

Histology of a varicose great saphenous vein treated with RFITT

U. Th. Zierau¹; A. Popp²; W. Lahl¹; M. Sell²

¹Praxisklinik für Gefäßerkrankungen SAPHENION, Berlin; ²Gemeinschaftspraxis für Pathologie, Berlin

Keywords

Varicose veins, endovenous surgical procedures, RFITT, radiofrequency, histology of vein wall, dissection of vein wall, intramural bleeding, destruction of erythrocytes

Summary

Endovenous bipolar RFITT (RadioFrequency Induced ThermoTherapy) is a new approach for the treatment of varicose veins. RFITT provokes a thermal effect on the vein wall due to bipolar energy delivery. An alternating high frequency current creates heat in the vessel enabling a controlled tissue shrinkage. **Results:** Histological examination showed circular dissection of the intima with intramural bleedings and beginning condensation of fibrin thrombus because of the destruction of erythrocyte cells. Perforation or carbonisation of the vein wall was not detected. **Conclusion:** The histological and duplex sonographic pictures of veins after RFITT are comparable to those seen after the application of other endovenous procedures.

Schlüsselwörter

Variköse Venenchirurgie, endovenöse Verfahren, RFITT, Radiofrequenz, Histologie der Venenwand, dissezierende Wanddefekte, intramurale Blutungen, Erythrozytenzerstörung

Zusammenfassung

Die endovenöse bipolare RFITT (Radiofrequenz-Induzierte ThermoTherapie) der Varikose ist ein neues Verfahren zur endoluminalen Thermoablation von varikösen Venen. Bei der RFITT fließt dank einer bipolaren Anordnung der Elektroden ein hochfrequenter Wechselstrom durch die Venenwand. Dieser erzeugt direkt in der Gefäßwand eine thermische Wirkung (Mikrowelleneffekt) und es kommt makroskopisch zu einer Gewebeschrumpfung. **Ergebnisse:** Histologisch kann eine zirkuläre Dissection der Intima mit intramuraler Blutung und der beginnenden Kondensation von Fibrinthromben nachgewiesen werden. Perforationen oder Karbonisierungen sahen wir nicht. **Schlussfolgerung:** Histologische und duplexsonografische Bilder von Venen nach RFITT sind vergleichbar mit denen nach Applikation anderer endovenöser Verfahren.

Mots clés

Veines variceuses, chirurgie veineuse, procédures veineuses, RFITT, radiofréquence, histologie du mur de la veine, dissection du mur veineuse, saignement intramural, destruction des erythrocytes

Résumé

La thérapie endoveineuse par radiofréquence bipolaire (RFITT) est une nouvelle méthode pour l'ablation thermique des veines variceuses. Grâce à une position bipolaire de l'applicateur RFITT permet une application d'un courant alternatif à haute fréquence aux murs de la veines. Celui-ci crée un effet thermique (type micro-onde) dans le vaisseau permettant une retraction de la tissue. **Résultats :** L'analyse histologique montre une dissection circulaire de la intima avec des saignements intermuraux et un début de la condensation du trombus fibrineux suite à une destruction des cellules erythrocytiques. Une perforation ou carbonisation des murs veineux n'a pas été détectées. **Conclusion :** Les histologies et échographies de la veine après la RFITT are comparable à celles suite à d'autres procédures endoveineuses.

Correspondence to:

Dr. med. U. Th. Zierau
Friedrichstraße 95, 10117 Berlin
Tel. 030/25 29 94 82, Fax 030/25 29 94 83
E-Mail: Info@saphenion.de; www.saphenion.de

Histologische Untersuchungen einer mit RFITT behandelten varikösen Vena saphena magna

Phlebologie 2009; 38: 71–75
Received: November 30, 2008
accepted in revised form: December 22, 2008

Evaluations histologiques d'une veine variceuse traitée par RFITT

RFITT (RadioFrequency-Induced ThermoTherapy) has been successfully used for several years in the ENT field to reduce nasal concha. It has also been used in surgery for the percutaneous treatment of malignant tumours. Two years ago, RFITT was introduced into interventional phlebology as a thermoablation technique. In common with other

endovenous methods, the minimally invasive technique of RFITT also offers considerable advantages in the clinical course and in terms of cosmetic results.

Thanks to a bipolar arrangement of the electrodes, RFITT uses a high frequency alternating current that flows through the venous wall where it creates a direct thermal action

(microwave effect). The wall tissue between the poles is heated to 85–95°C and at the same time the vein shrinks, which leads ideally to a complete occlusion. The thermal energy is not created by the applicator as it is the case with the laser or VNUS ClosureFast method. In RFITT it originates directly in the venous wall, the bipolar RFITT applicator itself re-

