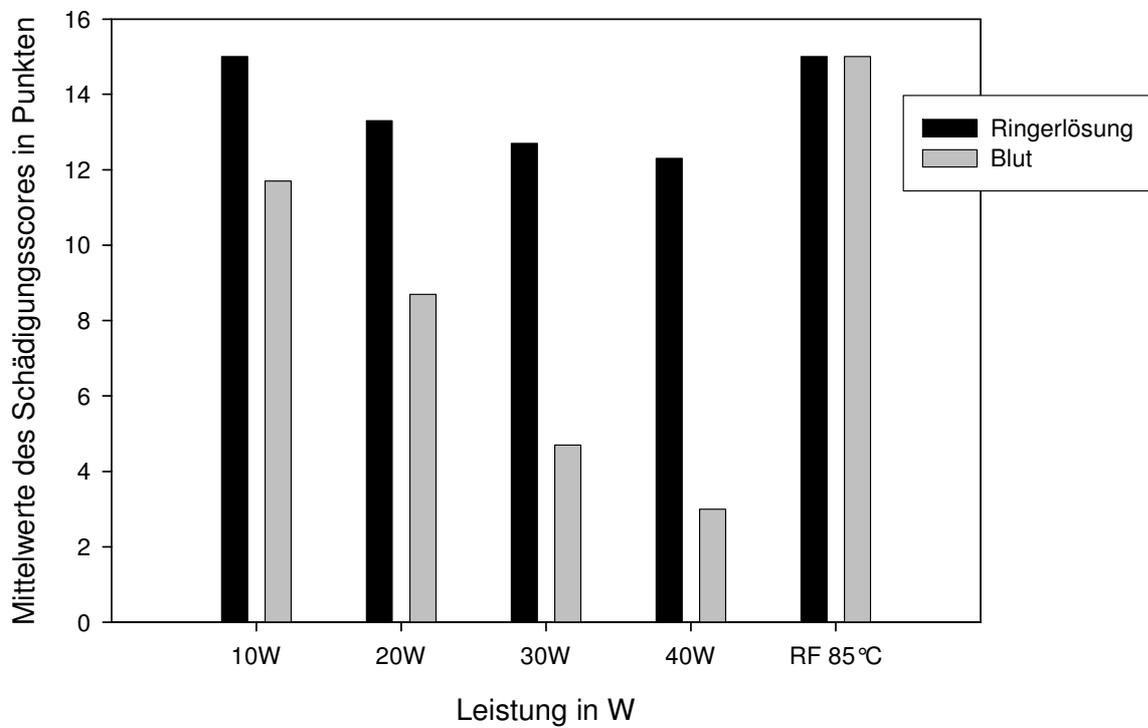
**Abb. 65c:** Mittelwerte des Schädigungsscores (980nm, Radialstrahler Glasdom; RF 85°C)



**Abb. 65d:** Mittelwerte des Schädigungsscores (1470nm, Radialstrahler Glasdom; RF 85°C)



**Abb. 65e:** Mittelwerte des Schädigungsscores (980nm, Curalux-Faser; RF 85°C)



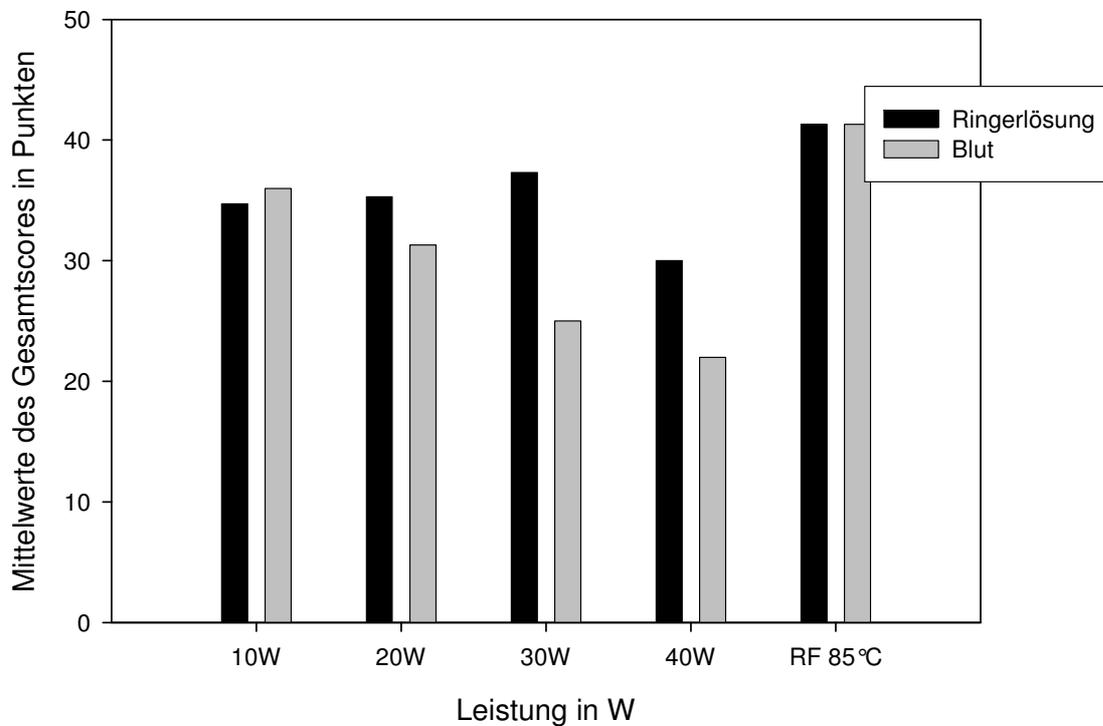
**Abb. 65f:** Mittelwerte des Schädigungsscores (980nm, Biolitec-Faser; RF 85°C)

Bei der Verwendung der *bare fiber* in Verbindung mit der Wellenlänge 980nm stellten wir erhöhte Koagulationseffekte fest, sobald sich Blut im Intravasalraum befand. Die Analyse der Schädigungsmittelwerte belegt jedoch gleichzeitig, dass die negativen Wirkungen ebenso zunahmen. Die erhöhte Absorption der 980nm-Laserstrahlung durch die im Blut vorhandenen Hämoglobinmoleküle führt nicht nur zu erhöhten Koagulationseffekten an der Venenwand, sondern ruft gleichzeitig auch unerwünschte Schädigungen in Form von Perforationen, Carbonisationen und Beeinträchtigungen des Perivasalgewebes hervor. Vergleicht man den Verlauf des Schädigungsmittelscores der Experimente am 1470nm-Laser, so lässt sich hier keine deutliche Abhängigkeit von dem verwendeten Intravasalmedium nachweisen. Sowohl die mit Ringerlösung gespülte Rindervene, als auch das mit Blut gefüllte Gefäß zeigte nach der Behandlung mittels der *bare fiber* bei der Wellenlänge 1470nm abfallende Schädigungsmittelwerte. Mit steigender Laserleistung kommt es deshalb zu zunehmenden Negativeffekten an der behandelten Rindervenenwand. Da auch die Biolitec-Laserfaser ein nach vorne gerichtetes Abstrahlprofil besitzt, sind die Schädigungsmittelwerte auf einem ähnlichen Niveau. Mit zunehmender Laserleistung beobachtet man fallende Werte, da unerwünschte Schädigungen verstärkt auftraten. Dabei war eine weitere Steigerung dieser Effekte durch die Verwendung des Intravasalmediums Blut zu beobachten. Befindet sich dagegen Ringerlösung im Gefäßlumen, so treten deutlich weniger negative Wirkungen auf.

