

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

**Stellenwert des Diameters der Vena femoralis communis
für die Ödemneigung bei chronischer Veneninsuffizienz
im Rahmen dilatativ-degenerativer Venenerkrankungen**

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

vorgelegt von
Anna Barbara Dyszynska
aus
Przemyśl
2008

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

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

Mitberichterstatter: Professor Dr. B. Steckmeier

Dekan: Professor Dr. med. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Januar 2008

INHALTSVERZEICHNIS:

1	EINLEITUNG	5
2	LITERATURÜBERSICHT	6
2.1	<i>Phlebödem – Definition und klinisches Krankheitsbild</i>	6
2.2	<i>Sozioökonomische Bedeutung des Phlebödems</i>	7
2.2.1	Prävalenz des Phlebödems	7
2.2.2	Behandlungskosten	9
2.2.3	Einwirkung des Phlebödems auf die Lebensqualität	9
2.3	<i>Risikofaktoren des Phlebödems</i>	10
2.3.1	Phlebopathie bezogene prädisponierende Risikofaktoren	10
2.3.2	Ödembildung auslösende Risikofaktoren	12
2.4	<i>Pathogenese des Phlebödems</i>	14
2.4.1	Disposition und hydrostatische Belastung	14
2.4.2	Venendilatation und derer Konsequenzen	15
2.4.3	Ödembildung als Folge gestörter Mikrozirkulation	16
2.5	<i>Diagnostik eines Patienten mit Verdacht auf Phlebödem</i>	17
2.5.1	Anamnese	17
2.5.2	Körperliche Untersuchung	18
2.5.3	Apparative Diagnostik	19
2.5.3.1	Diagnostik des Beinödems	19
2.5.3.2	Weiterführende phlebologische Diagnostik	20
2.5.4	Laboruntersuchungen	22
2.5.5	Differentialdiagnostisch relevante Untersuchungen	22
2.6	<i>Therapie des Phlebödems als Symptom der CVI</i>	24
2.6.1	Physikalische Therapie	25
2.6.2	Operative und Verödungstherapie	26
2.6.3	Medikamentöse Therapie	27
2.6.3.1	Ödemprotektiva	28
2.6.3.2	Diuretika in der Behandlung des Phlebödems	28
2.6.3.3	Mögliche Probleme bei der Diuretikabehandlung	29
2.6.3.4	Eigenschaften des Prüfpräparates	31
2.6.3.5	Effektivität der Phlebödembehandlung mit dem Prüfpräparat	33
2.6.4	Prophylaxe und Nachsorge des Phlebödems	33
3	Fragestellungen	34
4	Studienaufbau, Patientengut, Methodik	35
4.1	<i>Studienaufbau</i>	35
4.2	<i>Studienkollektiv</i>	35
4.2.1	Einschlusskriterien	35
4.2.2	Ausschlusskriterien	35
4.2.3	Untersuchte Personen	36
4.2.4	Untersuchte Extremitäten	37
4.3	<i>Untersuchungsmethodik</i>	38
4.3.1	Studienprozeduren	38
4.3.2	Ethischer Aspekt der Studie	39
4.3.3	Randomisierung und Anwendung der Studienmedikation	39
4.3.4	Begleittherapie	40
4.3.5	Anamnese	40
4.3.6	Körperliche Untersuchung	40
4.3.7	Laboruntersuchungen	40
4.3.8	Apparative Diagnostik	41
4.3.8.1	Optoelektronische Messung der Extremitätenumfänge und -volumina	41
4.3.8.2	Duplexsonographie	41

4.3.8.3	Andere apparative Untersuchungen.....	42
4.4	Statistische Datenauswertung.....	42
5	Ergebnisse.....	44
5.1	Charakteristik des Untersuchungspersonen.....	44
5.2	Veränderungen des Unterschenkelvolumens nach 7 Tagen Behandlung.....	44
5.3	Veränderungen des Unterschenkelvolumens nach 7 und 14 Tagen Behandlung.....	47
5.4	Veränderungen des Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit von dem Diameter der V. femoralis communis.....	49
5.5	Veränderungen des Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit von dem Diameter der V. femoralis communis – Multifaktorielle Analyse.....	53
5.6	Sicherheit der Studienbehandlung.....	56
6	Diskussion.....	57
6.1	Wahl des Unterschenkel-Abschnitts für die Volumenmessungen.....	57
6.2	Beziehung des Diameters der V. femoralis communis zum Phlebödem.....	59
6.3	Rolle der Dilatation der VFC in der Pathogenese des Phlebödems.....	61
6.4	Veränderungen der Effektivität des Prüfpräparates während der Therapie.....	63
6.5	Diskussion der Methodik.....	64
7	Zusammenfassung.....	66
7.1	Hintergrund.....	66
7.2	Zielsetzung.....	66
7.3	Methodik.....	66
7.4	Ergebnisse.....	66
7.5	Schlussfolgerungen.....	67
8	Literaturverzeichnis.....	68
Anhang.....		80
Anhang 1:	Abkürzungen.....	80
Anhang 2:	Klassifikation der Venenkrankheiten: CVI und CAEP.....	81
Anhang 3:	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Dehydro Sanol Tri [®] Mite.....	83
Anhang 4:	Normwerte für die nach dem Prüfplan bestimmten Laborparameter.....	87
Anhang 5:	Literaturverzeichnis alphabetisch geordnet.....	88
Danksagung.....		98
Lebenslauf.....		99

1 EINLEITUNG

Chronische Venenleiden gehören zu den häufigsten gesundheitlichen Problemen in den Industrieländern [1,2,3,4]. In Deutschland kann die chronische Veneninsuffizienz (CVI) als eine „Volkskrankheit“ angesehen werden [2,5,6,7,8]. Die CVI ist zwar keine lebensbedrohliche, aber eine unbedingt behandlungsbedürftige Erkrankung, da aus der Chronifizierung und den Komplikationen irreversible Folgezustände resultieren mit einer psychischen Belastung für den Patienten und einer sozioökonomischen Bedeutung für die Versicherungsgemeinschaft [9].

Zu Beginn hat das Venenleiden meistens eine degenerative Grundlage wie dies bei einer primären Varikose oder einer tiefen dilatativen Phlebopathie der Fall ist [10,11,12,13,14,15]. Eine von den häufigsten Frühmanifestationen der CVI ist das Phlebödem [2,3,4], ein oft unterschätztes Zeichen, das bereits die Lebensqualität negativ beeinflussen kann [5,16]. Da die Erkrankung einen chronisch-progressiven Charakter hat, nehmen mit der Zeit die klinischen Symptome der CVI parallel zu den fortschreitenden Veränderungen in dem Venensystem zu [10,17]. Mitunter pflöpft sich auf die primäre degenerative Ätiologie eine thrombotische Pathologie auf, was oft zu einer weiteren Verschlechterung des klinischen Status führt.

Möglichkeiten einer gezielten Prophylaxe, die ja das Auftreten fortgeschrittener Stadien verhüten können mag [18], sind durch unser fragmentarisches Wissen über die Pathogenese der chronischen Venenerkrankungen beschränkt [19]. Vor allem wird die Lücke zwischen dem klinischen Krankheitsbild und den objektiv nachweisbaren Venenstatus nur langsam geschlossen. Es gibt kaum aussagekräftige Studien zum diagnostischen Stellenwert einzelner Parameter des Venenstatus für die Manifestationsformen der CVI (Hautschäden, Ulcus cruris venosum) [20,21,22,23,24,25] und gar keine über mögliche Determinanten des Phlebödems.

Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Professor Marshall [26,27,28] und anderer Wissenschaftler [29,30,31,32,33] deuten auf Venendurchmesser als wichtige Parameter des Venenstatus, die auch für eine Ödembildung verantwortlich sein könnten. Daher wurde die Hypothese aufgestellt, dass der (duplex-)sonographisch bestimmte Innendiameter der V. femoralis communis (VFC) mit dem venösbedingten Unterschenkelödem zusammenhängt. Die vorliegende Datenerhebung stammt aus einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie zur Diuretika-Therapie von Patienten mit einer chronischen Veneninsuffizienz und venös bedingten Stauungsödemen.

2 LITERATURÜBERSICHT

Die nachfolgende Literaturübersicht bezieht sich auf das Phlebödem vor dem Hintergrund einer chronischen Veneninsuffizienz (CVI). Es werden die Risikofaktoren, Pathogenese, und die Diagnostik besprochen sowie ausgewählte Therapiemodalitäten des peripheren Ödems einschließlich der Bewertung ihrer Effektivität.

Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der elektronischen Datenbank MEDLINE (PubMed) und Internet-Suchmaschinen wie Google durchgeführt. Zusätzlich wurden die Internetseiten von Fachverlagen und medizinischen Fachorganisationen besucht und die Kongress-Veröffentlichungen der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, sowie Dissertationen aus dem deutschsprachigen Raum in Betracht gezogen. In der PubMed Datenbank wurde auch nach themenbezogenen Artikeln („related articles“) gesucht.

Bei der Literaturrecherche wurden primär folgende Schlüsselwörter verwendet: *leg volume, edema measurement, volumetry, chronic venous insufficiency, CVI, hemodynamics, leg edema, venous dilation* und *diuretic therapy*. Die Literatursuche wurde bis einschließlich Dezember 2005 fortgesetzt.

2.1 PHLEBÖDEM – DEFINITION UND KLINISCHES KRANKHEITSBILD

Laut dem klinischen Wörterbuch (Psyhyrembel) [34] bezeichnet man als „Ödem“ (Synonyme: Ödema, Hydrops, Wassersucht) schmerzlose, nicht gerötete Schwellungen infolge Annsammlung wässriger (seröser) Flüssigkeit in den Gewebsspalten.

Das Phlebödem stellt eine besondere Form des Beinödems dar, dessen primäre Ursache eine chronische Veneninsuffizienz ist. Das Phlebödem ist eine Frühmanifestation der CVI bedingt durch die Folgen einer venösen Rückstauung [17,35] und bietet eine regionale, sich an dem Unterschenkel manifestierende Form eines proteinarmen Ödems (Transsudat) [36,37].

Ein Transsudatödem entsteht in Folge einer fehlenden Wiederaufnahme von Gewebsflüssigkeit im venösen Schenkel des Gefäßsystems. In allgemeinem kann dies durch eine verstärkte Filtration von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem ins umgebende Gewebe verursacht werden, entweder durch eine Erhöhung des hydrostatischen Gefäßdrucks oder Zunahme des Blutvolumens (hydrostatisches Ödem). Ein Transsudat kann aber auch aus einer Abflussbehinderung der filtrierte Gewebsflüssigkeit durch das Lymphsystem resultieren (mechanisches Ödem) oder aus einer Absenkung des onkotischen Gefäßdrucks (sog. kolloidosmotisches Ödem). In Folge einer Zunahme der Gefäßpermeabilität bedingt durch Mediatoren einer Entzündungsreaktion kann sich die zweite Ödemgrundform entwickeln, das Exsudat also ein entzündliches Ödem [36].

Das Phlebödem kann in allen Stadien der CVI beobachtet werden und ist als Leitsymptom der CVI I. Grades anzusehen (Klassifikation nach Widmer/Marshall [35]). In der CEAP Klassifizierung gehört das Ödem zum Stadium C3 auf der „C“-Skala, die den klinischen Zustand abbildet [38] (für die Klassifikationen siehe **Anhang 2**).

Es gibt unterschiedliche Meinungen darüber, welche Ödemausprägung als klinisch relevant betrachtet werden sollte [17,39]. Nach Porter [40] besteht eine milde Anschwellung, wenn der Knöchelumfang um weniger als 1cm vergrößert ist; als mittelgradige wird eine Schwellung betrachtet, bei der der Knöchelumfang um mehr als 1 cm aber weniger als 2 cm zunimmt, und bei einem schweren Ödem überschreitet der Knöchelumfang 2 cm. Beinschwellungen sind am Knöchel oder Schienbein gut nachweisbar, da hier nur eine schmale Bindegewebsschicht zwischen Periost und Cutis besteht [41]. Deshalb sind auch geringe Ödeme für die betroffenen Patienten erkennbar und oft störend. Ein Beinödem wird trotzdem von manchen Autoren erst dann als klinisch manifest bezeichnet, wenn in das Bein mehr als ein Liter an zusätzlicher Flüssigkeit eingelagert ist [17].

In einem Anfangstadium der CVI I. Grades beschränkt sich das Phlebödem auf die Knöchelumgebung und breitet sich mit fortschreitender Pathologie allmählich nach proximal aus [17,42]. In den Frühstadien manifestieren sich Schwellungen oft nur bei Zusammenwirkung begünstigender Faktoren wie orthostatische Belastung, hohe Umgebungstemperatur und/oder prämenstruelle Hormonlage [1,10,43,44]. Zu einer anhaltenden Ödematisierung kommt erst dann, wenn die interstitielle Flüssigkeitsproduktion das Lymphsystem funktionell überfordert. In dieser Phase ist das Ödem eiweißarm und somit in der Regel tief dellbar [45].

In einer CVI II. Grades imponiert das Phlebödem als ein konstantes, mäßig bis deutlich ausgeprägtes Unterschenkelödem [42]. In fortgeschrittenen CVI Stadien entwickelt sich ein phlebolympathisches Syndrom; es entsteht ein induriertes Ödem, das von einer hohen Eiweißkonzentration gekennzeichnet ist und infolge chronischer Entzündung und Fibrosierung nicht mehr reversibel ist [42, 45]. In der letzten Phase entwickelt sich eine Lipodermatosklerose und ein Ulcus cruris venosum [45].

2.2 SOZIOÖKONOMISCHE BEDEUTUNG DES PHLEBÖDEMS

Wegen der großen Verbreitung der degenerativen Venenerkrankungen und ihrer subjektiven Belastung, die z.T. auf das Phlebödem zurückzuführen ist, scheinen die sozioökonomischen Gesichtspunkte zum Phlebödem eine erwähnenswerte praktische Bedeutung zu haben.

2.2.1 Prävalenz des Phlebödems

Da das Phlebödem ein Symptom chronischer Venenerkrankungen jeglicher Ätiologie ist, wurden auch die Angaben zur Prävalenz des venös bedingten Ödems den epidemiologischen Erhebungen zu Venenkrankheiten entnommen. Im Allgemeinen weisen diese auf eine große Verbreitung des Phlebödems in den Bevölkerungen der Industrieländer [2,3,4,46].

Nach Ergebnissen der Bonner Venenstudie, einer neulich erschienenen Populationserhebung, tritt eine Beinschwellung in der Anamnese von jedem 6. Mann auf (16,2%), und bei nahezu jeder 2. Frau (42,1%) (insgesamt 30,7%). Eine ein- oder

beidseitige Beinschwellung in den letzten vier Wochen gab jeder 6. Teilnehmer an. Zur Zeit einer phlebologischen Untersuchung lag ein prätibiales Ödem bei 11,6% der Männer und 14,9% der Frauen vor (insgesamt 13,4%). Die Häufigkeiten einer anamnestisch sowie einer objektiv nachweisbaren Beinschwellung (C₃ nach CEAP Klassifikation) nehmen mit dem fortschreitenden Alter zu [2].

Nach der Querschnitt-Populationsstudie aus Edinburgh war die altersadjustierte Prävalenz vom *Schwellungsgefühl* über 2,5fach höher bei Frauen (23,0%) als bei Männern (9,2%) ($p < 0.01$). Sowohl bei Frauen als auch bei Männern stieg die Häufigkeit dieses Symptoms mit fortschreitendem Alter an. Dabei schien die ansteigende Tendenz bei Männern ausgeprägter als bei Frauen [3]. Eine ähnliche Prävalenz wurde in einem multiethnischen Studienkollektiv beobachtet, in welchem die Häufigkeit einer objektiven Erfassung einer Beinschwellung durch den Arzt bei 12% lag (beide Geschlechter zusammengefasst) [4].

Es gibt nur einige wenige Angaben zur Prävalenz und Ausprägung des Phlebödems in einzelnen Schweregraden der CVI. In einer deutschen Studie zur Lebensqualität aus dem Jahre 1998 gaben 83% der Patienten mit einer CVI im Stadium III und 72% im Stadium I/II „müde Beine“ an. Dabei klagten 76% Patienten mit einer CVI III. Grades und 73% mit CVI I./II. Grades über ein „Schweregefühl in den Beinen“. Die Schwellungen waren subjektiv schwerwiegender bei Patienten im CVI-Stadium III als im Stadien I und II [16].

Wegen der fehlenden Angaben zur Häufigkeit des Phlebödems aus früheren Untersuchungen, ist es nicht direkt möglich über die Entwicklung der Ödemprävalenz in den letzten Jahrzehnten auszusagen. Laut Bonner Studie seien die schweren Erscheinungsformen der CVI in den vergangenen 20 Jahren zurückgegangen (verglichen z.B. mit der Tübinger Studie 1981 oder Münchener Studie 1982) bei einem tendenziell umgekehrten Trend für die früheren Stadien. Insgesamt scheint aber die Prävalenz der CVI in der deutschen Bevölkerung vergleichbar hoch zu sein. [2].

Laut Autoren erklären sich die Unterschiede der Häufigkeit unterschiedlicher Krankheitsformen z.T. durch eine größere Aufmerksamkeit, die den Venenkrankheiten geschenkt wird (Venenoperationen, Kompression, medikamentöse Therapie). Zum anderen können sie aber auch aus der unterschiedlichen Methodik resultieren. In Tübinger Studie erfolgte die Klassifikation nach Widmer. Das Ödem war nur ein Nebenkriterium und wurde nicht klinisch erfasst. In Bonner Venenstudie, in der die CEAP-Klassifikation verwendet wurde, fanden sich immerhin 13,4% der Probanden mit einem Ödem zur Untersuchungszeit. Die Altersgrenze in der Bonner Venenstudie lag bei 79 Jahren, dies erklärt die Zunahme der Prävalenz mit dem zunehmenden Alter. Unterschiede können auch durch die unterschiedliche Repräsentativität der Studien zustande kommen. Während der Bonner Venenstudie eine Zufallsstichprobe aus dem Einwohnermelderegister zugrunde liegt, beruht die Tübinger Studie auf dem Kollektiv der Röntgenreihenuntersuchungen, die damals noch durchgeführt wurden [2].

2.2.2 Behandlungskosten

Die sozialen Kosten des Phlebödems – eines Symptoms der chronischen Veneninsuffizienz – sollten im Zusammenhang mit der Grunderkrankung (der CVI) betrachtet werden, zumal die Therapieansätze bei Phlebödem auf die primäre Ursache, die venöse Funktionsstörung zurückgreifen sollten. Andererseits gibt es keine zuverlässigen Daten zur Therapie- oder Behandlungskosten eines Phlebödems.

Die sozioökonomische Bedeutung der chronischen Venenkrankheiten wird von den meisten Autoren als beträchtlich eingeschätzt [10,47,48,49,50]. Zurzeit müssen jährlich 9 bis 13 Millionen Menschen in Deutschland wegen Venenleiden behandelt werden. Die Krankenkassen geben pro Jahr 3,5 Milliarden Euro für die Behandlung von Venenerkrankungen aus. Rund 67% der venenkranken Patienten, können ihren Beruf nur noch eingeschränkt ausüben. Aufgrund der Spätfolgen eines Venenleidens werden in Deutschland jährlich rund 2500 Menschen zu Frührentnern. Pro Jahr gehen der Volkswirtschaft 2.800.000 Arbeitstage durch die Folgen von Venenleiden verloren [51].

Die täglichen Behandlungskosten mit der Diuretikakombination DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE (Kombination aus 5 mg Bemetizid und 10 mg Triamteren) belaufen sich auf etwa 1,0 – 1,2 Euro (für die Berechnung der Kosten wurde eine Tagesdosis von 2 Dragees angenommen) [52,53]. Das Präparat ist verschreibungspflichtig. Die gesamten Therapiekosten, zu denen auch Arztbesuchskosten dazu gerechnet werden sollten, werden von den Patienten getragen.

2.2.3 Einwirkung des Phlebödems auf die Lebensqualität

Nach einer WHO-Definition umfasst der Begriff der Lebensqualität in Anlehnung an „Gesundheit“, das körperliche, psychische und soziale Wohlbefinden eines Individuums. Mehrere Autoren betonen, dass Lebensqualität weniger die objektive Verfügbarkeit von materiellen und immateriellen Dingen umfasst, sondern den Grad, mit dem ein vom Einzelnen erwünschter Zustand an körperlichem, psychischem und sozialem Befinden auch tatsächlich erreicht wird. Nach Bullinger und Schipper wiedergibt die Lebensqualität im Allgemeinen die Lebensqualität der körperlichen, psychischen, sozialen und rollen- bzw. funktionsassoziierten Lebenssituation eines Individuums. Zur Lebensqualität zählt auch der Grad der Übereinstimmung zwischen erwünschter und tatsächlicher Lebenssituation [54,55].

Es gibt verhältnismäßig wenige Studien zur Beeinflussung der Lebensqualität durch Venenleiden [55]; diese behandeln auch schwerpunktmäßig das Unterschenkelgeschwür und die Varikose. Daher kann der durch Unterschenkelschwellungen erzeugte Leidensdruck nicht direkt beurteilt werden.

Zu Beginn der Venenerkrankung werden von den Patienten subjektive Beeinträchtigungen durch die Erkrankung berichtet, meistens solche, die in Zusammenhang mit Phlebödem stehen wie Spannungs- und Schweregefühl in den Beinen. Die gemeldeten

Einschränkungen der Lebensqualität verstärken sich mit fortschreitenden CVI-Stadien [5,16]. Laut Klyscz et al [16], gaben Patienten mit einer CVI I/II. Grades zwar häufiger Schwellungen an den Beinen an, schätzen aber gleichzeitig die Intensität der Schwellungen geringer ein als Patienten mit einer CVI im Stadium III. „Müde Beine“ und „Schweregefühl in den Beinen“ waren die meistgenannten Beschwerden in dieser Studie und wurden in allen CVI-Stadien in ungefähr gleichem Umfang als belastend empfunden.

Die Lebensqualität wird zum Teil auch von der Beschwerlichkeit einer konsequenten Kompressionsbehandlung und ggf. anderer Therapiemaßnahmen beeinträchtigt [16]. Die Kompressionstherapie wird nur von 47% der Patienten mit CVI eingehalten; 53% brechen die Maßnahme, die anerkanntermaßen die Basis jeder Therapie bilden sollte, vorzeitig ab. Dagegen werden einzunehmende Medikamente von 67% und topisch anzuwendende gar von 77% der Patienten auf Dauer akzeptiert [56].

Eine phlebologisch bedingte Beeinträchtigung der Lebensweise meldeten in der Bonner Venenstudie 6,2% aller Probanden (3,3% der Männer, 8,4% der Frauen). Bei der Auswertung des Standardformulars zur Lebensqualität SF-36 zeigte sich eine deutliche Abnahme des Durchschnittsscores der standardisierten körperlichen Summenskala von 54,2 in der CEAP-Klasse C0 bis auf 40,7 in der CEAP-Klasse C5. Dies entspreche einer in dieser Domäne kontinuierlich abnehmenden Lebensqualität mit zunehmender Schwere der Venenerkrankung und weist hin auf eine große Bedeutung der venösen Beschwerden für das empfundene Wohlbefinden der Patienten. Auch ältere Arbeiten belegen, dass die Lebensqualität einer venenkranken Person, bereits bevor ein Ulcus cruris entsteht, eingeschränkt ist. Rund 5% der Befragten mit Venenleiden fühlen sich durch die Erkrankung stark im Beruf beeinträchtigt und noch mehr in ihrer Freizeitgestaltung [57].