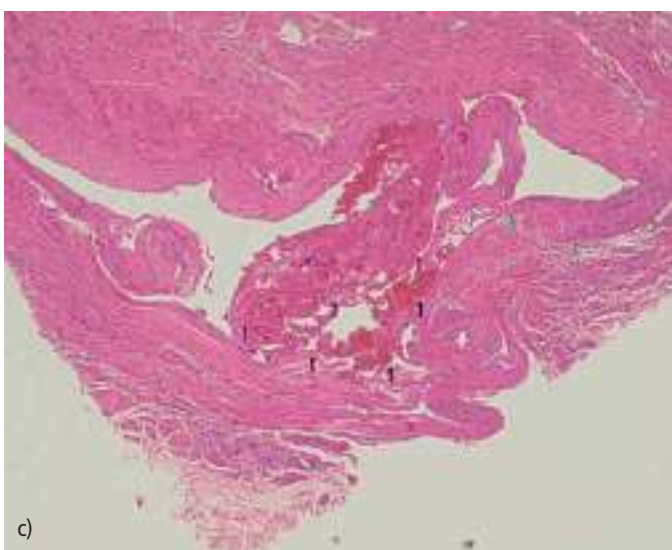
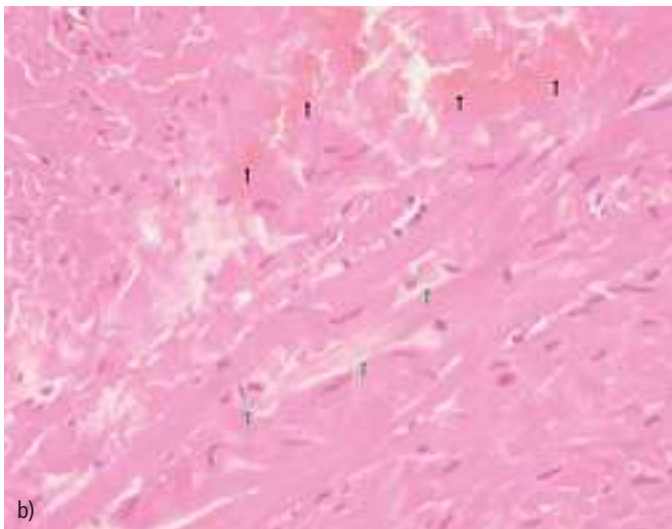
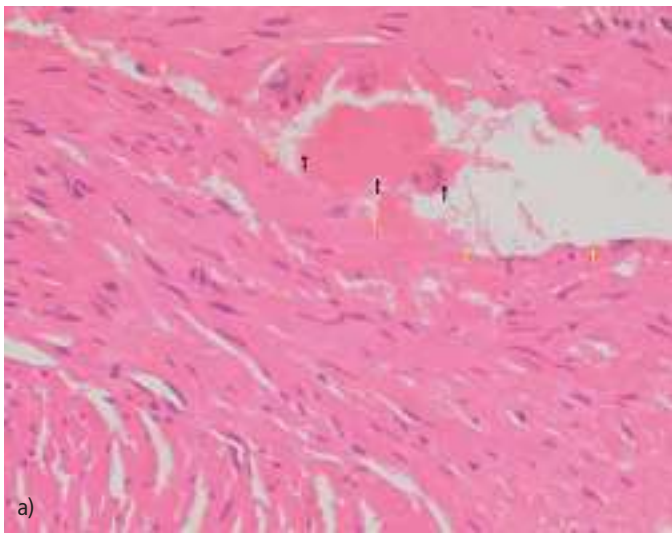


Fig. 1
RFITT vein
a) section of the media: Light holes are disruptions in the continuity of fibres; black arrows mark bleeding into these holes as evidence of vital reaction with partial destruction of the vessel wall.
b) Edge of a hole (yellow arrows) with small fresh thrombus (black arrows). The thrombi appear different to normal because the red blood cells have burst, there are no intact erythrocytes left!
c) Impressive splitting of the vessel wall (blue arrows) in the centre a bleed. The green arrows mark those parts of the wall of the intima and media that remain intact.

mains cold. A potential advantage of the method is non-perforating circular thermal damage to the vessel wall without significant alteration to the surrounding tissue. In addition, in the case of large calibre vessels, an intravascular thrombosis is induced. The position of the RFITT applicator in the venous lumen is not important. Thermal damage to the wall leads to shrinkage and subsequent fibrosis of the vein.

Our clinical results with RFITT have already been reported elsewhere (6, 7). In the present paper, we describe the results of histological investigations on a great saphenous vein treated in vivo.

Material and methods

We performed RFITT in a 63-year old woman with recurrence of a varicose great saphenous vein. Two years earlier, catheter-assisted thermoablation using a 980 nm laser had been carried out on the same vessel. Duplex sonography showed that the saphenofemoral junction and proximal 20 cm of the vein had recanalised and become ectatic with a max. diameter of 1.2 cm. After obtaining her informed consent, we carried out a retrograde RFITT of the great saphenous vein.

We chose an infrainguinal mini-incision near the junction as access. After RFITT of the entire recanalised vein (length: 25 cm, application time: 2.8 s/cm vein) we removed the proximal 5 cm of the treated section of vein and passed it immediately to the pathology laboratory for histological analysis.

The tissue sections were stained using haematoxylin/eosin and elastic van-Gieson and examined under a microscope.

Results

The histological sections showed extensive tissue destruction. There were many disruptions of continuity of the fibres with sometimes fresh bleeding and incipient condensation of small fresh fibrin clots. These looked different to normal because all red blood cells had burst. The fibrin condensates after RFITT are therefore erythrocyte-free. The vessel wall was not perforated.

In a few sections, intimal splitting could be clearly demonstrated even with the HE stain

(► Fig. 1). However the adjacent media was completely intact. Dissection of the intima was even more striking in the elastic van Gieson stain. Many fibrin deposits were present in the intimal clefts. Intimal destruction by these dissections reached as far as the internal elastic lamina (► Fig. 2).

In low magnification overview (elastic stain) the internal elastic lamina ran partially around the original lumen, but was repeatedly broken by numerous dissections of the intima and intramural bleeding caused by the thermoelectric damage (► Fig. 3).

We also found a foreign body granuloma inside the venous wall with crystal-like non-organic deposits and a foreign body reaction in the form of multinuclear giant cells. In the centre of the granuloma were residues of a previously broken off laser tip – presumably from a previous laser intervention (► Fig. 4).

In summary, histological analysis of the RFITT vein demonstrates that the venous wall suffers severe damage which is associated with dissecting wall defects and fresh intramural bleeding. At the same time, all cells of the column of blood appear to be destroyed, so that the released clotting factors are activated and presumably accelerate the intramural condensation of fibrin.

