

Aus der Gemeinschaftspraxis
Prof. Dr. med. habil. Markward Marshall,
Dr. med. Franz-Xaver Breu
Tegernseer Straße 101
83700 Rottach-Egern (Weissach)

**Die Bedeutung einer Dilatation der Vena
femoralis communis für die Pathophysiologie
der chronischen Veneninsuffizienz
und
der Stellenwert einer Diameterbestimmung
der Vena femoralis communis als diagnostisches und
prognostisches Kriterium der CVI im Rahmen der
degenerativen Venenerkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Tomasz Julian Dyszyński
aus
Warschau

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. habil. Markward Marshall

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. habil. U. Hoffmann
Prof. Dr. med. habil. B. Steckmeier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 29-JAN-2004

Inhaltsverzeichnis:

1.	EINLEITUNG	5
2.	LITERATURÜBERSICHT	8
2.1	LITERATURQUELLEN.....	8
2.2	VENENLEIDEN – EIN PROBLEM DER INDUSTRIEGESELLSCHAFTEN	8
2.3	METHODOLOGISCHE SCHWIERIGKEITEN IN DER PHLEBOLOGISCHEN FORSCHUNG.....	8
2.4	PATHOGENESE DER CVI	9
2.4.1	<i>Frühzeichen der Venenleiden</i>	10
2.4.2	<i>Degenerative Venenveränderungen als Auslöser einer Beinvenenthrombose</i>	11
2.4.3	<i>Risikofaktoren der CVI und Varikose</i>	11
2.4.4	<i>Störungen der Hämodynamik bei einer CVI und Möglichkeiten ihrer Erkennung</i>	14
2.5	ANSATZPUNKTE ZUR PROPHYLAXE DER VENENERKRANKUNGEN.....	18
3.	HYPOTHESE UND FRAGESTELLUNGEN	20
4.	STUDIENAUFBAU, PATIENTENGUT, METHODIK	21
4.1	STUDIENAUFBAU	21
4.2	PATIENTENGUT	21
4.2.1	<i>Ein- und Ausschlusskriterien</i>	21
4.2.2	<i>Untersuchte Personen</i>	22
4.2.3	<i>Untersuchte Extremitäten</i>	23
4.3	ETHISCHER ASPEKT	25
4.4	METHODIK.....	25
4.4.1	<i>Befunderhebung</i>	25
4.4.2	<i>Anamnese</i>	25
4.4.3	<i>Körperliche Untersuchung</i>	26
4.4.4	<i>Apparative Diagnostik</i>	27
4.4.4.1	Direktionale Ultraschall-Doppler-Untersuchung.....	27
4.4.4.2	Duplex-Sonographie.....	28
4.4.4.3	Lichtreflexionsrheographie (LRR).....	28
4.4.5	<i>Statistische Datenanalyse</i>	29
4.4.5.1	Die Zielvariable – CVI.....	29
4.4.5.2	Die Einflussvariablen	29
4.4.5.3	Fehlende Angaben	30
4.4.5.4	Methoden beschreibender und schliessender Statistik.....	30
5.	ERGEBNISSE	35
5.1	ZIELVARIABLE - CHRONISCHE VENENINSUFFIZIENZ (CVI).....	35
5.2	ERKLÄRENDE VARIABLEN	36
5.2.1	<i>Alter</i>	36
5.2.2	<i>Stamm-Astvarikose</i>	36
5.2.3	<i>Retikuläre und Besenreiservarikose</i>	39
5.2.4	<i>Diameter der Vena femoralis communis (VFC-Diameter)</i>	40
5.2.5	<i>Diameter der Krosse der Vena saphena magna (KROSSENDIAMETER)</i>	48
5.2.6	<i>Venöse Refluxes und Wiederauffüllzeit</i>	49
5.2.7	<i>Merkmale der Körperkonstitution</i>	53
5.3	MULTIPLE REGRESSIONSANALYSE.....	58
5.3.1	<i>Datenmaterial der Frauen</i>	60
5.3.2	<i>Datenmaterial der Männer</i>	61
5.4	MULTIVARIABLE MODELLIERUNG (ENDGÜLTIGES MODELL).....	61
5.4.1	<i>Auswahl des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES</i>	62
5.4.2	<i>Diskriminierung der CVI</i>	65

5.4.3	Schätzung der CVI-Wahrscheinlichkeit.....	65
5.4.4	Übertragung des ENDGÜLTIGEN MODELLS auf Männer und seine Validierung	66
5.4.5	Prognostischer Stellenwert des ENDGÜLTIGEN MODELLS.....	67
6.	DISKUSSION.....	69
6.1	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM DIAMETER DER VFC UND DEM VORHANDENSEIN EINER CVI	69
6.2	ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM DIAMETER DER VFC UND DEM SCHWEREGRAD EINER CVI	70
6.3	BEEINFLUSSUNG DER BEZIEHUNG ZWISCHEN DEM VFC-DIAMETER UND DEM CVI-RISIKO DURCH ANDERE FAKTOREN	72
6.4	FESTLEGUNG DER REFERENZBEREICHE DES VFC-DIAMETERS	75
6.5	WECHSELWIRKUNG ZWISCHEN DEM VFC-DIAMETER UND DEN VENÖSEN REFLUXEN	77
6.6	BESTIMMUNG DES CVI-RISIKOS DURCH MEHRERE MERKMALE (AUSWAHL DES ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES).....	82
	<i>Was bedeuten diese Ergebnisse?.....</i>	<i>85</i>
6.7	BEDEUTUNG DER KÖRPERKONSTITUTION FÜR DAS CVI-RISIKO	88
6.8	DISKUSSION DER METHODIK.....	91
	<i>Bewertung der Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf die Grundgesamtheit.....</i>	<i>98</i>
7.	ZUSAMMENFASSUNG	102
7.1	HINTERGRUND.....	102
7.2	ZIELSETZUNG.....	102
7.3	METHODIK.....	103
7.4	SCHLUSSFOLGERUNGEN.....	104
7.5	BEMERKUNGEN FÜR DIE PRAXIS	105
7.6	HINWEISE FÜR KÜNFTIGE WISSENSCHAFTLICHE UNTERSUCHUNGEN	106
8.	LITERATURVERZEICHNIS	107
	DANKSAGUNG.....	116
	LEBENS LAUF	117
	ANHANG.....	118
	<i>A) Abkürzungen.....</i>	<i>118</i>
	<i>B) Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen.....</i>	<i>119</i>
	<i>C) Tabellen.....</i>	<i>121</i>
	<i>D) Abbildungen.....</i>	<i>130</i>
	<i>E) Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge.....</i>	<i>136</i>

1. Einleitung

Gemäß Statistiken der Weltgesundheitsorganisation gehören Venenleiden zu den häufigsten Erkrankungen in den hochentwickelten Ländern [1]. Die Prävalenz der Varikose in der Allgemeinbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland und der Schweiz liegt je nach Autor zwischen 14 und 56% bei Männern und zwischen 29 und 68% bei Frauen [2,3,4]. Die Prävalenz der peripheren Beinvenenveränderungen betrug nach Zusammenstellungen der eigenen Arbeitsgruppe in Deutschland 63% und 75% [5], für Polen betragen die Werte 38% und 47% [6] und z. B. für Finnland 18% und 32% [7], jeweils für Männer und Frauen. In der Basler Studie wurde bei berufstätigen Personen eine 12%ige Prävalenz einer medizinisch bedeutsamen Varikose beobachtet, wobei 3% des untersuchten Kollektivs eine ausgeprägte chronische Veneninsuffizienz (CVI) hatten [3]. In der Tübinger Studie hatte sogar jeder 8. Erwachsene eine fortgeschrittene CVI [8]. Derzeit läuft eine neue epidemiologische Studie zur Bedeutung der Venenerkrankungen in Deutschland („Bonner Venenstudie“), deren erste Ergebnisse auf einen Rückgang der Prävalenz der ausgeprägten Formen der CVI hinweisen [9].

Nach den Angaben aus Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Belgien sind Venenerkrankungen für 1,5 bis 2,5% der Gesamtausgaben im Bereich des Gesundheitswesens verantwortlich [10,11]. In den letzten Jahrzehnten stiegen die Therapiekosten des Ulcus cruris in der Bundesrepublik Deutschland kontinuierlich an und erreichten im Jahre 1994 das Niveau von 2,5 Milliarden DM (ca. 1,3 Milliarden €) [12,13]. In den USA können sich die Gesamtbehandlungskosten eines Patienten mit einer chronischen Veneninsuffizienz während seines Lebens auf über 40 000 USD belaufen [14].

Sowohl die Varikose als auch eine CVI beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und deren Angehörigen. Folgende Symptome gehen mit einem Ulcus cruris (CVI Stadium III a) einher: Schmerz (bei 78% der Patienten), Angst, Depression, Feindseligkeit und Einschränkung der kognitiven Funktion; diese Symptome verbessern sich nach einer erfolgreichen Therapie des Ulcus [10]. Die Lebensqualität einer venenkranken Person ist, laut Fischer, eingeschränkt bereits bevor ein Ulcus cruris entsteht und rund 5% der Befragten mit Venenleiden fühlen sich durch die Erkrankung stark im Beruf beeinträchtigt und noch mehr in ihrer Freizeitgestaltung [4]. Obwohl sich bei den Patienten mit einem Ulcus oft Zeichen einer stattgehabten tiefen Beinvenenthrombose (TVT) finden [15], resultiert die Mehrzahl der CVI-Fälle aus einer primären degenerativen Venenerkrankung, wozu u.a. die primäre Varikose gehört [16].

Die Tatsache, dass unsere Präventivmaßnahmen bei den chronischen Venenleiden wenig effektiv sind, erklärt sich dadurch, dass die Ätiologie der CVI unbekannt ist [2] und keine der Evaluationsstandards eine breite Akzeptanz gefunden haben [17]. Deshalb wird auch angezweifelt, ob eine erfolgsversprechende Prävention überhaupt in Frage kommt: „*Since little knowledge exists concerning the pathophysiology of venodilation and many of the venous symptoms, one cannot predict whether prevention is just a futuristic hope or could be an attainable reality*“ [18]. Es bleibt dahingestellt, ob die Venendilatation unter den phlebologischen Symptomen tatsächlich eine besondere Rolle spielt.

Bislang wurden nur einzelne Studien der Pathogenese der degenerativen Venenerkrankungen gewidmet und die Venendilatation stand in kaum einem Forschungsvorhaben im Vordergrund. Deshalb fällt bei kritischer Betrachtung des einschlägigen Schrifttums ein gewisser Widerspruch auf: Einerseits wird die Venendilatation als Vorstufe der venösen Klappeninsuffizienz von vielen Autoren erwähnt [17,19,20,21], andererseits wird ihr (z.T. auch von den selben Experten) keine wesentliche pathophysiologische Bedeutung zugesprochen und die internationalen Expertengremien erkennen sie als pathophysiologisches Substrat der CVI nicht an. Solche Rolle wird lediglich der venösen Obstruktion und der Klappeninsuffizienz vorbehalten [22,23,24]. Andererseits sind CVI-Fälle bekannt, die sich weder durch Obstruktion oder durch Reflux oder durch Dysfunktion der Muskelvenenpumpen, also durch Zustände, die zu einer ambulatorischen venösen Hypertonie führen können, erklären lassen [25,26,27].

Es gibt Hinweise darauf, dass eine Erweiterung der Venen einen wichtigen Einfluss auf die venöse Rheologie und Phlebodynamik nehmen [28,29] und selbst zur Thromboseentwicklung führen kann [30,31]. Daher erscheint es wichtig, die Venendilatation (ersatzweise kommen auch Störungen der elastischen Eigenschaften der Venenwand in Betracht) als potenziellen Risikofaktor für eine CVI und die TVT zu untersuchen. Darüber hinaus könnte ein direkter Vergleich der Venendilatation mit venösen Refluxen, in bezug auf ihre Fähigkeit, über die CVI auszusagen, wichtige Daten zur Pathogenese der degenerativen Venenerkrankungen und der TVT liefern.

Mehrere Fragestellungen fanden bis heute keine zufriedenstellende Beantwortung. Der Wirkungsmechanismus, nach dem die Körperkonstitution (Übergewicht?) zu Venenleiden führen soll, konnte bisher nicht ausreichend erklärt werden. Es gibt ebenfalls keine befriedigende Begründung der deutlich größeren Prävalenz von Venenleiden in den westlichen Industrieländern als in der dritten Welt. Das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose ist bei Patienten mit einer Varikose 2- bis 4fach erhöht [32,33], doch wurde bislang nicht beschrieben, wie sich diese Pathologie der epifaszialen Venen auf die tiefen Venen übertragen soll. Steckt möglicherweise eine Dilatation der tiefen Venen dahinter? Solche offenen Fragen bestärken die Meinung, dass die bekannten epidemiologischen Daten für eine Erklärung der Pathogenese verschiedener Venenleiden (*subsets of CVI*) unzureichend sind [34].

Die vorliegende Abhandlung beinhaltet Ergebnisse einer Querschnittsstudie, die zweierlei Grundziele verfolgte. Zum einen sollte die Bedeutung einer Dilatation der Vena femoralis communis (VFC) für die Pathogenese der CVI untersucht werden. Zum anderen galt es zu überprüfen, welchen diagnostischen Stellenwert die duplex-sonographische Diametermessung der VFC als Parameter des Venenstatus einnimmt. Dabei war das wichtigste wissenschaftliche Ziel, die Bedeutung des Diameters der VFC für das CVI-Risiko unter Berücksichtigung des Einflusses anderer Risikofaktoren (insbesondere der Venenklappeninsuffizienz) zu untersuchen. In letzter Konsequenz soll die Möglichkeit geprüft werden, dass der Diameter der VFC als Prognosefaktor für die Entwicklung und ggf. Progredienz einer CVI dienen kann.

Die Arbeit beschränkt sich auf die primären degenerativen Formen von Venenerkrankungen (E_p – laut der CAEP Einstufung [16,22,23]). Deshalb wurden die sekundären (thrombotischen) und die angeborenen Phlebopathien (E_{CS} – laut der CAEP Einstufung) von der Analyse ausgeschlossen. Das Studienkollektiv bildeten Patienten und Hospitanten einer internistisch-angiologischen Facharztpraxis in Tegernsee (Oberbayern). Personen mit Anzeichen einer CVI wurden, unabhängig von ihrem Schweregrad in die Fallgruppe und die in bezug auf die untersuchte Extremität

symptomfreien Studienteilnehmer in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Um Einflüsse potenzieller Störvariablen zu kontrollieren, bediente man sich der multiplen Regressionsanalyse. Die ersten Ergebnisse dieser Studie wurden bereits publiziert [35,36]. Die vorliegende Dissertation stellt die Studienergebnisse in vollem Umfang dar, einschließlich der bislang nicht veröffentlichten eingehenden Bewertung der Venendilatation im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren der CVI.

2. Literaturübersicht

2.1 Literaturquellen

Die nachfolgende Literaturübersicht bezieht sich auf eine Auswahl von Publikationen über die Risikofaktoren und die Pathophysiologie der chronischen Veneninsuffizienz (CVI) und der Varikose, unter Berücksichtigung der Rolle von Venendilatation und Veränderungen der elastischen Eigenschaften der Venenwand. Es wurde nach Literaturangaben bei DIMDI und in den elektronischen Datenbanken PubMed, MEDLINE, EMBASE, Ovidweb, und Current Contents gesucht (zuletzt im Mai 2003) unter Verwendung der Schlüsselwörter (*chronic venous insufficiency, CVI, venous dilation, venous wall, obesity AND varicose, obes* AND varicose, weight AND varicose*). In der PubMed Datenbank benutzte man die Möglichkeit, nach zusammenhängenden Artikeln (related articles) zu suchen. Ferner benutzte man die Kongress-Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, Literaturangaben in den ausgewählten Arbeiten und nicht indizierte Publikationen der Firma Servier (Medicography, Angiology Today).

2.2 Venenleiden – ein Problem der Industriegesellschaften

Wie bereits in der Einleitung bemerkt wurde, bedeuten in den hochentwickelten Ländern sowohl die Varikose als auch eine sie begleitende CVI ein schwerwiegendes sozioökonomisches und medizinisches Problem. Es ist bis heute nicht erklärbar, welche in diesen Ländern vorkommenden Faktoren für eine dermaßen hohe Prävalenz von Venenleiden verantwortlich gemacht werden können. Die verfügbaren epidemiologischen Daten weisen auf eine vergleichsweise niedrige oder sogar sehr niedrige Prävalenz von Varikose in den Populationen von Afrika [37,38,39], Neuguinea [40], Ägypten [41] und Nordindien [42] hin. Es zeigte sich dabei, dass genetische oder rassische Faktoren keine ausschlaggebende Bedeutung für die Erkrankung haben. [41,43]: The prevalence of varicose veins in Africans is lower than in the West but similar among black and white Americans (nach Cleave TL The saccharine disease [41]). Daher weisen diese Prävalenzunterschiede auf eine Beteiligung von verhaltens- und umweltbedingten, also potenziell modifizierbaren Risikofaktoren hin [41].

2.3 Methodologische Schwierigkeiten in der phlebologischen Forschung

Die Tatsache, dass wir für diese Prävalenzunterschiede bislang keine zufriedenstellende Erklärung kennen, ist z.T. auf eine mangelhafte Methodik vieler phlebologischer Arbeiten zurückzuführen. Bis vor kurzem wurde eine vergleichende Bewertung von einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen durch das Fehlen von Standardverfahren zur Durchführung phlebologischer Studien erschwert [41,43,44]. Laut den Experten der Weltgesundheitsorganisation führe dies dazu, dass Ergebnisse von verschiedenen klinischen Untersuchungen nicht vergleichbar seien [44]. Es werden unterschiedliche Definitionen des Krampfaderleidens verwendet [41,43], die z.B. eine retikuläre und Besenreiservarikose entweder ein- oder ausschließen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die

Prävalenzdaten selbst in ähnlichen Studienkollektiven voneinander abweichen. Um diese methodischen Unzulänglichkeiten zu minimieren, wurden 1988 von einem *Ad Hoc Committee on Reporting Standards* Empfehlungen herausgegeben, u.a. zum Berichten über die Venenthrombose und die CVI [45]. Diese Empfehlungen wurden im Jahre 1995 revidiert [22], und im Jahre 1997 gab das *American Venous Forum* ein *Consensus Statement* heraus [23] über eine Klassifizierung und Einstufung der CVI (engl. *Chronic Venous Disease*), die sogenannte CEAP-Klassifikation [16].

Trotz dieser Bemühungen wird auch in den jüngeren Untersuchungen die Bedeutung einer richtigen Stichprobenauswahl sowie der Einfluss potenzieller Störvariablen oft nicht ausreichend berücksichtigt [46]. Viele Forscher lassen weiterhin wichtige Einflussgrößen (wie z.B. das Geschlecht) und selbst die Ätiologie der Krankheit (degenerativ oder postthrombotisch) außer Betracht. Beispielsweise wird die tiefe Beinvenenthrombose in einigen der phlebologischen Untersuchungen ausgeschlossen [47,48,49], während sie bei der Mehrheit der Studien einbezogen wird. Dies bedeutet, dass eine postthrombotische Genese der CVI in dem untersuchten Material einen durchaus unterschiedlichen Anteil darstellt; sie beträgt beispielsweise weniger als 6% in der Studie von Hanrahan [50], 10% in der Studie von Payne [51], 11% bei Weingarten [52], bis zu 18% in der Studie von Zukowski [53], 20% bei McEnroe und bei Rodriguez [54,55] und 32% in der Studie von Neglen [15].

Gemäß der von uns durchgeführten systematischen Übersicht von über 50 Studien (über die Störungen der venösen Hämodynamik), die in den Jahren 1982 – 2000 erschienen sind, ist festzustellen, dass das Studienkollektiv in den meisten Studien nicht ausreichend beschrieben wird. In 8 Studien wurde nicht über die Anzahl der untersuchten Patienten oder Extremitäten berichtet, in 21 Studien fanden sich keine Angaben über das Patientenalter und auch in 21 Studien wurde nicht der Anteil der Frauen und Männern angegeben. Nur in sehr wenigen Veröffentlichungen [56,57,58] wurde das Material bezüglich der Geschlechter aufgeteilt und nur in einer Arbeit [56] beschränkte es sich die Analyse auf eine (die rechte) der Extremitäten. Die Repräsentativität der Stichproben für die Grundgesamtheit wird also durch eine doppelte Gewichtung solcher Faktoren gestört, die sich symmetrisch (an beiden Beinen) auswirken (z.B. Körperkonstitution, Alter, Geschlecht) im Vergleich zu solchen, die asymmetrisch wirksam sind (z.B. TVT, Traumen).

Laut einigen Experten aus dem *American Venous Forum* [17] gleicht der gegenwärtige Wissensstand über die Venenerkrankungen in mancher Hinsicht dem über die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), wie sich dieser vor 4 Jahrzehnten darbot (*In many ways, the status of chronic venous disease is similar to that of chronic arterial disease four decades ago*). Um diese Lücke zu schließen, wird u.a. eine gründliche Erforschung der Pathophysiologie der CVI sowie Entwicklung und breite Akzeptanz von Methoden der Patientenevaluation benötigt [17]. Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, einen Beitrag sowohl zum pathophysiologischen als auch zum diagnostischen Aspekt zu leisten.

2.4 Pathogenese der CVI

Unabhängig von obigen Kritikpunkten steigt unser Wissen über die Pathophysiologie und Pathogenese der CVI kontinuierlich an. Es ist bekannt, dass das *Ulcus cruris venosum* die Folge eines langjährigen, multifaktoriellen

Krankheitsprozesses ist, der sich an wichtigen Schaltstellen im Venensystem abspielt. Seine wesentlichen Elemente sind Reflux, gestörte venöse Druckabschöpfung unter Gehbelastung („ambulatorische venöse Hypertonie“), Dysfunktion der Muskelvenenpumpen [59] und Störungen der Mikrozirkulation [19,60,61] bis zu molekularbiologischen Schäden [12]. Bei den primären degenerativen Formen der Venenerkrankungen soll die Klappenschlussunfähigkeit eine Schlüsselrolle spielen [17,62]. Es gibt auch Hinweise darauf, dass eine gestörte Druckabschöpfung unter Gehbelastung von den elastischen Eigenschaften der Venenwand bestimmt wird [63].

2.4.1 Frühzeichen der Venenleiden

Frühe degenerative Veränderungen konnten mikroskopisch in scheinbar gesunden Gefäßen beobachtet werden, sowohl in makroskopisch unauffälligen Venensegmenten bei Patienten mit Varikose [64], als auch in den für einen Koronarbypass entnommenen Venae saphenae magnaе und parvae [65]. Um die ursprünglichen Störungen im Rahmen der Krampfaderbildung festzulegen, setzte Clarke [66,67] die Dehnungs-Messstreifen-Plethysmographie (*strain-gauge*), Venendruckmessung und Duplex-Sonographie ein. Nach seinen Untersuchungen gehen Veränderungen der elastischen Eigenschaften der Venenwand der Klappeninsuffizienz sowie der Erhöhung des maximalen arteriellen Einstroms voraus. Die von Clarke beschriebenen Veränderungen der elastischen Eigenschaften der Venenwand dürften einer Venendilatation entsprechen. Dies wird durch eine frühe Manifestation der Venendilatation, für die andere Forscher plädieren [62,68], bekräftigt.

Auch im Bereich der Mikrozirkulation wurden Veränderungen beschrieben, die eine CVI I. Grades von der Venengesundheit unterscheiden lassen. In allen CVI-Stadien waren die videomikroskopisch beobachteten perikapillären Räume (Halos) und selbst die Kapillardiameter größer als bei Venengesunden [60]. In Frühstadien der CVI war auch die transkapilläre Diffusion des Fluoreszeins erhöht [69,70]. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Phänomene ist unklar und ihre Korrelation zur makrozirkulatorischen Symptome, wie Reflux, Venendilatation, oder ambulatorische venöse Hypertonie wurde bislang nicht untersucht.

Die ersten klinischen Anzeichen einer Venenerkrankung entsprechen dem sog. „prävarikösen Status“. Mit diesem Begriff bezeichnen vorzugsweise französische Forscher ein klinisches Bild, das von abendlichen Unterschenkelödemen und subjektiven Beinbeschwerden, wie Schweregefühl oder Parästhesien gekennzeichnet wird. Dabei ist lediglich eine Hyperdistensibilität der Venenwand (über 4%) und eine verlängerte Abschöpfungszeit in der Venenverschlussplethysmographie objektiv nachweisbar [71]. Störungen dieser Art wurden bei schwangeren Frauen gefunden [72], aber auch bei 15% der Zufallsstichprobe von 103 jungen Männern (Alter 21 +/- 3 Jahre), die für das Militär routinemäßig untersucht wurden [71]. (Die Prävalenz der Krampfadern lag in diesem Studienkollektiv bei 9%.) Eine venöse Hyperdistensibilität war sowohl bei Varikose als auch im prävarikösen Status erfassbar und wurde von den Autoren auf eine erhöhte sportliche Aktivität zurückgeführt. Dies stimmt mit den Daten der eigenen Arbeitsgruppe überein, die eine erhöhte Prävalenz der Venendilatation bei Personen, die Ausdauersport treiben, belegen [73,74]. Vanhoutte sieht die Ursachen der venösen Hyperdistensibilität in einer genetischen Disposition [75].

2.4.2 Degenerative Venenveränderungen als Auslöser einer Beinvenenthrombose

Eine akute tiefe Beinvenenthrombose (TVT) samt ihrer hämodynamischen Folgeschäden kann zur sprunghaften Verschlechterung des Venenbefundes führen und steigert somit das Risiko des Unterschenkelgeschwürs beträchtlich [2]. In einer Studie betrug die Rate der postthrombotischen Beinvenenveränderungen bei Patienten mit einem Ulcus cruris 84% [15]. Die Tatsache, dass die TVT extrem selten bei Kindern beobachtet wird, dagegen keine Seltenheit bei jungen Erwachsenen ist und immer häufiger nach dem 40. Lebensjahr auftritt [76,77,78], gibt Anhaltspunkte für einen Zusammenhang mit degenerativen Venenwandveränderungen. Eine Abhängigkeit des Thromboserisikos von der Varikose wurde neulich belegt und zeigte sich stärker betont in jüngeren Patienten als in älteren [32].

Wenn auch gezeigt wurde, dass das Thromboserisiko vom Distensionsgrad der Venen während einer Hüftgelenkimplantation bestimmt wird [30,31], hat man bislang nicht direkt bewiesen, ob eine degenerative Dilatation der Leitvenen ebenfalls zur Thromboseentwicklung führen kann. Sie könnte jedenfalls als Wandfaktor (abgeleitet von der klassischen Virchoffschen Trias) zu den Thromboserisikofaktoren gerechnet werden [77] weil sie eine durchaus plausible Erklärung für den Anstieg des Thromboserisikos beim Vorliegen einer Varikose bietet. Es ist allerdings unbekannt, ob die Venendilatation allein einen thrombotischen Prozess in Gang setzen kann oder ob dieser zusätzlich von einem Reflux (Strömungsfaktor) begleitet sein muss? (Eine nicht näher definierte venöse Insuffizienz wurde in der Sirius Studie [79] als Risikofaktor für TVT bezeichnet.) Um diese Fragen zu beantworten, sollte die bisher wenig erforschte [67,68,64] Wechselwirkung zwischen der Venendilatation und venösem Reflux evaluiert werden. Laut Ricotta [17], *The natural history of venous thrombosis and its sequelae have only begun to be defined.*

2.4.3 Risikofaktoren der CVI und Varikose

Die meisten der einschlägigen epidemiologischen Untersuchungen beziehen sich auf das Krankheitsbild und Risikofaktoren der Varikose bzw. der tiefen Venenthrombose. Dagegen wurde das Risikofaktoren-Konzept nicht sorgfältig und konsequent auf das Krankheitsbild „chronische Veneninsuffizienz“ (CVI, chronisch venöse Insuffizienz, chronisch venöse Stauungsinsuffizienz, chronisch venös-lymphatische Stauungsinsuffizienz) bezogen; lediglich für das Ulcus cruris venosum (CVI III. Grades) gibt es entsprechende – bislang eingeschränkt aussagekräftige – Studien.

In der Framingham-Kohorte [80] zeichneten sich Frauen mit Varikose im Vergleich zu Frauen ohne Varikose durch Übergewicht, orthostatische Belastung über mehrere Stunden am Tag, höheren systolischen Blutdruck und spätere Menopause aus. Bei Männern korrelierte die Varikose ebenfalls positiv zur orthostatischen Belastung, aber auch zum Rauchen. Bemerkenswerterweise blieb die Zwei-Jahre-Inzidenz der Varikose während der 16-jährigen Beobachtungszeit etwa gleich. Die Basler Studie [3] ergab folgende Risikofaktoren der Varikose: Alter, weibliches Geschlecht, positive Familienanamnese, Übergewicht und mehrfache Schwangerschaften. Diese Konstellation von Risikofaktoren ergibt für die Autoren wenig Hoffnung auf eine erfolgreiche primäre Prophylaxe des Krampfaderleidens.

In einer Venenstudie aus eigener Arbeitsgruppe [5] wurden folgende Risikofaktoren gefunden: Alter, genetische Disposition, Senk-Spreizfuß, bei Frauen Übergewicht und Zahl der Entbindungen; und bei Männern Hernienneigung und stehende Berufsausübung. Im Einklang damit erbrachte eine Fall-Kontrollstudie der Einwohner von West-London [81] Risikofaktoren wie orthostatische Belastung, familiäre Disposition, Anzahl der Schwangerschaften und Entbindungen, aber auch Körperlänge, Körpergewicht (doch kein Übergewicht), Neigung zur Verstopfung und Tragen von einengender Unterwäsche. In einer anderen Fall-Kontrollstudie [82] wurden folgende Risikofaktoren des *Ulcus cruris* gefunden: Übergewicht, männliches Geschlecht, anamnestisch festgestellte Beinverletzungen, Venenentzündungen oder Bein thrombosen (clot in the leg).

Bislang befassten sich nur wenige epidemiologische Studien mit der CVI. Das Augenmerk der Forscher gilt nach wie vor den Krampfadern, die „*probably the commonest disorder presenting to general surgeon*“ sind [41]. Die Varikose stellt jedoch nur eine der Venenerkrankungen dar, die zur CVI führen können, und stellt oftmals keine frühe Krankheitsmanifestation dar. Um die Pathogenese der CVI zu ergründen, sollten auch die Krankheitsformen, bei denen die Leit- und ggf. Perforansvenen befallen sind, mit bewertet werden. Eine präzise Lokalisierung der insuffizienten Venensegmente ist für den Erfolg von varizenausschaltenden Maßnahmen notwendig [83,84]. Dies muss allerdings nicht heißen, dass die Krankheit in ihrem Wesen lokal, also örtlich begrenzt ist. Es gibt u.a. biochemische Hinweise darauf, dass der Krankheitsprozess primär generalisiert ist [85] und, wenn auch mit unterschiedlicher Dynamik, doch in beiden Beinen parallel abläuft [86,87].

Das Alter ist ein gut dokumentierter Risikofaktor für die CVI und Varikose. Die Prävalenz der Venenleiden und insbesondere der Stamm-Astvarikose [5] steigt kontinuierlich mit fortschreitendem Alter an. In manchen Studien hing die Prävalenz des Krampfaderleidens nahezu linear mit dem Alter zusammen [80,81,88], was mit der konsistent gleichbleibenden Inzidenz der Varikose in der Framingham Studie gut übereinstimmt [80].

Die Rolle des Geschlechts wird von den meisten Autoren ähnlich bewertet: Frauen haben öfter Krampfadern als Männer [5,7,80,81,88,89,90], doch scheint die krankheitsfördernde Wirkung des weiblichen Geschlechts weniger bedeutsam, wenn fortgeschrittene Stadien der CVI betrachtet werden [88]. Es gibt auch wissenschaftliche Studien, die dem männlichen Geschlecht eine belastende Bedeutung zuweisen [82,91]. So wird das Krankheitsrisiko bei Frauen auch bezüglich der TVT nicht immer höher eingeschätzt [92], und in der Edinburgh Studie [91] trat eine mäßige Stamm-Astvarikose und die CVI häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Die Autoren spekulieren, dass die Abnahme von CVI-Häufigkeit bei Frauen im Vergleich zu früheren Untersuchungen durch die abnehmende Anzahl von Schwangerschaften in der städtischen Studienpopulation bedingt ist. Leider gibt es keine Daten, ob die geschlechtsbezogenen Prävalenzdifferenzen auf eine unterschiedliche Hämodynamik zurückzuführen sind, wie z.B. unterschiedliche Refluxprävalenzen bei Frauen und Männern.

Die Bedeutung der Körperkonstitution und der sie beschreibenden Parameter, wie Körpergewicht, Körperlänge, Übergewicht (Körper-Massen-Index, Abk. KMI, engl. BMI – *body mass index*) wird kontrovers beurteilt und bedarf einer Bestätigung in longitudinalen Untersuchungen [44]. Das Übergewicht wurde bereits von Nobl im Jahre 1918 als ein die Varikose begünstigende Faktor gewertet. Inzwischen wurden zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht [3,5,80,82], in denen das Übergewicht mit der Prävalenz an Varikose, trophischen Hautschäden und/oder *Ulcus*

cruris korrelierte. Manche Forscher fanden aber keinen Zusammenhang zwischen dem Übergewicht und der Häufigkeit von Venenerkrankungen [40,42,81,93].

Definiert man das Übergewicht als ein für die gegebene Körperlänge übermäßiges Gewicht (ausgedrückt meist als KMI), so müsste die Varikose, bzw. die CVI, bevorzugt bei schwergewichtigen aber kleinwüchsigen Menschen vorkommen. Dazu im Gegensatz wurden Venenleiden in einigen Studien häufiger bei größeren Menschen beobachtet [89,94,95]. Eine kritische Betrachtung der veröffentlichten Daten lässt die Vermutung zu, dass dieser Widerspruch auf methodische Unterschiede und vor allem auf den Effekt des Alters als Störvariable zurückzuführen ist. In Studien, in den das Alter nicht mitberücksichtigt wurde, korrelierte das Übergewicht, aber nicht die Körperlänge (über das Körpergewicht wurde nicht berichtet), mit der Prävalenz der Varikose [80,96]. Dagegen konnten in Studien, in den auf das Alter adjustiert wurde, etwa durch das *Matching* [94] oder durch multivariable Analyse [81,95,90], positive Beziehungen zwischen der Prävalenz der Venenleiden und dem Körpergewicht und/oder -länge beobachtet werden. In einer neulich erschienenen Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich [58] war das CVI-Risiko (alle CVI-Grade wurden zusammengefasst) über 2fach höher bei adipösen Personen ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) als bei den normalgewichtigen ($KMI \leq 24 \text{ kg/m}^2$). Dieser Zusammenhang erwies sich ohne wesentliche Bedeutung nach einer Adjustierung auf phlebologische Familienanamnese, orthostatische Belastung im Beruf, körperliche Aktivitäten, Hitzeexposition und Anzahl der gerauchten Zigaretten.

In der Population von 611 schwangeren Frauen im Alter von 15-47 Jahren, in der das Alter nach der Mantel-Haenszel-Methode berücksichtigt wurde, ergab sich keine relevante Beziehung zwischen dem KMI und den Krampfadern (entsprechende Daten zur Körperlänge oder -gewicht wurden nicht angegeben) [93]. Sisto et al. [97] sprachen dem Untergewicht (unteres Quintil des KMI) eine krankheitsschützende Bedeutung zu, und zwar altersadjustiert und bei beiden Geschlechtern. Man kann auch in der Studie von Ludbrook [96] eine potenzielle krankheitsschützende Bedeutung von niedrigem Körpergewicht bei Männern ersehen. Es erscheint wichtig, dass die pathophysiologischen Grundlagen der Beziehung zwischen dem Übergewicht und Varikose immer noch unbekannt sind [88]. Auch ist der physiologische Mechanismus, in dem sich andere Merkmale der Körperkonstitution, wie Körpergewicht oder -länge, auswirken, bislang unbekannt.

Unter den Faktoren, die die Populationen von hoch- und weniger entwickelten Ländern unterscheiden, werden anhaltendes Sitzen oder Stehen (insbesondere im Zusammenhang mit der Berufsausübung [5,58]), einengende Unterwäsche, faserarme Ernährung und Neigung zu Verstopfungen [41,43] genannt. Darüber hinaus stellte man in diesen Populationen eine unterschiedliche Exposition gegenüber anderen Risikofaktoren fest, wie späte Menopause und Hormontherapie oder die Anzahl der Schwangerschaften und Entbindungen; dabei ist letztere in den Industriegesellschaften deutlich zurückgegangen [5,41,43,88,95]. Dennoch kann keiner der obigen Risikofaktoren für einen mehr als dreifachen Risikoanstieg verantwortlich gemacht werden, was noch zu wenig erschien, um die z.T. über zehnfachen Prävalenzdifferenzen der Varikose zwischen den Industrieländern und der Dritten Welt erklären zu können. Daher bedarf dieses Problem weiterhin einer wissenschaftlicher Abklärung.

2.4.4 Störungen der Hämodynamik bei einer CVI und Möglichkeiten ihrer Erkennung

Parallel zu den Risikofaktoren der Venenleiden werden die Störungen der venösen Hämodynamik und ihre Korrelation zu den CVI-Graden untersucht. Die meisten Forscher beschäftigen sich mit der Rolle der venösen Refluxes. Doch ist das Krankheitsbild der CVI aufgrund der „äußerst komplizierten phlebodynamischen Verhältnisse in abhängigen Partien der menschlichen Extremitäten“ besonders schwierig zu erfassen [28]. Die diagnostische Unsicherheit soll sich aus der „heterogenen Natur“ der Refluxes begründen, für die manche Wissenschaftler plädieren [15,25,50]. Diese Aussage ist eine Art Bekenntnis, dass es außer den Refluxen weitere Einflussfaktoren geben muss, die für die Entwicklung einer CVI mit verantwortlich sind.

Im folgenden werden ausgewählte phlebologische Symptome und Methoden ihrer Erkennung besprochen. Eine sorgfältig durchgeführte Anamnese und körperliche Untersuchung erlauben, eine CVI I. Grades zuweilen noch vor dem Eintreten der Varikose zu erkennen [34]. Die volumetrischen und plethysmographischen Untersuchungen, wenn auch nützlich zur Diagnosefindung, erlauben keine treffsichere Unterscheidung zwischen Obstruktion und Reflux oder zwischen einer oberflächlichen und tiefen Phlebopathie [98]. Durch eine Messung des venösen Elastizitätsmoduls bietet die Dehnungs-Messstreifen-Plethysmographie (*strain-gauge*) eine Methode der Früherkennung einer Venenwanddysfunktion [67], womit sie den „prävarikösen Zustand“ erkennen lässt [71]. Evans glaubt die Ätiologie und Pathogenese der Venenleiden mittels der Duplex-Sonographie erforschen zu können; sie soll als diagnostisches Werkzeug für die epidemiologischen Studien gut geeignet sein [99].

Eine quantitative Analyse ergab, dass, ungeachtet ihrer Topographie, Refluxes, deren Volumen in der Luftplethysmographie über 10 ml/s beträgt, auf ein hohes Risiko für ein Ulcus cruris hinweisen [100,101]. Andererseits wird der Stellenwert der Luftplethysmographie von Criado bezweifelt und zwar in bezug auf die Spätstadien einer Venenerkrankung [102]. Der ambulatorische Bluthochdruck in der Fußrückenevene korreliert mit den trophischen Hautschäden und bessert sich nach einer erfolgreichen chirurgischen Varizenausschaltung [49]. Die Messung des ambulatorischen Venendruckes (Phlebodynamometrie) wurde auch von manchen Forschern als Goldstandard angesehen [63]. Da diese Methode durch andere nicht-invasive Verfahren ersetzt werden kann [100,101], wird sie heutzutage kaum noch verwendet.

Eine einfache Methode der Refluxquantifizierung bietet eine ultrasonographische Messung der Refluxdauer. Eine Zeitdauer von 0,5 s und darüber (das Gefäß wurde nicht eindeutig definiert) korreliert mit dem phlebographisch festgestellten Reflux mit einer Sensitivität von 90% und Spezifität von 84% (Treffsicherheit 88%) [103] und wird von manchen Forschern als klinisch relevant bewertet [103,104,105]. Eine so definierte Spezifität kann sogar bis auf 100% erhöht werden, wenn wir eine Refluxdauer von 2,0 s als Grenzwert (*cut-off*) ansetzen; dies geschieht auf Kosten der Sensitivität der Methode, die dann auf 71% absinkt [103]. Leider wurde in der zitierten Arbeit (und auch kaum einer anderen) die klinische Relevanz der Refluxdauer (etwa durch Korrelation zum Risiko der trophischen Hautveränderungen) nicht angesprochen. In einer weiteren Studie [106] bewertet derselbe Autor einen Reflux in der Vena femoralis communis von unter 1,5 s als noch normal. Methodische Schwachpunkte dieser Studie beruhen auf niedriger Genauigkeit der Messmethode mit einem Messfehler von 0,5 s, einer Außerachtlassung des Geschlechts und kleiner Stichprobe von lediglich 19 Patienten. Daher bedarf die Refluxquantifizierung einer weiteren Evaluation.

Einen direkten Vergleich und somit eine Gewichtung topographisch verschiedener Refluxes führte Payne durch [51]. Den Ergebnissen seiner Studie zufolge, hängt das CVI-Risiko am ehesten von der Insuffizienz dreier Venen ab: der V. femoralis communis, V. poplitea und V. saphena magna. Der Autor schließt daraus, dass die Beschallung anderer Venen keine zusätzliche Aussage über das CVI-Risiko liefern wird und dass eine signifikante Verbesserung der Hämodynamik nur durch therapeutische Eingriffe im Bereich dieser drei Gefäße zu erzielen ist.

Eine Reihe von Untersuchungen beschäftigt sich mit der Frage, welches Venensystem, das oberflächliche (epifasziale) oder das tiefe (subfasziale), wichtiger für die Entstehung der trophischen Hautschäden der CVI ist. Diese Fragestellung ist für das therapeutische Vorgehen entscheidend, weil sich nur oberflächliche Krampfader varizenausschaltenden Maßnahmen zuführen lassen. Mit fortgeschrittenen Stadien der CVI (Lipodermatosclerosis, Ulcus cruris) gehen gehäuft Refluxes in den tiefen Venen [15,105,107,108,109] und in distalen Venensegmenten einher [15,109,110,111]. Viele Autoren [112,113,114,115,116,117] messen jedoch der Insuffizienz oberflächlicher Venen eine größere Bedeutung bei für die Entstehung des Ulcus cruris: Bis etwa 50 % der Patienten mit einem Ulcus cruris sollen eine isolierte Klappeninsuffizienz im oberflächlichen Venensystem haben [112]. Da es keine longitudinalen Verlaufsbeobachtungen zur CVI-Entwicklung gibt, lässt sich die Bedeutung einzelner Venensegmente nicht genau abschätzen, zumal schlossen die bisherigen Studien unterschiedliche (thrombotische und degenerative) Ätiologien der CVI mit ein.

Die Tatsache, dass sich das CVI-Risiko nicht eindeutig durch eine Venenklappeninsuffizienz beschreiben lässt [25,26,87], könnte sich durch eine Beteiligung anderer, ggf. latenter Risikofaktoren und/oder -modifikatoren erklären. Einerseits kann eine verminderte Transportkapazität des lymphatischen Systems zu einer gemessen an dem Venenbefund vorzeitigen klinischen Manifestation führen (deswegen wird auch die *chronische Veneninsuffizienz* synonym als *chronische venolymphatische Insuffizienz* bezeichnet [12]). Zum anderen könnten Auswirkungen der phlebodynamischen Störungen, z.T. auch in der Kapillarebene, wo sich komplexe Wechselwirkungen zwischen den neutrophilen Granulozyten und dem Endothel abspielen, modifiziert werden. Das Ausmaß der Leukozyten Aktivität soll mit der Schwere der Venenerkrankung korrelieren [21].

Ein Zusammenhang zwischen der Hämodynamik der Makro- und Mikrozirkulation wurde bisher nicht zufriedenstellend dargelegt. Immer wieder wird die ambulatoische venöse Hypertonie als der eigentliche Auslöser der Kapillardilatation erwähnt, aber eine zeitliche Zuordnung der Prozesse in den großen Venen und den Kapillargefäßen ist anhand der verfügbaren Daten nicht möglich. Zwar ist eine ambulatoische venöse Hypertonie (gestörte Druckabschöpfung unter Gehbelastung) sehr häufig bei schweren CVI-Fällen anzutreffen, doch ist ihre auslösende Rolle für eine CVI nicht belegt worden. Ein deutlich erhöhter transmuraler Druck (Terminologie nach Burton [118]) herrscht ja in der Knöchelgegend auch unter orthostatischer Belastung [19,33], also unabhängig davon, ob eine ambulatoische Hypertonie besteht.

Eine duplex-sonographische Diametervermessung vor allem der VFC und der Magna-Krosse als Parameter des Beinvenenstatus wurde hauptsächlich von der eigenen Arbeitsgruppe mehrfach vorgeschlagen [119,120,121,122]. Sie hat sich zur Abschätzung der Leitvenenmorphologie als Ergänzung einer phlebologischen Funktionsdiagnostik bewährt.

In der Literatur finden sich Angaben zu Diametervermessungen unterschiedlicher Venen bei Menschen im Zusammenhang mit: Erkennung einer akuten Beinvenenthrombose [123,124], u.a. in der Schwangerschaft [124,125], Verlaufsbeobachtungen eines thrombosierten Gefäßes [126], Untersuchungen venöser Hämodynamik in Ruhebedingungen [29] und nach Verwendung von Kompressionsstrümpfen [127], Prüfung der Wirksamkeit von phlebotropen Medikamenten [128] und chirurgischen Eingriffen (Einfluss einer OP auf venöse Hämodynamik) [129], Korrelation venöser Diameter zu luftplethysmographischen Befunden [130] oder zur Besenreiservarikose [131] und Stellenwert einer intraoperativen Venenerweiterung als Risikofaktor einer TVT nach orthopädischen Eingriffen [30,31,132]. Auch konnte eine Differenzierung zwischen Extremitäten mit und ohne Lipodermatosklerose oder Ulcus cruris anhand des Diameter der V. saphena magna erfolgen ($p < 0,05$); doch maßen die Autoren dieser Beobachtung keine wesentliche Bedeutung bei [101]. In einer neulich erschienen Arbeit wurde gezeigt, dass der Diameter der V. saphena magna ein recht guter Parameter zur Abschätzung phlebodynamischer Störungen ist und korreliert mit der CAEP-Klassifizierung [122].

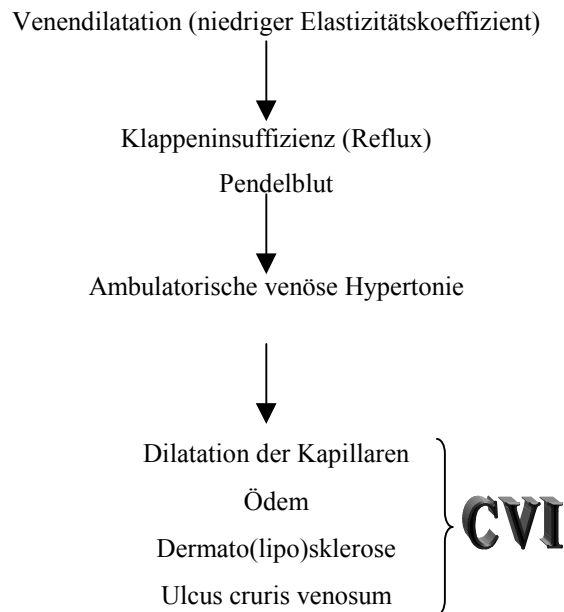
Dem Dissertationsautor ist es nicht gelungen, Studien außerhalb der eigenen Arbeitsgruppe anzutreffen [35,36], die sich auf die Diagnostik der primären, degenerativen Venenerkrankungen oder Bewertung des CVI-Risikos anhand der Diameterbestimmung beziehen. Die Venendiameter unterscheiden sich wesentlich je nach Geschlecht (sie sind um 14% größer bei Männern als bei Frauen) und Untersuchungsmethodik (sie sind deutlich größer bei der Duplex-Sonographie unter Einsatz des Valsalva-Pressversuchs (VPV) als bei der Phlebographie) [121,133]. Die beobachtete Abhängigkeit der Ergebnisse von der Untersuchungsmethodik kann sich hauptsächlich durch den Einfluss des handgesteuerten VPV auf den intravasalen Druck in den proximalen Beinvenen erklären. Dabei wiesen zirkuläre Venensegmente im Tierversuch viskoelastische Eigenschaften auf, weshalb ein druckausgedehntes Gefäß erst nach einer gewissen Zeit auf seinen ursprünglichen Diameter zurückschrumpft (Hystersecharakteristik). Diese Eigenschaften der Venenwand lassen sich durch das Verhalten des Tonus der glatten Gefäßwandmuskulatur (*circumferential characteristics of venous wall*) erklären. Die elastischen Eigenschaften von Venenlängsschnitten scheinen im Vergleich zu zirkulären Venenquerschnitten von den Kollagenfasern bestimmt zu werden (keine ausgeprägte Hystersecharakteristik) [134].

Nach Thulesius [68] kann eine Dysfunktion der Gefäßwandmyozyten im Frühstadium der venösen Krankheitsentwicklung festgestellt werden, z.B. als gestörte Reaktion auf Noradrenalin oder auf thermische Stimuli (Kühlung). Die primäre Störung wird allerdings eher einer Endothelschädigung zugeschrieben, die der Dysfunktion der glatten Muskelzellen vorausgehen soll [68,136]. Diese Beobachtungen ergaben Anhaltspunkte für einen pharmakologischen Ansatz an dem Endothel, der Media und den Kapillargefäßen [136,137].

In der pathogenetischen Kette, die in Abb. 1 dargestellt wurde, ist die Venendilatation der erste makroskopisch erkennbare morphologische Befund einer Venendysfunktion [19,62,68]. Ihre Rolle als Auslöser der Klappeninsuffizienz wird immer breiter anerkannt [17,19,62,64,67], zumindest als eine der Alternativen [41]. Sobald die Dilatation den Venenklappenring einbezieht, können die Klappensegel nicht mehr dicht schließen, das Blut fließt durch die Venenklappe zurück und es kommt zu einer venösen Stauung [21,62]. Dies verschlechtert die Druckabschöpfung unter Gehbelastung (ambulatorische venöse Hypertonie) und die sich peripherwärts

fortpflanzenden Druckwellen sollen zur Dilatation und Dysfunktion im Bereich der Mikrozirkulation führen [19,62,135]. Nach einer Kapillarschädigung kommt es zur Entwicklung eines Phlebödems, trophischer Hautschäden und letztendlich des Ulcus cruris.

Abbildung 1: Pathogenese der chronischen Veneninsuffizienz im Verlauf der primären degenerativen Venenerkrankungen nach H. Partsch [135]. Das Schema wurde durch Einbeziehung der Venendilatation nach Thulesius [62] modifiziert.



Laut Partsch [135] ist „*ein erhöhter peripherer Venendruck das ursächliche, pathophysiologisch entscheidende Substrat der chronischen Veneninsuffizienz*“. Als Ursache der venösen Hypertonie wird die Klappeninsuffizienz mit Refluxen und Pendelblut bei aufrechter Körperhaltung angesehen. Der Stellenwert der Klappeninsuffizienz wurde inzwischen in vielen Studien bestätigt [18,20,69,70,138,139,140,141], doch ist es unverständlich, warum sich viele venösen Symptome bereits vor der Entwicklung einer nachweisbaren Klappeninsuffizienz und einer ambulatorischen venösen Hypertonie einstellen [71]. Eine Verbreiterung der perikapillären Räume (Kapillardiameter waren bei niedriger Teststärke nicht signifikant vergrößert) konnte auch im Bereich einer gesunden Haut bei Personen mit der CVI I. Grades [60] gefunden werden und eine entzündliche Reaktion setzt auch früh ein [21].

Die eigentliche Schädigung der Kapillargefäße wird von einer Wechselwirkung zwischen den Leukozyten und dem Endothel der erweiterten Kapillaren ausgelöst [21,139,141,142]. Damit die Scherkräfte dieser intrazellulären Wechselwirkung nicht entgegenwirken können, muss sich die Blutströmung verlangsamen. Es ist bekannt, dass die Blutflussgeschwindigkeit bei gleichem Flussvolumen dem Gefäßquerschnitt (und Gefäßdurchmesser) umgekehrt proportional ist [143]. Folglich scheint dem Kapillardiameter eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der CVI zuzukommen. Wie Abb. 1 verdeutlicht, soll die Klappeninsuffizienz und ambulatorische venöse Hypertonie eine Vermittlungsfunktion einnehmen zwischen der Erweiterung der Makro- und Mikrozirkulation. Ob diese Reihenfolge in der Tat zwangsläufig ist und ob eine Vermittlung überhaupt nötig ist, wurde bisher nicht bewiesen. Soll sich etwa

die orthostatische Belastung, als Risikofaktor der CVI [2,5,27,81], nur auf die großkalibrigen Venen aber nicht die Kapillargefäße auswirken?

Alles in allem konzentrierte sich die epidemiologische Forschung bisher auf die Risikofaktoren der Varikose, es mangelte aber an sorgfältig geplanten prospektiven Studien zur Pathogenese der CVI. Der Stellenwert einiger venösen Risikofaktoren (Geschlecht, Übergewicht) wird nach wie vor kontrovers betrachtet und bedarf einer wissenschaftlichen Evaluierung auch in Hinsicht auf die dahinter steckenden Pathomechanismen. Weiterhin sind Studienergebnisse von unterschiedlichen Arbeitsgruppen nur bedingt vergleichbar, und der Versuch einer synthetischen Integrierung unserer Erkenntnisse stößt immer wieder auf widersprüchliche Aussagen. Obwohl uns unterschiedliche diagnostische Verfahren zur Verfügung stehen, wurde bis heute nicht gezeigt, inwieweit sich ihre Aussagen ergänzen oder aber überlappen, was die Verwertung einzelner Befunde einschränkt. Nicht zuletzt wurden bislang keine Kriterien der Früherkennung und standardisierten Evaluation der Venenerkrankungen etabliert. Aus diesem Grunde können wir weder das Ausmaß der Phlebopathie in der Allgemeinbevölkerung ausreichend bemessen, noch das Risiko einer CVI-Progression oder TVT zuverlässig voraussagen oder die Wirksamkeit von Vorbeugemaßnahmen beurteilen. Für eine präzise quantitative Einschätzung des Krankheitsrisikos, die z.B. im Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit postuliert wurde [144], ist derzeit nicht möglich.

Die pathophysiologische Rolle der Venendilatation, die als Folge einer Störung der elastischen Eigenschaften der Venenwand gelten kann, ist noch nicht gut etabliert. In welchem Ausmaß sich eine genetische Disposition, Schwangerschaften und orthostatische Belastung, die als CVI-Risikofaktoren bekannt sind [5,27,34,81,89], durch eine Venendilatation ggf. auswirken, bleibt ebenfalls zu klären. Neulich wurde der primären Endothelschädigung eine Auslöserfunktion zugeschrieben, die zu einer Insuffizienz der glatten Muskelzellen und folglich Dilatation und Klappenschlussunfähigkeit führen soll [68,136]. Leider können wir den relativen Stellenwert einzelner Risikofaktoren weiterhin nicht einschätzen und wir verstehen die pathophysiologischen Mechanismen, die der CVI zugrunde liegen, nur lückenhaft [34].

2.5 Ansatzpunkte zur Prophylaxe der Venenerkrankungen

Ein Mangel an anerkannten Kriterien zur Früherkennung von Venenleiden und ein Mangel an etablierten Prognosefaktoren beschränken uns in der Suche nach effektiven Präventivmaßnahmen [18]. So, ist eine Prophylaxe vor allem der degenerativen Venenleiden gesundheitspolitisch vorerst kaum zu verwirklichen. Dazu sollte man bedenken, dass Entscheidungen über eine „wie-sicher“-Situation (*how safe*) schwieriger zu treffen sind als die über „Risiko-Risiko“-Situationen (*risk-risk*) [145]. Eine Entscheidung vom ersten Typ wäre z.B. eine langfristige pharmakologische Behandlung von Patienten mit einem Phlebödem. Zum zweiten Typ gehört z.B. die Varizenchirurgie bei ulkusgefährdeten Patienten; hier wird das Operationsrisiko mit dem Nutzen, ein Ulkus oder ein Ulkusrezidiv zu verhüten, aufgewogen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis kann relativ einfach geschätzt werden. Den allgemeinen Richtlinien nach sollte eine intensive phlebologische Prophylaxe den hochgefährdeten Patienten angeboten werden, bei denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig ist [146]; dies ist derzeit am ehesten im Rahmen der Thromboseprophylaxe zu verwirklichen. Die Aufgabe des Mediziners als Betreuer des individuellen Patienten

(*case-finder*) und Patientenberater steht hier zweifellos ganz im Vordergrund; die Durchführung von Therapie und Prophylaxe stehen in einer Wechselwirkung, die die Qualität und Effektivität von beiden Maßnahmen erhöht (*complementary practice of treatment and prevention enhance the quality and the effectiveness of both*) [147].

Ausgenommen allgemeiner Empfehlungen zu gesunder Lebensweise (kein Übergewicht, körperliche Aktivität etc.) gibt es bisher keine Anhaltspunkte – im Sinne einer erfolgsgeprüften Medizin (*evidence based medicine*) - für den breiten Einsatz von Präventivmaßnahmen hinsichtlich degenerativer Venenerkrankungen. Für ausgewählte Patienten könnte die Kompressionsbehandlung eine sinnvolle Prophylaxe darstellen, wofür es ätiologisch begründete Ansatzpunkte gibt [148]. *Compression remains the single most effective modality in the management of venous disease of the lower limb* [149,150]. Es scheint dagegen keine medizinische (und/oder pharmakoökonomische) Begründung für die von manchen Autoren vorgeschlagene [84] frühe pharmakologische Prophylaxe zu geben. Bei dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis sind wir nicht imstande, das Komplikationsrisiko und den Nutzen einzuschätzen, was derartige prophylaktische Maßnahmen rechtfertigen könnte.

Um das prophylaxe- und behandlungsbedürftige Patientengut auf die tatsächlich komplikationsgefährdeten Personen eingrenzen zu können, bedürfte es einer umfassenden Kenntnis der Epidemiologie und Pathophysiologie der CVI. Es ist vergleichbar der koronaren Herzerkrankung: „Sollte die Behandlungsintensität tatsächlich von der Höhe des Krankheitsrisikos abhängig sein (...), dann ist ein in Zahlen ausgedrücktes, sorgfältig eingeschätztes Risiko von entscheidender Bedeutung als Ausgangspunkt für das weitere Vorgehen“ [144]. Um der Lösung des Problems von Venenleiden näher zu kommen, sind weitere epidemiologische Forschungen und besser angemessene Diagnoseverfahren notwendig, deren Stellenwert in erfolgsgeprüften Studien (*evidence based*) bestätigt worden ist [41]. Allerdings muss anerkannt werden, dass dieser Weg bereits beschritten ist.

3. Hypothese und Fragestellungen

Das Forschungsvorhaben wurde in Form folgender 6 Fragestellungen gefasst:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem duplex-sonographisch bestimmten Diameter der VFC und dem Vorliegen einer CVI in der untersuchten Extremität?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem duplex-sonographisch bestimmten Diameter der VFC und dem Schweregrad der CVI in der untersuchten Extremität?
3. Welche Faktoren beeinflussen die Stärke der Beziehung zwischen dem Diameter der VFC und dem CVI-Risiko?
4. Welchen Diametern der VFC kann ein Krankheitswert zugesprochen werden? Gibt es einen Schwellenwert?
5. Erlaubt die in dem VFC-Diameter vorhandene Information eine bessere Erkennung der CVI im Vergleich zu alleiniger Untersuchung der venösen Refluxes? Besteht eine Wechselwirkung zwischen diesen Variablen?
6. Welche Merkmale beschreiben simultan das Risiko für das Vorliegen einer CVI am besten?

Aus den 2 ersten Fragestellungen wurden folgende Einzelhypothesen formuliert, die in der vorliegenden Studie getestet werden sollten:

- I° Nach der Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren ist die Prävalenz der chronischen Veneninsuffizienz (CVI) vom Diameter der Vena femoralis communis (VFC) unabhängig.
- II° Nach der Berücksichtigung bekannter Risikofaktoren ist die Prävalenz der CVI I. Grades im Vergleich zur Prävalenz der CVI II+III. Grades vom Diameter der VFC unabhängig.

Die zweite Teilhypothese sowie die Fragestellungen 2 bis 5 sollten nur dann bearbeitet werden, falls sich der postulierte Zusammenhang zwischen dem Diameter der VFC und der CVI beweisen ließe (Verwerfen der ersten Teilhypothese).

4. Studienaufbau, Patientengut, Methodik

In diesem Kapitel werden die Rahmenbedingungen der Studie, ihr Design, Ein- und Ausschlusskriterien, Charakteristik des Studienkollektivs und der untersuchten Extremitäten. Im weiteren Teil wurde die Untersuchungsmethodik und die Methoden der statistischen Datenauswertung beschrieben.

4.1 Studienaufbau

Die im Kapitel 3 aufgeführten wissenschaftlichen Fragestellungen strebten eine Identifizierung von Faktoren an, die zu einer Entwicklung der klinisch manifesten degenerativen Venenerkrankungen führen können. Um dies zu erzielen, wurden alle Studienteilnehmer im Hinblick auf das Vorhandensein einer chronischen Veneninsuffizienz untersucht (Hauptzielvariable, Krankheitskriterium). Ursprünglich war eine Fall-Kontroll-Studie geplant, doch es zeigte sich, dass alle wichtigen Einflussgrößen simultan mit der Zielvariable erhoben waren. Aus diesem Grund, kann diese Studie als eine Querschnittsstudie betrachtet werden.

In die Studie wurden zunächst 325 Personen, die zwischen Februar 1988 und Januar 1995 in einer internistisch-angiologischen Facharztpraxis am Tegernsee (Oberbayern) erstmalig untersucht worden waren, eingeschlossen. Die von den Jahren 1988-1991 stammenden Daten machten 57 % des Datenmaterials aus und wurden den Karteikarten der Praxispatienten entnommen. Die übrigen 43 % des Datenmaterials wurden zwischen 1992 und 1995 erhoben, also nachdem das Forschungsvorhaben geplant worden war.

4.2 Patientengut

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

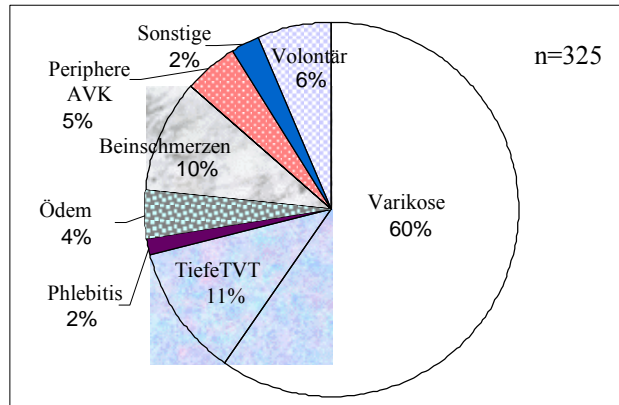
In die Studie wurden alle Personen im Alter von 18 bis 75 Jahre eingeschlossen, die zu einer erstmaligen phlebologischen Untersuchung in der Praxis erschienen waren. Zusätzlich durften diese Personen, bzw. die in betrachtgezogenen Beine keine der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Ausgeschlossen wurden Extremitäten mit stattgehabter tiefer Bein- oder Beckenvenenthrombose, nach Amputationen und ausgedehnten Traumen; mit Magna-Stripping vorbehandelte Extremitäten; Patienten nach einer Sklerotherapie in den vorausgehenden 12 Monaten; Patienten mit angeborenen Gefäßanomalien (Klippel-Trenaunay-Syndrom, hämodynamisch bedeutsame arteriovenöse Fisteln); Frauen während der Schwangerschaft und bis 90 Tage nach einer Entbindung; Patienten mit klinisch manifesten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit; sowie Patienten mit einem deutlichen Lymphödem.

