

Freies Endothel des Magna-Krossenstumpfes und Neoreflux/Neoangiogenese

Vorläufige Mitteilung

N. Frings, P. Tran, A. Nelle, L. Köhler

Mosel-Eifel-Klinik, Fachklinik für Venenerkrankungen (Leiter: Dr. Norbert Frings), Bad Bertrich

Schlüsselwörter

Varizenchirurgie, inguinaler Neoreflux, Neoangiogenese

Zusammenfassung

Ziel: Die Existenz eines postoperativ inguinalen Neorefluxes (iNR) bzw. einer Neoangiogenese (NA) nach korrekter V.-saphena-magna-Krossectomie wird von vielen anerkannt. Als eine Ursache wird das Endothel des Krossenstumpfes gesehen. Die Frage wird jetzt überprüft, ob es durch eine Reduktion der Menge an freiem Stumpfendothel zu einer Verringerung der Rate an postoperativem iNR/NA kommen kann. **Patienten,**

Methode: In einer prospektiven Studie wurde 65 Beine (55 Patienten) untersucht. In allen Fällen wurde nach korrekter Magna-Krossectomie (Farbduplexkontrolle) der Stumpf bewusst lang gelassen (ca. 2 cm) mit dem Ziel, dass das freie Stumpfendothel nicht nach außen zum Subkutangewebe gerichtet war sondern miteinander verkleben konnte. Nach neun Monaten erfolgte eine erneute Duplexkontrolle mit der Frage, ob sich ein inguinaler Neoreflux entwickelt hatte. Dieses Ergebnis wurde mit anderen Studien zur NA-Protektion verglichen.

Ergebnisse: In drei Fällen (5%) konnte ein refluxtragender Venenast mit Ursprung aus der V. femoralis entdeckt werden (Durchmesser 1,0-2,6 mm). Unsere einfache Technik mit Reduktion der Menge an freiem Endothel ergibt eine Rate an postoperativer iNR/NA, die vergleichbar ist mit Literaturdaten (1-14%). **Schlussfolgerung:** Die Wirksamkeit unserer Technik unterstützt einmal mehr die Hypothese der Neoangiogenese. Dieses kleine Detail in der Operationstechnik mag zudem erklären, warum manche Chirurgen das Phänomen der Neoangiogenese nicht zu sehen scheinen. Wenn sie schon immer ihren Stumpf etwas länger gelassen haben, dann haben sie unbewusst eine Neoangiogenese-Protektion durchgeführt.

Keywords

Varicose vein surgery, neoreflux, neoangiogenesis

Summary

Aim: It is accepted that inguinal neoreflux (iNR) or neoangiogenesis (NA) may occur after correctly performed ligation of the saphenofemoral junction (SFJ). The stump endothelium is considered a possible source. The question is whether reducing the amount of free stump endothelium after operation can prevent the development of iNR/NA. **Patients, methods:** In a prospective study 65 legs (55 patients) were examined. After saphenofemoral ligation, the stump was deliberately left long (about 2 cm) so that free endothelium would stick together rather than come into contact with the sub-cutaneous tissue. In all cases postoperative colour duplex imaging proved correct ligation of the SFJ. The patients were invited for follow-up duplex imaging after nine months to determine whether neoreflux had developed. The outcome was compared with other studies of iNR/NA. **Results:** A refluxing vein branch in the groin (diameter 1.0-2.6 mm) with connection to the femoral vein was discovered in three legs (5%). This simple technique of reducing the stump endothelium had similar results to other studies that aimed to prevent iNR/NA published (1-14%). **Conclusion:** The effectiveness of this technique provided further evidence of the existence of NA. Moreover, this small detail in the operative technique may explain why some surgeons do not seem to see the phenomenon of NA. If they always leave their saphenofemoral stump a little longer, then unwittingly they have carried out a protection against NA.