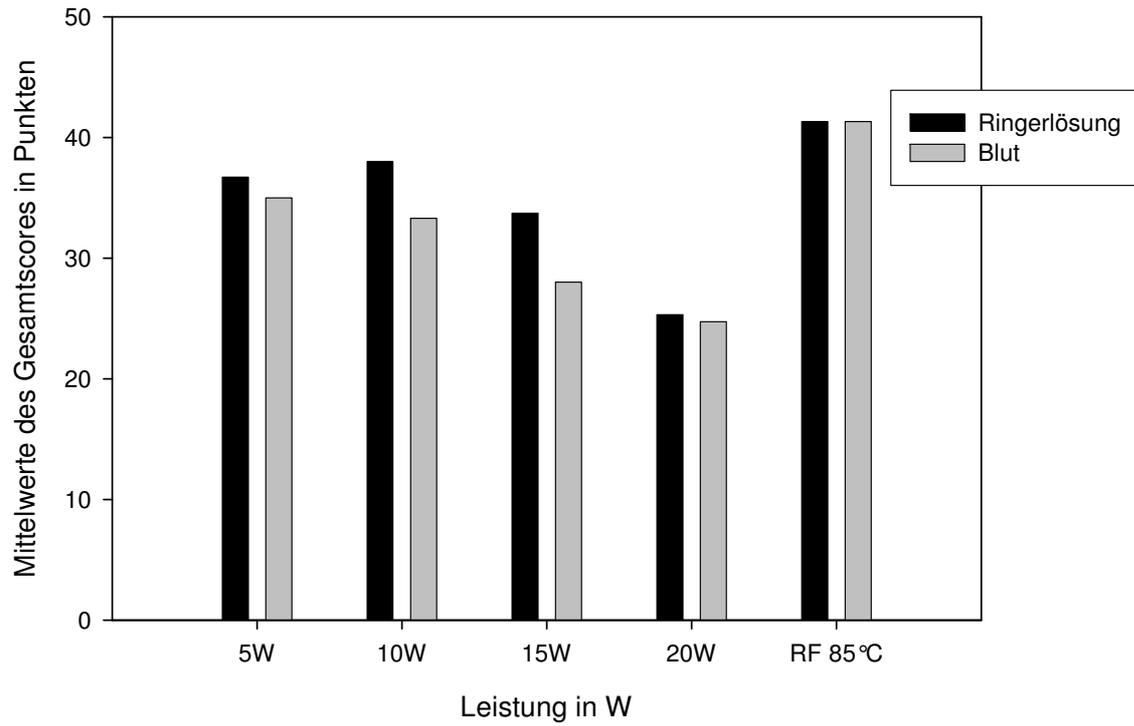
Die Schädigungsmittelwerte des Radialstrahlers Glasdom und der Curalux-Laserfaser bewegten sich konstant auf höchstmöglichem Niveau, da in keinem der durchgeführten Experimente unerwünschte Effekte an der behandelten Rindervenenwand nachzuweisen waren. Es wurde trotz zunehmender Laserleistungen lediglich eine Steigerung der erwünschten Koagulationseffekte beobachtet, ohne gleichzeitig negative Wirkungen an der behandelten Rindervenenwand hervorzurufen. Trotz der sehr guten Ergebnisse der induzierten thermischen Effekte führt der Radialstrahler Glasdom während der Behandlung zu hochgradigen Adhäsionen an der umliegenden Gewebewand, die sogar bis zum Abbrechen des Glasdomes von der Laserfaser führten. Bei Verwendung der Curalux-Laserfaser waren diese Adhäsionsereignisse nicht zu beobachten. Dies ist auf die unterschiedlichen Abstrahlprofile der beiden Lichtwellenleiter zurückzuführen. Der Radialstrahler Glasdom weist einen einzelnen Abstrahlpeak auf, während die Curalux-Laserfaser ein breiteres Abstrahlprofil zeigt. Der im Bereich des Abstrahlpeakes liegende Gewebebereich wird somit mit einer

höheren Energie- bzw. Leistungsdichte bestrahlt. Wir gehen davon aus, daß darin die Ursache der hochgradigen Adhäsionseffekte zu suchen ist.

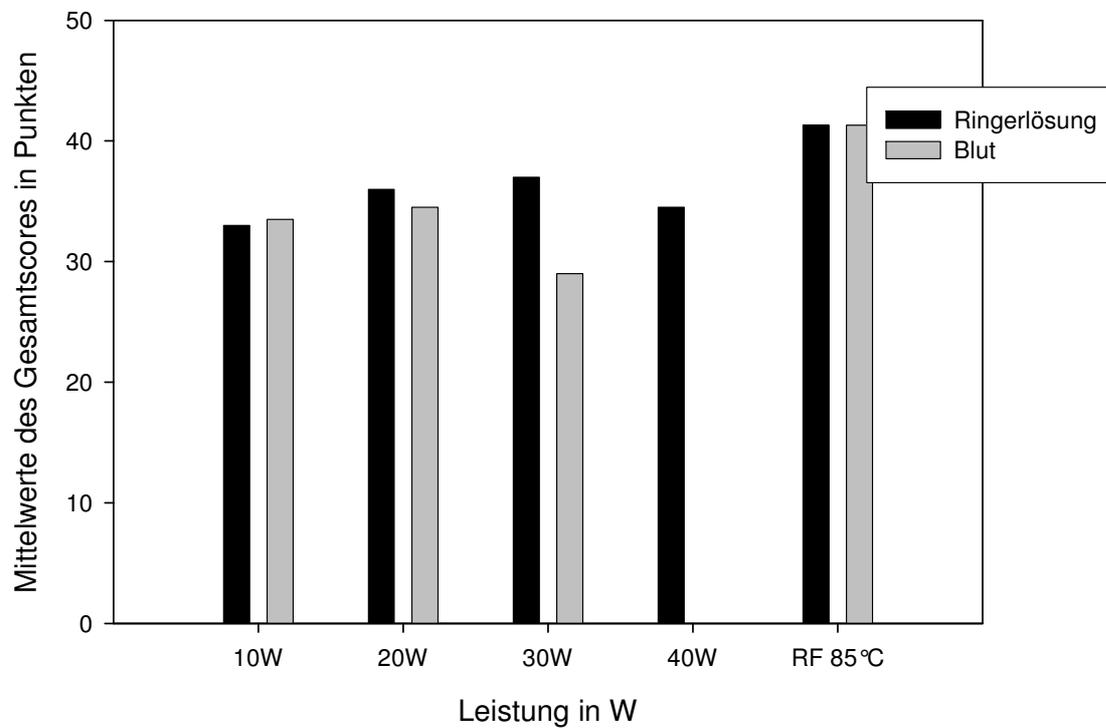
Da die Gesamtbeurteilung einer Behandlungseinstellung sowohl die thermischen Gewebeeffekte, als auch die Behandlungsqualität der endoluminalen Laserapplikation berücksichtigt, ist zur endgültigen Beurteilung die vergleichende Darstellung der erzielten Gesamtmittelwerte in Abhängigkeit vom verwendeten Lichtwellenleiter, der Laserwellenlänge, der Leistung und des Intravasalmediums notwendig. Die Abbildungen 66a bis 66e zeigen die Werte des mittleren Gesamtscores sortiert nach den verwendeten Lichtwellenleitern.