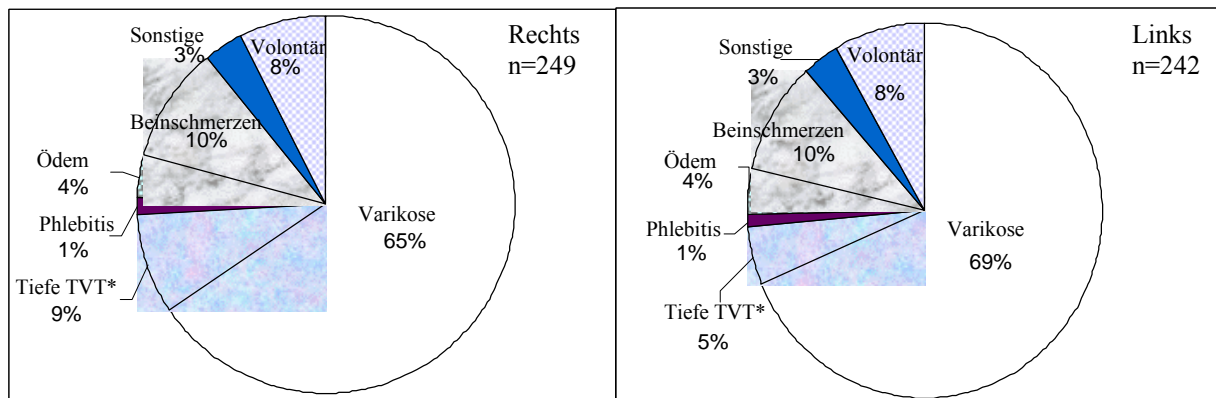
Aus den Jahren 1988-91 schloss man nur solche Patienten ein, deren Karteikarten wenigstens Angaben zum CVI-Schweregrad und dem Durchmesser der V. femoralis communis (VFC) beinhalteten. Grob etwa 10 bis 20 % der Patientenunterlagen aus dieser Zeit schlossen eine oder beide diesen Befunde nicht ein.

Abbildung 2: Verteilung des Patientenguts in bezug auf die Ursache der Visite beim Arzt.

Anteil der Untersuchungsgründe im gesamten Datenmaterial der 325 geskreenten Studienteilnehmern.



Anteil der Untersuchungsgründe in bezug auf die rechten (n=249) und linken (n=242) Beine.



* TVT – tiefe Venenthrombose

4.2.2 Untersuchte Personen

Von den insgesamt 325 geskreenten Personen kaukasischer Rasse gehörte 308 zum Patientengut der oben genannten ambulanten Facharztpraxis; es gab auch 17 Mitarbeiter und Hospitanten dieser Praxis, die sich freiwillig untersuchen ließen. Die Kategorie „Volontär“ machte 6 % des untersuchten Kollektivs aus – Abb. 2. Schätzungsweise trafen zu jener Zeit etwa 20 % der Patienten ohne und 80 % mit einem Überweisungsschein vom Haus- oder anderem Facharzt in die Praxis ein. Die überwiegende Mehrheit des Patientenguts der Praxis wohnte im Umkreis von ca. 50 km von Tegernsee, wobei ca. 5 % in München. 289 Patienten waren kassen- und 19 privat versichert. Von den 325 geskreenten Personen besuchten 194 (60 %) die Praxis wegen eines Krampfaderleidens; 37 (11 %) wegen des

Verdachts auf eine tiefe Venenthrombose (TVT); 32 Personen (10 %) wegen Beinschmerzen; 15 (5 %) mit Verdacht auf eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK); 13 (4 %) wegen peripherer Ödeme; 5 (2 %) wegen einer oberflächlichen Thrombophlebitis; und 12 Personen (4 %) aus anderen Gründen (Abb. 2 oben).

Unter den 17 Freiwilligen (6 % des gesamten Studienkollektivs) waren 10 Frauen und 7 Männer. Bei drei Personen wurde eine CVI I. Grades festgestellt und bei den übrigen 14 Personen ergab sich kein Anhalt für eine CVI.

4.2.3 Untersuchte Extremitäten

Die rechten und linken Extremitäten wurden, ähnlich einer anderen Studie [56], als getrennte Studienkollektive analysiert, wobei eine detaillierte Datenauswertung nur für die rechten Beine erfolgte. Insgesamt wurden von dem Gesamtmaterial 76 rechte und 83 linke Beine ausgeschlossen, und zwar aus folgenden Gründen: stattgehabte TVT - 24 und 36, entsprechend rechts und links; Zustand nach Magna-Stripping-OP oder Sklerotherapie - 29 und 25 Extremitäten; ausgeprägtes Lymphödem - 5 und 3 Extremitäten; periphere AVK - 21 und 20 Extremitäten. Es wurde eine Person im Alter von weniger als 18 J ausgeschlossen. Alles in allem wurde ein Datenmaterial von 249 rechten und (getrennt) 242 linken Extremitäten in die statistische Auswertung eingeschlossen.

Unter den rechten Extremitäten gehörten 77 (31 %) der Kontrollgruppe (CVI(0)) an; 122 (49 %) der Klasse CVI(I); 46 Extremitäten (18 %) der Klasse CVI(II) und 4 Extremitäten (2 %) der Klasse CVI(III) (Tab. 1). In der Kontrollgruppe waren 14 Beine aus der Kategorie „Volontär“; 31 Beine von Patienten, die als Grund der Visite beim Arzt Krampfadern angegeben haben; 13 Beine von Patienten mit Verdacht auf eine TVT der Gegenextremität; 3 Beine von Patienten mit Thrombophlebitis; 8 Extremitäten von Patienten mit Beinschmerzen; 2 Beine von Patienten mit nicht venös bedingten Ödemen und 6 von Patienten mit anderen Beschwerden. In der Kontrollgruppe ergab die ärztliche Untersuchung 41 Beine ohne jegliche Varikose, 24 mit isolierten retikulären und Besenreiservarikose und 12 Beine mit einer Varikose sowohl vom retikulären-, Besenreiser- als auch Stamm-Asttyp. Die entsprechende Untersuchung der Gegenextremitäten ergab: 61 Beine (79 %) ohne CVI, 13 Beine (17 %) im CVI-Stadium I und 3 Beine (4 %) im Stadium II.

Unter den linken Extremitäten gehörten 68 (28 %) der Klasse CVI(0) an; 122 (50 %) der Klasse CVI(I); 48 (20 %) der Klasse CVI(II) und 4 Extremitäten (2 %) der Klasse CVI(III) (Tab. 2a im Anhang). In der Kontrollgruppe der linken Beine gehörten 14 Beine der Kategorie „Volontär“ an; 31 Beine den Patienten, die als Grund der Visite beim Arzt Krampfadern angaben; 5 Beine den Patienten mit Verdacht auf eine TVT der Gegenextremität; 3 Beine von Patienten mit Thrombophlebitis; 6 Extremitäten von Patienten mit Beinschmerzen; 2 Beine von Patienten mit nicht venös bedingten Ödemen und 6 von Patienten mit anderen Beschwerden. In der Kontrollgruppe fanden sich bei ärztlicher Untersuchung 35 Beine ohne jegliche Varikose, 18 mit einer isolierten retikulären und/oder Besenreiservarikose, 2 mit einer isolierten Stamm-Astvarikose und 13 Beine mit einer Varikose sowohl vom retikulären-, Besenreiser- als auch Stamm-Asttyp. Die entsprechende Untersuchung der Gegenextremitäten ergab: 56 Beine (82 %) ohne CVI, 8 Beine (12 %) im CVI-Stadium I und 4 Beine (6 %) im Stadium II.

Tabelle 1: Charakteristik des Datenmaterials der rechten Beine (angegeben: n (%) oder Mittelwert (\pm SD)).

Parameter		Insgesamt N=249	CVI (0) N=77	CVI (I) N=122	CVI (II) N=46	CVI (III) N=4
Alter [J]	♀	46 (\pm 12)	38 (\pm 12)	47 (\pm 11)	54 (\pm 11)	59 (\pm 8)
	♂	47 (\pm 14)	43 (\pm 13)	49 (\pm 15)	51 (\pm 14)	–
Frauen	♀	181 (100)	54 (30)	93 (51)	30 (17)	4 (2)
Männer	♂	68 (100)	23 (34)	29 (43)	16 (24)	–
Körperlänge [cm]	♀	166 (\pm 7)	165 (\pm 6)	167 (\pm 7)	165 (\pm 6)	168 (\pm 12)
	♂	177 (\pm 6)	177 (\pm 6)	177 (\pm 6)	178 (\pm 7)	–
Körpergewicht [kg]	♀	68 (\pm 11)	62 (\pm 11)	70 (\pm 10)	71 (\pm 13)	72 (\pm 19)
	♂	81 (\pm 12)	78 (\pm 10)	81 (\pm 15)	84 (\pm 6)	–
Körper-Massen-Index [kg/m ²]	♀	24,6 (\pm 4,0)	22,6 (\pm 4,0)	25,2 (\pm 3,6)	26,0 (\pm 4,3)	25,2 (\pm 3,5)
	♂	25,7 (\pm 3,6)	24,7 (\pm 3,6)	25,9 (\pm 4,3)	26,6 (\pm 1,9)	–
Körperoberfläche [m ²]	♀	1,75 (\pm 14)	1,68 (\pm 13)	1,78 (\pm 13)	1,78 (\pm 16)	1,82 (\pm 28)
	♂	1,98 (\pm 15)	1,94 (\pm 12)	1,98 (\pm 18)	2,02 (\pm 11)	–
Stamm-Astvarikose [Schweregrad]:	0	95 (100)	60 (63)	34 (36)	1 (1)	0 (0)
	1	52 (100)	11 (21)	38 (73)	3 (6)	0 (0)
	2	49 (100)	3 (6)	30 (61)	16 (33)	0 (0)
	3+	51 (100)	3 (6)	18 (35)	26 (51)	4 (8)
Retikuläre, Besenreiser- varikose [Schweregrad]:	0	39 (100)	29 (74)	7 (18)	3 (8)	0 (0)
	1	66 (100)	23 (35)	32 (48)	11 (17)	0 (0)
	2	97 (100)	16 (16)	52 (54)	26 (27)	3 (3)
	3+	46 (100)	9 (20)	30 (65)	6 (13)	1 (2)
Dauer der Varizen- anamnese* [J]:	(–)	6 (100)	2 (33)	3 (50)	1 (17)	0 (0)
	≤9	73 (100)	50 (68)	23 (32)	0 (0)	0 (0)
	10–19	45 (100)	7 (16)	24 (53)	14 (31)	0 (0)
	20–29	43 (100)	5 (12)	24 (56)	12 (28)	2 (5)
	≥30	34 (100)	1 (3)	17 (50)	14 (41)	2 (6)
Diameter der VFC [mm]	♀	15,0 (\pm 1,8)	14,4 (\pm 1,7)	15,4 (\pm 1,8)	15,2 (\pm 1,7)	14,0 (\pm 1,5)
	♂	16,8 (\pm 2,0)	16,3 (\pm 1,7)	17,3 (\pm 2,1)	16,8 (\pm 2,0)	–
Diameter der Magna- Krosse [mm]	♀	8,3 (\pm 2,2)	7,4 (\pm 1,8)	8,6 (\pm 2,0)	9,2 (\pm 2,6)	10,0 (\pm 2,7)
	♂	8,9 (\pm 2,1)	8,9 (\pm 2,1)	8,5 (\pm 1,9)	9,6 (\pm 2,2)	–
Refluxdauer in der VFC [s]	♀	2,0 (\pm 1,6)	1,3 (\pm 1,2)	2,3 (\pm 1,7)	2,1 (\pm 1,7)	3,1 (\pm 0,8)
	♂	2,3 (\pm 1,6)	1,5 (\pm 1,2)	2,1 (\pm 1,2)	3,7 (\pm 2,1)	–
Wiederauffüllzeit (LRR) [s]:	≥40	111(100)	56 (50)	53 (48)	2 (2)	0 (0)
	30–39	25 (100)	8 (32)	16 (64)	1 (4)	0 (0)
	20–29	47 (100)	9 (19)	25 (53)	13 (28)	0 (0)
	10–19	32 (100)	3 (9)	15 (47)	12 (37)	2 (9)
	≤9	32 (100)	0 (0)	6 (26)	15 (65)	2 (6)
Reflux in der VFS [Schweregrad]:	0	130 (100)	48 (37)	56 (43)	26 (20)	0 (0)
	1	36 (100)	11 (31)	21 (58)	2 (6)	2 (6)
	2+	63 (100)	14 (22)	35 (56)	13 (21)	1 (2)
Phlebitis in der Anamnese	ja	56 (100)	11 (21)	24 (45)	15 (28)	3 (6)
	nein	196 (100)	66 (34)	98 (50)	31 (16)	1(1)
Anzahl der Schwanger- schaften §	0	54 (100)	21 (39)	23 (43)	8 (15)	2 (4)
	1	38 (100)	9 (24)	26 (68)	3 (8)	0 (0)
	2	58 (100)	18 (31)	29 (50)	10 (17)	1 (2)
	≥3	30 (100)	5 (17)	15 (50)	9 (30)	1 (3)

* bezieht sich auf Personen und nicht Beine

§ betrifft Frauen

Für das Datenmaterial der linken Beine s. Tab. 2a.

4.3 Ethischer Aspekt

Sämtliche Daten, die im Rahmen dieser Untersuchungen erhoben worden waren, wurden anonym und streng vertraulich behandelt: die der Karteikarte entnommenen Daten konnten nur anhand der Initialen, des Geschlechtes und des Geburtsdatums dem jeweiligen Patienten zugeordnet werden (s. Prüfbogen – Tab. 1a im Anhang). Da alle durchgeführten Untersuchungen nicht-invasiv waren, keinerlei Intervention vorgesehen war und der Großteil des Datenmaterials (57 %) den Karteikarten entnommen worden war, verzichtete man auf eine Patienteneinwilligung.

4.4. Methodik

4.4.1 Befunderhebung

Die entscheidende Mehrheit der Untersuchungen wurde von Prof. M. Marshall (194 Personen) und dem Autoren der vorliegenden Abhandlung (91 Personen) durchgeführt; 15 Patienten wurden von anderen in der Praxis tätigen Ärzten untersucht. Die Gesamtzeit der Untersuchungen betrug zwischen $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde. Entsprechende Familien- und Eigenanamnese wurde bereits im Vorzimmer erhoben und vom untersuchenden Arzt vervollständigt. Der Untersuchungsablauf und die -methodik waren im Großen und Ganzen unverändert mit der Zeit und wechselnden Untersucher. Sämtliche Untersuchungen (ausgenommen der Lichtreflexionsrheographie) wurden jeweils von einem Arzt durchgeführt. Schätzungsweise 60 bis 80 % der Patienten wurden am Vormittag und die übrigen Patienten zwischen 13:00 und 16:00 Uhr untersucht.

Folgende Merkmale wurden für die Studienzwecke verwertet: Alter, Geschlecht, Körperlänge und -gewicht, Grund der Visite beim Arzt, klinischer Status jeder Extremität mit Einbeziehung des CVI-Schweregrades (nach Widmer/Marshall), der Ausprägung der Stamm-Astvarikose und (getrennt) der retikulären und Besenreiservarikose, Diameter der V. femoralis communis (VFC) und der Magna-Krosse, Refluxdauer in der VFC, Refluxintensität in der V. saphena magna im Krossenbereich und in Kniehöhe, Refluxanwesenheit in den Vv. tibiales posteriores, Wiederauffüllzeit in der Lichtreflexionsrheographie (LRR), Stemmer-Zeichen, Eigenanamnese in Hinsicht auf tiefe Venenthrombose (TVT), oberflächliche Thrombophlebitis, varizenchirurgische Eingriffe und Sklerotherapie. Alle erhobenen Befunde wurden in die für die Praxis üblichen Untersuchungsbögen eingetragen und erst danach in die Studienprüfbögen (Tab. 1a) übernommen.

4.4.2 Anamnese

Folgende Daten wurden anamnestisch erhoben: Alter, Geschlecht, Körperlänge und -gewicht und Grund der Visite beim Arzt, unterteilt in folgende Kategorien: (1) Krampfadern, (2) tiefe Thrombose, (3) oberflächliche Phlebitis, (4) Beinödeme, (5) Beinschmerzen, (6) keine Beinbeschwerden, (7) andere oder nicht angegeben. Eine gezielte Thrombosenanamnese fasste die Zeit und die Ausdehnung (ein oder beide Beine, welche Etagen) der Thrombose um. Um die Sensitivität der Anamnese zu erhöhen, wurden stattgehabte Traumen, Episoden akuter Beinschwellung,

Komplikationen im Wochenbett, Venenentzündungen, Operationen und Verödungsbehandlungen und ggf. ihre Komplikationen erfragt. Patienten mit Krampfadern wurden nach der Dauer der Varizenanamnese gefragt.

4.4.3 Körperliche Untersuchung

Der klinische Status jeder Extremität einschließlich der CVI- und Varizen-Beurteilung wurde obduktorisches erhoben. Die Patienten wurden im Stehen in der Bodenebene beobachtet, während sie sich langsam um die eigene Achse gedreht haben. Die Befunde wurden anschließend in die Karteiakte eingetragen.

Die Bestimmung des CVI-Schweregrades (Zielvariable in der Studie) erfolgte nach Widmer in Modifikation von Marshall [77]:

CVI 0. Grades – keinerlei Hautveränderungen in der Knöchelgegend und keine nennenswerten peripheren Beinödeme (einschließlich der Anamnese).

CVI I. Grades – Corona phlebectatica paraplantaris, Stauungssekzeme mit oder ohne klinisch nachweisbaren peripheren Beinödem.

CVI II. Grades – Dermatoliposklerose mit/ohne Atrophie blanche mit peripherem Beinödem unterschiedlicher Ausprägung.

CVI III. Grades a) abgeheiltes Ulcus cruris (Ulkusnarbe)

b) florides Ulcus cruris.

Gemäss der CAEP-Einstufung [23] wurden die untersuchten Beine für „venenkrank“ gehalten, wenn sie der C-Klasse 3 oder einer höheren (C₃₋₆) angehörten; widrigenfalls galten sie als „venengesund“ (C₀₋₂).

Die Varikose wurde in zweierlei Kategorien evaluiert: (1) Stamm-Astvarikose (sichtbare Erweiterung der Vv. saphena magna oder parva und ihrer Zuflussvenen); (2) Retikuläre und Besenreiservarikose (sichtbare Erweiterung der netzartig angeordneten Venen der Kutis-Subkutis-Grenze und/oder der größeren Hautsammelvenen) [12]. Eine derartige Einteilung wurde auch von anderen Autoren verwendet [22,45]. Den Schweregrad der Varikose erfasste man jeweils in einer 5-Grade Skala: 0 – keinerlei Varikose; 1 – geringfügige oder geringe Ausprägung; 2 – mäßige; 3 – deutliche; 4 – massiv ausgedehnte Varikose. Manche Klassen wurden im nachhinein zusammengefasst (s. Verschlüsselung der Befunde). Ein positives Stemmer-Zeichen wurde als Ausdruck einer Lymphabflussstörung bewertet.

Um ein klinisch manifestes Herzversagen und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit auszuschließen, schloss der Untersuchungsablauf eine orientierende internistische Untersuchung ein mit Berücksichtigung der Herz-, Lungen- und Gefäßauskultation (Arteria femoralis communis, A. carotis), sowie der Palpation der Pulse an allen Extremitäten und am Hals.

4.4.4 Apparative Diagnostik

Die Ultraschalldiagnostik folgte jeweils der körperlichen Untersuchung: Sie begann immer mit der direktionalen Doppler-Untersuchung und wurde mit (Farb-)Duplex-Untersuchung fortgesetzt. Die gleiche Untersuchungstechnik, die bereits ausführlich beschrieben wurde [77,151,152,153], wurde von allen Untersucher verfolgt. Die Lichtreflexionsrheographie (LRR) wurde der ärztlichen Untersuchung entweder vor- oder nachgeschaltet. Die Ultraschall-Reflux-Untersuchungen erfolgten im Liegen bei einem handgesteuerten Valsalva-Pressversuch (VPV). Diese wurden wiederholt 1 bis 2 mal jeweils bei der Reflux-Untersuchung im Bereich der V. femoralis communis (VFC), der V. saphena magna und der V. femoralis supreficialis, sowie bei der duplex-sonographischen Diametermessung der VFC. Bei jeder dieser Untersuchungen wurde (mit Ausnahme akuter Notfälle) immer zunächst die rechte und dann die linke Extremität untersucht. Aus diesem Grunde war die Anzahl der VPV-Wiederholungen, die der eigentlichen Messung vorausging, höher für das linke Bein als für das rechte.

4.4.4.1 DIREKTIONALE ULTRASCHALL-DOPPLER-UNTERSUCHUNG

Zwei Ultraschall-Geräte wurden benutzt: Kranzbühler Doppler 762, Squibb Medical Systems, Solingen, Germany und Sonodop 4000, Sonotechnik GmbH, Landsham bei München. Die untersuchte Person wurde auf einer wagrecht gestellten Liege in Rückenlage untersucht. Die Raumtemperatur lag bei über 20 °C. Zunächst wurde mit Hilfe einer 4-MHz-Stiftsonde in Leistenbandhöhe, medial der größten Arterie (A. femoralis communis) die V. femoralis communis aufgesucht, die physiologischerweise ein atemabhängiges Flussmuster aufweist. Nach einigen Atemzügen (Patienten wurden zum Zwerchfellatmen angehalten) übte die untersuchte Person einen „handgesteuerten“ VPV (ggf. wiederholt 1 oder 2 mal). Die „Handsteuerung“ diente einer Verstärkung und Standardisierung der Bauchpresse. Während des VPV drückte der Untersucher mit der linken Hand auf die Nabelgegend der untersuchten Person und bat sie, gegen die Hand fest zu pressen. Unterdessen wurden Hämotachygramme auf dem Papier registriert, die später vom Autoren dieser Doktorarbeit ausgewertet wurden. Anschließend wurde die Verstärkung des venösen Flusses durch Ober- und Unterschenkel-Kompression geprüft.

Folglich wurde mit Hilfe der 8-MHz-Stiftsonde hinter dem Innenknöchel die A. tibialis posterior mit den begleitenden gleichnamigen Venen aufgefunden. Durch eine distale und proximale manuelle Kompression wurde entsprechend der unbehinderte Abstrom aus diesen Venen und ihre Klappentüchtigkeit überprüft und auf den Hämotachygrammen festgehalten. Schließlich wurde die V. saphena magna in Kniehöhe beschallt. Mit Hilfe des Abklopfens proximal des Sondenansatzes wurde sie als das kaliberkräftigste Unterhautgefäß in dieser Gegend identifiziert. Üblicherweise wird ein Spontanfluss in diesem Gefäß nicht festgestellt; ein beschleunigter Proflus weist auf einen hyperkinetischen Kreislauf oder einen Verschluss der tiefen Venen hin. Ein VPV wurde abgebrochen, falls nach 5 Sekunden keine retrograde Strömung in dem Gefäß festgestellt werden konnte. Sämtliche Befunde, die einen Anhalt für einen möglichen thrombotischen Prozess ergaben, wurden in der Duplex-Sonographie nachverfolgt.

4.4.4.2 DUPLEX-SONOGRAPHIE

Zwei Ultraschall-Duplex-Geräte vom gleichen Typ wurden benutzt: Siemens Quantum 2000, Siemens, Erlangen, Germany; diese wurden mit Linear-Schallköpfen von 7,5 und 5,0 MHz ausgestattet. Die Duplex-Untersuchung wurde jeweils unmittelbar nach der Ultraschall-Doppler-Untersuchung durchgeführt; die Patienten blieben in gleicher Körperlage wie zuvor. Zunächst wurde mit Hilfe einer 7,5-MHz-Schallkopfes in Leistenbandhöhe, medial der A. femoralis communis die gleichnamige Vene (VFC) aufgesucht, die dann im Längsschnitt peripherwärts zum Zusammenfluss der V. femoralis superficialis mit der V. profunda femoris nach unten verfolgt wurde. Die VFC und die V. femoralis supreficialis wurden im Hinblick auf ihre Komprimierbarkeit, Atemabhängigkeit der Blutströmung und Reflux-Auslösbarkeit bei VPV untersucht. Die Refluxdauer wurde in der V. femoralis superficialis einer 5-Punkte-Skala (zwischen 0 und 4) verschlüsselt. Anschließend wurde in einer Projektion die VFC mit der Magna-Krosse visualisiert und bei einem forcierten VPV im Bild gefroren. Dies erfolgte im Längsschnitt mit etwas nach innen rotierten parasagittalen Sondenführung. Der Innendiameter der VFC wurde proximal der Magna-Mündung gemessen, im Bereich wo sich die Venenwände parallel zueinander und zu der Hautoberfläche darstellen. Den Innendurchmesser der Magna-Krosse erfasste man im Mündungsbereich, darauf achtend, dass die Messung senkrecht zur Gefäßlängsachse erfolgt. Die duplex-sonographischen Diametermessungen wurden auf 0,1 mm genau gemessen und so vom Bildschirm in die Patienten-Untersuchungsbögen manuell übertragen. Für die Vermessung und Dokumentierung beider Venendiameter während einer duplex-sonographischen Untersuchung musste man zusätzlich pro Bein etwa 1 Minute Zeit aufwenden.

4.4.4.3 LICHTREFLEXIONSRHEOGRAPHIE (LRR)

Venöse Wiederauffüllzeit wurde mit zwei gleichen LRR-Geräten AV 1000 der Firma Vasocare GmbH, Bonn, untersucht. Die Untersuchungen wurden teils vom Autoren und teils vom Fachpersonal, nach dem Untersuchungsablauf beschrieben von Weidorf und Schultz-Ehrenburg [154] und Marshall [77], durchgeführt.

Die untersuchte Person wird auf einen Stuhl mit den Füßen auf dem Boden entspannt gesetzt, so dass der Winkel zwischen der Ober- und Unterschenkelachse 90 bis 110 Grad beträgt. Der LRR-Meßkopf wird mit einem doppelseitigen Klebering etwa 10 cm oberhalb des Innenknöchels befestigt. Nach einer kurzen Pause, während der sich das LRR-Signal stabilisiert hatte, begann der eigentliche Messvorgang. Etwa im Sekundentakt wurden 10 maximale Dorsalflexionen des Sprunggelenkes durchgeführt, wonach der Fuß auf den Boden locker gestellt und still gehalten wurde. Die Untersuchung endete, wenn sich das von der Haut abgeleitete Signal wieder stabilisierte. Falls dies über 40 Sekunden nicht geschah, wurde die Messung abgebrochen; somit wurde die Wiederauffüllzeit zensiert. Die Auswertung der LRR-Kurven (Bestimmung der Wiederauffüllzeit) für den Zweck der Studie wurde nachträglich vom Autoren vorgenommen und im Prüfbogen dokumentiert.

In Anlehnung auf die oben beschriebenen Untersuchungsmethoden wurden thrombotische und angeborenen Phlebopathie-Fälle von der Studie ausgeschlossen. Daher war die Grunderkrankung im Sinne der CAEP-Klassifizierung [16,22,23] ätiologisch rein primär (E_p).

4.4.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenauswertung wurde getrennt für jedes Geschlecht und getrennt für rechte und linke Beine durchgeführt. Gemäß der ursprünglichen Planung, beschränkte sich eine komplette Analyse, einschließlich der Hypothesenprüfung und Verfolgung der erweiterten wissenschaftlichen Fragestellungen, auf das Datenmaterial der rechten Extremitäten. Die Ergebnisse wurden dann am Datenmaterial der linken Extremitäten validiert.

4.4.5.1 DIE ZIELVARIABLE – CVI

In Anlehnung auf die CVI-Einteilung nach Widmer und Marshall [77] wurde jede einzelne Extremität als CVI-befallen (Gruppe CVI(+), wenn eine CVI I. oder höheren Grades bestand – entsprechend C₃₋₆ in der CAEP-Klassifizierung) oder CVI-frei eingestuft (Gruppe CVI(-), wenn keine CVI bestand – entsprechend C₀₋₂ in der CAEP-Klassifizierung). Als primär galten die Analysen mit einer binär klassierten Zielvariable (Fragestellung: besteht eine CVI, ja oder nein?). Ergänzend wurden auch Analysen mit Unterteilung auf einzelne CVI-Stadien durchgeführt, darunter eine multifaktorielle Analyse (Proportional Odds Model) mit einer ordinal klassierten Zielvariable (CVI 0. versus I. versus II+III. Grades).

4.4.5.2 DIE EINFLUSSVARIABLEN

Die ursprünglichen Verschlüsselungen der erklärenden Variablen wurden zum Zwecke der Datenauswertung folgenderweise umcodiert: das Alter errechnete man in [Jahren] als Unterschied zwischen dem Untersuchungs- und Geburtsdatum. Der Körper-Massen-Index (KMI) [kg/m²] ist der Quotient des Körpergewichts [kg] und der zweiten Potenz von der Körperlänge [m]; und die Körperoberfläche (KO) [m²] ist als ein Produkt der Konstante 0,007184, der Körperlänge (KL) [m] hoch 0,725 und des Körpergewichts [kg] hoch 0,425 approximiert [155, 156]:

$$KO = 0,007184 \times KL^{0,725} \times KG^{0,425}.$$

Wegen der niedrigen Anzahl der Beobachtungen in einzelnen Schweregradklassen, wurden bei folgenden Variablen mehrere (z.B. 2 oder 3 obersten) Klassen zusammengefasst: Stamm-Astvarikose, retikuläre und Besenreiservarikose, Reflux in der Magna-Krosse, Reflux in der V. femoralis superficialis, Reflux in der V. saphena magna in Kniehöhe, Reflux in den Vv. tibiales posteriores. Bei den Frauen wurden zusätzlich die Schweregrade 0 und 1 der retikulären und Besenreiservarikose zusammen klassiert (s. Diskussion der Methodik). Die Wiederauffüllzeit in der LRR wurde mit Hilfe folgender 5-Punkte Skala verschlüsselt: 40 s und mehr; 30 bis 39 s; 20 bis 29 s; 10 bis 19 s; 9 s und weniger.

Zur Untersuchung von nichtlinearen Beziehungen in der multifaktoriellen Regressionsanalyse wurden stetige Variablen – wie Alter, Körperlänge und -gewicht, KMI, und KO – auf unterschiedliche Art und Weise klassiert (z.B. in Quartilen, Terzilen, Jahrzehnten) und z.T. durch binäre Variablen (*indicator variables*) ersetzt.

Die Verschlüsselung der binären Variablen (K_N) erfolgte wie hier am Beispiel des Alters gezeigt:

		K_1	K_2	K_3	K_4
Alter [J]:	18-36	1	0	0	0
	37-45	0	1	0	0
	46-53	0	0	1	0
	≥ 54	0	0	0	1

4.4.5.3 FEHLENDE ANGABEN

Die Anzahl der fehlenden Angaben für die erklärenden Variablen betrug: Alter 0, Geschlecht 0, Körperlänge 0, Körpergewicht 0, Körper-Massen-Index 0, Körperoberfläche 0, Stamm-Astvarikose 2, retikuläre und Besenreiservarikose 1, die Dauer der Varizenanamnese 48, Diameter der VFC 0, Diameter der Magna-Krosse 22, Reflux in der Magna-Krosse 53, Reflux in der VFC 16, Wiederauffüllzeit in der LRR 11, Reflux in der V. femoralis supreficialis 20, Thrombophlebitis 0, Anzahl der Schwangerschaften 1.

4.4.5.4 METHODEN BESCHREIBENDER UND SCHLIESSENDER STATISTIK

Die relative Häufigkeit der CVI wurde stratifiziert nach den einzelnen Einflussvariablen beschrieben. Dabei geschah die Stratifizierung jeweils in einer für die Einflussgröße sinnvollen Klassierung (Schweregrade, Dekaden, Sekunden, Millimeter, 10 kg, 10 cm). Andererseits wurden die arithmetischen Mittelwerte oder Medianwerte jeder Einflussgröße getrennt für die CVI(+) und CVI(-) Klassen beschrieben. Eine Prüfung der Kovariablen auf Normalverteilung erfolgte mit dem Shapiro-Wilk-Test. Statistische Signifikanz der festgestellten Unterschiede wurde je nach ihrer Anwendbarkeit mit dem t-Test, Wilcoxon-Test, Chiquadrat-Test, dem Fisher-Exact-Test (zweiseitig) oder dem 2Log (LR)-Test geprüft. Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und Spearman wurden entsprechend für stetige und ordinale Variablen errechnet und auf den Korrelationsdiagrammen dargestellt. Die Häufigkeitsverteilungen wurden als Balkendiagramme oder im Text mit Angabe des Medianwertes und des 1. und 3. Quartils beschrieben. Die Häufigkeitsverteilung der Ursachen der Untersuchungen wurde auf Kreisdiagrammen dargestellt. Die beschreibende Statistik wurde mit Tabellen der Mittelwerte, Vierfeldertafeln und Scatterdiagrammen ergänzt.

Zur Untersuchung des Effekts der Kovariablen auf die Zielvariable (CVI) wurde die logistische Regressionsanalyse („*unconditional*-Methode“ – procedure LOGISTIC, SAS [157]) angewandt. Die Auswahl der Kovariablen erfolgte sowohl unter Verwendung der *backward*- als auch der *forward*-Selektion. Bei der Suche nach Schwellenwerten der stetigen Kovariablen (z.B. beide untersuchten Venendiameter) wurde die CVI-Vorhersage mit den unterschiedlich binär klassierten Variablen (*indicator variables*) geprüft, wobei die Grenze zwischen beiden Klassen der jeweiligen Kovariable allmählich nach oben verschoben wurde. Als Schwellenwert galt dieser Diameter (bzw. Refluxdauer), dem der maximale Odds-Ratio-Schätzwert und der niedrigste p-Wert entsprach [158]. Die unterschiedlichen Schwellenwerte wurden simultan in einem Modell auf ihre statistische Signifikanz geprüft und ggf. ausgeschlossen.

Bei der CVI-Prädiktion durch ordinale und/oder ordinal klassierte Einflussfaktoren diente die niedrigste Klasse des jeweiligen Faktors (ausgenommen der Wiederauffüllzeit in der LRR) als Referenz. Das Effektmaß der uni- und multifaktoriellen Vorhersage des CVI-Risikos war die CVI-Odds-Ratio (OR, Kreuzproduktquotient – für Definition s. unten). In der unifaktoriellen logistischen Regressionsanalyse wurden rohe CVI-Odds-Ratios errechnet und in der multifaktoriellen Analyse adjustierte Odds Ratios. Die Auswahl des sog. ENDGÜLTIGEN MODELLS (für Definition s. unten) erfolgte systematisch, nach den methodischen Anweisungen von Kleinbaum [159]: zuerst suchte man Interaktionen, dann nach Confounding; Adjustierung für Confounders hatte Vorrang vor Präzisionsschätzung der jeweiligen Beziehung.

Die Linear-Trend Analyse wurde mit Hilfe der *Generalised-Additive-Model-Analyse* (GAM-Analyse) des S-Plus Programms durchgeführt und nach statistischer Signifikanz getestet [160]. In dieser Analyse wurde der Referenzbereich, welchem konventionsgemäß die CVI-Odds-Ratio gleich Eins (kein erhöhtes CVI-Risiko) entsprach, automatisch (der Programmkonvention entsprechend) um den Median gelegt. Da die Ordinatenachse logarithmisch skaliert wurde, war die Proportionalität zweier CVI-Risikowerte (für zwei gewählte Punkte auf der Trend-Kurve) und das Gestalt der Trendkurve durch diese Konvention nicht beeinflusst. Stieg z.B. das CVI-Risiko für eine gegebene Einflussvariable monoton an, so wurde den niedrigen Werten dieser Kovariable eine CVI-Odds-Ratio unter Eins („krankheitsschützend“) und den hohen Werten ein Risiko über Eins („krankheitsbelastend“) zugesprochen. Dargestellt wurden lediglich solche Trend-Kurven, die mit einer Spannweite [160] von 0,6 oder 0,8 errechnet wurden.

Sämtliche Odds-Ratio-Schätzwerte wurden mit 95%-Konfidenzintervallen (Vertrauensbereichen) angegeben. Für das sog. ENDGÜLTIGE MODELL (und die abgeleiteten reduzierten Modelle) wurden die Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung in Form der ROC-Kurven [engl. Receiver-Operating-Characteristic] verdeutlicht.

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Termini im angegebenen Sinn verwendet:

- AUSWAHL – eine in SAS zu definierende Methode, nach der die Kovariablen in ein MODELL selektiert werden. In der Procedure LOGISTIC [157] kann eine Selektion *forward* und *backward* erfolgen; für die Auswahl des ENDGÜLTIGEN MODELLS konnten mit gleichem Ergebnis alle beide Auswahl-Methoden angesetzt.
- CVI-RISIKO – in einer Querschnittsstudie entspricht es dem Begriff „RISIKO FÜR DAS VORLIEGEN EINER CVI“. Als Maß dieses Risikos gilt die CVI-ODDS-RATIO.
- ENDGÜLTIGES MODELL – ein besonderes Modell, das in mehreren interaktiven Schritten nach mathematischen und inhaltlichen Kriterien ausgewählt wurde; unter all den untersuchten Regressionsmodellen schätzte das endgültige Modell die Abhängigkeit des CVI-Risikos von den Kovariablen am glaubwürdigsten.
- ENDGÜLTIGER PRÄDIKTORENSATZ – die Auswahl von Kovariablen, die das endgültige Modell bilden.
- MODELL, REGRESSIONSMODELL – mathematische Beschreibung (Schätzung) der Abhängigkeit zwischen den ausgewählten Einflussfaktoren und der Zielvariable; ein Modell kann neben der mathematisch ausgewählten Kovariablen auch willkürlich hinzugefügte Störvariablen (Confounders) berücksichtigen.

- ODDS RATIO (OR, Kreuzproduktverhältnis, in der vorliegenden Arbeit gleich CVI-ODDS-RATIO, CVI-OR; s. Tab. 2 unten) – Ein Maß der Stärke der Beziehung zwischen der Zielvariable und den erklärenden Variablen; im weiteren Text wird „CVI-Odds-Ratio“ vereinfachend als Synonym des Terminus „CVI-RISIKO“ benutzt. „Das ODDS RATIO ist auf den ersten Blick ein wenig intuitives Effektmaß, hat aber eine überaus große Bedeutung in der analytischen Epidemiologie. Dies begründet sich aus einer Vielzahl von Vorteilen, die dieser Maßzahl zugesprochen werden können. Das ODDS RATIO ist als der Faktor zu interpretieren, um den die Chance zu erkranken steigt, wenn man exponiert ist. Diese Interpretation ist der des relativen Risikos analog, nur dass der Begriff des Risikos durch den der Chance ersetzt ist [161].“
- CVI-WAHRSCHEINLICHKEIT – In der multifaktoriellen logistischen Regression wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CVI als eine Funktion der ausgewählten erklärenden Variablen anhand des entsprechenden Regressionsmodells geschätzt. Diese Funktion wird durch die folgende Formel 1 beschrieben:

$$\text{CVI-WAHRSCHEINLICHKEIT} = \exp(\text{LOGIT}) / [1 + \exp(\text{LOGIT})] \quad \text{[Formel 1]},$$

wo: $\text{LOGIT} = b_1 \times \text{Parameter}_1 + b_2 \times \text{Parameter}_2 + \dots + b_N \times \text{Parameter}_N$.

Dabei haben die Symbole folgende Bedeutung: b_1 – geschätzter Koeffizient des Parameters₁, der das Effektmaß der Einflussgröße „Parameter₁“ auf die CVI-Wahrscheinlichkeit ist; b_2 – geschätzter Koeffizient des Parameters₂, der das Effektmaß des Parameters₂ auf die CVI-Wahrscheinlichkeit und analog b_N – geschätzter Koeffizient des Parameters_N, der das Effektmaß des Parameters_N auf die CVI-Wahrscheinlichkeit ist.

Jeder Parameter, dessen Koeffizient sich signifikant ($p < 0,05$) von Null unterschied (entsprechend einer CVI-OR, die von Eins signifikant abweicht) wurde als CVI-assoziiert angesehen. Ordinale Kovariablen, die in Form binären Variablen untersucht wurden, galten als assoziiert, wenn sich zumindest eine dieser binären Variablen (K_N im obigen Beispiel) von der Bezugsklasse (meist K_1) signifikant ($p < 0,05$) unterschied. Im Falle, dass die Anzahl der Beobachtungen in einer der untersuchten Klassen der Kovariablen zu gering war, um das Effektmaß glaubwürdig zu schätzen, wurde die Odds Ratio der Konvention des SAS-Programms entsprechend mit „999“ angegeben [157].

Die beiden Stufen der Arbeitshypothese wurden in der logistischen Regression mit entsprechender Adjustierung für wichtige Kovariablen getestet. Das angewandte Testverfahren war zweiseitig.

Am Beispiel einer Vierfeldertafel (Tab. 2) kann die Odds Ratio als ein Quotient der Chance (engl. Odds) eine CVI zu haben, wenn man exponiert ist (A/B) und ähnlicher Chance, wenn man nicht exponiert ist (C/D) ausgedrückt werden; daher $(A/B)/(C/D) = A \times D / B \times C$. Die Odds Ratio nimmt höhere Werte an, wenn die Anzahl der exponierten und CVI-befallenen (A) und/oder die Anzahl der nicht-exponierten und CVI-freien Beine (D) größer ist. Andererseits wird die Odds Ratio durch eine höhere Anzahl der exponierten, CVI-freien Beine (B) und/oder durch eine höhere Anzahl der nicht-exponierten aber CVI-befallenen Extremitäten (C) herabgesetzt.

Tabelle 2: Errechnung der CVI-Odds-Ratio, der Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung mit Hilfe einer Einflussgröße; Vierfeldertafel. A, B, C und D bezeichnen die jeweilige Anzahl der beobachteten Beine.

	CVI (+)	CVI (-)	
Einflussgröße (+)	A	B	Odds Ratio A×D / B×C
Einflussgröße (-)	C	D	
	Sensitivität A/(A+C)	Spezifität D/(B+D)	

Die Sensitivität und Spezifität der CVI-Erkennung können anhand den in Tab. 2 angegebenen Formeln errechnet werden. Unter der Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Kranker als krank erkannt wird. Unter der Spezifität versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Gesunder als gesund erkannt wird [162]. Der positive Vorhersagewert ($PV_{(+)}$) entspricht hier der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CVI bei Patienten mit einem gegebenen Symptom (Einflussgröße (+)) und errechnet sich nach der Formel: $PV_{(+)}=A/(A+B)$. Entsprechend sagt der negative Vorhersagewert ($PV_{(-)}$) aus, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Venengesundheit vorliegt, wenn der Symptom nicht festgestellt worden ist: $PV_{(-)}=D/(D+C)$.

Um nicht-lineare Effekte nach Möglichkeit auszuschließen, wurde das ENDGÜLTIGE MODELL auf Interaktionen untersucht und mit Stratifizierung validiert. Nach den Anweisungen von Kleinbaum [159] wurden neben dem endgültigen Prädiktorensatzes sämtliche abgeleitete Interaktionsausdrücke, wie „Parameter₁ × Parameter₂“ (und auch Interaktionsausdrücke eines höheren Ranges), in das Modell forciert und nach Signifikanz getestet. Die Reproduzierbarkeit der Beziehung zwischen der V. femoralis communis und der CVI wurde getrennt nach wichtigen Einflussgrößen (Störfaktoren), wie Alter (junger - älter), Stamm-Astvarikose (kein - gering - relevant), proximale Leitveneninsuffizienz (ja - nein) und Körperoberfläche (kleiner - größer) untersucht und in Abb. 6 dargestellt. Die Robustheit des ENDGÜLTIGEN MODELLS gegenüber einem eventuellen Einfluss dieser Kovariablen wurde ebenfalls getestet: Abb. 14 stellt das ENDGÜLTIGE MODELL dar, das am gesamten Datenmaterial der Frauen und am Datenmaterial der varikosefreien Frauen geschätzt wurde. Zur Verdeutlichung der Wechselwirkung zwischen der Stamm-Astvarikose und dem Diameter der VFC (Tab. 6) und zwischen der Stamm-Astvarikose und dem Reflux in der VFC (Tab. 7) wurde die CVI-Häufigkeit (Chancen) sowie die Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Kovariable je nach Schweregrad der Varikose dargestellt.

Um die Bedeutung der Dilatation der V. femoralis communis (VFC) mit der Insuffizienz dieser Vene zu vergleichen, untersuchte man in der multifaktoriellen Regressionsanalyse die Beiträge beider dieser Merkmale zum CVI-Risiko. Dies wurde durch forciertes Entfernen jeder dieser Einflussgröße aus dem ENDGÜLTIGEN MODELLS geprüft, wobei zwei reduzierte Modelle entstanden, die miteinander verglichen wurden. Durch einen Vergleich den entsprechenden Flächen unter den ROC Kurven (AUC) wurde das Diskriminierungsvermögen des jeweiligen reduzierten Modells quantifiziert (Abb. 15). Diese Ergebnisse wurden gemäß der von Lemeshow benutzten Richtschnur wie folgt bewertet [163]: $AUC \geq 0,9$ – hervorragende [*outstanding*] Diskriminierung, AUC zwischen 0,8 und 0,9 – ausgezeichnete [*excellent*] Diskriminierung, AUC zwischen 0,7 und 0,8 – akzeptable [*acceptable*] Diskriminierung.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse und insbesondere das ENDGÜLTIGE MODELL wurden folgendermaßen validiert: Mit Hilfe der oben erwähnten Stratifizierung (Untergruppen-Analyse), durch einen Vergleich der erwarteten und tatsächlich beobachteten CVI-Häufigkeit in definierten Schichten der CVI-Wahrscheinlichkeit (Tab. 13) und durch den Vergleich der am rechten und linken Bein erhobenen Ergebnisse.

Das ENDGÜLTIGE MODELL wurde auch in Hinsicht auf seine Fähigkeit geprüft, eine CVI-Progression anzuzeigen. In einem *Proportional-Odds-Model* wurde das Diskriminierungsvermögen des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES untersucht, die CVI-Stadien 0 versus I versus II+III auseinander zu trennen (Abb. 16). Dabei wurde der VFC-Diameter und VFC-Reflux in drei Klassen unterteilt, um mögliche nichtlineare Zusammenhänge aufdecken zu können.

Die Reproduzierbarkeit der VFC-Diametermessung und der -Refluxmessung wurde nach einem mehrmonatigen Intervall bei 110 Patienten geprüft. Die Ergebnisse wurden in Tab. 9a als Medianwert der jeweiligen Messwert-Differenz mit dem 1. und 3. Quartil angegeben. Um systematische Fehlerquellen ggf. aufzudecken, wurden auch entsprechende Differenzen zwischen dem rechten und linken Bein untersucht. Dies erfolgte getrennt für das jeweilige CVI-Stadium und nur bei Personen, deren beide Extremitäten gleichem CVI-Stadium angehörten. Analog der oben erwähnten zeitlichen Reproduzierbarkeit, wurden die Ergebnisse als Medianwert der jeweiligen Messwert-Seitendifferenz mit dem 1. und 3. Quartil angegeben (Tab. 10a).

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung werden getrennt für Männer und Frauen besprochen. Die Anzahl der analysierten rechten Beine war bei Frauen (n=181) über zweifach höher als bei Männern (n=68).

5.1 Zielvariable - chronische Veneninsuffizienz (CVI)

Im Studienkollektiv wurde eine CVI bei 70 % der Frauen festgestellt (CVI(+)). Eine CVI im Stadium I, II und IIIa+IIIb wurde entsprechend bei 51 %, 17 % und 2 % dieser Frauen erkannt. Bei Männern gehörten 66 % der Beine der Gruppe CVI(+) an. Eine CVI im Stadium I, II und IIIa+IIIb wurde entsprechend bei 43 %, 23 % und 0 % dieser Männern erkannt. Die Charakteristik des Datenmaterials mit Unterteilung auf die einzelnen CVI-Stadien wurde in Tab. 1 (rechts Bein; s. Kapitel 4) und Tab. 2a (linkes Bein; s. Anhang) zusammengestellt. Die im folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf das Datenmaterial der rechten Beine.

Tabelle 3: Zusammenstellung der stetigen Parameter in den Gruppen CVI(+) und CVI (-).

Parameter	Einh.	Frauen				Männer					
		CVI (+) n=127		CVI (-) n=54		CVI (+) n=45		CVI (-) n=23		p-Wert	
		Mittel- Wert	(SD)	Mittel- -Wert	(SD)	Mittel- Wert	(SD)	Mittel- Wert	(SD)		
Alter	[J]	49,0	(11,1)	37,9	(11,8)	p<0,0001	49,7	(14,7)	43,1	(13,1)	P=0,065
Diameter der VFC	[mm]	15,3	(1,8)	14,4	(1,7)	p<0,003	17,1	(2,1)	16,3	(1,7)	P=0,081
Diameter der Magna-Krosse	[mm]	8,8	(2,2)	7,4	(1,8)	p<0,0001	8,9	(2,0)	8,9	(2,1)	p>0,89
Reflux in der VFC	[s]	2,3	(1,7)	1,3	(1,2)	p<0,0002 [†]	2,6	(1,7)	1,5	(1,2)	p<0,0005 [†]
Körpergewicht	[kg]	70,3	(10,8)	62,0	(10,6)	p<0,0001	82,2	(12,9)	77,5	(10,5)	p>0,11
Körperlänge	[cm]	166,4	(6,9)	165,7	(5,6)	p>0,50	177,2	(6,1)	177,3	(5,9)	p>0,90
Körper-Massen-Index	[kg/m ²]	25,4	(3,8)	22,6	(4,0)	p<0,0001	26,2	(3,6)	24,7	(3,6)	p>0,12
Körperoberfläche	[m ²]	1,78	(0,1)	1,68	(0,1)	p<0,0001	1,99	(0,2)	1,94	(0,1)	p>0,17

[†] Wilcoxon 2-sample Test; sonstige Vergleiche im Student-t-Test

5.2 Erklärende Variablen

Im folgenden werden die untersuchten erklärenden Variablen in bezug auf die Zielvariable charakterisiert.

5.2.1 Alter

Frauen mit einer CVI waren durchschnittlich über 10 J älter (49,0 J) als die ohne CVI (37,9 J; $p < 0,0001$; Tab. 3). Entsprechende Werte für Männer betragen 49,7 und 43,1 Jahre, was grenzwertig signifikant war ($p = 0,065$; Tab. 3). Diese Ergebnisse stimmten mit den Häufigkeitsverteilungen nach Lebensdekaden überein (Abb. 3): In der CVI-Gruppe fanden sich z.B. 79 % der Frauen im Alter von mindestens 40 J, dafür in der Kontrollgruppe nur 45 % der Frauen ($p < 0,0001$). Unter den CVI-betroffenen Männern waren mehr als die Hälfte (53 %) über 50 J alt, und in der Kontrollgruppe (CVI (-)) nur 35 % der Männer. Darüber hinaus erhöhte sich das Risiko für das Vorliegen einer CVI ("CVI-Risiko") pro Lebensdekade im Durchschnitt 2,4fach bei Frauen ($p < 0,0001$) und 1,4fach bei Männern ($p = 0,077$; s. Tab. 4).

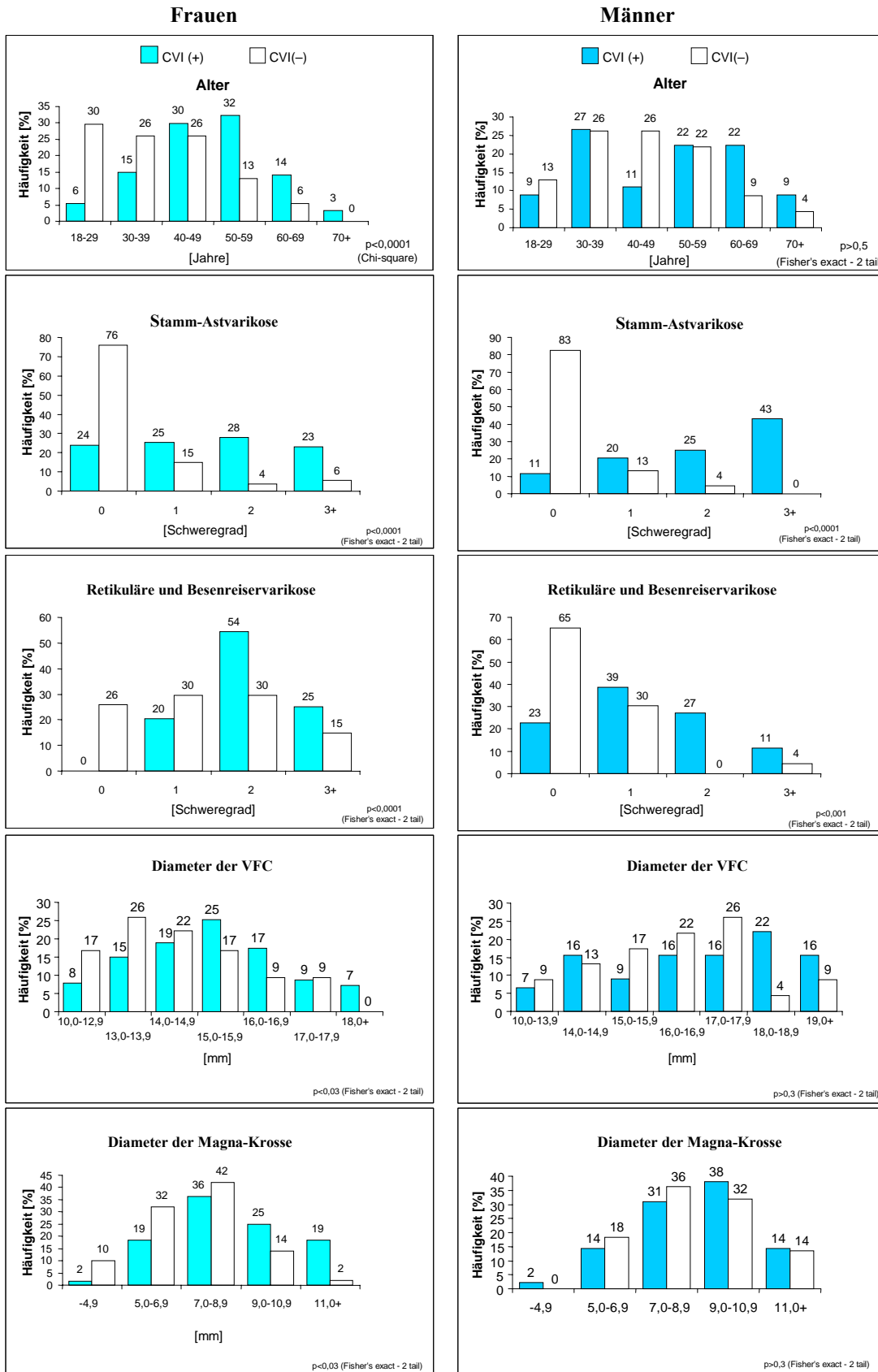
Die Generalised-Additive-Model-Analyse (GAM-Analyse) ergab für das Alter (Abb. 7) einen bei Frauen hochsignifikant ansteigenden Trend des CVI-Risikos ($p < 0,001$). Wie Abb. 4 verdeutlicht, stieg das CVI-Risiko beim Übergang von einem Quartil des Alters zum nächsten proportional an: Frauen im Alter zwischen 37–45 J waren rund 4fach (OR=4,3; $p < 0,003$), im Alter 46–53 J 7fach (OR=7,3; $p < 0,0001$) und im Alter von zumindest 54 J 10fach (OR=10,1; $p < 0,0001$) mehr bedroht mit einer CVI als die im Alter von maximal 36 J (unterer Quartil). Bei Männern war dieser Trend ($p < 0,15$) flacher als bei Frauen (vgl. Abb. 8 und Abb. 7). Die CVI-Odds-Ratio-Schätzwerte für die ansteigenden Quartile des Alters betragen 0,6, 1,4 und 2,8 und waren nicht statistisch signifikant; das Referenzalter war 18–35 J (Abb. 4).

Bei beiden Geschlechtern zeigte das Alter eine positive Korrelation zum Körper-Massen-Index (KMI) ($p < 0,0007$), dem Körpergewicht ($p < 0,05$); und eine negative zur Körperlänge ($p < 0,02$) (Tab. 3a, Tab. 4a). Bei Frauen verkürzte sich die venöse Wiederauffüllzeit in der LRR mit dem fortschreitenden Alter ($r = -0,39$; $p < 0,000$; Tab. 3a); und bei Männern fand sich eine negative Korrelation zwischen dem Alter und dem Schweregrad des Refluxes in der V. femoralis superficialis (stärkerer Reflux bei jüngeren, $r = -0,32$; $p < 0,01$ - Tab. 4a).

5.2.2 Stamm-Astvarikose

Der Häufigkeitsverteilung nach (s. Abb. 3) hatten 51% der Frauen und 68% der Männer mit einer CVI eine zumindest mäßig ausgedehnte Stamm-Astvarikose. Eine solche Ausdehnung der Stamm-Astvarizen fand sich bei nur 9 %, bzw. 4 % der Beine ohne CVI entsprechend für Frauen und Männer. Varizenfreie Extremitäten dominierten aber in der CVI (-) Gruppe (76 % der Frauen und 83 % der Männer) und fanden sich immer noch bei einem Viertel der Frauen (24 %) und 11 % der Männer mit einer CVI. Diese Verteilungsdifferenzen waren bei jedem Geschlecht hochsignifikant ($p < 0,0001$; Abb. 3). Wie Abb. 3 zeigt, war die absolute Häufigkeit der CVI bei Frauen etwa gleich

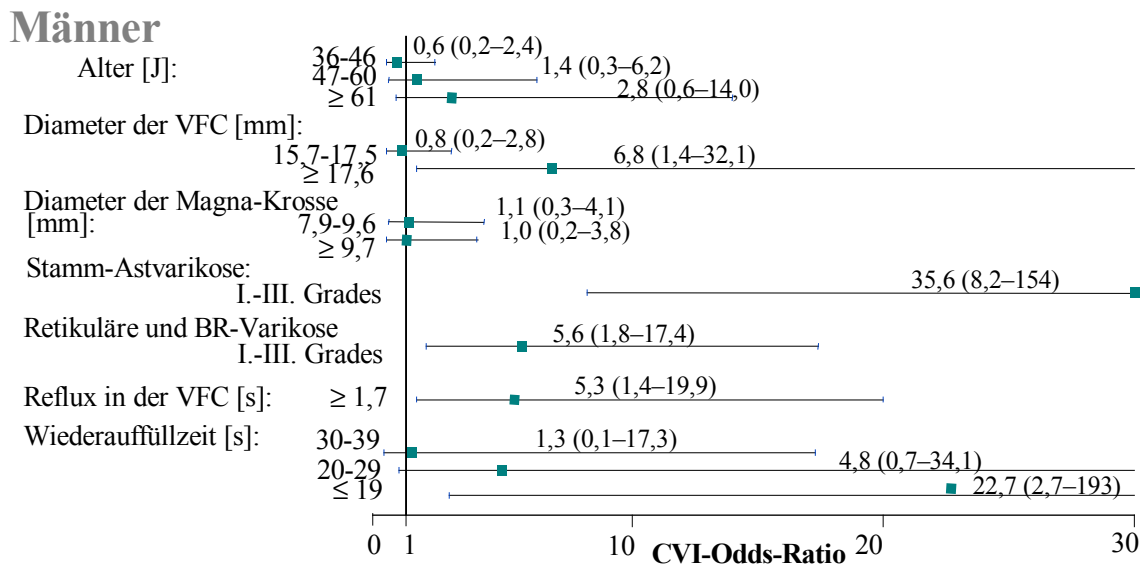
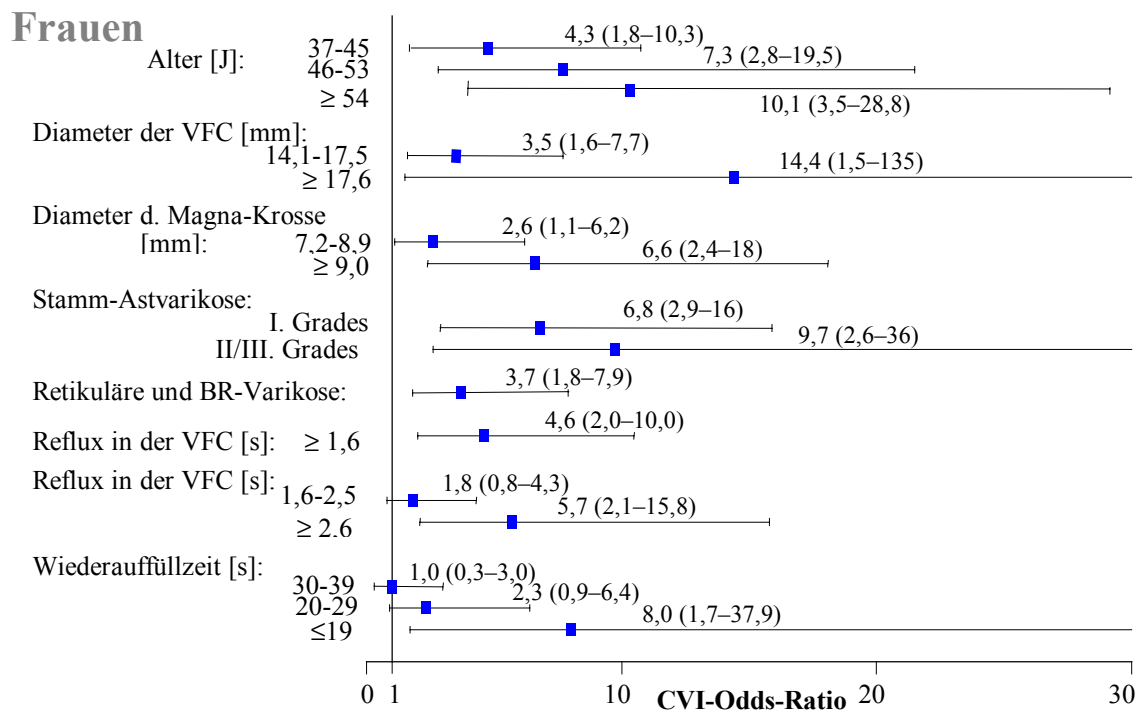
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der Variablen in den CVI-befallenen (volle Balken) und CVI-freien (leere Balken) Extremitäten (rechte Beine) bei Frauen und Männern



für jedes Schweregrad der Stamm-Astvarikose, dagegen wies sie bei Männern eine mit zunehmendem Krampfaderbefall ansteigende Tendenz auf.

Bei Frauen war das Risiko für das Vorhandensein einer CVI rund 7fach höher in Extremitäten mit einer gering ausgedehnten Stamm-Astvarikose als in varikosefreien Extremitäten (OR=6,8; $p<0,0001$). War die Varikose zumindest mäßig ausgedehnt, so war das CVI-Risiko bis 10fach erhöht (OR=9,7; $p<0,001$; Abb. 4, Tab. 4). Bei den Männern mit einer Stamm-Astvarikose (alle Schweregrade wurden zusammen klassiert) war das CVI-Risiko 35 mal höher als bei denen ohne Varikose (OR=35,6; $p<0,0001$; Abb. 4). Die Schwere der Stamm-Astvarikose

Abbildung 4: Altersadjustierte CVI-Risiken für die einzelnen Einflussgrößen. Punktueller OR (Vierecke) und 95%-Konfidenzintervalle (Schnurrhaare).



korrelierte positiv mit dem Alter (bei Frauen $r=0,31$; $p<0,0001$; bei Männern $r=0,24$; $p<0,05$) und streng negativ mit der venösen Wiederauffüllzeit in der LRR (bei Frauen $r=-0,58$; $p<0,0001$; bei Männern $r=-0,65$; $p<0,0001$). Bei Frauen, aber nicht bei Männern, korrelierte die Stamm-Astvarikose mit den Merkmalen der Körperkonstitution (Einzelheiten in Tab. 3a und Tab. 4a im Anhang).

5.2.3 Retikuläre und Besenreiservarikose

Die Häufigkeitsverteilung in Abb. 3 zeigt, dass sich eine retikuläre und/oder Besenreiservarikose zumindest II. Grades bei 79 % der Frauen mit einer CVI und 38 % der Männern mit einer CVI fand: In der CVI (–) Gruppe wurde eine solche Varikose signifikant seltener beobachtet, und zwar bei 45 % der Frauen ($p<0,0001$) und nur 4 % der Männern ($p<0,001$). Bei Frauen war das Vorhandensein einer retikulären und/oder Besenreiservarikose II. oder III. Grades mit einem über 3fachen Anstieg des CVI-Risikos vereinbar ($OR=3,7$; $p<0,001$), und bei Männern entsprach jegliche Ausprägung dieser Art Varikose einer über 5fachen Erhöhung des CVI-Risikos ($OR=5,6$; $p<0,003$; Tab. 4, Abb. 4).

Tabelle 4: Altersadjustierte CVI-Odds-Ratios in Abhängigkeit von den untersuchten Parameters.