Free endothelium of the stump of the saphenofemoral junction and neoreflux/neoangiogenesis: a preliminary report

Mots clés

Chirurgie des varices, néoreflux inguinal, néoangiogenèse

Résumé

Objectif: L'existence postopératoire d'un néoreflux inguinal (iNR) ou d'une néoangiogenèse (NA) après une crossectomie correcte de la veine saphène interne est reconnue par beaucoup de spécialistes. L'endothélium du moignon de crosse est considéré comme étant une cause possible. La question est de vérifier si une réduction de la quantité d'endothélium libre du moignon permet de réduire le taux de développement postopératoire des iNR/NA. **Patients, méthodes:** On a examiné lors d'une étude prospective 65 jambes (55 patients). Dans tous les cas, après la crossectomie correcte de la veine saphène interne (contrôlée par sonographie doppler colorimétrique), le moignon est délibérément laissé plus long (env. 2 cm) afin de permettre aux parties libres de se coller entre elles et d'éviter que l'endothélium du moignon libre n'entre en contact avec du tissu sous-cutané. Après neuf mois, un nouveau contrôle par duplex est réalisé, afin de vérifier si un néoreflux inguinal s'est développé. Ce résultat a été comparé à celui d'autres études sur la protection contre la NA. **Résultats:** Dans trois cas (5%), une branche veineuse avec reflux, issue de la veine fémorale, a pu être découverte (diamètre 1,0 à 2,6 mm). Notre technique simple, avec réduction de la quantité d'endothélium libre, donne un taux postopératoire de iNR/NA comparable aux données de la littérature (1 à 14%). **Conclusion:** L'efficacité de notre technique appuie une fois de plus l'hypothèse de la néoangiogenèse. Ce petit détail de la technique chirurgicale pourrait par ailleurs expliquer pourquoi certains chirurgiens ne semblent pas voir le phénomène de la néoangiogenèse. S'ils ont l'habitude de laisser le moignon un peu plus long, ils réalisent sans en être conscient une protection contre la néoangiogenèse.

Endothélium libre du moignon de crosse de la veine saphène interne et néoreflux/néoangiogenèse: communiqué provisoire

Phlebologie 2004; 33: 156–9

Die Existenz eines unvermeidbaren Magna-Krossenrezidives nach korrekter Erstoperation scheint gesichert zu sein (2, 4-16, 18, 20, 23-29, 31, 32). Das Krossenrezidiv kann bei der Farbduplexuntersuchung als neuer inguinaler Reflux (inguinaler Neoreflux; Abk. iNR) festgestellt werden, nachdem die ersten postoperativen Duplexkontrollen refluxfrei geblieben waren (12, 24, 31). Die Frage, ob dieser Neoreflux durch eine echte Gefäßneubildung (Neoangiogenese; Abk. NA) (2, 4, 6-12, 14, 15, 18, 20, 28) verursacht worden ist oder durch die Dilatation von präexistierenden feinen Venenästen (8, 12, 17, 19, 21, 22), wird weiter diskutiert (12). Viele Autoren glauben an die Existenz der Neoangiogenese (2, 4, 6-12, 14, 15, 18, 20, 28).

Dennoch stößt das Konzept des postoperativen iNR/NA insbesondere im deutschen Sprachraum auf große Skepsis. Eine Umfrage auf den International Vascular Workshop in Zurs (12.4.2003; Chairman: Prof. Frädrich, Innsbruck) ergab, dass 76% der anwesenden (überwiegend deutschsprachigen) Gefäßchirurgen nicht an die Existenz der NA glauben (M. Schonath, persönliche Mitteilung).

Wenn man als Ursache für die Skepsis den Umstand ausschließt, dass diese Chirurgen ihre operierten Patienten nicht systematisch per Farbduplex nachkontrollieren, so bleibt als Möglichkeit, dass kleine Details ihrer operativen Technik sich protektiv gegen iNR/NA auswirken. Ein solches Detail könnte die Menge an freiem

Endothel sein, das nach Krossektomie und relativ kurzem Abschneiden des Stumpfes nach außen klafft und durch Kontakt mit dem umliegenden Subkutangewebe sowie hier befindlichen (ligierten) Venenästen die Angiogenese stimuliert (1, 6-10, 12, 33).