2.3 RISIKOFAKTOREN DES PHLEBÖDEMS

Das Phlebödem erscheint als eine multifaktorielle Krankheitserscheinung, deren Risikofaktoren in zwei Gruppen unterteilt werden könnten. Die erste bilden prädisponierende Faktoren (*predisposing risk factors*), die direkt mit dem Vorhandensein und der Ausprägung einer venösen Dysfunktion zusammenhängen. Eine zweite Gruppe beinhaltet zusätzliche, variable Faktoren, die eine Ödemmanifestation direkt auslösen (*precipitating risk factors*).

2.3.1 Phlebopathie bezogene prädisponierende Risikofaktoren

Das Alter ist ein Risikofaktor der CVI [8,10,46,58,59] und laut neueren Erhebungen auch des Phlebödems [2,3]. Die Auswirkung des Alters auf die CVI und somit auf das Phlebödem erfolgt durch die degenerativen Veränderungen in der Venenwand. Vor allem in den großen Widerstandsgefäßen kommt es im Laufe des Alterns morphologisch zu einer Intima- und Mediaverdickung, verknüpft mit einer vermehrten Einlagerung von Matrixsubstanzen, und letztlich resultierend in verminderter Compliance der Gefäße. Weniger elastische Venen erweitern sich und verlieren an ihrer Anpassungsfähigkeit zu den wechselnden hämodynamischen Gegebenheiten. Dies wiederum führt zur

Blutströmungsverlangsamung und Stasis [60]. Darüber hinaus kann sich das Risikofaktor Alter auch indirekt auf die Venenfunktion auswirken, etwa durch Mobilität einschränkende Erkrankungen des Bewegungsapparates und/oder Übergewicht, deren Prävalenz mit dem Alter zunimmt.

Ein anderer Risikofaktor des Phlebödems [2,3] und zugleich der CVI [8,10,46,58,59] ist das weibliche Geschlecht. Ergebnisse neulich veröffentlichten Populationsstudien stimmen in der Aussage überein, dass das Schwellungsgefühl 2,5fach öfter von Frauen gemeldet wird als von Männern. Gleichzeitig wird eine CVI im Stadium C3 (nach CAEP) öfter bei Frauen beobachtet als bei Männern [2,3].

Abgesehen von den zwei oben genannten Faktoren hat man bislang keine direkten Daten erhoben zur Bedeutung der phlebologischen Risikofaktoren für das Phlebödem. Laut Raabe et al. gibt es auch zum Phlebödem keine Vergleichszahlen aus anderen epidemiologischen Venenstudien [2], was die Einschätzung der Entwicklung der letzten Jahrzehnte unmöglich macht.

Positive Familienanamnese und die Untersuchungen eineiiger Zwillinge belegen eine wichtige Rolle der genetischen Veranlagung in der Entwicklung der CVI [8,10,46,58,59]. „With the predominant impact of the hereditary factor, and despite the role played by environmental factors, it can be supposed that a single genetic anomaly may be the determining factor of the disease in the given family“[61]. Der Stellenwert dieses Faktors für das Phlebödem wurde bisher nicht untersucht.

Obwohl das Substrat des Phlebödems eine venöse Pathologie ist, wurde das Ausmaß der Dysfunktion, die mit einer Unterschenkelschwellung vereinbar ist (CAEP Stadium C3), bisher noch nicht klar definiert. Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Patienten mit einer Varikose (59% Männer und 57% Frauen) keine Ödeme hatte (Stadium C2). Rund 25% der Männer und 30% der Frauen mit einer Varikose wurden dem Stadium C3 zugeteilt [2]. Für die Besenreiservarikose lässt sich keine direkte Korrelation zur Ödemprävalenz ableiten. In einer weiteren Populationsstudie wurde eine Korrelation sowohl zu den Telangiektasien als auch zu den (großkalibrigen) Krampfadern gefunden [4].

Die Beziehung zwischen den CVI-Symptomen und der anatomischen Reflux-Lokalisation bzw. -Ausprägung wird nicht immer gleich bewertet. In den fortgeschrittenen Stadien der CVI finden sich gehäuft Refluxes in den tiefen Venen [21,22,62,63,64] und in distalen Venensegmenten [62,64,65,66]. Bei den schwersten Formen der CVI zeigt allerdings die Insuffizienz oberflächlicher Venen eine größere Prävalenz als die Insuffizienz der tiefen Venen: etwa 50 % der Patienten mit einem Ulcus cruris hatten eine isolierte Klappeninsuffizienz im oberflächlichen Venensystem [4,23]. Daher wird den oberflächlichen Venen oft eine größere Bedeutung beigemessen [23,24,25,67,68,69].

Obwohl der Stellenwert der Venenklappeninsuffizienz und venöser Obstruktion recht gut etabliert ist, korrelieren diese apparativen Befunde mit den klinischen Anzeichen der Venenleiden nicht beständig und viele der CVI-Patienten weisen keine Klappeninsuffizienz oder Obstruktion auf [70,71,72]. Bei 25 % (55 von 230) der Patienten mit trophischen

Hautveränderungen ergab eine Duplex-Untersuchung in einer Venenstudie [4] „Normalbefunde“ (kein Reflux und keine Obstruktion im oberflächlichen oder tiefen Venensystem; Venendiameter wurden nicht bestimmt). Ein Schwellungsgefühl hatten 41 % der CVI-Patienten ohne nachweisbaren Reflux verglichen mit 63 % der Patienten mit Reflux [73].

Auf die Dilatation der VFC als unabhängigen Risikofaktor bzw. Marker früher Stadien degenerativer Venenerkrankungen weisen Ergebnisse der Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Professor Marshall hin [74,75,76]. Es wurde aber bisher nicht untersucht, ob Venendilatation an sich mit dem Vorhandensein oder Schweregrad eines Phlebödems zusammenhängt. Auf eine solche Möglichkeit deutet eine frühe Manifestation der Dilatation und der Ödeme im Verlauf der CVI-Entwicklung hin. Die vorliegende Arbeit versucht diese Lücke zu schließen.

Laboruntersuchungen bei Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz zeigen bemerkenswerte Abnormalitäten wie z.B. Erhöhung des Plasmafibrinogens, das als Ursache rheologischer Blutveränderungen, einschließlich der Viskosität und Erythrozytenaggregation, angesehen wird [77,78,79,80]. Derartige Erythrozytenaggregaten können die Mikrozirkulation beeinträchtigen durch eine Erhöhung der Scheerkraft an der Endotheloberfläche (shear stress at the endothelial surface due to blood flow stealing at branches) und erscheinen somit als zusätzlicher Faktor in der Pathogenese der CVI [81].

Es gibt zusätzlich einer Reihe von phlebologischen Risikofaktoren, wie Übergewicht [8,10,58,82] bzw. großes Körpergewicht [59,73], große Körperlänge [73,83,84], mehrfache Schwangerschaften oder Entbindungen [8,10,58,59], Senk-Spreizfuß [10] oder Hernienneigung [8,10] die zur Entwicklung einer CVI beitragen. Manche von diesen Faktoren (z.B. Schwangerschaft) könnten bevorzugt für die Ödembildung von Bedeutung sein.

2.3.2 Ödembildung auslösende Risikofaktoren

Obwohl die eigentliche Ursache des Phlebödems venöser Natur ist, tritt eine Schwellung gerade in den CVI-Frühestadien meistens erst dann ein, wenn sich auf die bestehende Phlebopathie auch noch zusätzliche „präzipitierende“ Faktoren (*precipitating risk factors*) aufpfropfen. Diese Risikofaktoren beeinflussen akut die Ödembildung und können über ihre Ausprägung entscheiden, können aber durch dauerhafte Einwirkung vermutlich auch das Fortschreiten der Phlebopathie bewirken.

Zu diesen Risikofaktoren zählt in erster Linie die orthostatische Belastung (insbesondere wenn berufsbedingt), aber auch die Art der körperlichen Aktivitäten oder Hitzeexposition [10,85]. Ein Phlebödem manifestiert sich zunächst als eine abendliche Beinschwellung, was die Bedeutung der aufrechten Körperhaltung unterstreicht. Erst mit dem Fortschreiten der CVI lässt sich ein Ödem, je nach Art der Tagesaktivitäten, bereits früher im Laufe des Tages bemerken. Auch bei gesunden Menschen kann man deutliche Zunahme der Beinvolumina während der Tagesaktivitäten nachweisen [10,86,87,88]. Ganz typisch entstehen Ödeme

während lang andauernden Reisen [89], wobei ein reines orthostatisches Immobilisations-ödem auch venengesunde Menschen betreffen kann.

Die Art der ausgeübten Aktivitäten ist daher für die Ödembildung entscheidend. Es ist z.B. bekannt, dass Näherinnen die einst die Nähmaschinen mit den Füßen angetrieben hatten viel seltener über Venenprobleme klagten als heute, wenn die Kraft der Muskeln durch Elektromotoren ersetzt worden ist. Eine berufliche Tätigkeit, die mit Sitzen, Stehen oder statischer Belastung über mehrere Stunden einhergeht, führt gesetzmäßig zur Ödembildung [8,51]. Das orthostatische Beinödem ist ein typisches Ödem der Verkäuferinnen, Friseurinnen, Zahnarzhelferinnen, des Küchen- und Gaststättengewerbepersonals [10]. Angehörige dieser Berufsgruppen klagen oft über abendliche, symmetrische Schwellungen, die vom Spannungsgefühl im Unterschenkel- und Fußbereich begleitet werden.

Neben der Auswirkung der orthostatischen Belastung auf die Ödemmanifestation, ist diese auch ein Risikofaktor der chronischen Venenleiden [83,91]. In der Framingham Studie war die biennale altersadjustierte Inzidenz der primären Varikose von der Dauer der sitzenden Tätigkeiten am Tag abhängig. Bei einer 8stündigen oder längeren Belastung betrug diese Inzidenz 47 % bei Männern und 74 % bei Frauen, während sie bei einer vierstündigen Belastung entsprechend 44 % und 57 % betrug [82]. „Peoples' everyday life has imposed a sedentary lifestyle and this leads to a decrease in articular and muscular functioning, easing the venous stasis and consequently generating an increase in the volume of lower limbs during daily activities. This increase may be resultant from interstitial edema or internal dilation of vessels“ [92].

Das Sporttreiben kann sowohl einem Ödem vorbeugen oder aber durch eine Begünstigung der Phlebopathie verschlechtern [93,94,95]. Bei vorbestehender Veneninsuffizienz ist eine sportliche Betätigung (ohne Kompression) von mehr als 3 Stunden in der Woche möglicherweise eher schädlich und zu einer Verschlechterung führen [96,97]. Nicht selten leiden deshalb Spitzensportler auch unter den Symptomen einer chronischen Veneninsuffizienz. Typische Beispiele hierfür sind Spitzensportler im Radrennsport, Fußball und Bankdrücken mit hoher Belastung, die während ihrer sportlichen Betätigung eine hohe arterielle Durchblutung der Beine benötigen [96].

Bei vielen Frauen treten Beinödeme in der prämenstruellen (weniger typisch auch in der paraovulären) Phase auf, was mit einer allgemeinen Wasserretention zusammenhängt; Brüste und Hände schwellen dabei auch an [43,44]. In der Schwangerschaft kann man zwei unterschiedliche Mechanismen der Ödembildung beobachten. Einerseits bewirkt das Progesteron eine Auflockerung des Gewebes, die zur Vorbereitung auf die Geburt führt. Zum anderen führt der Druck des sich vergrößerten Uterus auf die Unterleibsgefäße zu einer Blutstauung und venöser Hypertonie. Schwangerschaftsbedingte Schwellungen können auch lange nach Entbindung fortbestehen [98].

Eine hormonelle Ersatztherapie und hormonelle Kontrazeption können das Ödemrisiko erhöhen [83,99]. Die Antibabypille hat eine ähnliche Wirkung wie das Hormon Progesteron, da dem Körper eine Schwangerschaft „vorgespield“ wird. Die Folge ist

ebenfalls eine Auflockerung des Gewebes [98]. Möglicherweise hat aber eine Hormonbehandlung keine wesentlich pathogenetische Bedeutung für die CVI. In einer Observationsstudie war die Prävalenz der Stammvarikose sogar niedriger bei hormonell behandelten Frauen als bei unbehandelten (cave: Hormone einnehmende Frauen tendieren dazu, gesünder zu sein), und man hat keine eindeutige Assoziation gefunden zwischen der Hormonbehandlung und der Häufigkeit einer Klappeninsuffizienz [100].

2.4 PATHOGENESE DES PHLEBÖDEMS

Die morphologischen und funktionellen Veränderungen im Venensystem, die zur klinisch manifesten chronischen Veneninsuffizienz führen, werden oft in Makro- und Mikrozirkulationsstörungen unterteilt. Dabei unterziehen sich die ersteren den üblichen phlebologischen funktionellen und bildgebenden Untersuchungsmethoden, sind aber allein nicht ausreichend für eine Manifestation der CVI. Die pathomorphologischen und -physiologischen Veränderungen im Kapillarenbett sind nur speziellen Untersuchungstechniken zugänglich und daher weniger erforscht, werden aber für das Auftreten der klinischen Symptome der CVI direkt verantwortlich gemacht [10,101]. Die beiden Typen der Zirkulationsstörungen sind miteinander verbunden, doch gibt es bisher keine direkten Beweise für die Art dieser Beziehung; auch wurde die zeitliche Reihenfolge der pathologischen Phänomene bisher nicht eingehend untersucht.

2.4.1 Disposition und hydrostatische Belastung

Degenerative Veränderungen im oberflächlichen oder tiefen Venensystem (Makrozirkulation) finden sich mit fortschreitendem Alter bei einem immer größeren Anteil der Bevölkerung [2,3,4,59,82,102]. Sie werden von einer genetischen Disposition, die sich u.a. durch einschlägig positive Familienanamnese ausdrückt [8,10,58,73,82], vom weiblichen Geschlecht [2,3,8,10,58,73,82] und von einer massiven Körperkonstitution (große Körpergewicht [8,10,58,59,73,82] und/oder -größe [26,73,83,84]) begünstigt. Bei erkrankten Personen lassen sich in der Regel mehrere Risikofaktoren gleichzeitig feststellen [103].

Die Symptome der Venendegeneration kommen hauptsächlich im distalen Anteil der unteren Extremität zum Vorschein. Diese Prädilektion hängt mit dem hohen hydrostatischen Druck in den Beinvenen der Knöchelgegend zusammen. Bei Aufrichtung eines venengesunden Menschen steigt der venöse Druck in der Knöchelgegend von 15 mmHg im Liegen auf 115 mmHg im Stehen. Dies geschieht durch eine orthograde Auffüllung, also über den arteriellen Blutzustrom auch bei völlig funktionstüchtigen Venenklappen [104].

Aus diesem Grund führt ein langes Stehen (gleichwohl bei beschädigten wie auch intakten Venenklappen) zur anhaltenden venösen Hyperämie und zur Überdehnung der Venenwände, die sich wegen der viskoelastischen Eigenschaften der Venenwand nicht sofort zurückbilden kann [105]. Es ist bisher nicht untersucht worden, wie lange sich ein gesundes Venensystem nach einer Stehbelastung erholen muss, um die funktionellen

Ausgangseigenschaften wieder zu gewinnen. Es ist aber bekannt, dass anhaltende Funktionsstörungen zum Umbau der Venenwand und zur Entwicklung einer Venendilatation führen können [106,107].

Es gibt nur wenige Informationen über die Initialphase des Phlebödems, in der sich die Schwellungen hauptsächlich bei einer anhaltenden Orthostase manifestieren. Für die Ausbildung des Ödems sind daher Dauer und Ausmaß der orthostatischen Belastung und Dauer sowie Häufigkeit der Phasen ohne orthostatische Belastung (Liegepausen) wesentlich [108]. Nach andauernder orthostatischer Belastung sind Unterschenkelödeme, neben den subjektiven Beinbeschwerden, wie Schweregefühl oder Parästhesie, die ersten klinischen Anzeichen einer Venenerkrankung (sog. „prävariköser Status“) [109].

2.4.2 Venendilatation und deren Konsequenzen

Frühe degenerative Veränderungen konnten mikroskopisch in scheinbar gesunden Gefäßen beobachtet werden, sowohl in makroskopisch unauffälligen Venensegmenten bei Patienten mit Varikose [110], als auch in den für einen Koronarbypass entnommenen Saphena-Abschnitten [111]. Es gibt aber auch biochemische Hinweise darauf, dass der Krankheitsprozess primär generalisiert sei [112] und, wenn auch mit unterschiedlicher Dynamik, doch in beiden Beinen parallel ablaufe [72,113].

Die Ausbildung der Varikose wird vom Elastizitätsverlust und zunehmender Sklerosierung der Venenwand begleitet [111]. Es wurde gezeigt, dass Varizen gegenüber normalen Venen eine signifikante Matrixproteinmehrexpression für Kollagen 4, Laminin und Tenascin aufweisen [114]. Die erste morphologisch erkennbare Veränderung ist die Gefäßdilatation. Unklar ist ob sich das Makro- und Mikrozirkulationsbett in parallel erweitern können oder, wie es oft postuliert wird, sequentiell mit einer zwischengeschalteten Entwicklung venöser Refluxes und ambulatorischer venöser Hypertonie.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Venendilatation einen wichtigen Einfluss auf die venöse Rheologie und Phlebodynamik nehmen kann [115,116]. In den maximal weit gestellten Venen veränderten sich die Strömungsverhältnisse, sodass sich die Venenklappen nur unvollständig öffnen können und ein Strombahnhindernis bilden. Hinter den „gestellten“ Klappen entstehen Rezirkulationszonen, die zu thrombotischen Vorgängen prädisponieren [115]. Ob diese Prozesse unmittelbar zur Zerstörung der Venenklappen führen können (bzw. ob dies einen üblichen Pathomechanismus darstellt) bleibt unklar. Steigert eine venöse Blutstauung die Gerinnbarkeit des Blutes [81], so wäre es denkbar, dass ein Klappenverlust auf diese Art und Weise zustande kommen mag, ohne dass sich im nach hinein andere postthrombotische Venenwandveränderungen diagnostisch nachweisen lassen.

Eine dilatationsbedingte Venenklappeninsuffizienz (ob nach Klappenverlust oder funktionell, wenn die Klappensegel aufgrund der Venenerweiterung nicht mehr schließen können) führt unmittelbar zum venösen Rückfluss [117]. Es konnte auch gezeigt werden, dass der Durchmesser der V. femoralis superficialis bei Patienten mit einer Magna-

Insuffizienz, vergrößert ist [118]. Retrograde Strömung führt zu einer zusätzlichen Volumenbelastung des Venensystems, da das rezirkulierende Blut mehrmals herzwärts transportiert werden muss.

Die pathophysiologische Rolle der Venendilatation wurde bisher kaum untersucht. Die meisten Wissenschaftler erkennen sie als einen initiierenden Faktor an, der wohl für die Entwicklung der CVI-Symptome unmittelbar belanglos sei. Nach diesem Konzept, kommt der degenerativen Venendilatation lediglich eine refluxauslösende Rolle zu [117] und mit der Entstehung einer Klappeninsuffizienz ist die pathogenetische Rolle der Dilatation erledigt. Der Stellenwert der Dilatation proximaler Beinvenen für das Risiko einer CVI wurde von der Arbeitsgruppe um Professor Marshall untersucht und es konnte gezeigt werden, dass eine Dilatation der VFC direkt mit der Manifestation der CVI zusammenhängt ohne, dass eine nachweisbare Klappeninsuffizienz bestehen muss [76].

Der Autorin der vorliegenden Dissertation sind keine Veröffentlichungen bekannt zur Untersuchung der Beziehung zwischen der Ausprägung des Phlebödems und der Venendilatation.

2.4.3 Ödembildung als Folge gestörter Mikrozirkulation

Wie bereits besprochen es ist unklar wie genau die Erweiterung der Kapillargefäße zustande kommt. Doch wird als Ursache der Kapillarveränderungen im Allgemeinen eine Gefäßwandpathologie angenommen. In den erweiterten Kapillargefäßen kommt es zu einer Blutstromverlangsamung, wodurch die morphotischen Blutelemente mit den Endothelzellen in eine Interaktion treten können. Eine massive Aktivierung der Endothelzellen des Kapillarbettes ist kennzeichnend für die CVI und begünstigt die Zytokinproduktion, Thrombinbildung und verstärkte Expression der Zelladhäsionsmoleküle an der Oberfläche der Endothelzellen, was zu einer Rekrutierung der weißen Blutkörperchen führt. Es kommt nach und nach zu Kapillarverschlüssen aufgrund Mikroembolisierung durch Zellenpfropfen und/oder Mikrothrombosierungen [81].

Das körperliche Wasser befindet sich zu etwa 70% im Intra- und 30% im Extrazellraum. Etwa 25% von dem letzteren ist in Plasmavolumen und der Rest (75%) in der Interstitialflüssigkeit enthalten [37]. Die Flüssigkeitsverteilung zwischen diesen zwei Komponenten des Extracellularkompartiments wird von den so genannten Starlingschen Kräften regiert: dem hydrostatischen Kapillardruck, dem hydrostatischen Druck im Interstitialgewebe, dem onkotischen Kapillardruck und dem onkotischen im Interstitium [37]. Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen dem Flüssigkeitszufluss zum Interstitium durch Filtration aus den arteriellen Kapillaren und dem Abfluss aus dem Interstitium, einerseits durch Reabsorption in die venösen Kapillaren sowie andererseits durch Drainage über die Lymphgefäße [37,119].

Ein Ödem entsteht bei einem vermehrten Flüssigkeitsausstrom in das Interstitium als Folge eines Missverhältnisses von effektivem Kapillardruck und osmotischem Druck [101,108]. Dieses Missverhältnis resultiert beim Phlebödem primär aus der venösen Hypertonie,

wodurch die Differenz zwischen hydrostatischem und kolloidosmotischem Druck größer wird und mehr Flüssigkeit aus dem intravasalen Kompartiment in das Interstitium gelangt [108]. Eine andere unabdingbare Komponente, die dieses Missverhältnis verstärkt, ist die oben beschriebene Endothelschädigung im Kapillarbett, die zum Austritt der Proteine in das Interstitium führt [45,101, 120]. Ödeme bilden sich dann, wenn der Zufluss zum interstitiellen Gewebe erhöht, und/oder der Abfluss daraus vermindert ist, was auch durch das lymphatische System nicht mehr kompensiert werden kann [101].