	Frauen			Männer		
	Schweregrad/ Bereich	Odds Ratio	95% CI (Unter–Obergränze)	Schweregrad/ Bereich	Odds Ratio	95% CI (Unter–Obergränze)
Alter [10J]:		2,4 ***	(1,7–3,3)		1,4 NS	(1,0–2,0)
Stamm-Astvarikose [Schweregrad]:	0	1,0		0	1,0	
	I	6,8 ***	(2,9–15,9)	I+	35,6 ***	(8,2–154)
	II+	9,7 **	(2,6–36,5)			
Retikuläre u. Besenreiser-Varikose [Schweregrad]:	0/I	1,0		0	1,0	
	II+	3,7 **	(1,8–7,9)	I+	5,6 **	(1,8–17,5)
Diameter der VFC [mm]:	≤14,0	1,0		≤15,6	1,0	
	14,1–17,5	3,5 **	(1,6–7,7)	15,7–17,5	0,8 NS	(0,2–2,8)
	≥17,6	14,4 *	(1,5–136)	≥17,6	6,8 *	(1,4–32,1)
Diameter der VFC [1 mm]:		1,38 **	(1,1–1,7)		1,36 *	(1,02–1,8)
Diameter der Magna-Krosse [mm]:	≤7,1	1,0		≤7,8	1,0	
	7,2–8,9	2,6 *	(1,1–6,2)	7,9–9,6	1,1 NS	(0,3–4,1)
	≥9,0	6,6 ***	(2,4–18,1)	≥9,7	1,0 NS	(0,2–3,8)
Wiederauffüllzeit In der LRR [s]:	≥40	1,0		≥40	1,0	
	30–39	1,0 NS	(0,3–3,0)	30–39	1,3 NS	(0,1–17,3)
	20–29	2,3 NS	(0,9–6,4)	20–29	4,8 NS	(0,7–34,1)
	≤19	8,0 *	(1,7–37,9)	≤19	22,7 *	(2,7–192,8)

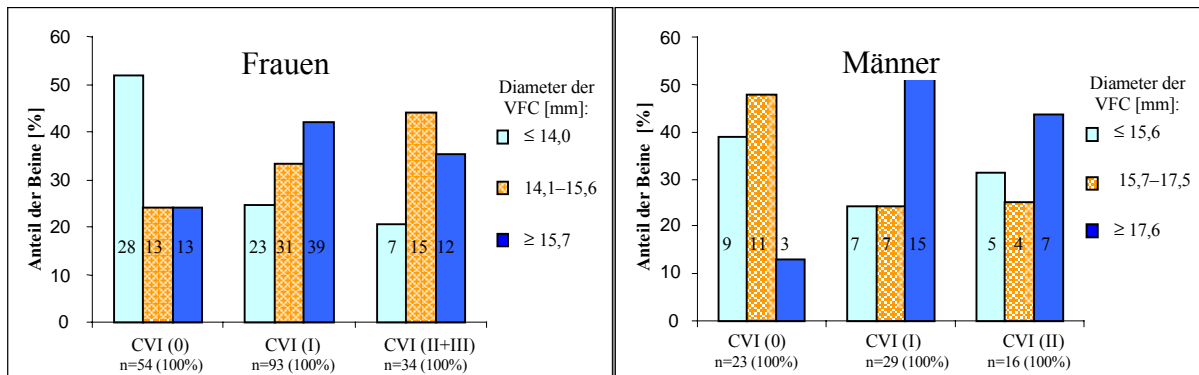
Signifikanzniveau: *** $p<0,0005$, ** $p<0,005$, * $p<0,05$, NS – nicht signifikant.

Die Ausdehnung der retikulären und Besenreiservarikose korrelierte mit der Ausdehnung der Stamm-Astvarikose bei Frauen ($r=0,28$; $p<0,0001$) und deutlich stärker bei Männern ($r=0,51$; $p<0,0001$). Sie wies auch eine Korrelation zum Alter auf (bei Frauen $r=0,25$; $p<0,0007$; bei Männern $r=0,27$; $p<0,03$), und bei Frauen ebenfalls zu dem Körpergewicht ($r=0,24$; $p<0,001$) und der Refluxdauer in der VFC ($r=0,16$; $p<0,04$); bei Männern war sie auch mit der Refluxausprägung in der Magna-Krosse korreliert ($r=0,31$; $p<0,03$).

5.2.4 Durchmesser der Vena femoralis communis (VFC-Diameter)

Bei Frauen ($n=181$) lag der arithmetische Mittelwert des Innendiameters der V. FEMORALIS COMMUNIS bei 15,0 mm (die Standardabweichung betrug $SD=1,8$). Die entsprechende Verteilungsfunktion wurde durch den Minimalwert von 10,5 mm, 1. Quartil von 13,7 mm, den Median gleich Mittelwert, 3. Quartil von 16,1 mm und den Maximalwert von 20,6 mm gekennzeichnet; dabei wich sie nicht signifikant von einer Normalverteilung ab ($p=0,45$).

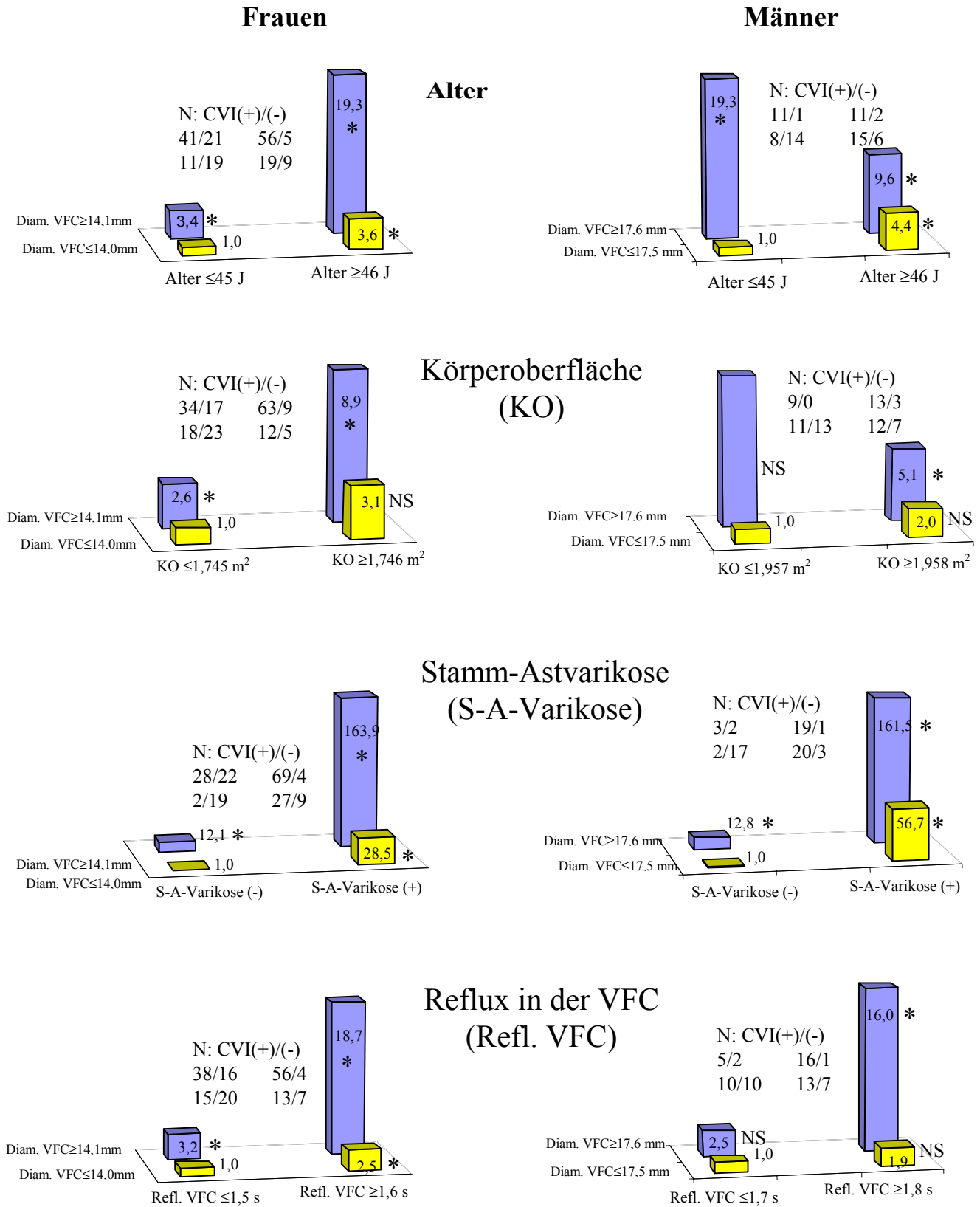
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des VFC-Diameters (nach Terzilen) in Abhängigkeit vom Schweregrad der CVI.



Der Durchschnittsdiameter der VFC war in der CVI (+) Gruppe mit 15,3 mm beträchtlich größer als der in der CVI (–) Gruppe (14,4 mm; $p<0,003$; Tab. 3). Beispielsweise fanden sich VFC-Diameter von 15 mm oder mehr (s. Abb. 3) bei 58 % der Frauen mit einer CVI und bei 35 % der Frauen ohne CVI ($p<0,03$). Die Größe des VFC-Diameters hing auch mit dem Stadium der CVI zusammen, wobei die deutlichste Differenz, durchschnittlich von 1 mm, zwischen den Klassen CVI (I) und CVI (0) verzeichnet wurde ($p<0,003$; Tab. 1). Dafür war der Unterschied zwischen den Klassen CVI (0) und CVI(II+III) mit 0,8 mm nur grenzwertig signifikant ($p=0,072$), und der zwischen CVI(I) und CVI(II+III) mit 0,2 mm nicht signifikant ($p>0,45$; Tab. 1). Wie Abb. 5 (links) verdeutlicht, zeichnete sich die Klasse CVI (0) mit dem größten Anteil (52 %) an VFC-Diametern aus dem unteren Terzil ($\leq 14,0$ mm) aus; solche Diameterwerte konnten nur halb so oft bei den CVI-befallenen Frauen gefunden werden (in der Klasse CVI(I) bei 25 % und in der Klasse CVI(II+III) bei 21 %).

In Abb. 6 wurde die relative Häufigkeit der CVI (ausgedrückt als Odds oder Chancen: CVI (+)/CVI (–)) in jeweils vier Felder unterteilt. Diese Felder wurden nach dem VFC-Diameter (klassiert binär) und jeweils einer anderen Kovariable (klassiert ebenfalls binär) gebildet. Anhand der Chancen (Odds) eine CVI zu haben, wurden für jedes Feld die CVI-Odds-Ratios kalkuliert; dabei fungierte das Feld mit niedrigster CVI-Häufigkeit als Referenz

Abbildung 6: Abhängigkeit des CVI-Risikos vom VFC-Diameter in Wechselwirkung mit anderen Variablen.



(Balkenhöhe gleich Eins). Aus der Balkenhöhe kann geschlossen werden, dass die relative CVI-Häufigkeit bei Frauen mit VFC-Diametern größer 14,0 mm jeweils höher war als bei denen mit Diametern $\leq 14,0$ mm, und zwar für jede potenzielle Störvariable, sei es Alter, Körperoberfläche, Stamm-Astvarikose oder Reflux in der VFC. Auch umgekehrt zeigte sich bei Frauen jede dieser Einflussgrößen mit der relativen CVI-Häufigkeit assoziiert unabhängig davon, ob der Diameter der VFC kleiner 14 mm oder größer war. Von all den in Abb. 6 gezeigten Untergruppen, wiesen Frauen mit einer Stamm-Astvarikose und gleichzeitig mit einem VFC-Diameter größer 14 mm die höchste relative Häufigkeit der CVI auf (die Chance betrug $69/4=17,25$) und die höchste CVI-Odds-Ratio von 163,9 ($p<0,0001$) im Vergleich zur entsprechenden Referenzgruppe.

In der logistischen Regression entfiel pro 1 mm des VFC-Diameters eine im Durchschnitt 35%ige Zunahme des CVI-Risikos (OR=1,35; 95 % CI 1,1–1,6; $p=0,004$), die sich nach einer Altersadjustierung kaum änderte: OR=1,38; (95 % CI 1,1–1,7; $p=0,004$; Tab. 4). In einer entsprechenden Analyse, bei der Vorhersage von CVI (I) versus CVI (0) (d.h. nach Ausschluss der Extremitäten mit einer CVI II. und III. Grades), entfiel pro 1 mm des VFC-Diameters durchschnittlich ein 40%iger Risikoanstieg: OR=1,40 (95 % CI 1,1–1,7; $p=0,003$).

Die GAM-Regressionsanalyse ergab einen ansteigenden Trend des CVI-Risikos bei zunehmenden Diametern der VFC ($p<0,003$; Abb. 7). Für die untersuchte Beziehung konnte kein nichtlinearer Effekt nachgewiesen werden. Die Suche nach einem Schwellenwert ergab die beste Diskriminierung zwischen den Extremitäten mit und ohne CVI, wenn die VFC-Diameter von $\geq 14,1$ mm mit solchen, die $\leq 14,0$ mm waren, verglichen wurde (OR=7,1; $p<0,0001$ - adjustiert für Alter und Stamm-Astvarikose). Dieser Schwellenwert bewährte sich, auch wenn der VFC-Diameter in 3 Klassen unterteilt wurde: Wie sich aus Abb. 4 ergibt, war das CVI-Risiko 3,5fach erhöht ($p<0,001$), wenn der Diameter der VFC im Bereich zwischen 14,1–17,5 mm lag, und 14,4fach erhöht, wenn der Diameter 17,6 mm oder mehr betrug ($p<0,002$), im Vergleich zur Situation, wenn der VFC-Diameter bei $\leq 14,0$ mm lag (Tab. 4, Abb. 4). Im Datenmaterial der linken Beine ergab die gleiche Analyse, dass die Diskriminierung zwischen den Extremitäten mit und ohne CVI optimal war, beim Vergleich der VFC-Diameterwerte von $\leq 13,9$ mm versus $\geq 14,0$ mm (siehe Abb. 7a im Anhang).

Der am 14-mm-Wert binär kategorisierte Diameter der VFC (VFC-Diameter $\geq 14,1$ mm gegenüber $\leq 14,0$ mm) war in der Lage etwa genauso gut zwischen Venenkrankheit (CVI (+)) und -gesundheit (CVI (-)) zu diskriminieren wie zwischen den CVI-Stadien 0 und I: die entsprechenden Odds Ratios betragen OR=10,0 (95 % CI 3,3–30,6; $p<0,0001$) und OR=9,4 (95 % CI 3,0–29,3; $p<0,0001$); diese Analysen wurden für Alter, Stamm-Astvarikose und Reflux in der VFC adjustiert. Die Diskriminierung zwischen den Klassen CVI (0) und CVI (II+III), also nach Ausschluss der Beine mit CVI I. Grades, war noch schärfer: entsprechende Odds-Ratio wurde auf OR=22,1 geschätzt (95 % CI 2,0–244; $p<0,03$). Dagegen erwies sich für die Diskriminierung zwischen den Klassen CVI (I) und CVI (II+III) nur der obere Diameter-Bereich ($\geq 17,6$ mm), aber nicht der mittlere (14,1–17,5 mm), und nur bedingt ($p=0,072$, grenzwertige Signifikanz bei zweiseitigem Testverfahren) geeignet (OR=8,9; Tab. 5). Keine der vom VFC-Diameter abgeleitenden Variablen, insbesondere nicht der mit der Körperoberfläche korrigierte VFC-Diameter [164], und keine *Interaction Terms* [159], konnten das CVI-Risiko eigenständig oder in Zusammenwirkung mit dem VFC-Diameter besser vorhersagen als der VFC-Diameter selbst.

Tabelle 5: Abhängigkeit des Risikos des Vorhandenseins einer CVI II. oder III. Grades versus CVI I. Grades.

		Frauen		Männer	
		Odds Ratio	P-Wert	Odds Ratio	P-Wert
Diameter der VFC[†] [mm]:	≤14,0	1,0		≤17,5	1,0
	14,1-17,5	1,3	>0,50	≥17,6	0,8 >0,70
	≥17,6	1,9	>0,40		
Diameter der VFC[‡] [mm]:	≤14,0	1,0		≤17,5	1,0
	14,1-17,5	1,9	>0,30	≥17,6	0,8 >0,60
	≥17,6	8,9	0,072		

† adjustiert für Alter

‡ adjustiert für Alter, Stamm-Astvarikose und Reflux in der VFC.

Bei Männern (n=68) lag der arithmetische Mittelwert des Innendiameters der V. FEMORALIS COMMUNIS bei 16,8 mm (SD=2,0). Die entsprechende Verteilungsfunktion wurde durch den Minimalwert von 12,9 mm, 1. Quartil von 15,3 mm, den Median 16,75 mm, 3. Quartil von 18,4 mm und den Maximalwert von 21,1 mm gekennzeichnet; dabei wich sie nicht signifikant von einer Normalverteilung ab (p=0,30).

Der Durchschnittsdiameter der VFC war in der CVI (+) Gruppe mit 17,1 mm um 5% größer als der in der CVI(-) Gruppe (16,3 mm; p>0,08; Tab. 3). Wie Abb. 3 verdeutlicht konnte bei Männern mit einem VFC-Diameter von 18 mm oder mehr 3 mal öfter eine CVI angetroffen werden als die Venengesundheit (38 % und 13 % entsprechend), doch war dies statistisch insignifikant (p>0,30). Die Größe des VFC-Diameters hing auch mit dem Stadium der CVI zusammen: die größte Diameterdifferenz fand sich zwischen den Klassen CVI (I) und CVI (0) und betrug, wie bei Frauen, durchschnittlich 1 mm (p=0,065; Tab. 1). Dafür betrug der entsprechende Unterschied zwischen den Klassen CVI (0) und CVI (II+III) ebenso wie zwischen CVI (I) und CVI (II+III) jeweils nur 0,5 mm, was nicht signifikant war (p>0,38 und p>0,50 entsprechend; Tab. 1). Wie Abb. 5 verdeutlicht, hatten die venengesunden Extremitäten (CVI (0)) den niedrigsten Anteil (13 %) an VFC-Diametern aus dem oberen Terzil (≥17,6 mm); solche Diameterwerte kamen bis 4fach öfter bei den CVI-befallenen Männern vor (CVI(I) - 52 %; CVI(II+III) - 44 %).

Die relativen CVI-Häufigkeitsverteilungen je nach VFC-Diameter und einer anderen Einflussgröße (Alter, Stamm-Astvarikose, Körperoberfläche oder Reflux in der VFC) waren bei Männern z.T. sehr ähnlich wie bei Frauen (siehe Abb. 6). Insbesondere waren die für die Stamm-Astvarikose und den Reflux in der VFC geschätzten Odds Ratios bei beträchtlich niedrigeren absoluten Häufigkeiten fast identisch wie bei Frauen. Auch konnte man die gleiche Tendenz wie bei Frauen beobachten, dass höheren VFC-Diametern stets höhere relative Häufigkeiten der CVI (höhere Odds) entsprachen, unabhängig von der Wahl der Bezugsvariable. Im Gegensatz zu Frauen, war aber die relative CVI-Häufigkeit bei den jüngeren Männern, die einen größeren VFC-Diameter hatten (mit einem Odds=11/1) kleiner als die bei den älteren Männern (Odds=11/2); ähnliches traf auch für die Körperoberfläche zu.

In der logistischen Regression entfiel pro 1 mm des VFC-Diameters eine im Durchschnitt 26%ige Zunahme des CVI-Risikos (OR=1,26; 95 % CI 0,96–1,65; p=0,10), die sich nach einer Altersadjustierung auf 36% erhöhte (OR=1,36;

95 % CI 1,02–1,81; $p=0,04$; Tab. 4). In einer entsprechenden Analyse, bei der Vorhersage von CVI (I) versus CVI (0) (d.h. nach Ausschluss der Extremitäten mit einer CVI II. und III. Grades), entfiel pro 1 mm des VFC-Diameters durchschnittlich ein 39%iger Risikoanstieg: OR=1,39 (95 % CI 1,01–1,91; $p=0,04$ - adjustiert für Alter).

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der CVI-Erkennung durch die VFC-Diametermessung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Stamm-Astvarikose.

Stamm- Astvarikose:	Frauen (n=180)				Sensitivität A/(A+C)	Spezifität D/(B+D)
	VFC-Dilatation $\geq 14,1$ mm		VFC-Dilatation $\leq 14,0$ mm			
	CVI (+) A	CVI (-) B	CVI (+) C	CVI (-) D		
Schweregrad 0	28	22	2	19	93 %	46 %
Schweregrad I	26	2	6	6	81 %	75 %
Schweregrad II+	43	2	21	3	67 %	60 %

Stamm- Astvarikose:	Männer (n=67)				Sensitivität A/(A+C)	Spezifität D/(B+D)
	VFC-Dilatation $\geq 17,6$ mm		VFC-Dilatation $\leq 17,5$ mm			
	CVI (+) A	CVI (-) B	CVI (+) C	CVI (-) D		
Schweregrad 0	3	2	2	17	60 %	89 %
Schweregrad I	5	1	4	2	56 %	66 %
Schweregrad II+	14	0	16	1	47 %	-

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität der CVI-Erkennung durch die Refluxmessung in der VFC in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Stamm-Astvarikose

Stamm- Astvarikose:	Frauen (n=180)				Sensitivität A/(A+C)	Spezifität D/(B+D)
	VFC-Reflux $\geq 1,6$ s		VFC-Reflux $\leq 1,5$ s			
	CVI (+) A	CVI (-) B	CVI (+) C	CVI (-) D		
Schweregrad 0	18	7	12	34	60 %	83 %
Schweregrad I	15	2	17	6	47 %	75 %
Schweregrad II+	36	2	28	3	56 %	60 %

Stamm- Astvarikose:	Männer (n=67)				Sensitivität A/(A+C)	Spezifität D/(B+D)
	VFC-Reflux $\geq 1,7$ s		VFC-Reflux $\leq 1,6$ s			
	CVI (+) A	CVI (-) B	CVI (+) C	CVI (-) D		
Schweregrad 0	3	8	2	11	60 %	58 %
Schweregrad I	7	1	2	2	78 %	66 %
Schweregrad II+	19	0	11	1	63 %	-

Die GAM-Regressionsanalyse ergab einen ansteigenden Trend des CVI-Risikos in Abhängigkeit vom Durchmesser der VFC, der jedoch nicht signifikant war ($p=0,10$; Abb. 8). Für die untersuchte Beziehung konnte kein nichtlinearer Effekt nachgewiesen werden. Die Suche nach einem Schwellenwert ergab die beste Diskriminierung zwischen den Extremitäten mit und ohne CVI, wenn die VFC-Diameter von $\geq 17,6$ mm mit den von nicht mehr als 17,5 mm verglichen wurden ($OR=8,5$; $p<0,02$ - adjustiert für Alter und Stamm-Astvarikose). Dieses Risiko war nach einer Adjustierung auf Alter und Reflux in der VFC etwas niedriger geschätzt: Männer mit den VFC-Diametern $\geq 17,6$ mm hatten gegenüber den mit den Diametern $\leq 17,5$ mm ein 5fach erhöhtes CVI-Risiko ($OR=5,1$; $p<0,03$). Wurde aber zusätzlich für die Stamm-Astvarikose adjustiert, so verlor die interessierende Beziehung ihre statistische Signifikanz ($OR=4,9$; $p=0,085$). Die Häufigkeit der CVI in Abhängigkeit von der Stamm-Astvarikose und dem VFC-Diameter wurde in Tab. 6 zusammengefasst. Wenn der VFC-Diameter in 3 Klassen unterteilt wurde, war das altersadjustierte CVI-Risiko rund 7fach erhöht ($OR=6,8$; $p<0,02$) bei Männern mit einem Diameter der VFC über 17,5 mm im Vergleich zu denen mit VFC-Diametern, die nicht mehr als 15,6 mm betragen (Tab. 4, Abb. 4).

Wie bei Frauen nahm das Ausschließen der Extremitäten mit CVI II. oder III. Grades keinen wesentlichen Einfluss auf das CVI-Risiko ($OR=5,4$; $p=0,064$). Einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Risiko für das Vorhandensein einer CVI II. Grades zeigte der VFC-Diameter nicht (Tab. 5).

Wie Tab. 3a und Tab. 4a (s. Anhang) angeben, wies der VFC-Diameter Korrelationen mit vielen von den untersuchten Merkmalen auf: mit dem Diameter der Magna-Krosse (Frauen: $r=0,27$; $p<0,0004$; Männer: $r=0,28$; $p<0,03$), mit der Schwere des Refluxes in der V. femoralis superficialis (Frauen: $r=0,20$; $p<0,008$; Männer: $r=0,34$; $p<0,006$), bei Frauen auch mit der Refluxdauer in der VFC ($r=0,28$; $p<0,0002$ - s. auch Scatterdiagramme in Abb. 4a im Anhang), mit allen Parametern der Körperkonstitution, doch besonders eng mit der Körperoberfläche: bei Frauen $r=0,36$ ($p<0,0001$), bei Männern $r=0,40$ ($p<0,0007$; s. auch Abb. 5a im Anhang). Dagegen konnte keine Korrelation des Diameters der VFC zur Wiederauffüllzeit, Alter (s. auch Scatterdiagramme in Abb. 3a im Anhang), Schweregrad der Stamm-Astvarikose oder dem Reflux in der Magna-Krosse nachgewiesen werden.

Bei der geschlechtsspezifischen Untersuchung fiel auf, dass der arithmetische Mittelwert bei Frauen (15,0 mm (SD=1,8)) signifikant niedriger lag ($p<0,0001$) als bei Männern (16,8 mm (SD=2,0)). Unter Berücksichtigung des Geschlechts als Kovariable im logistischen Modell (gepooltes Datenmaterial beider Geschlechter), stieg die CVI-Odds-Ratio von $OR=1,3$ ($p>0,30$, altersadjustiert) auf $OR=2,5$ ($p<0,03$, adjustiert auf Alter und VFC-Diameter), was mit einem rund 2fach größerem CVI-Risiko bei einer Frau, im Vergleich zu einem Mann mit gleichem VFC-Diameter, vereinbar ist.

Abbildung 7: Trendkurven des CVI-Risikos für Alter, Diameter der V. femoralis communis (VFC), Reflux in der VFC, Stamm-Astvarikose und die Wiederauffüllzeit (LRR) bei Frauen; links roh, rechts altersadjustiert. Die gestrichelte Linie bezeichnet 95%-Konfidenzintervalle.

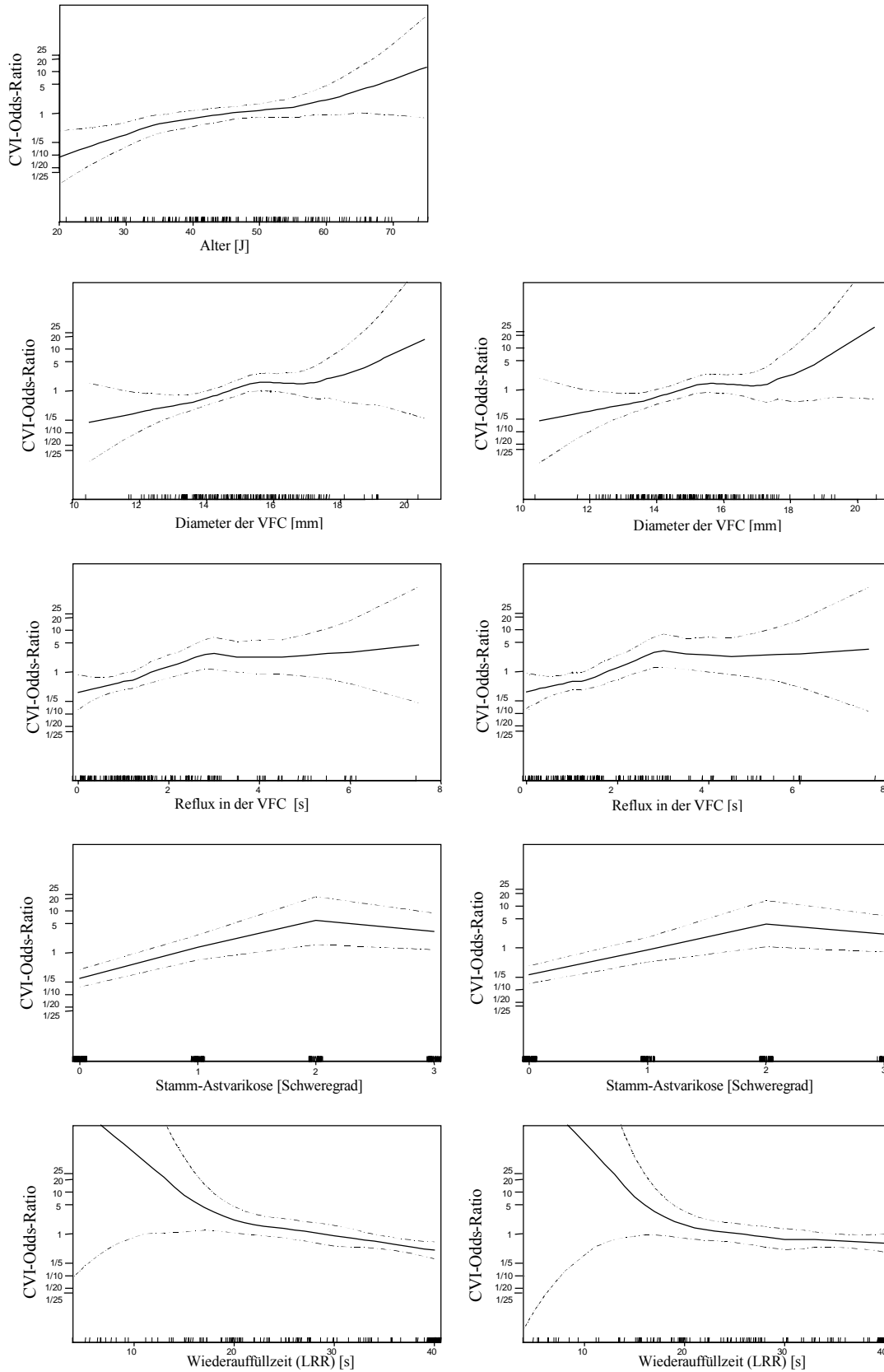
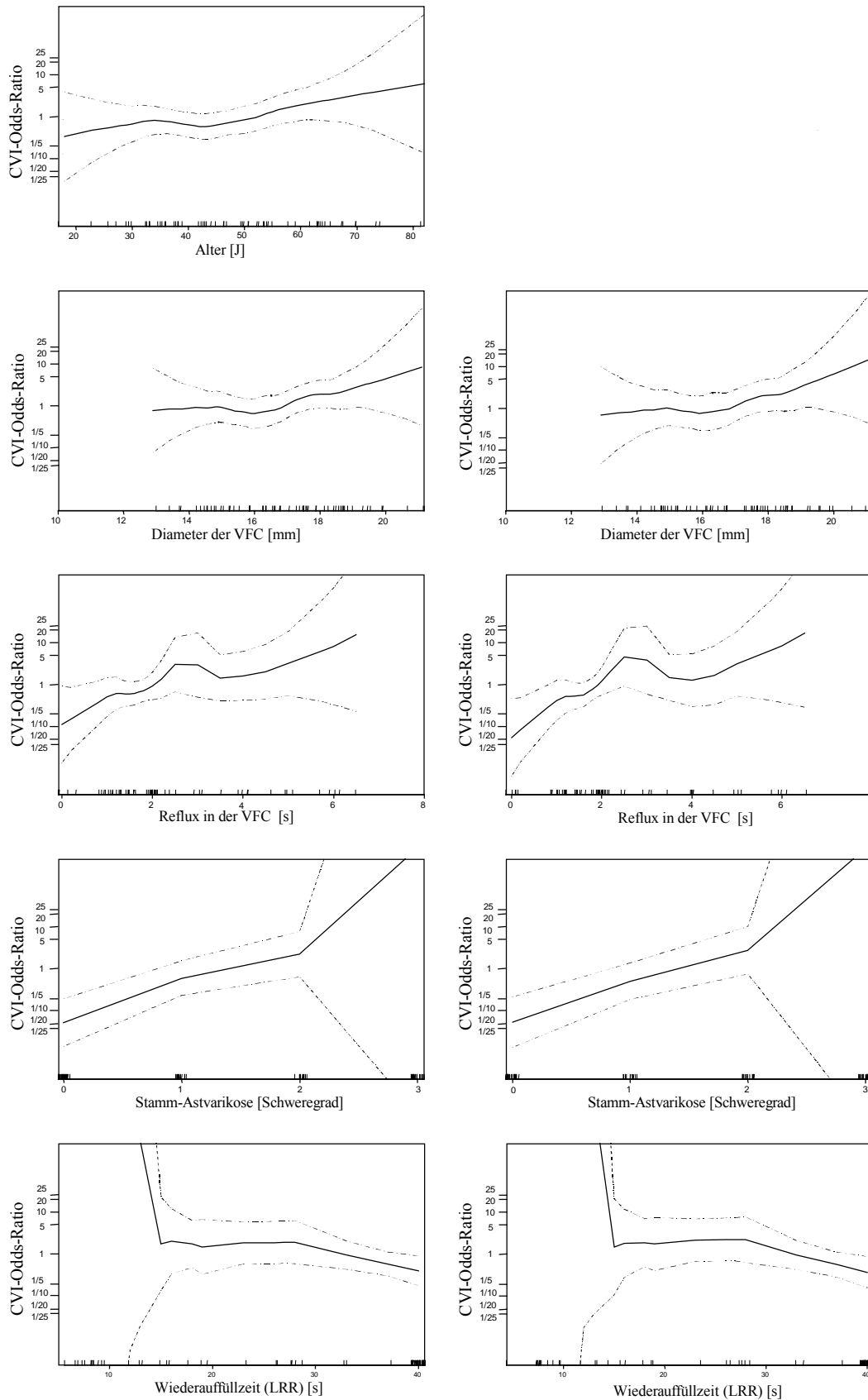


Abbildung 8: Die Trendkurven des CVI-Risikos für Alter, Diameter der V. femoralis communis (VFC), Reflux in der VFC, Stamm-Astvarikose und die Wiederauffüllzeit bei Männern; links roh, rechts altersadjustiert. Die gestrichelte Linie bezeichnet 95%-Konfidenzintervalle.



Die Untersuchung des Diameters der VFC auf Differenzen, die vom Vorhandensein oder Fehlen der Stamm-Astvarikose abhingen, ergab vergleichbare Mittelwerte bei Personen beider Geschlechter mit einer Stamm-Astvarikose I-III. Grades (15,6 mm (SD=2,0)) und ohne Stamm-Astvarikose (15,5 mm (SD=1,9); $p>0,30$). Das Betreten des logistischen Modells durch den VFC-Diameter, erhöhte bei Frauen die CVI-Odds-Ratio für die Stamm-Astvarikose von OR=7,4 ($p<0,0001$) auf OR=11,5 ($p<0,0001$), dafür setzte sie die entsprechende Odds Ratio bei Männern von OR=36,0 ($p<0,0001$) auf OR=31,6 ($p<0,0001$) herab.

5.2.5 Diameter der Krosse der Vena saphena magna (KROSSENDIAMETER)

Bei Frauen war der Durchschnittsdiameter der Magna-Krosse in der CVI (+) Gruppe mit 8,8 mm beträchtlich größer als der in der CVI(-) Gruppe (7,4 mm; $p<0,0001$; Tab. 3). Die Häufigkeitsverteilung (Abb. 3) ergab bei 44 % der CVI-befallenen und 16 % CVI-freien Extremitäten eine zumindest 9 mm breite Magna-Krosse ($p<0,0001$). Die Größe des Krossendiameters stieg kontinuierlich mit dem Stadium der CVI zusammen und betrug in den Klassen CVI (0), CVI (I), CVI (II) und CVI (III) entsprechend 7,4 mm, 8,6 mm, 9,2 mm und 10,0 mm (Tab. 1).

Die GAM-Regressionsanalyse ergab bei Frauen einen ansteigenden Trend des CVI-Risikos mit zunehmenden Werten des Krossendiameters ($p<0,003$). Für die untersuchte Beziehung konnte kein nichtlinearer Effekt nachgewiesen werden. Die Suche nach einem Schwellenwert ergab, dass die Extremitäten mit Krossendiametern aus dem Bereich 7,2–8,9 mm eine CVI-OR von 2,6 hatten ($p<0,04$; Tab. 4), und wenn dieser Diameterwert 9,0 mm oder mehr erreichte, stieg der Schätzwert auf OR=6,6 ($p<0,0002$); als Referenz dienten Krossendiameter von 7,1 mm oder weniger.

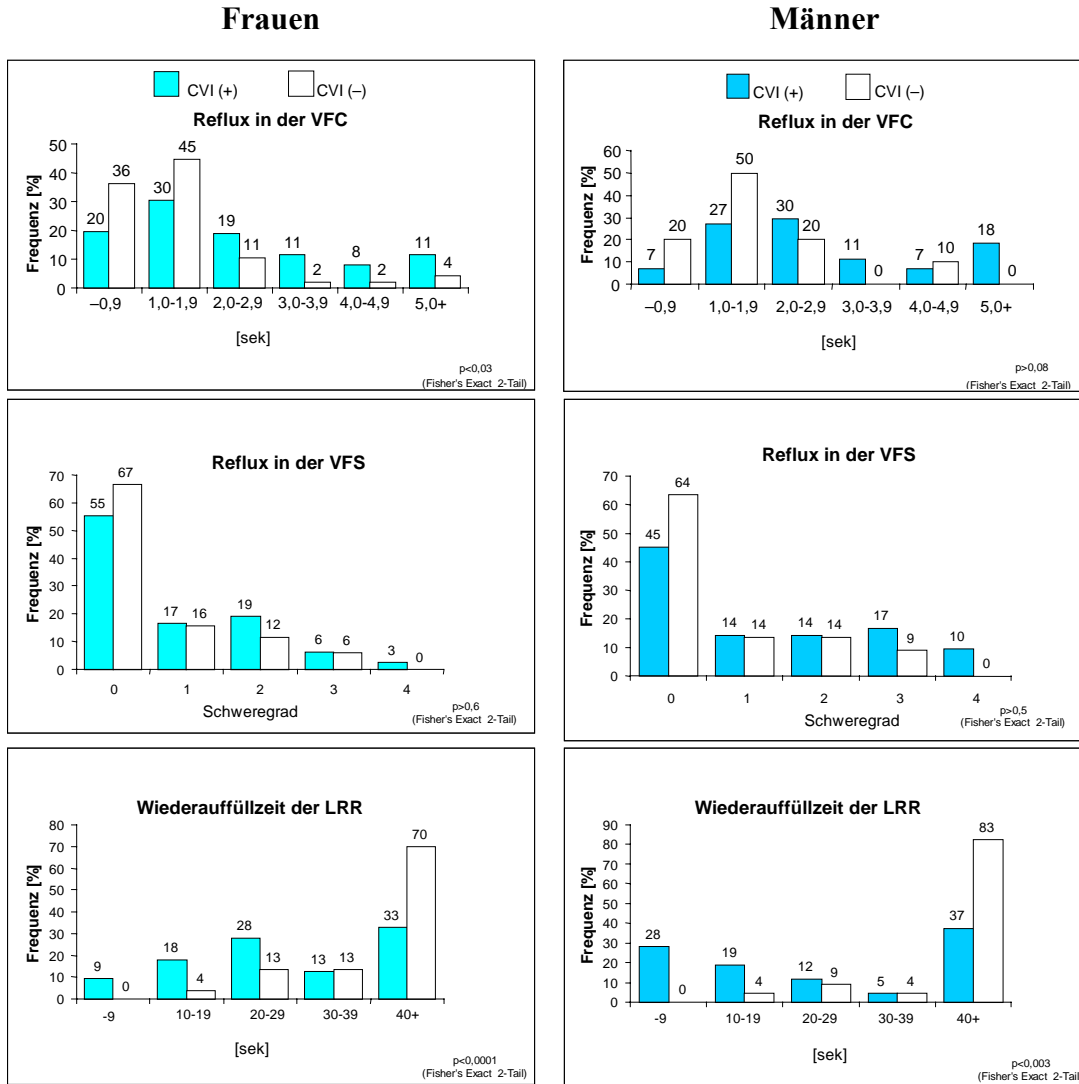
In einem logistischen Regressionsmodell, in dem alle beide Venendiameter (Krossen- und VFC-Diameter) einbezogen wurden, zeigte sich der oberste Krossendiameterbereich ($\geq 9,0$ mm) und der mittlere VFC-Diameterbereich (14,1–17,5 mm) mit den entsprechenden CVI-Odds-Ratios von 5,0 ($p<0,002$) und 2,4 ($p<0,05$), statistisch signifikant (adjustiert für Alter; s. Tab. 11 unten).

Bei Männern konnten keine signifikanten Beziehungen des Krossendiameters festgestellt werden: Seine Mittelwerte waren in beiden Gruppen (CVI (+) und CVI (-)) gleich 8,9 mm (Tab. 3) und die Häufigkeitsverteilung (Abb. 3) ergab keine signifikanten Differenzen zwischen diesen Gruppen ($p>0,3$ Fischer's-Exact-Test, zweiseitig). Ebenfalls konnte kein relevanter CVI-Risiko-Trend ($p>0,77$) in bezug auf den Krossendiameter gefunden werden, was sich in einer flachen bzw. U-förmigen Trendkurve widerspiegelte (nicht gezeigt). Es konnte auch kein Schwellenwert gezeigt werden und die untersuchten Kategorien des Krossendiameters waren bei Männern statistisch nicht signifikant ($p>0,88$; Tab. 4).

Beide Venendiameter (VFC und Magna-Krosse) korrelierten miteinander mit ähnlicher Stärke bei Frauen ($r=0,27$; $p<0,0003$; Tab. 3a im Anhang) und Männern ($r=0,28$; $p<0,03$; Tab. 4a) und die Neigung der Regressionsgeraden war für beide Geschlechter etwa gleich (Abb. 4a im Anhang). Der Krossendiameter war auch zum Krossenreflux korreliert, und zwar geringfügig enger bei Frauen ($r=0,41$; $p<0,0001$; Tab. 3a) als bei Männern ($r=0,37$; $p<0,005$; Tab. 4a). Die Produktmoment-Korrelationskoeffizienten des Krossendiameters zum Körper-Massen-Index, bei

Frauen auch zum Körpergewicht und Körperoberfläche, lagen in der Bandbreite zwischen $r=0,2$ und $0,3$ (siehe Korrelationsdiagramme in Tab. 3a und Tab. 4a im Anhang).

Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der venösen Refluxes und der venösen Wiederauffüllzeit in den CVI-befallenen (volle Balken) und CVI-freien (leere Balken) Extremitäten (rechte Beine).



VFC – V. femoralis comm.

VFS – V. femoralis superficialis

5.2.6 Venöse Refluxes und Wiederauffüllzeit

Bei den CVI-befallenen Extremitäten war die REFLUXDAUER IN DER VFC (VFC-Reflux) beträchtlich länger als bei den venengesunden. Die entsprechenden Medianwerte betragen: bei Frauen 1,9 s und 1,0 s ($p<0,0002$, Wilcoxon) und bei Männern 2,0 s und 1,4 s ($p<0,005$) (Tab. 3). Die VFC-Refluxdauer von 2 s oder mehr konnte bei der Hälfte

der Frauen in der CVI (+) Gruppe, dagegen aber bei nur 19 % der Frauen ohne CVI festgestellt werden ($p < 0,03$; Abb. 9); die entsprechenden Prävalenzwerte betragen bei Männern 66 % und 30 % ($p > 0,08$).

Im allgemeinen verlängerte sich die VFC-Refluxdauer beim Übergang von niedrigeren in höhere CVI-Klassen (Tab. 1) und betrug bei Männern im Durchschnitt: 1,5 s (SD=1,2) in der Klasse CVI (0); 2,1 s (SD=1,2) in der Klasse CVI (1) und 3,7 s (SD=2,1) in der Klasse CVI (2). Die Durchschnittswerte betragen bei Frauen: 1,3 s (SD=1,2), 2,3 s (SD=1,7), 2,1 s (SD=1,7) und 3,1 s (SD=0,8) entsprechend den Klassen CVI (0), CVI (I), CVI (II) und CVI (III), d.h. die mittlere Refluxdauer war im CVI-Stadium II kürzer als im Stadium I (Tab. 1).

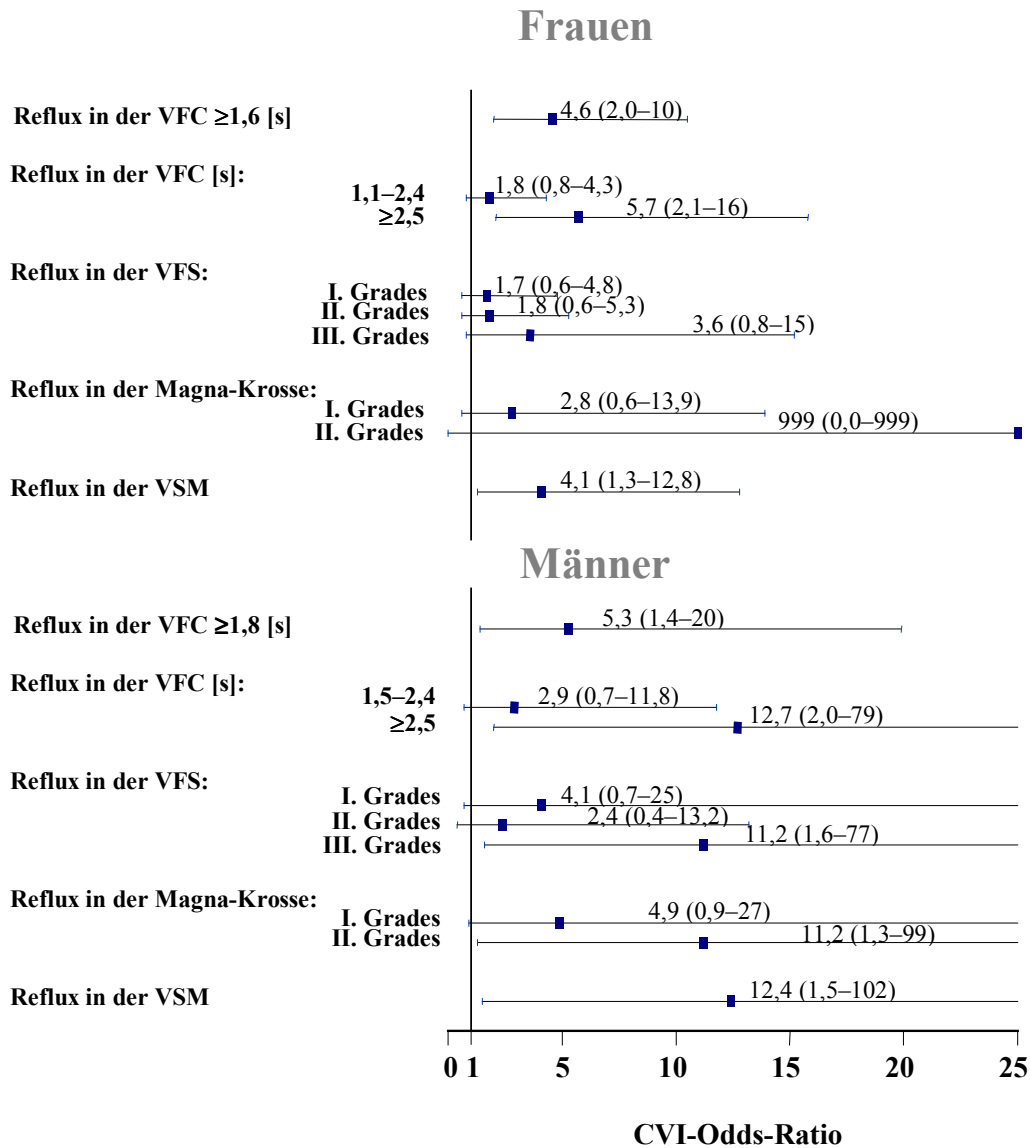
Die relative Häufigkeit der CVI war in den Extremitäten mit einem relevantem VFC-Reflux ($\geq 1,6$ s bei Frauen und $\geq 1,8$ s bei Männern - für Suche nach Schwellen s. unten) größer als in denen, die keinen solchen Reflux aufwiesen, und zwar unabhängig davon, ob der VFC-Diameter vergrößert war oder nicht (s. oben Abb. 6). Diese Beobachtung traf gleichermaßen für beide Geschlechter zu. Extremitäten mit einem relevantem VFC-Reflux und einer relevanten Erweiterung der VFC hatten bei Frauen über 18fach und bei Männern 16fach größere Chancen eine klinisch manifeste CVI zu haben, als die ohne solchen Reflux und ohne solche VFC-Erweiterung ($p < 0,03$). Eine Untergruppenanalyse an 103 Frauen, die keine oder nur gering ausgedehnte Stamm-Astvarikose hatten (Tab. 8), unterstrich die Bedeutung des VFC-Diameters für die CVI-Häufigkeit. Die Anzahl der CVI-befallenen Beine mit einer VFC-Erweiterung $\geq 14,1$ mm, aber ohne VFC-Reflux (23) überschritt 7 mal die Anzahl der Beine mit einem VFC-Reflux $\geq 1,6$ s, der ohne solche Erweiterung auftrat (3). Im Vergleich zu den Extremitäten ohne relevanten VFC-Reflux und ohne relevante VFC-Erweiterung (Odds=5/18) hatten die mit einem VFC-Reflux allein (Odds=3/6) eine CVI-Odds-Ratio von 1,8; die mit einer VFC-Erweiterung allein (Odds=23/15) eine CVI-Odds-Ratio von 5,5 und die mit VFC-Reflux und -Erweiterung (Odds=30/3) eine CVI-Odds-Ratio von 36 (für Errechnung der Odds Ratio s. Tab. 2).

VFC-Diameter:	VFC-Reflux:	
	$\geq 1,6$ s	$\leq 1,5$ s
	CVI(+)/CVI(-)	CVI(+)/CVI(-)
$\geq 14,1$ mm	30/3	23/15
$\leq 14,0$ mm	3/6	5/18

Tabelle 8: Relative Häufigkeit einer CVI bei Frauen, die keine oder nur gering ausgedehnte Stamm-Astvarikose hatten in bezug auf das Vorhandensein eines relevanten VFC-Refluxes und einer relevanten VFC-Erweiterung (vgl. mit Abb. 6).

Die GAM-Regressionsanalyse ergab einen ansteigenden Trend des CVI-Risikos bei immer längerer Refluxdauer in der VFC (bei Frauen $p < 0,003$; bei Männern $p < 0,006$; s. oben Abb. 7 und Abb. 8). Keine relevanten nichtlinearen Effekte ließen sich für diese Trendkurven beobachten. Die beste Diskriminierung zwischen den Klassen CVI (+) und CVI (-) erfolgte bei einem Schwellenwert von 1,6 s bei Frauen, bzw. 1,8 s bei Männern. Solchen oder längeren VFC-Refluxen entsprachen OR=4,6 ($p < 0,0003$, Frauen) bzw. OR=5,3 ($p < 0,03$, Männern), wenn als Referenz Refluxes von $\leq 1,5$ s und $\leq 1,7$ s Dauer dienten (s. Abb. 10 und Tab. 9).

Abbildung 10: Altersadjustierte CVI-Odds-Ratios für venöse Refluxes bei Frauen und Männern. Punktueller OR (Vierecke) und 95%-Konfidenzintervalle (Schnurrhaare) – vgl. Tab. 9.



Abkürzungen: VFC – V. femoralis communis, VFS – V. femoralis superficialis, VSM – V. saphena magna.

Die VENÖSE WIEDERAUFFÜLLZEIT (WAZ) in der Lichtreflexionsrheographie (LRR) zeigte, bei Frauen wie Männern, beträchtliche Unterschiede zwischen den Gruppen CVI(+) und CVI(–) ($p < 0,0001$; 2Log(LR)-Test). Der Medianwert in der CVI(+) Gruppe (27 s) war (bei beider Geschlechter) deutlich niedriger als der in der CVI(–) Gruppe (40 s). Wie Abb. 9 verdeutlicht, fand sich eine WAZ von weniger als 30 s bei 55 % der Frauen mit einer CVI und bei nur 17 % Frauen ohne CVI ($p < 0,0001$). Entsprechende Häufigkeiten betragen bei Männern 59 % und 13 % ($p < 0,003$). Wie die Trendanalyse ergab, hing das CVI-Risiko von der WAZ bei Frauen (Abb. 7) wie bei Männern (Abb. 8) etwa linear ab ($p < 0,05$). Das CVI-Risiko war bei Frauen 8fach (OR=8,0; 95 % CI 1,7–37,9) und bei

Männern über 20fach (OR=22,7; 95 % CI 2,7–193) erhöht, wenn die WAZ kürzer als 20 s war, verglichen mit WAZ-Werten von 40 s oder mehr (Tab. 4). Dafür unterschieden sich die geschätzten CVI-Risiken für die WAZ aus dem Bereich 20–29 s und 30–39 s von der Referenzgruppe nicht signifikant.

Tabelle 9: Altersadjustierte CVI-Risiken geschätzt für venöse Refluxes in unterschiedlichen Venensegmenten.

	Frauen					Männer				
	Bereich	Odds Ratio		95% CI (Unter–Obergränze)		Bereich	Odds Ratio		95% CI (Unter–Obergränze)	
Reflux in der VFC [s]:	≤1,5	1,0				≤1,7	1,0			
	≥1,6	4,6	***	2,0	10,5	≥1,8	5,3	*	1,4	19,9
Reflux in der VFC [s]:	≤1,0	1,0				≤1,4	1,0			
	1,1–2,4	1,8	NS	0,8	4,3	1,5–2,4	2,9	NS	0,7	11,8
	≥2,5	5,7	**	2,1	15,8	≥2,5	12,7	**	2,0	78,6
Reflux in der V. femoralis superfic. [Schweregrad]:	0	1,0				0	1,0			
	I	1,7	NS	0,6	4,8	I	4,1	NS	0,7	25,1
	II	1,8	NS	0,6	5,3	II	2,4	NS	0,4	13,2
	III	3,6	NS	0,8	15,2	III	11,2	*	1,6	76,6
Reflux in den Vv. tibiales post. [Schweregrad]:	0	1,0				0	1,0			
	I	1,9	NS	0,4	7,8	I	1,1	NS	0,1	14,7
Reflux in der Magna-Krosse [Schweregrad]:	0	1,0				0	1,0			
	I	2,8	NS	0,6	13,9	I	4,9	NS	0,9	26,7
	II+	999	NS	0,0	999	II+	11,2	*	1,3	99,4
Reflux in der V. saphena magna in Kniehöhe	0	1,0				0	1,0			
	I	4,1	*	1,3	12,8	I	12,4	*	1,5	102

Signifikanzniveau: *** $p < 0,0005$, ** $p < 0,005$, * $p < 0,05$, NS – nicht signifikant

Die Abhängigkeit des CVI-Risikos von den Refluxen in der V. femoralis superficialis, in der Magna-Krosse, in der V. saphena magna in Kniehöhe und in den Vv. tibiales posteriores wurde in der Tab.9 (oder Abb. 10) zusammengetragen. Im allgemeinen waren all die geschätzten Risiken bei Männern höher als bei Frauen. Der Reflux in den Vv. tibiales posteriores nahm keinen nennenswerten Einfluss auf das CVI-Risiko und der Reflux in der V. femoralis superficialis erwies sich signifikant lediglich bei Männern (OR=11,2 beim Schweregrad III). Die Anwesenheit eines Refluxes in der V. saphena magna (ob in Kniehöhe oder im Mündungsbereich) ging jeweils mit einem Anstieg des CVI-Risikos einher; eine Schätzung des Risikos für den Krossenreflux war bei Frauen nicht möglich, da unter den 13 Extremitäten mit diesem Reflux im Stadium II oder III keine einzige venengesund war.

Bei Frauen, aber nicht bei Männern, korrelierte der Reflux in der VFC signifikant mit dem Diameter der VFC ($r=0,28$; $p < 0,0002$; Tab. 3a im Anhang) und die entsprechende Regressionsgerade (Abb. 4a im Anhang) war steiler geneigt bei Frauen als Männern. Es fiel aber auf, dass die Korrelation zwischen dem Reflux in der V. femoralis superficialis und dem VFC-Diameter bei Männern enger war ($r=0,34$; $p < 0,006$; Tab. 4a im Anhang) als bei Frauen ($r=0,21$; $p < 0,008$; Tab. 3a im Anhang). Auch war die Korrelation zwischen der Wiederauffüllzeit und dem

Krossenreflux stärker bei Männern ($r=-0,53$; $p<0,0001$) als bei Frauen ($r=-0,42$; $p<0,0001$); besonders stark war die Wiederauffüllzeit zum Reflux in der VFC bei Männern korreliert ($r=-0,55$; $p<0,0001$) und nur halb so eng bei Frauen ($r=-0,28$; $p<0,0003$). Es ergab sich aber keine relevante Korrelation zwischen der Wiederauffüllzeit und der Schwere des Refluxes in der V. femoralis superficialis ($r=-0,10$; $p>0,40$ und $r=-0,12$; $p>0,1$; respektive für Männern und Frauen; Tab. 3a). Entsprechende Analysen im Datenmaterial der linken Beine haben sich im allgemeinen weniger eng erwiesen, insbesondere in bezug auf die Refluxen in der VFC, V. saphena magna und V. femoralis superficialis.

Tabelle 10: Beziehung zwischen dem CVI-Risiko und dem Körpergewicht und -länge am Datenmaterial der Frauen (logistische Regressionsanalyse).

Parameter	Einheit	CVI-Odds	95% Konfidenzintervall	
		Ratio	Untere Grenze	Obere Grenze
Alter	10 J	2,4 ***	1,7	3,3
Körpergewicht	10 kg	2,4 ***	1,6	3,5
Körpergewicht	10 kg	2,0 ***	1,4	3,0
Alter	10 J	2,2 ***	1,6	3,1
Körperlänge	10 cm	1,2 NS	0,7	1,9
Körperlänge	10 cm	1,9 *	1,05	3,5
Alter	10 J	2,6 ***	1,8	3,8

Signifikanzniveau: *** $p<0,0005$, ** $p<0,005$, * $p<0,05$, NS – nicht signifikant

5.2.7 Merkmale der Körperkonstitution

Unter den Merkmalen der Körperkonstitution wurde das Körpergewicht (**KG**), die Körperlänge (**KL**), der Körper-Massen-Index (**KMI**) und die Körperoberfläche (**KO**) statistisch ausgewertet.

Wie Tab. 3 angibt konnten bei Frauen beträchtliche Differenzen dieser Merkmale zwischen der Gruppe CVI (+) und CVI (-) verzeichnet werden: In der CVI (+) Gruppe fanden sich im Vergleich zur CVI (-) Gruppe höhere Durchschnittswerte des KGs (entsprechend 70,3 versus 62,0 kg; $p<0,0001$), des KMI (25,4 versus 22,6 kg/m²; $p<0,0001$) und der KO (1,78 versus 1,68 m²; $p<0,0001$).

Dafür unterschieden sich die Mittelwerte der KL bei Frauen und auch sämtliche Merkmale der Körperkonstitution bei Männern nicht signifikant zwischen den CVI-befallenen und -freien Extremitäten. Wie die Häufigkeitsverteilung zeigte (s. Abb. 11), hatte 86 % der Frauen in der CVI (+) Gruppe und nur 47 % in der CVI (-) Gruppe ein KG von mindestens 60 kg ($p<0,0001$); einen KMI von mindestens 25 kg/m² hatte 53 % der Frauen in der CVI (+) Gruppe und nur 25 % in der CVI (-) Gruppe ($p<0,001$); und eine KO von mindestens 1,8 m² hatte 37 % der Frauen in der CVI (+) Gruppe und nur 22 % in der CVI (-) Gruppe ($p<0,001$).

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Merkmale der Körperkonstitution in den CVI-befallenen (volle Balken) und CVI-freien (leere Balken) Extremitäten (rechte Beine) bei Frauen und Männern

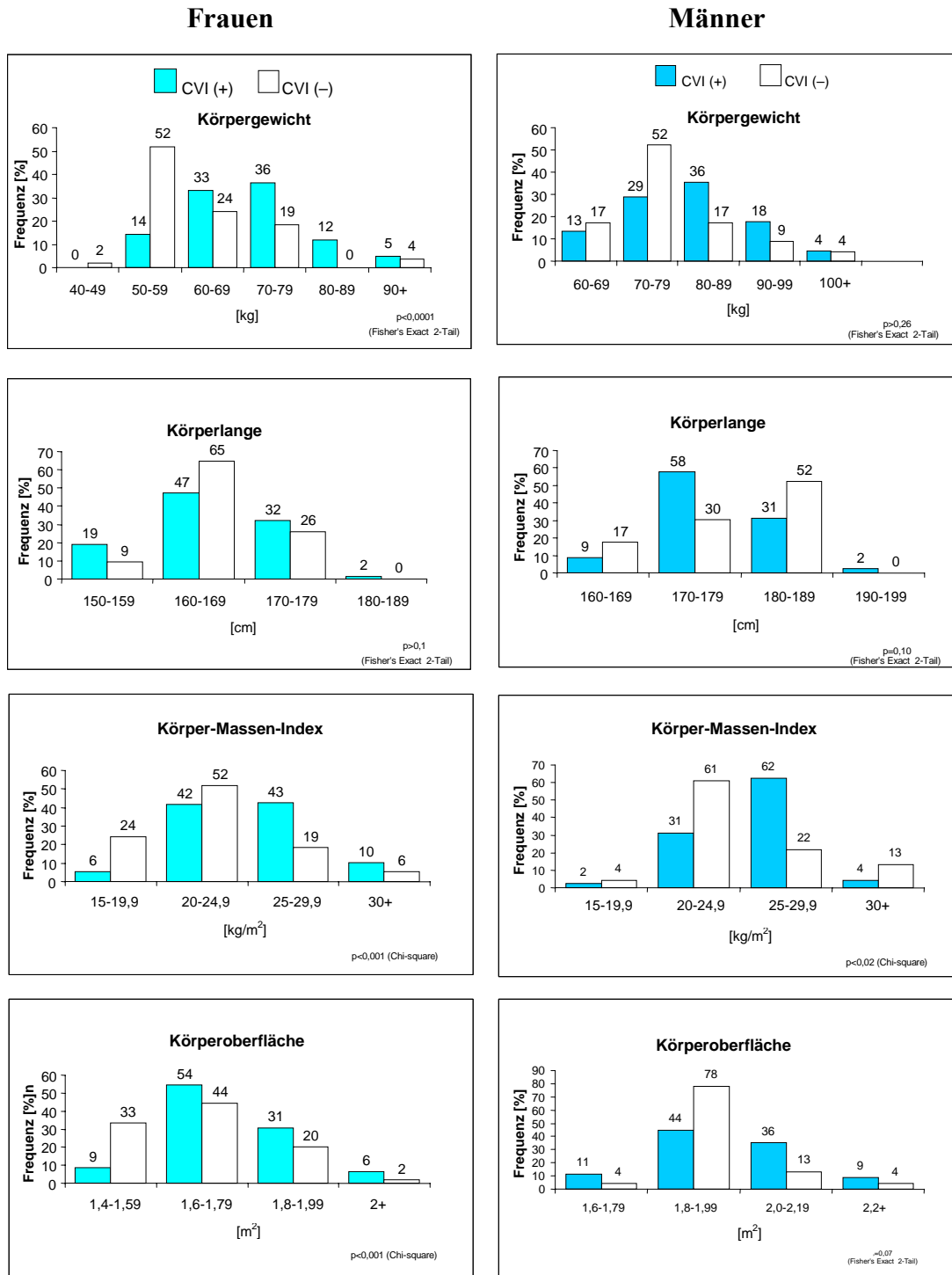
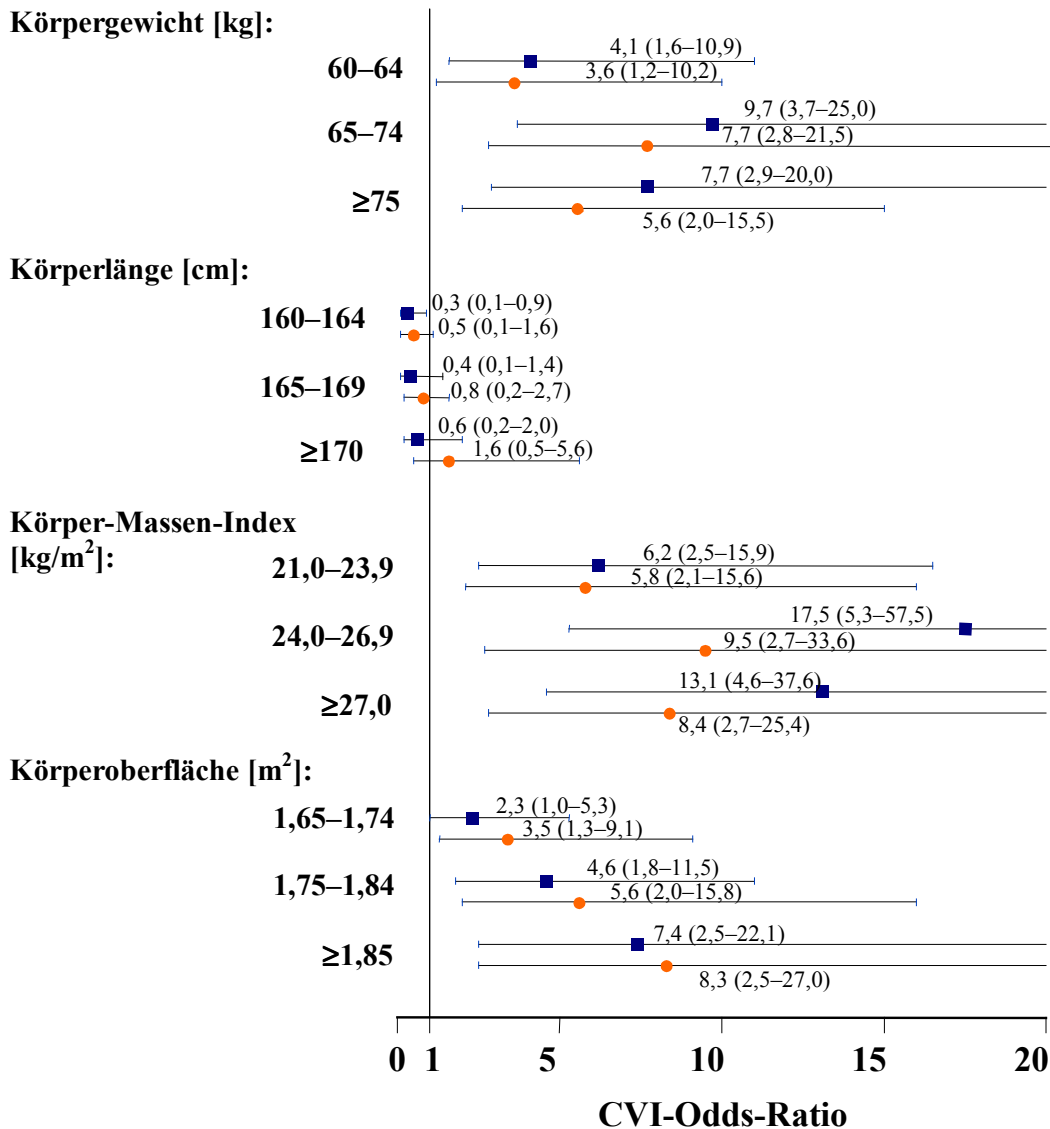


Abbildung 12: CVI-Odds-Ratios für die Merkmale der Körperkonstitution bei Frauen; rohe (Vierecke) und altersadjustierte (Kreise) OR-Werte mit 95%-Konfidenzintervallen (Schnurrhaare). Als Referenz galten die unteren Quartile, die jeweils unterhalb 60 kg, 160 cm, 21,0 kg/m² und 1,65 m² lagen.