Discussion

Our histological analysis of a vein treated by RFITT confirmed two of the three principles of action of the technique as described by the manufacturer (Celon AG):

- thermoelectric destruction and
- clot formation.

The histological studies demonstrated the destruction of the intima but, at the same time, a largely intact media and adventitia. Intramural and intra- or subintimal fibrin condensates and fibrin clots were seen. All the thrombi were free of erythrocytes (4). Further biochemical and physiological clotting studies are needed to determine whether the lack of red blood cells in the thrombus has a biochemical effect on clot stability.

The fact that the media and adventitia of the venous wall remain largely protected is one reason for the lack of bleeding into perivenous tissue and the only rare occurrence of ecchymosis. The absence of pain from the

Fig. 2

Elastic van Gieson stain

a) Splitting effect in which (the white cleft corresponds to a dissection of the intima), the yellow centre corresponds to a fibrin clot i.e. a fresh thrombus.
b) Almost square dissection of the intima, the black band (blue arrows) corresponds to the internal elastic lamina that breaks abruptly in the region of the square. In the centre of the dissection another small, pale yellow fibrin clot as sign of a vital process.

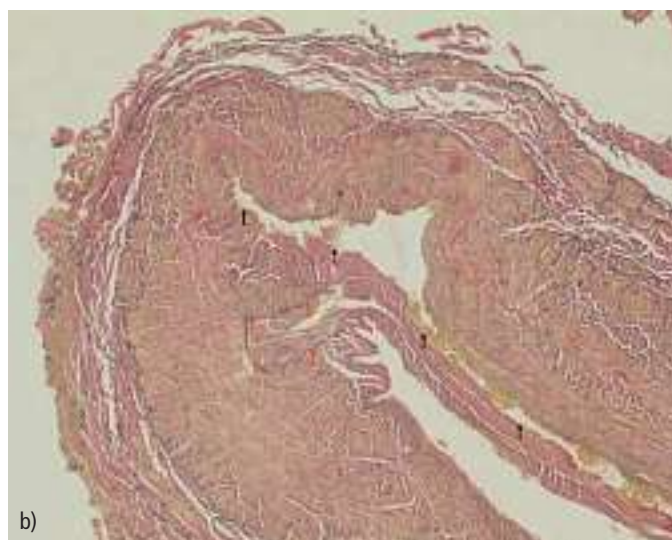
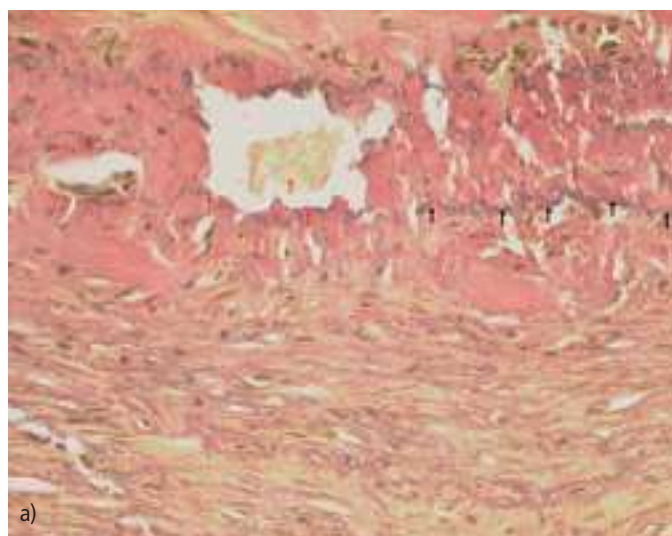
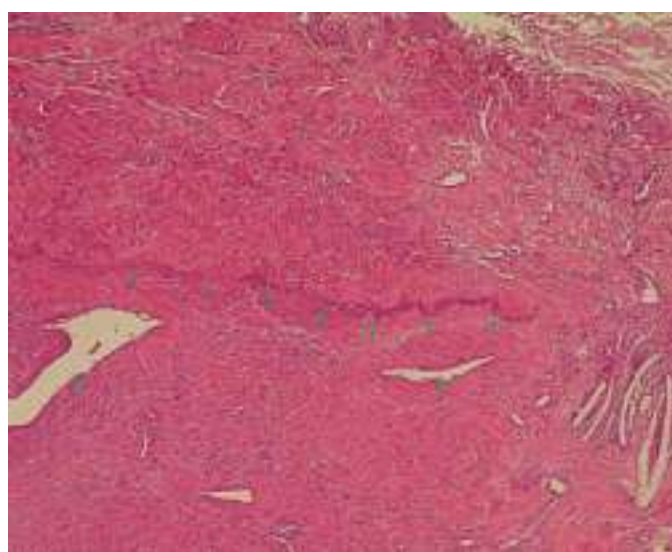


Fig. 3

Elastic stain: low magnification overview: in the centre black band of the internal elastica partially surrounds the original lumen, the two gaping tears right and left are more dissections caused by the thermal and electrical damage.



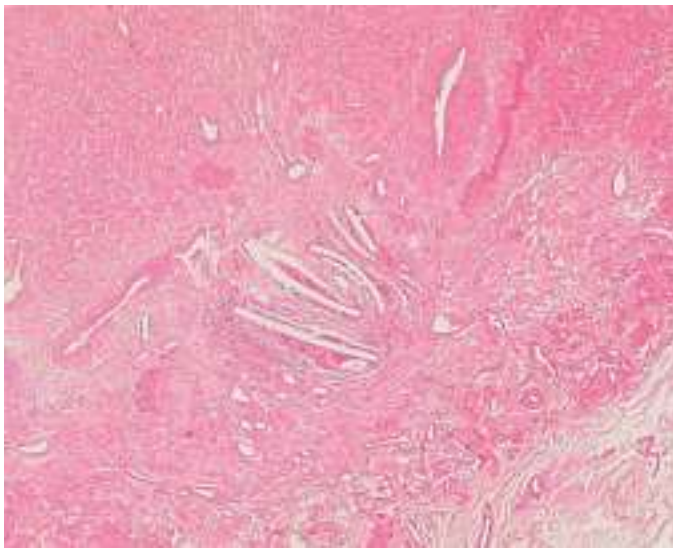


Fig. 4
Large foreign body granuloma inside the venous wall could be a broken off laser tip; the almost crystal-like, non-organic deposits with foreign body reaction in the form of multinuclear giant cells and leucocytes are clearly visible.