2.5 DIAGNOSTIK EINES PATIENTEN MIT VERDACHT AUF PHLEBÖDEM

Die diagnostische Abklärung eines Patienten mit Verdacht auf Phlebödem zielt auf eine objektivierbare Abschätzung der Ausprägung des Ödems hin, Bestätigung venöser Herkunft des Ödems und Ausschluss anderer d.h. nicht-venösen Ursachen. Eine objektive, womöglich quantitative Beurteilung des Ödems hat auch einen besonderen Wert bei der Bewertung der Effektivität der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen. Wie üblich, schließt eine eingehende Patientenerhebung die Anamnese, körperliche Untersuchung und apparative Untersuchungen ein, einschließlich Laboruntersuchungen.

In einer allgemeinärztlichen Praxis stützt sich die phlebologische Diagnostik auf eine Anamnese (einschließlich Familien- und Berufsanamnese, Behandlungswunsch, Erfolgsstellungen und individuelle Risiken) und eine klinische Untersuchung im Stehen und im Liegen und die nicht-direktionale Doppler-Sonographie. Eine weiterführende Befunderhebung findet üblicherweise in einer phlebologischen Facheinrichtung statt und beinhaltet zusätzlich apparative Funktionsuntersuchungen und bildgebende Verfahren. Darunter werden direktionale Doppler-Sonographie, plethysmographische Verfahren (Photoplethysmographie, Venenverschlussplethysmographie), Phlebodynamometrie, Duplex-(Triplex)-Sonographie und schließlich ggf. Phlebographie [10].

2.5.1 Anamnese

Durch eine gezielte Befragung des Patienten wird eine möglichst genaue Beschreibung der Bedingungen unter welchen die Schwellung eintritt und sich wieder zurückbildet, ob sie z.B. im Zusammenhang mit bestimmten Tagesaktivitäten wie Stehbelastung oder Hitzeeinwirkung auftritt und/oder sich verstärkt, und ob sie sich in Ruhebedingungen (typischerweise über Nacht) zurückbildet (Reversibilität). Wegweisend sind auch subjektive Beschwerden, die für eine venöse Verursachung der Ödeme sprechen können. Üblicherweise sind es Müdigkeit, Schwere- und/oder Druckgefühl in den Beinen, Schwellungsgefühl, Beinschmerzen, unruhige Beine (restless legs), Juckreiz und Kribbeln [35,121].

Die Eigenanamnese kann auch Informationen über Risikofaktoren für die chronische Veneninsuffizienz liefern: berufliche Tätigkeit (insbesondere stehende Berufsausübung), Dauer des Krampfaderleidens, Komplikationen während Schwangerschaften und im Wochenbett, hormonelle Ersatztherapie oder orale Kontrazeption, Einnahme von Medikamenten wie Dihydropyridin-Derivate oder Diuretika, die zu paradoxen Ödemen

führen können [10]. Ein frühes Manifestationsalter der Venenprobleme und familiäre Belastung weisen auf eine entsprechende genetische Disposition. Eine thrombophile Diathese kann durch einen Nachweis eines Mangels an Antithrombin III oder anderen antithrombotisch wirkenden Proteinen wie Plasminogen, Protein C und S oder z.B. durch Lupus Antikoagulanzen bestätigt werden [10, 122].

Bereits anhand der anamnestisch erhobenen Informationen kann der Venenstatus grob eingeschätzt werden und die diagnostischen Schritte (auch im Bezug auf die Differentialdiagnostik) zielgerichtet geplant werden. Im Gespräch mit dem Patienten können auch seine therapeutischen Präferenzen vor dem Hintergrund der sich bietenden Alternativen diskutiert werden [10].

2.5.2 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung eines Patienten mit Verdacht auf eine Venenerkrankung besteht aus Betrachtung, Palpation, einfachen phlebologischen Funktionsuntersuchungen und allgemeiner internistischer Untersuchung, die bei manchen differentialdiagnostischen Fragestellungen (V.a. Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz) einen besonderen Stellenwert haben kann. Im Folgenden werden ausgewählte Aspekte dieser Untersuchungen besprochen.

Durch Betrachtung können das Vorhandensein, Ausdehnung und weitere Merkmale der Varikose, Beinschwellungen und trophischer Hautschäden beurteilt werden. Mit Hilfe der erhobenen Befunde kann jedes Bein dem klinischen CVI- (bzw. CAEP-) Stadium zugeteilt werden. Dabei ist es zu beachten, dass ein Ödem mit dem CVI-Grad I bis III oder CAEP-Stadium C3 bis C6 vereinbar ist. Bei den Unterschenkelschwellungen ist auf die lokale Ausprägung, Ausdehnung, sowie auf Symmetrie zu achten [17,37].

Die klinischen Anzeichen einer venösen Hypertonie sind im Bereich der Fuß- und Knöchelregion erkennbar [10,17]. Bei schlanken Patienten fallen Stamm- und Astvarizen oft auf, und das erkrankte Venengebiet lässt sich bereits visuell identifizieren. Insuffiziente Perforansvenen sind oft als knotenförmige Vorwölbung („blow out“) sichtbar. Eine ausgeprägte Dilatation der Mündungsstelle der V. saphena magna ist als Vorwölbung in der Leistenregion zu erkennen (Differentialdiagnose: Leistenhernie). Zur Hautmanifestationen der chronischen Venenleiden gehören: Ödeme, Corona phlebectatica paraplantaris, Besenreiservarizen, Venektasien, Pigmentierungen, Stauungsdermatitis, Hypodermatitis, Atrophie blanche, Ulcera cruris. Diese Symptome zeigen das Ausmaß der venösen Stauung an [122]. Bei den Patienten, die sich über ein länger anhaltendes Ödem beklagen, kann die Haut über den betroffenen Bezirken verdickt, induriert und oft rötlich sein [37].

Bei der Palpation ist die Konsistenz des Beinödems, die z.B. mit der Eindrückbarkeit auf Daumendruck überprüft werden kann, von differentialdiagnostischer Bedeutung. Bei jedem Beinödem sollte zusätzlich das Stemmer'sche Zeichen überprüft werden, womit eine Lymphabflussstörung erkannt werden kann [17,35].

Zusätzlich werden Indurationen und insuffiziente Perforansvenen untersucht. Beim Abtasten ist über insuffizienten Vv. perforantes eine lochähnliche, oft scharfrandige Faszielücke palpabel, die häufig auch druckschmerzhaft ist. Bei Palpation der proximalen V. saphena magna in der Leistenregion kann bei Krosseninsuffizienz (s. u.) beim Husten eine Extensionsbewegung getastet werden. Bei einer ausgeprägten Krosseninsuffizienz sind Turbulenzen als Schwirren palpabel [122].

Bei der Palpation kann oft eine Druckempfindlichkeit der Haut (beim Lipödem) oder im Bereich thrombosierter Venen (bei Phlebitis oder tiefen Venenthrombose) festgestellt werden. Der arterielle Status wird beurteilt durch Überprüfung der Pulse an den Fußarterien und ggf. auch proximal davon, an der A. poplitea und A. femoralis communis. Bei einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit lässt sich mitunter ein Strömungsgeräusch über der Leiste auskultatorisch nachweisen [17,35].

Eine orientierende Überprüfung der Venenklappen erlaubt, die Funktion der oberflächlichen, tiefen und Perforansvenen einzuschätzen; dazu werden z.B. Husten-Test, Perthes-Test, Trendelenburg-Teste, Lincon-Test oder Pratt-Test verwendet [35,122]. Durch die neueren Untersuchungstechniken wie Doppler- und Duplexsonographie, Lichtreflexionsrheographie (LRR) bzw. Photoplethysmographie (PPG) sind die klassischen Untersuchungstests wegen ihrer geringeren Aussagekraft in den Hintergrund getreten. Mitunter wird noch der Trendelenburg-Test II durchgeführt, der einen Eindruck über das Ausmaß der Insuffizienz der V. saphena magna geben kann [122].

2.5.3 Apparative Diagnostik

2.5.3.1 Diagnostik des Beinödems

In der Praxis wird ein Beinödem meistens anhand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung festgestellt. Die apparative Untersuchung dient hauptsächlich einer Objektivierung der Schwellung, die für die Beurteilung der Therapieeffekte besonders nützlich ist [123].

Folgende Messmethoden erwiesen sich für die Ödemdiagnostik von Bedeutung:

- Umfangmessungen mit einem Maßband bzw. einem Leg-O-Meter
- Volumenbestimmung mit Hilfe diverser volumetrischer Methoden
- Andere z.B. plethysmographische (einschließlich rheoplethysmographische) Techniken spielen eine ergänzende Rolle und erlauben u.a. Aussagen über die Muskelvenenpumpenfunktion oder hämodynamisch relevante venöse Strombahnhindernisse [124].

Außer tomographischer Verfahren, die bei Ödemdiagnostik praktisch keine Anwendung finden, gibt es kaum Untersuchungsmethoden, die eine direkte Messung des Ödemvolumens erlauben. Die genauen volumetrischen Messmethoden können bei einmaliger Untersuchung allein das Extremitätenvolumen, nicht aber Ödemvolumen

bestimmen. Deshalb kann über das Ödemvolumen nur indirekt, durch Beurteilung der Volumenunterschiede (zwischen kranker und gesunder Extremität oder vor und nach Ausschwemmung) geschlossen werden.

Zur Quantifizierung des Ödems und somit zur Einschätzung seiner Dynamik eignet sich eine einfache Umfangmessung auf einer definierten Ebene. Dies kann mit Hilfe eines Maßbandes oder eines standardisierten Leg-O-Meters erfolgen [124]. Bei der üblichen Umfangsmessung ergeben sich Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Messstelle, einer nicht immer typischen Form des Beines und Spannung des Maßbandes [83]. Die Anwendung eines Leg-O-Meters erhöht die Reproduzierbarkeit der Messung durch eine Standardisierung der Messebene und der Spannung des Maßbandes [123].

Es gibt eine Reihe von volumetrischen Techniken, die vom Prinzip ähnlich doch mit unterschiedlichen Messverfahren das Beinvolumen bestimmen lassen. Dazu gehören u.a. Wasserverdrängungsvolumetrie (water displacement volumetry), Luftplethysmographie (air plethysmography) und die in der vorliegenden Studie angewandte optoelektronische Volumetrie [124]. Die Reproduzierbarkeit der Wasserverdrängungsvolumetrie hängt u.a. mit der Beinlagerung und der Wassertemperatur zusammen [125].

Im Gegensatz zu den anderen Untersuchungsmethoden zeichnen sich die Ergebnisse einer optoelektronischen Volumenmessung (auch als Perometrie bekannt) mit einer vernachlässigbar kleinen Ungenauigkeit der Messmethode, so dass man bereits von einem neuen Gold-Standard der Ödemerfassung spricht [83,86,125,126,127]. Dank ihrer hohen Reproduzierbarkeit, ihren simplen Untersuchungsablauf und eines unbelastenden Charakters, ist die optoelektronische Volumetrie eine hervorragende Messmethode [85, 86,126,127,128,129,130], was für ihren Einsatz in der vorliegenden Studie entscheidend war. Die Messungen können sowohl bei einer horizontalen wie auch aufgerichteten Beinlagerung durchgeführt werden, es gibt aber keine Vergleichstudien zum Einfluss der Untersuchungsposition auf die Perometrie-Ergebnisse.

Bei Volumenänderungen in den Extremitäten kann zwischen einer intravasalen und einer extravasalen Komponente, im Sinne eines Ödems, unterschieden werden. Dabei spielt in der Initialphase der Orthostase eine intravasale Volumenzunahme die größere Rolle [131]. Deshalb spielt die Beinlagerung (horizontal oder aufgerichtet) wie auch die Umgebungstemperatur bei jeder Art Volumetrie eine Rolle. Beide Faktoren können die Venenauffüllung und somit das intravasale Volumen beeinflussen [131,132]. Zum anderen ist bei einer Untersuchung der Therapieeffekte wichtig, dieselbe Untersuchungszeit am Tag einzuhalten, sowie darauf zu achten, dass die Tagesaktivitäten bei den zu vergleichenden Messungen ähnlich belastend sind [92,94].

2.5.3.2 Weiterführende phlebologische Diagnostik

Um der Ursache der Schwellungen nachzugehen, ist es meist notwendig, den Venenstatus apparativ zu untersuchen. Üblicherweise beginnt die Untersuchung mit einer direktionalen Ultraschall-Doppler-Untersuchung [10]. Die Venendiagnostik mit USD ist nichtinvasiv, außerordentlich rasch, unbelastend, weist eine optimale Kosten-Nutzen-Relation auf und ist

deshalb die empfehlenswerteste apparative Primärdiagnostik in Klinik und Praxis. Wegen der fehlenden Gefährdung des Patienten liegt ein weiterer Vorteil dieser USD-Untersuchung darin, dass sie auch bei Schwangeren, ggf. wiederholt, durchgeführt werden kann [35]. USD-Untersuchung liefert gut reproduzierbare Ergebnisse mit hohem Aussagewert [10].

Mit dieser Methode wird die Durchgängigkeit der Venen und der Charakter der Venen- und auch Arterienströmung geprüft. Ein besonderes Augenmerk gilt den venösen Refluxen (z.B. in der V. femoralis communis, V. saphena magna oder distale Leitvenen) [35]. Mit der Doppler-Sonographie können auch u.a. postthrombotische Syndrome, proximale Beinveneninsuffizienz mit Beurteilung des Schweregrades bzw. Ausdehnung getrennt nach oberflächlichem und tiefem System und umschriebene periphere Klappeninsuffizienz, Insuffizienz einzelner Perforansvenen erkannt werden [10]. Durch einfache Tests, wie Kompression von Gliedmassen oder ein Valsalva-Manöver lassen sich zusätzliche diagnostische Informationen gewinnen [133].

Eine Duplexsonographie erlaubt einen noch genaueren Einblick in die Funktion und Morphologie des Venensystems. Die Duplexsonographie ist eine Kombination aus einem schnellen, sonographischen B-Bild eines Gefäßes mit einer quantitativen Doppler-Analyse der Blutströmung, wobei sich die Vorteile beider Methoden optimal ergänzen.

Phlebologische Indikationen zur Duplexsonographie sind u.a. Differenzierung der tiefen Leitveneninsuffizienz: dilatativ oder postthrombotisch, Überprüfung verschiedener therapeutischer Maßnahmen, differentialdiagnostische Abklärungen (u.a. postthrombotisches Syndrom/Lymphödem/Lipödem) und in wissenschaftlichen Untersuchungen – sonographische „Morphologien“ bei postthrombotischem Syndrom, Lymph-, Lipödem [10].

Ein weiterer Nutzen ist die Diametervermessung, die z.B. an der VFC oder der Magna-Krosse vorgenommen werden kann. Diese Messungen gehören nach Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe zu den Parametern des Beinvenenstatus und haben eine große praktische Bedeutung [26,30,31,42,134,135,136,137]. In einer neulich erschienenen 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 [31]. Doch wurden Zusammenhänge zwischen Venendiametern und einer akuten Beinschwellung bzw. einer chronischen Ödemneigung bislang nicht untersucht.

Es wird für den Zweck einer CVI-Diagnostik empfohlen, im Stadium C3 (CAEP) plethysmographischen Verfahren (z.B. Lichtreflexionsrheographie (LRR) oder Digitale-Photoplethysmographie (D-PPG)) anzuwenden. Ergänzend werden auch die Venen-Verschluss-Plethysmographie (VVP), Phlebodynamometrie, Varikographie und ascendierende und descendierende Press-Phlebographie (ggf. in DSA-Technik) eingesetzt [138,139]. Plethysmographische Verfahren dienen zur quantitativen Erfassung rascher Änderungen der Blutfülle einer Extremität bzw. eines Segments durch Registrierung entsprechender Volumenschwankungen. Verschiedene Formen wurden speziell zur

Messung verschiedener Venenfunktionen konzipiert, z.B. photoplethysmographische Untersuchungen erlauben eine Erfassung der Venenklappenfunktion [35].

Von den invasiven Verfahren sind die Phlebodynamometrie und vor allem die Phlebographie zu erwähnen. Die erstere ist eine risikoarme, gut reproduzierbare Methode einer peripheren Venendruckmessung. Radiologische Verfahren mit Injektion eines Kontrastmittels in das erkrankte Venensystem wie Varikographie und Phlebographie sollten nur in Spezialfällen in Betracht gezogen werden, hauptsächlich als Vorbereitung für risikoreiche Therapieverfahren, wie Varizenoperation oder Sklerosierungsbehandlung und auch in Beinödemen unklarer Genese, nicht aber beim primären Lymphödem und „niemals als die Kompensation einer schlechten klinischen Untersuchung und die mangelnde Beherrschung nichtinvasiver Verfahren, wie die Ultraschall-Doppler-Methode“ [35].

2.5.4 Laboruntersuchungen

Bei der Diagnostik eines Phlebödems spielen Laboruntersuchungen eine ergänzende Rolle, sie können aber mitunter entscheidende Informationen über die Ätiologie des Venenleidens liefern. Bei den CVI-Patienten lassen sich Plasmamarker nachweisen (Endprodukte der Gerinnungskaskade, Proteine, Rezeptoren und Liganden), die in die Aktivierung der Leukozyten und des mikrovaskulären Endothels involviert sind, sowie Konzentrationsänderungen mancher Gerinnungsfaktoren (z.B. Fibrinogen). Bei einem Krankheitsbild einer CVI sind grundsätzlich Polyglobulien und Thrombosen auszuschließen [81].

Zum Nachweis einer Hyperkoagulabilität kommen in Speziallabors folgende Methoden in Frage, z.B. Antithrombin-III-Bestimmung, Bestimmung von Protein C und S, Thrombinbildungstest, fibrinolytische Aktivität und Thrombozytenaggregation. Antithrombin III hemmt die Gerinnungskaskade und ist der wichtigste Inhibitor der intravasalen Gerinnung [10]. Eine prädiktive Bedeutung der Laboruntersuchungen für die Entwicklung, Ausprägung oder Prognose eines Phlebödems wurde bisher nicht erforscht.

Laboruntersuchungen können zusätzlich wichtige differentialdiagnostische Informationen liefern und erlauben u.a. einen Ausschluss nephrogener oder Eiweißmangelödeme bei Lebererkrankungen. Während einer medikamentösen Therapie sind Laborkontrollen für die Überwachung der Sicherheitsparameter wichtig, und spielen bei einer Langzeittherapie mit systemisch wirkenden Präparaten eine besondere Rolle.

2.5.5 Differentialdiagnostisch relevante Untersuchungen

Differentialdiagnostisch kommen Beinödeme anderer also nicht venöser Ätiologie in Betracht. Eine Beinschwellung kann eine Manifestation mancher Systemerkrankungen wie Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz sein. Zum anderen kann sie bei lokalen sowohl akuten (traumatisches Beinödem, Ischämie), als auch chronischen Pathologien (Lipödem, Lymphödem und Ödem bei Arthropathien) auftreten. Ein Unterschenkelödem kann auch unter physiologischen Bedingungen auftreten etwa in der Schwangerschaft oder nach einer starken orthostatischen Belastung („Reisebeine“)[10]. Allerdings stellen diese ganz selten

eine differentialdiagnostische Herausforderung dar. In **Tabelle 1** wurden einige charakteristische Merkmale ausgewählter Ödemformen zusammengefasst [17,140].

Nach Ausschluss systemischer Ursachen eines Beinödems sind Phlebödem, Lipödem und Lymphödem die differentialdiagnostisch wichtigsten Erscheinungsformen einer peripheren Schwellung [140]. Viele Untersuchungsmethoden können bei der Differenzierung hilfreich sein. Unter diesen zeichnet sich die hochauflösende Duplexsonographie als eine aussagekräftige, nichtinvasive Methode. Bei einem Phlebödem lassen sich duplexsonographisch Zeichen einer Veneninsuffizienz, und/oder einer abgelaufenen Thrombose nachweisen, beim gleichzeitigen Fehlen spezifischer Befunde in der Subkutis. Beim Lymphödem weist das verbreiterte Unterhautgewebe eine vermehrte Echogenität auf mit sichtbaren echolosen Spalten – weitgehend unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Beim Lipödem kann üblicherweise eine homogene Verbreitung der Subkutis am distalen Unterschenkel (supramalleolär) mit gleichmäßig vermehrter Echogenität und eine betonte Darstellung echoreicher Septen, aber keine echolosen Spalten festgestellt werden [141].

Tabelle 1: Differentialdiagnostik der Beinödeme nach Wienert [17], Marshall/Breu [140] (modifiziert).

Art des Ödems	Phlebödem (venös)	Lymphödem (lymphatisch)	Lipödem	Ischämisch	Kardial, hepatogen, nephrogen	Medikament- ös induziert
Typische anamnestiche Angaben	–	–	–	–	–	Lasix, Laxanzien, Lakritz
Weibliche Prävalenz	–	++	+++	–	–	–
Dolenz	+	–	++	+++	–	–
Hochlagerungseffekt	+++	Im Frühstadium	–	+	++	–
Typische klinische Zeichen	CVI	Stemmer- Zeichen	Supramalleo- lärer Fettmuff (verstrichene Fesselteile)	–	–	–
Unilateral	++	++	–	+	–	–
Bilateral	+	+	+++	–	+++	+++
Verteilung	Unterschenk- el, Knöchel	Fußrücken, Zehen mitbetroffen	ubiquitär			
Vorfuß-Ödem	–	+	+	+	–	–
Pitting-Ödem	++	Im Frühstadium	+	++	++	+++
Non-Pitting- Ödem		Im Spätstadium	–	–	–	–
Konsistenz	Weich	weich/hart	weich	Weich	weich	weich
Farbe	livide im Stehen	Blass	Blass			
Hautveränderungen	+++	Im Spätstadium	+++	–/+	–	–

Art des Ödems	Phlebödem (venös)	Lymphödem (lymphatisch)	Lipödem	Ischämisch	Kardial, hepatogen, nephrogen	Medikament- ös induziert
Trophische Störungen	Induration, Hyperpigmen- tation, Ulzera	Hyperkeratose, Warzen- bildung	Fehlen			
Spezielle apparative Diagnostik	–	–	–	Doppler- Druckmes- sung	Untersuch- ung von Herz, Leber, Niere	–
Duplex Ultraschall Untersuchung	Phlebo- pathie, Obstruktion, Reflux	Vermehrte Echogenität und Verbreiterung der Subkutis mit echolosen Spalten	Supramalleo- läre Subkutis deutlich verbreitert; vermehrte Echogenität (Schnee- Gestöber)			

2.6 THERAPIE DES PHLEBÖDEMS ALS SYMPTOM DER CVI

Nach Loew ist die chronische Veneninsuffizienz zwar keine lebensbedrohliche, aber eine unbedingt behandlungsbedürftige Erkrankung, da aus der Chronifizierung und den Komplikationen irreversible Folgezustände resultieren mit einer psychischen Belastung für den Patienten und einer sozioökonomischen Bedeutung für die Versichertengemeinschaft [9].

Beim Phlebödem zielt die Behandlung auf eine Ödemausschwemmung hin (dies kann je nach Ausprägung mit allgemeinen oder therapeutischen Maßnahmen erfolgen) und gleichzeitig auf eine Verbesserung der gestörten Venenfunktion, die als grundlegende Bedingung der Schwellung angesehen wird. Langfristig erhofft man durch die Einleitung der therapeutischen Maßnahmen eine Verzögerung der chronischen Veneninsuffizienz.