Wie die obige Tab. 10 angibt, war das CVI-Risiko bei jeden zusätzlichen 10 kg des Körpergewichts über zweifach erhöht (OR=2,4; $p < 0,0001$); dieser Schätzwert musste aber nach einer Altersadjustierung nach unten korrigiert werden (OR=2,0; $p < 0,0005$). Im Gegensatz dazu erhöhte sich die für die Körperlänge geschätzte CVI-Odds-Ratio nach einer Altersadjustierung von 1,2 auf 1,9 und erreichte eine Signifikanz auf dem 5%-Niveau.

Wie Abb. 13 (s. unten) verdeutlicht, stieg das CVI-Risiko in weiten Wertebereichen aller Merkmale der Körperkonstitution an. Dieser Anstieg erwies sich in der GAM-Analyse insbesondere für das KG ($p < 0,003$) und für den KMI ($p < 0,03$) signifikant. Die entsprechenden Trendkurven zeigten einen nicht-linearen Verlauf: im unteren Wertebereich des KG und des KMI (etwa bis 70 kg und bis 25 kg/m²) war der Anstieg steil, und übergang dann in ein

breites Plateau. Diese Nicht-Linearität war jeweils statistisch signifikant ($p < 0,01$). Der obigen Abb. 12 kann abgeleitet werden, dass Frauen, die 60 bis 64 kg schwer sind (2. Quartil), ein rund 4fach erhöhtes CVI-Risiko haben im Vergleich zu Frauen die weniger als 60 kg wiegen (1. Quartil). Die Odds Ratios für die KG-Werte aus dem 3. Quartil wurden aber höher geschätzt ($OR=7,7$) als für die aus dem 4. Quartil ($OR=5,6$). Ähnliches traf für den KMI zu, und der Effekt der Altersadjustierung war in bezug auf die Schätzwerte des 3. und 4. Quartils, sichtbar größer als bei dem KG.

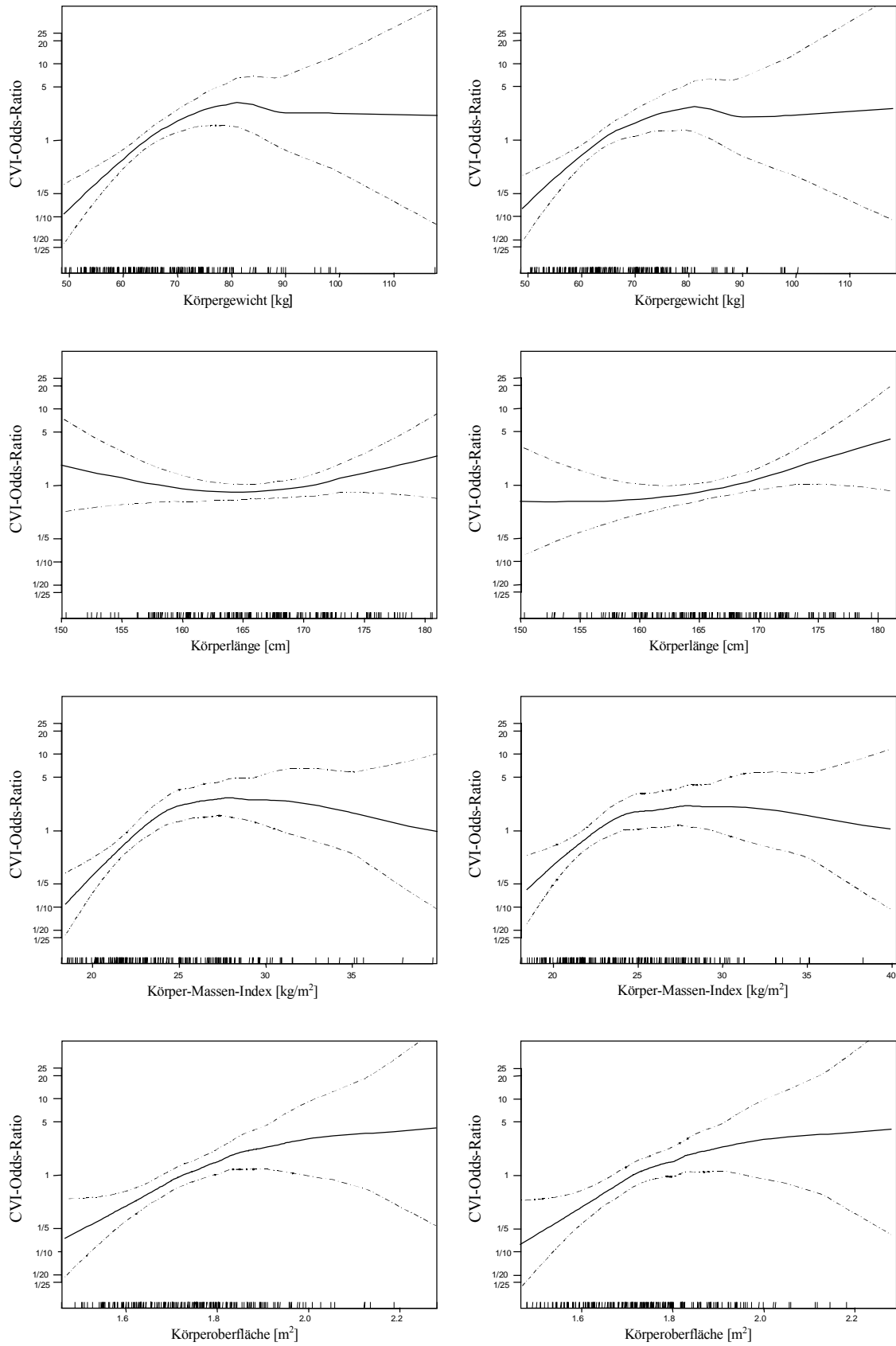
Für die Körperoberfläche war der in der GAM-Analyse geschätzte CVI-Risiko-Trend ebenfalls ansteigend, und zwar hochsignifikant ($p < 0,0005$). Im Gegensatz zu den besprochenen nicht-linearen Beziehungen (für KG und KMI), waren die Trend-Kurven für die KO optisch bogenartig aber nahezu linear ansteigend (s. Abb. 13). Auch die in der Abb. 12 dargestellten punktuellen CVI-Odds-Ratios stiegen bemerkbar linear an, wenn vom 2. Quartil zum 3. und vom 3. zum 4. übergangen wurde (als Referenz diente der 1. Quartil); die altersadjustierten OR-Schätzwerte betragen entsprechend: 3,5; 5,6 und 8,3 (95%-Vertrauensbereiche wurden in Abb. 12 angegeben). Im Gegensatz zum KG und KMI stiegen die CVI-Odds-Ratios für die KO nach einer Altersadjustierung heran im Vergleich zu den rohen (nichtadjustierten) Schätzwerten.

Von allen 4 Merkmalen der Körperkonstitution wies die Körperlänge den schwächsten Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer CVI auf: bei Frauen war der CVI-Risiko-Trend (Abb. 13) nach einer Altersadjustierung zwar optisch ansteigend, doch erreichte es das 5%-Signifikanzniveau nicht ($p=0,09$). Diese Adjustierung für das Alter veränderte die entsprechende Kurvenform, indem sie sich im Bereich der niedrigen KL-Werte nach unten abbog. Wie bereits erwähnt wurde (s. Tab. 10), erhöhte sich der punktuelle Odds-Ratio-Schätzwert nach der Altersadjustierung von 1,2 ($p > 0,54$) auf 1,9 ($p=0,03$). Eine gezielte Betrachtung der Messreihen (s. Abb. 3a im Anhang) ließ in dem untersuchten Kollektiv 22 Frauen erkennen, die über 160 cm groß, unter 35 J alt und CVI-frei waren. Unter 160 cm gab es nur Frauen, die älter als 35 J alt waren und diese hatten meistens eine CVI.

Bei Männern unterschieden sich die in der Tab. 3 gezeigten Mittelwerte von KG, KL, KMI und KO nicht signifikant zwischen den Gruppen CVI (+) und CVI (-). Sie betragen entsprechend 82,2 versus 77,5 kg; 177,2 versus 177,3 cm; 26,2 versus 24,7 kg/m² und 1,99 versus 1,94 m². Wie Abb. 11 verdeutlicht, waren die Häufigkeitsverteilungen bei Männern sinngemäß ähnlich wie bei Frauen. Knapp 60 % der Männer aus der CVI (+) Gruppe und nur halb so viel in der CVI (-) Gruppe hatten ein KG von 80 kg oder mehr ($p > 0,26$); einen KMI ≥ 25 kg/m² hatten 66 % der Männer aus der CVI (+) und 35 % aus der CVI (-) Gruppe ($p < 0,02$); und eine KO von mindestens 2 m² hatten 45 % der Männer aus der CVI (+) und etwas mehr als ein Drittel davon (17 %) in der CVI (-) Gruppe ($p=0,07$). Die Verteilung der KL ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den CVI-befallenen und -freien Extremitäten ($p=0,10$).

Die geschätzten CVI-Odds-Ratios waren für all die Merkmale der Körperkonstitution niedrig. Wenn das KG binär klassiert wurde (Suche nach einem Schwellenwert), war das CVI-Risiko rund 3fach erhöht bei Männern die zumindest 75 kg schwer waren im Vergleich zu denen die weniger als 75 kg wogen ($OR=2,9$; $p=0,05$). Andere untersuchten KG-Schwellenwerte waren mit niedrigeren OR-Schätzwerten verbunden und nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der GAM-Analyse der Merkmale der Körperkonstitution bei Männern befinden sich in Abb. 2a im Anhang.

Abbildung 13: Vorhersage des CVI-Risikos durch die Merkmale der Körperkonstitution bei Frauen; links roh, rechts altersadjustiert. Die gestichelte Linie bezeichnet 95%-Konfidenzintervalle.



All die Merkmale der Körperkonstitution korrelierten mit dem Diameter der VFC (Tab. 3a und Tab. 4a im Anhang), wobei die engste Korrelation zu diesem Diameter die KO aufwies (bei Frauen $r=0,36$; $p<0,0001$; bei Männern $r=0,40$; $p<0,0007$). Mit dem Alter korrelierte der KMI enger (bei Frauen $r=0,28$; $p<0,0001$; bei Männern $r=0,40$; $p<0,0007$) als das KG (bei Frauen $r=0,17$; $p<0,03$; bei Männern $r=0,24$; $p<0,05$); dagegen korrelierte die KL mit dem Alter negativ (bei Frauen $r=-0,23$; $p<0,002$; bei Männern $r=-0,29$; $p<0,02$) und die KO nicht signifikant (bei Frauen ebenso wie bei Männern $p>0,30$).

Insgesamt waren die Merkmale der Körperkonstitution bei beiden Geschlechtern gut miteinander korreliert: die Beziehung zwischen der KO und dem KG war dabei mit $r=0,94$ ($p<0,0001$) die stärkste; die zweitstärkste ($r=0,88$; $p<0,0001$) war die zwischen dem KG und dem KMI. Die Korrelation des Krossendiameters zum Körper-Massen-Index (aber nicht der Körperoberfläche) war ebenfalls für beide Geschlechter annähernd gleich stark ausgeprägt, was der Tab. 3a und Tab. 4a (s. Anhang) zu entnehmen ist.

5.3 Multiple Regressionsanalyse

Die obige unifaktorielle Datenanalyse führte zur Identifizierung von Merkmalen, die mit dem Vorhandensein einer CVI zusammenhängen. Darunter fanden sich: Alter, Körpergewicht, Körper-Massen-Index, Körperoberfläche, Stamm-Astvarikose, retikuläre und Besenreiservarikose, Reflux in der VFC, Reflux in der V. femoralis superficialis, venöse Wiederauffüllzeit, Diameter der VFC und der Magna-Krosse. Die folgende multifaktorielle Analyse untersuchte den simultanen Effekt mehrerer Faktoren und sollte entscheiden, ob eine Erweiterung der VFC das CVI-Risiko eigenständig erhöht oder, ob vielleicht andere Einflussgrößen diesen Effekt parallel erklären könnten.

Anschließend werden die Ergebnisse einer 3-Faktoren logistischen Analyse beschrieben (s. Tab. 11), die den simultanen Effekt des Diameters der VFC und im Wechsel einer zusätzlichen Einflussgröße (potenzieller Störfaktor) auf das CVI-Risiko untersuchte (die dritte Variable war jeweils das Alter). Die 3-Faktoren Modelle sind mit dem bifaktoriellen Modell (erstes von oben) zu vergleichen, um den Einfluss der Adjustierung zu veranschaulichen; dabei ist auf die Änderungen der VFC-Odds-Ratios zu achten. Als eine zusätzliche Referenz wurden die VFC-Schätzwerte aus dem ENDGÜLTIGEN MODELL (zweites von oben) gezeigt. Um nichtlineare Wechselwirkungen ggf. erkennen zu können, wurde der VFC-Diameter 3stufig klassiert. Die Dauer des VFC-Refluxes wurde in zweierlei Weise, d.h. 2- und 3stufig klassiert.

Tabelle 11: Abhängigkeit des CVI-Risikos vom Diameter der VFC und simultan von jeweils einer zusätzlichen Einflussgröße (s. Erläuterungen im Text).

		Frauen (n=168)			Männer (n=68)			
Variable		Odds Ratio	95% CI		Odds Ratio		95% CI	
			unter	ober			unter	ober
<i>Diameter der VFC^g</i>	14,1–17,5	3,4 **	1,6	7,3	<i>Diameter der VFC^g</i>	15,7–17,5	1,0	0,3 3,5
	≥17,6	13,2 *	1,4	122,9		≥17,6	6,6 *	1,4 20,5
<i>Diameter der VFC^f</i>	14,1–17,5	9,2 ***	3,0	28,6	<i>Diameter der VFC^f</i>	15,7–17,5	0,9	0,1 8,6
	≥17,6	16,9 *	1,5	189,0		≥17,6	4,0	0,5 33,2
Diameter der VFC	14,1–17,5	7,1 ***	2,6	19,5	Diameter der VFC	15,7–17,5	0,4	0,1 2,8
	≥17,6	33,4 ***	3,0	367,9		≥17,6	4,3	0,6 34,0
Stamm-Ast-V. [Grad]	1+	14,2 ***	5,3	38,4	Stamm-Ast-V. [Grad]	1+	46,0 ***	8,0 265,6
Diameter der VFC	14,1–17,5	3,4 **	1,5	7,5	Diameter der VFC	15,7–17,5	0,7	0,2 2,9
	≥17,6	13,9 *	1,5	133		≥17,6	5,6 *	1,1 28,0
Retik./BR-Varik. [Grad]	2+	3,8 **	1,7	8,5	Retik./BR-Varik. [Grad]	1+	12,8 *	1,4 114,3
Diameter der VFC	14,1–17,5	3,8 **	1,7	8,8	Diameter der VFC	15,7–17,5	2,3	0,5 10,5
	≥17,6	6,5	0,7	60,3		≥17,6	6,3 *	1,3 30,4
Refl. in d. VFC [s]	≥1,6	4,5 **	1,9	11,1	Refl. in d. VFC [s]	≥1,8	5,0 *	1,1 22,7
Diameter der VFC	14,1–17,5	3,5 **	1,6	8,0	Diameter der VFC	15,7–17,5	2,5	0,5 12,0
	≥17,6	6,8	0,8	60,7		≥17,6	6,4 *	1,2 32,9
Refl. in der VFC [s]	1,1–2,4	1,7	0,7	4,1	Refl. in der VFC [s]	1,5–2,0	2,5	0,6 11,0
	≥2,5	5,0 **	1,7	14,8		≥2,1	14,6 *	1,8 121,7
Diameter der VFC	14,1–17,5	2,7 *	1,2	6,0	Diameter der VFC	15,7–17,5	1,0	0,3 4,3
	≥17,6	10,3 *	1,1	99,9		≥17,6	5,3 *	1,01 28,3
Reflux in der VFS [Grad]	1	1,5	0,5	4,3	Reflux in der VFS [Grad]	1	2,5	0,4 15,9
	2+	2,2	0,8	5,9		2+	2,9	0,6 12,9
Diameter der VFC	14,1–17,5	7,9 ***	2,7	23,4	Diameter der VFC	15,7–17,5	1,6	0,3 8,8
	≥17,6	999 ‡	0,0	999		≥17,6	10,1 *	1,6 63,8
Reflux in der M-Krosse		11,6 *	1,9	71,9	Reflux in der M-Krosse		8,6 *	1,7 42,5
Diameter der VFC	14,1–17,5	3,3 **	1,5	7,3	Diameter der VFC	15,7–17,5	0,9	0,2 3,7
	≥17,6	12,0 *	1,3	112,6		≥17,6	8,2 *	1,6 42,2
Refl. i.d. VSM/ Kniehöhe		3,9 *	1,2	13,0	Refl. i.d. VSM/ Kniehöhe		17,8 *	2,0 161,5
Diameter der VFC	14,1–17,5	2,4 *	1,1	5,5	Diameter der VFC	15,7–17,5	0,9	0,2 3,7
	≥17,6	6,3	0,7	61,0		≥17,6	7,2 *	1,4 36,3
Diameter der Magna-Krosse	72–89	2,2	0,9	5,3	Diameter der Magna-Krosse	79–96	1,1	0,3 4,6
	≥90	5,0 **	1,8	13,9		≥97	1,0	0,2 4,7
Diameter der VFC	14,1–17,5	3,5 **	1,5	7,9	Diameter der VFC	15,7–17,5	0,8	0,2 3,9
	≥17,6	15,7 *	1,7	147,7		≥17,6	7,2 *	1,3 39,1
Wiederauffüllzeit in der LRR	20–39	1,8	0,7	4,4	Wiederauffüllzeit in der LRR	20–39	1,5	0,2 11,3
	≤20	11,6 **	2,3	58,5		≤20	25,3 **	2,8 231,6

Signifikanzniveau: *** p<0,0005; ** p<0,005; * p<0,05; ‡ nicht schätzbar

VFS – V. femoralis superficialis, VSM – V. saphena magna, Retik./BR-Varik. – retikuläre und Besenreiservarikose
§ Referenz Modell: schließt Alter und Diameter der V. femoralis communis (VFC) ein.

f Referenz Modell: schließt Alter, Stamm-Astvarikose, Reflux in der VFC und Diameter der VFC ein; entspricht dem ENDGÜLTIGEN MODELL.

Für alle Einflussgrößen lagen die Referenzwerte unterhalb der niedrigsten gezeigten Kategorie: z.B. der Referenzbereich für den Diameter der VFC lag bei Frauen jeweils unter ≤ 14,0 mm und für die Stamm-Astvarikose entsprach dem Schweregrad 0 (=keine Varizen). Für die Wiederauffüllzeit (unten) lag der Referenzbereich oberhalb ≥ 40 s also oberhalb der höchsten gezeigten Kategorie.

5.3.1 Datenmaterial der Frauen

Nach einer Altersadjustierung (in Tab. 11 Referenzmodell oben) war sowohl die mittlere Wertebereich-Klasse des VFC-Diameters (14,1–17,5 mm) als auch die obere ($\geq 17,6$ mm) mit dem Risiko für das Vorhandensein einer CVI verbunden (OR=3,4; $p < 0,002$ und OR=13,2; $p = 0,02$ entsprechend); als Referenz diente die untere Wertebereich-Klasse ($\leq 14,0$ mm). Eine Berücksichtigung der STAMM-ASTVARIKOSE nahm einen bedeutsamen Einfluss auf die für den VFC-Diameter geschätzten CVI-Odds-Ratios, die sich im Vergleich zum Referenzmodell mehr als verdoppelten und betrug entsprechend: 7,1 ($p < 0,0001$) und 33,4 ($p = 0,004$). Dafür nahm die RETIKULÄRE UND BESENREISERVARIKOSE keinen wesentlichen Einfluss auf die interessierenden OR-Schätzwerte.

Eine Adjustierung für das Vorliegen des REFLUXES IN DER VFC (von 1,6 s Dauer oder mehr) halbierte die CVI-Odds-Ratio des obersten Bereich des VFC-Diameters (die OR sank auf 6,5; $p = 0,10$); dabei blieb die Odds Ratio für den mittleren Wertebereich des VFC-Diameters davon unbeeinträchtigt. Dies konnte reproduziert werden, wenn der VFC-Reflux 3stufig, also mit zwei Schwellenwerten, klassiert wurde. Dieses Ergebnis ist im Zusammenhang mit der Korrelation zwischen dem Diameter und Reflux in der VFC ($r = 0,28$; $p < 0,0003$; Tab. 3a) zu bewerten.

Andere untersuchten VENÖSEN REFLUXE einschließlich der WIEDERAUFFÜLLZEIT nahmen keinen ausgeprägt negativen Einfluss auf die Schätzwerte des VFC-Diameters. Interessanterweise, unterstrich sogar die Adjustierung für den KROSSENREFLUX (ähnlich der Stamm-Astvarikose) die Bedeutung des VFC-Diameters: dabei verdoppelte sich der OR-Schätzwert für den mittleren Bereich des VFC-Diameters (OR=7,9; $p = 0,0002$). Die Odds Ratio für den oberen Bereich des VFC-Diameters konnte wegen der fehlenden Beobachtungen nicht geschätzt werden.

Eine Einbeziehung des DIAMETERS DER MAGNA-KROSSE in das Modell resultierte in einer sehr deutlichen Reduktion der interessierenden Schätzwerte des VFC-Diameters. Die dem mittleren und dem oberen Bereich des VFC-Diameters entsprechenden Odds Ratios sanken auf 2,4 ($p = 0,03$) respektive 6,3 ($p = 0,11$). Dabei war nur der obere von den zwei Bereichen des Krossendiameters mit dem CVI-Risiko statistisch signifikant assoziiert. Auch diese Wechselwirkung ist im Zusammenhang mit der festgestellten Korrelation beider Diameter zu sehen ($r = 0,27$; $p < 0,0005$; Tab. 3a, Abb. 4a im Anhang).

Eine Adjustierung für die MERKMALE DER KÖRPERKONSTITUTION (s. Tab. 6a im Anhang) nahm, ausgenommen der Körperlänge, einen wesentlichen, etwa gleich starken Einfluss auf die geschätzten Odds Ratios des VFC-Diameters. Beispielsweise sanken diese Odds Ratios nach Einbeziehung der KÖRPEROBERFLÄCHE auf 2,6 ($p = 0,02$) und 7,1 ($p = 0,10$) entsprechend dem mittleren und dem oberen Bereich des VFC-Diameters. Im Wechsel war auch die KÖRPEROBERFLÄCHE unter diesen drei Merkmalen am meisten durch die Adjustierung für den VFC-Diameter betroffen: nur der oberste Quartil der KÖRPEROBERFLÄCHE blieb statistisch signifikant mit dem CVI-Risiko verbunden; im Gegensatz dazu waren alle Quartile des KÖRPERGEWICHTS und des KÖRPER-MASSEN-INDEXES für das CVI-Risiko bedeutsam. Der Effekt der KÖRPERLÄNGE auf die Beziehung von Interesse war geringfügig. Die einschlägigen Korrelationen zum VFC-Diameter wurden bereits besprochen.

5.3.2 Datenmaterial der Männer

Bei Männern wurde diese Analyse auf gleiche Art und Weise wie bei Frauen durchgeführt. Im Referenzmodell (s. Tab. 11, rechte Spalte oben) zeigte sich die obere Wertebereich-Klasse des Diameters der VFC ($\geq 17,6$ mm) mit dem CVI-Risiko verbunden (OR=6,6; $p < 0,02$), dafür aber die mittlere Klasse (15,7–17,5 mm) nicht ($p > 0,95$); als Referenz diente der untere Wertebereich ($\leq 15,6$ mm). Es fiel auf, dass die CVI-Odds-Ratio für die STAMM-ASTVARIKOSE bei Männern viel stärker war (OR=46,0; $p < 0,0001$) als bei Frauen (OR=14,2; $p < 0,0001$). Nach der Berücksichtigung der STAMM-ASTVARIKOSE im Modell sank die CVI-Odds-Ratio für die obere Klasse des VFC-Diameters auf 4,3 herab und verlor die statistische Signifikanz ($p > 0,16$). Die RETIKULÄRE UND BESENREISERVARIKOSE nahm dagegen kaum einen Einfluss auf die interessierenden OR-Schätzwerte.

Eine Berücksichtigung im Modell des REFLUXES IN DER VFC (ob binär oder in 3-Stufen klassiert) hatte keinen nennenswerten Effekt auf die untersuchten Schätzwerte des VFC-Diameters. Das selbe traf für die venöse WIEDERAUFFÜLLZEIT und die anderen untersuchten VENÖSEN REFLUXE zu. Eine Ausnahme war wiederum der KROSSENREFLUX: Nach einer Adjustierung für diesen Reflux stieg die CVI-Odds-Ratio für beide Wertebereiche des VFC-Diameters an: der obere auf 10,1 ($p = 0,01$) und der mittlere auf 1,6 ($p > 0,60$). Insgesamt waren die in Tab. 11 gezeigten CVI-Odds-Ratios für die STAMM-ASTVARIKOSE für alle VENÖSEN REFLUXE bei Männern bemerkenswert höher als bei Frauen.

Anders als bei Frauen, nahm die Einbeziehung des DIAMETERS DER MAGNA-KROSSE in das Modell keinen wesentlichen Einfluss auf die interessierende Beziehung, wenn auch zwischen den beiden Venendiametern eine Korrelation bestand, die von der Ausprägung her ähnlich wie bei Frauen war. Der Krossendiameter zeigte sich mit dem Risiko des Vorhandenseins einer CVI bei Männern nicht signifikant assoziiert.

Wenn auch die MERKMALE DER KÖRPERKONSTITUTION nicht fähig waren, das CVI-Risiko vorherzusagen (s. Tab. 6a im Anhang), nahmen sie einen gewissen Einfluss auf die für den VFC-Diameter geschätzten Odds Ratios. Ähnlich wie bei den Frauen war der Effekt einer Adjustierung auf die KÖRPEROBERFLÄCHE auch bei den Männern am deutlichsten und führte dazu, dass der obere Wertebereich des VFC-Diameters die Signifikanz auf dem 5%-Niveau verlor (OR=4,3; $p = 0,08$). Die KÖRPERLÄNGE verstärkte die Beziehung zwischen dem VFC-Diameter und der CVI, was sich durch eine Erhöhung des CVI-Odds-Ratios für den oberen Wertebereich der VFC-Diameter auf 9,1 ($p < 0,01$) ausdrückte. Die Korrelationen der MERKMALE DER KÖRPERKONSTITUTION zum VFC-Diameter wurden bereits oben besprochen.

5.4 Multivariable Modellierung (ENDGÜLTIGES MODELL)

Ein wesentlicher Teil der multiplen Regressionsanalyse war die Untersuchung des simultanen Einflusses auf das CVI-Risiko aller verfügbaren Einflussfaktoren. Erwartungsgemäß sollte es zur Selektion einer Gruppe von Merkmalen führen, die zusammen das CVI-Risiko optimal beschreiben. Als Resultat dieser aus mehreren interaktiven Schritten

bestehenden Recherche entstand das sogenannte ENDGÜLTIGE MODELL. Dies schloss vier Kovariablen ein, die als ENDGÜLTIGER PRÄDIKTORENSATZ bezeichnet werden: Alter, Stamm-Astvarikose, Diameter der VFC und Reflux in der VFC.

5.4.1 Auswahl des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES

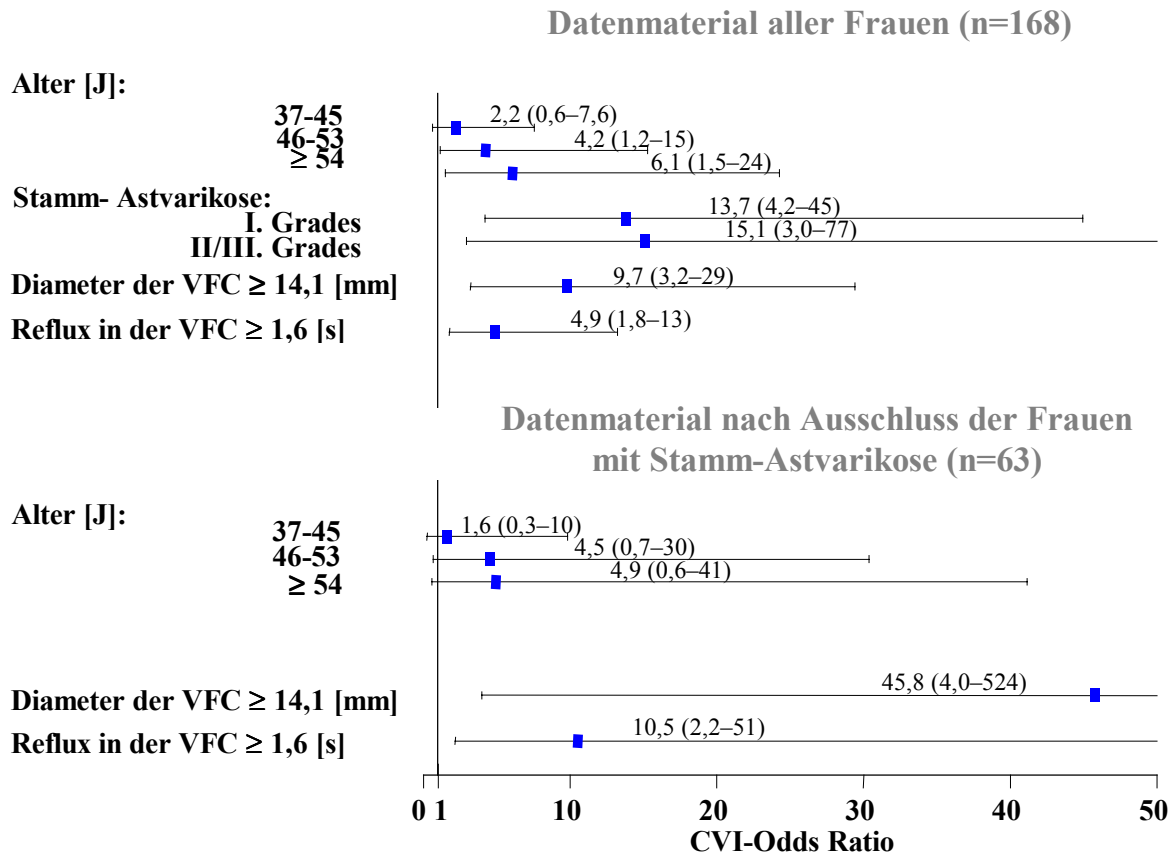
Zunächst wurden sämtliche Kovariablen, die in der unifaktoriellen Analyse als Vorhersagemerkmale der CVI identifiziert wurden, dem Auswahlprozess zugeführt [selection backward PROC LOGISTIC, SAS]. Dabei wurden folgende Faktoren der Reihe nach als nicht signifikant vom Modell verlesen: Reflux in den Vv. tibiales posteriores, Reflux in der V. femoralis superficialis, venöse Wiederauffüllzeit in der LRR, Reflux in der V. saphena magna in Kniehöhe, Diameter der Magna-Krosse, retikuläre und Besenreiservarikose und Körpergewicht bzw. Körperoberfläche. Ebenfalls fielen sämtliche abgeleitete Variablen aus, die auf Wechselwirkung mit dem VFC-Diameter untersucht wurden. Dies betraf insbesondere alle Produkte des VFC-Diameters und anderer Einflussgrößen aus dem endgültigen Modell [159]: Stamm-Astvarikose \times VFC-Diameter, VFC-Reflux \times VFC-Diameter und Alter \times VFC-Diameter.

Das ENDGÜLTIGE MODELL wurde zunächst im Datenmaterial aller Frauen ausgewählt und dann im Datenmaterial der Frauen mit keiner oder nur einer gering ausgedehnten Stamm-Astvarikose und im Datenmaterial der Frauen ohne jegliche Stamm-Astvarikose reproduziert. Das im Datenmaterial aller Frauen (Abb. 14) geschätzte ENDGÜLTIGE MODELL zeigte, dass das CVI-Risiko rund 10fach erhöht war, wenn der VFC-Diameter 14,1 mm oder mehr betrug (OR=9,7; $p<0,0001$; s. Abb. 14, oberes Diagramm), im Vergleich zur Situation, wenn der Diameter nicht mehr als 14,0 mm weit war.

Die Abb. 14 verdeutlicht auch, dass der stärkste CVI-Prädiktor die Stamm-Astvarikose war: bereits bei einem geringen Befall war das CVI Risiko über 13fach höher als bei Frauen ohne jegliche Stamm-Astvarikose (OR=13,7; $p<0,0001$); und bei einem Schweregrad II oder III, war dieses Risiko 15fach erhöht (OR=15,1 $p=0,001$). Das Vorliegen eines VFC-Refluxes von 1,6-Sekunden Dauer oder mehr ging mit einem 5fach höherem CVI-Risiko einher (OR=4,9; $p<0,002$), als wenn kein solcher Reflux nachweisbar war. Das Alter war mit dem CVI-Risiko etwa linear assoziiert, dieses Risiko war z.B. bei Frauen im Alter von ≥ 54 J rund 6fach erhöht (OR=6,1; $p=0,01$) im Vergleich zu Frauen die nicht mehr als 36 J alt waren.

Bei den Frauen ohne jegliche Stamm-Astvarikose (Abb. 14, unteres Diagramm) waren die CVI-Odds-Ratios für den VFC-Diameter und -Reflux mehrfach höher als im Falle, wenn alle Frauen einbezogen wurden; sie betragen entsprechend: OR=45,8 ($p=0,002$) und OR=10,5 ($p=0,003$). Die den Quartilen des Alters entsprechenden CVI-Odds-Ratios waren im Vergleich zu dem soeben besprochenen Modell etwas niedriger und statistisch insignifikant (bei $n=63$). Die Stamm-Astvarikose war in dem Modell nicht mehr präsent, da bei einem Freiheitsgrad (alle Werte gleich Null) keine CVI-Odds-Ratio geschätzt werden konnte.

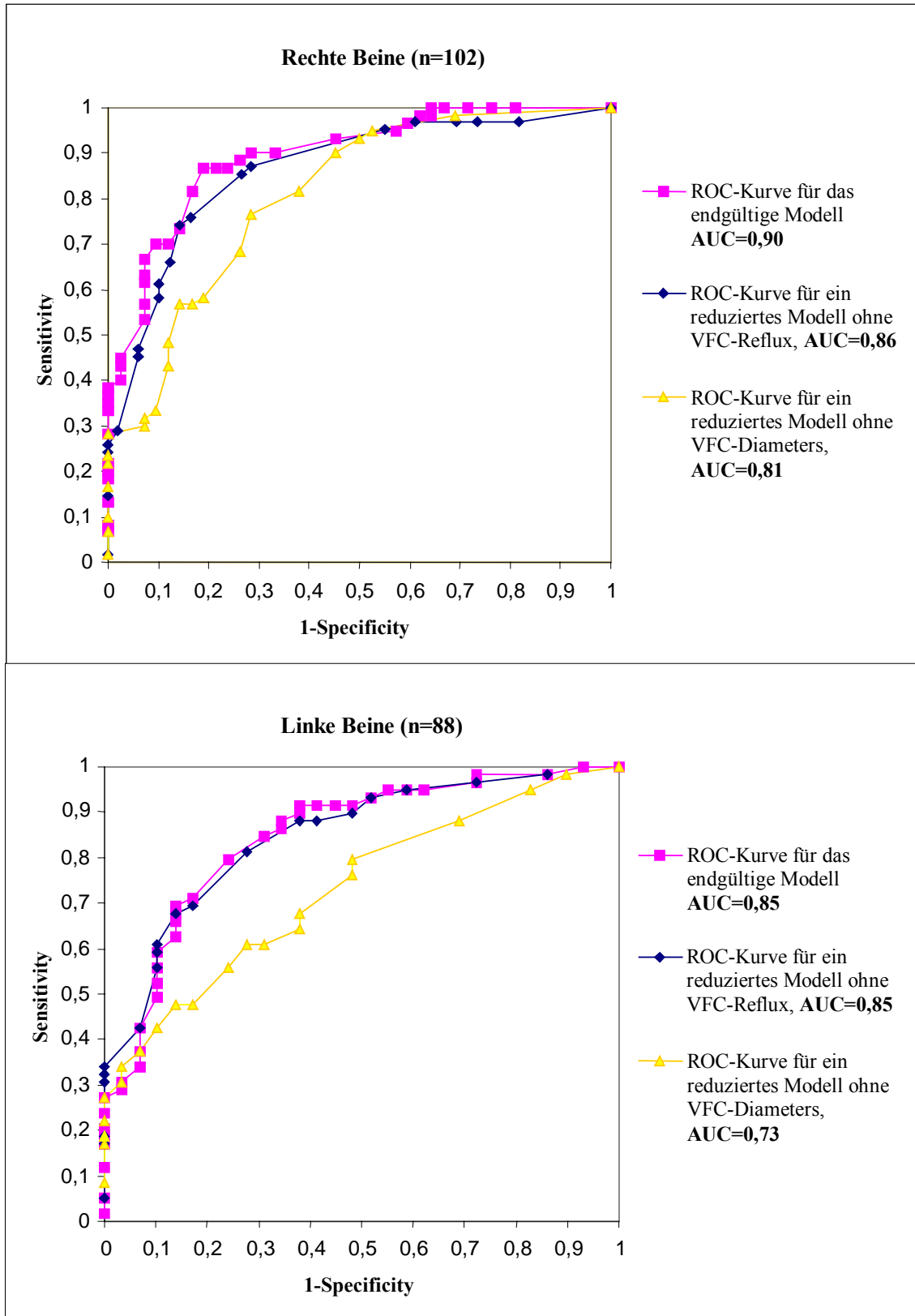
Abbildung 14: Vorhersage der CVI durch den endgültigen Prädiktorensatz bei Frauen vor (oberes Diagramm) und nach Ausschluss der Frauen mit Stamm-Astvarikose (unters Diagramm). Das ENDGÜLTIGE MODELL. Punktuelle OR (Vierecke) und 95%-Konfidenzintervalle (Schnurrhaare).



Der Unterschied zwischen den Odds Ratios des VFC-Diameters, die auf den zwei Diagrammen in Abb. 14 verdeutlicht wurden, erklärt sich (s. Tab. 6) hauptsächlich durch eine relativ niedrige Sensitivität der Diametermessung (67 %) in der Gruppe der Patientinnen mit einer ausgedehnten Stamm-Astvarikose im Vergleich zur Gruppe ohne Varikose (93%). Die VFC-Refluxmessung war (bei den gewählten Schwellenwerten – s. Tab. 7) weniger sensitiv doch mehr spezifisch als die Messung des VFC-Diameters (Tab. 6) bezüglich der CVI-Erkennung und das Ausschließen der Extremitäten mit einer Stamm-Astvarikose von der Analyse verbesserte sowohl die Sensitivität (weniger) als auch die Spezifität (mehr) dieser Refluxmessung.

Ähnlich der obigen Abb. 14 stellt auch Abb. 16 das ENDGÜLTIGE MODELL dar. Der Unterschied zwischen den jeweils oberen Diagrammen in Abb. 16 und Abb. 14 besteht nur darin, dass der Reflux in der VFC und der Diameter der VFC in 3 anstatt 2 Stufen klassiert wurde. Lag der VFC-Diameter im Bereich zwischen 14,1 und 17,5 mm (Abb. 16), so war das CVI-Risiko etwa 9fach erhöht (OR=9,2; $p < 0,0001$) im Vergleich zum Referenzbereich ($\leq 14,0$ mm); betrug

Abbildung 15: Receiver-Operating-Characteristics-Kurven (ROC-Kurven) für das ENDGÜLTIGE MODELL (Vierecke) und zwei reduzierte Modelle (nach Ausschluss des VFC-Refluxes (dunkle Raute) bzw. des VFC-Diameters (Dreiecke)). Datenmaterial der Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose.



dieser Diameter 17,6 mm oder mehr, so war das CVI-Risiko sogar 17fach (OR=16,9; p=0,02) größer als im Referenzbereich. Das CVI-Risiko war auch rund 3fach erhöht, wenn sich ein Reflux in der VFC von 1,6 bis 2,5 s Dauer fand im Vergleich zum Referenzbereich ($\leq 1,5$ s), was aber nicht signifikant war (OR=2,8; p>0,12). Überschritt die Refluxdauer 2,5 s, so war das CVI-Risiko 7fach höher (p<0,004) als im Referenzbereich. Die Ergebnisse der GAM-Modellierungs-Analyse bei Frauen wurden in Abb. 1a im Anhang dargestellt.

5.4.2 Diskriminierung der CVI

Das Diskriminierungsvermögen der Faktoren aus dem endgültigen Modell unter besonderer Berücksichtigung des Beitrages den der VFC-Diameter und -Reflux leisteten, wurde im Datenmaterial der Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose (also beim Schweregrad 0+I) untersucht. Die Ergebnisse wurden in Form der ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) in Abb. 15 dargestellt. Diese Abbildung verdeutlicht die Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung einer CVI anhand dreier Regressionsmodelle.

Es handelt sich um (1) das ENDGÜLTIGE MODELL, (2) ein reduziertes, vom endgültigen abgeleitetes Modell ohne den VFC-Reflux und analog (3) ein reduziertes Modell ohne den VFC-Diameter. Die Fläche unter der Kurve (AUC – area under the curve) wurde für jedes der drei Modelle errechnet und betrug entsprechend: 0,90, 0,86 und 0,81 bei den rechten Extremitäten und 0,85, 0,85 und 0,73 bei den linken Extremitäten. Die AUC war also bei rechten wie linken Extremitäten von einer Nicht-Einbeziehung des VFC-Diameters mehr betroffen (herabgesetzt) als von einer Nicht-Einbeziehung des VFC-Refluxes. Bei dem linken Bein nahm eine Nicht-Einbeziehung des VFC-Refluxes keinen Einfluss auf die Diskriminierung der CVI und die AUC blieb unverändert wie im ENDGÜLTIGEN MODELL.

5.4.3 Schätzung der CVI-Wahrscheinlichkeit

Anhand der Formel 1 (s. Kapitel 4.4.5) und der Daten aus dem ENDGÜLTIGEN MODELL kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CVI wie folgt geschätzt werden:

$$\text{CVI-Wahrscheinlichkeit} = \frac{\exp(\text{LOGIT})}{1+\exp(\text{LOGIT})} , \quad [\text{Formel 1}].$$

Dabei gleicht die LOGIT-Funktion bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose dem folgenden Ausdruck:

$$\text{LOGIT} = -4,1747 + 0,3607 \times \text{Alter}_1 + 1,6572 \times \text{Alter}_2 + 1,6801 \times \text{Alter}_3 + 2,4465 \times \text{Stamm-Astvarikose} + 1,9413 \times \text{Reflux in der VFC} + 3,154 \times \text{Dilatation der VFC}.$$

In "Alter₁" soll eine Eins eingesetzt werden, wenn die untersuchte Person im Alter zw. 37–45 J ist, anderenfalls eine Null; in "Alter₂" soll eine Eins eingesetzt werden, wenn die untersuchte Person im Alter zw. 46–53 J ist, anderenfalls eine Null; in "Alter₃" soll eine Eins eingesetzt werden, wenn die untersuchte Person im Alter von 54 J oder mehr ist, anderenfalls eine Null; in "Stamm-Astvarikose" soll eine Eins eingesetzt werden, falls die untersuchte Person eine gering ausgedehnte Varikose vom Stamm-Asttyp hat, und eine Null falls sie keine Varikose hat (falls eine mehr als

gering ausgedehnte Varikose besteht, kann diese Formel korrekterweise nicht benutzt werden); in "Reflux in der VFC" soll eine Eins eingesetzt werden, wenn ein VFC-Reflux von zumindest 1,6-Sekunden-Dauer besteht, anderenfalls eine Null; in "Dilatation der VFC" soll eine Eins eingesetzt werden, falls der VFC-Diameter 14,1 mm oder mehr beträgt; widrigenfalls eine Null (für Verschlüsselung binärer Variablen s. Abschnitt 4.4.5.2).

Tabelle 12: Die Wahrscheinlichkeit der CVI bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose geschätzt nach dem endgültigen Modell (Formel 1, Kapitel 5.4.3; mehr Details in der Tab. 8a im Anhang).

Dilatation der VFC (Diameter $\geq 14,1$ mm)	Stamm- Astvarikose	Proximale Leitveniensuffizienz (Reflux in der VFC $\geq 1,6$ s)	Errechnete CVI- Wahrscheinlichkeit [%]
+	+	+	96-100
+	+	-	80-96
+	-	+	71-93
-	+	+	55-87
+	-	-	26-66
-	+	-	15-49
-	-	+	9-36
-	-	-	1-8

Die anhand der obigen Formel geschätzten Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer CVI wurden in der Tab. 12 zusammengestellt (und mit mehr Details in Tab. 8a im Anhang). Diese Tabelle gibt an, dass z.B. Frauen mit einer beginnenden Stamm-Astvarikose, mit einem VFC-Diameter von 14,1 mm ("VFC-Dilatation") und mit einem VFC-Reflux von 1,6 s Dauer ("VFC-Reflux"), je nach Alter eine CVI-Wahrscheinlichkeit haben, die zwischen 96 und über 99 % liegt. Frauen ohne Stamm-Astvarikose aber mit einem VFC-Reflux und -Dilatation haben eine CVI-Wahrscheinlichkeit zwischen 71 und 93 %. Dementsprechend ist bei Frauen, die einen isolierten Reflux in der VFC haben (aber keine Stamm-Astvarikose und keine VFC-Dilatation), mit einer CVI-Wahrscheinlichkeit von 9 bis 36 % zu rechnen; und bei Frauen, die eine isolierte VFC-Dilatation haben (aber keine Stamm-Astvarikose und keinen VFC-Reflux), mit einer CVI-Wahrscheinlichkeit von 26 bis 66 %. Diese Schätzwerte zeigen, dass eine CVI-Wahrscheinlichkeit am meisten vom Vorhandensein der Stamm-Astvarikose und der VFC-Dilatation beeinflusst wird.

5.4.4 Übertragung des ENDGÜLTIGEN MODELLS auf Männer und seine Validierung

Bei Männern war die CVI-Odds-Ratio für den Diameter der VFC nicht signifikant, wenn alle anderen Faktoren des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES mit berücksichtigt waren: pro 1 mm des Diameters betrug die CVI-Odds-Ratio durchschnittlich 1,2 ($p > 0,31$); das selbe betraf auch das Alter (pro Jahrzehnt: $OR = 1,3$; $p > 0,38$). Die Stamm-Astvarikose erwies sich als stärkster CVI-Prädiktor ($OR = 6,9$; $p < 0,0004$) und der Reflux in der VFC war mit einer Verdoppelung des CVI-Risikos pro 1 s der Refluxdauer ($OR = 2,1$; $p = 0,062$) verbunden. Eine Stratifizierung konnte bei Männern aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs nicht durchgeführt werden.

Tabelle 13: Überprüfung der Treffsicherheit der CVI-Vorhersage durch den ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZ am Datenmaterial der rechten und linken Beine (Validierung des ENDGÜLTIGEN MODELLS).

Intervall der vorhergesagten CVI-Wahrscheinlichkeit	Anzahl der Beine	Rechtes Bein		Anzahl der Beine	Linkes Bein	
		Anzahl der CVI-befallenen Extremitäten			Anzahl der CVI-befallenen Extremitäten	
		Erwartet	Beobachtet		Erwartet	Beobachtet
0-20%	19	1,2	2	20	1,7	6
20-40%	11	3,4	3	11	3,4	6
40-60%	14	6,4	5	11	5,4	6
60-80%	21	14,6	16	9	6,2	7
80-100%	37	34,4	34	37	34,7	34

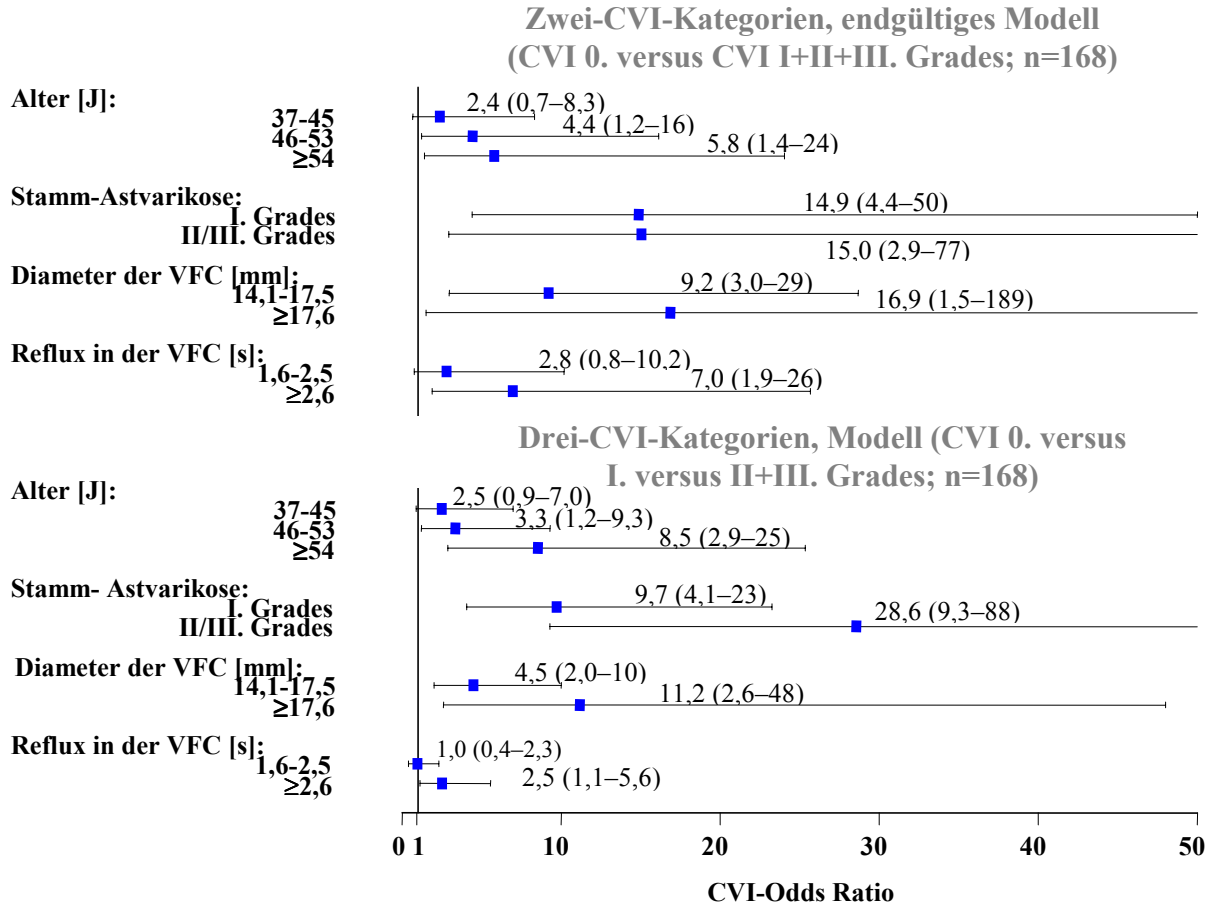
Die Validierung des ENDGÜLTIGEN MODELLS bei Frauen (s. Tab. 13) erfolgte durch einen Vergleich einer erwarteten (geschätzten) mit der tatsächlich beobachteten Anzahl der CVI-betroffenen Extremitäten. Die Ergebnisse wurden in 20%igen Intervallen der CVI-Wahrscheinlichkeit unterteilt. Im allgemeinen entsprachen die Schätzzahlen gut der tatsächlichen Häufigkeit der CVI im untersuchten Kollektiv: für die rechten Beine lagen die entsprechenden Unterschiede jeweils bei weniger als 2 Extremitäten. Die größten Diskrepanzen zwischen den erwarteten und beobachteten Zahlen wurden für das linke Bein im Bereich der CVI-Wahrscheinlichkeit unter 40 % verzeichnet: Anhand des endgültigen Modells erwartete man in diesem Bereich 5 Beine mit einer CVI; in der Tat waren es 12. Abgesehen davon entsprachen alle anderen Schätzungen für das linke Bein der Beobachtung, und zwar auf eine Extremität genau.

5.4.5 Prognostischer Stellenwert des ENDGÜLTIGEN MODELLS

Abschließend wurde der ENDGÜLTIGE PRÄDIKTORENSATZ auch auf seine Fähigkeit untersucht, den Schweregrad einer CVI vorherzusagen. In einem Proportional-Odds-Modell (3-CVI-Klassen Modell; s. Abb. 16, unteres Diagramm) wurde seine Diskriminierungskraft geprüft, das Stadium 0 von I und I von II+III zu unterscheiden. Im Vergleich zum binären Modell (2-CVI-Klassen Modell; s. oberes Diagramm) wirkten sich die Einflussvariablen etwas anders auf die Zielvariable aus: (1) Die Odds Ratio für das 4. Quartil des Alters war im 3-CVI-Klassen Modell höher (OR=8,5; $p < 0,0001$) als im 2-Klassen Modell (OR=5,8; $p < 0,03$); (2) die Odds Ratio für eine deutliche Stamm-Astvarikose (Grad II+III) war in dem 3-CVI-Klassen Modell (OR=28,6; $p < 0,0001$) knapp doppelt so hoch wie im 2-CVI-Klassen Modell (OR=15,0; ($p < 0,003$), was aber mit einem Rückgang des CVI-Odds-Ratios für eine Varikose des I. Grades einherging; (3) die punktuellen Odds Ratios für den VFC-Diameter und für den VFC-Reflux waren im Proportional-Odds-Modell niedriger geschätzt als im logistischen Modell. (4) Für den oberen Wertebereich des VFC-Diameters ($\geq 17,6$ mm) setzte die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls im 3-CVI-Klassen-Modell höher an (2,6) als im 2-Klassen Modell (1,5) und insgesamt waren die 95%-Vertrauensbereiche in dem Proportional-Odds-Modell enger als in dem logistischen.

Ausgewählte Ergebnisse der Auswertung des Datenmaterials der linken Beine wurden in Tab. 2a und Tab. 7a im Anhang dargestellt.

Abbildung 16: Vorhersage des Risikos für das Vorliegen einer CVI (logistisches Modell – oben) und für eine Progression zum höheren Stadium der CVI (Proportional-Odds-Modell – unten) durch den ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZ bei Frauen.



6. Diskussion

Die Diskussion verfolgt die im Kapitel 3 aufgeführten sechs Fragestellungen (entsprechend den Abschnitten 6.1–6.6). Im Abschnitt 6.7 wird die Bedeutung der Körperkonstitution für das CVI-Risiko abgehandelt. Der Abschnitt 6.8 beinhaltet eine Diskussion der Methodik in Hinsicht auf eine mögliche Beeinflussung der Studienergebnisse und folglich auf die Gültigkeit der Schlussfolgerungen.

6.1 Zusammenhang zwischen dem Diameter der VFC und dem Vorhandensein einer CVI

Obwohl die Venendilatation von manchen Wissenschaftlern als eine Vorstufe der Venenklappeninsuffizienz angesehen wird [19,62,64,67], konnte bislang nicht überzeugend belegt werden, ob und ggf. in welchem Umfang das Risiko für eine chronische Veneninsuffizienz (CVI) vom Vorhandensein einer Venendilatation abhängt. Nach heutigem Wissensstand (für Literaturübersicht s. Kapitel 3) führt die Dilatation der Leitvenen nicht unmittelbar zur CVI in ihren verschiedenen Stadien mit den entsprechenden Hautveränderungen, sondern erst über die Ausbildung einer Klappeninsuffizienz und einer ambulatorischen venösen Hypertonie [17,18,20,62,135,138] (s. Abb. 1 in Kapitel 2). Im Gegensatz zum venösen Reflux und venöser Obstruktion wird eine Venendilatation nicht als pathophysiologisches Substrat der CVI erachtet [22,23,44,165]. Deshalb war der Ausgangspunkt und zugleich die erste Fragestellung dieser Untersuchungen zu überprüfen, ob zwischen einem vergrößerten Diameter der Vena femoralis communis (VFC) und dem CVI-Risiko ein von anderen Variablen unabhängiger statistischer Zusammenhang besteht. Falls ja, könnte der VFC-Diameter als Risikofaktor der CVI gelten.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen die Null-Hypothese, dass **kein** Zusammenhang zwischen dem Diameter der VFC und dem Vorliegen einer CVI besteht, verwerfen. Die gefundenen Ergebnisse führen zu der Alternativhypothese, dass in der Grundgesamtheit ein Zusammenhang zwischen dem Diameter der VFC und dem CVI-Risiko (CVI I., II. und III. Grades wurden zusammengefasst) besteht. Beobachtet wurde eine derartige Abhängigkeit zuverlässig für folgende Konstellationen: Für die Analyse des gesamten Materials bei Frauen, weniger eng bei Männern (Tab. 3, Tab. 4); in einer Subgruppen-Analyse und insbesondere für Extremitäten mit und ohne proximale Leitveneninsuffizienz (LVI) (Abb. 6); für das rechte als auch für das linke Bein (Abb. 15, Tab. 7a); bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose (Abb. 15) und ohne jegliche Stamm-Astvarikose (Abb. 14); in der uni- und multifaktoriellen Regressionsanalyse (Tab. 11, Abb. 14, Abb. 16), in der nichtlinearen logistischen Analyse (Abb. 7 und Abb. 8, Abb. 1a) sowie in der Analyse mit einer Diameterstufe (Abb. 14) und mit zwei Diameterstufen (Tab. 11, Abb. 16).

Umgerechnet pro 1 mm des Diameters der VFC erhöhte sich das CVI-Risiko durchschnittlich um 38 % bei Frauen (OR=1,38; 95%CI 1,1 – 1,7) und um 36 % bei Männern (OR=1,36; 95%CI 1,02 – 1,8) (Tab. 4).

In der Vielfalt der erhobenen Ergebnisse gebührt das Augenmerk dem sich auf Frauen beziehenden „ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZ“ (Abb. 14; für die Diskussion s. Abschnitt 6.6). Dieser hebt unter allen untersuchten Merkmalen solche hervor, die simultan über das CVI-Risiko am besten aussagten (CVI I., II. und III. Grades wurden wiederum zusammengefasst). Diese Analyse bestätigte nach den Kriterien der logistischen Regression [157] die bekannte Abhängigkeit der CVI vom Alter, vom Vorliegen einer Stamm-Astvarikose und einer proximalen Leitveneninsuffizienz (als proximale LVI wird ein relevanter Reflux in der VFC bezeichnet). Ebenfalls bestätigte sie den erwarteten Zusammenhang zwischen dem CVI-Risiko und der Dilatation der VFC, die mit dem Diameterwert von 14,1 mm oder mehr definiert wurde (für Diskussion der Schwellenwerte s. Abschnitt 6.4). Im Vergleich zu Frauen ohne eine derartige Dilatation waren betroffene Frauen mit einem durchschnittlich 10fach höheren CVI-Risiko behaftet (OR=9,7; 95% CI 3,2–29). Wie in Abb. 14 verdeutlicht, bleibt dieser starke Zusammenhang zwischen dem CVI-Risiko und der VFC-Dilatation auch nach einer Berücksichtigung (Adjustierung) der obigen Einflussgrößen auffällig.

Auch bei Männern hat sich der Zusammenhang zwischen dem Diameter der VFC und dem CVI-Risiko bestätigt. Obwohl keine statistisch signifikanten Verteilungs- oder Durchschnittswertsdifferenzen der VFC-Diameter zwischen den Extremitäten mit und ohne CVI gezeigt werden konnten (Tab. 3, Abb. 3), stieg das CVI-Risiko mit dem ansteigendem Diameter der VFC an. Ein statistisch signifikanter 7facher Anstieg des Risikos stellte sich allerdings erst dann ein, wenn der VFC-Diameter den Wert von 17,5 mm überschritten hatte (Tab. 4, Tab. 11). Der Diameter der VFC blieb auch nach einer Adjustierung auf das Alter und die proximale LVI für das CVI-Risiko bedeutsam; doch wurde nach einer Adjustierung auf das Alter und die Stamm-Astvarikose statistisch nicht mehr signifikant (OR=4,3; $p>0,16$). Die Bewertung der Bedeutung des VFC-Diameters wurde durch einen deutlich niedrigeren Stichprobenumfang bei den Männern ($n = 68$) gegenüber den Frauen ($n = 181$) und eine besonders starke Beziehung zwischen dem CVI-Risiko und dem Vorliegen einer Stamm-Astvarikose (Störfaktor) eingeschränkt. Ob diese geschlechtsbezogenen Unterschiede durch die Studienmethodik erklärbar sind, wird im Abschnitt 6.8 diskutiert.

Die soeben besprochenen Ergebnisse führen zur Folgerung 1: ***Der Diameter der V. femoralis communis (VFC) ist ein unabhängiger CVI-Risikofaktor im Verlauf der degenerativen Venenerkrankungen: Größere Diameterwerte gehen mit einem höheren Risiko für das Vorliegen einer klinisch manifesten CVI einher.***

6.2 Zusammenhang zwischen dem Diameter der VFC und dem Schweregrad einer CVI

Klinische Beobachtungen aus der eigenen Arbeitsgruppe wiesen darauf hin, dass der Diameter der VFC in vielen Fällen mit dem Schweregrad einer CVI korreliert. Hätte sich dies in der hier vorliegenden Studie bestätigt, so wäre der VFC-Diameter als ein Prognosefaktor für das Fortschreiten einer CVI anzusehen. Deshalb war zu untersuchen, ob zwischen dem Diameter der VFC und dem Schweregrad der CVI eine Beziehung besteht. Dies spiegelte sich in der 2. Fragestellung und der 2. Teilhypothese wider.

Mit Hilfe der beschreibenden Statistik (Tab. 1) konnten keine signifikanten Unterschiede der Durchschnittsdiameter der VFC zwischen den CVI-Klassen I und II+III gezeigt werden (bei Frauen $p>0,45$, bei Männern $p>0,50$). Dabei wurden bei den Extremitäten mit einer CVI I. Grades sogar größere Diameter beobachtet (Tab. 1) und ein höherer

Anteil an Diametern aus dem oberen Terzil (Abb. 5) als bei den Extremitäten mit einer CVI II. und/oder III. Grades. In der Regressionsanalyse lagen die Differenzen zwischen den untersuchten CVI-Klassen ebenfalls in der Bandbreite der zufallsbedingten Streuung der Messwerte und besaßen nur eingeschränkte Aussagekraft.

Wie aber der Tab. 5 abgeleitet werden kann, waren die größten Diameter der VFC bei Frauen ($\geq 17,6$ mm) mit einem rund 9fach erhöhtem Risiko (OR=8,9) eines Übergangs von CVI Stadium I zum Stadium II und/oder III verbunden, wenn der Einfluss des Alters und der Stamm-Astvarikose statistisch ausgeschaltet wurde. Mit Vorbehalt einer 7%igen Irrtumswahrscheinlichkeit (bei zweiseitigem Testverfahren betrug $p = 0,072$), weist die Stärke der Assoziation und die laut Tab. 5 deutlich sichtbare Exposition-Wirkungs-Beziehung (ein biologischer Gradient) darauf hin, dass die hypothetische Beziehung zwischen dem VFC-Diameter und der Schwere der CVI doch möglich ist (für Diskussion der Methodik s. Abschnitt 6.8).

Aufgrund der verfügbaren Daten kann nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob eine CVI-Progression von der Dilatation der VFC begünstigt wird oder nicht. Wegen der kleinen Fallzahl (bei Frauen 34 Extremitäten mit CVI II.+III. Grades) und Beteiligung anderer Einflussfaktoren (u.a. Stamm-Astvarikose – s. Abschnitt 6.3 und Tab. 6) war die Irrtumswahrscheinlichkeit, dass wir einen tatsächlich existierenden Effekt als „nicht signifikant“ bezeichnen (Fehler 2. Art), relativ groß. Daher bedarf diese Fragestellung einer weiteren Abklärung.