Wenn jedoch nach Krossektomie der Stumpf (unbewusst) lang gelassen wird, so würde sich hiermit die Menge des freien Endothels automatisch reduzieren mit zu vermutender Verringerung der Quote an iNR/NA (Abb. 1). In einer prospektiven Studie wollten wir diese Hypothese überprüfen und mit Literaturdaten vergleichen.

Patienten, Methode

Studienaufbau und operative Technik gestalteten sich wie beschrieben (12). In einer prospektiven farbduplexkontrollierten Untersuchung (1.10.-18.12.2001) wurden aus einem Kollektiv von 266 Magna-Krossektomien (215 Patienten) nach Erfüllung enger Einschlusskriterien 65 Magna-Krossen (55 Patienten: Durchschnittsalter 53 Jahre; Frauen: 81%; Männer: 19%) in die Studie aufgenommen. Alle 65 Beine erfüllten folgende Kriterien:

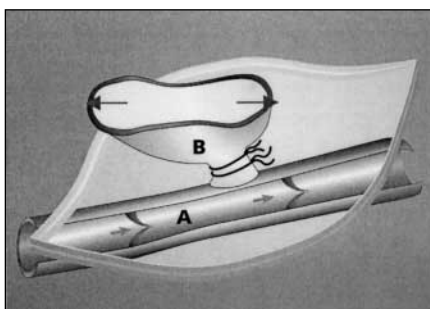
1. Sowohl präoperativ als auch dreimal postoperativ konnten Farbduplexuntersuchungen vorgenommen werden. Die postoperativen Überprüfungen erfolgten am 4.-5. postoperativen Tag sowie nach drei und neun Monaten.

2. Die beiden ersten Untersuchungen durften keinen refluxtragenden Venenast mit Ursprung aus der V. femoralis communis aufweisen. Dieses galt als Beweis für die korrekte Krossektomie, bei der kein relevanter Ast der Krosse oder der V. femoralis übersehen worden war.
3. Die dritte Duplexkontrolle nach neun Monaten (überwiegend von einem Untersucher) sollte die Frage klären, ob sich in der Zwischenzeit im Bereich der operierten Krosse ein insuffizienter Venenast mit Ursprung aus der V. femoralis entwickelt hat.

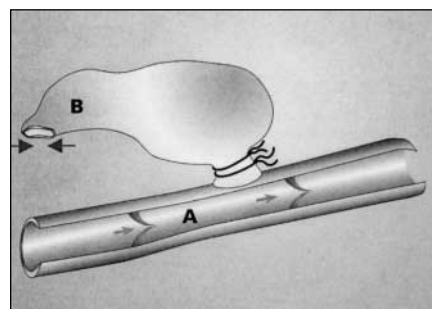
Die Eingriffe wurden von einem Operateur (Erstautor) vorgenommen. Dabei erfolgte eine radikale V.-saphena-magna-Krossektomie mit Ligatur sämtlicher in die Krosse einmündender Seitenäste samt Ligatur von Seitenästen der V. femoralis, die sich 1-2 cm kaudal und 2 cm kranial der Krosse fanden. Als Ligaturmaterial wurde das nicht resorbierbare Ethibond® (Polyethylenterephthalat beschichtet mit Polybutylat als Gleitmittel; Fa. Ethicon, Nordstedt) benutzt. Die Krossenseitenäste wurden mit deutlicher Distanz von der Krosse ligiert, ohne dass regelmäßig die erste Aufzweigung der Krossenäste dargestellt worden war.

In allen Fällen wurde nach Krossenligatur die Durchtrennung der Magna-Krosse so weit kaudal (ca. 2 cm distal der Ligatur) vorgenommen, dass das Endothel nicht nach außen klaffen konnte, sondern die gegenüberliegende Endothelwand praktisch berührte. Hierdurch sollte eine spontane Verklebung des Stumpfendothels erzielt werden (Abb. 1b). Die insuffiziente V. saphena magna wurde gestriipt (n = 53; 82%) oder bei Insuffizienz der V. access. lat. vom inguinalen Mündungstyp bis zum mittleren Oberschenkeldrittel (n = 12; 18%) reseziert. Eine Krossennaht oder Ummanntelung des Krossenstumpfes wurde nicht vorgenommen.