Nach den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Chronischen Venösen Insuffizienz sollte sich die Therapie der CVI am jeweiligen Beschwerdebild orientieren und das Ziel einer kausalen Behandlung der ambulatorischen venösen und kapillären Hypertonie verfolgen. Da eine völlige Ursachenbeseitigung der CVI heutzutage nicht möglich ist, streben jegliche therapeutische Maßnahmen eins oder mehrere von den folgenden Zielen an:

- Beseitigung bzw. Besserung der subjektiven Beschwerden,
- Beseitigung bzw. Besserung von Ödem und trophischen Störungen und/oder
- Verhinderung der Verschlimmerung des CVI-Grades [139].

Nach Loew erfolgt die Behandlung der venösen Stauungsbeschwerden in drei Schritten. Nach einer eingehenden Untersuchung zur Diagnosestellung sollte versucht werden, die Ursache der Stauung zu beheben, also z.B. eine hämodynamisch bedeutsame Varikose auszuschalten. Der nächste Schritt ist die Kompressionsbehandlung; diese wird üblicherweise in einer der folgenden Situationen angeboten werden:

- als Alternative zur operativen oder sklerosierenden Ausschaltung von Varizen, da mit einer guten Kompressionsbehandlung ein funktionell gleichwertiges Ergebnis erzielt werden kann,
- als alleinige, primäre Behandlung einer Leitveneninsuffizienz oder CVI I. bis II. Grades (bei der CVI III. Grades ergänzt durch Lokalbehandlung),
- als umfassende Maßnahme zur Behebung von Stauungssymptomen unterschiedlicher Herkunft, auch in Ergänzung bzw. Verbindung mit anderen Maßnahmen.

Als dritter Schritt stehen die Venenpharmaka zur Verfügung [9].

Die Häufigkeit der Anwendung unterschiedlicher Ödembehandlungen wurde bisher nicht untersucht. Es gibt aber neuere Daten zu Behandlungsmodalitäten bei der CVI. In der Bonner Venenstudie berichteten insgesamt 23 % der Probanden über eine Anwendung spezifischer venentherapeutischer Maßnahmen in der Vergangenheit; dazu gehörten in 6 % der Fälle Kompressionsverbände, in 15 % der Fälle Kompressionsstrümpfe und in 7 % Venenmedikamente [2].

Bei der Behandlung des Phlebödems erzielen die unterschiedlichen Maßnahmen unterschiedliche aber sich ergänzende Effekte und können kombiniert eingesetzt werden. Dabei stehen die Kompressionsbehandlung und medikamentöse Therapie im Vordergrund. „Medication and compression are the therapeutic options for edema that are accepted by the (International) Task Force“ [142].

2.6.1 Physikalische Therapie

Ziel der physikalischen Therapie ist die Besserung der Beschwerden und die Kompensation des Krankheitsbildes mit physikalischen Maßnahmen. Bei dem Phlebödem sollte eine physikalische Therapie den Lymphabfluss verbessern, die kapilläre Filtration reduzieren und die Reabsorption erhöhen [143]. Zu den physikalischen Maßnahmen zählen unter anderem: allgemeine Maßnahmen bei Venenerkrankungen, intensiviertes kontrolliertes Gehtraining, krankengymnastische Mobilisierung, Venensport (unter besonderer Beachtung der Sprunggelenkbeweglichkeit), manuelle Lymphdrainagen, apparative intermittierende Kompression, Kompressionsverbände oder -strümpfe oder Balneotherapie [139].

Durch den frühzeitigen Einsatz spezieller physikalischer Therapiemaßnahmen in Kombination mit medizinischen Kompressionsstrümpfen und einem fachlich angeleiteten ambulanten Gefäßsporttraining (Wandern, Skilanglauf, besonders gut sind Schwimmen und Spaziergänge in seichtem Wasser im Meerstrand) können die im Rahmen der chronischen venösen Insuffizienz auftretenden subjektiven Beschwerden gelindert und die venöse Drainagefunktion gebessert werden [96].

Die medizinische Kompressionstherapie ist die Grundlage der nichtinvasiven Therapie der CVI und kann alleine bzw. in Kombination mit anderen Strategien angewendet werden. Die positiven Effekte der Kompressionstherapie sind neben einer Strömungsbeschleunigung

durch die Kompression der oberflächlichen Venen eine Unterstützung der Muskelvenenpumpe und der Klappenfunktion [139]. Klinisch lässt sich durch die Kompressionstherapie eine Ödemreduktion und -protektion sowie eine Verbesserung der subjektiven Beschwerdesymptomatik in Form von Spannungsgefühl, Schweregefühl und Schwellneigung erreichen [96]. Bereits niedrige Kompressionsklassen zeigen duplexsonographisch signifikante flussbeschleunigende Effekte auf das venöse System [35].

Die Kompressionstherapie wird leider nur von 47% der Patienten mit CVI eingehalten; 53% brechen die Maßnahme, die anerkanntermaßen die Basis jeder Therapie bilden sollte, vorzeitig ab. Dagegen werden einzunehmende Medikamente von 67% und topisch anzuwendende gar von 77% der Patienten auf Dauer akzeptiert [56].

Manche der physikalischen Methoden (allgemeine Maßnahmen oder Kompressions-Behandlung) finden Anwendung sowohl bei der Therapie des Phlebödems als auch bei primären oder sekundären Prophylaxe des Ödems und der Venenerkrankungen im Allgemeinen. Man kann davon ausgehen, dass die allgemeinen Maßnahmen und ein geeigneter Gefäßsport bei Patienten mit einem erhöhten CVI-Risiko (z.B. bei positiver Familienanamnese) für die primäre Prophylaxe gut geeignet sind.

2.6.2 Operative und Verödungstherapie

Ziel der invasiven Therapie ist die Beseitigung refluierender Venenabschnitte und somit eine Besserung oder Kompensation der Ursachen für die venöse Insuffizienz. Eine operative Behandlung der primären Varikose besteht in der Ausschaltung insuffizienter Abschnitte des epifaszialen Venensystems (z.B. Magna-Stripping) und deren Verbindungen zum tiefen Venensystem. Die letztere wird durch eine Krossektomie und/oder verschiedene Formen der Resektion und Unterbrechungen insuffizienter Perforansvenen erzielt [139].

Beim Vorliegen konsekutiver trophischer Hautschäden gewinnt die Faszienchirurgie zunehmend an Bedeutung; beim Ulcus cruris werden lokale chirurgische Maßnahmen (Wundversorgung, Hauttransplantation) angewandt. Dies gilt auch für die Behandlung des postthrombotischen Syndroms. Des Weiteren kommen in ausgesuchten Fällen Klappenrekonstruktionen, Klappenplastiken oder Transpositionsoperationen zum Einsatz.

Zur Ausschaltung epifaszialer Seitenastvarizen und kleinkalibrigen Venen ist eine Sklerotherapie (Verödungsbehandlung) besonders gut geeignet [139]. In geübten Händen ist diese weniger risikoreich als ein operativer Eingriff und kann sehr effektiv sein. Sie eignet sich auch als sinnvolle Ergänzung der Stripping-Operation, insbesondere bei distalbetonten Astvarikose und/oder störender retikulären oder Besenreiservarikose. Bei ausgedehnten Befunden, um längere Astvarizen dauerhaft auszuschalten, setzt die Verödungsbehandlung mehrere Therapie-Sitzungen voraus und eine ganz konsequente Kompressionsnachbehandlung. Um einen optimalen Therapie-Erfolg zu erzielen, wird die Sklerotherapie (wie auch eine operative Behandlung) bevorzugt in der kühlen Jahreszeit durchgeführt.

2.6.3 Medikamentöse Therapie

Nach jetzigem Wissenstand verfolgt die Pharmakotherapie der chronischen Veneninsuffizienz folgende Ziele:

- Verbesserung der mikrovaskulären Perfusion,
- Gefäßwandschutz und Verhinderung eines Ödems,
- Förderung des Lymphtransportes,
- Modulation von interstitiellen Entzündungsprozessen [9].

Eine systemische medikamentöse Therapie mit Substanzen, für die eine Wirksamkeit nachgewiesen ist, kann bei der CVI indiziert sein, insbesondere wenn physikalische Maßnahmen keinen ausreichenden Erfolg haben oder nicht möglich sind (z.B. Ödemprotektiva). Außerdem kann eine systemische medikamentöse Therapie symptombezogen bei der CVI oder besonderen Begleitumständen eingesetzt werden (z.B. Antiphlogistika bei entzündlicher Dermatoliposklerose, Rheologika in fortgeschrittenen Stadien der CVI). Als mögliche Ansatzpunkte einer adjuvanten systemischen Pharmakotherapie im Rahmen der Pathophysiologie der CVI können gelten: die ambulatoische venöse und kapilläre Hypertonie, Hämokonzentration, Mikroangiopathie, abnormale kapilläre Permeabilität und Ödem, perikapilläre Fibrinmanschetten, verminderte fibrinolytische Aktivität, erhöhte Plasma-Fibrinogen-Spiegel, abnormale Leukozytenfunktion, pathologische Hämorrheologie und lokale Lymphdrainage Störung [139,144].

Bei spontan reversiblen Ödemen kommen Ödemprotektiva zum Einsatz, soweit Beschwerdebild und Krankheitsfortschritt es notwendig erscheinen lassen. Bei nicht spontan reversiblen Ödemen wird zunächst eine Entstauung mit Kompression und/oder Diuretika erzielt, die dann mit Ödemprotektiva und/oder mit Kompressionstherapie (abhängig vom Beschwerdebild und Stadium der Erkrankung) fortgeführt werden kann [9].

Hinsichtlich der Zeitdauer der Therapieanwendung unterscheidet man zwischen einer Intervalltherapie (z.B. bei orthostatisch (bzw. thermisch) bedingten peripheren Stauungsbeschwerden) und Dauertherapie, die manchmal bei Ablehnung invasiver Therapiemaßnahmen in einer primären oder sekundären CVI, im Rahmen der freien Therapieentscheidung des Patienten eingesetzt wird [9]. Nach Loew kommen zur langfristigen Anwendung nur medikamentöse Maßnahmen infrage, die „direkt an den Gefäßen angreifen, die Durchlässigkeit der Gefäßwände für Flüssigkeit, Eiweiß und Blutbestandteile in das Interstitium erschweren und damit das Ödem verhindern“[9].

2.6.3.1 Ödemprotektiva

Ödemprotektiva schützen das durch die venöse Insuffizienz bedrohte Gewebe und tragen zur Linderung der subjektiven Beschwerden bei. Zur Anwendung der Ödemprotektiva liegt ein Statement des Berufsverbandes der praktizierenden Phlebologen vom 22. Mai 1993 vor:

Unter Ödemprotektiva werden diejenigen Wirkstoffe verstanden, für die in experimentellen Untersuchungen und in klinischen Prüfungen die antiexsudative und ödemprotektive Wirkung und Wirksamkeit belegt sind. Ödemprotektiva stellen ein eigenständiges und wirtschaftliches Therapieprinzip dar und können in Abhängigkeit vom Schweregrad des Krankheitsbildes mit anderen konservativen Maßnahmen kombiniert werden (physikalische Maßnahmen, Kompression und passager Diuretika). Es ist zu vermerken, dass diese Arzneimittel auch bei längerer Anwendung als nebenwirkungsarm gelten [10].

Gemäß dem oben erwähnten Expertenstatement, kommen als Anwendungsgebiete für Ödemprotektiva Stauungssymptome infrage, die als Folgen einer venösen Hypertonie mit und ohne Zeichen der CVI betrachtet werden. Darunter werden u.a. Ödeme, Schmerzen, Spannungsgefühl oder müde, schwere Beine erwähnt [9].

Die bei der CVI zur Anwendung kommenden Ödemprotektiva können in zwei Gruppen unterteilt werden: chemisch definierte Ödemprotektiva und pflanzliche Ödemprotektiva [9]. Doch enthalten die meisten dieser Arzneimittel Pflanzenextrakte oder halbsynthetische Derivate pflanzlicher Inhaltsstoffe. Zu dieser therapeutischen Gruppe gehören unter anderem Saponine / Rostkastaniensamenextrakt und Triterpensaponine, Cumarine (wie z.B. Cumarin, Extraktpräparat Honigklee, Rosskastanienrinde) und Flavonoide (Flavone, Rutin, Diosmin) [10,103,145].

Ödemprotektiva zeigen unterschiedliche biologische Wirkungen, doch wurde bisher nicht eingehend dargelegt, auf welche Art und Weise dies zur Schwellungsminderung führt. Beispielsweise zeigen Cumarine eine vorwiegend proteolytische, lymphokinetische und relativ schwache ödemprotektive Wirkung; Saponine weisen eine ausgeprägte Oberflächenaktivität auf, die zu einer sphärischen Anschwellung der Erythrozyten und nachfolgend zu einem Anstieg des intravaskulären kolloidoosmotischen Drucks führt [103]. Neuere klinische Prüfungen zur Behandlung der CVI werden nach den entsprechenden Leitlinien nicht nur gegenüber Placebo, sondern auch zur Kompression als Standard verglichen [146].

2.6.3.2 Diuretika in der Behandlung des Phlebödems

Eine Diuretikatherapie ist im Rahmen der Behandlung der chronischen Veneninsuffizienz, laut E. Loew, eine „wichtige initiale und adjuvante Maßnahme, welche die antiödematöse Kompressionstherapie nicht ersetzt, sondern sinn- und wirkungsvoll ergänzt“. Zur Vermeidung von unerwünschten Wirkungen sollten nur mild und protrahiert wirkende, niedrig dosierte Diuretika in Kombination mit einem Kaliumsparenden zur Anwendung kommen. Doch wird die Kompressionstherapie abgelehnt, reichen so genannte Venenprotektiva meistens nicht aus, was einen Platz zur Anwendung der Diuretika schafft.

Sind aber die Ödeme ausgeschwemmt, so sollten Diuretika abgesetzt werden. Zur Ödemprophylaxe sind Diuretika nicht geeignet und erst recht nicht zur Erlangung „schlanker Beine“[147].

Indikation für Diuretika bei CVI ist Ausschwemmung venöser Stauungsödeme [139]. Die Diuretika sollen ebenfalls die Ödeme reduzieren, den Gewebsdruck vermindern und die ödematös bedingten Symptome wie Spannungsgefühle mindern. Die frühzeitige Ausschwemmung eines venösen Stauungsödems mit Diuretika ist sinnvoll, da es Ausdruck einer mangelhaften Gewebsdrainage mit der Folge eines eiweißreichen Ödems und damit Ausgangspunkt der Stauungsinduration und des Ulcus cruris ist [108].

Eine diuretische Therapie in venösen Stauungsödemen ist in bestimmten Fällen doch unterstützend und ergänzend angezeigt:

- als Hilfsmaßnahme zur initialen Beseitigung von ödematösen Zuständen, bei denen wegen eines nässenden Ekzems ein Kompressionsverband noch nicht angelegt werden kann;
- zur Ausschwemmung eines Ödems vor dem Anlegen eines Kompressionsverbandes bzw. vor dem Anmessen eines Kompressionstrumpfes;
- zur passageren bzw. wiederholten Entlastung leichterer Stauungsödeme, falls eine Kompressionstherapie abgelehnt wird und so genannte Venenprotektiva nicht ausreichen [147].

In der Praxis werden Diuretika, wegen ihrer eindrucksvollen Ödemausschwemmung, der häufig kosmetisch störenden und, insbesondere an heißen Sommertagen, als lästig empfundenen Kompressionstherapie von den Patienten vorgezogen [108]. Es empfiehlt sich oft, die Tagesdosis während der Diuretikatherapie zu reduzieren und/oder die Behandlung nach der initialen Ausschwemmung des Ödems (ca. zwei Wochen) abzusetzen, um sie später ggf. intermittierend wieder einzuleiten [147].

Zu den in der Bundesrepublik Deutschland zugelassenen Diuretika gehört das in dieser klinischen Prüfung erprobte Präparat (eine Kombination aus 5 mg Bemetizid und 10 mg Triamteren), das unter dem Handelsnamen DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE bekannt ist.

2.6.3.3 Mögliche Probleme bei der Diuretikabehandlung

Um die erwartete Wirksamkeit und Sicherheit zu erzielen, muss eine diuretische Behandlung des Phlebödems nach den im **Kapitel 2.6.3.2** angegebenen Regeln erfolgen. „Nicht die Substanzen als solche, sondern die kritiklose Anwendung haben die Diuretika in Misskredit gebracht. Nach wie vor zählen Diuretika zu den wichtigsten symptomatischen Bestandteilen der Therapie bei der chronischen Veneninsuffizienz“[148].

Die Risiken einer saluretischen Therapie liegen in der Anwendung bei falschen Indikationen, in der Langzeitanwendung und in der falschen Auswahl der Diuretika. Der Grundgedanke für die Anwendung von Diuretika beim venösen Stauungsödem wird aus der vermehrten Salz- und Wasserausscheidung abgeleitet mit den Folgen eines Anstiegs des

kolloidosmotischen Drucks im Blut und einer vermehrten Nettoabsorption aus dem ödematösen Gewebe [147].

Eine zu starke Ausschwemmung kann zur Hypovolämie mit Kreislaufreaktionen und zu einer Erhöhung der Blutviskosität mit gesteigerter Thromboseneigung führen. Diese Gefahr wird vermieden durch den Einsatz mild und protrahiert wirkender Thiazid-Diuretika bzw. deren Derivate (wie z.B. Hydrochlorothiazid, Bemetizid u.a.) [147].

Das Verhalten des Hämatokritwertes und der Blutviskosität bei der Verwendung von moderat wirkenden Präparaten ist dosisabhängig und je höher die Dosierung desto größer das Risiko einer übermäßigen Hämokonzentration. Bei richtiger Indikationsstellung und Dosierung ist daher ein Thromboembolierisiko gering [149,150].

Da alle Saliuretika neben Natrium und Chlorid vermehrt Kalium und Magnesium ausscheiden, können Störungen im Elektrolythaushalt auftreten, die sich u.a. als Müdigkeit, Muskelschwäche und Muskelkrämpfe äußern. Aus diesem Grund empfehlen sich auch bei kurzzeitiger Diuretika-Anwendung Kombinationen mit kaliumsparenden Substanzen wie Triamteren und Amilorid [147].

Bei einer längeren Diuretikabehandlung kann es sogar durch Anfachen von Gegenregulationen zum Circulus vitiosus und weiteren Wassereinlagerungen im Gewebe kommen, die dann zur Steigerung der Diuretika-Dosis mit den Folgen einer Verstärkung des sekundären Hyperaldosteronismus und gesteigerten Sekretion von Adiuretin (ADH) verleiten kann [147]. Klinisch manifestiert es sich u.a. als paradoxes Ödem (Pseudo-Bartter-Syndrom), Rebound-Phänomen (d.h. nach einer initial starken Diurese sinkt die Elektrolyt- und Wasserelimination unter die Kontrolle bzw. normale Ausscheidung) und Escape-Phänomen (d.h. die Niere entzieht sich der Wirkung des Diuretikums) [148].

Beim therapeutischen Einsatz der Diuretika zur Regulierung des Flüssigkeitshaushaltes im Körper (Homöostase), kann das Problem der Diuretikaresistenz die natriuretische Wirkung des eingesetzten Diuretikums stark vermindern. Der therapeutische Erfolg der Behandlung mit dieser Arzneistoffklasse wird hierdurch erheblich eingeschränkt [151].

Das klinische Bild der Diuretikaresistenz manifestiert sich bei chronischer Therapie durch eine zunehmend verminderte renale Ausscheidung von Elektrolyt- und Flüssigkeitsmengen. Pharmakologisch führt die Diuretikaresistenz zu einer Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve (Sensitivitätsminderung) sowie zu einer Herabsetzung der maximal erreichbaren Wirkung („Wirkungsplateau“, intrinsische Aktivität) [152].

Zu einer Diuretikaresistenz können, neben der Grunderkrankung, sowohl pharmakokinetische, als auch pharmakodynamische Faktoren führen [153]. Unter den pharmakokinetischen Ursachen kann eine ungenügende Resorption, erhöhtes Verteilungsvolumen oder Proteinbindung [154], vor allem aber eine unzureichende Sekretion des Diuretikums in das Tubuluslumen eine Rolle spielen. Die aktive Wirksubstanz erreicht dann am Wirkort keine therapeutische Konzentration [151].

Bei der pharmakodynamischen Diuretikaresistenz wird das Diuretikum zwar in ausreichender Menge im Tubulus sezerniert, kann aber dort seine diuretische Wirkung nicht voll entfalten. Dies kann aus einer verminderten glomerulären Filtration (z.B. bei Exsikkose) oder einer Hyponatriämie im Tubuluslumen, die eine Natriurese reduziert, resultieren [153]. Zusätzlich können Adaptationsvorgänge innerhalb der Niere die Diuretikaresistenz verschlechtern. Dazu gehören die hormonelle Gegenregulation über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und eine Hypertrophie des distalen Tubulus, die mit einer kompensatorisch vermehrten Reabsorption von Flüssigkeit und Soluta einhergeht [155,156,157].

Thiazid-Diuretika führen über eine Aktivierung der tubulo-glomerulären Rückkopplung häufig zu einer weiteren Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, welche dosisabhängig, auch in Kombination mit Schleifendiuretika, die natriuretische Wirksamkeit einschränken kann [158].

Thiazid-Diuretika weisen eine flach verlaufende Dosis-Wirkungskurve auf. Dies bedeutet, dass ab einer bestimmten Dosishöhe nur noch ein marginaler Zuwachs an therapeutischer Wirkung erwartet werden kann, dafür aber möglicherweise ein deutlicher Anstieg unerwünschter Effekte [159].

Die in dieser Studie geprüfte Diuretikakombination wurde bereits in mehreren klinischen Studien [150,159,160,161,162] erprobt, die eine gute Therapieverträglichkeit und Therapiesicherheit belegten. In einer Übersichtsarbeit wurden Ergebnisse von insgesamt 12 Studien zur Therapie venös bedingter Stauungsödeme bewertet. Das Gesamtkollektiv schloss 10610 Patienten mit CVI ein. Die retrospektive Analyse ergab, dass erhöhte oder erniedrigte Ausgangswerte der Diuretikakombination Bemetizid/Triamteren unter Therapie in Richtung Normalwert-Bereich tendieren, während normale Initialwerte im Behandlungsverlauf unverändert bleiben. Die Kombination Bemetizid/Triamteren bietet damit hinsichtlich der Vermeidung unerwünschter Wirkungen auf bestimmte Elektrolyt- und Stoffwechselfparameter sowie auf den Blutdruck Vorteile und kann daher als sinnvoll bezeichnet werden [159].

2.6.3.4 Eigenschaften des Prüfpräparates

Anhand der im Prüfplan enthaltenen Information weist das Prüfpräparat folgende Eigenschaften auf. DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE ist eine fixe Kombination aus 5 mg Bemetizid und 10 mg Triamteren zur Behandlung von Stauungsbeschwerden in den Beinen als Folge von Gewebswasseransammlungen venöser statischer Herkunft (CVI).