Im Vergleich dazu unterschieden sich die VFC-Diameter in den CVI-Klassen 0 und I bereits in der univariablen Analyse deutlich voneinander. Sie waren im Mittel um 1 mm größer beim Vorliegen einer CVI I. Grades als in Venengesundheit. Dies war statistisch signifikant bei Frauen ($p < 0,003$) und grenzwertig signifikant bei Männern ($p = 0,065$; Tab. 1). Wie Abb. 5 verdeutlicht, hatte die Hälfte der venengesunden Frauen gegenüber einem Viertel Frauen mit einer CVI I. Grades einen VFC-Diameter von nicht mehr als 14 Millimeter (unteres Terzil). Die logistische Regression bekräftigte die Annahme, dass der VFC-Diameter in der Lage sei, die Venengesundheit von den Frühmanifestationen der CVI (Stadium I) scharf zu trennen: Die geschätzte Odds-Ratio (OR=9,4; $p < 0,0001$) war hoch und mit dem, wenn alle Stadien der CVI zusammengefasst wurden (OR=10,0; $p < 0,0001$), vergleichbar.

Daher kann der Diameter der VFC zur Früherkennung einer CVI nützlich sein. Da sich die bisherigen diagnostischen Verfahren nur bedingt dazu eignen und eine Methode, die das Ausmaß der Krankheit (*extent of disease*) in der Allgemeinbevölkerung erfassen könnte, nicht bekannt ist [96], erscheint diese Eigenschaft des VFC-Diameters von wesentlicher praktischer Bedeutung.

Folgerung 2: Der Diameter der VFC kann die Extremitäten mit einer CVI I. Grades von den venengesunden gut voneinander trennen. Dagegen konnte nicht mit Sicherheit bewiesen werden, dass der Diameter der VFC für einen Übergang der CVI vom Stadium I zu II/III verantwortlich ist. Die Studie lieferte aber Anhaltspunkte dafür, dass der VFC-Diameter das Risiko einer CVI-Progression vorhersagen kann („Prognosefaktor“), wenn die Information, die in der Stamm-Astvarikose und der proximalen Leitveneninsuffizienz (Reflux in der VFC) vorhanden ist, berücksichtigt wird.

6.3 Beeinflussung der Beziehung zwischen dem VFC-Diameter und dem CVI-Risiko durch andere Faktoren

Die dritte Fragestellung war, ob die Bedeutung des VFC-Diameter für das CVI-Risiko von anderen Faktoren beeinflusst wird. Ziel war einerseits eine Bestätigung des Stellenwertes der Diametermessung der VFC in definierten Patienten-Untergruppen zu finden, und zum anderen eine systematische Untersuchung anzustoßen, durch welche Merkmale (Störfaktore, Modifikatoren) die Beziehung zwischen dem CVI-Risiko und dem Diameter der VFC ggf. beeinflusst wird und in welchem Ausmaß. Im folgenden werden einige Merkmale besprochen, die sich für diesen Zweck besonders wichtig erwiesen: Geschlecht, Alter und Ausprägung der Stamm- Astvarikose. Dieser Teil der Diskussion wird durch die Diskussion des sog. ENDGÜLTIGEN MODELLS (s. Abschnitt 6.6) und die Diskussion der Merkmale der Körperkonstitution (s. Abschnitt 6.7) ergänzt.

Der Einfluss des **Geschlechtes** auf das CVI-Risiko konnte in dieser Studie, die ja in einer Arztpraxis lief, nicht untersucht werden, da Frauen überproportional behandlungsbereit sind und in früheren Stadien eines Venenleidens einen Arzt besuchen, im Vergleich zu Männern [44].

Der in dieser Studie beobachtete 2,6fach höhere Anteil an Frauen gegenüber den Männern dürfte im Wesentlichen auf dieses geschlechtsbedingte Verhaltensmuster zurückgeführt werden. Dies konnte zu einer nicht ausbalancierten Verteilung der untersuchten Merkmale gegenüber der Grundgesamtheit führen und somit zu Selektionsbias [2,166] (s. Abschnitt 6.8). Doch war es notwendig für eine korrekte Schätzung des CVI-Risikos den Einfluss des Geschlechts auf den VFC-Diameter zu berücksichtigen. Die Männer hatten im Durchschnitt um 1,8 mm weitere VFC als Frauen ($p < 0,0001$), und wie Abb. 3a verdeutlicht (s. Anhang), lagen die einzelnen Diameter (Punktwolken) ähnlich der Körperlänge im höheren Bereich bei Männern als bei Frauen.

Der Einfluss des Geschlechts auf die Venendiameter wird in den einschlägigen Literaturquellen, mit seltenen Ausnahmen [121,153], meist nicht berücksichtigt. Es ist bekannt, dass gesunde Männer um 11 – 12 % [167] größere Innendiameter der Arteria iliaca communis und insgesamt bis 18 % größere Beinarterien aufweisen als Frauen; für die Bauchaorta beträgt dieser Unterschied etwa 10 – 17 % [167] und für die Armarterien kann er sogar bei 24 % liegen [168]. Ähnliche Verhältnisse sind auch im venösen Schenkel zu erwarten. In der vorliegenden Studie waren die durchschnittlichen Diameter der VFC (in der Tab. 1 zusammengefasst) bei Männern ohne CVI um 10,5 % und bei Männern mit einer CVI um 11,7 % größer als bei Frauen aus gleicher CVI-Klasse, was statistisch hochsignifikant war. Diese Ergebnisse stimmen auch mit einer Studie zur Festlegung venöser Diameter-Normwerte aus der eigenen Arbeitsgruppe überein; sie Studie ergab sogar 14%ige Unterschiede zwischen Mann und Frau [133].

Der gleiche Diameterwert der VFC entsprach bei Frauen einem etwa 2fach höheren CVI-Risiko als bei Männern ($p < 0,03$). Es fiel aber gleichzeitig auf, dass wenn die Frauen und die Männer getrennt analysiert wurden, bewirkte ein 1-mm-Unterschied des gemessenen VFC-Dimeters unabhängig vom Geschlecht einen sehr ähnlichen Unterschied des CVI-Risikos: bei Frauen 38% ($p < 0,005$), bei Männern 36% ($p < 0,05$) (Tab. 4). Diese Ergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass gesunde ebenso wie venenkrankte Frauen einen um knapp 2 mm kleineren Durchmesser der

VFC haben als Männer und, dass der Effekt einer 1-mm-Diametererweiterung der VFC bezogen auf das CVI-Risiko bei beiden Geschlechtern vergleichbar stark ist.

Im Einklang mit den Literaturangaben erwies sich das **Alter** auch in der vorliegenden Studie als ein selbständiger Risikofaktor der CVI. Mit jedem Jahrzehnt des Lebens stieg das CVI-Risiko bei Frauen 2,4fach (also um 140 %) und zwar etwa linear. Im Vergleich dazu beobachtete man bei Männern eine schwächere, lediglich 40%ige (OR=1,4) und nicht signifikante Zunahme des CVI-Risikos (Tab. 4). Diese Ergebnisse stimmen mit den Prävalenzdaten der Varikose überein, die in einigen epidemiologischen Studien gefunden worden waren. Eine annähernd lineare Abhängigkeit der Varikoseprävalenz vom Alter (meist stärker für Frauen als Männer) beobachtete man in der Basler Studie [3], bei den Einwohnern von Framingham [80] und Jerusalem [89]. Auch bei den Einwohnern von West-London [81] und Edinburgh [91] fand sich eine ähnlich ansteigende Beziehung zwischen der CVI und Alter. Deshalb kann man mit großer Sicherheit davon ausgehen, dass das Risiko einer CVI-Entwicklung sehr stark vom Alter bestimmt wird.

Der Einfluss des Alters auf die untersuchte Beziehung zwischen VFC-Diameter und der CVI schien nicht wesentlich zu sein und zwar unabhängig davon, ob das Alter als eine kontinuierliche oder kategorisierte Variable ausgedrückt wurde. Nach einer Altersadjustierung waren die vom VFC-Diameter abhängige CVI-Risikowerte im Mittel etwas größer als die entsprechenden rohen Werte. Dies betraf auch die Situation, wenn die Extremitäten mit einer CVI im Stadium II+III mit solchen im Stadium I verglichen wurden. Auch die CVI-Trend-Kurven für den VFC-Diameter änderten sich nach einer Altersadjustierung nicht (Abb. 7, Abb. 8). Dementsprechend fand sich auch keine wesentliche Korrelation zwischen dem Alter und dem Diameter der VFC (Tab. 3a, Tab. 4a im Anhang). All diese Beobachtungen lassen die Folgerung zu, dass man das Alter nicht wissen muss, um die Bedeutung eines gegebenen Diameters der VFC für das CVI-Risiko zu interpretieren.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass der VFC-Diameter als ein CVI-Risikofaktor vom Alter unabhängig ist. Doch wenn sich keine Korrelation zwischen dem Diameter der VFC und dem Alter fand (was mit den Ergebnissen einer anderen Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe [131] übereinstimmt), belegen diese Daten noch nicht, dass sich der Diameter mit dem Alter nicht vergrößern kann. Wie sich der Venendiameter mit dem fortschreitendem Alter tatsächlich verhält, kann nur im Rahmen einer longitudinalen Beobachtung zuverlässig gezeigt werden (für Diskussion der Methodik s. Abschnitt 6.8).

Unter den im einzelnen untersuchten Merkmalen beschrieb die **Stamm-Astvarikose** das CVI-Risiko ohne Zweifel am sichersten. Bei Frauen mit einer mäßig oder stark ausgedehnten Stamm-Astvarikose war das Risiko für das Vorliegen einer CVI im Durchschnitt 10fach höher als bei Frauen ohne Varikose (OR=9,7; 95% CI 2,6-36,5). Bei den Männern mit einer Stamm-Astvarikose (jeglicher Ausprägung) war das CVI-Risiko sogar 35fach erhöht (OR=35,6; 95% CI 8,2-154), was auf eine enge Verknüpfung beider Pathologien zurückzuführen ist (Abb. 4, Tab. 4). Wie Abb. 16 verdeutlicht, hing auch die Ausdehnung der Stamm-Astvarikose mit dem Schweregrad der CVI sehr eng zusammen: im Vergleich zu Frauen ohne Krampfaden, hatten z.B. solche mit einer ausgedehnten Stamm-Astvarikose (Stadium II oder III) ein 28fach vergrößertes Risiko für das Fortschreiten der CVI vom Grad 0 zum I oder vom Grad I zu II+III.

Wenn auch die Varikose als ein Risikofaktor der CVI betrachtet werden kann [138], finden sich in der Literatur kaum Angaben zur Stärke der Korrelation zwischen der CVI und Varikose. In der Basler Studie [3] betrachtete man eine CVI nicht als ein unabhängiges Zeichen einer Venenerkrankung sondern als Kriterium einer klinischen Relevanz der Varikose und über die Prävalenz der CVI unter varikosefreien Probanden hatte man nicht berichtet. Erst nachträglich wurde eingeräumt, dass die Beziehung der Varikose zur CVI nicht ganz eng war [88]: 8 % des varikosefreien Studienkollektivs soll eine CVI und 10 % Ödeme entwickelt haben [88]. Diese Diskrepanz wird auch von anderen Wissenschaftlern erkannt [18].

Im Einklang damit geben die vorliegenden Daten Anhaltspunkte dafür, dass die Stamm-Astvarikose weder die einzige noch eine ausreichende CVI-Ursache ist: im Studienkollektiv hatten sogar 42 % der Frauen ohne Stamm-Astvarikose eine klinisch erkennbare CVI; gleichzeitig wurden 12 % der Frauen mit einer Stamm-Astvarikose als CVI-frei eingestuft (s. Tab. 6). Bei Männern lagen die entsprechenden Häufigkeiten bei 21 % und 9 %. Sieht man das Vorliegen einer CVI als klinische Manifestation einer venösen Dysfunktion an, so kann die Stamm-Astvarikose für einen Schaden im oberflächlichen Venensystem repräsentativ sein. Die Varikose allein scheint aber unzureichend zu sein, um das CVI-Risiko eigenständig anzuzeigen. Offensichtlich müssen sich bei einem Teil der Patienten auch andere hämodynamisch wirksame Faktoren beteiligen, damit eine CVI entsteht.

Der Diameter der VFC konnte das CVI-Risiko bei den Personen ohne und mit Stamm-Astvarikose anzeigen (Abb. 6). Es fiel dabei auf, dass die Stärke der Beziehung zwischen der VFC-Dilatation und dem CVI-Risiko vom Vorhandensein oder Fehlen der Stamm-Astvarikose abhing. Nach der Berücksichtigung der Stamm-Astvarikose (Adjustierung) stieg die CVI-Odds-Ratio über 2fach: je nach Schweregradkategorien der VFC-Dilatation: von 3,4 auf 7,1 oder von 13,2 auf 33,4 (Tab. 11). Dies weist auf eine sich ergänzende Aussage beider Parameter hin, die eine treffsichere Diagnosenstellung erlaubt und zwar, wie Abb. 6 verdeutlicht, bei beiden Geschlechtern.

Eine Untergruppenanalyse ergab, dass die Aussage über das CVI-Risiko, die von der Diametermessung der VFC abgeleitet werden kann, besonders gut für Frauen ohne Stamm-Astvarikose ist (Abb. 14, unteres Diagramm). Beträgt unter solchen Bedingungen der Diameter der VFC 14,1 mm oder mehr, so steigt das CVI-Risiko sogar 45fach (OR=45,8; 95%-Konfidenzintervall 4,0–524) im Vergleich dazu, wenn er bei 14,0 mm oder weniger liegt (adjustiert für das Alter und Refluxdauer in der VFC; s. auch Tab. 8). Dies bekräftigt, dass der Nutzen der Diametermessung der VFC für die CVI-Frühdagnostik besonders groß sein kann.

Folgerung 3: Einen gegebenen Diameterwert der VFC sollte man bei Männern und Frauen unterschiedlich interpretieren, da der Grenznormwert bei Männern höher liegt als bei Frauen. Bei der Bewertung des VFC-Diameters sollte auch bedacht werden, dass das Vorliegen einer Stamm-Astvarikose die Aussagekraft des VFC-Diameters über das CVI-Risiko herabsetzt, während das Fehlen einer Varikose diese Aussagekraft erhöht.

Ein 1-mm-Unterschied des VFC-Diameters hat einen bei beiden Geschlechtern vergleichbaren Effekt auf das CVI-Risiko.

6.4 Festlegung der Referenzbereiche des VFC-Diameters

Das vierte Ziel der Arbeit war zu erforschen, welcher VFC-Diameter die schärfste Diskriminierung zwischen einer CVI und der Venengesundheit ermöglicht und ggf. als ein Schwellenwert gelten kann. Dies sollte einen phlebologisch tätigen Arzt in die Lage versetzen, Ergebnisse einer duplex-sonographischen Diametermessung klinisch zu interpretieren. Ergänzend sollte die Funktion des CVI-Risikos in Abhängigkeit vom VFC-Diameter bestimmt werden, die über den Charakter der untersuchten Beziehung hätte schließen lassen.

Bei Frauen erlaubte der Diameterwert der VFC um 14,0 mm die beste Diskriminierung zwischen einer CVI und der Venengesundheit. Es konnte gezeigt werden, dass sich das CVI-Risiko mit Überschreitung dieses Grenzwertes am meisten erhöhte (OR=7,1; $p<0,0001$). Über die Hälfte der venengesunden Frauen aber weniger als ein Viertel Frauen mit CVI (I. und/oder II.+III. Grades; Abb. 5) hatten VFC-Diameter von 14 mm oder weniger. Dieser Schwellenwert behielt auch seine Bedeutung ($p<0,001$), wenn er mit einem anderen (bei 17,5 mm) verglichen wurde. Zum anderen wurde auch in der Analyse des Datenmaterials der linken Beine im gleichen Bereich (bei 13,9 mm) ebenfalls ein Schwellenwert gefunden, wovon man den Verdacht ableiten könnte, dass um den Diameterwert von 14 mm bei Frauen eine Grenze liegt, die einen Bereich des niedrigen und vergrößerten CVI-Risikos voneinander trennt.

Bei einer weiteren Analyse stellte man fest, dass das CVI-Risiko bei Frauen zusätzlich ansteigt, wenn der Diameter der VFC einen weiteren Schwellenwert bei 17,5 mm überschreitet ($p<0,002$). Bei den Extremitäten mit solch ausgeprägter VFC-Dilatation beobachtete man besonders häufig eine CVI und auch eine proximale Leitveneninsuffizienz (einen Reflux in der VFC von mindestens 1,5 s Dauer; s. Abb. 4a im Anhang). Eine solche VFC-Dilatation (über den Wert von 17,5 mm hinaus) und die proximale LVI scheinen, eine ähnliche Information über die CVI zu enthalten. Deshalb sank das CVI-Risiko für den höchsten Bereich des VFC-Diameters nach einer Adjustierung auf den VFC-Reflux herab (Tab. 11).

Diesen Beobachtungen zufolge könnte bei Frauen eine Erweiterung der VFC über den Diameter von 14,0 mm bedeuten, dass der degenerative Prozess in den Venen bereits eine Stufe erreicht hat, die mit einer klinischen Manifestation der CVI vereinbar ist; diese Aussage ist unabhängig davon, ob eine proximale LVI (Reflux in der VFC) besteht oder nicht. Eine weitere Dilatierung der VFC über den Diameterwert von 17,5 mm hinaus führt zwangsläufig zu einer proximalen LVI, die vermutlich die CVI-Progredienz wesentlich beschleunigen kann.

Auch bei Männern nahm das CVI-Risiko signifikant zu, wenn der Diameter der VFC den Schwellenwert von 17,5 mm überschritt und, ähnlich wie bei Frauen, fand sich in den so dilatierten Venen besonders oft ein Reflux von 1,5 s Dauer (Abb. 4a im Anhang). Dieser Diameterwert lag gleichzeitig an der Grenze zum oberen Terzil, in dem sich schon fast ausschließlich CVI-Fälle fanden – nur drei Beine waren frei von einer CVI. Doch konnte bei Männern ein Schwellenwert, entsprechend dem 14,0-mm-Wert bei Frauen, nicht identifiziert werden.

In der zugänglichen Literatur mangelt es an geschlechtsdifferenzierten Angaben zu Normwerten der Venendiameter. Die von der eigenen Arbeitsgruppe veröffentlichten Daten [153] betrafen eine gemischte Population (56 Männer und 144 Frauen) und wurden „im Stehen bei endinspiratorischem Atemstillstand“ doch ohne Valsalva-Pressversuch gewonnen. Die angegebenen Diameterwerten (z.B. Normalwert 10,8 +/- 1,6 mm) lagen unter den beobachteten in

dieser Untersuchung, was wahrscheinlich auf unterschiedliche Messmethodik zurückzuführen ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit denen aus einer anderen Studie aus der eigenen Arbeitsgruppe [121] recht gut überein. Die VFC-Diameter betragen bei venengesunden Frauen 14,9 ($\pm 2,2$) mm und 14,4 ($\pm 1,7$) mm entsprechend den publizierten und eigenen Daten. Bei venengesunden Männern waren die Diameter der VFC weiter und betragen entsprechend 16,2 ($\pm 1,5$) mm und 16,3 ($\pm 1,7$) mm. In zwei neulich erschienenen Studien [122,169] wurde das Datenmaterial der Frauen und Männer bei Angaben der Venendiameter wieder einmal zusammengefasst.

Die Abhängigkeit zwischen dem CVI-Risiko und dem VFC-Diameter war linear ansteigend, wenn auch nur bei Frauen signifikant (für Linearität des Trends $p < 0,0003$; Abb. 7). Er ist mit einem biologischen Gradienten (Exposition-Wirkungs-Beziehung) vereinbar und spricht unter anderen Kriterien der Kausalität [170] für einen ursächlichen Charakter der untersuchten Beziehung. Daraus kann geschlossen werden, dass eine Venendilatation und insbesondere die proximale Leitvenendilatation ein wesentlicher Bestandteil des Krankheitsbildes einer CVI ist. Die optisch ansteigende Kurvenform bei Männern (verdeutlicht in Abb. 8) unterstützt diese Schlussfolgerung.

Die Erfahrung aus den epidemiologischen Untersuchungen im Bereich der Kardiologie ermahnt uns zur vorsichtigen Interpretation der Schwellenwerte. Inzwischen wurde, in Hinsicht auf die koronare Herzkrankheit, das gängige Paradigma einer Überschreitung kritischer Werte durch einen Muster der kontinuierlichen Wirkungsstärkenzunahme ersetzt. Auch das Konzept der statistischen Normalität einer Population stützt sich heute viel mehr auf die „optimalen“ Werte (Idealwerte) als auf die „üblichen“: *„Long term and more complete surveillance, studies (...) changed concepts of „normal“ for these biological variables [blood pressure, cholesterol values, fibrinogen, left ventricular hypertrophy, weight, and cigarette smoking] from usual to optimal and emphasized continuous graded effects rather than the false perception of critical values“* [171]. Nach diesen Erkenntnissen ist anzunehmen, dass der als Normgrenze vorgeschlagene Schwellenwert (bei Frauen bei 14 mm) einen etwas willkürlichen Charakter hat. Dies bedeutet, dass das CVI-Risiko mit zunehmendem Diameter der VFC sowohl im Bereich der so definierten Norm als auch außerhalb dieser Norm ansteigt. Ein optimaler Diameter der VFC, der mit dem niedrigsten CVI-Risiko behaftet ist, kann deutlich unter 14 mm liegen. Eine solche Festlegung macht den Begriff der Normalität von der statistischen Häufigkeit (Prävalenz) der anzutreffenden Diameterwerte unabhängig, was gerade im Falle einer Volkserkrankung, wie die CVI, wichtig ist. Demzufolge muss der Anteil an Idealwerten in der Allgemeinbevölkerung nicht groß sein.

Schließlich ist auf eine gewisse Unbeständigkeit des beobachteten Trends des CVI-Risikos hinzuweisen. Wie Abb. 7 verdeutlicht, flachte die Trendkurve im Bereich der Diameter der VFC zwischen 16 und 18 mm ab. In diesem Diameterbereich fanden sich sieben CVI-freie Extremitäten (Abb. 3a im Anhang), die jungen Frauen (Alter zwischen 25 und 35 Jahre) gehörten. Wenn sich auch diese sieben Frauen klinisch gesund vorstellten, konnten sie in einem präklinischen Stadium der Krankheit gewesen sein. Diese Annahme wird durch das Vorhandensein eines Refluxes in der VFC (von 1-Sekunden-Dauer oder mehr) bei 6 von diesen Frauen gestützt; bei 3 von diesen Frauen fand sich sogar ein Reflux von über 1,5 s Dauer (Abb. 4a im Anhang).

Bei Einführung eines neuen Testverfahrens (hier: Diametermessung) ist eine völlige Übereinstimmung seiner Ergebnisse mit einer klinischen Untersuchung (hier: CVI-Einstufung) unerwünscht. Es wird ja erwartet, dass ein diagnostischer Test eine Krankheit zu erkennen vermag, die noch nicht offenkundig ist [166]. Die oben erwähnten

sieben Frauen konnten z.B. in einem gut kompensiertem Zustand einer beginnenden degenerativen Venenerkrankung sein, wobei die beschriebene Befunddiskrepanz hätte am ehesten mit einer hohen Sensitivität der apparativen Untersuchung und insbesondere der VFC-Diametermessung gegenüber der klinischen Diagnose erklärt werden können (s. Tab. 6).

Der obige Abschnitt der Diskussion führt zur Folgerung 4: *Das CVI-Risiko steigt mit zunehmendem Diameter der VFC kontinuierlich an; deshalb bedeutet ein größerer Diameter der VFC grundsätzlich ein höheres Risiko. Bei Frauen weist eine Erweiterung der VFC über den Diameterwert von 14,0 mm auf ein deutlich vergrößertes CVI-Risiko, was ihm eine pathologische Bedeutung zuweist.*

Ergänzend ist es zu vermerken, dass bei Frauen VFC-Diameterwerte von 14 mm oder weniger mit einem niedrigen oder sogar sehr niedrigen CVI-Risiko vereinbar sind. Allerdings konnte der Bereich idealer Diameterwerte anhand der vorliegenden Daten nicht festgelegt werden. Eine ähnliche Abhängigkeit des CVI-Risikos vom VFC-Diameter scheint auch bei Männern zu bestehen. In der univariablen Analyse hatte diese Beziehung eine ähnliche Stärke wie bei Frauen, doch schwächte sie nach einer Adjustierung für die Stamm-Astvarikose ab, was den Stellenwert der Dilatation der VFC bei Männern nicht klar einschätzen ließ.

6.5 Wechselwirkung zwischen dem VFC-Diameter und den venösen Refluxen

Bei der 5. Fragestellung galt, den Einfluss der VFC-Dilatation auf das CVI-Risiko mit dem Einfluss der venösen Refluxen zu vergleichen. Dies war für die Bestimmung des Stellenwerts der Venendilatation aus folgenden Gründen wichtig: Erstens hat sich die Refluxuntersuchung in der phlebologischen Diagnostik als ein wertvolles Werkzeug bewährt und bietet eine gute Referenzmethode. Zum anderen nimmt eine venöse Dilatation in der pathogenetischen Kette der CVI (s. Abb. 1) eine frühe Position ein und soll nur indirekt, durch Auslösung einer Klappeninsuffizienz, zur CVI-Entwicklung führen, während die klinischen Erfahrungen und Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe an eine selbständige Beziehung zwischen der CVI und der VFC-Dilatation denken lassen. Die Reflux- und Diameterbestimmung erfordern eine vergleichbare Übung und Zeitaufwand seitens der Untersuchers. Deshalb könnte eine Diametermessung der VFC im Falle einer positiven Bewertung einen praktischen Einsatz finden, als eine Ergänzung der üblichen Refluxdiagnostik.

Zunächst wurde geprüft, welcher von den analysierten Refluxen mit der CVI am engsten korreliert, um ihn als Bezugsparameter für einen Vergleich mit dem VFC-Diameter zu nutzen. Die univariable Analyse am Datenmaterial der Frauen ergab, dass das CVI-Risiko in Anwesenheit eines Refluxes in der VFC von mindestens 1,6 s Dauer nahezu 5fach ansteigt (OR=4,6) im Vergleich zum Reflux von maximal 1,5 s Dauer (Abb. 10). Ebenfalls gut 5fach (OR=5,3) erhöhte sich das CVI-Risiko bei Männern in Anwesenheit eines Refluxes in der VFC von mindestens 1,8 s Dauer (im Vergleich zum Reflux von maximal 1,7 s Dauer). Zusammen mit den Beobachtungen anderer Forscher [51,52] bestätigt dies den Stellenwert der proximalen LVI. In einer multifaktoriellen Analyse konnten alle anderen Refluxen eine CVI von Venengesundheit weniger scharf trennen als der Reflux in der VFC und wurden von ihm aus dem

Modell verdrängt. Dabei erwies sich der Reflux in der VSM in Kniehöhe bei beiden Geschlechtern fähig, das Vorliegen einer CVI treffsicher anzuzeigen (Abb. 10, Tab. 9). Er verlor seine Aussagekraft nach Adjustierung für die Stamm-Astvarikose, was auf eine zu erwartende Ähnlichkeit beider dieser Merkmale zurückzuführen ist.

Eine Trend-Analyse ergab, dass die Abhängigkeit des CVI-Risikos von der Refluxdauer in der VFC bei Frauen wie Männern signifikant linear ist (Abb. 7 und Abb. 8). Wie bereits erwähnt, zeigte sich die beste Diskriminierung der CVI von Venengesundheit beim Schwellenwert von 1,6 s (versus $\leq 1,5$ s) bei Frauen und bei 1,8 s (versus $\leq 1,7$ s) bei Männern, was mit den Daten aus einer anderen Studie übereinstimmt. Masuda et al. [106] schrieben nämlich den VFC-Refluxen von bis zu 1,5 s Dauer einen normalen Wert zu und den von 1,6 s oder mehr einen pathologischen. Allerdings waren die zitierten Ergebnisse nicht geschlechtsspezifisch angegeben und die Messungenauigkeit von 0,5 s beträchtlich groß.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass sowohl die Refluxdauer in der VFC als auch, von ihr unabhängig, der VFC-Diameter mit dem CVI-Risiko zusammenhängen. Die individuellen und die simultanen Effekte beider dieser Merkmale wurden in Abb. 6 verdeutlicht. Im Vergleich zu den Extremitäten ohne Dilatation und ohne Insuffizienz der VFC (Referenzgruppe) erhöhte jedes dieser Symptome das CVI-Risiko: Die Anwesenheit der proximalen LVI (Reflux in der VFC) - 2,5fach ($p > 0,11$), und die Anwesenheit der VFC-Dilatation - 3,2fach ($p < 0,03$ – bei Frauen). Das CVI-Risiko war besonders hoch (bei Frauen 19fach und bei Männern 16fach erhöht), falls eine VFC-Dilatation mit einer proximalen Leitveneninsuffizienz kombiniert war (Abb. 6).

Bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose (Tab. 8) wiederholten sich diese Verhältnisse mit einer noch stärkeren Abhängigkeit des CVI-Risikos von der VFC-Dilatation. Bei diesem Vergleich fiel auch auf, dass 4fach mehr Frauen eine isolierte VFC-Dilatation hatten ($23+15=38$) als eine isolierte proximale LVI ($3+6=9$). Dieses stützt die Beobachtung der anderen Autoren [64,67], dass eine Dilatation üblicherweise der Klappenschlussunfähigkeit vorausgeht. Die beiden Merkmale scheinen sich in ihrer CVI-begünstigender Wirkung ergänzen und sogar verstärken.

Insgesamt zeigte die Analyse des Datenmaterials der Frauen, dass der Diameter der VFC u.U. einen größeren Einfluss auf das CVI-Risiko nimmt als die Refluxdauer in der VFC. Auch wenn in der univariablen Analyse die Unterschiede der diagnostischen Treffsicherheit nicht groß waren, nahmen sie nach der Adjustierung für die Stamm-Astvarikose bemerkenswert zu. So war der Beitrag der Dilatation der VFC (definiert mit Diameterwerten $\geq 14,1$ mm versus $\leq 14,0$ mm) zum CVI-Risiko 2 mal größer als der des Refluxes in der VFC (definiert mit einer Refluxdauer von $\geq 1,6$ s versus $\leq 1,5$ s); die entsprechenden Odds Ratios betragen 9,7 und 4,9 (Abb. 14 – oberes Diagramm). Die Überlegenheit der VFC-Diametermessung zeigte sich noch deutlicher, wenn die Extremitäten mit einer Stamm-Astvarikose von den Analyse ausgeschlossen wurden (Abb. 14 – unteres Diagramm): Das CVI-Risiko hing dann von der VFC-Dilatation im Mittel über 4 mal stärker ab als vom Vorhandensein der proximalen LVI (Reflux in der VFC); die entsprechenden Odds Ratios betragen 45,8 und 10,5.

Die Bewertung der ROC-Kurven (s. Abb. 15) bestätigt ebenfalls, dass der Beitrag des Diameters der VFC zum CVI-Risiko größer ist als der einer proximalen LVI. Dies war daran zu erkennen, dass eine Eliminierung der

Diametermessung der VFC aus dem ENDGÜLTIGEN MODELL, die Fähigkeit des Modells stärker einschränkte, zwischen den Extremitäten mit und ohne CVI zu unterscheiden, als die Eliminierung der proximalen LVI. Wie Abb. 15 veranschaulicht, unterschieden sich die entsprechenden Flächen unter den ROC-Kurven (AUC) um 5 % im Datenmaterial der rechten und bis 11 % im Datenmaterial der linken Extremitäten. Das komplette ENDGÜLTIGE MODELL erlaubte eine hervorragende CVI-Diskriminierung (AUC=0,9); diese war auch nach Ausschluss der VFC-Refluxdauer vom Modell (AUC=0,86) laut Lemeshow immer noch ausgezeichnet [163]. Doch führte eine Außerbetrachtlung der Diametermessung der VFC zu einer bemerkbar verschlechterten Diskriminierung zwischen einer CVI und der Venengesundheit (AUC=0,81 – „gute Diskriminierung“ nach Lemeshow).

Die Analyse der ROC-Kurven weist also darauf hin, dass der Venenstatus (repräsentiert durch das CVI-Risiko) bei Frauen ohne eindeutige Symptomatik (höchstens mit einer geringen Stamm-Astvarikose) stärker vom VFC-Diameter bestimmt wird als von der proximalen LVI. Daher empfiehlt sich bei solchen Patientinnen, den VFC-Diameter zu messen, um die Fragestellung einer venösen Beschwerdenverursachung zu beantworten.

Die vorliegenden Ergebnisse bekräftigen auch die in der Literatur postulierte Hypothese über eine ursächliche Abhängigkeit einer Venenklappeninsuffizienz von der Venendilatation. Die Refluxdauer und der Diameter der VFC korrelierten miteinander (bei Frauen $r=0,28$; s. Tab. 3a im Anhang) und hatte man auf die proximale LVI adjustiert, so verlor der VFC-Diameter in seinem höchsten Bereich (über 17,5 mm) an Fähigkeit, eine CVI von der Venengesundheit zu trennen (ähnliche Information). Dagegen hatte diese Adjustierung keinen negativen Einfluss auf die Bedeutung des Bereiches der VFC-Diameter zwischen 14,1 und 17,5 mm (Tab. 11). Es ist daher anzunehmen, dass das Vorliegen einer VFC-Dilatation über 17,5 mm die Entwicklung einer proximalen LVI wohl befördern kann.

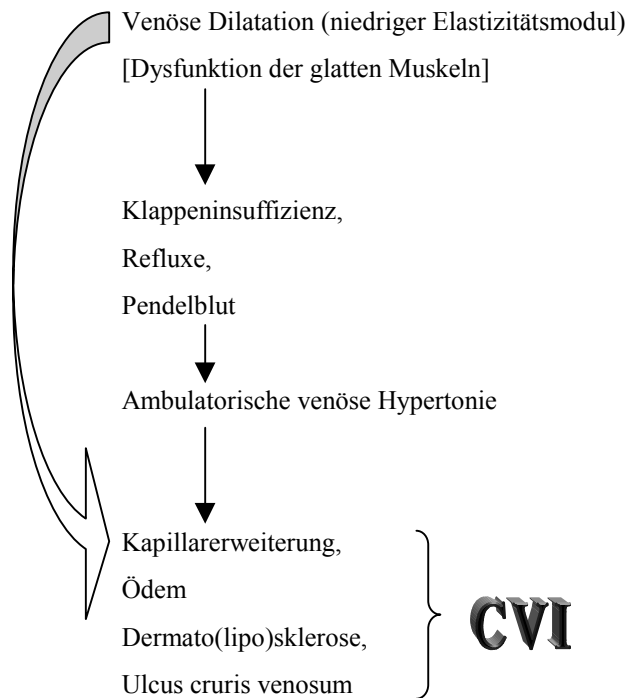
Bei Männern beeinflussten die Refluxes (einschließlich der Wiederauffüllzeit in der LRR) das CVI-Risiko stärker als bei Frauen (Tab. 4, Abb. 10). Dementsprechend war auch eine proximale LVI wichtiger für die Entwicklung einer CVI (bei einer Refluxdauer in der VFC von 2,1 s betrug die CVI-Odds-Ratio 14,6) als eine VFC-Dilatation (bei einem VFC-Diameter von 17,6 mm oder mehr betrug die CVI-Odds-Ratio 6,4; Tab. 11). Allerdings lässt eine kleine Stichprobe vorerst keine endgültige Aussage zu und die geschlechtsbedingten Unterschiede bedürfen einer Abklärung in künftigen Untersuchungen (s. auch Abschnitt 6.8).

Es konnte bereits gezeigt werden, dass Störungen der elastischen Eigenschaften der Venenwand einer Refluxentstehung vorausgehen [64,66,67,68,71] und es erscheint plausibel (aber noch nicht ausreichend belegt), dass sich eine Klappenschlussunfähigkeit in Folge dieser Störungen entwickelt [62]. Dies wird aber nicht allgemein anerkannt und die Berichtstandards zählen die Venendilatation nicht zu den ätiologischen oder gar Risikofaktoren der CVI [22,23,24,44,165]. Tatsächlich wurde bisher nicht adäquat gezeigt, ob das Vorliegen einer Venendilatation das CVI-Risiko erhöht, auch wenn wir bereits die Venenerweiterung als therapeutischen Angriffspunkt seit langen verwenden. Beispielsweise wird das Wirkungsprinzip der Kompressionsbehandlung durch ihren Einfluss auf die Venendiameter und Entgegenwirkung einer pathologischen Überdehnung der Venen erklärt [148,149,150], ähnliches gilt für venotonisierende Pharmaka [137] und Maßnahmen, wie Hydrotherapie [172] oder gar kaltes Duschen. Die vorliegende Studie war offensichtlich der erste Versuch, den Stellenwert einer venösen Dilatation und einer Klappeninsuffizienz als Risikofaktoren der CVI zu vergleichen.

Die im Kapitel 2 gezeigte Abb. 1 stellte die Sequenz dar, in der die typischen Symptome einer degenerativen Venenkrankheit in Erscheinung treten. Bemerkenswerterweise hätte sich diesem Schema nach keine CVI vor dem Eintreten des Refluxes und einer ambulatorischen venösen Hypertonie entwickeln können [69]. Die vorliegenden Studienergebnisse geben aber Anhaltspunkte dafür, dass zwischen einer VFC-Dilatation und der CVI ein enger statistischer Zusammenhang besteht, der nicht von einer Venenklappeninsuffizienz vermittelt wird und, dass pathophysiologische Konsequenzen einer Venendilatation über die in der Literatur beschriebene [19,62,64,67] refluxauslösende Wirkung hinausgehen.

Über die Beschaffenheit eines solchen Zusammenhangs sagen die vorliegenden Daten leider nicht aus. Vermutlich können die gleichen Faktoren, die zur Dilatation der VFC führen, ihren Einfluss auf andere Gefäße ausüben, einschließlich der venösen Mikrozirkulation. Demzufolge könnte sich eine VFC-Dilatation parallel zur Dilatation der Kapillargefäße entwickeln und somit (als Marker) auch die hämodynamischen Störungen im Bereich der Mikrozirkulation anzeigen. Wie bereits im Kapitel 2 erörtert, hängt die Blutflussverlangsamung, die ja für die Wechselwirkung der Leukozyten mit dem Endothel vorausgesetzt wird [139], direkt mit der Gefäßerweiterung zusammen [143]. Eine venöse Druck- (Hypertonie) und/oder Volumenbelastung ist zwar für die Entwicklung einer Dilatation erforderlich, doch scheint eine anhaltende orthostatische Belastung den Krankheitsprozess auslösen zu können, ohne dass eine gestörte venöse Druckabschöpfung unter Gehbelastung (ambulatorische venöse Hypertonie) sich beteiligt. Es ist ja bekannt, dass eine normale Venenklappenfunktion den transmuralen Blutdruck im Stehen sowieso nicht abbauen kann [19,33]. Der hypothetische Zusammenhang zwischen der Dilatation der Makro- und Mikrozirkulation wird in Abb. 1(m) durch den bogenartigen Pfeil verdeutlicht.

Abbildung 1(m): Ein modifiziertes Schema der Pathogenese der CVI nach H. Partsch [135] und Thulesius [62]. Der bogenartige Pfeil, der die venöse Dilatation (=Erweiterung der Makrozirkulation) und die Kapillarerweiterung (Mikrozirkulation) verbindet, stellt einen in dieser Studie gefundenen Zusammenhang dar.



Eine frühe Einbeziehung der Kapillargefäße in das Krankheitsgeschehen wird durch Kapillarmikroskopie, Fluoreszenz-Videomikroskopie [60] und Laser-Doppler-Fluxmetrie [69,70] unterstützt. Es erscheint auch wichtig, dass eine venöse Hypertonie auch bei gesunden Personen zur Aktivierung der neutrophilen Granulozyten führen kann [139,173,174]. Diese Beobachtungen machen den vorgeschlagenen Zusammenhang mehr plausibel.

Zusammenfassend seien folgende, bei Frauen erhobene Studienergebnisse unterstrichen:

1) Das CVI-Risiko hing vom Vorliegen einer VFC-Dilatation stärker ab als von der Anwesenheit der proximalen Leitveneninsuffizienz (Reflux in der VFC): Dies konnte man an der Treffsicherheit der CVI-Diagnose (Diskriminierung) und an der Vorhersagefähigkeit der CVI-Progression (Prädiktion) sehen.

(2) Die Dilatation und die proximale Klappeninsuffizienz der VFC erwiesen sich weitgehend voneinander unabhängig, wenn auch eine ausgeprägte VFC-Dilatation ($\geq 17,6$ mm) überproportional oft mit einem Reflux in der VFC ($\geq 1,6$ s) vergesellschaftet war.

Folgerung 5: *Die Diagnosestellung einer CVI hängt bei Frauen in größerem Ausmaß von der Einbeziehung der Diameter- als der Refluxvermessung im Bereich der VFC ab. In der Pathogenese der CVI geht der Stellenwert der VFC-Dilatation über ihre refluxauslösende Wirkung hinaus. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass weder die Venenklappeninsuffizienz noch die ambulatorische venöse Hypertonie für die klinische Manifestation der CVI (in ihrer Frühstadien) notwendig sind, auch wenn diese Faktoren im Krankheitsbild einer fortgeschrittenen CVI üblicherweise vertreten sind.*

6.6 Bestimmung des CVI-Risikos durch mehrere Merkmale (Auswahl des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES)

Die letzte der Fragestellungen (s. Kapitel 3) ließ prüfen, welche der untersuchten Merkmale die treffsicherste Diagnose einer sich als eine CVI manifestierenden degenerativen Venenerkrankung erlauben. Dabei erstrebte man eine unvoreingenommene Bewertung aller untersuchten Merkmale also ohne den VFC-Diameter oder eine andere Einflussgröße in den Vordergrund zu stellen. Um diese Frage zu beantworten, wurde mathematisch ein sogenanntes ENDGÜLTIGES MODELL ausgewählt. Dieses bezog sich ursprünglich auf das Datenmaterial aller Frauen und beinhaltete folgende Merkmale (die als ENDGÜLTIGER PRÄDIKTORENSATZ bezeichnet werden): Alter, Stamm-Astvarikose, Reflux in der VFC und Diameter der VFC (Abb. 14 oben).

Es zeigte sich, dass der ENDGÜLTIGE PRÄDIKTORENSATZ die Extremitäten mit und ohne CVI sehr gut voneinander trennt. Diese Eigenschaft konnte auch bei 63 Frauen ohne jegliche Stamm-Astvarikose (Abb. 14, unteres Diagramm) beobachtet werden. Dabei bestimmte der VFC-Diameter das CVI-Risiko am stärksten (OR=45,8; 95% CI 4,0–524) und die proximale LVI (OR=10,5; 95% CI 2,2-51) war die zweitwichtigste Variable (die Stamm-Astvarikose wurde nicht bewertet). Daher scheint die Beurteilung des Venenstatus mit Einbeziehung des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES nützlich, selbst wenn keinerlei Symptome einer degenerativen Venenerkrankung erkennbar sind, also auch in der Allgemeinbevölkerung. So eine diagnostische Methode blieb bisher aus [96].

Die Tab. 12 gibt an, dass die Wahrscheinlichkeit eine CVI bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose vorzufinden, am stärksten vom VFC-Diameter bestimmt wird. An zweiter Stelle wird sie vom Vorhandensein einer (geringgradigen) Stamm-Astvarikose und erst an dritter Stelle vom Vorhandensein einer proximalen Leitveneninsuffizienz beeinflusst (Refluxdauer in der VFC von $\geq 1,6$ s). Bestand eine isolierte Dilatation der VFC (über 14,0 mm), so lag die CVI-Wahrscheinlichkeit altersabhängig zwischen 26 und 66 %; bei einer isolierten Stamm-Astvarikose zwischen 15 und 49 % und bei einer isolierten proximalen LVI zwischen 9 und 36 %. Deuteten zwei oder mehr dieser Prädiktoren auf eine CVI hin, stieg die geschätzte CVI-Wahrscheinlichkeit und parallel die tatsächlich beobachtete CVI-Häufigkeit noch weiter an (s. Tab. 8a im Anhang). Dies bedeutet, dass sich das Vorliegen einer CVI bei bestimmten Patientinnen durch die Dilatation der VFC, bei anderen durch ihre Stamm-Astvarikose und bei noch anderen durch die Leitveneninsuffizienz erklären lässt.

Der ENDGÜLTIGE PRÄDIKTORENSATZ erwies sich bei Frauen fähig, das Risiko eines Überganges der CVI vom niedrigeren zum höheren Stadium (vom 0 zu I oder von I zu II+III) in einem 3-Ebenen-CVI-Modell vorherzusagen (s. Abb. 16, unteres Diagramm). Dabei verdoppelte sich CVI-Odds-Ratio für das Alter und die Stamm-Astvarikose im Vergleich zum 2-Ebenen-Modell (Abb. 16, oberes Diagramm), was den beiden Merkmalen eine hohe Bedeutung für eine CVI-Progredienz beimisst. Im Gegenteil dazu verlor die proximale LVI (Reflux in der VFC von $\geq 1,6$ s Dauer) deutlich an Gewicht (die CVI-OR sank entsprechend von 7,0 auf 2,5) und zeigte sich als Prognosefaktor eher ungeeignet. Die Studiendaten erlauben keine eindeutige Aussage über die Bedeutung der Dilatation der VFC für die CVI-Progredienz; ggf. könnte eine deutliche, wohl aber nicht mäßige Dilatation der VFC eine Rolle spielen.

Eine mäßige Dilatation der VFC (Diameter zwischen 14,1 und 17,5 mm) war im 3-Ebenen-Modell schwächer mit der Zielvariable assoziiert als im 2-Ebenen-Modell (das CVI-Odds-Ratio sank von 9,2 auf 4,5). Im Vergleich dazu schwächte eine deutliche Dilatation ($\geq 17,6$ mm) in dem 3-Ebenen-Modell weniger ab (die CVI-OR sank von 16,9 auf 11,2) und die Untergrenze des entsprechenden 95%-Konfidenzintervalls verschob sich sogar (von 1,5 auf 2,6) nach oben. Dies spricht für eine genauere CVI-Prädiktion als im 2-Ebenen Modell. Zusammen mit den im Abschnitt 6.2 besprochenen Ergebnissen (Tab. 5) weisen diese Daten darauf hin, dass der VFC-Diameter über die CVI-Progression aussagen könnte.

Im Ganzen bestätigte der ENDGÜLTIGE PRÄDIKTORENSATZ seine hohe Prädiktionskraft auch in dem 3-Ebenen-CVI-Modell. Diese 4 Merkmale vermögen also nicht nur, eine CVI von Venengesundheit zu trennen (Diskriminierung), sondern auch über den Schweregrad der CVI auszusagen und scheinen somit für eine Prognosebeurteilung der degenerativen Venenerkrankungen geeignet. Eine entscheidende Bewertung muss jedoch im Rahmen einer longitudinalen Studie erbracht werden.

Die einzelnen Merkmale des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES wurden bereits sowohl im Hinblick auf ihren diagnostischen Stellenwert als auch ihre Wechselwirkung mit dem Diameter der VFC besprochen und alle (ausgenommen der VFC-Dilatation) sind von der phlebologischen Literatur bekannt (s. Kapitel 2). Doch gebührt ein Augenmerk auch den Faktoren, die in der univariablen Analyse mit der CVI assoziiert waren aber im Auswahlprozess ausschieden, weil sie durch einen oder mehrere der ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTOREN vertreten waren. Im weiteren wird die Rolle folgender Variablen diskutiert: venöse Refluxe (einschließlich der venösen Wiederauffüllzeit), retikuläre und Besenreiservarikose, Diameter der Magna-Krosse und Merkmale der Körperkonstitution (die letzten im Kapitel 6.7).

Während der Auswahl des ENDGÜLTIGEN MODELLS schieden der Reihe nach folgende Variablen aus: Reflux im Bereich der Magna-Krosse, Reflux in der Vena femoralis superficialis (VFS), die venöse Wiederauffüllzeit in der LRR, Reflux in der Vena saphena magna in Kniehöhe, retikuläre und Besenreiservarikose und die Dilatation der Magna-Krosse. Für die Ausscheidung der Refluxes war vor allem ihre Korrelation mit dem im Modell verbliebenen Reflux in der VFC (proximale Leitveneninsuffizienz) und der Stamm-Astvarikose verantwortlich (s. Tab. 3a und Tab. 4a). Auch in einigen anderen Publikationen zeichnete sich die Bedeutung des Refluxes in der VFC als CVI-Prädiktor unter anderen Refluxen aus [51,52]. Dieser Reflux betrifft ein kritisches Venensegment, die proximale Leitvene und scheint besonders gut für die CVI-Diagnostik geeignet zu sein. Die Problematik der Diagnostik von höheren CVI-Graden anhand der Refluxes wird aus Platzgründen in dieser Abhandlung nicht weiter diskutiert.

Die **Lichtreflexionsrheographie (LRR)** erwies sich als ein zu wenig empfindliches Werkzeug der CVI-Erkennung, um in das ENDGÜLTIGE MODELL Eingang zu finden. Sogar rund 50 % der Extremitäten mit einer Wiederauffüllzeit von ≥ 40 s (als Norm gilt ≥ 25 s) hatten eine CVI I. Grades und einzelne Extremitäten sogar eine CVI II. Grades (Tab. 1). Wie zu erwarten war, korrelierte die Wiederauffüllzeit mit der Schwere der Stamm-Astvarikose, des Refluxes in der Magna-Krosse und, bei Frauen, auch mit der Refluxdauer in der VFC und mit dem Alter. Drei dieser Kovariablen waren im ENDGÜLTIGEN MODELL vertreten, was die Wiederauffüllzeit aus dem Modell verdrängte. Die Ergebnisse der GAM-Analyse (nichtlineare logistische Regression; Abb. 7, Abb. 8) zeigten einen steilen Anstieg der

Kurve des CVI-Risikos, erst wenn die Wiederauffüllzeit auf weniger als 20 s (bei Männern sogar unter 15 s) verkürzt war. Dagegen war der ansteigende Trend des CVI-Risikos bei einer zwischen 40 und 20 s abnehmenden Wiederauffüllzeit lediglich angedeutet. Um die diagnostische Treffsicherheit zu erhöhen, hat man bereits eine niedriger gesetzte Normgrenze (15 s für eine 95%ige Wiederauffüllzeit) vorgeschlagen [104]. Im Lichte der vorliegenden Ergebnisse dürfte diese Normgrenze bei Frauen um 20 s und bei Männern sogar noch tiefer liegen, doch lässt ein breites 95%-Konfidenzintervall solche Schlussfolgerung nur mit Vorbehalt zu.

Der nicht-invasive Charakter und die einfache Zugänglichkeit der LRR führte dazu, dass diese Untersuchung für die Kontrolle des Venenstatus oft eingesetzt wird. Sie gilt als ein Werkzeug zur Einschätzung des hämodynamischen Effekts einer gezielten Varizenausschaltung (Untersuchung mit einem Tourniquet) und als ein „nützlicher Screeningstest“ [105]. Wengleich manche Autoren dafür plädieren, dass die LRR „*presence or absence of disease*“ zu unterscheiden vermag [98], bewerten die vorliegenden Studienergebnisse diese Untersuchung als wenig aussagekräftig (wenig sensitiv) für einen zuverlässigen Ausschluss einer beginnenden CVI. Daher wird die LRR von manchen Autoren [175] zu den ergänzenden Untersuchungsmethoden gezählt.

Der **Diameter der Magna-Krosse** war bei Frauen, aber nicht bei Männern, mit dem CVI-Risiko verbunden. Beim Übergang zu den immer höheren CVI-Klassen beobachtete man bei Frauen immer größere Krossendiameter; die Unterschiede waren statistisch signifikant (Tab. 1, Tab. 3). Für die ansteigenden Diameter der Magna-Krosse konnte man bei Frauen einen linear ansteigenden Trend des CVI-Risikos nachweisen; ein solcher bestätigte sich bei Männern jedoch nicht und die entsprechende Trend-Kurve war U-förmig. Während der Auswahl des ENDGÜLTIGEN MODELLS fiel der Diameter der Magna-Krosse als letzter Parameter aus; er war in dem Modell durch 3 Variablen vertreten, die mit ihm korrelierten – den VFC-Diameter, Stamm-Astvarikose und Reflux in der VFC ($r=0,27$; $r=0,18$ und $0,20$ entsprechend; s. Tab. 3a im Anhang).

Eine Adjustierung des Diameters der VFC auf den Diameter der Magna-Krosse führte zu einer – für den oberen Bereich des VFC-Diameters ($\geq 17,6$ mm) deutlichen – Verminderung der CVI-Odds-Ratio (s. Tab. 11). Man kann daraus schließen, dass die Dilatation der VFC ab einer gewissen Ausprägung zur Krossendilatation führt. Diese Daten zeigen auch, dass eine Venendilatation, egal ob sie das tiefe oder oberflächliche Venensystem betrifft, immer auf eine CVI hinweist. Die verfügbaren Daten deuten aber auf den VFC-Diameter als den empfindlicheren und von anderen Risikofaktoren unabhängigen Prädiktor der CVI hin im Vergleich zum Krossendiameter. Der Krossendiameter scheint dafür mit der CVI-Progression besonders gut zu korrelieren, was auch von anderen Autoren bestätigt wurde [122]. Die geschlechtsbedingten Unterschiede des Krossendiameters und seines Stellenwerts für die CVI-Erkennung können anhand der erhobenen Daten nicht erklärt werden (s. Abschnitt 6.8).

Die **retikuläre und Besenreiservarikose** kam zweimal öfter bei Frauen als bei Männern vor und hing bei beiden Geschlechtern mit dem CVI-Risiko zusammen. Sie korrelierte auch mit anderen phlebologischen Risikofaktoren wie Alter, Gewicht und proximale Leitveneninsuffizienz (bei Frauen) oder Krosseninsuffizienz (bei Männern). Bei CVI-freien Frauen konnte etwa gleich häufig keine, wie minimal oder sogar mäßig ausgedehnte retikuläre und Besenreiservarikose beobachtet werden (Abb. 3). Dagegen hatten CVI-freie Männer meist keine oder nur geringfügige Varikose dieser Art (Abb. 3). Unter den Frauen ohne retikuläre und Besenreiservarikose gab es keinen

einzigsten CVI-Fall, was sich in einem scheinbar 100%igen negativen Vorhersagewert ausdrückt. Trotzdem schied diese Variable während der Auswahl des Modells aus, was auf ihre Korrelationen mit der Stamm-Astvarikose, dem Alter und der proximalen LVI zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Entwicklung der retikulären und Besenreiservarikose parallel zur Entwicklung der CVI erfolgt. Falls sich hier um einen kausalen Zusammenhang handelt, müsste er relativ schwach sein. Bei Frauen wird die retikuläre und Besenreiservarikose und eine CVI gleichzeitig durch die weiblichen Sexualhormone gefördert. Bei Männern könnte die Bedeutung der retikulären und Besenreiservarikose wahrscheinlich durch ihre starke Korrelation zur Stamm-Astvarikose ($r=0,51$) beschrieben werden. Jedenfalls bestätigte die vorliegende Studie eine von der eigenen Arbeitsgruppe beobachtete [131] Beziehung der retikulären und Besenreiservarikose zum Durchmesser der VFC nicht.

Was bedeuten diese Ergebnisse?

Eine Besonderheit des ENDGÜLTIGEN MODELLS besteht in der Möglichkeit, die Venendysfunktion mittels einer geschätzten „Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CVI“ („CVI-Wahrscheinlichkeit“) zu quantifizieren. Dank dieser Eigenschaft können wir bei jeder Person die Bedrohung mit der CVI anhand des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES errechnen und als eine Zahl (Wahrscheinlichkeit) zwischen 0 und 100 % angeben. Die Kenntnis der CVI-Wahrscheinlichkeit soll den Arzt in die Lage versetzen, über die Ätiologie der Beinbeschwerden (venös oder nicht venös?) im Einzelfall zu entscheiden.

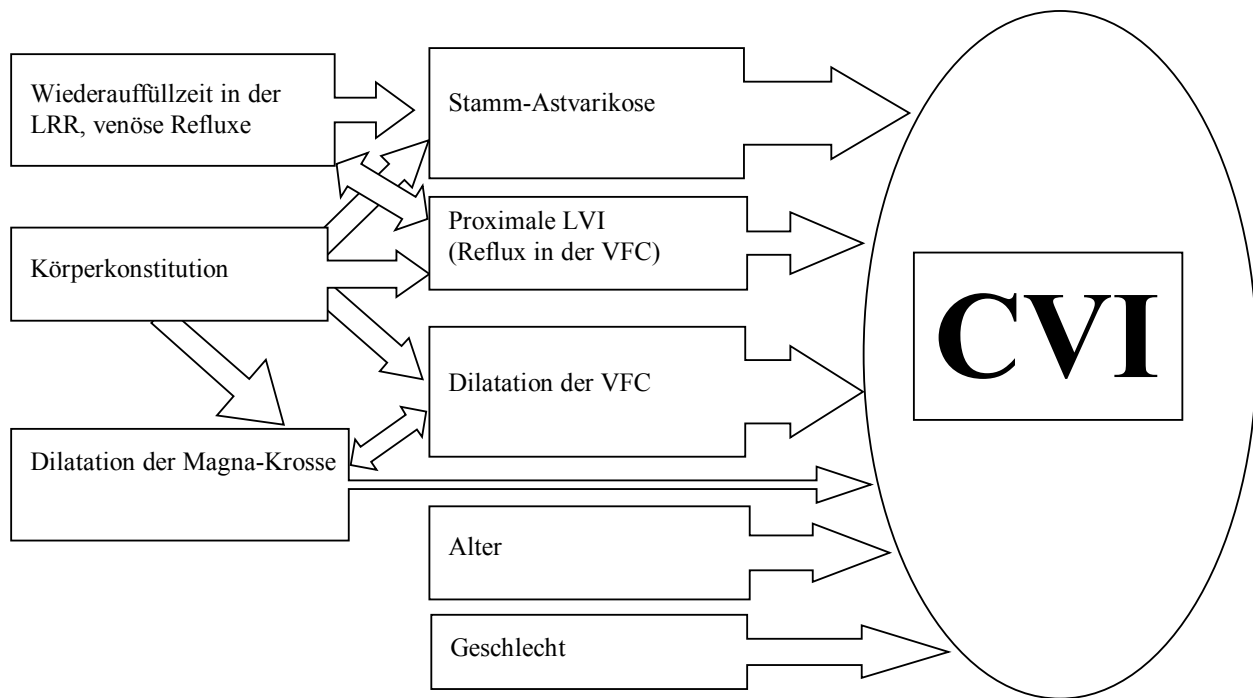
Aufgrund der bei Frauen erhobenen Daten kann sich der diagnostische Prozess nach folgenden Überlegungen richten: Das Vorliegen einer Stamm-Astvarikose spricht immer sehr stark für eine CVI, und somit für eine venöse Ätiologie (beziehungsweise Komponente) der Beinbeschwerden. Hat man eine Stamm-Astvarikose ausgeschlossen, so sind die Durchmesser- und Refluxmessung in der VFC entscheidend für die CVI-Wahrscheinlichkeit. Sie beträgt je nach Alter bis zu 93 % bei der Feststellung einer VFC-Dilatation über 14 mm und gleichzeitig eines VFC-Refluxes über 1,5 s; bis zu 66% bei der Feststellung einer isolierten VFC-Dilatation und bis zu 37 % im Falle einer isolierten proximalen Leitveneninsuffizienz (s. Tab. 12). Fehlen alle diesen Risikofaktoren, so sinkt die CVI-Wahrscheinlichkeit auf rund 7 % bei den Frauen im Alter von ≥ 54 J und auf weniger als 2% bei Frauen, die jünger als 35 J alt sind. Anhand der Formel 1 (s. Kapitel 5.4.3) kann die CVI-Wahrscheinlichkeit bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose genau errechnet.

Die anhand des endgültigen Prädiktorensatzes errechnete CVI-Wahrscheinlichkeit könnte als ein Gesundheitsindex zur quantitativen Einschätzung des Venenstatus dienen und die etablierte qualitative CAEP-Klassifizierung ergänzen. Solch ein Gesundheitsindex wäre für die Beschreibung phlebologischer Studienkollektive nützlich, z.B. in klinischen Prüfungen zur tiefen Beinvenenthrombose, da jeder seiner Bestandteile ein gesicherter oder zumindest potenzieller Thrombose-Risikofaktor ist und somit eine Störvariable, die kontrolliert werden sollte. Vermutlich könnte sich auch die Einschätzung der Therapiebedürftigkeit (ob Kompressionsbehandlung oder Venenpharmaka) nach diesem Gesundheitsindex richten. Deshalb scheint eine sorgfältige Beurteilung des ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZES als eine diagnostische Methode für einen breiten Einsatz in der Klinik empfehlenswert.

Die Nützlichkeit der anhand des endgültigen Modells geschätzten CVI-Wahrscheinlichkeit begründet sich aus ihrer Fähigkeit, die CVI von Venengesundheit scharf zu trennen (Diskriminierung) und die Progredienz der CVI vorauszusagen (Prädiktion). Dabei erlaubt die Einbeziehung der duplex-sonographischen VFC-Diametermessung eine wesentlich präzisere Einschätzung des Venenstatus, als wenn wir uns allein auf eine körperliche Untersuchung und selbst eine detaillierte Reflux-Diagnostik stützen. Diese Diametermessung ergab sich auch deshalb diagnostisch hilfreich, da sie auch bei symptomarmen Frauen die CVI-Wahrscheinlichkeit stark bestimmt. Die VFC-Diametermessung erweitert also unsere diagnostische Wahrnehmung auf die vorklinischen Stadien einer degenerativen Venenerkrankung, die bisher nicht objektiv erfassbar waren und mitunter als psychisch bedingt angesehen wurden [176]. Nun besteht die Möglichkeit, die Entwicklung von degenerativen Venenkrankheiten früher zu erkennen und zu verfolgen. Dies sollte zur besseren Verständnis ihrer Ätiologie und Pathogenese verhelfen [96] und folglich zur Entdeckung effektiver Präventivmaßnahmen [39].

In Abb. 17 ist ein Schema der CVI-Determinanten dargestellt, die in einer phlebologischen Untersuchung erhoben werden können. Unter Einbeziehung des Alters und Geschlechts können zwei breite Gruppen von Determinanten der degenerativen Venenerkrankungen vorgeschlagen werden: einerseits Dilatation und Reflux im oberflächlichen Beinvenensystem (vertreten durch die Stamm-Astvarikose) und zum anderen Dilatation und Reflux im tiefen Venensystem (vertreten durch die VFC-Dilatation und die proximale LVI). Dagegen drückt sich die Beeinflussung der CVI durch andere phlebologische Marker (z.B. der Wiederauffüllzeit der LRR) und Risikofaktoren (Körperkonstitution – s. Kapitel 6.7) durch die Korrelation dieser Merkmale mit den oben erwähnten Faktoren aus.

Abbildung 17: Schema der Determinanten der CVI im Verlauf der degenerativen Venenerkrankungen.



Die Pfeile veranschaulichen eine CVI-Prädiktionsfähigkeit bzw. Korrelationen zwischen einzelnen Merkmalen, doch spiegeln sie nicht unbedingt kausale Zusammenhänge wider. Die Dicke der Pfeile wurde nach der Stärke der Beziehungen differenziert.

Folgerung 6: Bei einer phlebologischen Patientenevaluation kann das Ausmaß der Venenkrankheit [extend of disease] quantitativ als „Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CVI“ ausgedrückt werden. Diese Wahrscheinlichkeit ist bei Frauen am zuverlässigsten durch die Untersuchung folgender Parameter zu schätzen: Diameter der VFC, Vorliegen einer Stamm-Astvarikose, proximale Leitveneninsuffizienz (Reflux in der VFC) und Alter. Diese Vorhersagemerkmale beinhalten eine sich gegenseitig ergänzende Information über das CVI-Risiko, wobei andere Merkmale, die mit der Entwicklung einer CVI korrelieren (wie z.B. Reflux in anderen Venensegmenten), die Treffsicherheit der CVI-Diagnostik nicht weiter erhöhen.

Im Rahmen einer CVI-Frühdagnostik, d.h. bei symptomarmen oder -freien Patientinnen, ist die Bestimmung des Diameters der VFC besonders nützlich, weil sie unter den oben genannten Merkmalen den größten Einfluss auf die CVI-Wahrscheinlichkeit nimmt.

Zur Errechnung der CVI-Wahrscheinlichkeit bei Frauen ohne ausgedehnte Varikose kann die Formel 1 (s. Kapitel 5.4.3) oder die Tab. 12 (und Tab. 8a im Anhang) benutzt werden.