Die Duplexuntersuchungen erfolgten mit dem Gerät Hewlett Packard Image Point HX mit der 7,5-MHz-Sonde in stehender Position. Ein echter venöser Reflux aus der V. femoralis wurde definiert als Flow von mehr als einer Sekunde während des Valsalva-Manövers oder nach dem Los-



a)



b)

Abb. 1 Operationstechnik und Neoangiogenese

a) Obsolete Operationstechnik mit relativ kurzem Krossenstumpf und breitklaffendem Stumpfendothel (Pfeile: klaffendes Endothel)

b) Bei relativ langem Krossenstumpf reduziert sich die Menge an freiem (zum Subkutangewebe gerichteten) Endothel. Dieses kann miteinander verkleben (Pfeile). Folge: Neoangiogenese-Protektion.

Tab. 1 Studien mit Neoangiogenese-Protektion (Primäroperation) (X: ohne Duplexkontrolle)

Erstautor (Jahr)	Technik	n	NU Jahre	iNR/NA-Rate
Glass (1998) X	Cribriform Fasz.	122	4,9	3%
	Mersilene-Patch	268	5,2	1%
Earnshaw (1998)	PTFE-Patch	51	1	14%
Frings (2000)	Endothelnaht	54	3/4	6%
De Maeseneer (2002)	Silicon-Patch + Crib. Fasz.	210	1	5%
Frings (2003)	Langer Stumpf	65	3/4	5%

lassen beim manuellen Kompressionstest. Von einem inguinalen Reflux wurde nur gesprochen, wenn die entsprechenden Venenäste eindeutig ihren Ursprung in der V. femoralis communis hatten.

Ergebnisse

Bei der Duplexkontrolle nach neun Monaten fanden sich drei inguinale Refluxe (5% von 65 Krossen) mit einem Durchmesser von 1,0, 2,4 und 2,6 mm. Ein Vergleich dieser Quote mit Daten aus der Literatur ergibt, dass unser Ergebnis den Resultaten anderer Studien entspricht (Tab. 1). Die beiden Äste 2,6 und 1,0 mm wurden als Ursache für eine geringe Astvarizenbildung am Unterschenkel bzw. am medialen/ventralen Oberschenkel angesehen. Beim dritten Patienten fand sich keine Verbindung des refluxiven Krossenastes zu einer retikulären Varikosis. Alle drei Patienten waren jedoch beschwerdefrei mit normalen Funktionstests (LRR und VVP). Bei allen wurden Sklerosierungen vorgenommen mit zusätzlicher peripherer Phlebektomie bei dem Patienten mit dem 2,4-mm-Ast.

Diskussion

Das pathophysiologische Prinzip fast aller veröffentlichten Studien zum Schutz gegen die Entwicklung einer Neoangiogenese besteht darin, dass die gesamte Krossenregion als Ursache für die NA-Entstehung angesehen wird. Die therapeutischen Ansätze richteten sich demzufolge auf die Ummantelung der Krossenregion. Hierzu

wurde entweder körpereigenes Material genommen mit Naht der Fascia cribriformis oder Fascia pectinea (13, 15) oder es wurden Kunststoffe verwendet (Mersilene-, PTFE- oder Silicon-Patch) mit Reduktion der iNR-/NA-Rate auf 1-14% (2, 4, 6, 15, 24).

Eine eigene frühere Studie (11) stützte sich auf ein anderes pathophysiologisches Prinzip. Hier wurde das Krossenendothel als pathogenetische Ursache angesehen und mit einer fortlaufenden Naht verschlossen mit einer NA-Rate von 6% (Tab. 1).