Bemetizid ist ein Sulfonamid-Diuretikum aus der Thiazidreihe (Benzothiadiazin-Derivat), das – wie andere Diuretika dieser Gruppe – eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im frühdistalen Nierentubulus die Natrium-Rückresorption. Dadurch können maximal 15% des glomerulär filtrierte Natriums ausgeschieden werden.

Bemetizid führt bei oraler Applikation zu einer Mehrausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Chlorid (etwa zu gleichen Teilen), Kalium und Magnesium, während die Calciumausscheidung bei kontinuierlicher Gabe gering reduziert wird (Bikarbonat kann unter Thiaziden unter hohen Dosen ausgeschieden werden, wodurch der Urin alkalisch wird).

Die Elektrolyt- und Volumenausscheidung setzt langsam zunehmend innerhalb von 0,5 bis 3 Stunden ein und erreicht – analog der maximalen Plasma-Wirkstoff-Konzentration – nach 6 bis 8 Stunden den maximalen Effekt. Bei höheren Dosen bleibt die Ausscheidungsbilanz bis zu 24 Stunden positiv, so dass auf einen über 24 Stunden Effekt geschlossen werden kann. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial gering vermindert, bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Bemetizid wie andere Thiazide praktisch unwirksam.

Durch vermehrte Natrium- und Wasserelimination wirkt Bemetizid antiödematös und bei Hochdruck blutdrucksenkend.

Die Absorption von Bemetizid aus dem Magen-Darm-Trakt beträgt nach oraler Applikation ca. 90 %. Im Plasma ist das Konzentrationsmaximum von Bemetizid 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bemetizid-Konzentration nimmt dann mit einer terminalen Halbwertszeit von 3 bis 6 Stunden ab. Etwa 90% des oral zugeführten Wirkstoffs werden metabolisiert und die Metabolite renal ausgeschieden.

Triamteren ist ein Pteridin-Derivat und gehört zur Gruppe der kaliumbewahrenden Diuretika. Der Wirkort liegt im Nephron weiter distal als der des Bemetizid (spätdestaler Tubulus und kortikales Sammelrohr). In diesem Nephron-Abschnitt werden nur noch 2 bis 3 % des glomerulär filtrierte Natriums rückresorbiert, dafür aber Kalium sezerniert. Triamteren bewirkt eine im Vergleich zu anderen Diuretika geringe Mehrausscheidung von Natrium, Chlorid, Calcium und Bikarbonat. Seine Hauptwirkung besteht in einer dosisabhängigen Herabsetzung der Kalium- und Magnesiumausscheidung. Diuretischer und natriuretischer Effekt halten etwa 12 bis 16 Stunden an. Die Wirkung am Nephron ist unabhängig vom Aldosteron-Spiegel.

Triamteren wird nach oraler Einnahme zu etwa 80% aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Das Konzentrationsmaximum im Plasma ist nach ca. 2 Stunden erreicht. Die terminale Halbwertszeit von Triamteren wird in der Literatur zwischen 1,5 und 5 Stunden und die des aktiven Metaboliten mit 3 bis 6 Stunden angegeben.

Triamteren wird stark biotransformiert. Der Hauptmetabolit weist ähnliche pharmakologische Eigenschaften auf wie die Muttersubstanz. Die Abbauprodukte von Triamteren werden überwiegend renal eliminiert.

Kombiniert mit Bemetizid verstärkt Triamteren den Effekt auf die Natrium-Chlorid und Volumenausscheidung (additiver Effekt) und vermindert die Ausscheidung von Kalium und Magnesium (antagonistischer Effekt). Nach Gabe einer Kombination von 10 mg Bemetizid und 20 mg Triamteren steigt die Diurese innerhalb der ersten Stunden kontinuierlich an und erreicht nach 9 bis 12 Stunden ihr Maximum. Die erhöhte

Volumensausscheidung ist bis 24 Stunden nach der Einnahme noch nachweisbar. Die natriuretische Wirkung setzt innerhalb der ersten 3 Stunden ein und erreicht nach 3 bis 6 Stunden den maximalen Effekt. Die vermehrte Natriumausscheidung hält bis ca. 24 Stunden nach der Einnahme an. Das Maximum der Kaliurese liegt zwischen 6 bis 9 Stunden nach der Einnahme. Der kaliumsparende Effekt der Kombination ist vor allem in den ersten 6 Stunden ausgeprägt.

Eine zurzeit geltende Zusammenfassung der Merkmale des Prüfpräparates findet sich im **Anhang 3**.

2.6.3.5 Effektivität der Phlebödembehandlung mit dem Prüfpräparat

Bei der Bewertung der Effektivität einer Phlebödembehandlung achtet man auf den Erfolg der ausschwemmenden Maßnahmen, Verbesserung der Lebensqualität und die Auswirkung der Therapie auf den Verlauf der CVI. Dabei ist eine objektive Messung der Ödemdynamik wichtig [142], wofür die im **Kapitel 2.5.3** dargestellten diagnostischen Methoden verwendet werden können. Die Lebensqualität wird anhand der subjektiven Beschwerden beurteilt. Um die Aussage zu objektivieren, werden Fragebogen eingesetzt, die das Wohlbefinden im Allgemeinen oder im Bezug auf bestimmte Bereiche einschränken (siehe **Kapitel 2.2.3**).

Es gibt nur wenige veröffentlichte klinische Prüfungen zur Wirksamkeit der geprüften Diuretikakombination bei Patienten mit Phlebödem. Die Effektivität dieser Behandlung wird kontrovers beurteilt. Manche Autoren weisen auf eine zufrieden stellende therapeutische Effektivität hin [160,161,162], dagegen konnte in einigen Studien kein ausreichender Therapie-Erfolg nachgewiesen werden [163,164,165]. In einer Dissertation wurde der Stellenwert einer Diuretikabehandlung bei der chronischen Veneninsuffizienz angezweifelt: „Es wurden keine wissenschaftlichen Beweise gefunden, die den Nutzen einer dauerhaften Anwendung von Diuretika bei der Behandlung der CVI belegen. Angesichts der bekannten potentiellen Nebenwirkungen von Diuretika kann bei der CVI eine Dauertherapie mit Diuretika nicht empfohlen werden. Eine kurzfristige Anwendung zum Ausschwemmen vorhandener Ödeme vor dem Anpassen von Kompressionsstrümpfen erscheint bei Bedarf sinnvoll“ [166].

2.6.4 Prophylaxe und Nachsorge des Phlebödems

Die Möglichkeiten einer wirksamen Prophylaxe sind durch das mangelnde Wissen über die Pathogenese der chronischen Venenerkrankungen eingeschränkt. „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“ [19]. Viele Risikofaktoren, wie Geschlecht, Alter und erbliche Vorbelastung sind nicht modifizierbar. Da die anlagebedingte Disposition der venösen Erkrankungen nicht ursächlich therapierbar ist, muss grundsätzlich auch nach einer suffizienten Therapie mit dem erneuten Auftreten von insuffizienten Venenanteilen gerechnet werden. Zur frühzeitigen Erkennung einer neuerlichen Dekompensation sind Kontrollen des venösen

Gefäßstatus sinnvoll und empfehlenswert. Wenn die Störung der Beinvenenhämodynamik nicht vollständig normalisiert werden kann, ist eine dauerhafte konservative Therapie sinnvoll [139].

Im Rahmen einer primären Prophylaxe sowie bei allen Formen der Venenkrankheiten erscheinen Allgemeinmaßnahmen nützlich. Diese umfassen eine Gewichtsreduktion, angemessene körperliche Aktivitäten, Vermeiden von langem Sitzen und Stehen und (bei Stauungsbeschwerden) häufige Hochlagerung der Beine [103]. Bei der sekundären Prophylaxe einer Phlebödems finden auch manche Behandlungsmethoden Anwendung, wie z.B. physikalische Therapie; Kompression oder Gymnastik. Eine diuretische Behandlung ist zur Prophylaxe des Phlebödems nicht geeignet [147].

3 FRAGESTELLUNGEN

Die Thematik dieser Promotionsarbeit umfasste folgende Fragestellungen:

1. Welcher Unterschenkelabschnitt sollte volumetrisch vermessen werden, um den ödemausschwemmenden Effekt einer Diuretikabehandlung effektiv zu erfassen?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem (duplex-)sonographisch bestimmten Innendiameter der V. femoralis communis (VFC) und dem venösbedingten Unterschenkelödem? Falls so, kann ein Grenzwert für den Diameter der VFC gezeigt werden, ab welchem eine verstärkte Ödemneigung besteht?
3. Wie verändert sich der ödemausschwemmende Effekt nach einer 7- und 14-tägigen Behandlung mit dem Prüfpräparat bei Frauen mit einer chronischen Veneninsuffizienz degenerativer Ätiologie?

4 STUDIENAUFBAU, PATIENTENGUT, METHODIK

In diesem Kapitel werden die Rahmenbedingungen der Studie, die Untersuchungsmethodik und die Methoden der statistischen Datenauswertung beschrieben.

4.1 STUDIENAUFBAU

Die Daten wurden im Rahmen einer klinischen Prüfung mit einer Diuretikakombination erhoben. Diese Studie wurde in den Jahren 1992 bis 1994 in einer internistisch-angiologischen Praxis in Tegernsee (Oberbayern) durchgeführt.

Der Titel der Studie lautete: „Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Messung der Extremitätenumfänge und -Volumina mittels optoelektronischem Messverfahren bei 40 ambulanten Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz und venös bedingten Stauungsödemen vor und während einer zweiwöchigen Therapie mit Diuretikakombination DEHYDRO TRI[®] MITE (5 mg Bemetizid, 10 mg Triamteren)“. Der Prüfarzt und wissenschaftliche Betreuer dieser Studie war Professor Dr. Markward Marshall.

Das Vorhaben wurde von der Pharmafirma Sanol gesponsert. Die in dieser Dissertation dargelegten Ergebnisse, ausgenommen der Sicherheitsparametern, wurden unabhängig vom Sponsor ausgewertet. Teilergebnisse dieser Studie wurden als Posters auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie am 5. Oktober 2006 präsentiert.

4.2 STUDIENKOLLEKTIV

Die Zusammensetzung des Studienkollektives wurde durch die Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt, die im Prüfplan festgelegt worden waren, wobei in dieser Dissertation nur die Subgruppe der Frauen analysiert wurde.

4.2.1 Einschlusskriterien

Ambulante weibliche und männliche Patienten im Alter zwischen 20 und 70 Jahren mit einer anamnestisch und klinisch gesicherten chronischen Veneninsuffizienz (CVI) im Schweregrad I oder II nach Widmer/Marshall (siehe **Anhang 2**) und venös bedingten Stauungsödemen der unteren Extremitäten. Probanden wurden eingeschlossen unter der Voraussetzung einer schriftlichen Einwilligung in die Studie vor dem Studienbeginn.

4.2.2 Ausschlusskriterien

Nach dem Prüfplan wurden Personen, die folgende Bedingungen erfüllten, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

1. die während der letzten 3 Monate an einer anderen klinischen Prüfung teilgenommen haben,
2. unter 20 bzw. über 70 Jahre,

3. bei denen im Prüfungsverlauf nicht auf eine Kompressionstherapie verzichtet werden kann,
4. mit medikamentös behandelter Hypertonie,
5. mit Anurie oder Niereninsuffizienz (Serumkreatinin über 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min),
6. mit Glomerulonephritis,
7. mit schweren Leberfunktionsstörungen (Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen),
8. mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide,
9. mit Hypokaliämie, die auf eine Behandlung nicht anspricht,
10. mit Hyperkaliämie $> 5,6$ mmol/l,
11. mit Hyperkalzämie $> 2,7$ mmol/l,
12. mit Hybernatriämie > 155 mmol/l,
13. mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus,
14. mit Hyperurikämie (Harnsäure $> 8,0$ mg/dl) oder Gicht,
15. mit arterieller Verschlusskrankheit oder anderen Gefäßerkrankungen (z.B. Morbus Buerger),
16. mit Herzinsuffizienz bzw. kardialen Ödemen,
17. mit koronarer Herzkrankheit,
18. mit Lymph- bzw. Lipödemem,
19. mit Proteinurien (bei Nachweis mittels Teststreifen),
20. mit Fettstoffwechselstörungen sowie Patienten, die unter einer Behandlung mit Marcumar, Thrombolytika, Fibrinolytika oder ASS stehen,
21. mit Polyglobulie,
22. mit Begleitmedikationen, die Einfluss auf die Ödemausschwemmung haben (Diuretika oder deren Kombinationen),
23. Schwangere und Stillende sowie Frauen im gebärfähigen Alter ohne ausreichende Kontrazeption,
24. mit bekannter Alkohol- oder Drogenabhängigkeit,
25. mit bekanntem Laxantienabusus.

4.2.3 Untersuchte Personen

Die Dissertation bezieht sich auf das Datenmaterial aller 34 Probandinnen, die an der oben genannten klinischen Prüfung teilgenommen haben. Jede von den Studienteilnehmerinnen wurde einer der beiden Behandlungsgruppen randomisiert, also nach Zufallsprinzip

zugeteilt: die Verum-Gruppe (N=16) und die Placebo-Gruppe (N=18). Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich, falls nicht anders vermerkt, auf das Datenmaterial der rechten Beine bei Frauen.

4.2.4 Untersuchte Extremitäten

Bei den Studienteilnehmerinnen wurden alle Extremitäten nach Widmer/Marshall- CVI-Einteilung klassifiziert [35]. In Bezug auf die rechten Beine hatten 10 Frauen in der Verum-Gruppe und 12 in der Placebo-Gruppe (entsprechend 63% und 67% der jeweiligen Gruppe) eine CVI I. Grades. Eine CVI II. Grades hatten 3 (19%) der Verum- und 5 (28%) der Placebo-behandelten Frauen. Eine Frau aus der Verum-Gruppe (6%) hatte eine CVI III. Grades. Bei 2 Frauen (13%) aus der Verum- und bei einer Frau (5,6%) aus der Placebo-Gruppe wurde am rechten Bein keine klinisch manifeste CVI festgestellt. Bei zwei von diesen drei Extremitäten wurde ein Minimalbefund im Sinne einer Besenreiser- oder retikulären Varikose festgestellt (C1 nach CAEP; siehe **Tabelle 2**). Gemäß der CEAP Klassifikation befanden sich die meisten Extremitäten klinisch im Stadium C3-C4, und zwar 13 aus der Verum- und 17 aus der Placebo-Gruppe [38]. (Für CVI- und CEAP-Klassifikation siehe **Anhang 2**.)

Tabelle 2: Verteilung des klinischen Krankheitsbefundes in den Behandlungsgruppen anhand der CEAP Klassifikation (rechte Beine)

Klinischer Status nach CEAP	Verum Gruppe N=16	Placebo Gruppe N=18
C0	1	0
C1	1	1
C2	0	0
C3	10	12
C4	3	5
C5	1	0

In dem Kollektiv der rechten Beine gab es keine Extremitäten mit tiefer Venenthrombose (CEAP: EP). An den linken Beinen fanden sich postthrombotische Veränderungen bei 9 von den 34 Frauen (davon 3 in der Verum-Gruppe). Die ätiologische Einstufung erfolgte getrennt für jedes Bein. Damit das primäre, degenerative (EP) und das sekundäre, postthrombotische (ES) Krankheitsbild nicht vermischt ausgewertet werden, wurden die linken Beine von der Analyse ausgeschlossen. Ein Vergleich der klinischen Merkmale für die 16 Probandinnen aus der Verum- und 18 aus der Placebo-Gruppe wurde in der **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristik des Datenmaterials der rechten Beine bei Frauen (angegeben: N (%) oder Mittelwert (\pm SD)).

Parameter		Verum-Gruppe N=16	Placebo-Gruppe N=18
Alter [J]		40 (\pm 13)	45 (\pm 10)
Körperlänge [cm]		166 (\pm 6)	164 (\pm 6)
Körpergewicht [kg]		70 (\pm 14)	70 (\pm 10)
Körper-Massen-Index [kg/m ²]		25,4 (\pm 4,7)	26,2 (\pm 3,1)
CVI:	0. Grades	2 (13%)	1 (6%)
	I. Grades	10 (63%)	12 (67%)
	II./III. Grades	4 (25%)	5 (28%)
Stamm-Astvarikose	0	5 (31%)	5 (28%)
[Schweregrad]:	1	2 (13%)	4 (22%)
	2	5 (31%)	4 (22%)
	3+	4 (25%)	5 (28%)
Retikuläre, Besenreiservarikose	0	1 (6%)	0 (0%)
[Schweregrad]:	1	5 (31%)	3 (17%)
	2	6 (38%)	8 (44%)
	3+	4 (25%)	7 (39%)
Diameter der V. femoralis comm. [mm]		16,2 (\pm 1,9)	15,6 (\pm 1,9)
Diameter der Magna-Krosse¶ [mm]		7,9 (\pm 1,8)	8,9 (\pm 2,0)
Wiederauffüllzeit (LRR)	\geq 40	8 (50%)	5 (28%)
[s]:	30–39	2 (13%)	5 (28%)
	20–29	1 (6%)	7 (39%)
	10–19	4 (25%)	1 (6%)
	\leq 9	1 (6%)	0 (0%)
Reflux in der VFS	0	6 (38%)	7 (39%)
[Schweregrad]:	1	7 (44%)	7 (39%)
	2+	3 (19%)	4 (22%)

¶ Extremitäten nach Stripping-OP wurden ausgeschlossen

4.3 UNTERSUCHUNGSMETHODIK

4.3.1 Studienprozeduren

Die Prozeduren der Studie wurden in einem Prüfplan festgelegt und gemäß dem Prüfplan durchgeführt. Die vorgelegte Dissertation bezog Ergebnisse der umfangreichen phlebologischen Untersuchung mit ein, die bei der Selektionsvisite erfolgt war.

Die Studienperiode beinhaltete für jeden Probanden eine Wash-out- und eine Therapie-Phase. Entsprechend gab es 4 Visiten: Screening-Visite (V1), Randomisierungs-Visite (V2), Während-(V3)- und Nach-(V4)-Behandlungs-Visite.

Ausgewählte Studienprozeduren wurden in der **Tabelle 4** zusammengefasst.

Tabelle 4: Studienprozeduren anhand des Prüfprotokolls

	Visite 1 Tag -7	Visite 2 Tag-1	Visite 3 Tag 7	Visite 4 Tag14
Patienteninformation und –Einwilligung	X			
Aufnahmeuntersuchung, Anamnese	X			
Randomisierung		X		
Ausgabe der Prüfmuster		X		
Optoelektronische Umfangs- und Volumenmessung		X	X	X
Körpergewicht		X	X	X
Ruheblutdruck		X	X	X
Labor	X	X		X
Klinische Symptomatik		X	X	X
Erfassung unerwünschter Ereignisse		X	X	X
Pillcounting			X	X

Die Duplexsonographie, direktionale Ultraschall-Doppler-Untersuchung und Licht-reflexionsrheographie wurden jeweils vor der Visite 2 (meistens nahe/an der Visite 1), also vor Beginn der Studientherapie durchgeführt.

4.3.2 Ethischer Aspekt der Studie

Die Durchführung der klinischen Prüfung wurde von der zuständigen Ethikkommission gebilligt. Die Prüfung wurde im Sinne der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Sämtliche Daten, die im Rahmen dieser Untersuchungen erhoben worden waren, wurden anonym und streng vertraulich behandelt.

Der Prüfarzt hat alle in die Prüfung aufzunehmenden Patienten über das Ziel der Prüfung, die Untersuchungsmethoden und die Eigenschaften des Prüfpräparates im ausführlichen Gespräch aufgeklärt und dann die Patienteneinwilligung schriftlich festgehalten. Das Studienmonitoring (Abgleichung der Quellendaten) wurde vom unabhängigen Auftragsinstitut, INNOPHARM Arzneimittelforschung GmbH, durchgeführt.

4.3.3 Randomisierung und Anwendung der Studienmedikation

Die Studienmedikation wurde dem jeweiligen Probanden randomisiert, also nach dem Zufallsprinzip, zugeteilt. Dabei hatte jede Person 50% Chancen das Verum oder das Placebo zu bekommen. Die eigentliche Therapiezuweisung wurde verblindet. Da weder der Proband noch der Prüfarzt über den Inhalt der ausgehändigten Medikation informiert waren, spricht man von einer doppelten Verblindung. Die Anzahl der von den Probanden eingenommenen Dragees wurde bei der Visite 3 und 4 vom Prüfarzt durch das Abzählen der übrig gebliebenen Dragees, also durch ein Pillcounting, ermittelt.

4.3.4 Begleittherapie

Mindestens eine Woche vor dem Beginn der Anwendung der Studienmedikation und während der randomisierten Therapiephase waren Kompressionsmaßnahmen (Verbände und Strümpfe) und kreislaufwirksame Medikamente, wie Diuretika oder Diuretika-Kombinationen (außer dem Prüfpräparat), Betablocker, Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmer, Vasodilatoren und deren Kombinationen, Nitrate und deren Kombinationen abzusetzen. Ebenso durften alle venotonisierenden oder venenabdichtenden Mittel (z.B. Ruscus, Äscin, Zitrus-Flavonoide usw. bzw. deren Kombinationen) eine Woche vor und während der Therapie nicht verwendet werden.

4.3.5 Anamnese

Folgende Daten wurden anamnestisch erhoben: Alter, Körpergröße und -gewicht und Grund der Visite beim Arzt. Eine gezielte Thrombosenanamnese erfasste ggf. die Zeit und die Ausdehnung (ein oder beide Beine, welche Etagen) einer tiefen Venenthrombose.

Um die Sensitivität der Anamnese bezüglich thrombotischen Ereignisse zu erhöhen, wurden überstandene 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.

4.3.6 Körperliche Untersuchung

Der klinische Status jeder Extremität einschließlich der CVI- und Varizen-Beurteilung wurde durch Betrachtung 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.

Vor und während der Medikamentenprüfung wurde die Intensität typischer klinischer Symptome der chronischen Veneninsuffizienz vom Prüfarzt durch Befragen des Patienten überprüft und protokolliert. Dabei wurde folgende Skala der Intensität der Symptome angewendet: 0 = nicht vorhanden, 1 = leicht, 2 = mittel, 3 = schwer, 4 = sehr schwer.

4.3.7 Laboruntersuchungen

Die Laborparameter wurden vor- während und nach 14-tägiger Therapie untersucht. Folgende Parameter wurden gemessen:

- Hämatologie: Hämatokrit, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten;
- Elektrolyte: Kreatinin, Kalium, Natrium, Calcium;
- Biochemie: Blutzucker, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, Harnsäure;
- Leberenzyme: SGOT, SGPT, Gamma-GT;
- Andere Parameter: Blutsenkung nach 1 Std. und 2 Std.; Thromboplastinzeit,
- Urinstatus: Eiweiß, Glukose, Erythrozyten.

Die Labornormwerte befinden sich im **Anhang 4**.