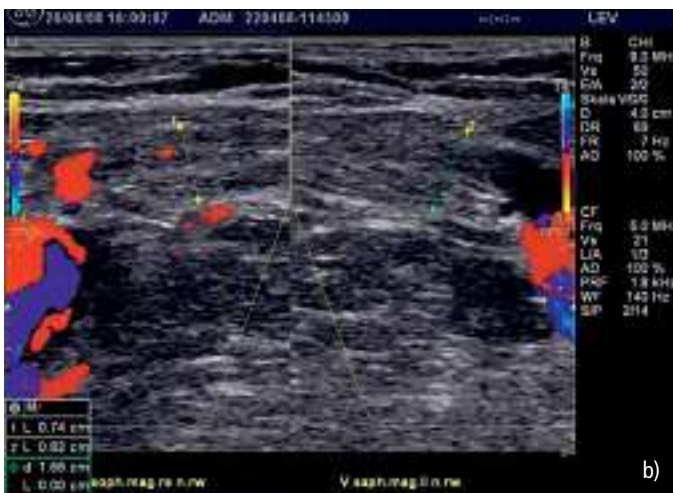
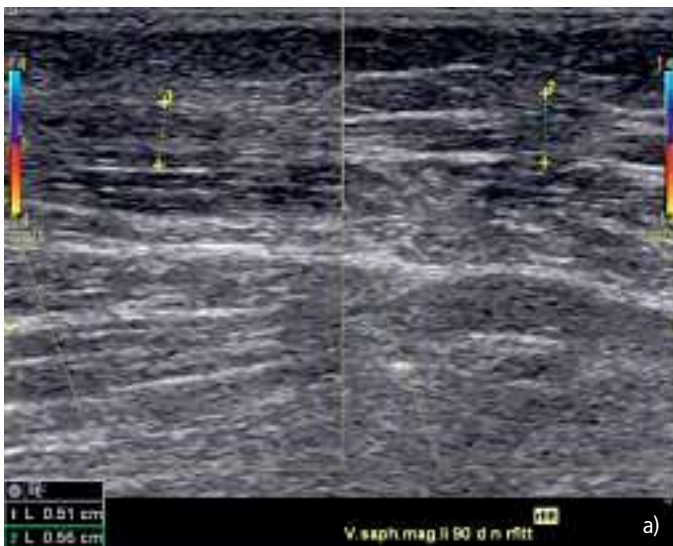


Fig. 5
Duplex findings after RFITT
a) on 1st day after the operation;
b) 90 days postoperatively

RFITT-treated vein reported by almost all patients is probably also because continuity of the media/adventitia is essentially preserved and only minimal thermal release of energy into the surrounding tissue occurs. The portions of electrical energy behave differently: These are released through all layers of tissue and in small amounts also to adjacent anatomical structures. This perhaps explains why one-fifth of patients reported temporary hypaesthesia and paraesthesia.

The third principle of action of RFITT, shrinkage of the vein, is the subject of study we completed recently.

Complete perforations and carbonisation of tissues of the venous wall, as reported with laser treatment (3), were not seen. The numerous perforations are the cause of frequent pain and ecchymoses with 980-nm and 1470-nm lasers (5). From our initial experiences, the recently introduced radial laser is pain-free, but we have seen ecchymoses also with this device.

The picture of the RFITT vein in histological studies and with duplex sonography is similar to that seen after other endovascular methods such as the segmental ablation with VNUS ClosureFAST (1). With duplex sonography, a complete connective tissue remodelling of the treated vein occurs four to six months after RFITT (7). The vein is often no longer reliably identifiable by ultrasound after 180 days.

Conclusion

Histological studies after RFITT demonstrate a complete circular destruction of the intima. In comparison with alternative endovenous techniques, the effectiveness of RFITT is not only dependent on applicator output. According to our experience, the more important and therefore decisive criterion for the effective destruction of the venous wall is the application time.

Conflict of interest

The authors are neither directly nor indirectly involved with the companies Celon AG, VNUS or Biolitec AG and hold no stocks or shares in these companies. The present study was neither financially nor materially sponsored by one of the above-named companies.

During the collaboration with Celon AG, a cooperation agreement was concluded and the SAPHENION Health Centre was named as the reference centre for RFITT.

References

1. Brachmann I, Gütz U, Baum H. Histologische Veränderungen nach endovenöser Radiofrequenztherapie (VNUS Closure/ ClosureFAST): 50. Jahrestagung der DGP, Bochum 2008.
2. Heese-Ress E et al. Gerinnungsaktivierung als Folge endovenöser Laserbehandlung bei Patienten mit Vena saphena magna – Stammvarikose. 50. Jahrestagung der DGP, Bochum 2008
3. Steckmeier S. Experimentelle Evaluation der endovenösen Radiofrequenzobliteration und Lasertherapie an einem neuen ex-vivo-Modell. Dissertationschrift an der Medizinischen Fakultät der LMU München, 2006.
4. Strojcek J, Pock L, Fara P, Skrivanova E. Bipolare Radiofrequenz-induzierte Thermotherapie (RFITT) zur sicheren und effektiven Behandlung von Refluxkrankheiten – Histopathologische Untersuchungsergebnisse. 49. Jahrestagung der DGP, Mainz 2007.
5. Strojcek J. Ein Vergleich: Die Wirkung von Laser und Radiofrequenz auf die Venenwand. 49. Jahrestagung der DGP, Mainz 2007.
6. Zierau UTH, Lahl W. Die bipolare RFITT – Erfahrungen an 337 Venen. Vortrag auf der 50. Jahrestagung der DGP, Bochum 2008.
7. Zierau UTH, Lahl W. The endovenous RFITT treatment of varicose veins, a new method of interventional phlebology. *Phlebologie* 2009; 38: 12–16.