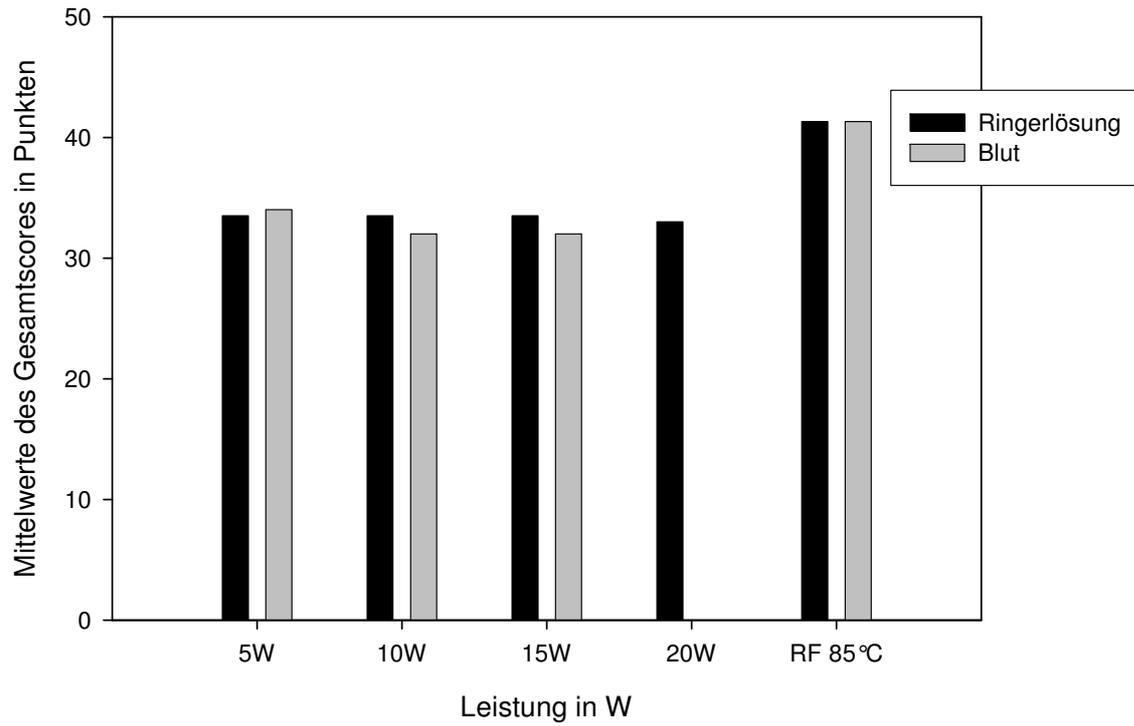
**Abb. 66a:** Mittelwerte des Gesamtscores (980nm, *bare fiber*; RF 85°C)



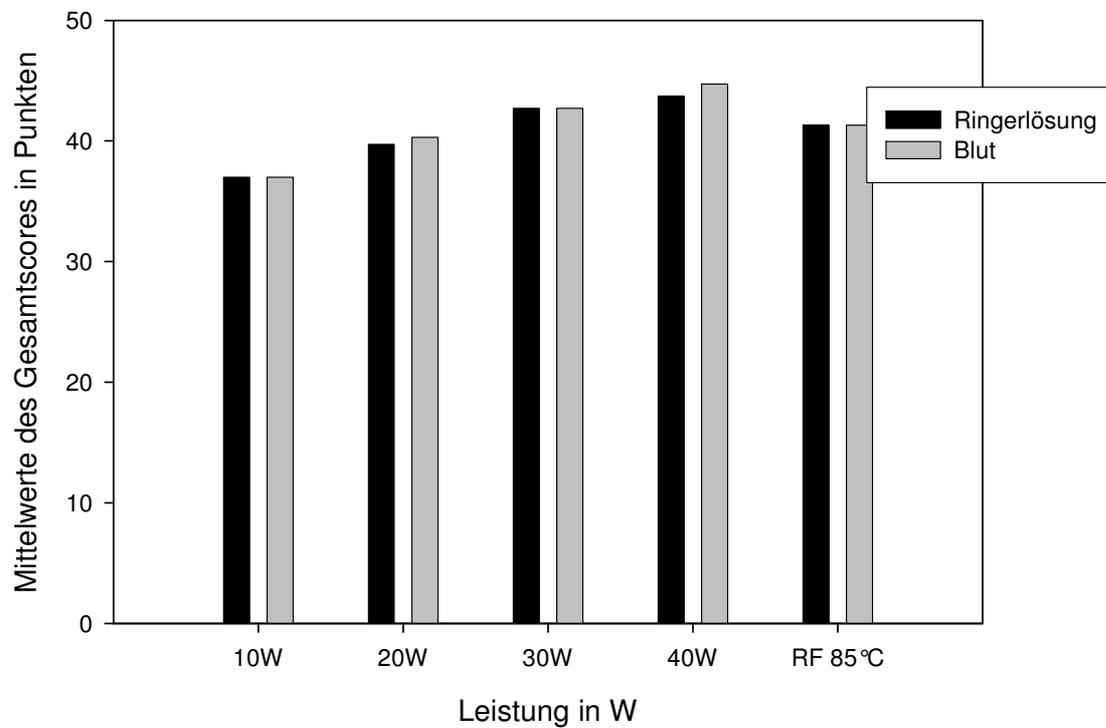
**Abb. 66b:** Mittelwerte des Gesamtscores (1470nm, *bare fiber*; RF 85°C)



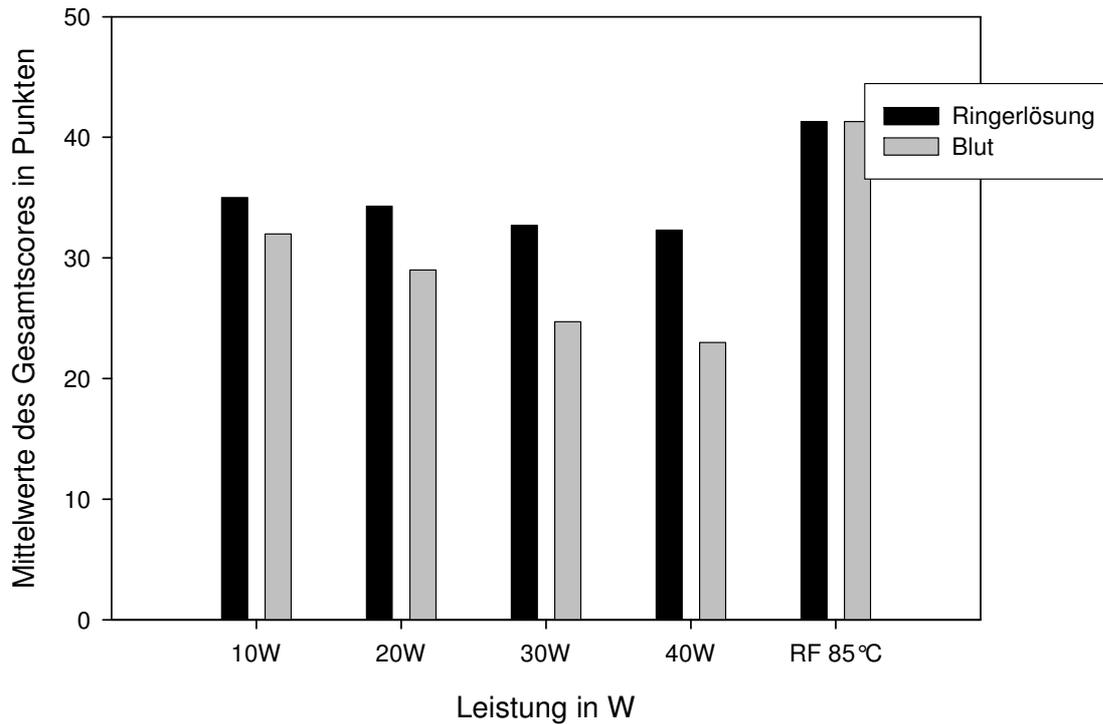
**Abb. 66c:** Mittelwerte des Gesamtscores (980nm, Radialstrahler Glasdom; RF 85°C)



**Abb. 66d:** Mittelwerte d. Gesamtscores (1470nm, Radialstrahler Glasdom; RF 85°C)



**Abb. 66e:** Mittelwerte des Gesamtscores (980nm, Curalux-Faser; RF 85°C)



**Abb. 66f:** Mittelwerte des Gesamtscores (980nm, Biolitec-Faser; RF 85°C)

Die Verwendung der *bare fiber* zeigt sowohl bei der Laserwellenlänge 980nm als auch 1470nm abfallende Mittelwerte des Gesamtscores. Insbesondere wenn sich Blut im Intravasalraum befand und die überwiegend von Hämoglobinmolekülen absorbierte Wellenlänge 980nm appliziert wurde, kommt es mit steigender Laserleistung zu hohen Verlusten der Gesamtpunktzahl.