4.3.8 Apparative Diagnostik

4.3.8.1 *Optoelektronische Messung der Extremitätenumfänge und -volumina*

Alle Volumenmessungen wurde mit dem optoelektronischen Volumeter (Perometer) (Hersteller: Fa. Bösl, Medizintechnik, Aachen) durchgeführt. Die Messungen erfolgen an beiden Beinen des Patienten nach 10-minütigem Stehen. Während der Untersuchung lagen die Probanden flach auf der Liege mit leicht (um ca. 15 cm) angehobenem Unterschenkel. Die Messstrecke umfasste die gesamte Länge des Unterschenkels von der Knöchelebene bis zum unteren Rand der Patella, aber nicht mehr denn 40 cm. Die Beinvolumina wurden am Unterschenkel oberhalb des Innenknöchels in unterschiedlichen Messbereichen bestimmt: über 10 cm, 20 cm und in einem anatomisch definierten Bereich vom Innenknöchel zur Patella. Alle Messungen wurden um 17:00 Uhr bei einer Raumtemperatur von 20 bis 25 Grad Celsius durchgeführt. Zunächst wurde das rechte und anschließend das linke Bein untersucht.

Die Messergebnisse der Volumetrie wurden mittels eines PC auf unterschiedliche Unterschenkel-Messstrecken unterteilt und ausgewertet. Dazu wurden die ausgedruckten Perometrie-Ergebnisse benutzt, die das Volumen der Gesamtmessstrecke [in ml] sowie alle Beinumfänge [in mm] Zentimeter pro Zentimeter der Extremität dokumentierten.

4.3.8.2 *Duplexsonographie*

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. Bei der Duplex-Untersuchung lag der Proband auf dem Rücken auf einer waagrecht gestellten Liege. Die Raumtemperatur lag bei 20 bis 25 Grad Celsius. Zunächst wurde mit Hilfe eines 7,5-MHz-Schallkopfes die Vena femoralis communis (VFC) in Leistenbandhöhe 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 superficialis wurden im Hinblick auf ihre Komprimierbarkeit, Atemabhängigkeit der Blutströmung und Reflux-Auslösbarkeit bei Valsalva-Manöver untersucht. Die Refluxdauer wurde in der V. femoralis superficialis nach einer 5-Punkte-Skala (zwischen 0 und 4) verschlüsselt.

Der Innendiameter der VFC wurde proximal der Magna-Mündung gemessen im Bereich, wo sich die Venenwände parallel zueinander und zu der Hautoberfläche darstellen. Die duplexsonographischen Diametermessungen wurden auf 0,1 mm genau angegeben und dokumentiert. Die Messung erfolgte unter Verwendung eines kalibrierten Valsalva-Manövers, also bei einem hohen intravasalen Blutdruck. Die Untersuchungsverhältnisse sollten durch die Kalibrierung des Pressversuch standarisiert werden; um dieses zu erreichen, legte der Untersucher seine linke Hand auf den Bauch des Patienten auf und übte einen dosierten Druck aus.

4.3.8.3 Andere apparative Untersuchungen

4.3.8.3.1 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 Probanden wurden bei Raumtemperatur auf einer wagerecht gestellten Liege in Rückenlage untersucht. Zunächst wurden mit Hilfe einer 4-MHz-Stiftsonde A. femoralis communis und die V. femoralis communis (in Leistenbandhöhe) untersucht. Danach wurde die A. tibialis posterior mit den begleitenden gleichnamigen Venen hinter dem Innenknöchel beschallt (8MHz).

Anschließend wurde mit der 8-MHz-Stiftsonde die V. saphena magna in Kniehöhe beschallt und die Klappenfunktion geprüft.

Sämtliche Befunde, die einen Anhalt für einen möglichen thrombotischen Prozess ergaben, wurden in der Duplexsonographie nachverfolgt.

4.3.8.3.2 Lichtreflexionsrheographie (LRR, Photoplethysmographie - PPG)

Die venöse Wiederauffüllzeit wurde mit einem Gerät AV 1000 der Firma Vasocare GmbH, Bonn, nach dem Untersuchungsablauf, der von Weidorf und Schultz-Ehrenburg [167] und Marshall [35] beschrieben wurde, durchgeführt. Alle Probanden wurden im Sitzen, mit den Füßen auf dem Boden ruhend, so dass der Winkel zwischen der Ober- und Unterschenkelachse 90 bis 110 Grad betrug, untersucht. Der LRR-Messkopf wurde mit einem doppelseitigen Klebering etwa 10 cm oberhalb des Innenknöchels befestigt. Während des Messvorgangs führten die Probanden im Sekundentakt 10 maximale Dorsalflexionen des Sprunggelenkes durch, wonach der Fuß auf den Boden locker gestellt und still gehalten wurde. Wenn sich das von der Haut abgeleitete Signal erneut stabilisierte, wurde die Untersuchung beendet. Das Zeitintervall von der Beendigung des Bewegungsprogramms bis zur Signalstabilisierung galt als die venöse Wiederauffüllzeit.

4.4 STATISTISCHE DATENAUSWERTUNG

Die statistische Datenauswertung wurde mit freundlicher Unterstützung von Diplom-Mathematiker Zbigniew Lewandowski (Abteilung Epidemiologie der Medizinischen Universität Warschau, Leiter Professor Jan Kopczynski) durchgeführt und erfolgte mit Hilfe des SAS-Pakets und des S-Plus-Programms.

Die Zielvariable war der Volumenunterschied [ml] des rechten Unterschenkels zwischen Visite 2 (vor der Therapie) und Visite 3 (nach 7 Tagen Therapie). Die ausgeschwemmte Gewebeflüssigkeit, die diesen Volumenunterschied ausmachte, wird im Weiteren als ausschwemmbares Ödem bezeichnet.

Die Einflussvariablen wurden zum Zwecke der Datenauswertung folgendermaßen verschlüsselt: das Alter errechnete sich als Unterschied voller Jahre zwischen dem Untersuchungs- und Geburtsdatum; Stamm-Astvarikose, retikuläre und Besenreiservarikose wurden als nicht relevant (Grad 0 oder 1) oder relevant (Grad 2+) bewertet; Reflux in

der Magna-Krosse, Reflux in der V. femoralis superficialis, Reflux in der V. saphena magna in Kniehöhe wurden als 0 (nicht vorhanden) oder 1+ (vorhanden) kodiert. Die venöse Wiederauffüllzeit bei der LRR (PPG) wurde unterhalb der 25-Sekunden-Marke als pathologisch bewertet.

Die Varianzanalyse wurde für die Untersuchung der primären Beziehung wie folgt angewendet: Die Veränderungen der Beinvolumina (Zielvariable) wurden auf Assoziation mit den Einflussvariablen wie Therapiegruppe (Verum versus Placebo), Zeit (vor oder nach Therapie), Diameter der VFC (klein versus groß) sowie Interaktionseffekte dieser Einflussvariablen mit der Zeitvariable, untersucht. Einflussvariablen (unabhängige Variablen, Faktoren) waren kategoriale Variablen, die die Gruppen vorgaben (Therapie + oder -, Dilatation + oder -, Zeit(punkt) vor oder nach Behandlung). Da die Anzahl der Probandinnen in den Behandlungsgruppen ungleich war und mehr als eine Messung pro Person berücksichtigt werden musste, wurde die General-Linear-Model-Prozedur mit Messwiederholungen eingesetzt (GLM PROCEDURE des SAS-Systems [168]).

Gruppenunterschiede in quantitativen Variablen wurden mit dem Student-t-Test (TTEST PROCEDURE) und in Merkmalhäufigkeiten mit dem zweiseitigen Fisher's Exact Test (FREQ PROCEDURE mit der EXACT-Option) auf ihre Signifikanz geprüft. Beziehungen zwischen den quantitativen Parametern wurden mit der Regressionsanalyse (REG PROCEDURE) oder der Korrelationsanalyse (CORR PROCEDURE) untersucht. Bei der letzteren wurde die Stärke der Assoziationen als ein Korrelationskoeffizient mit entsprechendem Signifikanzniveau ausgedrückt. Einflüsse potenzieller Störfaktoren auf die untersuchten Korrelationen wurden mit der PARTIAL-Option ausgeschaltet [168].

Die Häufigkeiten einer bestimmten Ödemausschwemmung (3% bzw. 5%) bei Frauen mit einem größeren versus kleineren Diameter der VFC wurden in Vierfeldertafeln dargestellt. Um die Frage der Signifikanz des diagnostischen Testes (der Diametermessung der VFC) als Prädiktor der Ausschwemmung zu beantworten, wurde der zweiseitige Fisher's Exact Test verwendet [169,170].

Die Beziehung zwischen dem Diameter der V. femoralis communis und dem Risiko eines ausschwemmbaren Ödems (3% und 5%) wurde mit Hilfe der GAM-Analyse untersucht (GAM – Generalized Additive Models vom S-Plus Programm). Dabei hat man die Beziehung auf Nichtlinearität untersucht und die Änderungen des Ödem-Risikos als Funktion des VFC-Diameters als Kurven dargestellt, die von der GAM-Analyse mit der SPLINE-Funktion aufgezeichnet wurden [171]. Die Stärke der Beziehungen zwischen dem Risiko eines ausschwemmbaren Ödems und anderen Faktoren (Stamm-Astvarikose II. Grades; retikuläre und Besenreiservarikose II. Grades; proximale Leitveneninsuffizienz; Magna-Krosseninsuffizienz; Magna-Insuffizienz in Kniehöhe und venöse Wiederauffüllzeit <25s in der LRR) wurde als Odds Ratio dargestellt (statistische Signifikanz wurde mit LOGISTIC PROCEDURE des SAS-Pakets geschätzt [168,172]).

Sicherheit der Studienbehandlung wurde anhand der Art und Anzahl der berichtenden unerwünschten Ereignisse sowie der Laborparameter beurteilt. Für diese Auswertung

wurde die gesamte Studienpopulation (einschließlich 6 Männer) während der aktiven Therapiephase in Betracht gezogen.

5 ERGEBNISSE

5.1 CHARAKTERISTIK DES UNTERSUCHUNGSPERSONEN

Wie **Tabelle 3** zeigt, gab es keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Zwar waren die Frauen in der Verum-Gruppe durchschnittlich um 5 Jahre jünger und bei gleichem Körpergewicht um 2 cm größer als die in der Placebo-Gruppe, dennoch waren diese Differenzen nicht statistisch signifikant. Vier Frauen in der Verum-Gruppe und zwei in der Placebo-Gruppe hatten eine Magna-Stripping-OP hinter sich; die Magna-Krosse war in der Placebo-Gruppe im Durchschnitt um 1 mm weiter.

5.2 VERÄNDERUNGEN DES UNTERSCHENKELVOLUMENS NACH 7 TAGEN BEHANDLUNG

Vor Beginn der Therapie ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Beinvolumina zwischen den Behandlungsgruppen (die Verum-Gruppe zeigte unwesentlich größere Werte als die Placebo-Gruppe). Entsprechende Mittelwerte mit Standardabweichungen finden sich in **Tabelle 5**.

Tabelle 5: Gruppenvergleich der Unterschenkelvolumina vor und nach 7-tägiger Behandlung mit dem Prüfpräparat.

Parameter	Therapie Gruppe	n	Vor Therapie	Nach 7-T Therapie
			Mittelwert \pm SD [ml]	Mittelwert \pm SD [ml]
Unterschenkelvolumen im distalen 10-cm Abschnitt	Verum	16	490 \pm 89	475 \pm 92
	Placebo	18	453 \pm 63	452 \pm 58
Unterschenkelvolumen im distalen 20-cm Abschnitt	Verum	16	1245 \pm 206	1202 \pm 209
	Placebo	18	1151 \pm 165	1148 \pm 147
Gesamtvolumen des Unterschenkels (vom Innenknöchel zur Patella)	Verum	16	3093 \pm 598	3024 \pm 603
	Placebo	18	2870 \pm 423	2865 \pm 395

Nach 7 Tagen Behandlung mit Verum nahm das Unterschenkelvolumen im distalen Anteil signifikant ab: der Unterschied betrug -15 ml ($p < 0,004$) im distalen 10-cm Anteil und -43 ml ($p < 0,001$) im distalen 20-cm Anteil. Wenn aber die Beinvolumina den anatomischen Strukturen angepasst gemessen wurden, d.h. über die Messstrecke vom Innenknöchel zur Patella, fanden sich keine statistisch signifikanten Volumenunterschiede mehr. In der Placebo-Gruppe ergaben sich durchschnittlich nur geringfügige Veränderungen der Unterschenkelvolumina, die nicht signifikant waren (siehe **Tabelle 6**).

Tabelle 6: Gruppenvergleich der Volumenveränderungen nach 7-tägiger Behandlung mit dem Prüfpräparat.

Parameter	Therapie Gruppe	N	Mittelwert \pm SD [ml]	p-Wert [†]
Volumenveränderungen im distalen 10-cm Unterschenkelabschnitt	Verum	16	-15 \pm 18	p<0,004
	Placebo	18	-1 \pm 19	NS
Volumenveränderungen im distalen 20-cm Unterschenkelabschnitt	Verum	16	-43 \pm 43	p<0,001
	Placebo	18	-3 \pm 46	NS
Volumenveränderungen im anatomisch definierten Bereich (vom Innenknöchel zur Patella)	Verum	16	-71 \pm 163	NS
	Placebo	18	-5 \pm 86	NS

† Vergleich der Volumina vor und nach Therapie NS- nicht Signifikant

Mit Verwendung der Varianzanalyse wurden die Veränderungen der Unterschenkelvolumina in beiden Behandlungsgruppen verglichen. In den festgelegten Abschnitten des Unterschenkels, nicht aber bei einer anatomisch bestimmten Unterschenkellänge, waren die Unterschiede zwischen Verum und Placebo deutlich. Beispielsweise waren die Volumenänderungen im distalen 10-cm Abschnitt des Unterschenkels in der Verum-Gruppe ($\Delta=-15$ ml; 3,5% des Ausgangsvolumen) ausgeprägter als in der Placebo-Gruppe ($\Delta=-1$ ml) ($p < 0,03$; siehe **Abbildung 1**). Im distalen 20-cm Abschnitt des Unterschenkels betrug entsprechende Unterschiede $\Delta=-43$ ml (3,5% des Ausgangsvolumen) und $\Delta=-3$ ml ($p < 0,005$; siehe **Abbildung 2**). Dagegen waren die Gruppenunterschiede an der anatomisch bestimmten Gesamtlänge des Unterschenkels nicht statistisch signifikant (-71 ml (2,3% des Ausgangsvolumen) in der Verum- und -5 ml in der Placebo-Gruppe, $p=0,15$; **Abbildung 3**).

Im Vergleich zu den Volumenänderungen (Ausschwemmungseffekte) waren die Standardabweichungen bei der anatomisch bestimmten Gesamtlänge des Unterschenkels mehr als 2fach größer (71 ml versus 163 ml, **Tabelle 6**). Dies betraf nicht den distalen Unterschenkelbereich, wo die Ausschwemmungseffekte und Standardabweichungen vergleichbar hoch waren.

Eine zumindest 3prozentige Volumenverringerung erzielten nach 7 Tagen Behandlung 9 Frauen in der Verum- und 2 in der Placebo-Gruppe (bezogen auf die Ausgangswerte; distaler 20-cm Anteil).

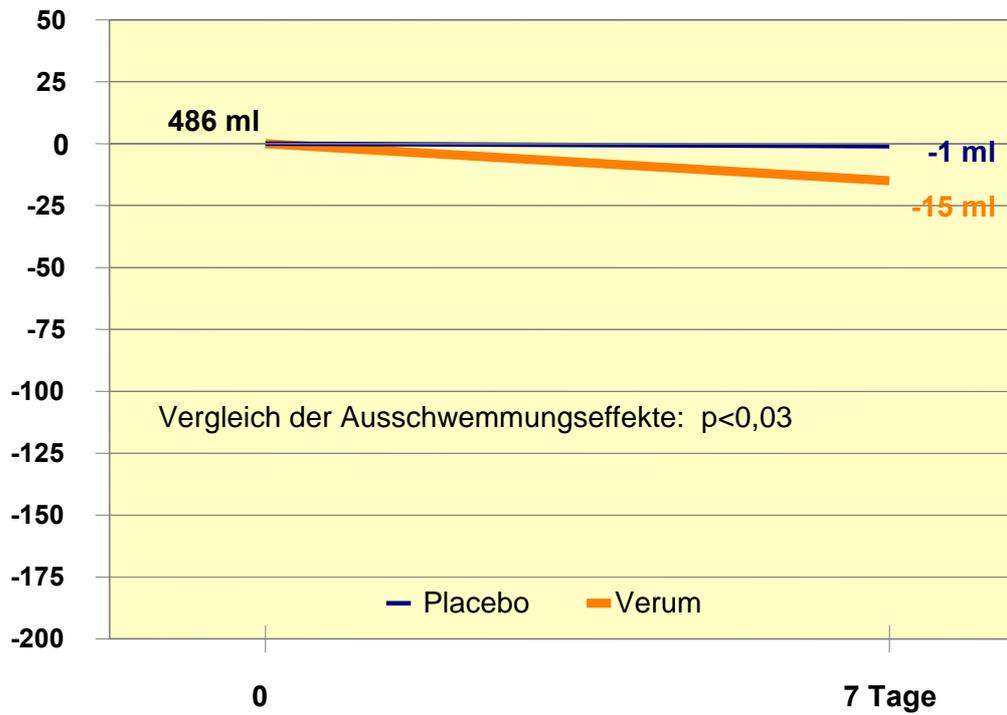
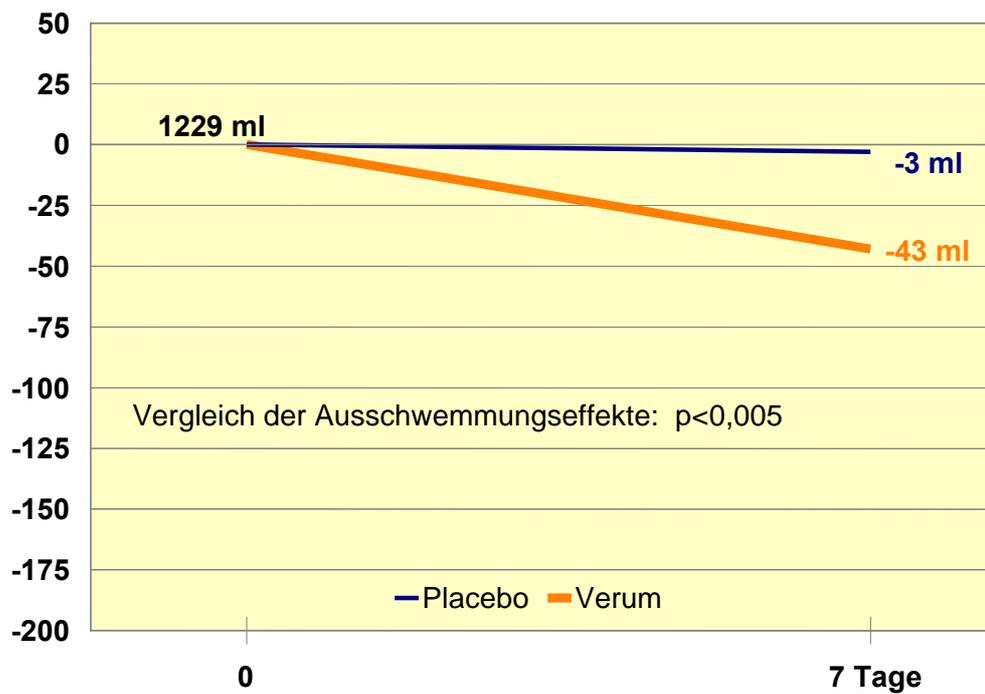
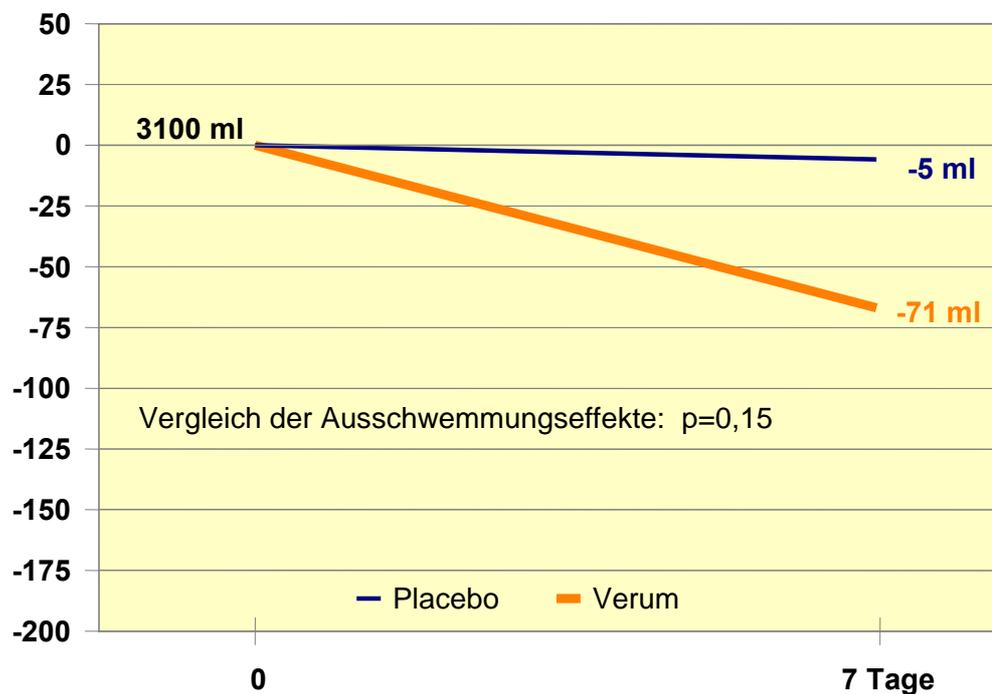
Abbildung 1: Volumenveränderungen im distalen Anteil (10 cm) des Unterschenkels [ml]**Abbildung 2:** Volumenveränderungen im distalen Anteil (20 cm) des Unterschenkels [ml]

Abbildung 3: Volumenveränderungen an der Gesamtlänge des Unterschenkels [ml]



5.3 VERÄNDERUNGEN DES UNTERSCHENKELVOLUMENS NACH 7 UND 14 TAGEN BEHANDLUNG

In der Verum-Gruppe waren die im distalen 20-cm Anteil gemessenen Volumina nach 7 Tagen Behandlung niedriger (1202 ml) als nach 14 Tagen Behandlung (1220 ml). Dabei waren alle beide Werte niedriger als vor der Therapie (1245 ml; **Tabelle 7**). Der Ausschwemmungseffekt nach 7-Tagen Behandlung betrug 43 ml und der nach 14 Tagen 25 ml, was 58 % des initial erzielten Ausschwemmungseffektes entsprach. Ähnliche Verhältnisse wurden in der Verum-Gruppe auch im distalen 10-cm Unterschenkel-Anteil und am gesamten Unterschenkel beobachtet. In der Placebo-Gruppe wurden nach 14 Tagen Therapie wie nach 7 Tagen keine wesentlichen Veränderungen der Unterschenkelvolumina im Vergleich zu den Ausgangswerten verzeichnet (siehe **Tabelle 7**).