6.7 Bedeutung der Körperkonstitution für das CVI-Risiko

Unter den Studienergebnissen sind Zusammenhänge aufgefallen, die zur Aufstellung einer Hypothese über die Rolle der Körperkonstitution für die Entwicklung der degenerativen Venenerkrankungen und ihrer Manifestation in Form einer CVI Anlass gaben. Dieser Abschnitt der Diskussion ist dieser Problematik gewidmet.

Bei Frauen besaßen alle Parameter der Körperkonstitution, d.h. das Körpergewicht (**KG**), die Körperlänge (**KL**), der Körper-Massen-Index (**KMI**, engl. *body mass index*) und die Körperoberfläche (**KO**), die Fähigkeit, über das Vorliegen einer CVI vorherzusagen. Die KL zeigte diese Fähigkeit erst nach einer Altersadjustierung (Tab. 10) und bis auf die KL wiesen alle diesen Merkmale hochsignifikante Differenzen auf zwischen den CVI-befallenen und CVI-freien Personen (Tab. 3). Für das KG und den KMI betrug diese Differenzen sogar über 10 % des Mittelwertes (8,3 kg und 2,8 kg/m²). Auch in den ansteigenden CVI-Klassen (0, I, II, und III – s. Tab. 1) nahm das KG bei beider Geschlechtern zu; dabei betrug bei Frauen der Unterschied zwischen den KG-Mittelwerten in den CVI-Klassen 0 und I 8 kg und zwischen den Klassen I und II gleich wie zwischen den Klassen II und III nur 1 kg. Für die KO und den KMI beobachtete man ein ähnliches Muster: Die Mittelwerte unterschieden sich deutlich zwischen den CVI-Klassen 0 und I, waren aber annähernd gleich hoch in den CVI-Klassen I, II und III.

Die Betrachtung der Trend-Kurven bei Frauen (Abb. 13) zeigte weiter, dass niedrige Werte eines beliebigen Parameters der Körperkonstitution (und nicht nur des KMI, worüber berichtet wurde [97]) vor einer CVI-Entwicklung schützen. Man kann diesen Trendkurven auch ableiten, dass das Risiko für das Vorliegen einer CVI bei Frauen im Wesentlichen durch die KG-Differenzen unterhalb 80 kg und durch die KMI-Differenzen unterhalb 25 kg/m² bestimmt wird. Verbindet man diese Bemerkung mit dem oben erwähnten Fehlen von bedeutenden Unterschieden zwischen den CVI-Klassen I, II und III (Tab. 1), so kann geschlossen werden, dass das KG und der KMI ab einem gewissen Wert nicht mehr zunehmend belastend sind: ungeachtet einer weiteren Gewichtszunahme bleibt das CVI-Risiko unverändert. Es scheint, dass die Körperkonstitution nur Rahmenbedingungen schafft, die eine Entwicklung der CVI ggf. begünstigen. Bevor sich aber eine CVI zu ihrem vollen Bild entwickelt, müssen sich weitere verschlechternde Faktoren einstellen, die den degenerativen Krankheitsprozess vorantreiben.

Bei Frauen, die kleiner als 160 cm waren, hatte die KL keine Bedeutung für das Vorliegen einer CVI. In dem Studienkollektiv fing das CVI-Risiko erst oberhalb dieses Wertes an zu steigen und war nach oben nicht begrenzt. Da die durchschnittliche KL laut den Ergebnissen der Mikrozensus-Befragung im Jahre 1999 (Statistisches Bundesamt Deutschland: www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab8.htm; s. Tab. 5a im Anhang) 165 cm betrug und in Folge der Akzeleration immer mehr Frauen eine beträchtliche KL erreichen (im durchschnitt sind 20jährige Frauen um 7 cm größer als die mindestens 75jährigen), dürfte sich inzwischen die Bedeutung der KL als Risikofaktor für Venenerkrankungen erhöht haben [177]. Ein weiterer Grund um sich mit dem Stellenwert der KL zu befassen, ist die bisher unerforschte Bedeutung der degenerativen Venenerkrankungen (und ihrer Risikofaktoren) für die Entwicklung einer tiefen Venenthrombose (TVT). Es ist bemerkenswert, dass sich eine TVT extrem selten bei Kindern entwickelt [76] und dass ihre Prävalenz mit dem Abschluss des Körperwachstums anzusteigen beginnt. Nicht zuletzt gebührt das

Augenmerk der KL wegen ihrer Beteiligung in der Definition des Übergewichts, das für die chronischen Venenleiden am meisten verantwortlich gemacht wird.

Die Beobachtungen, dass sowohl die KL als auch der mit ihr negativ korrelierende ($r=-0,20$; Tab. 3a im Anhang) KMI mit dem CVI-Risiko positiv assoziiert sind, scheinen etwas widersprüchlich. Man fragt sich, welche von zwei gleich schweren Frauen vom Venenleiden mehr bedroht ist, die größere oder die kleinere? Wenn man bedenkt, dass das Alter ein wichtiger CVI-Risikofaktor ist und, dass es mit dem KMI (bei Frauen $r=0,28$ – Tab. 3a; bei Männern $r=0,40$; Tab. 4a im Anhang; s. auch obige Internetadresse) positiv korreliert (dafür aber mit der KL negativ: bei Frauen $r=-0,23$; Tab. 3a), so wäre ein beträchtlicher Anteil der KMI-Prädiktionskraft auf diese Korrelationen zurückzuführen.

Es könnten aber auch andere Störvariablen mit im Spiel sein und den Stellenwert des Übergewichts fälschlich erhöhen: Das Übergewicht kann aus endokrinen Störungen, einer sitzenden Lebensweise (die auch mit anderen ungesunden Angewohnheiten und/oder niedrigerem Sozialstatus einhergehen mag) oder Dysfunktionen des Bewegungsapparates (Immobilisation) resultieren. All diese Faktoren, auch wenn sie keine Folge(!) des Übergewichts sind, fördern die Entwicklung von chronischen Venenleiden. Deshalb wäre das jedem phlebologisch-orientierten Arzt gut bekannte Bild einer adipösen Frau mit schlimmen Krampfadern möglicherweise mehr auf solche versteckten Ursachen und weniger auf das Übergewicht selbst zurückzuführen. Ein schweres KG scheint also die Funktion eines Risikofaktors und eines -markers der CVI in sich verbinden zu können.

In der vorliegenden Studie wurde der Störeffekt des Alters durch eine entsprechende Adjustierung in der logistischen Analyse kontrolliert. Leider berichteten die zitierten Literaturquellen, mit seltenen Ausnahmen [82,95], über Methoden der Ausschaltung von Störfaktoren, was als wichtige Unzulänglichkeit bereits kritisiert wurde [46]. Die jetzige Datenlage lässt daher nicht entscheiden, in welchem Ausmaß das Übergewicht (KMI) ein eigenständiger Risikofaktor der degenerativen Venenleiden ist und welchen Einfluss genau es auf die Entwicklung einer CVI nimmt, auch wenn in vielen Studien [1,3,80,89,97] Zusammenhänge zwischen dem KMI und CVI gefunden wurden.

Auf die Kontroversen um den Stellenwert des Übergewichts, des KG und der KL wurde bereits im Kapitel 2 hingewiesen. Die vorliegenden Studienergebnisse bekräftigen die Beobachtungen mancher Forscher, dass bei Frauen das KG und die KL Risikofaktoren für degenerative Venenleiden sind [89,94]. Offenbar wurde aber bis heute in keiner der epidemiologischen Studien der Stellenwert verschiedener Parameter der Körperkonstitution für das Risiko der Venenerkrankungen miteinander verglichen.

Unter all den Merkmalen der Körperkonstitution wies nur die KO einen konsistenten, linear ansteigenden Trend im gesamten Bereich ihrer Werte auf (Abb. 13), der sich auch in einer entsprechenden Zunahme des CVI-Risikos beim Übergang in die immer höheren Quartile widerspiegelte (Abb. 12). Scheinbar liegt also ein biologischer Gradient (Exposition-Wirkungs-Beziehung) vor, der zu den etablierten Kausalitätskriterien gehört [170,178]. Diese Besonderheit deutet auf die KO als den Parameter der Körperkonstitution hin, der ursächlich am engsten mit der CVI zusammenhängt. Indirekt sprechen auch andere Beobachtungen für die KO: Erstens fand sich keine relevante Korrelation zwischen der KO und dem Alter (Störvariable). Zweitens scheinen auch die anderen o.g. Störfaktoren (Stoffwechselstörungen, sitzende Lebensweise, Immobilisation), die Beziehung der KO zum CVI-Risiko weniger,

wenn überhaupt, zu verzerren als es für den KMI der Fall ist. Drittens kann die KO Informationen über das CVI-Risiko, die in dem KG und der KL vorhanden sind, pathogenetisch sinnvoller zusammenführen als der KMI, der ja umgekehrt proportional zur KL ist.

Die pathogenetischen Grundlagen der Beziehung der Körperkonstitution zu den Venenleiden wurden bisher nicht geklärt [175]. Bei Frauen kann eine gewisse Rolle den Östrogenen des Unterhautfettgewebes zukommen [88], doch scheint dies unzureichend, um die hohe Prävalenz der Varikose und der CVI bei schwergewichtigen Personen völlig zu erklären. In einer jüngeren Arbeit aus Griechenland, in der sich das KG und der KMI nicht wichtig für das CVI-Risiko erwiesen, enthielt das logistische Modell neben der KL und dem Alter auch das Risikofaktor Heredität [90]. Die Verdrängung des KGs und KMI aus Modell könnte sich vielleicht dadurch erklären, dass die eingeborene Neigung zum Venenleiden z.T. durch die Körperkonstitution vermittelt wird.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass die KO unter den 4 Merkmalen der Körperkonstitution am stärksten mit dem Diameter der VFC korrelierte ($r=0,36$; $p<0,0001$; Tab. 3a, Abb. 5a im Anhang). Wie die multiple Regression ergab (Tab. 6a im Anhang), nahm auch diese Korrelation einen starken Einfluss auf die CVI-Prädiktion, was bedeutet, dass die KO eine ähnliche Information über das CVI-Risiko enthält, wie der Diameter der VFC. Dies spiegelte sich im Absinken der CVI-OR für den VFC-Diameter nach der Adjustierung für die KO (und weniger stark für das KG und den KMI) wider. Dabei wurde die von den drei definierten Schweregrad-Kategorien der VFC-Dilatation die höchste (bei Frauen $\geq 17,6$ mm) durch die Adjustierung für die KO stärker beeinflusst als die mittlere (bei Frauen 14,1–17,5 mm; die untere Kategorie des VFC-Diameters – von 14,0 mm und weniger – diente als Referenz). Aus diesen Ergebnissen lässt sich der Verdacht ableiten, dass sich die Körperkonstitution über die Beeinflussung der Venendiameter auf das CVI-Risiko auswirkt.

Um zu erklären, wie die Venendilatation die Beziehung zwischen der Körperkonstitution und der CVI vermitteln kann, erscheint wichtig, dass sich die Venen infolge der Blutvolumen- und/oder Blutdruckbelastung erweitern können. Die Volumenbelastung hängt von der Blutmenge ab, die aus dem Bein abzutransportieren ist. Diese leitet sich von der Größe der Extremität (dem Beinvolumen) ab und somit indirekt von der KO. Die Druckbelastung wird im Stehen durch die Entfernung zwischen dem rechten Vorhof und der Knöchelgegend bestimmt und als solche ist sie mit der KL stark korreliert. Wie bereits erwähnt, ist die Druckbelastung des Venensystems bei einer stehenden Person gleich hoch unabhängig davon, ob die Venenklappenfunktion aufrecht erhalten ist oder nicht [19,33]. Deshalb ist eine große KL auch bei gesunder Frau venenbelastend. Eine übermäßige Volumen- und Druckbelastung führt zur Überdehnung und konsekutiv zu Funktionsstörungen der glatten Muskulatur der Venenwand, die in Frühstadien der CVI beschrieben wurden [68].

Wie bekannt, ist die Prävalenz der Venenerkrankungen auch von anderen Faktoren, wie z.B. einer berufsbedingten orthostatischen Belastung und/oder Schwangerschaften, abhängig [5,58,41,43]. Eine stehende Berufsausübung führt zur anhaltenden (Zeitfaktor) Druckbelastung. Während einer Schwangerschaft erhöht ein hyperkinetischer Kreislauf und die Blutstauung im Beckenbereich die Volumen- und die Druckbelastung in den Beinvenen [72]. Es ist zu erwarten, dass sich diese Risikofaktoren in Zusammenwirkung mit einer großen KO verstärken. All diese Faktoren können zu einer Erweiterung des Venenlumens und einer Blutflussverlangsamung führen. Eine bedeutsame oder

länger andauernde Blutflussverlangsamung im Bereich der Mikrozirkulation führt zur Wechselwirkungen der Leukozyten mit dem Endothel und löst folglich die bekannten entzündlichen Mechanismen aus [139,140,179], die eine CVI direkt hervorrufen. Inzwischen konnte belegt werden, dass schon kurze Episoden einer venösen Hypertonie selbst bei venengesunden Personen zur Degranulation der neutrophilen Granulozyten führen können [142].

Folgerung 7: Das CVI-Risiko wird von dem Körpergewicht, dem Körper-Massen-Index und weniger von der Körperlänge beeinflusst, wird aber auf eine besondere Art durch die Körperoberfläche bestimmt. Man kann die Hypothese aufstellen, dass eine große Körperoberfläche durch eine Erhöhung der venösen Druck- und Volumenbelastung und konsekutiv durch die Auslösung einer Venendilatation die Entwicklung einer CVI begünstigt. Der Körper-Massen-Index (KMI) spiegelt das CVI-Risiko weniger eng wider als die Körperoberfläche und das Körpergewicht liegt diesbezüglich zwischen dem KMI und der Körperoberfläche.

Das CVI-Risiko wird bei Frauen von den KG-Unterschieden bestimmt, die unter einem KG von 80 kg liegen; weiterhin von den KMI-Differenzen, die unterhalb des KMI von 25 kg/m² liegen und von den KL-Differenzen, die oberhalb der KL von 160 cm liegen. Außerhalb dieser Wertebereiche nehmen Änderungen dieser Merkmale der Körperkonstitution keinen wesentlichen Einfluss auf das CVI-Risiko.

Die Beziehung der CVI mit der Körperkonstitution hat ihren sozio-medizinischen Aspekt. Man kann annehmen, dass der in den letzten Jahrzehnten zu verzeichnete Anstieg der Prävalenz von Venenleiden in den Industrieländern sowohl durch die Akzeleration (Zunahme der KL) als auch durch eine ansteigende Prävalenz des Übergewichts ausgelöst werden konnte. Alle beiden Faktoren kommen in den sich entwickelnden Ländern deutlich weniger vor, was die bekannt niedrige Prävalenz der Venenleiden in diesen Ländern z.T. erklären kann [42,37,38,39,40,41]. Leider beschreiben die Veröffentlichungen das Untersuchungsmaterial nicht in bezug auf das KG und die KL, so dass keine Daten zur Prüfung dieser Hypothese verfügbar sind. Anscheinend wurde unser Venensystem evolutionsgemäß nicht für die Versorgung solcher großen, aufgerichteten Menschenkörper „vorgesehen“, wie sie in den heutigen Industriegesellschaften als Norm gelten.

6.8 Diskussion der Methodik

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen auf die Grundgesamtheit von Interesse stellt Ansprüche an die methodische Richtigkeit jeder Studie [162,180]. Im weiteren Teil der Diskussion wird die Angemessenheit der hier angewandten Methodik mit Berücksichtigung des Studienaufbaus, der Zielvariable (CVI), der Auslese und Größe der Stichprobe, Methoden der Befunderhebung und statistischen Auswertung und die daraus resultierenden Fehlerquellen besprochen. Die vorliegende Studie befasste sich mit dem Diameter der VFC in zwei sich überlappenden Aspekten, die unterschiedliche methodische Anforderungen stellten: für die Untersuchung der ätiologischen Bedeutung der VFC-Dilatation für die Entstehung einer CVI war die Repräsentativität der Stichprobe für die erwachsene Bevölkerung des süddeutschen Raumes wichtig; für die Bestimmung des Stellenwertes der duplex-sonographischen Diametermessung der VFC ist die Repräsentativität für eine typische phlebologisch tätige Arztpraxis mit einem breiten Spektrum der Fall- und Kontrollgruppe entscheidend.

Der Studienaufbau wurde durch die wissenschaftliche Fragestellungen, zeitliche und finanzielle Beschränkungen bedingt. Prinzipiell sind Fall-Kontroll- und Querschnittsstudien – wie die vorliegende – einfacher durchzuführen als Kohortenstudien, weil sie eine einmalige Untersuchung jedes Studienteilnehmers erfordern. Eine Querschnittsstudie erfasst aber nur einen einzigen Zeitpunkt und sagt über die Kausalität der beobachteten Beziehungen nicht endgültig aus. In dem Zusammenhang ist es wichtig, dass eine temporäre Nachfolge der Venendilatation und der CVI bereits von anderen Forschern belegt wurde [62,66,67,68]. Deshalb stand sie in dieser Studie nicht im Vordergrund. Eine venöse Dilatation gilt als ein frühes Glied in der Kette der CVI-Ursachen (Abb. 1). Die eigentliche wissenschaftliche Fragestellung lautete hier: „Ist der Zusammenhang der VFC-Dilatation mit der CVI eigenständig, d.h. unabhängig von anderen Einflussgrößen?“. Um ihr nachzugehen, schien das querschnittliche Studiendesign adäquat. Querschnittsuntersuchungen werden auch oft für eine Schätzung der Diskriminierungsfähigkeit neuer diagnostischen Verfahren u.a. in der phlebologischen Forschung eingesetzt [29,51,100,101,105,106,130,181,182,183,184,185]. Darum scheinen die Schlussfolgerungen, die den diagnostischen Aspekt betreffen vom Studienaufbau her stichhaltig.

Der Großteil des Datenmaterials (57 %) bildeten Ergebnisse der Untersuchungen, die in den Jahren 1988-1991 von Herrn Prof. Marshall durchgeführt worden waren. Während dieser Zeit blieb die Untersuchungsmethodik bezüglich der Anamnese, körperlicher und apparativer Untersuchungen unverändert.

Als abhängige Variable (Kriterium) wurde die CVI nach Widmer in Modifikation nach Marshall [77] gewählt. In dem epidemiologischen Schrifttum aus dem Bereich Phlebologie wird viel öfter das Krampfaderleiden [7,42,66,67,80,81,89,91,93] als die CVI [51,82,95] zur Zielvariable gewählt. Offensichtlich hat die CVI als Krankheitskriterium gewisse Vorteile:

- (1) Bereits Frühformen der CVI (Stadium I) weisen auf eine hämodynamisch wirksame venöse Beschädigung, deren Folge z.B. das Phlebödem ist. Dagegen spricht eine Seitenastvarize am Oberschenkel oder geringe Venäktasien am heißen Tag nicht unbedingt für eine relevante Störung des Venensystems.
- (2) Eine CVI wird durch die Obduktion einer örtlich umschriebenen Gegend (Knöchelregion) erkannt und nach Schweregrad beurteilt, dagegen bedarf die Varikosebeurteilung einer Begutachtung der gesamten Beinoberfläche. Deshalb kann die CVI vermutlich mit einer höheren Reproduzierbarkeit beurteilt werden als die Varikose.
- (3) Das Krampfaderleiden widerspiegelt lediglich den Befall des oberflächlichen Venensystems, dafür kann eine CVI aus einem degenerativen Krankheitsprozess resultieren, der sich im oberflächlichen oder aber im tiefen Venensystem abspielt [16].
- (4) Aus dem letztgenannten Grund scheint das Ulcus cruris pathogenetisch näher mit der CVI verwandt zu sein als mit den Krampfadern.

Eine Stichprobenselektion kann durch sogenannte *analytic bias* verzerrt werden. Idealerweise gibt die Stichprobe die interessierende Grundgesamtheit exakt wieder, die Zielvariable und die erklärenden Variablen werden voneinander unabhängig und präzise erhoben und der Effekt aller wesentlichen Störfaktoren (Confounders) wird kontrolliert. Verletzungen dieser Regeln führen entsprechend zu *selection* oder *sample distortion bias* (d.h. einer nicht

ausbalancierten Selektion zwischen den Vergleichsgruppen), *information bias* (u.a. Beobachtungsfehler) und/oder *confounding bias* (fehlende Kontrolle wichtiger Störgrößen). Bei einem Querschnittsdesign ist auch mit einer *reverse causality bias* zu rechnen [69,166]. Diese Fehlerquellen werden folglich erörtert.

Die Selektion der Studienteilnehmer wurde von mehreren Faktoren bedingt. Ob sich ein Patient zu einer Visite bei einem Phlebologen entscheidet oder nicht, hängt vom Leidensdruck der Krankheit ab und von der subjektiven Bewertung durch den Patienten und/oder ggf. seinen Hausarzt der identifizierten Symptome. Ein Ausschluss eines Patienten von den Untersuchungen konnte u.U. auch im Sprechzimmer geschehen, falls der Arzt auf die Untersuchung oder Dokumentierung des CVI-Schweregrades und/oder des VFC-Diameters verzichtet hat. Diese Angaben waren für die Berücksichtigung in den Analysen notwendig. Eine genaue Einschätzung dieser Dropout-Quelle entzieht sich der Möglichkeiten einer Post-Hoc-Analyse.

Die Einbeziehung von Volontären in die Studie bietet eine Abweichung von klaren Selektionsregeln und wird im Studienaufbau einer Fall-Kontroll-Studien häufig bemängelt. In diesen Untersuchungen wurden aber die freiwilligen Teilnehmer je nach klinischem Status teilweise der Kontrollgruppe (14 Personen) und teilweise der CVI-Gruppe (3 Personen) zugeteilt. Dies war möglich, weil die CVI eine extrem hohe Prävalenz aufweist und der Untersuchungsablauf bei Patienten und Volontären gleich war. Aus diesem Grund sollte der Einschluss der freiwilligen Teilnehmern die Gültigkeit der Ergebnisse nicht beeinträchtigen, wenn auch diese 14 Personen 18 % der Kontrollgruppe ausmachten.

Die Häufigkeitsverteilung der CVI-Schweregrade in dieser Arbeit ähnelt einer anderen Zufallstichprobe aus Oberbayern, in der 70 % der Erwachsenen Beinvenenveränderungen und 15 % solche mit Krankheitswert zeigten [5]. Von dem hier untersuchten Studienkollektiv hatte 70 % der Frauen und 66 % der Männer (Tab. 1) eine CVI; dabei hatte 19 % der Frauen und 24 % der Männer eine CVI im Stadium II oder III. Deshalb könnte davon ausgegangen werden, dass die Stichprobe für die Bevölkerung des süddeutschen Raumes repräsentativ ist. Dies ist u.a. für die Gültigkeit der CVI-Wahrscheinlichkeitsschätzung anhand der Formel 1 wichtig [159].

In den phlebologischen Untersuchungen zum Stellenwert diagnostischer Testverfahren wurde üblicherweise eine höhere Prävalenz fortgeschrittener Formen der Venenerkrankungen beobachtet [51,54,82,104,105,108,130]. Der relativ große Anteil an Frühstadien der CVI im untersuchten Patientengut (51 % der Frauen und 43 % der Männer hatten eine CVI I. Grades) stellte hohe Anforderungen an die Sensitivität der diagnostischen Methoden. Wiederum erhöht die Tatsache, dass die Kontrollgruppe ein breites Spektrum von Begleiterkrankungen der Beine zeigte (Beinschmerzen, TVT, Krampfadern und/oder sogar CVI in der Gegenextremität) die Anforderungen an die Spezifität des diagnostischen Testes [166]. Dass der VFC-Diameter und der ENDGÜLTIGE PRÄDIKTORENSATZ unter diesen Bedingungen ihre Prädiktionskraft deutlich zeigten, bestärkt ihren diagnostischen Stellenwert. Da die Stichprobe dem Patientengut einer phlebologischen Praxis entspricht, sollten sich die Ergebnisse dieser Arbeit auf phlebologische Alltagsdiagnostik ähnlicher Arztpraxen gut übertragen lassen.

Die Primärerkrankung, mit der sich die vorliegende Studie beschäftigte, schloss alle primären, d.h. degenerativen Beinvenenerkrankungen ein, die sich in Form einer CVI manifestieren. Dabei war die anatomische Lokalisation, sei es in den oberflächlichen, tiefen oder Perforansvenen, für den Einschluss in die Untersuchungen ohne Bedeutung. Um

eine ätiologische Homogenität der Stichprobe zu erzielen, wurden bekannte sekundäre und angeborene CVI-Ursachen (sämtliche Thrombosen, ein Fall vom Klippel-Trenaunay-Syndrom) ausgeschlossen. Es wurden auch solche Zustände ausgeschlossen, die eine Venendiametermessung oder ihre Interpretierung erschweren. Dies betraf varizenchirurgische und sklerotherapeutische Maßnahmen, ausgeprägte Lymphödeme, periphere arterielle Verschlusskrankung und Schwangerschaft. Auch wenn in der phlebologischen Forschung die Stichproben selten ätiologisch einheitlich ausgewählt werden (Kapitel 2), strebte die vorliegende Studie eine Homogenität des Studienkollektivs an, um eine Verwischung beobachteter Effekte zu vermeiden.

Der Ausschluss der o.g. Zustände könnte aber u.U. zu gewissen Verzerrungen führen. Falls die tiefe Beinvenenthrombose oder eine Stripping-OP öfter bei Patienten mit einer Venendilatation oder -insuffizienz eintreten, so würde ein Ausschluss entsprechender Patienten (die ja bevorzugt in die CVI-Gruppe fallen) zur scheinbaren Verminderung der Bedeutung venöser Dilatation und/oder Insuffizienz gegenüber der Grundgesamtheit führen. Von den gescreenten Patienten wurden 29 (von 194 Patienten mit Stamm-Astvarikose) wegen varizenausschaltenden Maßnahmen ausgeschlossen. Trotzdem war der Anteil der Patienten mit subjektiv störender Varikose (65 % für das rechte und 69 % für das linke Bein – Abb. 2) gemessen an Prävalenzdaten aus den Populationsstudien [2,43,88] relativ sehr hoch, da gerade die Varikose ein zur Teilnahme in der Studie selektierender Faktor war.

Statistisch gesehen bestimmt das Geschlecht die Bereitschaft eines Patienten, sich phlebologisch untersuchen zu lassen [8,44]. Deshalb können in einer Arztpraxis leichtere Formen des Venenleidens öfter bei Frauen angetroffen werden als bei Männern. Umgekehrt haben auch Männer, die einen Arzt besuchen, eine gewöhnlich weiter fortgeschrittene Venenerkrankung als Frauen. Dies bestätigte sich auch in dieser Stichprobe: bei den Männern beobachtete man einen etwas größeren Prozentsatz der Extremitäten mit einer CVI II. Grades als bei den Frauen (24 % versus 19 % - Tab. 1, Tab. 2a), eine durchschnittlich längere Refluxdauer in der VFC (Tab. 3) und eine höhere Prävalenz der Stamm-Astvarikose (64 versus 61%). Sind diese Unterschiede tatsächlich ein Ausdruck einer Selektion fortgeschrittener Varikosefälle und weichen sie von der Grundgesamtheit ab, so könnte es ggf. bei Männern zur Überschätzung der Rolle (zu hoch geschätzte CVI-Odds-Ratio) der Stamm-Astvarikose führen.

Die fehlende Prädiktionskraft des Risikofaktors Alter in der Männergruppe (Abb. 4) und die negative Korrelation des Alters zum Reflux in der V. femoralis superficialis ($r=-0,32$; $p<0,01$) kann sich vielleicht durch die Rekrutierung der Kontrollgruppe aus dem Patientengut der Facharztpraxis erklären. Einige Patienten mit einem unauffälligen Venenbefund, konnten sich ja primär aus nichtvenösen Gründen (z.B. zur Untersuchung der hirnversorgenden Arterien) vorgestellt haben. Daher war die Kontrollgruppe der Männer um 5 Jahre älter als die Kontrollgruppe der Frauen (s. Tab. 1). Andererseits ist auch wahrscheinlich, dass sich im Studienkollektiv etliche junge Freizeitsportler aus der Umgebung von Tegernsee fanden, die relativ stark erweiterte Venen hatten, aber z.T. keine anderen Symptome einer Venenerkrankung.

Insgesamt war die Bedeutung einiger der CVI-Prädiktoren je nach Geschlecht unterschiedlich. Dies war z.B. an der Häufigkeitsverteilung der Stamm-Astvarikose (Abb. 3) und der Refluxdauer in der VFC (Abb. 9) zu sehen: bei Männern, aber nicht bei Frauen, stieg die relative CVI-Häufigkeit mit der Ausdehnung der Stamm-Astvarikose an

und die Refluxdauer in der VFC verlängerte sich kontinuierlich beim Übergang in die immer höheren CVI-Klassen (Tab. 1), was mit den Beobachtungen anderer Autoren übereinstimmt [101]. Neben der Stamm-Astvarikose zeigten auch die venösen Refluxe eine engere Korrelation mit der CVI bei Männern als bei Frauen. Dagegen waren einige Merkmale, wie Diameter der VFC, Diameter der Magna-Krosse, Parameter der Körperkonstitution und Alter, bei Frauen stärker mit der CVI assoziiert als bei Männern.

Unter den phlebologisch bedeutsamen Merkmalen, die sich geschlechtsspezifisch auswirken, ist die stärkere Schwellneigung mit Schweregefühl, Krämpfen und/oder Schmerzen in den Beinen [56,57], höhere Prävalenz der retikulären und Besenreiservarikose und eine belastende Rolle des (Über)gewichte bei Frauen gut bekannt [3,5,80,89,95]. Eine vergleichende Bewertung der diagnostischen und/oder pathophysiologischen Bedeutung venöser Refluxes bei Männern und Frauen wurde bisher nicht veröffentlicht. Die in der Literatur verfügbaren Daten enthalten mit seltenen Ausnahmen [56,57] nur gepoolte Ergebnisse und erlauben solche Vergleiche nicht. Anscheinend lassen sich die beobachteten geschlechtsbezogenen Unterschiede durch methodische Unzulänglichkeiten der vorliegenden Arbeit allein nicht erklären und könnten von Differenzen in der Pathophysiologie der CVI bei Mann und Frau bedingt sein. Daher führten sie zu einer zusätzlichen Schlussfolgerung.

Folgerung 8: *Die Pathogenese der CVI wird vom Geschlecht beeinflusst. Die Intensität der Beziehung des Körpergewichts und der Venendilatation mit dem CVI-Risiko war bei Frauen enger als bei Männern; wiederum scheinen venöse Refluxes und das Vorliegen einer Stamm-Astvarikose, das CVI-Risiko stärker bei Männern als bei Frauen zu beeinflussen. Aus dem Grund wird postuliert, in phlebologischer Forschung getrennte Analysen für jedes Geschlecht durchzuführen.*

Da Messfehler und Beobachtungsfehler die zufallsbedingte Streuung erhöhen können [162], ist es wichtig abzuschätzen, inwieweit die Studienergebnisse durch derartige Fehler beeinflusst werden konnten.

Die Krampfader wurden gemäß den Empfehlungen [19,22] getrennt für den Stamm-Asttyp und für die retikuläre und Besenreiservarikose bewertet. Sie wurden bei sich langsam um die eigene Achse drehenden Patienten beurteilt und unmittelbar danach auf dem Untersuchungsbogen dokumentiert. Es lässt sich nicht mit voller Sicherheit ausschließen, dass bei der zeitlichen Nähe der Varikose- und CVI-Beurteilung bei manchen Patienten zu Beobachtungsfehler (*observer bias*) kommen konnte. Beeinflusste die Kenntnis über die Varikose die Bewertung der CVI, so wäre die CVI-Diagnose verzerrt (*diagnostic suspicion bias*). Wiederum beeinflusste die Kenntnis der CVI-Diagnose die Beurteilung der Varikose, so wäre die Schweregradeinstufung der Varikose verzerrt (*exposure suspicion bias*) [186]. Ein derartiger Fehler konnte eher bei der häufigen retikulären und Besenreiservarikose auftreten als bei der Stamm-Astvarikose. In der Tat fand sich bei Frauen kein einziger CVI-Fall, den eine retikuläre und/oder Besenreiservarikose nicht begleitet hätte. Um diesen Beobachtungsfehler ggf. zu entschärfen, wurden die Schweregrade 0 und I der retikulären und Besenreiservarikose bei Frauen zusammen klassiert ausgewertet.

Wie bereits erwähnt wurde, konnte die Varikose wegen ihres selektierenden Charakters in der Stichprobe gegenüber der Grundgesamtheit überrepräsentiert sein. Es ist daher wichtig, dass der ENDGÜLTIGE PRÄDIKTORENSATZ auch nach Ausschluss ausgedehnter oder sogar jeglicher Stamm-Astvarikose (Abb. 15, Abb. 14), also nach einer Ausschaltung dieser Störvariable seinen Vorhersagewert behalten hat. Dies bestärkt den diagnostischen Stellenwert des

ENDGÜLTIGEN MODELLS und lässt den Einfluss derartigen Selektionsbias (falls vorhanden) auf die beobachtete Beziehungen unwahrscheinlich erscheinen.

Eine Refluxbestimmung mit Hilfe der Ultraschall-Doppler-Untersuchung wurde bereits detailliert beschrieben [151,152] und gilt als treffsicher. Zu den Fehlerquellen gehört u.a. die Beschallung eines anderen Gefäßes, die bei einem thrombotischen Verschluss der untersuchenden Vene (hier Ausschluss durch Duplex-Sonographie) bevorzugt vorkommen kann [151]. Es konnte gezeigt werden, dass die Refluxbestimmung in der VFC ähnliche Treffsicherheit bietet, ob sie im Stehen oder im Liegen beim Valsalva-Manöver erfolgt [106]. Eine seitenvergleichende Auswertung des Stellenwertes der Refluxuntersuchung wurde bisher nicht veröffentlicht. Es ist daher bemerkenswert, dass die CVI-Diskriminierung anhand des Refluxes in der VFC bei Frauen nur am rechten Bein scharf war, aber unscharf am linken. Diese Seitendifferenzen könnten z.T. durch den Beckenvenensporn der linken V. iliaca erklärt werden. Es fiel aber auf, dass bei den venengesunden Frauen die Refluxdauer in der linken VFC länger war als in der rechten (Tab. 10a). Dies traf für die Extremitäten mit einer CVI I. Grades nicht zu. Deswegen waren die Differenzen zwischen Refluxdauer bei venengesunden und CVI-befallenen Frauen am linken Bein kleiner als am rechten. Vermutlich konnte dieses Phänomen von der seitenunterschiedlichen Anzahl der Wiederholungen des Valsalva-Manövers (mehrmals links als rechts) herrühren. Möglicherweise konnten noch funktionstüchtige Venenklappen durch die wiederholte Bauchpresse zur sog. „frühen Inkompetenz“ [77] forciert werden, also einen Befund ergeben, der selten von einer CVI begleitet ist (falsch positiver Befund).

Eine duplex-sonographische Diametermessung kann, wie es an künstlichen Modellen gezeigt wurde, sehr genau und gut reproduzierbar sein [187]. Die Diametermessung der VFC bereitete üblicherweise keine untersuchungstechnischen Schwierigkeiten, weil das Gefäß in Höhe des Leistenbandes relativ nahe und parallel zu der Hautfläche verläuft. Die Vermessung der Magna-Krosse war etwas schwieriger zumal die anatomische Variabilität der Magna-Mündung groß ist. Dabei war eine optimale Sondenführung bei dem handgesteuerten Valsalva-Pressversuch und die Bedienung der Freeze-Taste nicht immer einfach zu leisten. Eine weitere Fehlerquelle war die Platzierung der Kursoren, die je nach anatomischen Gegebenheiten etwas willkürlich sein konnte. In dem Datenmaterial fehlten 22 Angaben über den Krossendiameter, was die Genauigkeit der Schätzung entsprechender Odds Ratios im Vergleich zum VFC-Diameter herabsetzen konnte. Aus diesen Gründen war der Fehler 2. Art bei Beurteilung der Bedeutung des Krossendiameters für eine CVI-Prädiktion bei Männern zu groß, um endgültige Aussagen zu treffen.

Wegen der bekannten viskoelastischen Eigenschaften der Venenwand [134] könnten auch die Messwerte der Venendiameter von der Anzahl Wiederholungen des Valsalva-Manövers beeinflusst werden. Dieses hat sich teilweise bestätigt. Man kann der Tab. 10a entnehmen, dass die VFC-Diameter bei den 93 CVI-befallenen Frauen um 0,3 mm größer links waren als rechts (bei mehreren Valsalva-Manövers links als rechts). Entsprechende Seitendifferenz bei den 40 CVI-freien Frauen war gleich Null. Diese Beobachtung könnte dadurch erklärt werden, dass die Eigenschaften einer gesunden Venenwand betont elastisch und einer degenerativ-erkrankten Vene betont viskös sind. Es ist auch bemerkenswert, dass Wiederholung des Valsalva-Manövers ggf. zu einer besseren Diskriminierung der venengesunden und venenkranken Beine durch den VFC-Diameter führen kann. Im Seitenvergleich waren die CVI-Odds-Ratios umgerechnet pro 1 mm des VFC-Diameters deutlich höher links (OR=1,80; 95%CI 1,4–2,3; Tab. 7a im

Anhang) als rechts (OR=1,38; 95%CI 1,1–1,7; Tab. 4). Die Stichprobe war zu gering um über die Seitenunterschiede bei Männern zuverlässig auszusagen.

Erfahrungsgemäß bleiben die Diameterwerte der VFC stabil nicht nur in kurzfristigen Kontrolluntersuchungen, sondern auch nach mehrmonatigen Intervallen. Wie der Tab. 9a im Anhang zu entnehmen ist, stiegen alle beide Diameterwerte mit der Zeit etwas an, und zwar am stärksten bei den Venengesunden und den Personen mit CVI II. oder III. Grades. Leider sind diese Ergebnisse nicht sehr konsistent, was am ehesten auf eine zu kleine Stichprobe zurückzuführen ist.

Ein Teil der wichtigen Angaben wurde anamnestisch erhoben. Das Alter wurde als Zahl der abgeschlossenen Lebensjahre, die zwischen dem Geburtsdatum und dem Untersuchungstag verstrichen waren, errechnet. Rückschlüsse über die Bedeutung des Alters anhand Daten die im Rahmen einer Querschnittsstudie gewonnen waren, müssen besonders vorsichtig gezogen werden. Insbesondere liefern Korrelationen des Alters zu den sich mit der Zeit ändernden Merkmalen (Venendiameter, venöse Refluxes, usw.) keine sichere Information, über die wirklichen Veränderungen dieser Merkmale mit der Zeit. Aus diesem Grund bedeutet das Fehlen einer Korrelation des VFC-Diameters zum Alter noch nicht, dass sich dieser Diameter im Laufe unseres Lebens nicht vergrößert. Es gibt aber Anhaltspunkte für eine Rückbildungsmöglichkeit der Venendiameter, etwa nach Entbindung [125] oder nach einer langjährigen Abstinenz von intensivem Ausdauersport [74]. Ob diese Rückbildung eine Besserung des Venenstatus bedeutet, ist unsicher. Jedenfalls ist die Abhängigkeit der Venendiameter von der Zeit nur im Rahmen einer longitudinalen Beobachtung zu untersuchen.

Die in Tab. 1 angegebenen Mittelwerte des Körpergewichts (KG), der Körperlänge (KL) und des Körper-Massen-Indexes entsprechend sehr genau den Ergebnissen der Mikrozensus-Befragung vom April 1999 (s. Tab. 5a im Anhang übernommen von: www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab8.htm) und sind somit als repräsentativ für die deutsche Allgemeinbevölkerung zu bewerten. Es ist möglich, dass die Patientenangaben über das KG und die KL etwas ungenau waren, was die zufallsbedingte Streuung dieser Merkmale erhöhen würde. Als Fehlerquelle ist vor allem sog. *recall bias* (Erinnerungsfehler) zu nennen. Möglicherweise waren auch die Angaben über das KG und die KL bei jüngeren und/oder gesundheitsbewussteren Patienten genauer als bei älteren und ungesund lebenden, was aber nicht geprüft werden kann. In einer Versuchsreihe [188] konnte kein signifikanter Einfluss des KGs und der KL auf die Richtigkeit der Selbsterkennung einer Varikose gezeigt werden. In einer Gruppe von größeren Menschen (KL größer Median) unterschieden sich die Selbstdiagnosen von ärztlichen Diagnosen mit einer grenzwertigen Signifikanz: der Chirurg hat seltener Krampfadern erkannt als die Befragten selbst. Über die Richtigkeit der KG- und KL-Angaben hatte man leider nicht berichtet.

Zwei wichtige Parameter der Körperkonstitution wurden vom KG und KL abgeleitet und für die CVI-Prädiktion eingesetzt. Der Körper-Massen-Index (KMI) wurde nach der allgemein bekannten Formel von Quetelet ($KMI=KG/KL^2$) errechnet und diente als Maß des Übergewichts. Weniger bekannt ist die hier benutzte Formel von DuBois und DuBois, die eine auf 10% genaue Approximation der Körperoberfläche (KO) gegenüber einer planimetrischen Referenzmethode erlauben soll [155] (s. Kapitel 4). Wegen einer engen Korrelation zwischen dem KG und der KL, ergeben alle bekannten Formeln zur Schätzung der KO sehr ähnliche Werte [156]. Die Formel von

DuBois stützt sich im größeren Ausmaß auf die KL als andere Formeln, die die KO stärker mit dem KG verbinden. Die Wahl der Formel zur Errechnung der KO beeinflusste die Form der entsprechenden CVI-Trend-Kurven. Die gezeigten Kurven (Abb. 13, untere Diagramme) ergaben bei Frauen die deutlichste Exposition-Wirkungs-Beziehung zum CVI-Risiko. Bei Benutzung der KO, die nach einer Formel von Gehan und George [156] errechnet wurde, ähnelten die Trend-Kurven denen für das KG (Abb. 13). Die physiologische Bedeutung der KO wurde für das Herzschlagvolumen, glomeruläre Filtrationsrate, den Sauerstoffsverbrauch und den Stoffwechsel unterschiedlicher Organismen untersucht [189]. Es erscheint biologisch plausibel, die KO als Maß der Extremitätengröße und der Entfernung zwischen dem rechten Herzvorhof und der Knöchelgegend vorzuschlagen. Diese zwei Parameter könnten die Volumen- und Druckbelastung der Beinvenen bestimmen und somit für die Pathogenese der CVI wichtig sein.

Bewertung der Übertragbarkeit der Schlussfolgerungen auf die Grundgesamtheit

Um die Glaubwürdigkeit der Schlussfolgerungen kritisch zu bewerten, wurde Erfüllung wichtiger methodischer Bedingungen systematisch bewertet und in der Tab. 14 zusammengetragen.

Tabelle 14: Bewertung der methodischen Stichhaltigkeit der Schlussfolgerungen.

Folgerung:	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Nr. 4	Nr. 5	Nr. 6	Nr. 7	Nr. 8
Strenge der Assoziation	+++	+	++	+/-	++	++	++	+
Statistische Signifikanz	+++	+/-	+	+/-	+/-	+++	++	+/?
Stichprobenumfang ausreichend?	+++	-	+/-	+/-	+/-	+/?	++	?
Querschnittsdesign adäquat?	+/-	?/-	++	+	++	+	+	+
Konsistenz der Ergebnisse	+++	+/-	n.z.	+/-	+/-	+/-	+	+
Adjustierung für Confounders	++	+	n.z.	+	+	n.z.	++	n.z.
Bestätigung durch Stratifizierung	++	-	+	-	+	+	-	n.z.
Bestätigung in der Literatur	+	-	+/-	-	-	-	+/-	+
Biologische Plausibilität	+++	+	++	+/?	+	++	++	++

n.z. – nicht zutreffend

Die erste Schlussfolgerung ist in der Tat eine Bestätigung einer etablierten Erkenntnis, dass die Venendilatation ein Bestandteil des degenerativen Prozesses, der zur CVI führt, ist. Die Betonung fällt hier auf die Eigenständigkeit der Beziehung zwischen der Dilatation der VFC und der CVI, die bisher nicht ausreichend belegt wurde. Zweifelsohne wird unter allen Folgerungen die erste durch die Ergebnisse dieser Studie am stärksten unterstützt. Eine relative Schwäche des querschnittlichen Studiendesign wird durch die bekannte Reihenfolge, gemäß der die Venendilatation

als ein früher pathogenetischer Faktor der CVI zum Vorschein kommt (s. Schema 1 im Kapitel 2) und Ergebnisse bisheriger Forschung [34,66,67,68,71] behoben.

Dagegen ist die 2. Schlussfolgerung weniger gut belegbar. Einerseits reichen die vorliegenden Daten (Tab. 5) nicht aus, um einen Effekt der VFC-Dilatation auf die CVI-Progression auf dem 5%-Niveau (unter Verwendung eines zweiseitigen Testverfahren) festzustellen, falls dieser in Wirklichkeit existiert. Andererseits war die Stichprobe in den relevanten Untergruppen zu klein, um einen solchen Effekt in der Grundgesamtheit mit Sicherheit auszuschließen. Zwei Ergebnisse der multifaktoriellen Regression (Tab. 5, Abb. 16), die im Datenmaterial der Frauen erhoben wurden, weisen jedoch auf eine Möglichkeit der Prognosebeurteilung hin. Das geschätzte 95%-Konfidenzintervall, mit dem Odds Ratio für den oberen Bereich der VFC ($\geq 17,6$ mm) versehen war (Abb. 16), erwies sich im 3-CVI-Klassen-Modell enger als im 2-CVI-Klassen-Modell. Hätte man ein einseitiges Testverfahren statt des zweiseitigen eingesetzt, so würde der in Tab. 5 auf 7 % geschätzte Fehler 1. Art ($p=0,072$) möglicherweise unter der 5%-Grenze liegen.

Die Hypothese über den prognostischen Wert einer Diametermessung findet keine direkte Unterstützung in den bekannten Literaturquellen außerhalb der eigenen Arbeitsgruppe. Es ist auch zu bedenken, dass Patienten in fortgeschrittenen CVI-Stadien eine konsequentere Kompressionstherapie durchführen [190], die einer Venendilatation entgegenwirken, und den gesuchten Effekt (falls vorhanden) verwischen kann. Zum anderen, ist der querschnittliche Studienaufbau für diese Fragestellung nicht sehr gut geeignet, da er die Drop-out-Rate nicht erfassen lässt [166]: es kann vermutet werden, dass manche Patienten mit einer ausgeprägten Venendilatation aus der Studie ausfallen konnten, etwa durch Entwicklung einer TVT oder aufgrund der durchgeführten varizenausschaltenden Maßnahmen. Daher bedarf der II. Grad der Arbeitshypothese einer weiteren Überprüfung im Rahmen einer Studie, die für das Aufzeigen des postulierten Effekts des Diameters der VFC (unter Berücksichtigung Untergruppen-Analyse) ausreichende Power haben wird.

Mit der 3. Fragestellung hat man das Vorhandensein von Modifizier- und Störfaktoren vorweggenommen, die zur korrekten Erfassung der interessierenden Beziehung mitberücksichtigt werden sollten. Zwei Einflussfaktoren, das Geschlecht und die Stamm-Astvarikose, modifizierten die Stärke der Beziehung zwischen der VFC-Dilatation und der CVI. Ihre Effekte erwiesen sich streng, statistisch signifikant und wurden durch die entsprechende Stratifizierung zusätzlich bekräftigt. Die Rolle des Geschlechts für die Auswertung der Gefäßdiameter wurde bereits von eigener Arbeitsgruppe beschrieben [121,133,191] und erscheint biologisch plausibel. Die modifizierende Rolle der Stamm-Astvarikose stellte sich bei Bearbeitung der ersten (Tab. 11) und der zweiten Fragestellung (Tab. 5). Die beobachtete Synergie der beiden Einflussgrößen (Varikose und VFC-Diameter) kann daher kommen, dass sich ihre Aussagen über das oberflächliche und tiefe Venensystem sinnvoll ergänzen, doch bedarf der biologische Mechanismus einer weiteren Abklärung.

Die 4. Schlussfolgerung bezog sich auf die Exposition-Wirkungs-Beziehung zwischen dem CVI-Risiko und dem Diameter der VFC und auf die Findung der Schwellenwerte. Die Linearität dieser Beziehung erwies sich als hoch signifikant bei Frauen aber nicht bei Männern (was auf eine zu niedrige Stichprobe und ggf. den angesprochenen Einfluss der sportlichen Aktivität der Praxispatienten zurückzuführen ist). Die korrespondierenden Trend-Kurven

(Abb. 7, Abb. 8) stellen einen kontinuierlichen Anstieg des CVI-Risikos bei zunehmendem VFC-Diameter dar, was mit einer Situation ohne Schwellenwert vereinbar ist [178]. Dementsprechend trennt der bei Frauen definierte VFC-Diameter-Schwellenwert (bei 14 mm, gefunden im Datenmaterial der rechten wie linken Beine) zwei Wertebereiche voneinander, die vom CVI-Risiko her z.T. nicht sehr unterschiedlich sind. Die epidemiologische Erfahrung aus dem Bereich Kardiologie lässt auch eher eine kontinuierlich ansteigende Funktion des CVI-Risikos, als Überschreitung kritischer Werte, erwarten [171]. So gesehen, kann der Schwellenwert eine etwas willkürlich gesetzte Grenze sein, und hätte bei einem größeren Studienkollektiv u.U. revidiert werden müssen.

Bei den 5. Folgerung handelte es sich um eine vergleichende Bewertung zweier Merkmale, die gleiche anatomische Lokalisation haben und untersuchungstechnisch ähnliche Anforderungen stellen. Dabei gibt die ultrasonographische Refluxmessung einen Einblick in die Venenfunktion und wird heutzutage als diagnostischer Goldstandard angesehen, der zur Wahl optimaler Therapiemaßnahmen verhelfen kann. Zum Stellenwert der Diametermessung gibt es bislang keine Publikationen außerhalb der eigenen Arbeitsgruppe und ein Vergleich der Bedeutung eines Venenrefluxes mit einer -Dilatation wurde ebenfalls noch nicht veröffentlicht. Doch hat sich eine Meinung etabliert, dass eine Venenkrankheit erst nach der Entwicklung einer Klappeninsuffizienz und einer ambulatorischen venösen Hypertonie beginnt [18,20,135,138]. Die Bearbeitung der 5. Fragestellung beruhte auf einer Zusammenstellung der Effektmaße beider Merkmale (Abb. 6) und einem direkten Vergleich ihrer Prädiktionskraft in der multiplen Regressionsanalyse (Tab. 11, Abb. 15). Die Ergebnisse fielen bei Frauen zugunsten der VFC-Dilatation aus und zwar in allen untersuchten Modellen (auch für das linke Bein). Sie waren jedoch bei Männern nicht reproduzierbar, was durch die oben genannte Ursachen (kleinerer Stichprobenumfang, schwerwiegenderes CVI-Spektrum) zu erklären ist. Es erscheint biologisch plausibel, dass eine Venendilatation zur Blutflussverlangsamung (Stauung) führt, bereits vor dem Eintreten eines Refluxes.

Die 6. Fragestellung war ein Ausdruck des Interesses an der Bewertung des simultanen Einflusses mehrerer Faktoren. Das Ergebnis war das ENDGÜLTIGE MODELL. Seine Anpassung (engl. *model fit*) war sehr gut und die Diskriminierung zwischen CVI und Venengesundheit hervorragend. Die Ergebnisse waren in der Untergruppe von Frauen ohne Stamm-Astvarikose und auch im Datenmaterial der linken Beine reproduzierbar. Die Treffsicherheit des ENDGÜLTIGEN MODELLS beim linken Bein war im allgemeinen sehr gut und nur durch eine unsichere Aussage der proximalen Leitveneninsuffizienz (niedriger negativer Vorhersagewert) etwas beeinträchtigt. Wegen eines zu kleinen Stichprobenumfangs konnten nicht alle gewünschten Untergruppen-Analysen durchgeführt werden. Das ENDGÜLTIGE MODELL war nicht bedingungslos auf Männer übertragbar. Eine korrekte Schätzung der CVI-Wahrscheinlichkeit (anhand der vorgeschlagenen Formel 1 – s. Abschnitt 5.4.3) setzt eine Repräsentativität der Stichprobe für die Grundgesamtheit voraus, die in etwa erfüllt war (s. Abschnitt 6.8 oben). Dabei konnte die hohe Prävalenz der Stamm-Astvarikose zu einer Überschätzung ihres Stellenwertes führen (s. Abschnitt 6.8 oben). Die Auswahl der 4 CVI-Prädiktoren (ENDGÜLTIGER PRÄDIKTORENSATZ) ergibt ein plausibles Krankheitsbild, in dem Merkmale einer Funktions- und Strukturschädigung der oberflächlichen (Stamm-Astvarikose) und tiefen Venen (proximale Leitveneninsuffizienz und -dilatation) zusammenwirken.

Die Nützlichkeit der Gesundheitsmaße [*health status measures*], zu denen die geschätzte CVI-Wahrscheinlichkeit angerechnet werden kann, wird an ihrer Fähigkeit gemessen, zwischen Krankheit und Gesundheit zu unterscheiden, sie vorherzusagen und zu evaluieren [192]. Das ENDGÜLTIGE MODELL bestätigte seine Fähigkeit einer Diskriminierung zwischen CVI und Venengesundheit, und zwischen den CVI-Stadien 0 versus I und zwischen 0 versus I versus II+III (Abb. 16). Die letzte lässt eine zutreffende Vorhersage des Schweregrades der CVI zwar wahrscheinlich erscheinen, doch sollte in prospektiven (also in den Zeitfaktor berücksichtigenden) Versuchsreihen reproduziert werden. Wegen des Querschnittsdesigns der Studie, konnte das ENDGÜLTIGE MODELL im Hinblick auf sein Prädiktions- und Evaluierungsvermögen nicht endgültig geprüft werden. Deshalb ist seine Sensitivität gegenüber Veränderungen des Venenstatus, die zur Beurteilung der Therapie- und Prophylaxemaßnahmen nützlich wäre, nicht bekannt. Um diese Fähigkeit zu untersuchen wird wiederum eine longitudinale Beobachtung benötigt. Als Nebenprodukt der Suche nach CVI-Prädiktoren bei Frauen, fiel die Körperoberfläche mit ihrer starken, linearen Beziehung zum CVI-Risiko (Abb. 12, Abb. 13) und enger Korrelation zum VFC-Diameter auf. Diese Beobachtungen führten zur 7. Schlussfolgerung über die Auswirkung der Körperkonstitution auf das Risiko degenerativer Venenerkrankungen, die sich als CVI manifestieren. Was die Körperoberfläche unter den Parametern der Körperkonstitution auszeichnete, war eine lineare, vom Alter unabhängige Exposition-Wirkungs-Beziehung (Abb. 12). Es ist auch darauf hinzuweisen, dass die Körperoberfläche eine ähnliche Information über die CVI trug, wie der Diameter der VFC (Tab. 6a im Anhang). In der Literatur gibt es lediglich Angaben über die Rolle des Körpergewichts und des KMI (aber nicht der Körperoberfläche) als Risikofaktoren der Varikose bzw. CVI (s. Kapitel 2), die nach kritischer Betrachtung mit den Ergebnissen dieser Studie meist zu vereinbaren sind. Der biologische Mechanismus könnte auf einer Bestimmung der volumetrischen und hydrostatischen Belastung der Beinvenen durch die Körperoberfläche beruhen (s. oben).

Die 8. Schlussfolgerung wurde von der Beobachtung mehrerer geschlechtsbedingter Effektdifferenzen abgeleitet, die stark genug erschienen, um angesprochen zu werden. Die geschlechtsbezogenen Differenzen des VFC-Diameters waren hochsignifikant ($p < 0,0001$), ansonsten waren die Unterschiede auf ihre Signifikanz nicht getestet. Die oben besprochenen höheren Risiko-Schätzwerte für die Stamm-Astvarikose und venöse Refluxes bei Männern können, zumindest teilweise, durch das schwerwiegendere Krankheitsspektrum (vermutlich infolge einer anderen Selektion) in der Männer-Gruppe erklärt werden. Bekannt ist aber auch eine hohe Prävalenz der Schwellneigung und der retikulären und Besenreiservarikose bei Frauen sowie die CVI-begünstigende Bedeutung des hohen Körpergewichts. Deswegen ist das Geschlecht als eine Einflussgröße zu sehen, die aus methodischen Gründen kontrolliert werden soll. Die 8. Folgerung wird durch die Erkenntnis bekräftigt, dass die Geschlechtshormone einen bedeutsamen Einfluss auf die Gefäße nehmen. Um die Bedeutung des Geschlechts für die Pathogenese der CVI zu ergründen, werden mehrere Versuchsreihen gebraucht, die geschlechtsgetrennte Daten zur Verfügung stellen würden. Deswegen hat diese Schlussfolgerung den Charakter einer methodischen Empfehlung, die eine Erhöhung der Qualität und Vergleichbarkeit phlebologischer Studienergebnisse anstrebt.

7. Zusammenfassung

7.1 Hintergrund

Laut den Statistiken der Weltgesundheitsorganisation gehören Venenleiden zu den häufigsten Erkrankungen in den hochentwickelten Ländern. Die Prävalenz der peripheren Venenerkrankungen in Europa ist mit rund 50 % sehr hoch und bedingt 1,5 bis 2,5 % der Gesamtausgaben im Bereich des Gesundheitswesens. Die Varikose und die chronische Veneninsuffizienz (CVI) beeinflussen negativ die Lebensqualität der Patienten und deren Angehörigen. Auch wenn bei den schweren CVI-Formen das postthrombotische Syndrom eine wesentliche Rolle spielt, ist die primäre Ursache der CVI meistens eine der Formen von degenerativen Venenerkrankungen. Die degenerativen Veränderungen der tiefen Venen scheinen auch eine wichtige Grundlage für die Entwicklung einer tiefen Beinvenenthrombose zu sein. Die Tatsache, dass wir den Venenleiden bislang nicht effektiv vorbeugen können, erklärt sich vor allem durch unser lückenhaftes Wissen über die Pathophysiologie der CVI, ihre Prognosefaktoren und durch das Fehlen von anerkannten Evaluationsstandards.

Die Venendilatation gilt zwar als ein frühes Glied in der Kette von CVI-Ursachen (Schema 1), doch wird sie, im Gegensatz zur venösen Obstruktion und dem venösen Reflux, nicht allgemein als ein pathophysiologisches Substrat der CVI angesehen. Dennoch sind CVI-Fälle bekannt, die sich weder durch eine Obstruktion noch einen Reflux erklären lassen. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die Venendilatation als unabhängiger Risikofaktor für die CVI betrachtet werden kann. Die Unabhängigkeit der Beziehung zwischen der Venendilatation und der CVI wurde bisher nicht bewiesen und es ist unbekannt, in welchem Ausmaß das CVI-Risiko von der Dilatation, dem venösen Reflux und im Vergleich damit von anderen anerkannten Risikofaktoren abhängt.

Es wird behauptet, dass eine phlebologische Evaluation der Allgemeinbevölkerung zur Zeit nicht möglich sei. Andererseits erwies sich nützlich, eine Krankheitsrisikoeinschätzung auf einen Gesundheitsindex zu stützen, der das Ausmaß der Erkrankung quantitativ abschätzt. Seine Nutzbarkeit sollte an seiner Fähigkeit gemessen werden, die CVI von Gesundheit möglichst scharf zu trennen (Diskriminierung), die Progredienz der CVI vorherzusagen (Prädiktion) und/oder Veränderungen des Venenstatus wiederzugeben (Evaluation). Solch ein Gesundheitsindex könnte zur Anpassung der Präventivmaßnahmen oder der Therapieintensität an die tatsächliche Patientengefährdung verhelfen.

7.2 Zielsetzung

Die vorliegende Querschnittsstudie hatte das Ziel, erstens die Bedeutung einer Dilatation der Vena femoralis communis (VFC) für die Entstehung und Ausprägung und damit in letzter Konsequenz für die Pathophysiologie der CVI zu untersuchen und zweitens den Stellenwert einer duplex-sonographischen Diametermessung der VFC in der Phlebologie zu evaluieren. Anhand der Studienergebnisse könnte auch eine quantitative Methode zur Abschätzung

des CVI-Wahrscheinlichkeit als Maß des Venenleidens vorgeschlagen werden, die sich auf die Befunde einer routinemäßigen phlebologischen Untersuchung anlehnt.

7.3 Methodik

Da sich die Studie ausschließlich mit den primären degenerativen Venenerkrankungen beschäftigte, wurden sekundäre (thrombotische) und angeborene Krankheitsformen ausgeschlossen. Es wurden venöse Determinanten dieser Erkrankungen untersucht, die zu einer klinisch manifesten CVI führen. Die klinischen Daten wurden der Anamnese, den körperlichen und den apparativen Untersuchungen (insbesondere der Duplex-Sonographie) entnommen. In der statistischen Auswertung bediente man sich der multivariablen logistischen Regressionsanalyse. Die Studie wurde in einer internistisch-angiologischer Praxis in Tegernsee (Oberbayern) durchgeführt.

In der Studie wurde eine Arbeitshypothese getestet über erstens einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen (Prävalenz) einer CVI (CVI I., II. und III. Grades wurden zusammengefasst) und dem gemessenen Diameter der VFC sowie über zweitens einen Zusammenhang zwischen der CVI-Progredienz (vom I. zum II. /III. CVI-Grad) und dem gemessenen Diameter der VFC. Die erweiterte wissenschaftliche Fragestellung umfasste die Suche nach Faktoren, die die Intensität eines erwarteten Zusammenhangs zwischen dem Diameter der VFC und der CVI modifizieren (z.B. das Geschlecht), nach der Definition der Grenznormbereiche für die duplex-sonographische Diametermessung der VFC und nach dem Stellenwert der Diameter- und Refluxvermessung für die Diagnostik der CVI durch deren direkten Vergleich. Als letztes Studienziel stellte sich die Festlegung einer Gruppe von klinischen Faktoren (multifaktorielle Regression), die auf das Vorliegen einer CVI hinweisend wären (diagnostische Indikatoren) und zur Erstellung eines Gesundheitsindex der CVI dienen könnten.

Die statistische Auswertung bezog sich auf 249 rechte Beine (181 Frauen, 68 Männer) und 242 linke Beine (177 Frauen, 65 Männer), die aus dem Studienmaterial von 325 vorselektierten Personen ausgewählt wurden. Abgesehen von 17 Freiwilligen rekrutierten sich alle Studienpersonen aus dem ambulanten Patientengut der erwähnten Arztpraxis. Ausgeschlossen wurden Extremitäten nach stattgehabter tiefen Beinvenenthrombose, nach Amputationen oder massiven Traumen, nach varizenausschaltenden Maßnahmen (Stripping-OP oder Sklerotherapie), mit angeborenen Phlebopathien oder ausgeprägtem Lymphödem, ebenso schwangere Frauen und Patienten mit einer klinisch relevanten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Jede untersuchte Person galt als „krank“, wenn sie in der klinischen CEAP-Einteilung der Klasse 3 oder einer höheren angehörte (C_{3-6}); widrigenfalls galt sie als „gesund“ (C_{0-2}). Es wurden keinerlei Einschränkungen zur anatomischen Lokalisation der Pathologie (A_{SDP}) vorgenommen. Der Ätiologie nach wurden lediglich CVI-Fälle, die einer primären degenerativen (E_P) Venenerkrankung entstammen, berücksichtigt; sekundäre (P_O) und angeborene Phlebopathien (E_{CS}) wurden von der Analyse ausgeschlossen (CEAP-Einteilung [16,23]).