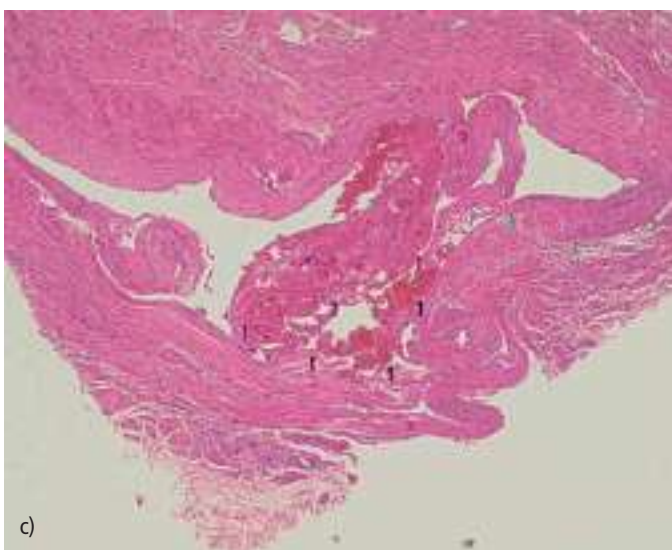
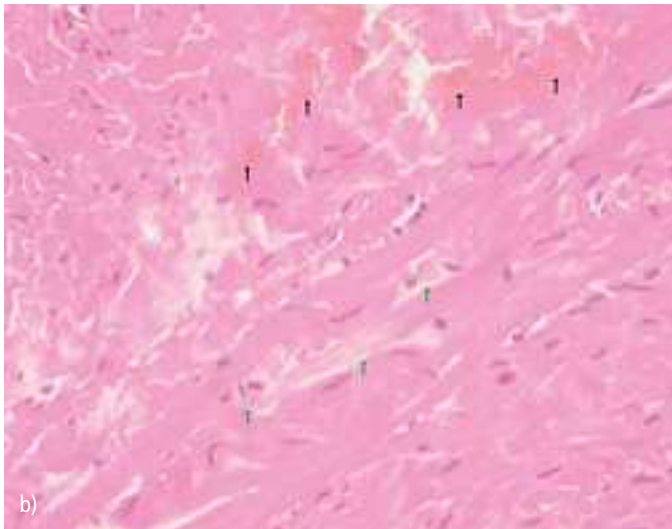
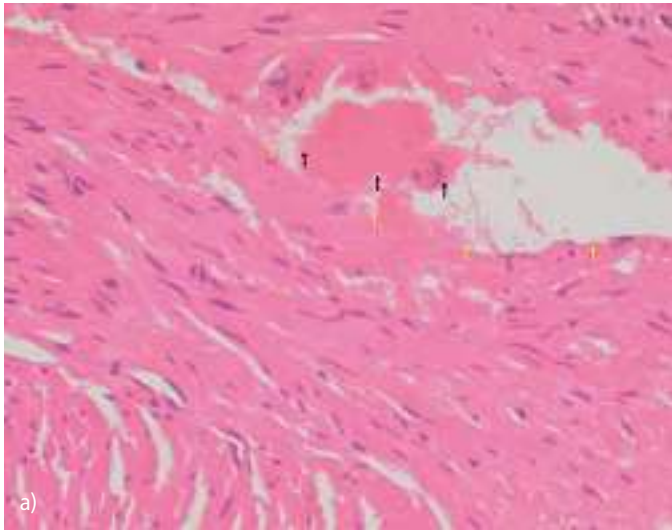


Abb. 1
RFITT-Vene
a) Ausschnitt aus der Media: helle Lücken sind Kontinuitätstrennungen der Fasern; schwarze Pfeile markieren Einblutungen in diese Lücken als Beweis für vitale Reaktion mit partieller Zerstörung der Gefäßwandb) Rand einer Lücke (gelbe Pfeile) mit kleinem frischem Thrombus (schwarze Pfeile). Die Thromben sehen anders aus als üblich, da die Erythrozyten geplatzt sind, man erkennt keine intakten Erythrozyten mehr! c) Ein-drucksvolle Aufspleißung der Gefäßwand (blaue Pfeile) im Zentrum eine Einblutung. Die grünen Pfeile markieren die noch intakten Wandanteile der Intima und Media

Die RFITT (RadioFrequenz-Induzierte ThermoTherapie) wird seit mehreren Jahren erfolgreich in der HNO-Heilkunde zur Verkleinerung von hyperplastischen Nasenmuscheln oder der Straffung eines erschlafften Gaumensegels bei habituellem Schnarchen eingesetzt. Weitere Anwendungsbereiche liegen in der Onkologie (z. B. die perkutane Behandlung bösartiger Geschwülsten). Seit zwei Jahren ist RFITT in die interventionellen Phlebologie als Thermoablationsverfahren eingeführt. Wie die anderen endovenösen Verfahren verspricht auch die RFITT durch ihre minimal-invasive Technik erhebliche Vorteile im klinischen Verlauf und bezüglich der kosmetischen Ergebnisse.