In der Verum-Gruppe verminderten sich die Unterschenkelvolumina im distalen 20-cm Unterschenkelanteil durchschnittlich um 3,5 % nach 7 Tagen oder um 2,0 % nach 14 Tagen (bezogen auf die Ausgangsvolumina). In der Placebo-Gruppe lagen die gemittelten Volumenreduktionen entsprechend bei 0,3 % und 0,8 %.

Tabelle 7: Gruppenvergleich der Unterschenkelvolumina vor und nach 7- und 14-tägiger Behandlung mit dem Prüfpräparat.

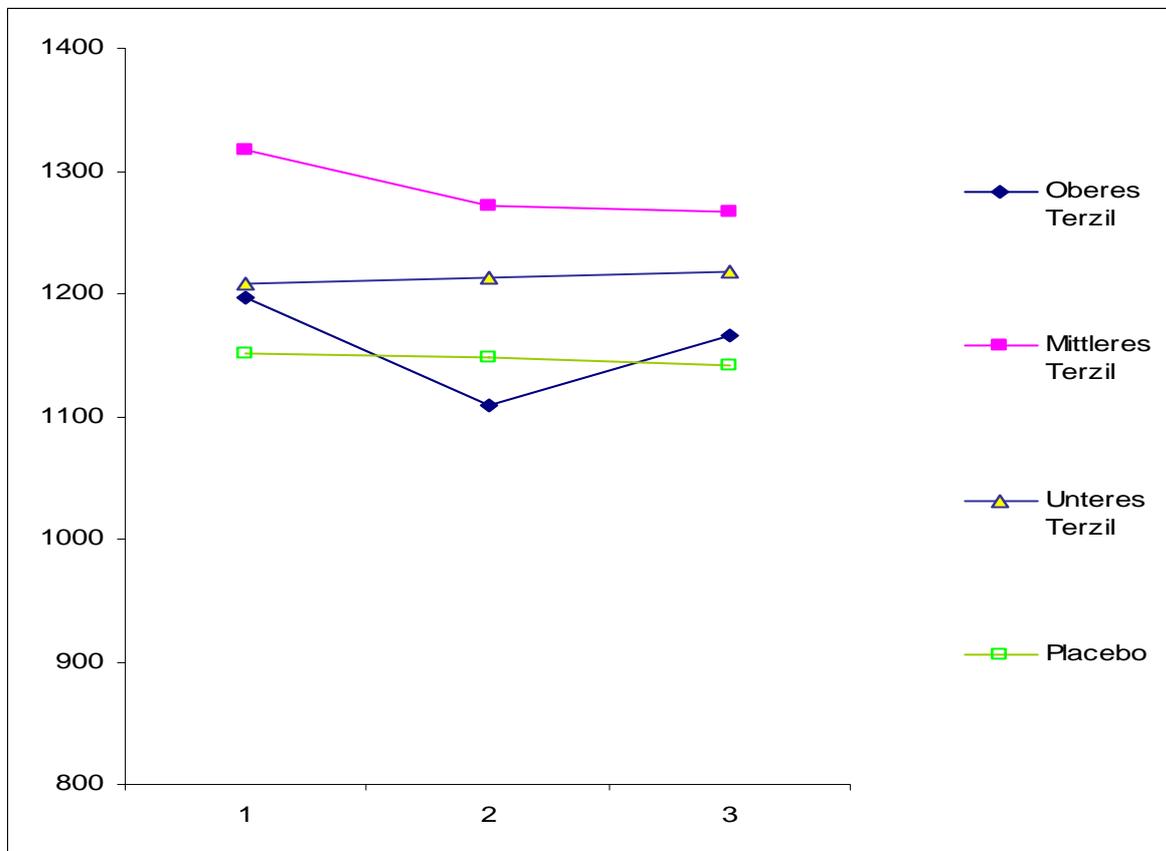
Parameter	Therapie Gruppe	n	Vor Therapie	Nach 7-Tage Therapie	Nach 14-Tage Therapie
			Mittelwert ±SD [ml]	Mittelwert ±SD [ml]	Mittelwert ±SD [ml]
Unterschenkelvolumen im distalen 10-cm Abschnitt	Verum	16	490±89	475±92	481±88
	Placebo	18	453±63	452±58	453±59
Unterschenkelvolumen im distalen 20-cm Abschnitt	Verum	16	1245±206	1202±209	1220±201
	Placebo	18	1151±165	1148±147	1142±159
Gesamtvolumen des Unterschenkels (vom Innenknöchel zur Patella)	Verum	16	3093±598	3024±603	3030±598
	Placebo	18	2870±423	2865±395	2839±430

Eine zumindest 3prozentige Volumenreduktion (bezogen auf die Ausgangswerte; distaler 20-cm Anteil) erzielten nach 14 Tagen Behandlung 5 Frauen in der Verum- und eine Frau in der Placebo-Gruppe; verglichen mit entsprechend 9 und 2 Frauen nach 7 Tagen Behandlung.

Beim direkten Vergleich der Ausschwemmungseffekte nach 7 und 14 Tagen Behandlung, fanden sich 2 Frauen in der Verum-Gruppe, die während der 2. Behandlungswoche eine 1% Ausschwemmung erzielt haben (Volumenreduktion zwischen Tag 7 und 14). Umgekehrt gab es 8 Frauen in der Verum-Gruppe, die in dieser Zeit eine mehr als 1% Volumenzunahme verzeichnet haben, einschließlich der 6 von den 9 Frauen, die initial 3% Ausschwemmung erreicht hatten. In der Placebo-Gruppe gab es 7 Frauen, die in dieser Zeit eine mehr als 1% Volumenreduktion erzielten und 6 mit einem vergleichbaren Volumenanstieg. Volumenschwankungen innerhalb einer 1% Bandbreite fanden sich bei 6 Frauen in der Verum- und 5 Frauen in der Placebo-Gruppe (sämtliche Ergebnisse beziehen sich auf den distalen 20-cm Unterschenkelanteil).

Den Verlauf der im distalen 20-cm Abschnitt gemessenen Volumenänderungen während der Behandlung verdeutlicht **Abbildung 4**. Sie zeigt, dass die Ausschwemmung nach 7 Tagen im oberen Terzil 88 ml (7,4 %) betrug; nach 14 Tagen Behandlung verringerte sie sich auf 31 ml. Im mittleren Terzil erreichten die Probandinnen 45 ml Volumenreduktion nach 7 Tagen und 50 ml (3,8%) nach 14 Tagen Behandlung. Im unteren Terzil erzielte die Studientherapie keinerlei Volumenreduktion: nach 7 Tagen nahm das mittlere Volumen um 4 ml und nach 14 Tagen um 10 ml zu, verglichen mit den Ausgangswerten. In der Placebo-Gruppe konnte man Volumenschwankungen bis durchschnittlich 9 ml (0,8%) beobachten.

Abbildung 4: Volumenänderungen im distalen 20-cm Anteil des Unterschenkels nach Terzilen der Volumenreduktion erzielten nach 7 Tagen Behandlung mit dem Prüfpräparat, verglichen mit Placebo-Gruppe.

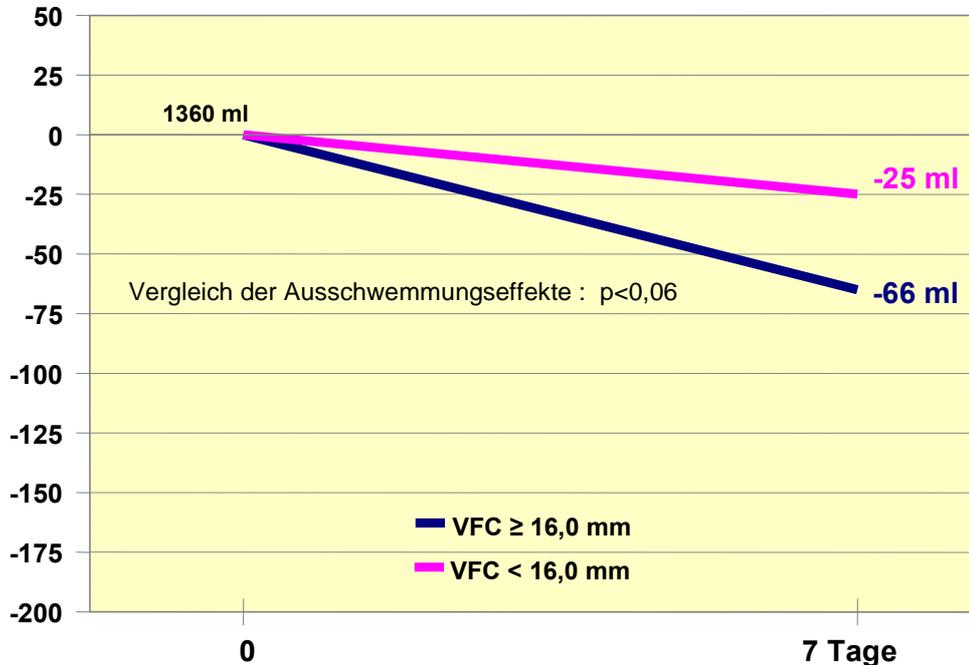


Zeitpunkte 1, 2 und 3 entsprechen dem Tag 0 (vor Behandlung), Tag 7 (nach einwöchiger Behandlung) und Tag 14 (nach zweiwöchiger Behandlung).

5.4 VERÄNDERUNGEN DES UNTERSCHENKELVOLUMENS IN ABHÄNGIGKEIT VON DEM DIAMETER DER V. FEMORALIS COMMUNIS

Die nach 7 Tagen Diuretikabehandlung erzielte Volumenreduktion (Verum-Gruppe) war bei Frauen mit einem Durchmesser der VFC $\geq 16,0$ mm ausgeprägter als bei denen mit kleineren Durchmessern ($< 16,0$ mm). Bei ersteren betrug diese Reduktion im distalen 20-cm Anteil 66 ml ($p < 0,003$), und bei letzteren nur 25 ml. Der Gruppenunterschied war grenzwertig signifikant ($p < 0,06$; siehe **Abbildung 5**).

Abbildung 5: Volumenveränderungen im distalen 20-cm-Anteil des Unterschenkels [ml] in Abhängigkeit von der Dilatation der VFC – Verum-Gruppe



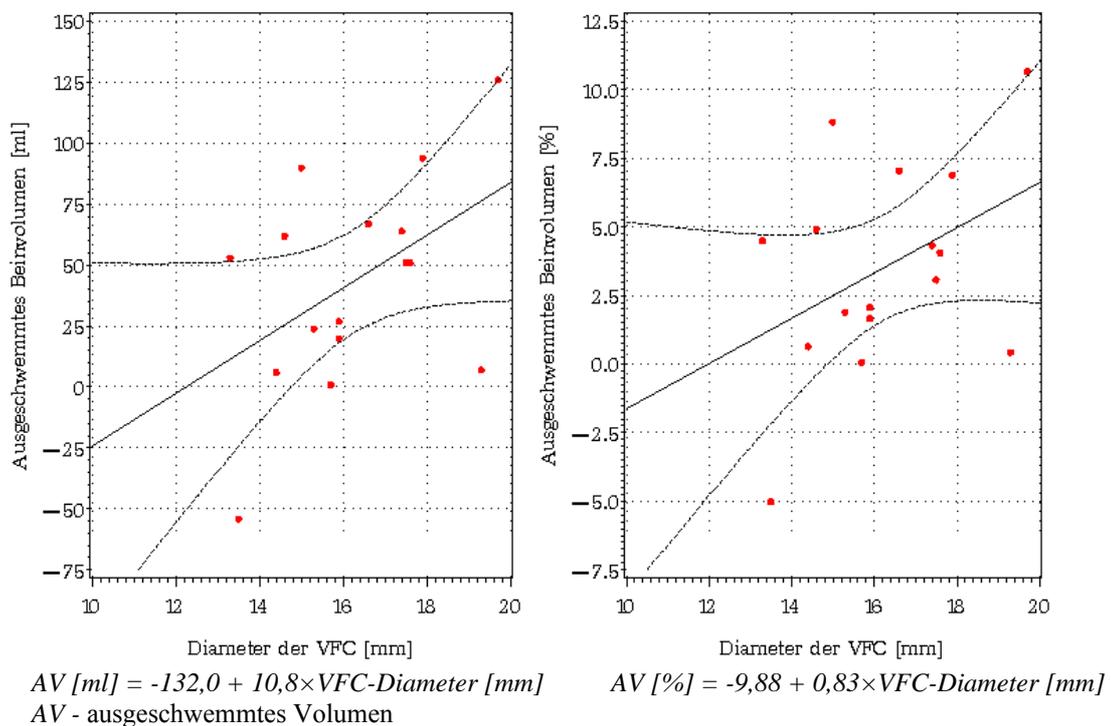
Der Ausschwemmungseffekt der 7-Tage Therapie war in der Subgruppe der 7 Probandinnen mit VFC-Diametern $\geq 16,0$ mm signifikant, unabhängig von dem Unterschenkelbereich, an dem die Volumenmessung durchgeführt wurde (**Tabelle 8**). Andererseits gab es in der Subgruppe der 9 Frauen mit kleineren Diametern (VFC $< 16,0$ mm) keine relevanten Ausschwemmungen, wiederum unabhängig vom verwendeten Messbereich.

Tabelle 8: Volumenveränderungen nach 7-tägiger Behandlung mit dem Prüfpräparat (Verum) in Abhängigkeit vom Durchmesser der V. femoralis communis.

Parameter	Diameter der VFC	N	Volumenänderungen nach 7-Tage Therapie	
			Mittelwert \pm SD [ml]	p-Wert
Volumenveränderungen im distalen 10-cm Unterschenkelabschnitt	$\geq 16,0$ mm	7	-24 \pm 18	0,01
	$< 16,0$ mm	9	-9 \pm 16	NS
Volumenveränderungen im distalen 20-cm Unterschenkelabschnitt	$\geq 16,0$ mm	7	-66 \pm 37	0,003
	$< 16,0$ mm	9	-25 \pm 41	NS
Volumenveränderungen im anatomisch definierten Bereich (vom Innenknöchel zur Patella)	$\geq 16,0$ mm	7	-180 \pm 168	0,02
	$< 16,0$ mm	9	25 \pm 83	NS

Auf jeden Millimeter Zuwachs des VFC-Diameters (in dieser Untersuchung ausgehend von einem Durchmesser von 10 – 12 mm) entfielen im Durchschnitt rund 11 ml vom ausgeschwemmten Volumen, was über 0,8% Unterschenkelvolumen entsprach. Der absolute und relative Ausschwemmungseffekt nach 7 Tagen Diuretikabehandlung war bei Probandinnen mit größeren Diametern der VFC ausgeprägter. Wie **Abbildung 6** (links) zeigt, verzeichneten sogar 6 von 7 Frauen mit einem Durchmesser der VFC ≥ 16 mm eine Volumenreduktion von ≥ 50 ml; von 9 Frauen mit einem kleinerem Durchmesser (VFC < 16 mm) erzielten lediglich drei eine derartige Volumenreduktion.

Abbildung 6: Abhängigkeit des ausgeschwemmten Beinvolumen vom Diameter der V. femoralis communis (links – absolut; rechts – relativ).



Die Häufigkeit einer 3- oder 5prozentigen Ausschwemmung in Bezug auf das Vorhandensein einer Dilatation der VFC ($\geq 16,0$ mm) wurde in den Vierfeldertafeln dargestellt (**Tabelle 9** und **Tabelle 10**). Das Risiko, ein Beinödem zu haben, das eine zumindest 3% Ausschwemmung ermöglicht, war bei Frauen mit einer Dilatation der VFC ≥ 16 mm 12 mal größer als bei Frauen mit kleineren VFC-Diametern ($p=0,06$). Das Risiko eines Ödems, das eine 5% Ausschwemmung erlaubt, war bei Vorhandensein der VFC-Dilatation ($\geq 16,0$ mm) 6-mal erhöht, was allerdings eine Signifikanz auf dem 5% Niveau nicht erreichen konnte. Die Sensitivität der Ödem-Vorhersage anhand des VFC-Diameters betrug je 67 % und 75 % für die 3 %- bzw. 5%-Grenzmarke; die Spezifität 86 % bzw. 67 %, entsprechend (siehe **Tabelle 9** und **Tabelle 10**).

Tabelle 9: Vierfeldertafel zur Beziehung zwischen dem ausschwemmbaren Ödem (von 3%) und dem Diameter der V. femoralis communis – Effekt in der Verum-Gruppe nach 7 Tagen Behandlung.

VFC-Diameter	Ausgeschwemmtes Volumen		
	≥ 3%	< 3%	
≥16,0 mm	6	1	OR=12
<16,0 mm	3	6	p=0,06
	Sensitivität 67 %	Spezifität 86 %	

Positiver Vorhersagewert: PPV = 86 %; Negativer Vorhersagewert: NPV = 67 %

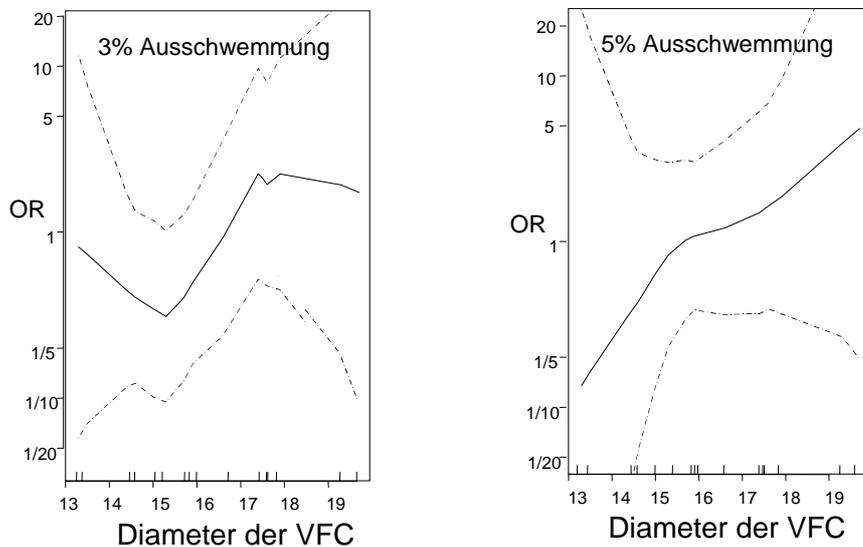
Tabelle 10: Vierfeldertafel zur Beziehung zwischen dem ausschwemmbaren Ödem (von 5%) und dem Diameter der V. femoralis communis – Effekt in der Verum-Gruppe nach 7 Tagen Behandlung.

VFC-Diameter	Ausgeschwemmtes Volumen		
	≥ 5%	< 5%	
≥16,0 mm	3	4	OR=6
<16,0 mm	1	8	Nicht signifikant
	Sensitivität 75%	Spezifität 67%	

Positiver Vorhersagewert: PPV = 43 %; Negativer Vorhersagewert: NPV = 89%

Das Risiko für ein ausschwemmbares Ödem stieg mit den ansteigenden Werten des VFC-Diameters an. Wie **Abbildung 7** zeigt, war diese Assoziation gut erkennbar im Bereich der Diameter zwischen 15,5 und 17,5mm (wo die Kurve monoton anstieg), und zwar unabhängig davon, ob es sich um eine 3- oder 5prozentige Ausschwemmung handelte. In diesem Kollektiv (Verum-Gruppe, N=16) erzielte man die beste Diskriminierung zwischen den Extremitäten mit und ohne Ödem, wenn die 16-mm Schwelle benutzt wurde. Diese Grenzmarke wurde bereits in **Tabelle 8** bis **Tabelle 10** benutzt.

Abbildung 7: Abhängigkeit des Risikos einer 3- und 5prozentiger Ödemausschwemmung vom Diameter der V. femoralis communis.



5.5 VERÄNDERUNGEN DES UNTERSCHENKELVOLUMENS IN ABHÄNGIGKEIT VON DEM DIAMETER DER V. FEMORALIS COMMUNIS – MULTIFAKTORIELLE ANALYSE

Wie **Tabelle 11** für die Verum-Gruppe (N = 16) zeigt, korrelierte der VFC-Diameter tendenziell mit dem ausgeschwemmten Volumen (gemessen über die 20-cm Messstrecke; Verum-Gruppe allein; $r=0,47$, $p=0,06$), dem Alter ($r=0,43$; $p=0,09$) und dem Körpergewicht ($r=0,46$; $p=0,08$). Eine deutliche Korrelation ergab sich zwischen dem VFC-Diameter und der retikulären und Besenreiservarikose ($r=0,64$; $p<0,01$). Die Korrelationen des Diameters der VFC wurden wiederholt im gesamten Kollektiv von 34 Frauen analysiert (Verum und Placebo-Gruppe zusammen). Dies ergab eine deutlichere Korrelation mit dem Körpergewicht ($r=0,46$; $p<0,01$) sowie ähnlich starke Korrelationen zum Krossen-Diameter ($r=0,36$; $p<0,05$), Krosseninsuffizienz ($r=0,34$; $p<0,05$) und zur retikulären und Besenreiservarikose ($r=0,33$; $p=0,054$). Die letztere war allerdings deutlich schwächer als im Kollektiv der Frauen aus der Verum-Gruppe allein.

Dagegen konnte keine Korrelation des Diameters der VFC zum Schweregrad der Stamm-Astvarikose, zu den Refluxen (in der V. femoralis superficialis, in der V. saphena magna (sowohl im Krossenbereich als auch in Kniehöhe), zur venösen Wiederauffüllzeit (LRR) oder zum CVI-Schweregrad nachgewiesen werden.

In der Verum-Gruppe konnten keinerlei Korrelationen des ausgeschwemmten Volumens mit den anderen Parametern gezeigt werden.

Tabelle 11: Korrelationstafel für den Durchmesser der VFC und das ausgeschwemmte Unterschenkelvolumen (nach 7 Tagen Behandlung) in Bezug auf die Parameter des Venenstatus und Alter. Kollektiv der Frauen aus der Verum-Gruppe.

	Ausgeschwem- mtes US-Vol. (10-cm Strecke)	Ausgeschwem- mtes US-Vol. (20-cm Strecke)	Retikuläre/ Besenreiser Varikose	Stamm-Ast Varikose	Reflux in der VFS	Magna- Krossen- Durchmesser
Diameter der VFC	0.41267 0.1122 16	0.47215 0.0648 16	0.64242 0.0073 16	0.07532 0.7816 16	-0.36134 0.1691 16	0.29636 0.3036 14
Ausgeschwem- Mtes US-Volu- men (20-cm- Strecke)	0.77965 0.0004 16	1.00000 16	-0.00643 0.9812 16	-0.00444 0.9870 16	-0.09991 0.7128 16	0.29615 0.3039 14
	Krossen- Insuffizienz	Magna- Insuff. in Kniehöhe	Wieder- auffüll- zeit (LRR)	Körper- gewicht	Alter	CVI
Diameter der V. fem.com.	0.30886 0.2444 16	0.12756 0.6378 16	0.05628 0.8360 16	0.45606 0.0758 16	0.43231 0.0945 16	0.16020 0.5534 16
Ausgeschwem- mtes US-Volu- men (20-cm- Strecke)	0.10937 0.6868 16	-0.01461 0.9572 16	0.25852 0.3337 16	0.05098 0.8513 16	-0.01223 0.9641 16	-0.11091 0.6826 16

Für jedes Paar der Variablen wurde in der oberen Zeile der Korrelationskoeffizient nach Pearson, darunter der p-Wert (Wahrscheinlichkeit $> |r|$ unter $H_0: \rho=0$) und die Anzahl der analysierten Extremitäten dargestellt. VFC bezeichnet V. femoralis comm., VFS – V. femoralis superficialis, US – Unterschenkel.