7.4 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie führten zu den folgenden Schlussfolgerungen:

1. *Der Diameter der V. femoralis communis (VFC) ist ein unabhängiger CVI-Risikofaktor im Verlauf der degenerativen Venenerkrankungen: Größere Diameterwerte gehen mit einem höheren Risiko für das Vorliegen einer klinisch manifesten CVI einher.*
2. *Der Diameter der VFC kann die Extremitäten mit einer CVI I. Grades von den venengesunden gut voneinander trennen. Dagegen konnte nicht mit Sicherheit bewiesen werden, dass der Diameter der VFC für einen Übergang der CVI vom Stadium I zu II/III verantwortlich ist. Die Studie lieferte aber Anhaltspunkte dafür, dass der VFC-Diameter das Risiko einer CVI-Progression vorhersagen kann („Prognosefaktor“), wenn die Information, die in der Stamm-Astvarikose und der proximalen Leitveneninsuffizienz (Reflux in der VFC) vorhanden ist, berücksichtigt wird.*
3. *Einen gegebenen Diameterwert der VFC sollte man bei Männern und Frauen unterschiedlich interpretieren, da der Grenzwert bei Männern höher liegt als bei Frauen. Bei der Bewertung des VFC-Diameters sollte auch bedacht werden, dass das Vorliegen einer Stamm-Astvarikose die Aussagekraft des VFC-Diameters über das CVI-Risiko herabsetzt, während das Fehlen einer Varikose diese Aussagekraft erhöht. Ein 1-mm-Unterschied des VFC-Diameters hat einen bei beiden Geschlechtern vergleichbaren Effekt auf das CVI-Risiko.*
4. *Das CVI-Risiko steigt mit zunehmendem Diameter der VFC kontinuierlich an; deshalb bedeutet ein größerer Diameter der VFC grundsätzlich ein höheres Risiko. Bei Frauen weist eine Erweiterung der VFC über den Diameterwert von 14,0 mm auf ein deutlich vergrößertes CVI-Risiko, was ihm eine pathologische Bedeutung zuweist.*
5. *Die Diagnosestellung einer CVI hängt bei Frauen in größerem Ausmaß von der Einbeziehung der Diameter- als der Refluxvermessung im Bereich der VFC ab. In der Pathogenese der CVI geht der Stellenwert der VFC-Dilatation über ihre refluxauslösende Wirkung hinaus. Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass weder die Venenklappeninsuffizienz noch die ambulatorische venöse Hypertonie für die klinische Manifestation der CVI (in ihrer Frühstadien) notwendig sind, auch wenn diese Faktoren im Krankheitsbild einer fortgeschrittenen CVI üblicherweise vertreten sind.*
6. *Bei einer phlebologischen Patientenevaluation kann das Ausmaß der Venenkrankheit [extend of disease] quantitativ als „Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CVI“ ausgedrückt werden. Diese Wahrscheinlichkeit ist bei Frauen am zuverlässigsten durch die Untersuchung folgender Parameter zu schätzen: Diameter der VFC, Vorliegen einer Stamm-Astvarikose, proximale Leitveneninsuffizienz (Reflux in der VFC) und Alter. Diese Vorhersagemerkmale beinhalten eine sich gegenseitig ergänzende Information über das CVI-Risiko, wobei andere Merkmale, die mit der Entwicklung einer CVI korrelieren (wie z.B. Reflux in anderen Venensegmenten), die Treffsicherheit der CVI-Diagnostik nicht weiter erhöhen.*

Im Rahmen einer CVI-Frühdagnostik, d.h. bei symptomarmen oder -freien Patientinnen, ist die Bestimmung des Diameters der VFC besonders nützlich, weil sie unter den oben genannten Merkmalen den größten Einfluss auf die CVI-Wahrscheinlichkeit nimmt.

7. *Das CVI-Risiko wird von dem Körpergewicht, dem Körper-Massen-Index und weniger von der Körperlänge beeinflusst, wird aber auf eine besondere Art durch die Körperoberfläche bestimmt. Man kann die Hypothese aufstellen, dass eine große Körperoberfläche durch eine Erhöhung der venösen Druck- und Volumenbelastung und konsekutiv durch die Auslösung einer Venendilatation die Entwicklung einer CVI begünstigt. Der Körper-Massen-Index (KMI) spiegelt das CVI-Risiko weniger eng wider als die Körperoberfläche und das Körpergewicht liegt diesbezüglich zwischen dem KMI und der Körperoberfläche.*

Das CVI-Risiko wird bei Frauen von den KG-Unterschieden bestimmt, die unter einem KG von 80 kg liegen; weiterhin von den KMI-Differenzen, die unterhalb des KMI von 25 kg/m^2 liegen und von den KL-Differenzen, die oberhalb der KL von 160 cm liegen. Außerhalb dieser Wertebereiche nehmen Änderungen dieser Merkmale der Körperkonstitution keinen wesentlichen Einfluss auf das CVI-Risiko.

8. *Die Pathogenese der CVI wird vom Geschlecht beeinflusst. Die Intensität der Beziehung des Körpergewichts und der Venendilatation mit dem CVI-Risiko war bei Frauen größer als bei Männern; wiederum scheinen venöse Refluxes und das Vorliegen einer Stamm-Astvarikose, das CVI-Risiko stärker bei Männern als bei Frauen zu beeinflussen. Aus dem Grund wird postuliert, in phlebologischer Forschung getrennte Analysen für jedes Geschlecht durchzuführen.*

7.5 Bemerkungen für die Praxis

In der Praxis ergibt sich oft die Fragestellung, ob vorliegende Beinbeschwerden venöser Herkunft sind oder nicht. Eine gering ausgedehnte Stamm-Astvarikose ist keinesfalls beweisend für eine phlebologische Beschwerden-Verursachung. Wenn keine oder nur eine gering ausgedehnte Stamm-Astvarikose vorliegt, sollte eine ultrasonographische Diameter- und Refluxbestimmung erfolgen: Wenn bei Frauen die Refluxdauer in der VFC mindestens 1,6 s und der Diameter der VFC mindestens 14,1 mm beträgt, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine CVI vorliegt, je nach Alter bis auf 93 %, im Falle einer isolierten Dilatation der VFC bis auf 66 % und im Falle einer isolierten Insuffizienz der VFC (proximale Leitveneninsuffizienz) bis 37 %. Beim Fehlen sowohl der proximalen Leitveneninsuffizienz als auch der VFC-Dilatation liegt die CVI-Wahrscheinlichkeit um 7 % bei einer Frau, die mindestens 54 Jahre alt ist und um nur 2 % bei einer Frau, die weniger als 35 Jahre alt ist (s. Tab. 12).

Die duplex-sonographische Vermessung des VFC-Diameters erlaubt eine hoch zuverlässige Erkennung einer CVI-Disposition in frühen Stadien einer degenerativen peripheren Venenerkrankung und bietet somit eine sinnvolle Ergänzung der üblichen phlebologischen Diagnostik. Dank ihres hohen negativen Vorhersagewertes erlaubt die Bestimmung des VFC-Diameters einen weitgehend sicheren Ausschluss einer venösen Ätiologie der Beinbeschwerden. Da diese Untersuchungsmethode schnell durchzuführen und verhältnismäßig einfach ist, könnte sie routinemäßig eingesetzt werden, beispielsweise im Anschluss an eine duplex-sonographische Bestimmung der venösen Refluxes. Die Diametervermessung erscheint besonders dann wichtig, wenn eine grundsätzliche und/oder quantitative Einschätzung des CVI-Risikos von Bedeutung ist, und sie kann nicht nur in Grenzfällen zur Diagnosefindung beitragen.

7.6 Hinweise für künftige wissenschaftliche Untersuchungen

In einer Longitudinalstudie sollte der prognostische Stellenwert des Diameters der VFC in bezug auf das Risiko, höhere Grade der CVI zu entwickeln, ggf. bestätigt werden. Es empfiehlt sich auch zu überprüfen, ob frühzeitige Vorbeugemaßnahmen, wenn eine isolierte Dilatation der VFC vorliegt, die Entwicklung der CVI verzögern können? Erhöht eine Dilatation der Leitvenen an sich (als Strömungs- und Wandfaktor der Virchoffschen Trias) das Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose? Führt ein großes Körpergewicht und/oder Körperoberfläche zu einer Venendilatation? Nicht zuletzt sollten die geschlechtsbedingten Unterschiede der Rolle der Veneninsuffizienz und ggf. der -dilatation in der CVI-Entwicklung untersucht werden.

Abschließend sei noch einmal vermerkt, dass die dargelegten Untersuchungsergebnisse auf eine von anderen Faktoren unabhängige Bedeutung einer Dilatation der VFC für die Pathophysiologie der CVI hinweisen. Sie erlauben eine Interpretation eines gegebenen Diameterwertes der VFC im klinischen Kontext und zeigen, dass das CVI-Risiko durch das Ausmaß der Dilatation bestimmt wird. Die vorliegende Arbeit bietet eine Formel zur Bestimmung der „CVI-Wahrscheinlichkeit“, die als ein Maß degenerativer Beinvenenveränderungen (*extend of disease*) verwertet werden könnte.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Marshall M. Systematik, Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen. Herz Kreisl 1994; 26: 29-35.
- 2 Fowkes FGR, Evans CJ, et al. Prevalence and Risk Factors of Chronic Venous Insufficiency. Angiology 2001; 52: S5-S15
- 3 Widmer LK, Madar G, Leu HJ, et al. Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen: prospektiv-epidemiologische Untersuchung. Basler Studie I-III 1959-78. Bern: Hans Huber 1981: 57-118.
- 4 Fischer H. Sozioökonomische Bedeutung der Varikose. Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie] 1984; 30:1-8.
- 5 Marshall M. Sozialmedizinische Bedeutung Venenerkrankungen. Münchener Venenstudien. Münchener Medizinische Wochenschrift 1984; 126: 655-56.
- 6 Staszkiwicz W. Występowanie przewlekłej niewydolności żylniej u pacjentów zgłaszających się do lekarzy lecznictwa otwartego – wyniki ogólnopolskiej ankiety epidemiologicznej [Prävalenz der Chronischen Veneninsuffizienz im Patientengut ambulanter Gesundheitseinrichtungen – Ergebnisse einer epidemiologischen Erhebung aus Polen]. Choroby żył a epidemiologia No 20; Medizinische Publikation der Firma Servier.
- 7 Laurikka J, Sisto T, Auvinen O, et al. Varicose veins in a Finnish population aged 40-60. J Epidemiol Community Health 1993; 47: 355-57
- 8 Marshall M. Die „Tübinger Studie“. Häufigkeit von Venenerkrankungen in einer deutschen Wohnbevölkerung. MMW 1982; 124: 509-10.
- 9 Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Stang A. Die Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – neue epidemiologische Daten zur CVI. Phlebologie 2002;4: A25-6.
- 10 Ruckley CV, Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. Angiology 1997; 48: 67-9
- 11 Oever Van Den R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. Int Angiol 1998; 17: 161-7.
- 12 Marshall M, Wüstenberg P. Klinik und Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. Braun Fachverlag, Karlsruhe 1994.
- 13 Pelka RB. Ökonomie und Ethik – Ein Widerspruch bei chronischen Wunden? Phlebologie 1998; 27: 147-51.
- 14 Weingarten MS. State-of-the-art treatment of Chronic Venous Disease. Clin Infect Dis 2001; 32: 949-54
- 15 Neglen P, Raju S. A rational approach to detection of significant reflux with duplex Doppler scanning and air plethysmography. J Vasc Surg. 1993; 17: 590-95.
- 16 Marshall M, Breu FX. Einteilung der Venenerkrankungen. Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III-4.1; 1. Ergänzungslieferung 11/99.
- 17 Ricotta JJ, Dalsing MC, Ouriel K, et al. Research and clinical issues in chronic venous disease. Cardiovasc Surg 1997; 5: 343-49.
- 18 Norgren L. Chronic Venous insufficiency – a well-known disorder with many question marks. Angiology 1997; 48: 23-6
- 19 Marshall M. Pathophysiologie des Venensystems. Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III-1.1.1; 5. Erg.-Lfg. 11/01.

- 20 Nicolaides AN. Chronic venous disease of the lower limb. *Medicographia* 1994; 16: 3-6. (Publication of Servier)
- 21 Schmid-Schönbein GW, Takase S, Bergan J. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52: S27-34.
- 22 Porter JM, Moneta GL, and An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995 Apr;21(4):635-45.
- 23 Nicolaides N, Ad hoc Committee American Venous Forum. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 437-41.
- 24 Beckman JA. Diseases of the Veins. *Circulation* 2002; 106(17): 2170-72.
- 25 Struick van Bemmelen SP, Dinkelman RJ, Olthuis GA. Decreased venous outflow without venous obstruction--an analysis of three cases. *Neth J Surg* 1988 Feb;40(1):10-2
- 26 Padberg F Jr, Carveira JJ, Lal BK, et al. Does severe venous insufficiency have a different etiology in the morbidly obese? Is it venous? *J Vasc Surg* 2003; 37(1): 79-85.
- 27 Andreozzi GM, Signorelli S, Di Pino L, Garozzo S, et al. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project. *Minerva Cardioangiol* 2000;48(10): 277-85.
- 28 Schmid-Schönbein H. Hämodynamik in maximal weitgestellten Venen. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 39-64.
- 29 Moneta GL, Bedford G, et al. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities, and flow patterns. *J Vasc Surg* 1988; 8: 286-91.
- 30 Comerota AJ, Stewart GJ, Alburger PD, et al. Operative venodilation: a previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis. *Surg* 1989; 106: 301-9.
- 31 Stewart GJ, Lachman JW., Alburger PD, et al. Intraoperative venous dilation and subsequent development of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or knee replacement. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1990; 16: 133-40
- 32 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Int Med* 2000; 160(6): 809-15.
- 33 Donaldson MC Chronic Venous Disorders. Chapter 39 in *Vascular Medicine. A textbook of Vascular Biology and Diseases*. 1992 First Edition. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ.
- 34 Carpentier P, Priollet P. Epidemiologie de l'insuffisance veineuse chronique. *Presse Med* 1994; 23 (5): 197-201.
- 35 Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Der Innendurchmesser der V. femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die chronische Veneninsuffizienz. Vortrag am 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Kurzfassung in *Vasomed* 1998; Supplement zu Heft 4/98: 14.
- 36 Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Innendurchmesser der Vena femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die CVI. *Phlebologie* 1999; 28: 126-31.
- 37 Williams EH. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*; 1974; I: 1291
- 38 Coles RW. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*; 1974; II: 474-475
- 39 Worsfold JT. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*; 1974; II: 1322-23
- 40 Stanhope JM. Varicose veins in a population of Lowland New Guinea *Int J Epid* 1975; 4: 221-5
- 41 Evans CJ, Fowkes FGR, Hajivassiliou CA, et al. Epidemiology of varicose veins. *Int angiolog* 1994; 13: 263-70
- 42 Malhotra SL. An epidemiological study of varicose veins in India Railroad workers from the South and North of India, with special reference to the causation and prevention of varicose veins. *Int. J Epid*. 1992; 1: 177-83
- 43 De Backer G. Epidemiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 1997 Jul; 48(7): 569-76

- 44 Madar G, Widmer LK, Varicosis und chronisch-venöse Insuffizienz Geringfügige Gesundheitsstörung oder Krankheit. *Phlebol Proctol* 1990 19; 69-79
- 45 Porter JM, Rutheford RB, Clagett GP, et al. Reporting standards in venous disease. *Vasc Surg* 1988; 8: 172-81.
- 46 Müllner M, Matthews H, Altman DG. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med.* 2002; 136 122-26.
- 47 Labropoulos N, Tassiopoulos AK, Kang SS, Mansour MA, Littooy FN, Baker WH. Prevalence of deep venous reflux in patients with primary superficial vein incompetence. *J Vasc Surg* 2000 Oct; 32(4): 663-8
- 48 Schina MJ Jr, Neumyer MM, Healy DA, et al. Influence of age on venous physiologic parameters. *J Vasc Surg* 1993; 18: 749-52
- 49 Fukuoka M, Okada M, Sugimoto T. Foot venous pressure measurement for evaluation of lower limb venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1998 Apr; 27(4): 671-6
- 50 Hanrahan LM, Kechejian GJ, Cordts PR, et al. Patterns of venous insufficiency in patients with varicose veins. *Arch Surg* 1991; 126: 687-91.
- 51 Payne SPK, London NJM, Jagger, et al. Clinical significance of venous reflux detected by duplex scanning. *Br J Surg* 1994; 81: 39-41.
- 52 Weingarten MS, Branäs, CC, Czeredarczuk M, et al. Distribution and quantification of venous reflux in lower extremity chronic venous stasis disease with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1993; 18: 753-9.
- 53 Zukowski AJ, Nicolaides AN, Szendro G, et al. Haemodynamic significance of incompetent calf perforating veins. *Br J Surg* 1991; 78: 625-29.
- 54 McEnroe CS, O'Donnell FO Jr, Mackey WC. Correlation of clinical findings with venous hemodynamics in 386 patients with chronic venous insufficiency. *Am J Surg* 1988; 156: 148-52.
- 55 Rodriguez AA, Whitehead CM, McLaughlin RL, et al. Duplex-derived valve closure times fail to correlate with reflux flow volumes in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1996; 23: 606-10.
- 56 Bradbury AW, Evans CJ, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353-56.
- 57 Bradbury AW, Evans CJ, Lee AJ, et al. Relationship between sex, symptoms and signs of venous disease and the results of colour flow duplex scanning: population-based study. *Br J Surg* 1998; 85(4): 562
- 58 Gourgou S, Dedieu F, Sancho-Garnier. Lower limb venous insufficiency and tobacco smoking: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1007-15.
- 59 Welkie JF, Comerota AJ, Katz ML, et al. Hemodynamic deterioration in chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1992; 16: 733-40.
- 60 Stücker M, Schöbe MC, Hoffmann K, Schultz-Ehrenburg U. Cutaneous microcirculation in skin lesions associated with Chronic Venous Insufficiency. *Dermatol Surg* 1995; 21: 877-82.
- 61 Allegra C. The microcirculation in venous disease. *Medicographia* 1994; 16: 50-54. (Publication of Servier)
- 62 Thulesius O. Pathophysiologie der venösen Insuffizienz. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz, Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 9-13.
- 63 Raju S, Fredericks R, Lishman P, Neglen P, Morano J. Observations on the calf venous pump mechanism: Determinants of postexercise pressure. *J Vasc Surg* 1993; 17: 459-69.
- 64 Kirsch D, Wahl W, Böttger Th, Junginger Th. Primäre varicosis – Veränderungen in der Venenwand und im elastischen Verhalten. *Chirurg* 2000; 71: 300-6

- 65 Seydewitz V, Staubesand J. Zur Strukturanalyse der sogenannten Venenwandschwäche. Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie] 1984; 30: 15-26.
- 66 Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. Surgery 1992 Apr;111(4):402-8
- 67 Clarke H, Smith SR, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Role of venous elasticity in the development of varicose veins. Br J Surg 1989 Jun; 76(6): 577-80.
- 68 Thulesius O. The venous wall and valvular function in chronic venous insufficiency. Int Angiol. 1996 Jun; 15(2): 114-118.
- 69 Leu AJ. Aktuelles Konzept der Entstehung trophischer Hautläsionen bei der chronisch-venösen Insuffizienz aus morphologischer Sicht. Wien. Med. Wschr. 1994;144:199-200.
- 70 Leu AJ. Microvascular changes in chronic venous insufficiency. Cardiovasc Surg 1995; 3 (3): 237-45.
- 71 Clement AR, Blanchemaison P. When epidemiology leads to prevention: results of prospective surveys. Angiology Today No 14: 4-7 (Publication of Servier)
- 72 Rabhi Y, Charras-Arthapignet C, Gris JC, Ayoub J, Brun JF, Lopez FM, Janbon C, Mares P, Dauzat M. Lower limb vein enlargement and spontaneous blood flow echogenicity are normal sonographic findings during pregnancy. J Clin Ultrasound 2000; 28(8): 407-13
- 73 Marshall M. „Sport ist Mord“ – Sport als Angiopathierisikofaktor? Perfusion 1996; 9: 363
- 74 Marshall M, Breu FX. Angiopathie-Risikofaktor Ausdauersport. Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–1.1.1; Ergänzungslieferung 7.
- 75 Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous disease: from pathophysiology to quality of life. Angiology 1997 Jul; 48(7): 559-67
- 76 Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: inetgrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. Arch Int Med 1998; 158(21): 2315-23.
- 77 Marshall M. Praktische Phlebologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1987.
- 78 Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. Lancet 199;353: 479-85.
- 79 Meyer-Michel Samama for the Sirius Study Group; An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. Arch Intern Med. 2000; 160: 3415-20.
- 80 Brand FN, Dannenberg AL., Abbott RD, et al. Epidemiology of varicose veins: The Framingham study. Am J Prev Med. 1988; 4: 96-101
- 81 Franks PJ, Wright DDI, Moffatt ChJ, et al. Prevalence of venous disease: community study in West London. Eur J Surg 1992; 158: 143-7
- 82 Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. J Vasc Surg 1995 Nov; 22(5): 622-8
- 83 Rabe E., Fratila A. Stranzenbach W, et al. Wertigkeit der farbkodierten Duplex-Sonographie in der Diagnostik der chronischen venösen Insuffizienz. Phlebologie 1992; 21: 130-3
- 84 Thierry L. What is the medical, social, and economic impact of chronic venous insufficiency (CVI)? Medicographia 1994; 16: 7-10. (Publication of Servier ISSN 0243-3397)
- 85 Buddecke E. Biochemie und Pathobiochemie des Venengewebes. Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie] 1984; 30: 27-37.
- 86 Stacey MC, Burnand KG, Pattison M, et al. Changes in the apparently normal limb in unilateral venous ulceration. Br J Surg 1987; 74: 936-9

- 87 Giannoukas AD, Tsetis D, Ioannou C, Kostas T, et al. Clinical presentation and anatomic distribution of chronic venous insufficiency of the lower limb in a typical Mediterranean population. *Int Angiol* 2002; 21: 187-92.
- 88 Adhikari A, Criqui MH, Wooll V, et al. The epidemiology of Chronic Venous Diseases. *Phlebology* 2000; 15: 2-18.
- 89 Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidem Comm Health* 1981; 35: 213-17.
- 90 Lionis C, Erevnidou K, Antonakis N, et al. Chronic venous insufficiency a common health problem in general practice in Greece. *Int Angiol* 2002; 21: 86-92.
- 91 Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999 Mar; 53(3): 149-53.
- 92 Beebe HG, Scissons RP, Salles-Cunha SX, et al. Gender bias in use of venous ultrasonography for diagnosis of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1995; 22: 538-42
- 93 Dindelli M, Parazzini F, Basellini A, et al. Risk factors for varicose disease before and during pregnancy. *Angiology* 1993 May; 361-67.
- 94 Franks PJ, Wright DI, Fletcher AE, et al. A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease. *Eur. J. Surg.* 1992; 158: 149-55.
- 95 Capita LM, Menezes JD, Gouveia-Oliveira A. Clinical predictors of the severity of Chronic Venous Insufficiency of the lower limbs: a multivariate analysis. *Phlebology*; 1995; 10: 155-59.]
- 96 Ludbrook J. Obesity and varicose veins. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 843-4
- 97 Sisto T, Reunanen A, Laurikka J, et al. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities: Mini-Finland Health Survey. *Eur J Surg* 1995; 161: 405-14.
- 98 Struckman J. Venous investigations: the current position. *Angiology* 1994; 45: 505-511.
- 99 Evans CJ, Fowkes FGR, Leng GC, et al. Role of duplex scanning in epidemiological studies of venous disease. *Journal of epidemiology and community health* 1993; 47: a418
- 100 Christopoulos D, Nicolaidis AN, Szendro G. Venous reflux: quantification and correlation with the clinical severity of chronic venous disease. *Br J Surg* 1988; 75: 352-56.
- 101 Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaidis AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg* 1989; 10: 670-77.
- 102 Criado E, Farber MA, Marston WA, et al. The role of air plethysmography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1998; 27: 660-70.
- 103 Masuda EM, Kistner RL. Prospective comparison of duplex scanning and descending venography in the assessment of venous insufficiency. *Am J Surg* 1992; 164: 254-59.
- 104 Sarin S, Shields DA, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Photoplethysmography: A valuable noninvasive tool in the assessment of venous dysfunction? *J Vasc Surg* 1992; 16: 154-62.
- 105 Welch HJ, Faliakou EC, McLaughlin RL, et al. Comparison of descending phlebography with quantitative photoplethysmography, air plethysmography, and duplex quantitative valve closure time in assessing deep venous reflux. *J Vasc Surg* 1992; 16: 913-20.
- 106 Masuda EM, Kistner RL, Eklof B. Prospective study of duplex scanning for venous reflux: comparison of Valsalva and pneumatic cuff techniques in reverse Trendelenburg and standing positions. *J Vas Surg* 1994; 20: 711-20
- 107 Gatini D, Torem S, Pery M, et al. Image-directed Doppler ultrasound in the diagnosis of lower-limb venous insufficiency. *J Clin Ultrasound* 1994; 22 (5): 291-7
- 108 Welch HJ, Young CM, Semegran AB, et al. Duplex assessment of venous reflux and chronic venous insufficiency: The significance of deep venous reflux. *J Vasc Surg* 1996; 24: 755-62.

- 109 Ramhorst van B, Bemmelen van PS, Hoeneveld H, Eikelboom BC. The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: A follow-up study with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1994; 20: 1059-66.
- 110 Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M, et al. Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000; 15: 49-52.
- 111 Gooley NA, Sumner DS. Relationship of venous reflux to the site of venous valvular incompetence: Implications for venous reconstructive surgery. *J Vasc Surg* 1988; 7: 50-59.
- 112 Shami SK, Sarin S, Cheatle TR, et al. Venous ulcers and the superficial venous system. *J Vasc Surg* 1993; 17: 487-90.
- 113 van Rij AM, Solomon C, Christie R. Anatomic and physiologic characteristics of venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994; 20: 759-64.
- 114 Lees TA, Lambert D. Patterns of venous reflux in limbs with skin changes associated with chronic venous insufficiency. *Br J Surg* 1993; 80: 725-28.
- 115 Labropoulos N, Delis KT, Nicolaidis AN. Venous reflux in symptom-free vascular surgeons. *J Vasc Surg* 1995; 22: 150-54.
- 116 Myers KA, Zigenbein RW, Zeng GH, et al. Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: Patterns of venous reflux. *J Vasc Surg* 1995; 21: 605-12.
- 117 Yamaki T, Nozaki M, Fujiwara O, Yoshida E. Comparative evaluation of duplex-derived parameters in patients with chronic venous insufficiency: correlation with clinical manifestations. *J Am Coll Surg* 2002; 195(6): 822-30.
- 118 Burton AC. *Physiologie und Biophysik des Kreislaufs*. Schattauer, Stuttgart, New York 1969.
- 119 Marshall M. Die Duplex-Sonographie bei phlebologischen Fragestellungen in Praxis und Klinik. Anmerkungen zur Indikationsstellung und Durchführung. *Ultraschall Klin Prax* 1990; 5: 51-56.
- 120 Kluess H. Bedeutung der Duplex-Sonographie in der Verlaufsbeobachtung der Leitveneninsuffizienz in Bezug auf operative oder konservative Therapie einer bestehenden Varikosis. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der LMU zu München. 1993.
- 121 Marshall M, Breu FX. Diameter-Normwerte wichtiger Venen mit Korrelationen zu anthropometrischen Daten. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III-1.1.1; 5. Ergänzungslieferung 11/01.*
- 122 Navarro TP, Delis KT, Ribeiro AP. Clinical and hemodynamic significance of the greater saphenous vein diameter in chronic venous insufficiency. *Arch Surg* 2002; 137: 1233-37.
- 123 Jäger K, Seifert H, Bollinger A. M-mode echovenography: a new technique for the evaluation of venous wall and valve motion. *Cardiovascular Research* 1989; 23: 25-30.
- 124 Duddy MJ, McHugo JM. Duplex ultrasound of the common femoral vein in pregnancy and puerperium. *Br J Radiol* 1991; 64: 785-91.
- 125 Sohn C, Rudofsky G, Swobodnik W, Karl C. Nicht-invasive Diagnostik am Beinvenensystem in der Schwangerschaft. *Ultraschall in der Medizin* 1987; 8: 263-67.
- 126 Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of Deep Venous Thrombosis: A Prospective Evaluation with US. *Radiology* 1990; 177: 543-48.
- 127 Mayberry JC, Moneta GL, De Frang RD, et al. The influence of elastic compression stockings on deep venous hemodynamics. *J Vasc Surg* 1991; 13: 91-100
- 128 Ludwig M. Bestimmung des Venenquerschnitts mit Hilfe des zweidimensionalen Ultraschalls – eine Möglichkeit zur Prüfung der Wirkung von Venentherapeutika. *Phlebol Proktol.* 1987; 16: 229-30.
- 129 Stranzenbach W, Hach W. Phlebografische Verlaufsbeobachtungen der sekundären Popliteal- und Femoralveneninsuffizienz bei Stammvarikose *Phlebol* 1991; 20: 25-9

- 130 Bemmelen PS, Mattos MA, Hodgson KJ, et al. Does air plethysmography correlate with duplex scanning in patients with chronic venous insufficiency? *J Vasc Surg* 1993; 18: 796-807.
- 131 Winters I, Marshall M. Risikofaktor Alter für die Leitvenen bei Venengesunden und bei Patienten mit Besenreiservaricosis. *Phlebologie* 1993; 22: 228-9.
- 132 Coleridge-Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Venous stasis and vein lumen changes during surgery. *Br J Surg* 1990; 77: 1055-59.
- 133 Fäustle S. Diameternormwerte wichtiger Arterien und Venen zur Bewertung hypoplastischer und dilatierender Gefäßerkrankungen. Inaug.-Dissertation, München 2001.
- 134 Hasegawa M. Rheological properties and wall structures of large veins. *Biorheology* 1983; 20: 531-45
- 135 Partsch H. Bedeutung eines erhöhten peripheren Venendrucks. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz, Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 65-67.
- 136 Michiels C, Bouaziz N, Remacle J. Role of the endothelium and blood stasis in the appearance of varicose veins. *Int Angiol* 2002; 21: 18-25
- 137 Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 2002; 21: 33-39.
- 138 Ibrahim S, Mac Pherson DR, Goldhaber SZ. Chronic venous insufficiency: Mechanisms and management. *Am Heart J* 1996; 132: 856-60.
- 139 Coleridge-Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988; 296: 1726-27.
- 140 Bergan JJ, Yao JST *Venous Disorders* 1991; WB Saunders Co. Chapter 3: Coleridge-Smith PD, Scurr JH. Current Views on the pathogenesis of venous ulceration.: 36-49
- 141 Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Therapeutic Management of Chronic Venous Insufficiency: Microcirculation as a Target. *Microcirculation* 2000; 7: S23-S28.
- 142 Coleridge-Smith PD, Butler CM, Scurr JH. The role of inflammation in venous disease. *Medicographia* 1994; 16: 23-27 (Publication of Servier ISSN 0243-3397)
- 143 Bündingen HJ, Reutern von GM. *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien, Duplexsonographie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1993.
- 144 Swan HJC. The Framingham Offspring Study: a commentary. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1136-40
- 145 Lave LB. Health and safety risk analyses: Information for better decisions. *Science* 1987;236:291-5.
- 146 Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. *Basic epidemiology.* World Health Organisation, Geneva 1993. Chapter 6: 83-96.
- 147 Spitzer WO, Mann KV. The public's health is too important to be left to public health workers. A commentary on *Guide to Clinical Preventive Services.* *Ann Int Med.* 1989; 111: 939-42.
- 148 Götz V, Pohlmann B-K. Bei Venenleiden frühzeitig adäquat intervenieren. *Phlebologie* 1999; 2 (Verlagsbeilage): 2-12.
- 149 Vandongen YK, Rashid P, Stacey MC. The effectiveness of compression stockings in reducing lipodermatosclerosis. *Phlebology* 1995; Suppl 1: 862-64.
- 150 Stacey MC, Vandongen Y, Trengove N, et al. The effectiveness of compression in healing venous ulcers. *Phlebology* 1995; Suppl 1: 929-31.
- 151 Marshall M. *Praktische Doppler-Sonographie.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1984.
- 152 Marshall M. *Ultraschall-Doppler-Fibel zum Grund- und Aufbaukurs.* SMV – Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing 1987.

- 153 Marshall M. Einführung in die Duplex-Sonographie. G. Braun Fachverlage GmbH & Co KG 1993
- 154 Weidorf, Schultz-Ehrenburg. Der Wert der Lichtreflexionsrheographie. *Vasa* 1986;15: 397-406
- 155 DuBois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: X. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17: 863-71.
- 156 Bailey BJ, Briars GL. Estimating the surface area of the human body. *Stat Med.* 1996; 15: 1325-32.
- 157 SAS /STAT User's Guide, Version 8.2, Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2002.
- 158 Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analysis. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 319-23.
- 159 Kleinbaum DG. Logistic regression: a self-learning text. 1994 Springer Verlag New York, Inc.
- 160 S-Plus 6.1 for Windows Guide to Statistics, Volume 1, 2, Insightful Corporation, Seattle, WA, 2002.
- 161 Kreinbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York 1995 (ISBN 3-437-20511-0).
- 162 Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation: eine leichtverständliche Einführung. 6. Auflage; Harms, Kiel 1992.
- 163 Lemeshow Stanley. Regression Analysis – Erasmus Summer Programme 1995; written materials published by Erasmus University Rotterdam.
- 164 Moneta GL, Bedford G. et al. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities, and flow patterns. *J Vasc Surg* 1988; 8: 286-91.
- 165 Kalodiki E, Nicolaidis AN. Out of recent CVI consensus: some features of a basic statement. *Int Angiol* 2002; 21: 2-11.
- 166 Kramer MJ. Clinical Epidemiology and Biostatistics. A Primer for Clinical Investigators and Decision-Makers, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988
- 167 Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H. Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease. *J Vasc Surg* 1993; 17: 596-601.
- 168 Marshall M, S. Fäustle, Breu FX. Diameter-Normwerte wichtiger Arterien mit Korrelationen zu anthropometrischen Daten und altersabhängige Normwerte des Intima-Media-Komplexes (echoarme Innenschicht). Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel II–1.1.1; 5. Ergänzungslieferung 11/01.
- 169 Jeanneret C, Labs KH, Aschwanden M, Bollinger A, et al. Physiological reflux and venous diameter change in the proximal lower limb veins during a standardised Valsalva manoeuvre. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17(5): 398-403.
- 170 Bradford Hill Austin, Sir. Statistical Evidence and Inference. Chapter XXIV in Principles of Medical Statistics. Oxford University Press, 8th Edition; New York, 1967.
- 171 Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation* 1995; 92: 3350-60.
- 172 Ernst E, Saradeth T, Resch KL. Hydrotherapy for varicose veins: a randomized, controlled trial. *Phlebology* 1992; 7: 154-57.
- 173 Moyses C, Cederholm-Williams S.A., Michel CC. Hemoconcentration and the accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 5: 311-20.
- 174 Thomas PRS, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in the dependent legs of patients with venous hypertension: A possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J* 1988; 296: 1693-95.

- 175 Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. ‚Real‘ epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases: The San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology* 2002; 53: 119-30.
- 176 Blättler W, Davatz U. Zur Psychogenese vermeintlich venös bedingter Beinbeschwerden. *Phlebologie* 1993; 22: 57-60.
- 177 Dyszynski T, Marshall M. Bedeutung der Körperlänge und des Übergewichts für die Manifestation der chronischen Veneninsuffizienz bei Frauen. Vortrag am 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Kurzfassung in *Vasomed* 1998; Supplement zu Heft 4/98: 6.
- 178 Ulm K. A statistical method for assessing a threshold in epidemiological studies. *Statistics in Medicine* 1991;10: 341-49.
- 179 Coleridge-Smith PD, The microcirculation in venous hypertension. *Cardiovascular Research* 1996; 32: 789-95
- 180 Sackett DL. How to read clinical journals: I. Why to read them and how start reading them critically. *CMA Journal* 1981;124: 555-58.
- 181 Abramowitz HB, Queral LA, Flinn WR, et al. The use of photoplethysmography in the assessment of venous insufficiency: A comparison to venous pressure measurements. *Surgery* 1979; 86: 434-41.
- 182 Szednro G, Nicolaides AN, Zukowski AJ, et al. Duplex scanning in the assessment of deep venous incompetence. *J Vasc Surg* 1986: 4: 237-42
- 183 Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaides AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg* 1989; 10: 670-7.
- 184 Iafrati MD, Welch H, O'Donnell TF, et al. Correlation of venous noninvasive test with the Society for Vascular Surgery / International Society for Cardiovascular Surgery clinical classification of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1001-7
- 185 Neglen P, Raju S. A Comparison Between Descending Phlebography And Duplex Doppler investigation in the evaluation of reflux in chronic venous insufficiency: A challenge to phlebography as the „gold standard“. *J Vasc Surg* 1992; 16: 687-93.
- 186 Sackett David L. Bias in Analytic Research, *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63
- 187 Ranke C, Hendrickx P, Roth U, et al. Color and conventional image-directed Doppler ultrasonography: accuracy and sources of error in Quantitative blood flow measurements. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 187-93
- 188 Laurikka J, Läärä E, Sisto T, et al. Misclassification in a questionnaire survey of varicose veins. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1175-78
- 189 Krovetz LJ. The physiologic significance of body surface area. *J Pediatr* 1965; 67 (5): 841-62.
- 190 Allaert FA, Causse C. Pharmaco-epidemiology of the treatment of chronic venous insufficiency in general medicine. *Int Angiol* 2002; 21: 12-17.
- 191 Marshall M, Fäustle S, Breu FX. Diameterwerte wichtiger Arterien und Venen zur Bewertung hypoplastischer und dilatierender Gefäßerkrankungen. *Perfusion* 1999; 12: 352.
- 192 Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chron Dis* 1985; 38: 27-36.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Professor Dr. med. habil. Markward Marshall für die Überlassung des Themas, seine Einweisung und stete, weit über das Fachliche hinausgehende Betreuung während meiner Tätigkeit in seiner Arztpraxis. Dank Herrn Professor Marshall war der Aufenthalt am Tegernsee nicht nur eindrucksvoll sondern auch meiner fachlichen und menschlichen Entwicklung sehr dienlich.

Meine Zeit am Tegernsee war nur wegen der deutschen Freunde und Bekannten vollständig, darunter auch aller Praxiskollegen, die mich so liebevoll aufgenommen und betreut haben. Hierfür danke ich all ihnen von Herzen.

Mein Dank gilt all denen, die mir bei der Studie auf eine Art und Weise geholfen haben, darunter den Bayer-Kollegen, Christian Kleinschmidt und Heinz Schmitz und dem Kollege Thomas Binnen aus dem Institut für die Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie an der Universität zu Köln, Herrn Michael Schröter für seine wertvollen Korrekturen und speziell Herrn Zbigniew Lewandowski von der Abteilung für Epidemiologie an der Medizinischen Hochschule Warschau für seine Einweisung und Hilfe bei der Planung, statistischen Auswertung und Interpretierung der Ergebnisse dieser Studie.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Gattin Anna, meinen Eltern und Bruder für ihre Aufmunterung, Geduld und Verständnis während der Zeit der mitunter beschwerlichen Beschäftigung mit der Doktorarbeit.

Lebenslauf

Am 29.05.1966 wurde ich als zweiter Sohn des Diplom-Ingenieurs Adam Dyszyński und seiner Frau Diplom-Ingenieurin Genowefa Łuka-Dyszyńska, geborene Łuka, in Warschau (Polen) geboren.

Staatsangehörigkeit: polnisch,

Familienstand: verheiratet mit Anna Dyszyńska; eine Tochter, Klara.

Ausbildung:

2003	Studium der Pharmakoökonomik, des Marketings und des pharmazeutischen Rechtes
1994-1995	Promotionsstudium an der Ludwig-Maximilian-Universität, München
1991	Abschluss der Medizinischen Fakultät mit Arztdiplom
1984-1991	I. Medizinische Fakultät der Medizinischen Hochschule Warschau
1980-1984	Władysław-IV-Gymnasium in Warschau

Berufliche Tätigkeit:

Februar 1997 bis gegenwärtig	Medizinische Abteilung der Bayer-Repräsentanz in Warschau: zuletzt Studienmanager und Local Drug Safety Manager
1995-1996	Arzt im Praktikum im Klinikum („Bródnowski“) in Warschau;
1992-1994	Aufenthalt in Tegernsee und Datenerhebung zur vorliegenden Dissertation;
1991	Arzt im Praktikum im „Praski“ Krankenhaus (Toxikologisches Zentrum) und im Transplantationsinstitut an der Medizinischen Hochschule Warschau.

Weiterbildung:

Internationales Symposium „Scientific Integrity“ in Warschau - November 1995;

Eine Reihe von Doppler- und Duplex-Ultraschallkursen am Gefäßinstitut Rottach-Egern mit einer praktischen Ausbildung in der internistisch-angiologischen Praxis in Tegernsee 1991-1994;

Einführung in die Epidemiologie (513-606) und Pharmakoepidemiologie Teil I (513-6330) – Kursen der Mc’Gill-Universität an dem Potsdamer Institut für Pharmakoepidemiologie und Technologieanwendung – PIPTA (beide Kurse abgeschlossen mit Note „A“), Frühjahr 1996;

Mitgliedschaft:

Gefäßinstitut Rottach-Egern – seit 1992

Drug Information Association – seit 1997 bis 2003,

Polnische Gesellschaft für Good Clinical Practice – Mitglied seit 1998, seit 2002 Mitglied des Vorstands und Leiter der Arbeitsgruppe für Pharmacovigilance.

Veröffentlichungen:

- (1) Etyka badań naukowych [Ethik der wissenschaftlichen Forschung]. Gazeta Lekarska 1996; Vol 2(61): 39.
- (2) Bedeutung der Körperlänge und des Übergewichts für die Manifestation der chronischen Veneninsuffizienz bei Frauen. Dyszyński TJ, Marshall M. Vortrag am 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Oktober 14-17, 1998. Vasomed, Supplement zu Heft 4/98: 6.
- (3) Der Innendurchmesser der V. femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die chronische Veneninsuffizienz. Dyszyński TJ, Marshall M, Lewandowski Z. Vortrag am 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Oktober 14-17, 1998. Vasomed, Supplement zu Heft 4/98: 14.
- (4) Innendurchmesser der Vena femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die CVI. Dyszyński TJ, Marshall M, Lewandowski Z. Phlebologie 1999; 28: 126-31.
- (5) Risikofaktoren und prognostische Parameter von Venenerkrankungen. Marshall M, Dyszyński TJ, Breu FX. HARTMANN WundForum 4/99: 13-17.

Anhang

A) Abkürzungen

AUC – engl. area under the curve

CVI – chronische Veneninsuffizienz

95%CI - 95%-Konfidenzintervall

GAM – Generalised Additive Model

KG - Körpergewicht

KL – Körperlänge, Körpergröße

KMI – Körper-Massen-Index (engl. BMI – body mass index)

KO – Körperoberfläche (engl. body surface area)

LRR – Lichtreflexionsrheographie

OR – Odds Ratio

prox. LVI – proximale Leitveneninsuffizienz (gleich Reflux in der VFC)

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit

SAS – die in der Arbeit benutzte Software (SAS-Paket)

SD - Standardabweichung

TVT – tiefe Venenthrombose

VFC – Vena femoralis communis

VFS – Vena femoralis superficialis

VPV – Valsalva Presversuch (Valsalva Manöver)

VSM – Vena saphena magna

B) Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

- Tab. 1 Charakteristik des Datenmaterials der rechten Beine
- Tab. 2 Errechnung der CVI-Odds-Ratio, der Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung anhand einer Einflussgröße – Vierfeldertafel
- Tab. 3 Zusammenstellung der stetigen Kovariablen im bezug auf eine CVI
- Tab. 4 Altersadjustierte CVI-Odds-Ratios in Abhängigkeit von den untersuchten Parameters
- Tab. 5 Abhängigkeit des Risikos des Vorhandenseins einer CVI II. oder III. Grades versus CVI I. Grades
- Tab. 6 Sensitivität und Spezifität der CVI-Erkennung durch die VFC-Diametermessung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Stamm-Astvarikose
- Tab. 7 Sensitivität und Spezifität der CVI-Erkennung durch die VFC-Diametermessung in Abhängigkeit von der Ausdehnung der Stamm-Astvarikose
- Tab. 8 Relative Häufigkeit einer CVI bei Frauen, die keine oder nur gering ausgedehnte Stamm-Astvarikose hatten in bezug auf das Vorhandensein eines relevanten VFC-Reflux und einer relevanten VFC-Erweiterung
- Tab. 9 Altersadjustierte CVI-Risiken geschätzt für venöse Refluxes in unterschiedlichen Venensegmenten
- Tab. 10 Beziehung zwischen dem CVI-Risiko und dem Körpergewicht und -länge am Datenmaterial der Frauen (logistische Regressionsanalyse)
- Tab. 11 Abhängigkeit des CVI-Risikos vom Durchmesser der VFC und simultan von jeweils einer zusätzlichen Einflussgröße
- Tab. 12 Die Wahrscheinlichkeit der CVI bei Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose geschätzt nach dem endgültigen Modell
- Tab. 13 Überprüfung der Treffsicherheit der CVI-Vorhersage durch den ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZ am Datenmaterial der rechten und linken Beine (Validierung des ENDGÜLTIGEN MODELLS)
- Tab. 14 Bewertung der methodischen Stichhaltigkeit der Schlussfolgerungen

Anhang:

- Tab. 1a Prüfbogenmuster
- Tab. 2a Charakteristik des Datenmaterials der linken Beine
- Tab. 3a Korrelationsdiagramme für ausgewählte Variablen bei den Frauen
- Tab. 4a Korrelationsdiagrammen für ausgewählte Variablen bei den Männer
- Tab. 5a Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen – Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im April 1999
- Tab. 6a Drei-Faktoren logistische Analyse der Parametern der Körperkonstitution
- Tab. 7a Bifaktorielle logistische Analyse der linke Beine
- Tab. 8a Die Wahrscheinlichkeit der CVI bei Frauen ohne ausgeprägte Stamm-Astvarikose geschätzt nach dem ENDGÜLTIGEN MODELL, zusammengestellt mit der beobachteten Häufigkeit der CVI in rechten und linken Beinen
- Tab. 9a Veränderung der Venendiameter und der Refluxdauer in der VFC zwischen der 1. und 2. Visite unterteilt nach den CVI-Klassen
- Tab. 10a Veränderung der Diameter und des Refluxes in der VFC zwischen rechten und linken Extremitäten im Datenmaterial der Personen, deren beide Beine der gleichen CVI-Klasse angehörten.

- Abb. 1 Pathogenese der chronischen Veneninsuffizienz im Verlauf der primären degenerativen Venenerkrankungen
- Abb. 2 Verteilung des Patientenguts in bezug auf die Ursache der Visite beim Arzt
- Abb. 3 Häufigkeitsverteilung der Variablen in den CVI-befallenen und CVI-freien Extremitäten bei Frauen und Männern
- Abb. 4 Altersadjustierte CVI-Risiken für die einzelnen Einflussgrößen
- Abb. 5 Häufigkeitsverteilung des VFC-Diameters nach Terzilen in Abhängigkeit vom Schweregrad der CVI
- Abb. 6 Abhängigkeit des CVI-Risikos vom VFC-Diameter in Wechselwirkung mit anderen Variablen
- Abb. 7 Die Trendkurven des CVI-Risikos für Alter, Diameter der V. femoralis communis (VFC), Reflux in der VFC, Stamm-Astvarikose und die Wiederauffüllzeit – nichtlineare GAM-Analyse bei Frauen
- Abb. 8 Die Trendkurven des CVI-Risikos für Alter, Diameter der V. femoralis communis (VFC), Reflux in der VFC, Stamm-Astvarikose und die Wiederauffüllzeit – nichtlineare GAM-Analyse bei Männern
- Abb. 9 Häufigkeitsverteilung der venösen Refluxes und der venösen Wiederauffüllzeit in den CVI-befallenen und CVI-freien (leere Balken) Extremitäten (rechte Beine)
- Abb. 10 Altersadjustierte CVI-Odds-Ratios für venöse Refluxes bei Frauen und Männern
- Abb. 11 Häufigkeitsverteilung der Merkmale der Körperkonstitution in den CVI-befallenen und CVI-freien Extremitäten
- Abb. 12 CVI-Odds-Ratios für die Merkmale der Körperkonstitution bei Frauen
- Abb. 13 Vorhersage des CVI-Risikos durch die Merkmale der Körperkonstitution bei Frauen; die GAM-Analyse
- Abb. 14 Vorhersage der CVI durch den endgültigen Prädiktorensatz bei Frauen vor und nach Ausschluss der Stamm-Astvarikose – das ENDGÜLTIGE MODELL
- Abb. 15 ROC-Kurven für das ENDGÜLTIGE MODELL und zwei reduzierte Modelle (nach Ausschluss des VFC-Refluxes bzw. des VFC-Diameters) – Datenmaterial der Frauen ohne ausgedehnte Stamm-Astvarikose
- Abb. 16 Vorhersage des Risikos für das Vorliegen einer CVI (logistisches Modell) und für eine Progression zum höheren Stadium der CVI (Proportional-Odds-Modell) durch den ENDGÜLTIGEN PRÄDIKTORENSATZ bei Frauen.
- Abb. 1(v) Modifiziertes Schema der Pathogenese der CVI
- Abb. 17 Schema der Determinanten der CVI im Verlauf der degenerativen Venenerkrankungen

Anhang:

- Abb. 1a Trendkurven des CVI-Risikos für die endgültigen Prädiktoren (Diameter der VFC, Refluxdauer in der VFC, Alter, Stamm-Astvarikose) am Datenmaterial aller Frauen und nach Ausschluss einer ausgeprägten Stamm-Astvarikose – Das ENTGÜLTIGE MODELL in der GAM-Analyse
- Abb. 2a Vorhersage des CVI-Risikos durch die Parameter der Körperkonstitution bei Männern – nichtlineare GAM-Analyse
- Abb. 3a Abhängigkeit des VFC-Diameters und der Körperlänge vom Alter – lineare Regression
- Abb. 4a Abhängigkeit des VFC-Refluxes und des Krossendiameters vom Diameter der VFC – lineare Regression
- Abb. 5a Abhängigkeit des VFC-Diameters von den Parametern der Körperkonstitution bei Frauen – lineare Regression.

C) Tabellen

Tabelle 1a: Prüfbogenmuster.

Demographische Daten und allgemeine Anamnese	
Patientennummer	Initialen __/ __
Geschlecht	Geburtsdatum
Beruf	Anzahl der Schwangerschaften / Geburten (Jahrgänge)
Orthopädische OPs	Hernien
Phlebitis: ja/nein, wie oft?	Seit wann hat der Patient Krampfaden?
Körperlänge [cm]	Körpergewicht [kg]
Ursache der Visite	Verödungsbehandlungen: ja/nein, wann?
Ärztliche Anamnese und körperliche Untersuchung	
Untersuchungsdatum	Untersucher
Rechtes Bein	Linkes Bein
Schweregrad der Stamm-Astvarikose <0,1,2,3,4>	Schweregrad der Stamm-Astvarikose <0,1,2,3,4>
Schweregrad der retikulären und Besenreiservarikose <0,1,2,3,4>	Schweregrad der retikulären und Besenreiservarikose <0,1,2,3,4>
Tiefe Beinvenenthrombose (TBT): ja/nein, wann?	Tiefe Beinvenenthrombose (TBT): ja/nein, wann?
TVT-Befall: Unterschenkel / Poplitea / Oberschenkel / Becken	TVT-Befall: Unterschenkel / Poplitea / Oberschenkel / Becken
Lungenembolie: ja/nein, wie oft, wann?	
Stripping-OP / Krossektomie	Stripping-OP / Krossektomie
Datum der OP	Datum der OP
Wurde ein Magna-Stumpf festgestellt	Wurde ein Magna-Stumpf festgestellt
Andere phlebologische Eingriffe	Andere phlebologische Eingriffe
Ödembildung nach orthostatischer Belastung	Ödembildung nach orthostatischer Belastung
Stemmer-Zeichen / Schweregrad <0,1,2,3>	Stemmer-Zeichen / Schweregrad <0,1,2,3>
Lipödem / Schweregrad <0,1,2>	Lipödem / Schweregrad <0,1,2>
Akute Beschwerden am Untersuchungstag?	Akute Beschwerden am Untersuchungstag?
Einteilung der CVI nach Marshall: <0, 1, 2, 3a, 3b>	Einteilung der CVI nach Marshall: <0, 1, 2, 3a, 3b>
Kompressionstherapie: ja/nein, nur Unterschenkel? / Unter- und Oberschenkel?	
Reflux in der V. femoralis superficialis <0,1,2,3,4>	Reflux in der V. femoralis superficialis <0,1,2,3,4>
Diameter der VFC [mm]	Diameter der VFC [mm]
Diameter der Magna-Krosse [mm]	Diameter der Magna-Krosse [mm]
Reflux in der Magna-Krosse <0,1,2,3>	Reflux in der Magna-Krosse <0,1,2,3>
Refluxdauer in der VFC [s]	Refluxdauer in der VFC [s]
Mittlere Refluxgeschwindigkeit in der VFC [mm]	Mittlere Refluxgeschwindigkeit in der VFC [mm]
Reflux in der V. saph. magna in Kniehöhe <0,1,2,3>	Reflux in der V. saph. magna in Kniehöhe <0,1,2,3>
Reflux in den Vv. tibiales. post. <0,1>	Reflux in den Vv. tibiales. post. <0,1>
Wiederauffüllzeit in der LRR (1 – 40 [s])	Wiederauffüllzeit in der LRR (1 – 40 [s])
Bemerkungen	Bemerkungen

Tabelle 2a: Charakteristik des Datenmaterials der linken Beine (angegeben: n (%) oder Mittelwert (\pm SD)).

Parameter		Insgesamt N=242	CVI (0) N=68	CVI (I) N=122	CVI (II) N=48	CVI (III) N=4
Alter [J]	♀	46 (\pm 12)	39 (\pm 12)	67 (\pm 11)	53 (\pm 10)	60 (\pm 8)
	♂	48 (\pm 13)	44 (\pm 10)	48 (\pm 13)	55 (\pm 15)	54
Frauen	♀	177 (100)	47 (27)	91 (51)	36 (20)	3 (2)
Männer	♂	65 (100)	21 (32)	31 (48)	12 (18)	1 (2)
Körperlänge [cm]	♀	166 (\pm 7)	169 (\pm 8)	169 (\pm 8)	168 (\pm 9)	174 (\pm 10)
	♂	177 (\pm 7)	176 (\pm 6)	177 (\pm 7)	176 (\pm 6)	183
Körpergewicht [kg]	♀	68 (\pm 12)	67 (\pm 13)	73 (\pm 14)	74 (\pm 10)	79 (\pm 16)
	♂	81 (\pm 13)	79 (\pm 11)	83 (\pm 16)	82 (\pm 5)	86
Körper-Massen-Index [kg/m ²]	♀	24,8 (\pm 4,1)	22,6 (\pm 4,0)	25,2 (\pm 3,6)	26,0 (\pm 2,9)	25,8 (\pm 3,2)
	♂	26,0 (\pm 3,7)	25,4 (\pm 3,7)	26,2 (\pm 4,3)	26,5 (\pm 1,7)	25,7
Körperoberfläche [m ²]	♀	1,76 (\pm 15)	1,68 (\pm 13)	1,78 (\pm 14)	1,79 (\pm 15)	1,88 (\pm 27)
	♂	1,98 (\pm 16)	1,95 (\pm 14)	2,00 (\pm 20)	1,99 (\pm 09)	2,1
Stamm-Astvarikose [Schweregrad]:	0	83 (100)	47 (57)	32 (39)	4 (5)	0 (0)
	1	54 (100)	10 (19)	37 (69)	7 (13)	0 (0)
	2	60 (100)	7 (12)	39 (65)	14 (23)	0 (0)
	3+	43 (100)	4 (9)	12 (28)	23 (53)	4 (9)
Retikuläre, Besenreiser- varikose [Schweregrad]:	0	31 (100)	23 (74)	8 (26)	0 (0)	0 (0)
	1	69 (100)	23 (33)	36 (52)	10 (14)	0 (0)
	2	94 (100)	16 (17)	51 (54)	25 (27)	2 (2)
	3+	46 (100)	6 (13)	26 (55)	13 (28)	2 (4)
Dauer der Varizen- anamnese* [J]:	(-)	7 (100)	2 (29)	4 (57)	1 (14)	0 (0)
	≤9	73 (100)	44 (60)	28 (38)	1 (1)	0 (0)
	10–19	37 (100)	9 (24)	21 (57)	7 (19)	0 (0)
	20–29	43 (100)	4 (9)	22 (51)	14 (33)	3 (7)
	≥30	37 (100)	1 (3)	17 (46)	18 (49)	2 (6)
Diameter der VFC [mm]	♀	15,3 (\pm 1,9)	14,2 (\pm 1,8)	15,9 (\pm 1,9)	15,1 (\pm 1,5)	14,9 (\pm 1,0)
	♂	16,9 (\pm 2,1)	16,3 (\pm 1,9)	17,0 (\pm 1,9)	18,0 (\pm 2,7)	16,8
Diameter der Magna- Krosse [mm]	♀	8,4 (\pm 1,8)	7,5 (\pm 1,6)	8,6 (\pm 1,7)	8,7 (\pm 1,7)	11,2 (\pm 3,3)
	♂	9,1 (\pm 2,0)	8,7 (\pm 1,9)	9,0 (\pm 1,6)	9,8 (\pm 2,8)	11,4
Refluxdauer in der VFC [s]	♀	2,3 (\pm 1,9)	1,8 (\pm 1,3)	2,3 (\pm 1,9)	2,8 (\pm 2,0)	4,3 (\pm 4,9)
	♂	2,2 (\pm 1,6)	1,4 (\pm 0,9)	2,6 (\pm 1,7)	2,7 (\pm 1,9)	1,5
Wiederauffüllzeit (LRR) [s]:	≥40	94 (100)	42 (45)	49 (52)	3 (3)	0 (0)
	30–39	35 (100)	8 (23)	23 (66)	4 (11)	0 (0)
	20–29	44 (100)	13 (30)	26 (59)	5 (11)	0 (0)
	10–19	43 (100)	3 (7)	19 (44)	20 (47)	1 (2)
	≤9	16 (100)	0 (0)	1 (6)	12 (75)	3 (19)
Reflux in der VFS [Schweregrad]:	0	109 (100)	40 (37)	50 (46)	19 (17)	0 (0)
	1	53 (100)	14 (26)	24 (45)	13 (25)	2 (4)
	2+	61 (100)	12 (20)	35 (57)	14 (23)	0 (0)
Phlebitis in der Anamnese	ja	52 (100)	7 (13)	25 (48)	18 (35)	2 (4)
	nein	188 (100)	60 (32)	97 (52)	29 (15)	2 (1)
Anzahl der Schwanger- schaften §	0	47 (100)	15 (32)	24 (51)	7 (15)	1 (2)
	1	34 (100)	8 (24)	20 (59)	6 (18)	0 (0)
	2	65 (100)	18 (28)	30 (46)	15 (23)	2 (3)
	≥3	31 (100)	6 (19)	17 (55)	8 (26)	0 (0)

* bezieht sich auf Personen und nicht Beine § betrifft Frauen

Tabelle 3a: Korrelationsdiagramme für ausgewählte Variablen bei den Frauen (rechtes Bein).

	Diameter der VFC	Diameter d. Magna- Krosse	Refl. in der VFC	Wieder- auffüll- zeit (LRR)	Reflux in der VFS	Körper- gewicht	Körper- länge	Alter	Stamm-Ast- varikose
Diameter der VFC	1.0 0.0 181								
Diameter der Magna- Krosse	0.27 0.0004 163	1.00 0.0 163							
Reflux in der VFC	0.28 0.0002 169	0.20 0.01 151	1.00 0.0 169						
Wiederauf- füllzeit (LRR)	0.08 NS 172	-0.15 0.072 155	-0.28 0.0003 160	1.00 0.0 172					
Reflux in der VFS†	0.20 0.008 165	0.27 0.0006 157	0.39 0.0001 153	-0.12 NS 157	1.00 0.0 165				
Körper- gewicht	0.33 0.0001 181	0.27 0.0005 163	0.11 NS 169	-0.12 NS 172	0.06 NS 165	1.00 0.0 181			
Körper- länge	0.21 0.004 181	0.01 NS 163	0.12 NS 169	0.09 NS 172	0.10 NS 165	0.28 0.0001 181	1.00 0.0 181		
Alter	0.05 NS 181	0.12 NS 163	0.07 NS 169	-0.39 0.0001 172	-0.12 NS 165	0.17 0.02 181	-0.23 0.002 181	1.00 0.0 181	
Stamm-Ast- varikose†	-0.03 NS 180	0.18 0.02 163	0.13 0.091 168	-0.58 0.0001 171	0.05 NS 164	0.24 0.002 180	-0.01 NS 180	0.31 0.0001 180	1.00 0.0 180
Reflux in der Magna- Krosse†	0.09 NS 140	0.41 0.0001 135	0.29 0.0007 129	-0.42 0.0001 133	0.35 0.0001 136	0.12 NS 140	-0.03 NS 140	0.17 NS 140	0.40 0.0001 139

	Diameter VFC	Diameter d. Magna- Krosse	Körper- gewicht	Körper- länge	Körper- Massen- Index	Körper- oberfläche	Alter
Diameter der VFC	1.00 0.0 181						
Diameter der Magna- Krosse	0.27 0.0004 163	1.00 0.0 163					
Körper- gewicht	0.34 0.0001 181	0.27 0.0005 163	1.00 0.0 181				
Körper- länge	0.21 0.004 181	0.02 NS 163	0.28 0.0001 181	1.00 0.0 181			
Körper- Massen- Index	0.25 0.0007 181	0.26 0.0007 163	0.88 0.0001 181	-0.20 0.006 181	1.00 0.0 181		
Körper- oberfläche	0.36 0.0001 181	0.24 0.002 163	0.94 0.0001 181	0.59 0.0001 181	0.67 0.0001 181	1.00 0.0 181	
Alter	0.06 NS 181	0.12 NS 163	0.17 0.02 181	-0.23 0.002 181	0.28 0.0001 181	0.08 NS 181	1.00 0.0 181
Stamm-Ast- varikose†	-0.03 NS 180	0.18 0.02 163	0.24 0.002 180	-0.01 NS 180	0.27 0.0003 180	0.20 0.008 180	0.31 0.0001 180

Für jedes Paar der Variablen wurde in der oberen Zeile der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder nach Spearman (†) angegeben, darunter der p-Wert (NS bezeichnet nicht signifikante Korrelation) und die Anzahl der analysierten Extremitäten. VFC bezeichnet V. femoralis comm., VFS – V. femoralis superficialis.

Tabelle 4a: Korrelationsdiagramme für ausgewählte Variablen bei den Männern (rechtes Bein).

	Diameter der VFC	Diameter d. Magna- Krosse	Refl. in der VFC	Wieder- auffüll- zeit (LRR)	Reflux in der VFS	Körper- gewicht	Körper- länge	Alter	Stamm-Ast- varikose
Diameter der VFC	1.0 0.0 68								
Diameter der Magna- Krosse	0.28 0.03 64	1.00 0.0 64							
Reflux in der VFC	0.16 NS 64	-0.01 NS 60	1.00 0.0 64						
Wiederauf- füllzeit (LRR)	-0.02 NS 66	0.03 NS 62	-0.55 0.0001 62	1.00 0.0 66					
Reflux in der VFS†	0.34 0.006 64	-0.05 NS 61	0.40 0.002 60	-0.10 NS 62	1.00 0.0 64				
Körper- gewicht	0.36 0.003 68	0.20 NS 64	-0.02 NS 64	-0.04 NS 66	-0.09 NS 64	1.00 0.0 68			
Körper- länge	0.29 0.02 68	-0.09 NS 64	0.18 NS 64	-0.05 NS 66	0.01 NS 64	0.35 0.003 68	1.00 0.0 68		
Alter	-0.21 NS 68	0.14 NS 64	-0.09 NS 64	-0.12 NS 66	-0.32 0.009 64	0.24 0.05 68	-0.29 0.02 68	1.00 0.0 68	
Stamm-Ast- varikose†	0.12 NS 67	0.21 NS 63	0.29 0.02 63	-0.65 0.0001 65	0.06 NS 63	0.17 NS 67	-0.03 NS 67	0.24 0.05 67	1.00 0.0 67
Reflux in der Magna- Krosse†	0.03 NS 56	0.37 0.005 56	0.12 NS 52	-0.53 0.0001 55	0.28 0.04 55	0.14 NS 56	-0.18 NS 56	0.10 NS 56	0.57 0.0001 56
	Diameter der VFC	Diameter d. Magna- Krosse	Körper- gewicht	Körper- länge	Körper- Massen- Index	Körper- oberfläche	Alter		
Diameter der VFC	1.00 0.0 68								
Diameter der Magna- Krosse	0.28 0.03 64	1.00 0.0 64							
Körper- gewicht	0.36 0.003 68	0.20 NS 64	1.00 0.0 68						
Körper- länge	0.29 0.02 68	-0.09 NS 64	0.35 0.003 68	1.00 0.0 68					
Körper- Massen- Index	0.22 0.07 68	0.26 0.05 64	0.89 0.0001 68	-0.10 NS 68	1.00 0.0 68				
Körper- oberfläche	0.40 0.0007 68	0.13 NS 64	0.95 0.0001 68	0.63 0.0001 68	0.71 0.0001 68	1.00 0.0 68			
Alter	-0.21 0.08 68	0.14 NS 64	0.24 0.05 68	-0.29 0.02 68	0.40 0.0007 68	0.11 NS 68	1.00 0.0 68		
Stamm-Ast- varikose†	0.12 NS 67	0.21 NS 63	0.17 NS 67	-0.03 NS 67	0.18 NS 67	0.12 NS 67	0.24 0.05 67		

Für jedes Paar der Variablen wurde in der oberen Zeile der Korrelationskoeffizient nach Pearson oder nach Spearman (†) angegeben, darunter der p-Wert (NS bezeichnet nicht signifikante Korrelation) und die Anzahl der analysierten Extremitäten. VFC bezeichnet V. femoralis comm., VFS – V. femoralis superficialis.