Die Gesamtmittelwerte des Radialstrahlers Glasdom weisen trotz zunehmender Leistungen ein stabiles mittleres Niveau auf, da trotz fehlender Negativeffekte eine homogene Gewebeschädigung aufgrund der beobachteten hochgradigen Adhäsionen des Glasdomes an der umliegenden Gefäßwand nicht möglich war. Dabei führte weder die Variation der verwendeten Laserwellenlänge noch des Intravasalmediums zu einer Abschwächung der Adhäsionseffekte, die wir auf die hohe Energiedichte im Bereich des Abstrahlpeaks zurückführen.

Die Gesamtmittelwerte der Curalux-Laserfaser, die einen deutlich breiteren Abstrahlbereich aufweist, zeigen dagegen einen stetig ansteigenden Verlauf und übertreffen bei Verwendung der Laserleistung 40W sogar die Ergebnisse der endoluminalen Radiofrequenzbehandlung. Beide führten an der behandelten Venenwand zu hochgradigen Koagulationseffekten, ohne

gleichzeitig Negativwirkungen am Gewebe herbeizurufen. Geringgradige Adhäsionen wurden sowohl bei Verwendung der Curalux-Laserfaser als auch des Radiofrequenzapplikators beobachtet. Ein klarer Vorteil der Curalux-Laserfaser besteht darin, dass sie mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/sec zurückgezogen werden kann, während die endoluminale Radiofrequenzbehandlung einen Rückzug mit 3 cm/min, also 0,5 mm/sec, erfordert. Dies stellt sowohl für den Patienten als auch Arzt einen belastenden Zeitfaktor dar, der das Behandlungsergebnis negativ beeinflussen kann.

Die Biolitec-Laserfaser weist dagegen, wiederum mit zunehmender Laserleistung, abfallende Gesamtmittelwerte auf, die aufgrund des Abstrahlprofils vom Intravasalmedium abhängig sind. Die nach vorne gerichtete Laserstrahlung wird in Anwesenheit von Blut hauptsächlich von den Hämoglobinmolekülen absorbiert und induziert so verstärkte sowohl erwünschte als auch unerwünschte Wirkungen an der umliegenden Gewebewand. Durch die regelmäßig auftretenden Perforationen der Venenwand ist das Nebenwirkungsrisiko deutlich erhöht.

## **5. ZUSAMMENFASSUNG**

Seit einigen Jahren stehen dem Patienten verschiedene minimal-invasive Behandlungsmethoden der Varikosis zur Verfügung, die den Verschuß der insuffizienten Stammvene ermöglichen. Während die Schaumsklerosierung auf einer chemischen Reaktion an der Venenwand basiert, beruht sowohl die endoluminale Laser- als auch die Radiofrequenzbehandlung auf einer thermischen Schädigung des behandelten Venenabschnittes. Man geht bisher davon aus, dass die Radiofrequenzbehandlung zu einer Kollagenschrumpfung und Bindegewebsneubildung (Ravi et al., 2006; Zikorus et al., 2004) führt, wohingegen die Laserbehandlung über die strahlungsinduzierte Bildung von sogenannten „steam bubbles“ eine Gefäßwandschädigung mit anschließender Thrombusformation hervorruft (Proeblste et al., 2002 A). Nach einigen Monaten ist jedoch auch nach endoluminaler Laserbehandlung eine fibrotisch verschlossene Vene nachweisbar (Ravi et al., 2006). Wir gehen deshalb davon aus, daß nicht die speziellen Eigenschaften der Laser- bzw. Radiofrequenzenergie für den Behandlungserfolg verantwortlich sind, sondern dass jede Energiequelle, die zur Denaturierung der in der Gefäßwand enthaltenen Kollagenfasern führt, den fibrotischen Verschuß des behandelten Venenabschnittes in Gang setzt.

Ergebnisse unterschiedlichster Forschungsgruppen weisen darauf hin, daß sowohl die Laser- als auch die Radiofrequenz- und hydrothermische Energie zur Entspiralisierung der Kollagen-tripelhelix geeignet ist (Hayashi et al., 1996,1997 B ; Osmond et al, 2000; Naaseef et al., 1997; Lopez et al., 1998). Hayashi und Mitarbeiter konnten zeigen, daß es nach thermischer Denaturierung kollagener Fasern zur Aktivierung von Fibroblasten kommt, die schließlich das zerstörte Gewebe durch eine neue Kollagenfasermatrix ersetzen (Hayashi et al, 1997 A, 2000). Das denaturierte Kollagenfasergerüst stellt dabei den entscheidenden Reiz zur Bindegewebsneubildung dar, die schließlich den fibrotischen Verschuß des behandelten Gefäßes nach sich zieht. Da klinisch jedoch auch von Rekanalisationen und unvollständigen Okklusionen berichtet wird, gehen wir, wie auch Merchant et al. (Merchant et al., 2005 A), davon aus, daß ein bestimmtes Ausmaß der Kollagenfaserdenaturierung erreicht werden muß, um einen vollständigen und dauerhaften Gefäßverschuß herbeizuführen. Dieser Nachweis kann natürlich nur in vivo erbracht werden, jedoch ermöglicht es die Betrachtung der bisher erfolgreich klinisch angewendeten Laser- und Radiofrequenzbehandlungen in Verbindung mit Grundsatzüberlegungen zur thermischen Kollagen-denaturierung einen notwendigen Schädigungsgrad in vitro festzulegen. Chen und Wall konnten nachweisen, daß die thermische Denaturierung kollagener Fasern ein sowohl von der Zeit als auch Temperatur abhängiger Prozess ist (Chen et al., 1997; Wall et al., 1999). Diesen Zusammenhang konnte Chen durch

die Untersuchung von kollagenfaserreichen Sehnenfäden in einem Wasserbad unterschiedlicher Temperaturen herstellen. Um zu zeigen, daß auch die hydrothermische Behandlung von Rindervenen zu einer zeit- und temperaturabhängigen Denaturierung der in der Venenwand enthaltenen Kollagenfasern führt, untersuchten wir, wie auch Chen und Wall, Rindervenen in einem erhitzten Wasserbad. Wir konnten sowohl die Zeit- als auch Temperaturabhängigkeit der Kollagenfaserdenaturierung nachweisen und gewannen im Rahmen der Versuchsdurchführung Erfahrungen über die durch unterschiedliche Temperatureinwirkung hervorgerufenen Gewebeeränderungen. Neben der makroskopisch sichtbaren Schrumpfung und Verdickung der Gefäßwand fielen die hitzebehandelten Proben durch eine weißgelbliche Färbung, eine gesteigerte Rigidität und veränderte mechanische Eigenschaften, die wir durch Zugversuche nachweisen konnten, auf. Diese Beobachtungen machten auch Hayashi und Naaseef in den von ihnen durchgeführten Experimenten an Gelenkkapseln (Naaseef et al., 1997; Hayashi et al., 1997 B). Verschiedenste Forschungsgruppen konnten nachweisen, daß es nach der Behandlung kollagenfaserreicher Gewebe mit Laser-, Radiofrequenz- und hydrothermischer Energie sowohl zu mikro- als auch makroskopisch sichtbaren Gewebeeränderungen und zu veränderten mechanischen Eigenschaften kommt (Hayashi et al., 2000; Wall et al., 1999; Naaseef et al., 1997). Diese Effekte führen Hayashi und Naaseef auf die Entspiralisierung der Kollagentripelhelix zurück, die durch verschiedenste Energieformen hervorgerufen werden kann. Wir gehen deshalb davon aus, daß sowohl die Laser-, Radiofrequenz- als auch hydrothermische Energie über die thermische Denaturierung kollagener Fasern Reparationsvorgänge in Gang setzt, die schließlich den fibrotischen Verschluß des behandelten Gefäßes zur Folge haben. Um jedoch eine vollständige und dauerhafte Venenokklusion zu erreichen, muß ein bestimmter thermischer Schädigungsgrad am Gewebe erreicht werden. Wir gehen davon aus, daß eine nahezu vollständige Denaturierung der kollagenen Fasern notwendig ist, um den Behandlungserfolg zu garantieren. Die Ergebnisse der Experimente am Wasserbad weisen darauf hin, daß eine Behandlungstemperatur von 85°C und auch 90°C in Abhängigkeit von der Einwirkdauer eine nahezu vollständige Denaturierung der im Venengewebe enthaltenen Kollagenfasern hervorruft, da makroskopisch eine maximale Schrumpfung und Gefäßwandverdickung nachweisbar ist.