Bei der RFITT-Methode fließt dank einer bipolaren Anordnung der Elektroden ein hochfrequenter Wechselstrom durch die Venenwand und erzeugt direkt in dieser eine thermische Wirkung (Mikrowelleneffekt). Das Wandgewebe erhitzt sich zwischen den Polen auf 85–95°C, gleichzeitig soll die Vene schrumpfen, was idealerweise zu einer vollständigen Okklusion führt. Die thermische Energie wird also nicht – wie beim Laser oder VNUS ClosureFast – vom Katheter erzeugt, sondern entsteht direkt in der Venenwand. Der RFITT-Applikator selbst bleibt kalt. Potenzieller Vorteil der Methode ist also eine nicht perforierende zirkuläre thermischen Schädigung der Gefäßwände ohne wesentliche Alteration des umliegenden Gewebes. Zusätzlich wird bei großkalibrigen Gefäßen eine intravasale Thrombosierung hervorgerufen. Die Lage des RFITT-Applikators im Venenlumen ist unbedeutend. Die thermische Wandschädigung führt zur Schrumpfung mit späteren Fibrosierung der Vene.

Über unsere klinischen Ergebnisse mit der RFITT wurde an anderer Stelle bereits berichtet (6, 7). In der vorliegenden Arbeit möchten wir histologische Untersuchungsergebnisse an einer in vivo behandelten V. saphena magna vorstellen.

Material und Methode

Wir führten bei einer 63-jährigen Frau mit einer Magnarezidiv-Varicosis eine RFITT durch. Bereits zwei Jahre zuvor war eine kathetergestützte Thermoablation der gleichen Vena saphena magna mittels 980-nm-Laser erfolgt. Die Krosse und die proximalen 20 cm

der Vene fanden wir in der Duplexsonografie rekanalisiert und ektatisch mit einem Durchmesser von max. 1,2 cm verändert. Nach Aufklärung der Patientin und ihrem Einverständnis führten wir eine retrograde RFITT der Vena saphena magna durch.

Als Zugang wählten wir einen Minischnitt infrainguinal krossennah. Nach RFITT der gesamten rekanalisierten Vene (Länge: 25 cm, Applikationsdauer: 2,8 s/cm Vene) entnahmen wir die proximalen 5 cm des behandelten Venenstranges und gaben sie umgehend zur histologisch Aufarbeitung in das pathologische Labor.

Die Gewebeschnitte wurden in Hämatoxylin/Eosin-Färbung und Elastica-van-Gieson-Färbung mikroskopisch aufgearbeitet.

Ergebnisse

Bei der Untersuchung wurden in den histologischen Schnitten umfassende Gewebezestörungen dargestellt. Es fanden sich eine Vielzahl von Kontinuitätstrennungen der Fasern mit teilweise frischen Einblutungen und beginnender Kondensation von kleinen frischen Fibrin-Gerinnseln. Diese sahen anders aus als üblich, denn sämtliche Erythrozyten waren geplatzt. Die Fibrin-Kondensate nach RFITT sind also erythrozytenfrei. Eine Perforation der Gefäßwand lag nicht vor.

In einigen Schnitten konnte schon in der HE-Färbung eindrucksvoll die Aufspaltung der Intima nachgewiesen werden. Daneben fand sich aber auch eine völlig intakte Media. In der Elastica-van-Gieson-Färbung stellten sich die Intimadissektionen noch eindrucksvoller dar. In deren Buchten wurden zahlreiche Fibrin-Kondensate nachgewiesen. Die Zerstörung der Intima durch diese Dissektionen reicht bis auf die Lamina elastica interna.

In der Lupenübersicht (Elastica-Färbung) umsäumte die Lamina elastica interna partiell das ursprüngliche Lumen, unterbrochen jedoch wiederum von zahlreichen Dissektionen der Intima und intramuralen Einblutungen infolge der thermoelektrischen Schädigung.

Als Nebenbefund fanden wir ein Fremdkörpergranulom innerhalb der Venenwand mit kristallartigen nicht organischen Ablagerungen mit Fremdkörperreaktion in Form mehrkerniger Riesenzellen. Im Zentrum des Granuloms

Abb. 2
Elastica-van-Gieson-Färbung

a) Aufspaltungseffekt in der (die weiße Bucht entspricht einer Dissektion der Intima) das gelbe Zentrum entspricht einem Fibrin-Gerinnsel, also einem frischen Thrombus.

b) Fast quadratische Dissektion der Intima, das schwarze Band (blaue Pfeile) entspricht der Lamina elastica interna, die im Bereich des Quadrates abrupt abbricht. Im Zentrum der Dissektion wieder ein kleines, blass gelbes Fibrin – Gerinnsel als Zeichen eines vitalen Vorgangs.