Das Besondere unserer hier präsentierten Studie liegt darin, dass keinerlei aktive Therapie angewandt worden ist. Insbesondere wurde kein Fremdmaterial implantiert. Es wurde lediglich der Krossenstumpf nach Ligatur bewusst lang gelassen mit der Vorstellung, dass die jetzt reduzierte Menge an freiem Endothel spontan verkleben sollte. Die so erzielte Rate an iNR/NA bewegt sich im Niveau der genannten Studien zur NA-Protektion (Tab. 1).

Schlussfolgerung

Unsere aktuelle Studie unterstützt einmal mehr die Vermutung, dass dem Krossenendothel eine bedeutsame Rolle bei der NA-Entstehung nach Magna-Krossektomie zukommt. Unsere Ergebnisse können zudem die Skepsis mancher Chirurgen erklären, die an die Existenz der Neoangiogenese nicht glauben können. Wenn diese Operateure den Krossenstumpf stets etwas länger ließen, so erzielten sie (unbewusst) eine NA-Protektion.

Über das weitere Schicksal der aufgedeckten drei refluxiven Venenäste kann noch keine endgültige Aussage getroffen werden. Ob sich hieraus ein echtes Krossenrezidiv entwickeln wird oder ob sie klinisch relativ bedeutungslos bleiben, werden weitere Nachuntersuchungen klären. Unsere Studie bedarf der weiteren wissenschaftlichen Absicherung durch mehr Patienten.

Literatur

1. Betz E. Leistungen der Endothelzellen am Beispiel der Atherogenese. *Phlebol Proktol* 1990; 19: 153-8.
2. Bhatti TS, Whitmann B, Harradine K et al. Causes of re-recurrence after polytetrafluoroethylene patch saphenoplasty for recurrent varicose veins. *Br J Surg* 2000; 87: 1356-60.
3. Bradbury AW, Stonebridge PA, Callam MJ et al. Recurrent varicose veins: assessment of the saphenofemoral junction. *Br J Surg* 1994; 81: 373-5.
4. Creton D. Surgery for Recurrent saphenofemoral incompetence using expanded polytetrafluoroethylene patch interposition in front of the femoral vein: Long-term outcome in 119 extremities. *Phlebology* 2002; 16: 137-41.
5. Darke SG. The morphology of recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Surg* 1992; 5: 512-7.
6. Earnshaw JJ, Heather BP. Neovascularisation as a cause of recurrent varicose veins. *Scope Phlebol Lymphol* 1999; 2: 20-3.
7. Fischer R, Linde N, Duff C et al. Late recurrent saphenofemoral junction reflux after ligation and stripping of the greater saphenous vein. *J Vasc Surg* 2001; 34: 236-40.
8. Fischer R, Chandler JG, De Maeseneer M et al. The unresolved problem of recurrent saphenofemoral reflux. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 80-94.
9. Fischer R, Kluess HG, Frings N et al. Der aktuelle Stand der Magnakrossen-rezidiv-Forschung. *Phlebologie* 2003; 32: 54-9
10. Frings N, Tran VTP, Nelle A et al. Krossenrezidiv der V. saphena magna trotz korrekter Krossektomie: Neoangiogenese. *Phlebologie* 1999; 28: 144-8.
11. Frings N, Glowacki P, Nelle A et al. Prospektive Studie zur Verhinderung der Neoangiogenese nach Magna-Krossektomie. Erste Ergebnisse. *Zentralbl Chir* 2000; 126: 528-30.
12. Frings N, Nelle A, Tran VTP et al. Unvermeidbares Rezidiv und Neoreflux nach korrekter Vena-saphena-magna-Krossektomie: Neovascularisation. *Phlebologie* 2003; 32: 96-100.
13. Gibbs PJ, Foy DMA, Darke SG. Reoperation for recurrent saphenofemoral incompetence: a prospective randomised trial using a reflected flap of pectineus fascia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 494-8.
14. Glass GM. Neovascularization in recurrence of varices of the great saphenous vein in the groin. *Phlebography. Angiology* 1988; 39: 577-82.