Auch die endoluminale Radiofrequenzbehandlung mithilfe des VNUS-Closure-Systems führt zu einer Erhitzung von 85°C an der Gefäßwand. Klinisch konnte eine Effektivität dieser Behandlung von 80 bis 100 Prozent nachgewiesen werden (Merchant et al., 2002; Lurie et al., 2005; Puggioni et al., 2005). Im Gegensatz dazu ist die Temperaturentwicklung im Rahmen der endoluminalen Laserbehandlung bisher nicht bekannt. Zwar konnten Weiss und Mit-

arbeiter zeigen, daß eine Spitzentemperatur von über 1000°C an der Spitze der *bare fiber* erreicht werden kann, die Wärmeentwicklung am behandelten Gewebe ist bei der endoluminalen Laserbehandlung von sehr vielen verschiedenen Faktoren abhängig (Weiss et al., 2002). Neben der Wellenlänge und dem verwendeten Lichtwellenleiter spielt insbesondere die applizierte Laserleistung und –energie eine entscheidende Rolle für die hervorgerufen Gewebeveränderungen. Obwohl eine definitive Festlegung dieser Behandlungsparameter bis heute nicht möglich ist, untersuchten bereits mehrere Forschungsgruppen den Einfluß dieser Parameter auf das Behandlungsergebnis. Die zum sicheren Gefäßverschluß führende Laserenergie untersuchten sowohl Proebstle als auch Timperman und Mitarbeiter (Proebstle et al., 2004; Timperman et al., 2004). Timperman et al. geben eine Grenzwertenergie von 80 J/cm an, die ohne gleichzeitigen Anstieg der Komplikationen, zum Behandlungserfolg führt (Timperman et al., 2004). Proebstle führte die LEED (linear endovenous energy density) und EFE (endovenous fluence equivalent) ein und legt eine LEED von 60 J/cm und eine EFE von 20 J/cm<sup>2</sup> fest, die zum vollständigen und dauerhaften Gefäßverschluß notwendig ist (Proebstle et al., 2004, 2005, 2006). Diese Energieangaben beziehen sich allerdings ausschließlich auf die Wellenlänge 940nm. Dies ist eine bedeutende Einschränkung, da die der thermischen Wirkung der Laserstrahlung zugrunde liegende Photonenabsorption einen sowohl von der Wellenlänge als auch vom Gewebe abhängigen Prozess darstellt, ist die Angabe einer zum sicheren Venenverschluß führenden Laserenergie nur in Abhängigkeit von der verwendeten Wellenlänge sinnvoll.

Neben der applizierten Energie wurden zudem unterschiedliche Laserwellenlängen und ihre klinischen Ergebnisse untersucht. Bisher kommen klinisch hauptsächlich die von den Hämoglobinmolekülen des Blutes absorbierten Laserwellenlängen im Bereich von 800 bis 1100nm zur Anwendung (Min et al., 2005; Navarro et al., 2001; Kabnick et al., 2006; Oh et al., 2003). Eine von Proebstle und Mitarbeitern durchgeführte klinische Studie konnte jedoch nachweisen, daß die Verwendung der überwiegend von Wassermolekülen absorbierte Wellenlänge 1320nm einen effektiven Gefäßverschluß bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zur Wellenlänge 940nm hervorruft (Proebstle et al., 2005). Und auch Yang et al. konnten die Effektivität dieser Wellenlänge nachweisen (Yang et al., 2006). Bei einer Laserleistung von 5W bzw. 6W und einer Rückzugsgeschwindigkeit von 1 mm/sec kam es bei 95% der behandelten Patienten zum Verschluß des behandelten Venensegmentes (Yang et al., 2006). Yang geht davon aus, daß die Verwendung dieser von Wasser absorbierten Wellenlänge zur homogenen Erwärmung der Venenwand ohne Perforationen führt, da die Wassermoleküle den Hauptbestandteil der Venenwand darstellen (Yang et al., 2006).

Ebenso geht auch Schmedt davon aus, daß eine homogen-zirkuläre, thermische Schädigung der Venenwand notwendig ist, um einen sicheren und zugleich effektiven Gefäßverschluß herbeizuführen (Schmedt et al., 2006). Anhand des Ex-vivo-Rinderfußmodelles konnte er zeigen, daß die endoluminale Radiofrequenzbehandlung mithilfe des VNUS-Closure-Systems diese geforderte gleichmäßige Gefäßwandschädigung hervorruft, während die bisher klinisch durchgeführte Laserbestrahlung mit einer *bare fiber* und der Wellenlänge 980nm zur Ausbildung von Perforationen, Carbonisationseffekten und perivaskulären Schäden an der Venenwand führt (Schmedt et al., 2006).

Um die zum sicheren und effektiven Behandlungserfolg führende homogene Schädigung der Kollagenfasern auch durch die Applikation von Laserstrahlung hervorzurufen, führten wir verschiedene Experimente am Ex-vivo-Rinderfußmodell durch. Ziel war dabei gleichmäßig verteilte Koagulationseffekte ohne gleichzeitige unerwünschte Schäden im Sinne von Perforationen, Carbonisationen und Perivasalschädigungen an der behandelten Gefäßwand herbeizuführen. Zur Beurteilung der beobachteten thermischen Effekte führten wir einen speziellen makroskopischen Auswertungsscore ein. Dieser bewertet quantitativ sowohl die gewünschten Kollagenaturierungseffekte als auch die negativen Gewebeveränderungen. Desweiteren wird der Umgang mit dem Energieapplikator und die Qualität des Gesamtergebnisses beurteilt. Die maximale Punktzahl des Scores wurde erreicht, wenn das definierte Ziel, eine homogene Schädigung der Kollagenfasern ohne Negativeffekte herbeizuführen, erreicht wurde und gleichzeitig ein unkomplizierter Umgang mit dem Lichtwellenleiter möglich war.

Wir untersuchten verschiedene Wellenlängen, Lichtwellenleiter, Intravasalmedien und Laserleistungen und die hervorgerufenen thermischen Effekte anhand des eingeführten makroskopischen Beurteilungsscores. Um die Beobachtungen dieser Experimente mit den durch Radiofrequenzbehandlung hervorgerufenen Gewebeveränderungen vergleichen zu können, behandelten wir Rindervenvenen auch mit dem VNUS-Closure-System und bewerten das Ergebnis ebenfalls mithilfe des eingeführten makroskopischen Beurteilungsscores.