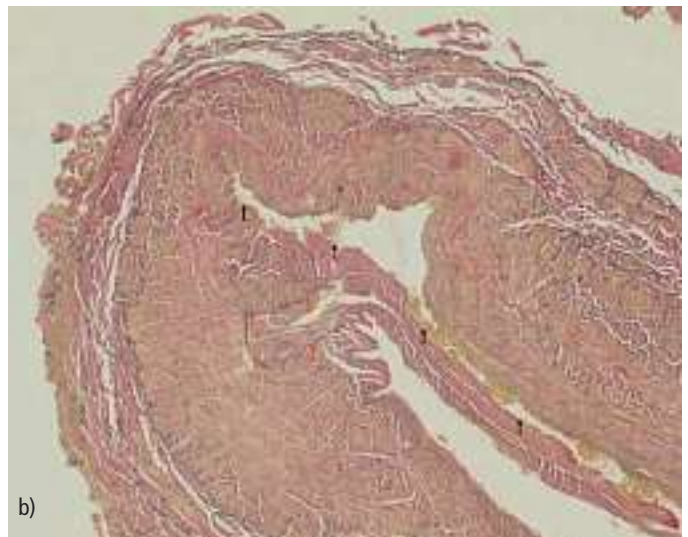
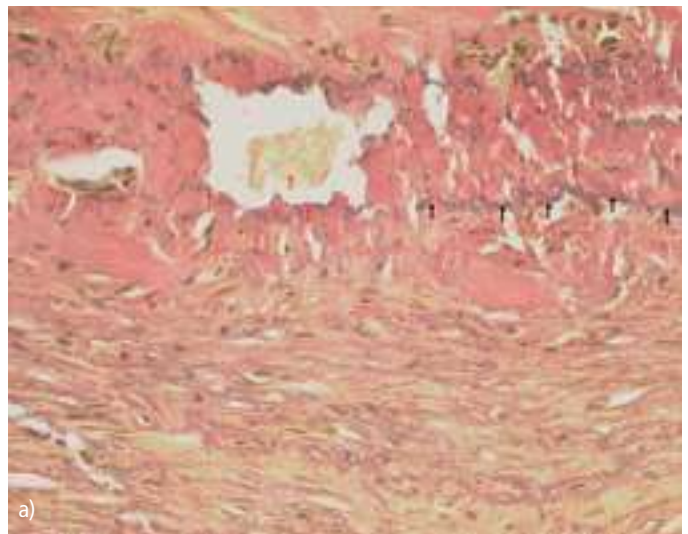
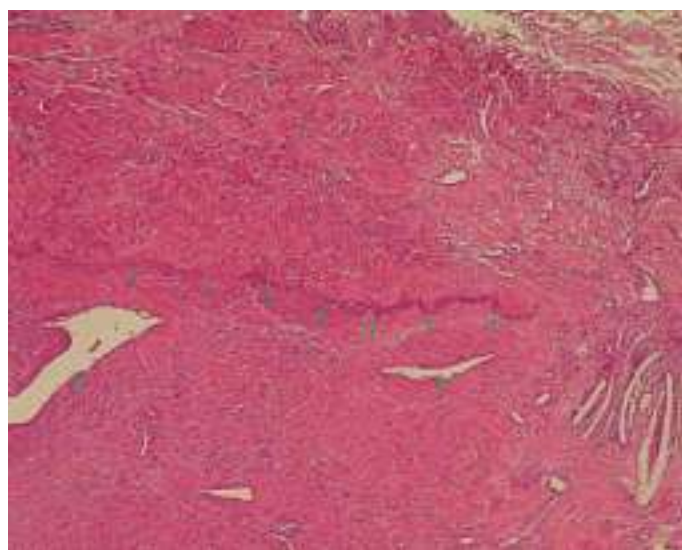


Abb. 3

Elastica-Färbung: Lupenübersicht: im Zentrum schwarzes Band der Elastica interna umsäumt partiell das ursprüngliche Lumen, die beiden weitklaffenden Schlitze rechts und links sind wieder Dissektionen aufgrund der thermischen und elektrischen Schädigung.



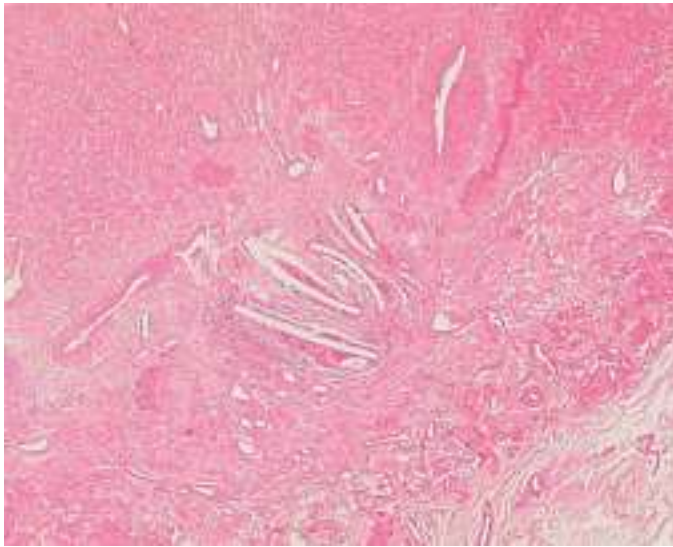


Abb. 4
Großes Fremdkörpergranulom innerhalb der Venenwand könnte eine abgebrochene Laserspitze sein; deutlich erkennbar sind die fast kristallartigen, nicht organischen Ablagerungen mit Fremdkörperreaktion in Form mehrkerniger Riesenzellen und Leukozyten.

sahen wir Reste einer zuvor abgebrochenen (abgeschmolzenen?) Laserspitze offenbar von der vorangegangenen Operation.

Insgesamt kann anhand der histologischen Aufarbeitung der RFITT-Vene festgestellt werden, dass die Venenwand eine schwere Schädigung erleidet, die mit dissezierenden Wanddefekten und frischen intramuralen Einblutungen einhergeht. Gleichzeitig scheinen die Zellen der Blutsäule sämtlich zerstört zu werden, so dass die freigesetzten Gerinnungsfaktoren aktiviert werden und vermutlich die intramurale Fibrin-Kondensation beschleunigen.

Diskussion

In unserer histologischen Aufarbeitung einer RFITT-Vene konnten wir zwei der drei vom Hersteller (Celon AG) angegebenen Wirkprinzipien des Verfahrens nachvollziehen:

- thermoelektrische Zerstörung und
- Thrombosierung.