15. Glass GM. Prevention of sapheno-femoral and sapheno-popliteal recurrence of varicose veins bei forming a partition to contain neovascularisation. *Phlebology* 1998; 13: 3-9.
16. Gorny PH, Reinhartz D, Hutinel B et al. Chirurgie post-stripping en ambulatoire: Une étude sur 124 interventions et discussion sur la néogenèse. *Phlébologie* 1994; 47: 265-72.
17. Hach W, Hach-Wunderle V. Das theoretische Verständnis der »Rezidivvarikose nach Operation«. *Gefäßchirurgie* 1998; 3: 42-6.
18. Jones L, Braithwaite BD, Selwyn D et al. Neovascularisation is the principal cause of varicose vein recurrence: results of a randomised trial of stripping the long saphenous vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 442-5.
19. Kluess HG, Mulkens P, Gallenkämper G et al. Die Rezidivvarikose-Einteilung nach Ursachen unter therapeutischen und prophylaktischen Gesichtspunkten. *Phlebologie* 1995; 24: 73.
20. Kluess HG, Gallenkämper G, Mulkens PJM et al. Die modifizierte Krossektomie der V. saphena magna – farbduplexsonographische Kontrolle nach zweieinhalb Jahren. *Vasomed* 1997; 4 (Suppl): 5.
21. Lefèbvre-Vilardebo M. Le carrefour saphéno-fémoral: Étude anatomique et concepts de prévention des récides variqueuses. *J Mal Vasc* 1991; 16: 355-8.
22. Lefèbvre-Vilardebo M, Lemasle P. Post-surgical varicose veins recurrences: Neovascularisation or growth of preexisting lympho-nodal venous network? *Int Angiol* 2001; 20 (Suppl I): 299.
23. De Maeseneer MG, Ongena KP, Van den Brande F et al. Duplex ultrasound assessment of neovascularization after sapheno-femoral or sapheno-popliteal junction ligation. *Phlebology* 1997; 12: 64-8.
24. De Maeseneer MG, Giuliani DR, Van Schil PE et al. Can interposition of a silicone implant after sapheno-femoral ligation prevent recurrent varicose veins? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 445-9.
25. Mumme A, Olbrich S, Babera L et al. Sapheno-femorales Leistenrezidiv nach Stripping der Vena saphena magna: technischer Fehler oder Neovaskularisation *Phlebologie* 2002; 31: 38-41.
26. Netzer CO, Schropp W. Varizenrezidiv nach korrekter operativer Behandlung. In: Netzer CO, Kleine MW (Hrsg). *Phlebologische Therapie – Möglichkeiten und Grenzen unter Berücksichtigung kostendämpfender Maßnahmen*. Stuttgart: Schattauer 1988: 12-23.
27. Nyamekye I, Shephard NA, Davies B et al. Clinicopathological evidence that neovascularisation is a cause of recurrent varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 412-5.
28. Perrin MR, Guex JJ, Ruckley CV et al. Recurrent varices after surgery (REVAS), a consensus document. *Cardiovasc Surg* 2000; 8: 233-45.
29. Starnes HF, Vallance R, Hamilton DN. Recurrent varicose veins: a radiological approach to investigation. *Clin Radiol* 1984; 35: 95-9.
30. Tong Y, Royle J. Recurrent varicose veins following high ligation of long saphenous vein: a duplex ultrasound study. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 485-7.
31. Turton EP, Scott DJ, Richards SP et al. Duplex-derived evidence of reflux after varicose vein surgery: neoreflux or neovascularisation? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 17: 230-3.
32. Viani MP, Poggi RV, Pinto A et al. Re-exploration of the saphenofemoral junction in the treatment of recurrent varicose veins. *Int Surg* 1996; 81: 382-4.
33. Witzembichler B, Asahara T, Murohara T et al. Vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C/VEGF-2) promotes angiogenesis in the setting of tissue ischemia. *Am J Pathol* 1998; 153: 381-94.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Norbert Frings
 Mosel-Eifel-Klinik
 Kurfürstenstr. 40
 56864 Bad Bertrich
 Tel. 0 26 74/94 01-27, Fax -13
 E-Mail: m-e-k@online.de