Die Betrachtung und vergleichende Darstellung der erreichten Punktzahlen ermöglichte es uns anschließend Aussagen bezüglich des Einflusses der Wellenlänge, des Lichtwellenleiters, der Laserleistung und des Intravasalmediums auf die hervorgerufene Gewebeschädigung zu machen. Dabei zeigte sich in Hinblick auf den Lichtwellenleiter, daß die *bare fiber* und die von uns untersuchte Biolitec-Faser zur Ausbildung von Perforationen, Carbonisationen und Perivasalschädigungen, also unerwünschten thermischen Gewebeschädigungen, führten. Diese beiden Lichtwellenleiter geben die applizierte Laserstrahlung direkt in Richtung des Blutstromes ab, bestrahlen also das Intravasalmedium. In unseren Experimenten verwendeten

wir zudem den Radialstrahler Glasdom und die Curalux-Laserfaser zur endoluminalen Laserbehandlung. Sie zeichnen sich durch ein seitliches Abstrahlprofil aus, bei dem direkt die Venenwand bestrahlt wird. Die Verwendung dieser Lichtwellenleiter hatte weder Perforationen noch Carbonisierungseffekte und perivaskuläre Schädigungen zur Folge. Allerdings waren die mithilfe des Radialstrahlers Glasdom hervorgerufenen erwünschten Koagulationseffekte inhomogen verteilt. Insbesondere bei höheren Laserleistungen kam es zu hochgradigen Adhäsionen des Lichtwellenleiters an der umliegenden Venenwand, die die Ausbildung von sogenannten Koagulationsringen und sogar das Ablösen des Glasdomes von der Laserfaser zur Folge hatten. Die Curalux-Laserfaser, die sich durch ein breites seitliches Abstrahlprofil auszeichnet, konnte dagegen die geforderten gleichmäßig verteilten Kollagendenaturierungseffekte ohne gleichzeitige negative Gefäßwandschädigungen herbeiführen.

Jedoch sind die durch Laserstrahlung hervorgerufenen Effekte nicht nur vom verwendeten Lichtwellenleiter, sondern auch von der applizierten Leistung bzw. Energie abhängig. In allen durchgeführten Experimenten konnten wir mit der Laserleistung zunehmende thermische Effekte an der behandelten Rindervenewand nachweisen. Allerdings hatte die Leistungssteigerung bei Verwendung der *bare fiber* und der Biolitec-Faser nicht nur eine Zunahme der erwünschten Koagulationseffekte zur Folge, sondern führte zugleich zu erhöhten Carbonisationseffekten, Perforationen und perivaskulären Schädigungen. Auch die Lichtapplikation mittels des Radialstrahlers Glasdom konnte bei höheren Leistungen nur inhomogen verteilte thermischen Gefäßwandveränderungen hervorrufen. Lediglich die Verwendung der Curalux-Laserfaser zeigte mit der Laserleistung stetig zunehmende Kollagendenaturierungseffekte, die bei einer Leistung von 40W und der Wellenlänge 980nm ein der Radiofrequenzbehandlung entsprechendes Niveau erreichten.

Der Einfluß der Laserwellenlänge auf das Rindervenengewebe ist vom verwendeten Lichtwellenleiter abhängig. Wird eine in Richtung des Blutstromes strahlende Laserfaser verwendet, so steht die Photonenabsorption durch die im Blut enthaltenen Hämoglobinmoleküle im Vordergrund. Wird dagegen ein seitlich abstrahlender Lichtwellenleiter verwendet, so spielt die Photonenabsorption durch die Wassermoleküle der Venenwand die entscheidende Rolle für die hervorgerufenen thermischen Effekte. Dabei steht das Ausmaß der vom Gewebe absorbierten Lichtenergie in direktem Zusammenhang mit der verwendeten Laserwellenlänge. Dies zeigte sich auch in den von uns durchgeführten Experimenten am Rinderfußmodell. Bei Verwendung der Laserwellenlänge 1470nm reichten bereits die Laserleistungen 5W, 10W, 15W und 20W aus, um die den Experimenten am 980nm-Laser der Leistungen 10W, 20W,

30W und 40W entsprechenden makroskopischen Befunde an der Rindervenewand hervorgerufen.

Die von uns durchgeführten Experimente am Ex-vivo-Rinderfußmodell zeigen, daß die Angabe der zum sicheren und nebenwirkungsarmen Venenverschluß führenden Laserbehandlungsparameter nicht getrennt voneinander erfolgen kann, sondern die komplexen Zusammenhänge zwischen Laserstrahlung und biologischem Gewebe die Angabe der Wellenlänge, der Laserleistung und auch des Lichtwellenleiters erforderlich machen. Nur die gleichzeitige Angabe all dieser Behandlungsparameter charakterisiert die am Venengewebe hervorgerufenen thermischen Effekte, die für den Behandlungserfolg dieser Therapiemethode verantwortlich sind. Da es allerdings nur im lebenden Organismus zum anschließenden bindegewebigen Verschluß des behandelten Gefäßes kommt, sind In-vivo-Experimente notwendig, um den dauerhaften und vollständigen Verschluß des Gefäßes nachzuweisen.

## **6. LITERATURVERZEICHNIS**

- Almeida J. I., Raines J. K. (2006). „Radiofrequency ablation and laser ablation in the Treatment of varicose veins”  
Annals of Vascular Surgery; 20: 547-552
- AWMF (1998). „Leitlinien zur operativen Behandlung von Venenerkrankungen”  
Phlebologie; 27: 65-69
- Bächinger H.P., Morris N.P., Davis J.M. (1993). „Thermal stability and folding of the Collagen triple helix and the effects of mutations in osteogenesis imperfecta on the Triple helix of type I collagen”  
American Journal of Medical Genetics; 45: 152-162
- Boné C. et al. (1999). „Tratamiento endoluminal de las varices con laser de Diodo. Estudio Preliminar“  
Rev Patol Vasc; V:35-46
- Budras K.-D., Wünsche A. (2002)  
„Atlas der Anatomie des Rindes“  
Schlütersche Verlag, Hannover
- Chen S.S., Wright N.T. (1997). „Heat-induced changes in the mechanics of a collagenous Tissue: isothermal free shrinkage”  
Journal of Biomechanical Engineering; 119: 372-378
- Chang C.-J., Chua J.-J. (2002).  
„Endovenous Laser Photocoagulation (EVLP) for Varicose Veins“  
Lasers in Surgery and Medicine; 31: 257-262
- Corcos L. et al. (2005). „The immediate effects of endovenous diode 808-nm laser in the greater saphenous vein : Morphologic study and clinical implications“  
Journal of Vascular Surgery; 41: 1018-1025
- Finch A., Ledward D.A. (1972). „Shrinkage of collagen fibres: a differential scanning calorimetric study”  
Biochimica et Biophysica Acta; 278: 433-439
- Goldman M. P., Mauricio M., Rao J. (2004). „Intravascular 1320-nm laser closure of the great saphenous vein: a 6- to 12-month follow-up study”  
Dermatologic Surgery; 30: 1380-1385
- Hach W. (2006). “Venenchirurgie”  
Schattauer: Stuttgart, New York

- Hayashi K. et al. (1996). „The effect of nonablative laser energy on the ultrastructure of joint capsular collagen”  
Arthroscopy; 12(4): 474-481
- Hayashi K. et al. (1997 A). „Effect of nonablative laser energy on the joint capsule: an in vivo rabbit study using Holmium:YAG laser”  
Lasers in Surgery and Medicine; 20: 164-171
- Hayashi K. et al. (1997 B). „The effect of thermal heating on the length and histologic properties of the glenohumeral joint capsule”  
American Journal of Sports Medicine; 25(1): 107-112
- Hayashi K. et al. (1999). „The biologic response to laser thermal modification in an in vivo sheep model”  
Clinical Orthopaedics and Related Research; 373: 265-276
- Hayashi K. et al. (2000). „The biologic response to laser thermal modification in an in vivo Sheep model”  
Clinical Orthopaedics; 373: 265-276
- Herold G. (2004)  
“Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung“  
Gerd Herold, Köln
- Hingorani A. P. et al. (2004). „Deep venous thrombosis after radiofrequency ablation of greater saphenous vein: a word of caution”  
Journal of Vascular Surgery; 40(3): 500-504
- Horgan D.J., King N.L., Kurth L.B., et al. (1990).  
„Collagen crosslinks and their relationship to the thermal properties of calf tendons”  
Archives of Biochemistry and Biophysics; 281: 21-26
- Jay L. et al. (1996). „Temperature monitoring during radiofrequency ablation”  
Journal of Cardiovascular Electrophysiology; 7: 163-173
- Junqueira L. C., Carneiro J. (1996).  
„Histologie“  
Springer: Berlin, Heidelberg, New York
- Kabnick L. S. (2006). „Outcome of different endovenous laser wavelengths for great saphenous vein ablation“  
Journal of Vascular Surgery; 43: 88-93
- Kim H. S., Nwankwo I. J., Hong K., McElgunn P. S. J. (2006). „Lower energy endovenous laser ablation of the great saphenous vein with 980 nm diode laser in continuous

mode”

Cardiovascular and Interventional Radiology; 29: 64-69

Kluner C., Fischer T., Filimonow S., Hamm B., Kröncke T. (2005). „Die endovasale

Lasertherapie varikös veränderter Stammvenen: Eine effektive und

komplikationsarme Alternative zum Venenstripping?“

RöFo: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden

Verfahren; 117: 179-187

Lopez M. J. et al. (1998).