Tabelle 5a: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen – Ergebnisse der Mikrozensus-Befragung im April 1999

Alter von ... bis unter ... Jahren	durch- schnittliche Körpergröße	durch- schnittliches Körpergewicht	durch- schnittlicher Body- Mass-Index	davon mit einem Body-Mass-Index von ... bis unter ...		
	m	kg	kg/m ²	unter 18,5	18,5 - 30	30 und mehr
				% ¹⁾		
Männlich						
18 - 20	1,80	73,2	22,6	5,1	92,3	2,6
20 - 25	1,80	76,2	23,4	2,7	93,8	3,5
25 - 30	1,80	79,2	24,5	1,1	93,0	5,9
30 - 35	1,79	81,1	25,2	0,8	91,3	7,9
35 - 40	1,79	81,8	25,6	0,5	89,7	9,8
40 - 45	1,78	82,7	26,1	0,5	86,5	12,9
45 - 50	1,77	83,3	26,6	0,4	84,3	15,3
50 - 55	1,76	83,0	26,8	/	83,0	16,7
55 - 60	1,76	82,8	26,8	0,4	83,0	16,5
60 - 65	1,75	82,5	27,1	0,4	81,6	18,0
65 - 70	1,73	81,4	27,1	0,5	80,8	18,7
70 - 75	1,73	79,3	26,6	0,8	84,5	14,7
75 und mehr	1,71	75,0	25,6	1,5	89,2	9,3
Zusammen	1,77	80,8	25,8	0,9	87,0	12,1
Weiblich						
18 - 20	1,68	60,2	21,2	16,4	81,7	1,9
20 - 25	1,68	61,9	21,9	11,0	85,6	3,4
25 - 30	1,67	63,8	22,7	7,0	87,4	5,6
30 - 35	1,67	64,8	23,2	5,3	88,3	6,5
35 - 40	1,66	65,6	23,7	3,8	88,4	7,8
40 - 45	1,66	66,5	24,2	3,3	86,5	10,1
45 - 50	1,65	67,6	24,9	2,1	86,1	11,8
50 - 55	1,65	68,8	25,4	1,8	84,1	14,1
55 - 60	1,65	69,6	25,6	1,7	83,5	14,7
60 - 65	1,64	70,6	26,2	1,2	81,6	17,2
65 - 70	1,63	70,4	26,5	1,2	79,7	19,1
70 - 75	1,63	68,7	26,0	1,8	82,2	15,9
75 und mehr	1,61	64,4	24,7	4,0	86,3	9,6
Zusammen	1,65	66,7	24,5	3,9	85,1	11,0
Insgesamt						
18 - 20	1,74	66,8	22,0	10,6	87,1	2,3
20 - 25	1,74	69,3	22,8	6,7	89,8	3,4
25 - 30	1,74	71,7	23,8	3,9	90,3	5,8
30 - 35	1,73	73,2	24,3	3,0	89,8	7,2
35 - 40	1,73	74,0	24,8	2,1	89,1	8,8
40 - 45	1,72	74,8	25,3	1,9	86,5	11,6
45 - 50	1,71	75,5	25,8	1,2	85,2	13,6
50 - 55	1,70	76,0	26,2	1,1	83,6	15,4
55 - 60	1,70	76,3	26,3	1,1	83,3	15,6
60 - 65	1,69	76,5	26,7	0,8	81,6	17,6
65 - 70	1,68	75,7	26,8	0,8	80,2	18,9
70 - 75	1,67	73,2	26,3	1,4	83,2	15,4
75 und mehr	1,65	67,8	25,1	3,2	87,3	9,5
Insgesamt	1,71	73,5	25,2	2,4	86,0	11,5

¹⁾ Anteil an der Bevölkerung mit Angaben zu Körpergewicht und Körpergröße

Tabelle 6a: Abhängigkeit des CVI-Risikos vom Diameter der VFC adjustiert für das Alter (erstes Modell) für Alter, Stamm-Astvarikose und VFC-Reflux (zweites Modell) verglichen mit Drei-Kovariablen-Modells, die jeweils das Alter (nicht gezeigt) und einen Parameter der Körperkonstitution beinhalteten (vgl. Tab. 11).

		Frauen (n=168)				Männer (n=68)			
Variable		Odds Ratio	95% CI		Variable	Odds Ratio	95% CI		
			unter	ober			unter	ober	
<i>Diameter</i>	14,1–17,5	3,4 **	1,6	7,3	<i>Diameter</i>	15,7–17,5	0,9 NS	0,3	3,3
<i>der VFC§ [mm]:</i>	≥17,6	13,2 *	1,4	123	<i>der VFC§ [mm]:</i>	≥17,6	7,0 *	1,5	32,9
<i>Diameter</i>	14,1–17,5	9,2 ***	3,0	28,6	<i>Diameter</i>	15,7–17,5	0,9 NS	0,1	8,6
<i>der VFC^f [mm]:</i>	≥17,6	16,9 *	1,5	189	<i>der VFC^f [mm]:</i>	≥17,6	4,0 NS	0,5	33,2
<i>Diameter</i>	14,1–17,5	2,8 *	1,3	6,4	<i>Diameter</i>	15,7–17,5	0,9 NS	0,2	3,3
<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	7,3 NS	0,8	70,7	<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	5,2 *	1,0	26,2
<i>Körpergewicht</i>	60–66	3,4 *	1,3	9,0	<i>Körpergewicht</i>	75–84	1,7 NS	0,4	6,8
<i>[kg]:</i>	67–74	5,9 **	1,9	18,5	<i>[kg]:</i>	≥85	2,0 NS	0,4	8,9
	≥75	3,2 *	1,1	9,5					
<i>Diameter</i>	14,1–17,5	3,5 **	1,6	7,6	<i>Diameter</i>	15,7–17,5	1,2 NS	0,3	4,7
<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	14,1 *	1,4	137	<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	9,1 *	1,7	48,3
<i>Körperlänge</i>	161–166	0,6 NS	0,2	1,6	<i>Körperlänge</i>	175–180	1,1 NS	0,2	5,0
<i>[cm]:</i>	167–171	1,4 NS	0,5	4,4	<i>[cm]:</i>	≥181	0,4 NS	0,1	2,0
	≥172	1,0 NS	0,3	3,2					
<i>Diameter</i>	14,1–17,5	3,1 *	1,4	6,9	<i>Diameter</i>	15,7–17,5	0,6 NS	0,2	2,6
<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	7,4 NS	0,8	67,6	<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	6,4 *	1,1	37,9
<i>Körper-</i>	21,3–23,9	4,1 **	1,5	11,2	<i>Körper-</i>	24,1–26,6	2,9 NS	0,6	15,0
<i>Massen-Index</i>	24,0–27,2	5,3 *	1,6	16,8	<i>Massen-Index</i>	≥26,7	0,6 NS	0,1	3,4
<i>[kg/m²]</i>	≥27,3	5,5 *	1,8	16,7	<i>[kg/m²]</i>				
<i>Diameter</i>	14,1–17,5	2,6 *	1,2	5,9	<i>Diameter</i>	15,7–17,5	0,8 NS	0,2	3,2
<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	7,1 NS	0,7	72,0	<i>der VFC [mm]:</i>	≥17,6	4,3 NS	0,8	21,8
<i>Körper-</i>	1,64–1,74	2,2 NS	0,8	5,9	<i>Körper-</i>	1,91–2,01	0,6 NS	0,2	2,3
<i>oberfläche</i>	1,75–1,83	2,6 NS	0,9	7,5	<i>oberfläche [m²]:</i>	≥2,02	2,4 NS	0,5	12,6
<i>[m²]:</i>	≥1,84	5,7 **	1,7	19,4					

Signifikanzniveau: *** p<0.0005; ** p<0.005; * p<0.05; NS – nicht signifikant.

§ Zwei-Kovariablen-Modell: schliesst Alter und Diameter der V. femoralis comm. (VFC) ein.

f ENDGÜLTIGES MODELL: schliesst Alter, Stam-Astvarikose, Reflux in der VFC und Diameter der VFC ein.

Für alle Variablen lagen die Referenzwerte unterhalb der niedrigsten gezeigten Kategorie: z.B. der Referenzbereich für den Diameter der VFC lag bei Frauen jeweils unter ≤ 14,0 mm. Das Alter und die Parameter der Körperkonstitution wurden bei Frauen nach Quartilen, bei Männern nach Terzilen klassiert.

Tabelle 7a: Altersadjustierte CVI-Risiken in Abhängigkeit von den untersuchten Parameters im Datenmaterial der linken Beine.

	Frauen			Männer		
	Bereich	Odds Ratio	95% CI (Unter–Obergränze)	Bereich	Odds Ratio	95% CI (Unter–Obergränze)
Alter [10J]:		2,1	*** (1,5–2,9)		1,5	NS (0,95–2,3)
Stamm-Astvarikose [Schweregrad]:	0	1,0		0	1,0	
	I	3,6	* (1,3–10,0)	I+	41,8	*** (8,4–208)
	II+	5,0	*** (2,1–11,7)			
Retikuläre u. Besenreiser-Varikose [Schweregrad]:	0/I	1,0		0	1,0	
	II+	4,8	*** (2,2–10,2)	I+	5,8	* (1,7–20,1)
Diameter der VFC [mm]:	≤13,9	1,0		≤15,6	1,0	
	14,0–17,5	13,1	*** (5,1–33,4)	15,7–17,5	0,5	NS (0,1–1,8)
	≥17,6	23,3	*** (4,0–136)	≥17,6	2,0	NS (0,5–8,8)
Diameter der VFC [1 mm]:		1,80	*** (1,4–2,3)		1,27	NS (0,96–1,8)
Diameter der Magna-Krosse [mm]:	≤7,1	1,0		≤7,8	1,0	
	7,2–8,9	1,3	NS (0,5–3,2)	7,9–9,6	6,9	NS (0,7–67,1)
	≥9,0	3,5	* (1,3–9,6)	≥9,7	999‡	NS (0,0–999‡)
Reflux in der VFC [s]:	≤1,5	1,0		≤1,7	1,0	
	≥1,6	1,9	NS (0,9–4,0)	≥1,8	5,9	* (1,6–22,1)
Wiederauffüllzeit In der LRR [s]:	≥40	1,0		≥40	1,0	
	30–39	1,4	NS (0,5–4,1)	30–39	7,0	NS (0,7–67,2)
	20–29	1,8	NS (0,6–5,4)	20–29	1,0	NS (0,3–3,5)
	≤19	10,5	* (2,2–49,1)	≤19	6,0	NS (0,6–55,8)

Signifikanzebene: *** p<0.0005, ** p<0.005, * p<0.05, NS – nicht signifikant.

‡ - nicht schätzbar.

Tabelle 8a: Die Wahrscheinlichkeit der CVI bei Frauen ohne ausgeprägte Stamm-Astvarikose geschätzt nach dem endgültigen Modell, zusammengestellt mit der beobachteten Häufigkeit der CVI in rechten und linken Beinen (Formel 1, Kapitel 5; entsprechend der Tab. 12).

Dilatation der VFC (Diameter $\geq 14,1$ mm)	Stamm-Astvarikose	Proximale Leitveneninsuffizienz (Reflux in der VFC $\geq 1,6$ s)	Alter [Jahre]	Beobachtete Anzahl der Beine				Errechnete CVI-Wahrscheinlichkeit [%]
				Rechts (N=102)		Links (N=88)		
				CVI(+)	CVI(-)	CVI(+)	CVI(-)	
+	+	+	54+	3	0	5	0	99,4
			46-53	5	0	5	0	99,3
			37-45	4	0	4	0	97,7
			≤ 36	1	0	1	0	96,7
+	+	-	54+	3	0	3	0	95,7
			46-53	4	0	5	0	95,6
			37-45	5	2	4	1	85,6
			≤ 36	-	-	-	-	80,6
+	-	+	54+	4	0	2	1	93,1
			46-53	3	1	4	1	92,9
			37-45	4	0	1	1	78,3
			≤ 36	6	2	3	2	71,5
-	+	+	54+	-	-	0	1	86,9
			46-53	2	0	1	0	86,6
			37-45	0	-	0	1	64,0
			≤ 36	0	2	1	1	55,3
+	-	-	54+	3	2	4	0	65,9
			46-53	5	1	2	1	65,4
			37-45	2	5	3	2	34,1
			≤ 36	1	5	5	2	26,5
-	+	-	54+	1	1	-	-	48,8
			46-53	1	1	-	-	48,2
			37-45	1	1	1	1	20,3
			≤ 36	1	1	0	1	15,1
-	-	+	54+	0	-	0	1	36,5
			46-53	0	2	1	1	36,0
			37-45	0	1	0	2	13,3
			≤ 36	1	1	1	0	9,7
-	-	-	54+	0	2	1	3	7,6
			46-53	0	2	1	0	7,5
			37-45	0	2	1	2	2,2
			≤ 36	0	8	0	4	1,5

Tabelle 9a: Veränderung der Venendiameter und der Refluxdauer in der VFC zwischen der 1. und 2. Visite unterteilt nach den CVI-Klassen (Median (Q1;Q3)).

Veränderung der Größe		Total	CVI 0. Grades	CVI I. Grades	CVI II. Grades	CVI III. Grades
N rechts/ links		N=110/86	N=41/26	N=48/44	N=19/15	N=2/1
Interval (V2-V1) [Tage]		$\Delta T=339/313$	$\Delta T=319/318$	$\Delta T=336/299$	$\Delta T=329/341$ d	$\Delta T=924/379$
Diameter der VFC [mm]	re.	0,4 (-0,7; 1,2)	0,4 (-0,7; 0,9)	0,25 (-1,2; 0,7)	0,7 (-0,4; 1,8)	1,4 i 1,8
	li.	0,1 (-0,7; 1,0)	0,15 (-0,7; 1,1)	-0,5 (-0,75; 0,65)	0,9 (-0,2; 1,5)	1,5
Diameter der Magna- -Krosse [mm]	re.	0,6 (-0,8; 2,1)	0,9 (0,2; 2,2)	-0,1 (-1,6; 2,2)	-0,4 (-0,7; 1,5)	1 i 4,9
	li.	0,6 (-0,6; 1,8)	0,95 (-0,7; 2,2)	0,5 (-0,5; 1,8)	0,3 (-0,9; 1,7)	-0,6
Reflux in der VFC [s]	re.	0,2 (-0,3; 1,4)	0,2 (-0,3; 1,5)	0,1 (-0,6; 1,0)	0,5 (-0,3; 2,5)	0 i 1,5
	li.	0,0 (-0,5; 0,6)	0,1 (-0,5; 1,5)	0,0 (-0,5; 0,5)	0,0 (-1,8; 0,6)	4,5

Tabelle 10a: Veränderung der Diameter und des Refluxes in der VFC zwischen rechten und linken Extremitäten im Datenmaterial der Personen, deren beide Beine der gleichen CVI-Klasse angehörten (Median der Differenz Δ =links-rechts (Q1;Q3)).

Parameter	Allgemein	CVI 0. Grades	CVI I. Grades	CVI II.-III. Grades
				Frauen
Δ Diameter der VFC [mm]	0,2 (-0,6; 1,1) N=133	0,0 (-0,75; 0,95) N=40	0,3 (-0,6; 1,2) N=71	0,3 (-0,7; 1,5) N=22
Δ Diameter der Magna- Krosse [mm]	0,0 (-1,1; 1,1) N=114	0,15 (-0,5; 0,95) N=36	-0,2 (-1,8; 1,1) N=59	-0,2 (-2,6; 1,8) N=19
Δ Reflux in der VFC [s]	0,0 (-1; 1) N=122	0,2 (-0,45; 1) N=32	0,0 (-1,05; 1,1) N=68	0,2 (-2,0; 1,0) N=22
Männer				
Δ Diameter der VFC [mm]	-0,25 (-0,9; 1,85) N=40	-0,4 (-0,9; 1,8) N=14	-0,1 (-1,3; 1,7) N=18	2,1 (-0,35; 3,95) N=8
Δ Diameter der Magna- Krosse [mm]	-0,1 (-0,8; 0,8) N=39	-0,3 (-2,0; 0,6) N=14	-0,1 (-0,7; 0,8) N=17	0,6 (-0,6; 2,05) N=8
Δ Reflux in der VFC [s]	0,5 (-1,0; 1,2) N=35	0,0 (-1,0; 1,0) N=11	0,6 (0,0; 1,5) N=17	-0,5 (-2,5; 1) N=7

D) Abbildungen

Abbildung 1a: Trendkurven des CVI-Risikos für die endgültigen Prädiktoren (Diameter der VFC, Refluxdauer in der VFC, Alter, Stamm-Astvarikose) am Datenmaterial aller Frauen (links) und nach Ausschluss einer ausgeprägten Stamm-Astvarikose (rechts) – Das ENTGÜLTIGE MODELL in der GAM-Analyse.

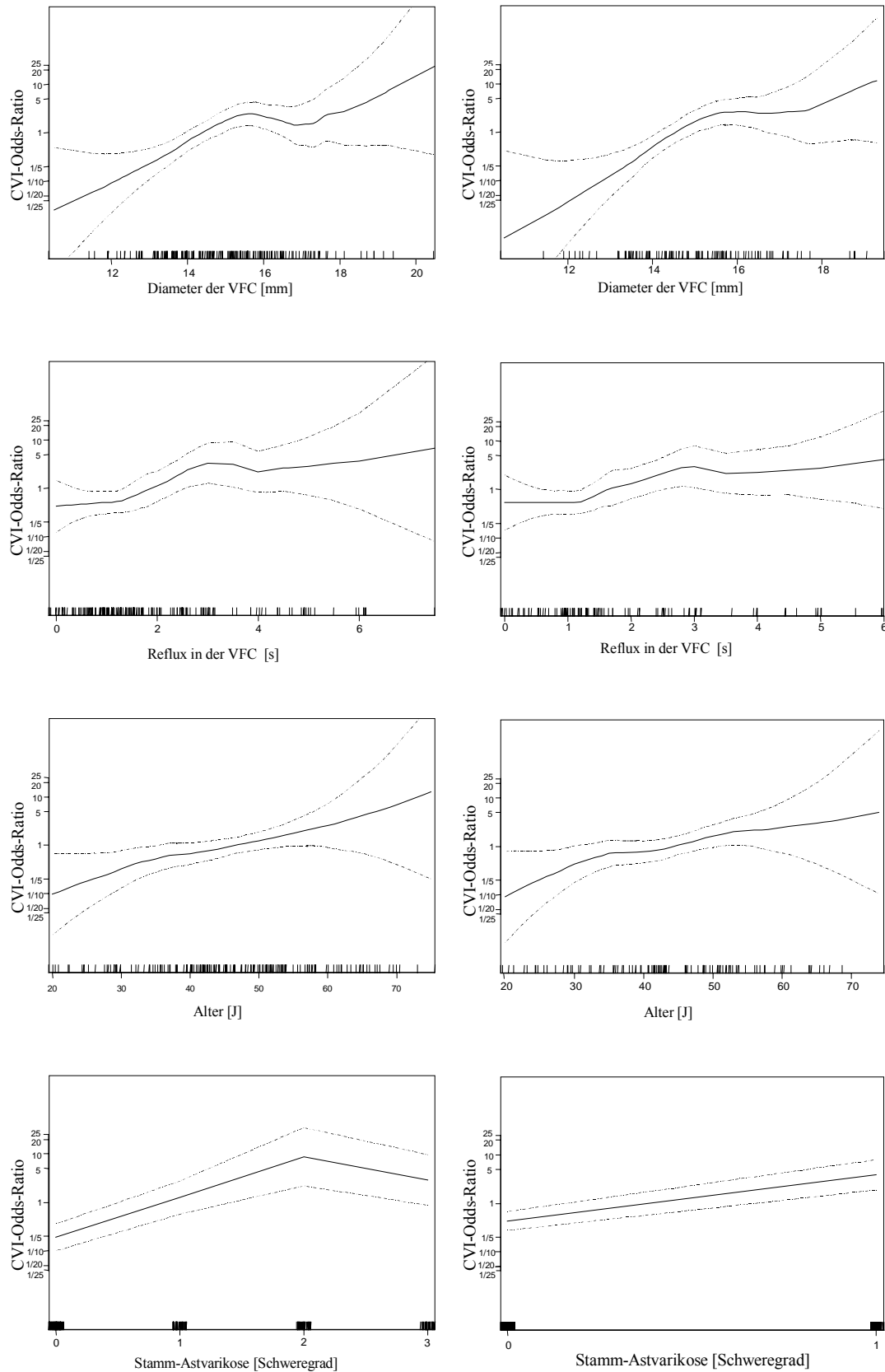


Abbildung 2a: Vorhersage des CVI-Risikos durch die Parameter der Körperkonstitution bei Männern; links roh, rechts altersadjustiert. Die gestrichelte Linie bezeichnet 95%-Konfidenzintervalle.

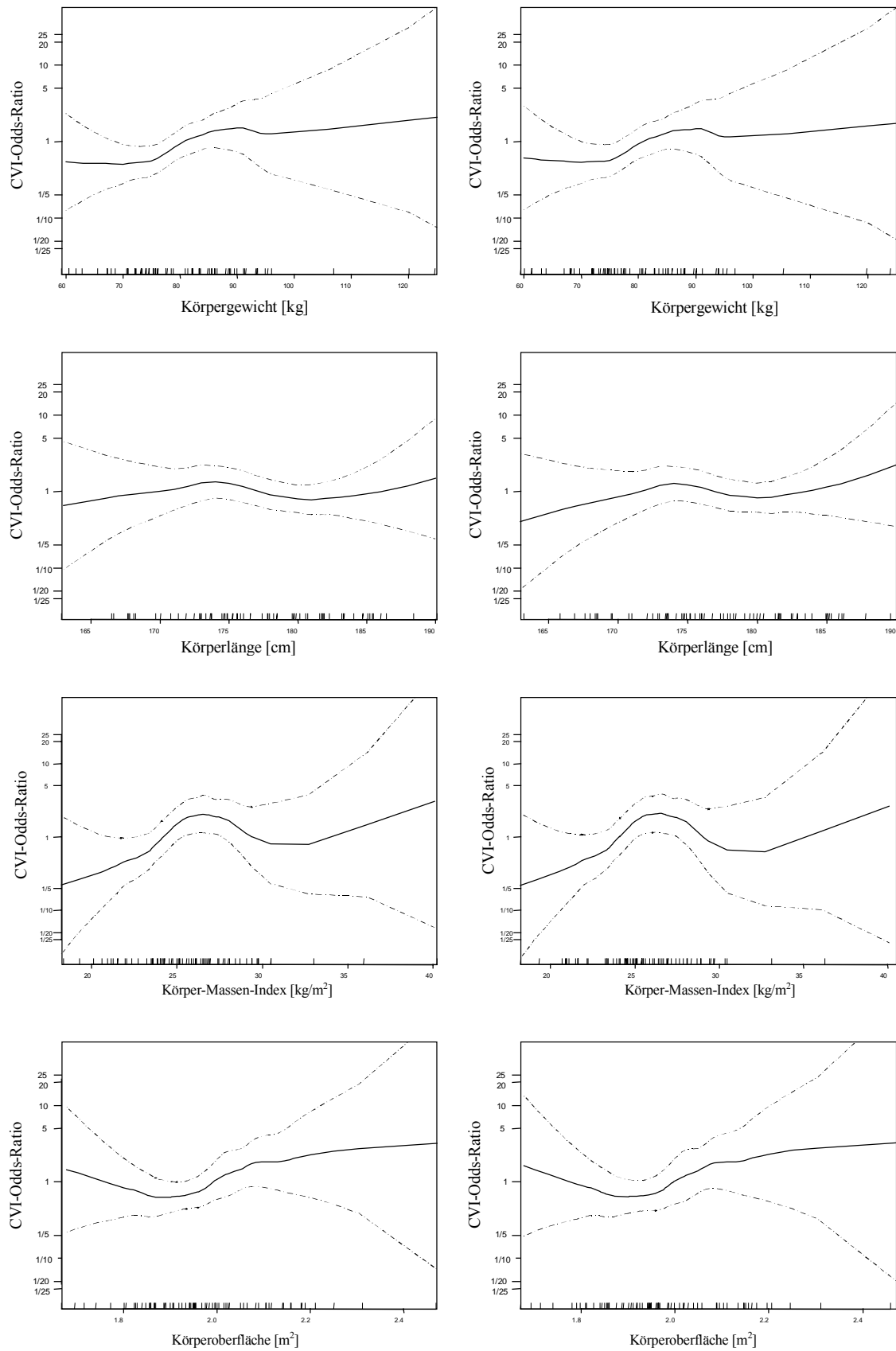


Abbildung 3a: Abhängigkeit des VFC-Diameters und der Körperlänge vom Alter – lineare Regression. Leere Kreise – CVI(-); volle Kreise – CVI(+).

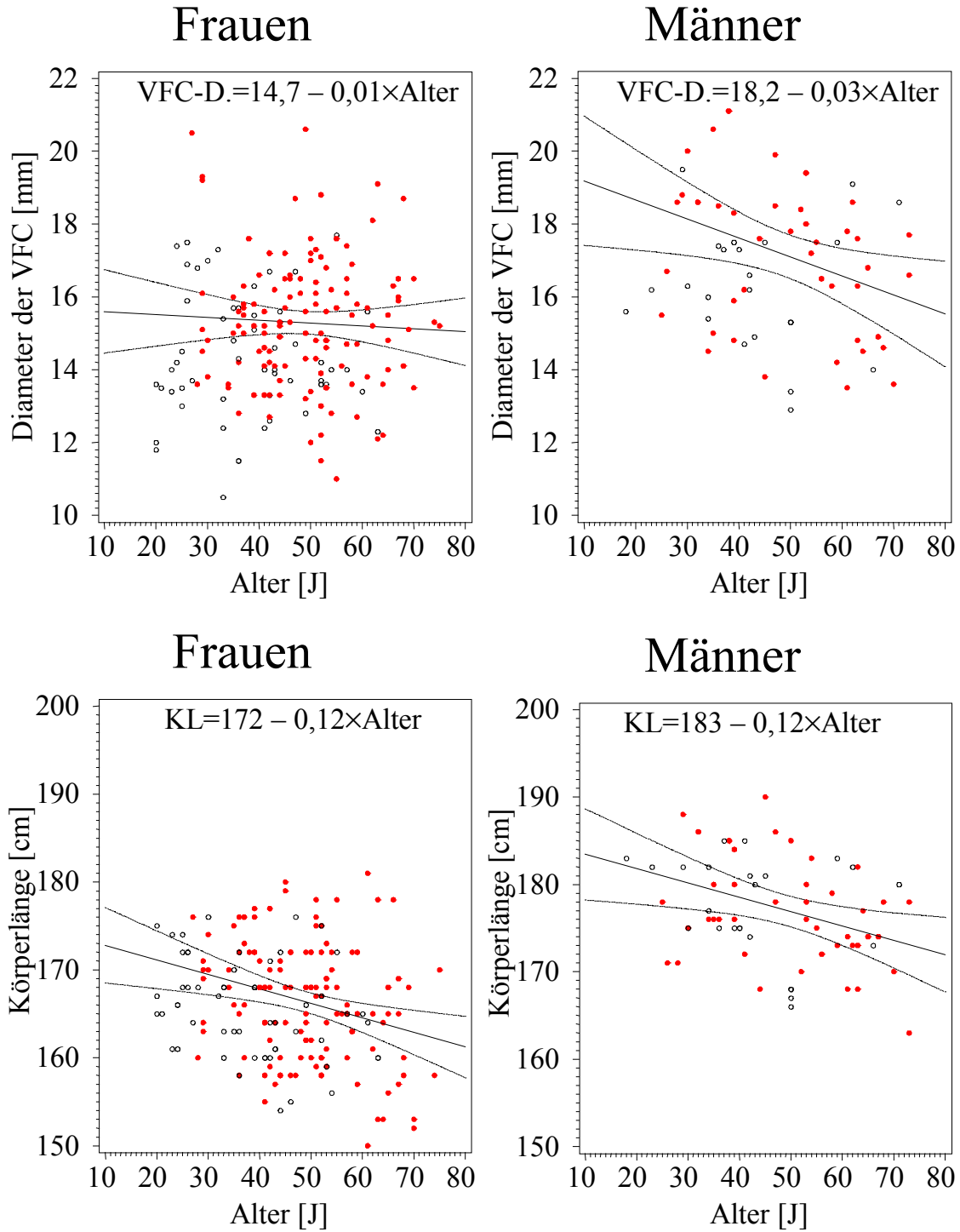


Abbildung 4a: Abhängigkeit des Reflexes in der VFC und des Krossendiameters vom Diameter der VFC – lineare Regression. Leere Kreise – CVI (-); volle Kreise – CVI (+).

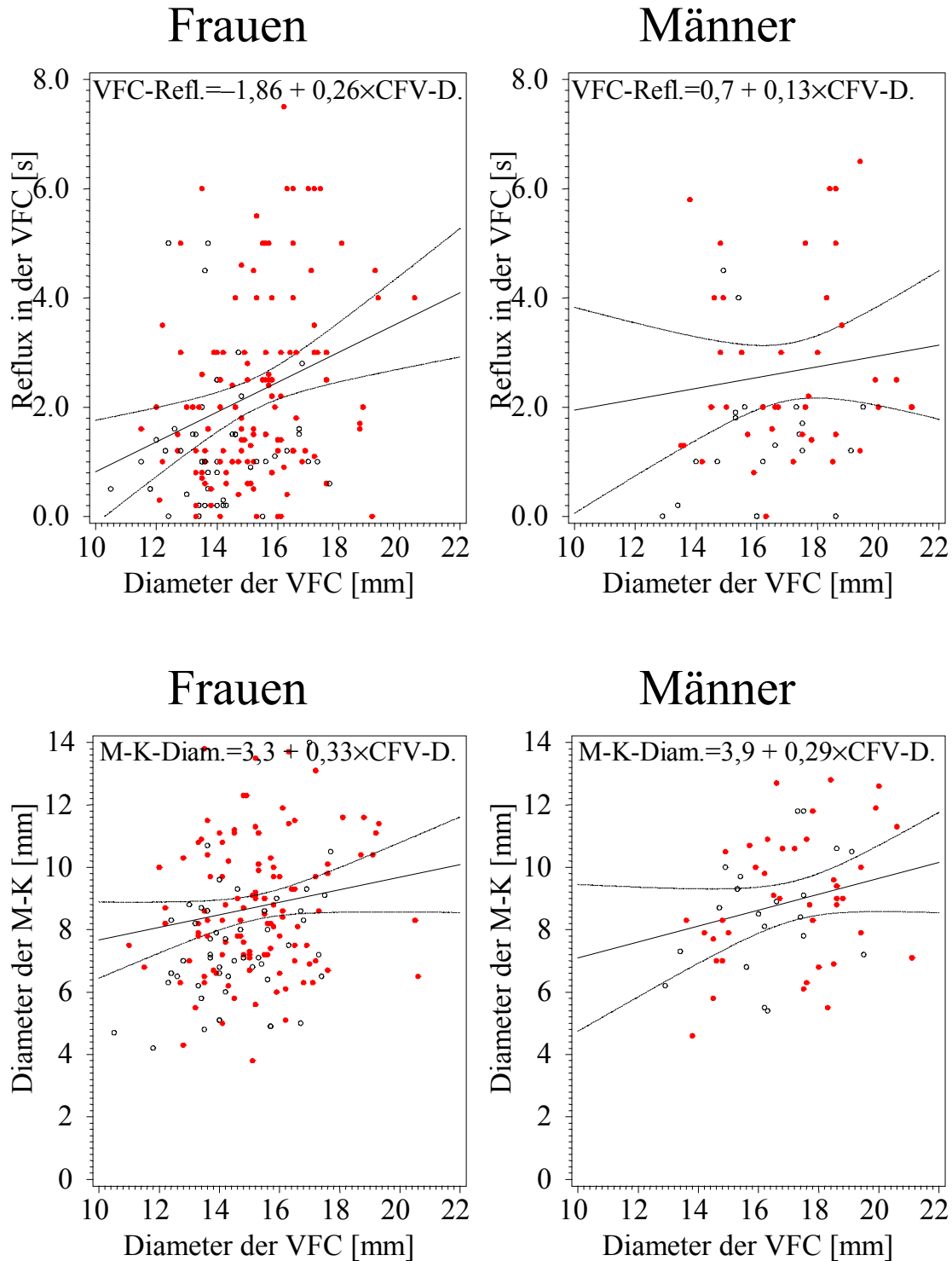
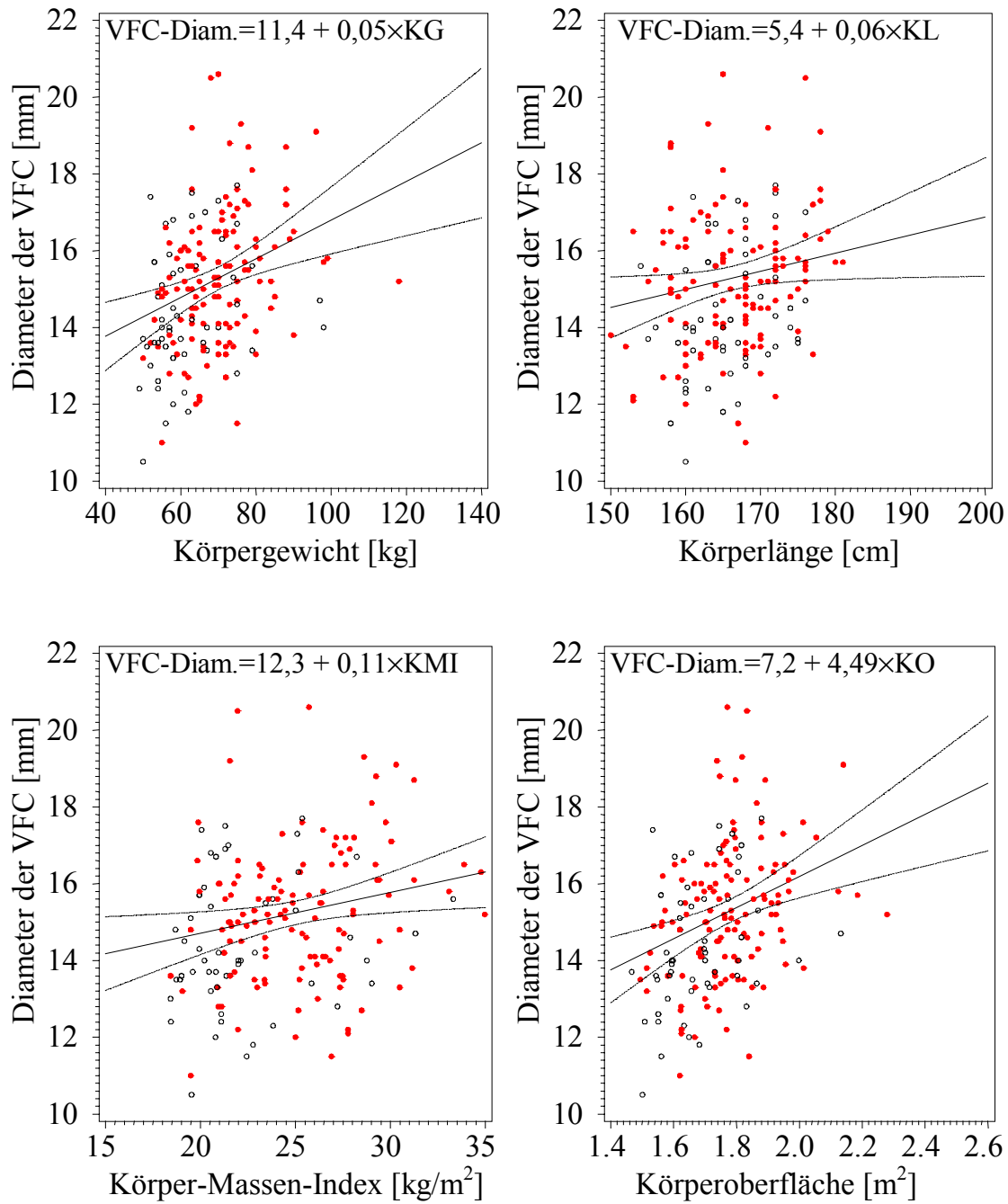


Abbildung 5a: Abhängigkeit des Diameters der VFC von den Parametern der Körperkonstitution bei Frauen – lineare Regression. Leere Kreise – CVI (-); volle Kreise – CVI (+).



E) Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge

- 181 Abramowitz HB, Queral LA, Flinn WR, et al. The use of photoplethysmography in the assessment of venous insufficiency: A comparison to venous pressure measurements. *Surgery* 1979; 86: 434-41.
- 89 Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidem Comm Health* 1981; 35: 213-17.
- 88 Adhikari A, Criqui MH, Wooll V, et al. The epidemiology of Chronic Venous Diseases. *Phlebology* 2000; 15: 2-18.
- 190 Allaert FA, Causse C. Pharmaco-epidemiology of the treatment of chronic venous insufficiency in general medicine. *Int Angiol* 2002; 21: 12-17.
- 61 Allegra C. The microcirculation in venous disease. *Medicographia* 1994; 16: 50-54. (Publication of Servier)
- 27 Andreozzi GM, Signorelli S, Di Pino L, Garozzo S, et al. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project. *Minerva Cardioangiol* 2000;48(10): 277-85.
- 156 Bailey BJ, Briars GL. Estimating the surface area of the human body. *Stat Med.* 1996; 15: 1325-32.
- 110 Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M, et al. Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000; 15: 49-52.
- 146 Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Basic epidemiology. World Health Organisation, Geneva 1993. Chapter 6: 83-96.
- 24 Beckman JA. Diseases of the Veins. *Circulation* 2002; 106(17): 2170-72.
- 92 Beebe HG, Scissons RP, Salles-Cunha SX, et al. Gender bias in use of venous ultrasonography for diagnosis of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1995; 22: 538-42
- 130 Bemmelen PS, Mattos MA, Hodgson KJ, et al. Does air plethysmography correlate with duplex scanning in patients with chronic venous insufficiency? *J Vasc Surg* 1993; 18: 796-807.
- 141 Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW. Therapeutic Management of Chronic Venous Insufficiency: Microcirculation as a Target. *Microcirculation* 2000; 7: S23-S28.
- 140 Bergan JJ, Yao JST *Venous Disorders* 1991; WB Saunders Co. Chapter 3: Coleridge-Smith PD, Scurr JH. Current Views on the pathogenesis of venous ulceration.: 36-49
- 176 Blättler W, Davatz U. Zur Psychogenese vermeintlich venös bedingter Beinbeschwerden. *Phlebologie* 1993; 22: 57-60.
- 137 Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 2002; 21: 33-39.
- 56 Bradbury AW, Evans CJ, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353-56.
- 57 Bradbury AW, Evans CJ, Lee AJ, et al. Relationship between sex, symptoms and signs of venous disease and the results of colour flow duplex scanning: population-based study. *Br J Surg* 1998; 85(4): 562
- 170 Bradford Hill Austin, Sir. Statistical Evidence and Inference. Chapter XXIV in *Principles of Medical Statistics*. Oxford University Press, 8th Edition; New York, 1967.
- 80 Brand FN, Dannenberg AL., Abbott RD, et al. Epidemiology of varicose veins: The Framingham study. *Am J Prev Med.* 1988; 4: 96-101
- 85 Buddecke E. Biochemie und Pathobiochemie des Venengewebes. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 27-37.
- 143 Bündingen HJ, Reutern von GM. *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien, Duplexsonographie. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1993.
- 118 Burton AC. *Physiologie und Biophysik des Kreislaufs.* Schattauer, Stuttgart, New York 1969.
- 95 Capitaio LM, Menezes JD, Gouveia-Oliveira A. Clinical predictors of the severity of Chronic Venous Insufficiency of the lower limbs: a multivariate analysis. *Phlebology*; 1995; 10: 155-59.]
- 34 Carpentier P, Priollet P. Epidemiologie de l'insuffisance veineuse chronique. *Presse Med* 1994; 23 (5): 197-201.
- 175 Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, et al. ‚Real‘ epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases: The San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology* 2002; 53: 119-30.
- 100 Christopoulos D, Nicolaidis AN, Szendro G. Venous reflux: quantification and correlation with the clinical severity of chronic venous disease. *Br J Surg* 1988; 75: 352-56.
- 66 Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992 Apr; 111(4):402-8
- 67 Clarke H, Smith SR, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Role of venous elasticity in the development of varicose veins. *Br J Surg* 1989 Jun; 76(6): 577-80.
- 71 Clement AR, Blanchemaison P. When epidemiology leads to prevention: results of prospective surveys. *Angiology Today* No 14: 4-7 (Publication of Servier)
- 142 Coleridge-Smith PD, Butler CM, Scurr JH. The role of inflammation in venous disease. *Medicographia* 1994; 16: 23-27 (Publication of Servier ISSN 0243-3397)
- 132 Coleridge-Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Venous stasis and vein lumen changes during surgery. *Br J Surg* 1990; 77: 1055-59.
- 179 Coleridge-Smith PD, The microcirculation in venous hypertension. *Cardiovascular Research* 1996; 32: 789-95

- 139 Coleridge-Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *Br Med J* 1988; 296: 1726-27.
- 38 Coles RW. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*; 1974; II: 474-475
- 30 Comerota AJ, Stewart GJ, Alburger PD, et al. Operative venodilation: a previously unsuspected factor in the cause of postoperative deep vein thrombosis. *Surg* 1989; 106: 301-9.
- 102 Criado E, Farber MA, Marston WA, et al. The role of air plethysmography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1998; 27: 660-70.
- 43 De Backer G. Epidemiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 1997 Jul; 48(7): 569-76
- 93 Dindelli M, Parazzini F, Basellini A, et al. Risk factors for varicose disease before and during pregnancy. *Angiology* 1993 May; 361-67.
- 33 Donaldson MC Chronic Venous Disorders. Chapter 39 in *Vascular Medicine. A textbook of Vascular Biology and Diseases*. 1992 First Edition. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ.
- 155 DuBois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: X. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17: 863-71.
- 124 Duddy MJ, McHugo JM. Duplex ultrasound of the common femoral vein in pregnancy and puerperium. *Br J Radiol* 1991; 64: 785-91.
- 35 Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Der Innendurchmesser der V. femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die chronische Veneninsuffizienz. Vortrag am 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Kurzfassung in *Vasomed* 1998; Supplement zu Heft 4/98: 14.
- 36 Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Innendurchmesser der Vena femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die CVI. *Phlebologie* 1999; 28: 126-31.
- 177 Dyszynski T, Marshall M. Bedeutung der Körperlänge und des Übergewichts für die Manifestation der chronischen Veneninsuffizienz bei Frauen. Vortrag am 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Kurzfassung in *Vasomed* 1998; Supplement zu Heft 4/98: 6.
- 172 Ernst E, Saradeth T, Resch KL. Hydrotherapy for varicose veins: a randomized, controlled trial. *Phlebology* 1992; 7: 154-57.
- 91 Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999 Mar; 53(3): 149-53.
- 41 Evans CJ, Fowkes FGR, Hajivassiliou CA, et al. Epidemiology of varicose veins. *Int angiol* 1994; 13: 263-70
- 99 Evans CJ, Fowkes FGR, Leng GC, et al. Role of duplex scanning in epidemiological studies of venous disease. *Journal of epidemiology and community health* 1993; 47: a418
- 133 Fäustle S. Diameternormwerte wichtiger Arterien und Venen zur Bewertung hypoplastischer und dilatierender Gefäßerkrankungen. Inaug.-Dissertation, München 2001.
- 4 Fischer H. Sozioökonomische Bedeutung der Varikose. Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie] 1984; 30:1-8.
- 2 Fowkes FGR, Evans CJ, et al. Prevalence and Risk Factors of Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 2001; 52: S5-S15
- 81 Franks PJ, Wright DDI, Moffatt ChJ, et al. Prevalence of venous disease: community study in West London. *Eur J Surg* 1992; 158: 143-7
- 94 Franks PJ, Wright DI, Fletcher AE, et al. A questionnaire to assess risk factors, quality of life, and use of health resources in patients with venous disease. *Eur. J. Surg.* 1992; 158: 149-55.
- 49 Fukuoka M, Okada M, Sugimoto T. Foot venous pressure measurement for evaluation of lower limb venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1998 Apr; 27(4): 671-6
- 107 Gatini D, Torem S, Pery M, et al. Image-directed Doppler ultrasound in the diagnosis of lower-limb venous insufficiency. *J Clin Ultrasound* 1994; 22 (5): 291-7
- 87 Giannoukas AD, Tsetis D, Ioannou C, Kostas T, et al. Clinical presentation and anatomic distribution of chronic venous insufficiency of the lower limb in a typical Mediterranean population. *Int Angiol* 2002; 21: 187-92.
- 111 Gooley NA, Sumner DS. Relationship of venous reflux to the site of venous valvular incompetence: Implications for venous reconstructive surgery. *J Vasc Surg* 1988; 7: 50-59.
- 148 Götz V, Pohlmann B-K. Bei Venenleiden frühzeitig adäquat intervenieren. *Phlebologie* 1999; 2 (Verlagsbeilage): 2-12.
- 58 Gourgou S, Dedieu F, Sancho-Garnier. Lower limb venous insufficiency and tobacco smoking: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 1007-15.
- 50 Hanrahan LM, Kechejian GJ, Cordts PR, et al. Patterns of venous insufficiency in patients with varicose veins. *Arch Surg* 1991; 126: 687-91.
- 162 Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation: eine leichtverständliche Einführung. 6. Auflage; Harms, Kiel 1992.
- 134 Hasegawa M. Rheological properties and wall structures of large veins. *Biorheology* 1983; 20: 531-45
- 32 Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Int Med* 2000; 160(6): 809-15.
- 184 Iafrazi MD, Welch H, O'Donnell TF, et al. Correlation of venous noninvasive test with the Society for Vascular Surgery / International Society for Cardiovascular Surgery clinical classification of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1001-7

- 138 Ibrahim S, Mac Pherson DR, Goldhaber SZ. Chronic venous insufficiency: Mechanisms and management. *Am Heart J* 1996; 132: 856-60.
- 123 Jäger K, Seifert H, Bollinger A. M-mode echovenography: a new technique for the evaluation of venous wall and valve motion. *Cardiovascular Research* 1989; 23: 25-30.
- 169 Jeanneret C, Labs KH, Aschwanden M, Bollinger A, et al. Physiological reflux and venous diameter change in the proximal lower limb veins during a standardised Valsalva manoeuvre. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17(5): 398-403.
- 76 Kahn SR. The clinical diagnosis of deep venous thrombosis: inetgrating incidence, risk factors, and symptoms and signs. *Arch Int Med* 1998; 158(21): 2315-23.
- 165 Kalodiki E, Nicolaides AN. Out of recent CVI consensus: some features of a basic statement. *Int Angiol* 2002; 21: 2-11.
- 171 Kannel WB. Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research. *Circulation* 1995; 92: 3350-60.
- 64 Kirsch D, Wahl W, Böttger Th, Junginger Th. Primäre varicosis – Veränderungen in der Venenwand und im elastischen Verhalten. *Chirurg* 2000; 71: 300-6
- 192 Kirshner B, Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chron Dis* 1985; 38: 27-36.
- 159 Kleinbaum DG. Logistic regression: a self-learning text. 1994 Springer Verlag New York, Inc.
- 120 Kluess H. Bedeutung der Duplex-Sonographie in der Verlaufsbeobachtung der Leitveneninsuffizienz in Bezug auf operative oder konservative Therapie einer bestehenden Varikosis. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der LMU zu München. 1993.
- 166 Kramer MJ. Clinical Epidemiology and Biostatistics. A Primer for Clinical Investigators and Decision-Makers, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1988
- 161 Kreinbrock L, Schach S. Epidemiologische Methoden. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York 1995 (ISBN 3-437-20511-0).
- 189 Krovetz LJ. The physiologic significance of body surface area. *J Pediatr* 1965; 67 (5): 841-62.
- 115 Labropoulos N, Delis KT, Nicolaides AN. Venous reflux in symptom-free vascular surgeons. *J Vasc Surg*1995; 22: 150-54.
- 47 Labropoulos N, Tassiopoulos AK, Kang SS, Mansour MA, Littooy FN, Baker WH. Prevalence of deep venous reflux in patients with primary superficial vein incompetence. *J Vasc Surg* 2000 Oct; 32(4): 663-8
- 188 Laurikka J, Läärä E, Sisto T, et al. Misclassification in a questionnaire survey of varicose veins. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1175-78
- 7 Laurikka J, Sisto T, Auvinen O, et al. Varicose veins in a Finnish population aged 40-60. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 355-57
- 145 Lave LB. Health and safety risk analyses: Information for better decisions. *Science* 1987;236:291-5.
- 114 Lees TA, Lambert D. Patterns of venous reflux in limbs with skin changes associated with chronic venous insufficiency. *Br J Surg* 1993; 80: 725-28.
- 163 Lemeshow Stanley. Regression Analysis – Erasmus Summer Programme 1995; written materials published by Erasmus University Rotterdam.
- 78 Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 199;353: 479-85.
- 69 Leu AJ. Aktuelles Konzept der Entstehung trophischer Hautläsionen bei der chronisch-venösen Insuffizienz aus morphologischer Sicht. *Wien. Med. Wschr.* 1994;144:199-200.
- 70 Leu AJ. Microvascular changes in chronic venous insufficiency. *Cardiovasc Surg* 1995; 3 (3): 237-45.
- 90 Lionis C, Erevnidou K, Antonakis N, et al. Chronic venous insufficiency a common health problem in general practice in Greece. *Int Angiol* 2002; 21: 86-92.
- 96 Ludbrook J. Obesity and varicose veins. *Surg Gynecol Obstet* 1964; 118: 843-4
- 128 Ludwig M. Bestimmung des Venenquerschnitts mit Hilfe des zweidimensionalen Ultraschalls – eine Möglichkeit zur Prüfung der Wirkung von Venentherapeutika. *Phlebol Proktol.* 1987; 16: 229-30.
- 44 Madar G, Widmer LK. Varicosis und chronisch-venöse Insuffizienz Geringfügige Gesundheitsstörung oder Krankheit. *Phlebol Proctol* 1990 19; 69-79
- 42 Malhotra SL. An epidemiological study of varicose veins in India Railroad workers from the South and North of India, with special reference to the causation and prevention of varicose veins. *Int. J Epid.* 1992; 1: 177-83
- 74 Marshall M, Breu FX. Angiopathie-Risikofaktor Ausdauersport. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–1.1.1; Ergänzungslieferung 7.*
- 121 Marshall M, Breu FX. Diameter-Normwerte wichtiger Venen mit Korrelationen zu anthropometrischen Daten. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–1.1.1; 5. Ergänzungslieferung 11/01.*
- 16 Marshall M, Breu FX. Einteilung der Venenerkrankungen. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–4.1; 1. Ergänzungslieferung 11/99.*
- 191 Marshall M, Fäustle S, Breu FX. Diameterwerte wichtiger Arterien und Venen zur Bewertung hypoplastischer und dilatierender Gefäßerkrankungen. *Perfusion* 1999; 12: 352.

- 168 Marshall M, S. Fäustle, Breu FX. Diameter-Normwerte wichtiger Arterien mit Korrelationen zu anthropometrischen Daten und altersabhängige Normwerte des Intima-Media-Komplexes (echoarme Innenschicht). Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel II–1.1.1; 5. Ergänzungslieferung 11/01.
- 12 Marshall M, Wüstenberg P. Klinik und Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. Braun Fachverlag, Karlsruhe 1994.
- 73 Marshall M. „Sport ist Mord“ – Sport als Angiopathierisikofaktor? *Perfusion* 1996; 9: 363
- 8 Marshall M. Die „Tübinger Studie“. Häufigkeit von Venenerkrankungen in einer deutschen Wohnbevölkerung. *MMW* 1982; 124: 509-10.
- 119 Marshall M. Die Duplex-Sonographie bei phlebologischen Fragestellungen in Praxis und Klinik. Anmerkungen zur Indikationsstellung und Durchführung. *Ultraschall Klin Prax* 1990; 5: 51-56.
- 153 Marshall M. Einführung in die Duplex-Sonographie. G. Braun Fachverlage GmbH & Co KG 1993
- 19 Marshall M. Pathophysiologie des Venensystems. Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–1.1.1; 5. Erg.-Lfg. 11/01.
- 151 Marshall M. Praktische Doppler-Sonographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1984.
- 77 Marshall M. Praktische Phlebologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1987.
- 5 Marshall M. Sozialmedizinische Bedeutung Venenerkrankungen. *Münchener Venenstudien. Münchener Medizinische Wochenschrift* 1984; 126: 655-56.
- 1 Marshall M. Systematik, Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen. *Herz Kreislauf* 1994; 26: 29-35.
- 152 Marshall M. Ultraschall-Doppler-Fibel zum Grund- und Aufbaukurs. SMV – Verlagsgesellschaft mbH Gräfelfing 1987.
- 106 Masuda EM, Kistner RL, Eklof B. Prospective study of duplex scanning for venous reflux: comparison of Valsalva and pneumatic cuff techniques in reverse Trendelenburg and standing positions. *J Vas Surg* 1994; 20: 711-20
- 103 Masuda EM, Kistner RL. Prospective comparison of duplex scanning and descending venography in the assessment of venous insufficiency. *Am J Surg* 1992; 164: 254-59.
- 127 Mayberry JC, Moneta GL, De Frang RD, et al. The influence of elastic compression stockings on deep venous hemodynamics. *J Vasc Surg* 1991; 13: 91-100
- 54 McEnroe CS, O'Donnell FO Jr, Mackey WC. Correlation of clinical findings with venous hemodynamics in 386 patients with chronic venous insufficiency. *Am J Surg* 1988; 156: 148-52.
- 79 Meyer-Michel Samama for the Sirius Study Group; An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 3415-20.
- 136 Michiels C, Bouaziz N, Remacle J. Role of the endothelium and blood stasis in the appearance of varicose veins. *Int Angiol* 2002; 21: 18-25
- 29 Moneta GL, Bedford G, et al. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities, and flow patterns. *J Vasc Surg* 1988; 8: 286-91.
- 164 Moneta GL, Bedford G. et al. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities, and flow patterns. *J Vasc Surg* 1988; 8: 286-91.
- 173 Moyses C, Cederholm-Williams S.A., Michel CC. Hemoconcentration and the accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 5: 311-20.
- 46 Müllner M, Matthews H. Altman DG. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med.* 2002; 136 122-26.
- 126 Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of Deep Venous Thrombosis: A Prospective Evaluation with US. *Radiology* 1990; 177: 543-48.
- 116 Myers KA, Zigenbein RW, Zeng GH, et al. Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: Patterns of venous reflux. *J Vasc Surg* 1995; 21 605-12.
- 122 Navarro TP, Delis KT, Ribeiro AP. Clinical and hemodynamic significance of the greater saphenous vein diameter in chronic venous insufficiency. *Arch Surg* 2002; 137: 1233-37.
- 185 Neglen P, Raju S. A Comparison Between Descending Phlebography And Duplex Doppler investigation in the evaluation of reflux in chronic venous insufficiency: A challenge to phlebography as the „gold standard“. *J Vasc Surg* 1992; 16: 687-93.
- 15 Neglen P, Raju S. A rational approach to detection of significant reflux with duplex Doppler scanning and air plethysmography. *J Vasc Surg.* 1993; 17: 590-95.
- 20 Nicolaidis AN. Chronic venous disease of the lower limb. *Medicographia* 1994; 16: 3-6. (Publication of Servier)
- 23 Nicolaidis N, Ad hoc Committee American Venous Forum. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. A consensus statement. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 437-41.
- 18 Norgren L. Chronic Venous insufficiency – a well-known disorder with many question marks. *Angiology* 1997; 48: 23-6
- 11 Oever Van Den R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 1998; 17: 161-7.
- 26 Padberg F Jr, Carveira JJ, Lal BK, et al. Does severe venous insufficiency have a different etiology in the morbidly obese? Is it venous? *J Vasc Surg* 2003; 37(1): 79-85.

- 135 Partsch H. Bedeutung eines erhöhten peripheren Venendrucks. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz, Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 65-67.
- 51 Payne SPK, London NJM, Jagger, et al. Clinical significance of venous reflux detected by duplex scanning. *Br J Surg* 1994; 81: 39-41.
- 167 Pedersen OM, Aslaksen A, Vik-Mo H. Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease. *J Vasc Surg* 1993; 17: 596-601.
- 13 Pelka RB. Ökonomie und Ethik – Ein Widerspruch bei chronischen Wunden? *Phlebologie* 1998; 27: 147-51.
- 22 Porter JM, Moneta GL, and An International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995 Apr;21(4):635-45.
- 45 Porter JM, Rutheford RB, Clagett GP, et al. Reporting standards in venous disease. *Vasc Surg* 1988; 8: 172-81.
- 9 Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Stang A. Die Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – neue epidemiologische Daten zur CVI. *Phlebologie* 2002;4: A25-6.
- 83 Rabe E., Fratila A. Stranzenbach W, et al. Wertigkeit der farbkodierten Duplex-Sonographie in der Diagnostik der chronischen venösen Insuffizienz. *Phlebologie* 1992; 21: 130-3
- 72 Rabhi Y, Charras-Arthapignet C, Gris JC, Ayoub J, Brun JF, Lopez FM, Janbon C, Mares P, Dauzat M. Lower limb vein enlargement and spontaneous blood flow echogenicity are normal sonographic findings during pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2000; 28(8): 407-13
- 63 Raju S, Fredericks R, Lishman P, Neglen P, Morano J. Observations on the calf venous pump mechanism: Determinants of postexercise pressure. *J Vasc Surg* 1993; 17: 459-69.
- 109 Ramhorst van B, Bemmelen van PS, Hoeneveld H, Eikelboom BC. The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: A follow-up study with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1994; 20: 1059-66.
- 187 Ranke C, Hendrickx P. Roth U, et al. Color and conventional image-directed Doppler ultrasonography: accuracy and sources of error in Quantitative blood flow measurements. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 187-93
- 17 Ricotta JJ, Dalsing MC, Ouriel K, et al. Research and clinical issues in chronic venous disease. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 343-49.
- 55 Rodriguez AA, Whitehead CM, McLaughlin RL, et al. Duplex-derived valve closure times fail to correlate with reflux flow volumes in patients with chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1996; 23: 606-10.
- 10 Ruckley CV, Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997; 48: 67-9
- 186 Sackett David L. Bias in Analytic Research, *J Chron Dis* 1979; 32: 51-63
- 180 Sackett DL. How to read clinical journals: I. Why to read them and how start reading them critically. *CMA Journal* 1981;124: 555-58.
- 104 Sarin S, Shields DA, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Photoplethysmography: A valuable noninvasive tool in the assessment of venous dysfunction? *J Vasc Surg* 1992; 16: 154-62.
- 157 SAS /STAT User's Guide, Version 8.2, Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2002.
- 48 Schina MJr. Neumyer MM, Healy DA, et al. Influence of age on venous physiologic parameters. *J Vasc Surg* 1993; 18: 749-52
- 21 Schmid-Schönbein GW, Takase S, Bergan J. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology* 2001; 52: S27-34.
- 28 Schmid-Schönbein H. Hämodynamik in maximal weitgestellten Venen. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 39-64.
- 82 Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *J Vasc Surg* 1995 Nov; 22(5): 622-8
- 65 Seydewitz V. Staubesand J. Zur Strukturanalyse der sogenannten Venenwandschwäche. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 15-26.
- 112 Shami SK, Sarin S, Cheatle TR, et al. Venous ulcers and the superficial venous system. *J Vasc Surg* 1993; 17: 487-90.
- 97 Sisto T, Reunanen A, Laurikka J, et al. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities: Mini-Finland Health Survey. *Eur J Surg* 1995; 161: 405-14.
- 125 Sohn C, Rudofsky G, Swobodnik W, Karl C. Nicht-invasive Diagnostik am Beinvenensystem in der Schwangerschaft. *Ultraschall in der Medizin* 1987; 8: 263-67.
- 147 Spitzer WO, Mann KV. The public's health is too important to be left to public health workers. A commentary on Guide to Clinical Preventive Services. *Ann Int Med.* 1989; 111: 939-42.
- 160 S-Plus 6.1 for Windows Guide to Statistics, Volume 1, 2, Insightful Corporation, Seattle, WA, 2002.
- 86 Stacey MC, Burnand KG, Pattison M, et al. Changes in the apparently normal limb in unilateral venous ulceration. *Br J Surg* 1987; 74: 936-9
- 150 Stacey MC, Vandongen Y, Trengove N, et al. The effectiveness of compression in healing venous ulcers. *Phlebology* 1995; Suppl 1: 929-31.
- 40 Stanhope JM. Varicose veins in a population of Lowland New Guinea *Int J Epid* 1975; 4: 221-5
- 6 Staszkievicz W. Występowanie przewlekłej niewydolności żylniej u pacjentów zgłaszających się do lekarzy lecznictwa otwartego – wyniki ogólnopolskiej ankiety epidemiologicznej [Prävalenz der Chronischen Veneninsuffizienz im Patientengut ambulanter Gesundheitseinrichtungen – Ergebnisse einer epidemiologischen Erhebung aus Polen]. *Choroby żył a epidemiologia* No 20; Medizinische Publikation der Firma Servier.

- 31 Stewart GJ, Lachman JW., Alburger PD, et al. Intraoperative venous dilation and subsequent development of deep vein thrombosis in patients undergoing total hip or knee replacement. *Ultrasound in Medicine and Biology* 1990; 16: 133-40
- 129 Stranzenbach W, Hach W. Phlebografische Verlaufsbeobachtungen der sekundären Popliteal- und Femoralveneninsuffizienz bei Stammvarikose *Phlebol* 1991; 20: 25-9
- 98 Struckman J. Venous investigations: the current position. *Angiology* 1994; 45: 505-511.
- 25 Struick van Bemmelen SP, Dinkelman RJ, Olthuis GA. Decreased venous outflow without venous obstruction--an analysis of three cases. *Neth J Surg* 1988 Feb;40(1):10-2
- 60 Stücker M, Schöbe MC, Hoffmann K, Schultz-Ehrenburg U. Cutaneous microcirculation in skin lesions associated with Chronic Venous Insufficiency. *Dermatol Surg* 1995; 21: 877-82.
- 144 Swan HJC. The Framingham Offspring Study: a commentary. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1136-40
- 182 Szedro G, Nicolaidis AN, Zukowski AJ, et al. Duplex scanning in the assessment of deep venous incompetence. *J Vasc Surg* 1986; 4: 237-42
- 84 Thiery L. What is the medical, social, and economic impact of chronic venous insufficiency (CVI)? *Medicographia* 1994; 16: 7-10. (Publication of Servier ISSN 0243-3397)
- 174 Thomas PRS, Nash GB, Dormandy JA. White cell accumulation in the dependent legs of patients with venous hypertension: A possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J* 1988; 296: 1693-95.
- 62 Thulesius O. Pathophysiologie der venösen Insuffizienz. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz, Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984; 30: 9-13.
- 68 Thulesius O. The venous wall and valvular function in chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 1996 Jun; 15(2): 114-118.
- 178 Ulm K. A statistical method for assessing a threshold in epidemiological studies. *Statistics in Medicine* 1991;10: 341-49.
- 113 van Rij AM, Solomon C, Christie R. Anatomic and physiologic characteristics of venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994; 20: 759-64.
- 149 Vandongen YK, Rashid P, Stacey MC. The effectiveness of compression stockings in reducing lipodermatosclerosis. *Phlebology* 1995; Suppl 1: 862-64.
- 75 Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous disease: from pathophysiology to quality of life. *Angiology* 1997 Jul; 48(7): 559-67
- 183 Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaidis AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg* 1989; 10: 670-7.
- 101 Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaidis AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg* 1989; 10: 670-77.
- 158 Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analysis. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 319-23.
- 154 Weidorf, Schultz-Ehrenburg. Der Wert der Lichtreflexionsrheographie. *Vasa* 1986;15: 397-406
- 52 Weingarten MS, Branans, CC, Czeredarczuk M, et al. Distribution and quantification of venous reflux in lower extremity chronic venous stasis disease with duplex scanning. *J Vasc Surg* 1993; 18: 753-9.
- 14 Weingarten MS. State-of-the-art treatment of Chronic Venous Disease. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 949-54
- 105 Welch HJ, Faliakou EC, McLaughlin RL, et al. Comparison of descending phlebography with quantitative photoplethysmography, air plethysmography, and duplex quantitative valve closure time in assessing deep venous reflux. *J Vasc Surg* 1992; 16: 913-20.
- 108 Welch HJ, Young CM, Semegran AB, et al. Duplex assessment of venous reflux and chronic venous insufficiency: The significance of deep venous reflux. *J Vasc Surg* 1996; 24: 755-62.
- 59 Welkie JF, Comerota AJ, Katz ML, et al. Hemodynamic deterioration in chronic venous disease. *J Vasc Surg* 1992; 16: 733-40.
- 3 Widmer LK, Madar G, Leu HJ, et al. Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen: prospektiv-epidemiologische Untersuchung. *Basler Studie I-III 1959-78*. Bern: Hans Huber 1981: 57-118.
- 37 Williams EH. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*; 1974; I: 1291
- 131 Winters I, Marshall M. Risikofaktor Alter für die Leitvenen bei Venengesunden und bei Patienten mit Besenreiservaricosis. *Phlebologie* 1993; 22: 228-9.
- 39 Worsfold JT. Varicose veins in tropical Africa. *Lancet*; 1974; II: 1322-23
- 117 Yamaki T, Nozaki M, Fujiwara O, Yoshida E. Comparative evaluation of duplex-derived parameters in patients with chronic venous insufficiency: correlation with clinical manifestations. *J Am Coll Surg* 2002; 195(6): 822-30.
- 53 Zukowski AJ, Nicolaidis AN, Szedro G, et al. Haemodynamic significance of incompetent calf perforating veins. *Br J Surg* 1991; 78: 625-29.