Histologisch nachweisbar war die Zerstörung der Intima bei gleichzeitig weitgehend intakter Media und Adventitia. Intramural und intra- bzw. subintimal wurden Fibrin-Kondensate und Fibrin-Gerinnsel gesehen. Die Thromben waren sämtlich erythrozytenfrei (4). Inwieweit das Fehlen von Erythrozyten im Thrombus einen biochemischen Effekt auf die Stabilität der Gerinnsel hat, bleibt weiterführenden biochemischen und gerinnungsphysiologischen Untersuchungen vorbehalten.

Die weitgehende Schonung der Media und Adventitia der Venenwand ist ein Grund für fehlende Einblutungen in das perivenöse Gewebe und nur sehr selten auftretenden Ekchymosen. Auch die von nahezu allen Patienten berichtete Schmerzfreiheit der RFITT-behandelten Vene ist wahrscheinlich darin begründet, dass die Kontinuität der Media / Adventitia im Wesentlichen nicht unterbrochen wird und eine thermische Energieabgabe in das umliegende Gewebe nur minimal erfolgt. Anders verhält es sich mit den elektrischen Energieanteilen: Diese werden durch alle Gewebeschichten hindurch in geringen Teilen auch an benachbarte anatomische Strukturen abgegeben. Somit ist die von einem Fünftel der Patienten berichtete temporäre Hyp- und Parästhesie vielleicht zu erklären.

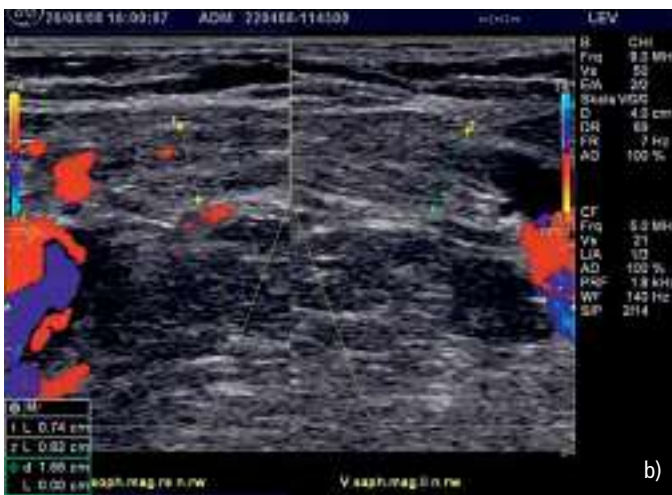
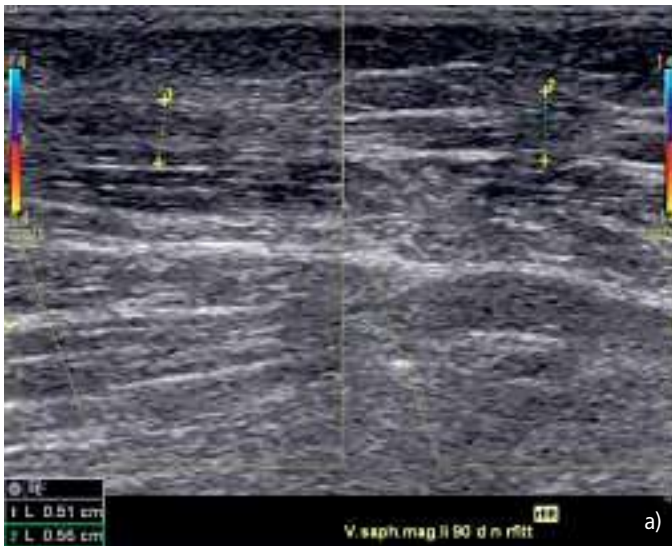


Abb. 5
Duplexbefunde nach RFITT
a) am 1. Tag nach der Operation; b) 90 Tage postoperativ

Das dritte Wirkprinzip der RFITT, die Venenschrumpfung, ist Gegenstand einer vor kurzem bei uns abgeschlossenen Studie.

Komplette Perforationen und Karbonisierungen des Venenwandgewebes, wie von der Lasertherapie berichtet (3), fanden sich nicht. Die zahlreichen Perforationen sind Ursache für gehäufte Schmerzempfindungen und Ekchymosen beim 980-nm- und 1470-nm-Laser (5). Der vor kurzem eingeführte Radiallaser ist nach unseren ersten Erfahrungen schmerzfrei, jedoch haben wir auch hier Ekchymosen gesehen.

Das histologische und duplexsonografische Bild der RFITT-Vene ähnelt dem von VNUS ClosureFAST (1). Einen kompletten bindegewebigen Umbau der behandelten Ve-

ne sehen wir bei RFITT duplexsonografisch nach vier bis sechs Monaten (7). Häufig ist nach 180 Tagen die Vene im Ultraschall nicht mehr sicher identifizierbar.

Schlussfolgerung

Auch für die RFITT kann eine vollständige zirkuläre Destruktion der Intima histologisch nachgewiesen werden. Im Vergleich zu den konkurrierenden endovenösen Verfahren ist die Effektivität hierbei jedoch nicht ausschließlich von der Leistung des Applikators abhängig. Entscheidendes Kriterium für eine effektive Destruktion der Venenwand der be-

handelten Venen scheint nach unseren Erfahrungen die Applikationsdauer zu sein.

Conflict of interest

Die Autoren sind weder direkt noch indirekt an den Firmen Celon AG, VNUS oder Biolitec AG beteiligt und halten keine Aktien oder andere Wertpapiere dieser Unternehmen. Die vorliegende Arbeit wurde weder finanziell noch materiell durch eine der genannten Firmen gesponsort.

Im Rahmen der Zusammenarbeit mit der Celon AG wurde ein Kooperationsvertrag geschlossen und die SAPHENION-Praxisklinik zum Referenzzentrum für RFITT ernannt.