„The effect of radiofrequency energy on the ultrastructure of joint capsular collagen“

Arthroscopy; 14(5): 495-501

Lumsden A. B., Peden E. K. (2007). „Clinical Use of the New VNUS ClosureFAST Radio-frequency catheter”

Supplement to Endovascular Today: 7-10

Lurie F., Creton D., Eklof B., Kabnik L.S., Kistner R.L., Pichot O. (2003). „Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure procedure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVEs Study).”

Journal of Vascular Surgery; 38: 207-214

Lurie F. et al. (2005).

“Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up”

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; 29: 67-73

Maitland D. J., Walsh J. T. (1997).

„Quantitative measurements of linear birefringence during heating of native collagen“

Lasers in Surgery and Medicine; 20: 310-318

Manfrini S. et al. (2000). „Endovenous management of saphenous vein reflux”

Journal of Vascular Surgery; 32(2): 330-341

Maurel E., Azema C., Deloly J., Bouissou H. (1990).

„Collagen of the normal and the varicose human saphenous vein: a biochemical study”

Clinica Chimica Acta; 193: 27-38

Medvecky M.J. et al. (2001).

„Thermal capsular shrinkage: basic science and clinical applications”

- Arthroscopy; 17(6): 624-635
- Merchant R. F., DePalma R. G., Kabnick L. S. (2002).  
 „Endovascular obliteration of saphenous reflux: a multicenter study”  
 Journal of Vascular Surgery; 35(6): 1190-1196
- Merchant R. F., Pichot O., Myers K. A. (2005 A).  
 „Four-year follow-up on endovascular radiofrequency obliteration of great saphenous reflux”  
 Dermatologic Surgery; 31: 129-134
- Merchant R. F., Pichot O. (2005 B).  
 „Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency”  
 Journal of Vascular Surgery; 42(3): 502-510
- Min R. J., Zimmet S. E., Isaacs M. N., Forrestal M. D. (2001).  
 „Endovenous laser treatment of the incompetent greater saphenous vein“  
 Journal of Vascular and Interventional Radiology; 12: 1167-1171
- Min R. J., Khilnani N. M. (2005).  
 „Endovenous laser ablation of varicose veins“  
 Journal of Cardiovascular Surgery; 46(3): 395-405
- Mundy L., Merlin T. L., Fitridge R. A., Hiller J. E. (2005).  
 “Systematic review of endovenous laser treatment for varicose veins”  
 British Journal of Surgery 2005; 92: 1189-1194
- Naseef G.S. et al. (1997). „The thermal properties of bovine joint capsule – the basic science of laser- and radiofrequency-induced capsular shrinkage”  
 American Journal of Sports Medicine; 25(5): 670-674
- Navarro L., Min R. J., Boné C. (2001).  
 „Endovenous laser: a minimally invasive method of treatment for varicose veins – preliminary observations using an 810 nm diode laser”  
 Dermatologic Surgery; 27: 117-122
- Noppene T., Nüllen H. (2006).  
 „Gegenwärtiger Stand der operativen und endovaskulären Varizenchirurgie“  
 Hautarzt; 57: 33-39
- Obrzut S. et al. (1998).  
 „The effect of radiofrequency energy on the length and temperature properties of the glenohumeral joint capsule”

- Arthroscopy; 14(4): 395-400
- Oh C.-K., Jung D.-S., Jang H.-S., Kwon K.-S. (2003). „Endovenous laser surgery of the incompetent greater saphenous vein with a 980-nm diode laser“  
Dermatologic Surgery; 29: 1135-1140
- Osmond C. et al. (2000).  
„Comparative effects of laser and radiofrequency energy on joint capsule“  
Clinical Orthopaedics and Related Research; 375: 286-294
- Perrin M. (2004). „Endoluminal treatment of lower limb varicose veins by endovenous laser and radiofrequency techniques“  
Phlebology; 19: 170-178
- Perrin M. (2007). „Endoluminal treatment of lower-limb varicose veins by radiofrequency and endovenous laser“  
Supplement to Endovascular Today: 22-24
- Proebstle T. M., Lehr H. A., Kargl A., Espinola-Klein C. (2002 A).  
„Endovenous treatment of the greater saphenous vein with a 940-nm diode laser: thrombotic occlusion after endoluminal thermal damage by laser-generated steam bubbles“  
Journal of Vascular Surgery; 35(4): 729-736
- Probstle T. M., Sandhofer M., Kargl A., Gül D., Rother W., Knop J., Lehr H. A. (2002 B).  
„Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood“  
Dermatologic Surgery; 28: 596-600
- Proebstle T. M., Gül D., Lehr H. A., Kargl A., Knop J. (2003 A). „Infrequent early recanalization of greater saphenous vein after endovenous laser treatment“  
Journal of Vascular Surgery; 38(3): 511-516
- Proebstle T. M. (2003 B). „Endovenöse Lasertherapie der Varikose“  
Phlebologie; 32: 131-137
- Proebstle T. M., Gül D., Kargl A., Knop J. (2003 C).  
„Endovenous laser treatment of the lesser saphenous vein with a 940-nm diode laser: early results“  
Dermatologic Surgery; 29: 357-361
- Proebstle T. M., Pannier F. M., Schuller-Petrovic S., Hohenleutner U., Rabe E. (2004 A).  
„Konsensus zur endovenösen Lasertherapie der Varikose“  
Phlebologie; 33: 106-109

- Proebstle T. M., Krummenauer F., Gül D., Knop J. (2004 B).  
„Nonocclusion and early reopening of the great saphenous vein after endovenous laser treatment is fluence dependent“  
Dermatologic Surgery; 30: 174-178
- Proebstle T. M., Moehler T., Gül D., Herdemann S. (2005).  
„Endovenous treatment of the great saphenous vein using a 1320 nm Nd:YAG laser causes fewer side effects than using a 940 nm diode laser“  
Dermatologic Surgery; 31: 1678-1684
- Proebstle T. M., Moehler T., Herdemann S. (2006). „Reduced recanalization rates of the Saphous vein after endovenous laser treatment with increased energy dosing: Definition of a threshold for the endovenous fluence equivalent“  
Journal of Vascular Surgery; 44 : 834-839
- Proebstle T. M. (2007 A). “Comparison of endovenous ablation techniques”  
Supplement to Endovascular Today: 12-14
- Proebstle T. M., Herdemann S. (2007 B). „Early results and reasibility of incompetent Perforator vein ablation by endovenous laser treatment“  
Dermatologic Surgery; 33: 162-168
- Puggioni A., Kalra M., Carmo M., Mozes G., Gloviczki P. (2005). „Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications“  
Journal of Vascular Surgery; 42: 488-493
- Ravi R. et al. (2006). „Endovenous ablation of incompetent saphenous veins: a large single-center experience“  
Journal of Endovascular Therapy; 13: 244-248
- Renno W.M., Saleh F., Wali M. (2006). „A journey across the wall of varicose veins: What physicians do not often see with the naked eye“  
Medical Principles and Practice; 15: 9-23
- Roggan A., Friebel M., Dörschel K., Hahn A., Müller G. (1999). „Optical properities of circulating human blood in the wavelength range 400-2500 nm“  
Journal of Biomedical Optics; 4(1): 36-46
- Sadick N. S. (2006). „Advances in the treatment of varicose veins: abulatory phlebectomy, Foam sclerotherapy, endovascular laser, and radiofrequency closure“  
Advances in Dermatology; 22: 139-156

- Sansilvestri-Morel P. et al. (2001). „Imbalance in the synthesis of collagen type I and Collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins”  
Journal of Vascular Research; 38: 560-568
- Sansilvestri-Morel P. et al. (2005). „Decreased production of collagen type III in cultured Smooth muscle cells from varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: Possible implication of MMP-3”  
Journal of Vascular Research; 42: 388-398
- Schmedt C.-G. et al. (2006).  
„Investigation on Radiofrequency and Laser (980nm) Effects after endoluminal Treatment of Saphenous Vein Insufficiency in an Ex-vivo Model”  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; 32: 318-325
- Sharif et al. (2006). „Endovenous laser treatment for long saphenous vein incompetence“  
British Journal of Surgery; 93: 831-835
- Sichlau M. J., Ryu R. K. (2004). „Cutaneous thermal injury after endovenous laser ablation Of the great saphenous vein”  
Journal of Vascular and Interventional Radiology; 15: 865-867
- Sommer O.J. (2004). „Radiofrequenzablation von Lebertumoren: Indikationen und Zukunftsperspektiven”  
Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen; 4: 29-34
- Stötter L. et al. (2005). „Radiowellenobliteration, invaginierendes oder Kryostripping – Welches Verfahren belastet den Patienten am wenigsten?“  
Phlebologie; 34: 19-24
- Subramonia S., Lees T. (2007). „The treatment of varicose veins”  
Annals of the Royal College of Surgeons of England; 89: 96-100
- Timperman P. E., Sichlau M., Ryu R. K. (2004). „Greater energy delivery improves treatment success of endovenous laser treatment of incompetent saphenous veins”  
Journal of Vascular and Interventional Radiology; 15: 1061-1063
- Travers J.P. et al. (1996). „Assessment of wall structure and composition of varicose veins With reference to collagen, elastin and smooth muscle content”  
European Journal of Vascular and Endovascular Surgery; 11: 230-237
- Wall M.S. et al. (1999).  
„Thermal modification of collagen”  
Journal of Shoulder and Elbow Surgery; 8(4): 339-344

- Weiss R. A. (2002 A). „Comparison of endovenous radiofrequency versus 810 nm diode laser occlusion of large veins in an animal model“  
Dermatologic Surgery; 28: 56-61
- Weiss R. A., Weiss M. A. (2002 B). „Controlled radiofrequency endovenous occlusion using a unique radiofrequency catheter under duplex guidance to eliminate saphenous varicose vein reflux: a 2-year follow-up”  
Dermatologic Surgery; 28: 38-42
- Woo S. et al. (1999). „Biomechanics of knee ligaments“  
American Journal of Sports Medicine; 27(4): 533-543
- Yang C.-H., Chou H.-S., Lo Y.-F. (2006). „Incompetent great saphenous veins treated with Endovenous 1320-nm laser: results for 71 legs and morphologic evolution study”  
Dermatologic Surgery; 32: 1453-1457
- Zikorus A. W., Mirizzi M. S. (2004). „Evaluation of setpoint temperature and pullback speed on vein adventitial temperature during endovenous radiofrequency energy delivery in an in-vitro model”  
Vascular and Endovascular Surgery; 38: 167-174

## **7. DANKSAGUNG**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. B. Steckmeier für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit meine Promotionsarbeit im Gefäßzentrum der Chirurgischen Klinik Innenstadt der LMU München in Zusammenarbeit mit dem Laserforschungslabor des LIFE-Zentrums Großhadern durchführen zu können, bedanken.

Dank gilt natürlich meinem Betreuer PD Dr. med. Claus-Georg Schmedt und auch Herrn Dr. Ronald Sroka des Laserforschungslabors Großhadern.

Des weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Fritz, bei der Firma Curalux und Biolitec für die Überlassung von Geräten und Lichtwellenleitern, bei den Mitarbeitern des Laserforschungslabors, insbesondere Herrn Pongraz und Herrn Heide, und bei den Mitarbeitern des Schlachthofes München herzlich für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Schließlich gilt ein besonderer Dank meinen Eltern, meinem Onkel Franz Burgmeier und meinen beiden Geschwistern Hermann und Klaus für die uneingeschränkte persönliche Unterstützung.

## **8. VERÖFFENTLICHUNGEN UND VORTRÄGE**

Teilergebnisse der Arbeit wurden auf dem Phlebologenkongress 2007 in Mainz und im Rahmen der Dreiländertagung in Basel 2007 vorgestellt. Ein Vortrag wurde als Best Abstract angenommen und mit dem Travel Award 2007 ausgezeichnet. Die Abstracts wurden in der Zeitschrift Phlebologie und Gefäßchirurgie veröffentlicht.

- C. Burgmeier et al., „Analyse der thermischen Kollagendenaturierung zur Optimierung der endoluminalen Laser- und Radiofrequenzbehandlung der Varikosis.“  
49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie 26. –29.09.07,  
Rheingoldhalle Mainz, Deutschland  
Phlebologie 2007; 36: A5
- C. Burgmeier et al., „Die endoluminale Laserbehandlung der Varikosis: Einfluß des verwendeten Lichtwellenleiters, der Laserwellenlänge und der Energiedichte.“  
49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie 26. – 29.09.07,  
Rheingoldhalle Mainz, Deutschland  
Phlebologie 2007; 36: A10
- C. Burgmeier et al., „Analyse der thermischen Kollagendenaturierung zur Optimierung der endoluminalen Laser- und Radiofrequenzbehandlung der Varikosis.“  
Gemeinsame Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizer  
Gesellschaften für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie 05. – 08.09.07,  
Congress Center Basel, Schweiz  
Gefäßchirurgie 2007; 12(4): 307
- C. Burgmeier et al., „Die endoluminale Laserbehandlung der Varikosis: Einfluß des verwendeten Lichtwellenleiters, der Laserwellenlänge und der Energiedichte.“  
Gemeinsame Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizer  
Gesellschaften für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie 05. – 08.09.07,  
Congress Center Basel, Schweiz  
Gefäßchirurgie 2007; 12(4): 296

## **9. LEBENSLAUF**

### **Persönliche Daten**

Name: Christine Burgmeier  
 Geburtsdatum: 14.03.1979  
 Geburtsort: Regensburg  
 Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Schulische Ausbildung**

06/95 Erwerb der mittleren Reife an der St. Anna Klosterrealschule in Riedenburg  
 06/99 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife am Goethe-Gymnasium Regensburg

### **Hochschulbildung**

10/99 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Regensburg  
 09/01 Ärztliche Vorprüfung an der Universität Regensburg  
 09/02 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der Universität Regensburg  
 10/02 Fortsetzung des Medizinstudiums an der LMU München  
 09/04 Zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der LMU München  
 11/05 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung an der LMU München

### **Praktika**

02/03 Famulatur in den Bereichen Innere Medizin und Chirurgie am Krankenhaus Kelheim  
 07/03 Allgemeinmedizinische Praxisfamulatur in Hemau  
 08/03 Famulatur in der Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie des städtischen Krankenhauses München-Schwabing  
 09/03 Famulatur auf der Säuglingsstation des städtischen Krankenhauses München-Harlaching  
 10/04 PJ-Tertial in der chirurgischen Abteilung des Klinikums Traunstein  
 02/05 PJ-Tertial im „Zentrum für internistische Akutmedizin“ des städtischen Krankenhauses München-Harlaching  
 05/05 PJ-Tertial an der Frauenklinik der Universität München

### **Berufliche Tätigkeit**

Seit 09/06 Assistenzärztin in der Herz- und Gefäßchirurgie des RBK Stuttgart