Unter Verwendung der partiellen Korrelationen (**Tabelle 12**) konnte der Einfluss anderer Größen von Interesse auf die Beziehung ausgeschaltet werden. Dabei erwies sich die untersuchte Korrelation davon unbeeinträchtigt: Die partiellen Korrelationskoeffizienten lagen bei 20 cm Messstrecke im Bereich zwischen $r = 0,47$ und $0,60$, also im gleichen Niveau oder sogar höher als der nichtstandardisierte Korrelationskoeffizient ($r=0,47$). Dies wiederholte sich auch für andere Partial-Variablen, wie Reflux in der V. femoralis superficialis, Reflux in der V. saphena magna in Mündungsbereich und in Kniehöhe, die Wiederauffüllzeit in der LRR, distale Leitveneninsuffizienz (Reflux in der Vv. tibiales posteriores).

Insbesondere unter Ausschluss des Einflusses von retikulären und Besenreiservarikose nahm die Stärke der Korrelation bemerkenswert zu ($r=0,60$; $p<0,02$). Die stärkste Korrelation zwischen dem VFC-Diameter und dem ausschwemmbaren Ödem gab es bei Patientinnen mit einer relevanten retikulären und Besenreiservarikose (Grad 2-3); in diesem Kollektiv betrug der Korrelationskoeffizient $r=0,76$.

Tabelle 12: Korrelation zwischen dem Diameter der VFC und dem ausgeschwemmten Unterschenkelvolumen unter Ausschluss des Einflusses anderer Parametern (Partielle Korrelationskoeffizienten). Kollektiv der 16 Frauen aus der Verum-Gruppe.

	Korrelation mit ausgeschwemmtem Unterschenkelvolumen	
	über 10-cm Messstrecke	über 20-cm Messstrecke
<i>Partial: Kein Parameter</i>		
Diameter der VFC	r = -0,41 p = 0,11	r = -0,47 p = 0,06
<i>Partial: Retikuläre und Besenreiservarikose</i>		
Diameter der VFC	r = -0,57 p < 0,05	r = -0,60 p < 0,02
<i>Partial: Stamm- Astvarikose</i>		
Diameter der VFC	r = -0,47 p = 0,11	r = -0,47 p = 0,07
<i>Partial: Körpergewicht</i>		
Diameter der VFC	r = -0,51 p = 0,08	r = -0,51 p = 0,05
<i>Partial: Alter</i>		
Diameter der VFC	r = -0,42 p = 0,16	r = -0,53 p < 0,05

In der oberen Zeile der Korrelationskoeffizient nach Pearson, darunter der p-Wert (Wahrscheinlichkeit $> |r|$ unter $H_0: \rho=0$). VFC bezeichnet V. femoralis comm.

Bedeutungen einzelner Parameter des Venenstatus für das Ausmaß der erzielten Ausschwemmung können anhand **Tabelle 13** verfolgt werden. Unter den 16 Frauen aus der Verum-Gruppe erreichten 9 eine zumindest 3prozentige Volumenreduktion; die restlichen 7 Probandinnen erreichten keine derartige Volumenreduktion. Sechs von den 9 Frauen mit einer $\geq 3\%$ Ausschwemmung und nur eine von den 7 Frauen ohne deutliche Ausschwemmung hatten einen Durchmesser der VFC von 16 mm oder mehr (entsprechend einem Odds Ratio von 12; $p = 0,06$), was bereits in **Tabelle 9** gezeigt wurde. Für die Stamm-Astvarikose war die entsprechende Beziehung mit OR von 3 deutlich schwächer, und jegliche anderen Parameter waren für das Ausmaß der Ausschwemmung gar nicht prädiktiv ($OR < 1$). Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 13: Ausmaß des ausgeschwemmten Ödemvolumens nach 7 Tagen Behandlung mit dem Prüfpräparat (Verum) in Abhängigkeit von den Parametern des Venenstatus.

Parameter des Venenstatus	Ödemvolumen $\geq 3\%$ (N=9)	Kein Ödem oder Ödemvolumen $< 3\%$ (N=7)	Odds Ratio
Diameter der VFC $\geq 16,0$ mm	6	1	12,0
Stamm-Astvarikose II.+ Grades	6	3	2,7
Retikuläre, Besenreiservarikose II.+ Grades-	5	5	0,5
Proximale Leitveneninsuffizienz	5	5	0,5
Krosseninsuffizienz	2	2	0,7
Magna-Insuffizienz in Kniehöhe	1	1	0,8
CVI II. oder III. Grades	2	2	0,7
PPG: Wiederauffüllzeit < 25 s	3	3	0,7

5.6 SICHERHEIT DER STUDIENBEHANDLUNG

Während der gesamten Studiendauer wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet. Die subjektiv empfundenen unerwünschten Ereignisse waren mild bis mittelgradig und führten nicht zu einem vorzeitigen Therapieabbruch, so dass alle Probanden die 14-Tage-Therapie beendet haben.

Unter den Laborparametern fanden sich in der Verum-Gruppe Anstiege folgender Laborwerte (Baseline versus nach 14-Tage Behandlung):

- Kreatinin: von 1,00 mg/dl auf 1,11 mg/dl ($p < 0,03$)
- Harnsäure: von 4,76 mg/dl auf 5,77 mg/dl ($p < 0,001$)
- Triglyzeride von 125 mg/dl auf 159 mg/dl ($p < 0,03$)
- Gesamtcholesterin von 202 mg/dl auf 220 mg/dl ($p < 0,03$).

Die Gesamtcholesterin-Mittelwerte überschritten den oberen Referenzwert (200 mg/dl). Parallel zum Cholesterinanstieg in der Verum-Gruppe, verringerte sich die Gesamtcholesterinkonzentration in der Placebo-Gruppe von 218 mg/dl auf 211 mg/dl ($p = 0,058$). Ansonsten lagen die Mittelwerte vor wie nach Therapie im Normbereich (für Labornormwerte siehe **Anhang 4**).

6 DISKUSSION

6.1 WAHL DES UNTERSCHENKEL-ABSCHNITTS FÜR DIE VOLUMENMESSUNGEN

Das erste Ziel der Doktorarbeit war zu überprüfen, welcher Anteil des Unterschenkels volumetrisch (Perometrie) vermessen werden sollte, um den ödemausschwemmenden Effekt zum Beispiel einer Diuretikabehandlung effektiv zu erfassen. Bei dieser Fragestellung wurde nach einem Unterschenkel-Abschnitt gesucht, bei dem der therapiebedingte Ausschwemmungseffekt am deutlichsten ist.

Die Perometrie zeigte je nach dem Messbereich unterschiedliche Fähigkeiten, zwischen den Ausschwemmungseffekten in den beiden Behandlungsgruppen zu diskriminieren. In einem Bereich am distalen Unterschenkel über eine fixe 20-cm Messstrecke ergab sich in der Verum-Gruppe eine 3,5% Ausschwemmung und somit ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo ($p < 0,005$; **Abbildung 2**). Dagegen fand sich bei einem anatomisch definierten Bereich vom Innenknöchel zur Patella ein ausschwemmender Effekt von 2,3%, der im Vergleich zu Placebo nicht signifikant war ($p = 0,15$; **Abbildung 3**).

Wie bereits im **Kapitel 2.5.3.1** erwähnt wurde, scheint die Methodik der Beinvolumentrie in Hinsicht auf den zu untersuchenden Extremitätsabschnitt noch nicht endgültig definiert, und es gibt keine etablierten Messkriterien zur Bewertung eines peripheren Ödems: Soll es über eine fixe Messstrecke oder in einem anatomisch definierten Bereich untersucht werden oder sogar mit Einbeziehung des Oberschenkels?

Der Autorin ist keine Publikation bekannt, die unterschiedliche Messbereiche hinsichtlich ihrer Wertigkeit verglichen hätte. Es wird zwar von manchen Wissenschaftlern auf die Notwendigkeit hingewiesen, den Messvorgang zu standardisieren [125], dennoch wird die Frage eines zu empfehlenden Messbereiches oder der Körperlage in den einschlägigen Arbeiten nicht behandelt. Es gibt eine Reihe von Untersuchungen mit Einsatz volumetrischer Methoden, bei denen sich die Messstrecken sehr deutlich unterscheiden (50 cm [86], 42 cm [129], 43 cm [173], 40, 50 und 60 cm [130] oder 24 cm [174]). In manchen Studien richtet sich der Messbereich nach anatomischen Strukturen, z.B. „bis zum Fibulaköpfchen“ [131] oder bis zur vorderen Prominenz der Tibia [92]. Manche anderen Wissenschaftler (Widmer et al., Berquist und Hallbook, De Jongste et al. oder Mac Lennan et al.) führten ihre Messungen perimalleolär durch [175]. In der Legometrie [176] und der Fußvolumentrie [125] betrifft die Messung ebenso distale Abschnitte der Extremität. Allerdings ist es gänzlich unklar, welcher der angewandten Messbereiche den höchsten diagnostischen Stellenwert hat.

Für die Durchführung der Messungen im unteren (distalen) Bereich des Unterschenkels spricht, dass die erste klinische Manifestation eines Phlebödems in der Knöchelgegend erfolgt [17,35]. Mit dem Fortschreiten der CVI kann sich das Phlebödem zwar nach proximal ausdehnen [17], doch bleibt sein Schwerpunkt immer in der Fesselregion. Dies begründet sich aus der Tatsache, dass der hydrostatische Druck bei einer stehenden Person in der untersten Ebene am höchsten ist, was eine Ödembildung an dieser Stelle fördert. In

fortgeschrittenen Stadien der CVI ist es die Fesselregion, wo sich auch die kutanen und subkutanen Manifestationen der CVI beobachten lassen (Hautsklerosierung im Sinne einer Dermato-Lipo-Faszio-Sklerose [10,35,177] und Ulcus cruris venosum [35]). Ob ein chronifiziertes Ödem selbst zur Entstehung der Hautsklerosierung beitragen kann, ist nicht direkt bewiesen worden, doch ist bekannt, dass ein lang bestehendes Lymphödem zur Hautsklerosierung führt [17,178]. Inwieweit eine Hautsklerosierung mit der Ödembildung, ihrer Messung oder der Effektivität einer ausschwemmenden Therapie interferieren kann, wurde bislang nicht geprüft.

Die Beeinflussung der volumetrischen Messergebnisse durch die Körperlage wurde ebenfalls mit keinen Vergleichstudien belegt. Daher gibt es keine überzeugende Datengrundlage für die eine oder andere Untersuchungsposition, und die Wahl der Methodik entspricht der jeweiligen Erfahrung des Forschers. Manche Wissenschaftler plädieren für eine aufrechte Position bei der Volumenmessung, da sie eine horizontale Beinlagerung als „nicht physiologisch“ ansehen [125]. Trotzdem werden unterschiedliche Körperpositionen (stehend [131], sitzend [129] oder liegend [130]) bei der Beinvolumetrie verwendet. In manchen Artikeln wird die Körperlage gar nicht erwähnt [92].

Aufgrund theoretischer Überlegungen dürfte die Körperlage einen deutlichen Einfluss auf die gemessenen Unterschenkelvolumina haben. Neben dem Festgewebe und der extravasalen Flüssigkeit, die falls übermäßig als Ödem imponiert, wird das Totalvolumen der unteren Extremität auch durch das variable intravasale Volumen (Blut, Lymphe) bestimmt [179]. Da die Unterschenkelmuskelvenen eine kapazitive Rolle spielen, können sie während der Untersuchung einen unterschiedlichen Füllungsgrad aufweisen. Dieser hängt unmittelbar mit dem Venenwandtonus zusammen und kann durchaus auf pharmakologische Stimuli ansprechen.

Bei einer Erfassung therapiebedingter Beinvolumenveränderungen könnte daher ein vaskulärer Therapieeffekt als eine Ausschwemmung oder Ödemzunahme missinterpretiert werden. Daher sollte bei einer Untersuchung der Ödemausschwemmung die bei vielen Phlebopharmaka bekannte Venentonisierung [180] anderweitig kontrolliert werden. In der horizontalen Körperlage kommt es zur Entleerung der Beinvenen, wodurch der Einfluss vom Venenwandtonus, weitgehend ausgeschaltet wird. Aus diesem Grund erscheint die horizontale Körperlage für die Beinvolumetrie besser geeignet als die aufrechte.

Folgerung 1: Eine quantitative Beurteilung eines Phlebödems sollte sich auf Volumenmessungen stützen, die den distalen Unterschenkelanteil über eine fixe Messstrecke von etwa 20 cm einbeziehen. Eine horizontale Untersuchungskörperlage scheint für eine korrekte Erfassung des peripheren Ödems adäquat, da sie den Einfluss der Blutvolumenverschiebungen im Beinvenensystem weitgehend ausschalten kann.

6.2 BEZIEHUNG DES DIAMETERS DER V. FEMORALIS COMMUNIS ZUM PHLEBÖDEM

In der Praxis wird ein Phlebödem als eine distale Beinschwellung erkannt, die auf eine Venenerkrankung zurückzuführen ist. Zur diagnostischen Absicherung bedarf ein derartiges Ödem einer weiterführenden Diagnostik des Venenstatus [17,43]. Doch ist eine phlebologische Ödemverursachung nicht immer mit objektiven Untersuchungsbefunden belegbar. Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um Professor Marshall wiesen auf den Diameter der VFC als einen objektiven Parameter hin, der mit dem Vorhandensein bzw. dem Schweregrad einer CVI korreliert [26,76]. Es ist aber bisher unbekannt, ob und ggf. in welchem Ausmaß dieser Parameter für das Vorhandensein und die Ausprägung eines Phlebödems verantwortlich sein kann. Dies führte zur zweiten und wichtigsten Fragestellung dieser Arbeit nach dem diagnostischen Stellenwert der Diametermessung der VFC in der Diagnostik des Phlebödems.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen darauf hin, dass der Diameter der VFC das ausgeschwemmte Volumen vorhersagen kann. Probandinnen mit einem Durchmesser der VFC von $\geq 16,0$ mm verzeichneten signifikante Volumenreduktionen (**Tabelle 8**) im Gegensatz zu denen mit kleineren Diametern. Über die distale 20 cm Messtrecke (**Abbildung 5**) war die Ausschwemmung bei Frauen mit einer so definierten Dilatation mit 66 ml knapp dreimal größer als die bei Frauen ohne derartige Dilatation (Ausschwemmung von 25 ml) ($p=0,06$).

Eine weitere Datenanalyse ergab, dass das Ödemrisiko zwischen 15,5 und 17,0 mm Diameter der VFC deutlich anstieg (**Abbildung 7**). Folglich wurde die 16-mm Marke als ein Grenzwert für eine Dilatation der VFC gefunden, die mit zumindest 3% Phlebödem verbunden war. Wie **Tabelle 9** zeigt, ist das Risiko eines 3% Ödems für die derartig definierte, ödemrelevante VFC-Dilatation 12fach erhöht im Vergleich zu den VFC-Diametern von weniger als 16 mm ($p=0,06$). Auch bei der Verwendung einer strengeren Ödemdefinition (5% Volumenminderung nach Diuretikabehandlung) fand sich ein 6fach erhöhtes Risiko für Frauen mit einer Erweiterung der VFC von 16 mm oder mehr (siehe **Tabelle 10**). Die Beziehung zwischen dem ausschwembaren distalen Ödem von wenigstens 3% und der VFC-Dilatation zeichnete sich durch eine hohe Sensitivität aus und einen hohen positiven Vorhersagewert (PPV) (beide von 86%) bei einer noch relativ hohen Spezifität und einem negativen Vorhersagewert (NPV) von 67% (**Tabelle 8**). Trotz der kleinen Stichprobe ($N=16$), erreichten diese Ergebnisse eine grenzwertige Signifikanz, was für die Stärke der Assoziation spricht. Wie **Tabelle 13** angibt, war auch der Diameter der VFC für die Ödemneigung der wichtigste Parameter des Venenstatus.

Der Zusammenhang zwischen einem Phlebödem und einer wie auch immer definierten Venendilatation ist bislang nicht untersucht worden. Auch andere Parameter des Venenstatus wurden auf ihre Bedeutung für die Ödemneigung nicht systematisch untersucht. Daher gibt es in der Literatur kaum klinische Daten, die mit den Ergebnissen dieser Studie in Zusammenhang gebracht werden können. Es ist auch immer noch unklar, durch welche Mechanismen sich der Venenstatus auf die Ödembildung auswirkt. Die

vorliegende Dissertation scheint die erste vergleichende Studie zur Beeinflussung des Phlebödems durch unterschiedliche phlebologische Parameter zu sein.

Das Vorhandensein einer retikulären Varikose korrelierte bei Frauen mit der Häufigkeit eines Schwellungsgefühls, also einer subjektiv bewerteten Ödembildung ($p = 0,008$). Dies traf allerdings nicht für die Stammvarikose zu, die bei keinem der Geschlechter für das Schwellungsgefühl prädiktiv war [3]. Eine Assoziation zwischen Varizen (Zielvariable) und Schwellung (Prädiktor) wurde auch in einer neulich erschienenen Populationsstudie beobachtet (das OR lag zwischen 1,9 und 5,8 je nach Ultraschallbefund) [4]. Auch die Daten der Bonner Studie könnten indirekt auf eine Assoziation zwischen den Stamm-, Astvarizen und dem Phlebödem hinweisen [2]. Die bisher publizierten Ergebnisse der Bonner Studie erbringen aber keinen unmittelbaren Beweis dafür. Die obigen Ergebnisse sind mit den Daten aus der vorliegenden Studie vereinbar. Eine mittelgradige oder ausgeprägte Stamm-, Astvarikose war häufiger bei Probandinnen mit einem $\geq 3\%$ Ödemvolumen als bei denen ohne Ödem, auch wenn dies ohne statistische Signifikanz war (**Tabelle 13**).

Eine venöse Klappeninsuffizienz soll nach verschiedenen Autoren die Ödembildung begünstigen [17,181,182,183]. Wie eine Studie aus Griechenland zeigte, klagten 63% der Patienten mit und 41% Patienten ohne einen venösen Reflux über ein „Schwellungsgefühl“ [46]. (Es ist unklar, wie dieses „Schwellungsgefühl“ mit einem objektivierbaren Ödem korreliert.) In einer Populationsstudie [4] betrug die Prävalenz eines Beinödems rund 27% bei den Teilnehmern mit einer Dysfunktion des tiefen Venensystems und etwa 20% bei Personen mit einer oberflächlichen Dysfunktion (Obstruktion oder Reflux von $\geq 0,5$ s Dauer). Eine objektiv nachweisbare Schwellung hatten allerdings auch ca. 10% der Studienteilnehmer, die ultrasonographisch keine Obstruktion oder Reflux zeigten. Die Beobachtungen dieser beiden Studien sind mit den Ergebnissen der vorliegenden Dissertation vereinbar (**Tabelle 11** und **Tabelle 13**) und weisen auf eine eher geringe klinische Relevanz venöser Refluxes für die Manifestation des Phlebödems hin. Es geht aus ihnen auch hervor, dass andere oder zusätzliche Parameter des Venenstatus für die Schwellneigung verantwortlich sein müssen; erwartungsgemäß sollten diese eine bessere Vorhersage des Ödems erlauben.

Diese Lücke könnte nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie der Diameter der VFC füllen. In diesem Zusammenhang ist es bemerkenswert, dass die Beziehung zwischen der Ödemdisposition und dem Diameter der VFC in der vorliegenden Studie unabhängig vom Einfluss anderer untersuchten Prädiktoren der CVI war (**Tabelle 12**). Der einzige Einfluss seitens der anderen Parameter auf die untersuchte Beziehung war eine Verstärkung der Korrelation von Interesse durch Berücksichtigung der Besenreiser- und retikulären Varikose. Es könnte mit einer stärkeren Prädiktionskraft des VFC-Diameters für das Phlebödem bei Frauen mit einer relevanten Besenreiser- und/oder retikulären Varikose zusammenhängen, doch kann es auch eine zufallsbedingte Beobachtung sein.

Der in dieser Studie gefundene schwellungsrelevante VFC-Diameter, bei dem das Risiko für eine 3% Schwellung ansteigt, lag mit 16,0 mm oberhalb der Diameternormwerte für

Frauen, wie sie aus der Literatur [184,185] bekannt sind. Nach den Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um Professor Marshall [26] liegt die Normgrenze für den Durchmesser der VFC (bei identischer Ultraschall-Untersuchungsmethodik wie in der vorliegenden Dissertation) bei 14,0 mm, also deutlich unterhalb der 16-mm Marke. Dies ist nicht verwunderlich, da die vorliegende Studie in einem CVI-kranken Kollektiv durchgeführt wurde und die früheren Untersuchungen eine Abgrenzung zwischen Krankheit und Gesundheit angestrebt hatten. Ein höher liegender Schwellenwert wäre allerdings mit einer anderen früheren Beobachtung vereinbar, wonach eine ausgeprägte Dilatation der VFC ($\geq 17,6$ mm bei Frauen) mit einem erhöhtem Risiko eines Übergangs der CVI I. Grades in die höheren CVI-Stadien einhergehen kann [76].

Folgerung 2: Anhand der Diametermessung der V. femoralis communis (VFC) kann eine Disposition zum Phlebödem diagnostiziert werden. Ein Diameter der VFC von 16 mm oder mehr ist mit einem erhöhten Risiko des Phlebödems verbunden.

6.3 ROLLE DER DILATATION DER VFC IN DER PATHOGENESE DES PHLEBÖDEMS

Die soeben diskutierte Beziehung zwischen der Dilatation der VFC und der Disposition zum Phlebödem wird im Folgenden hinsichtlich ihrer potenziellen pathogenetischen Bedeutung analysiert. Sollte eine Venendilatation für die Entstehung eines Phlebödems verantwortlich sein, so müsste die Beziehung zwischen dem Diameter der VFC und dem ausschwemmbaren Ödem die bekannten Kausalitätskriterien erfüllen [186].

Vor dem Hintergrund der schwachen oder fehlenden Korrelationen des Ödemvolumens mit den anderen Parametern des Venenstatus zeichnete sich der Diameter der VFC als ein *starker Prädiktor* der Ödemneigung aus mit einer hohen Sensitivität (67%) und Spezifität (86%). Es sei noch einmal betont, dass auch das Effektmaß dieser Größe von anderen geprüften phlebologischen Parametern *unabhängig* war (**Tabelle 12**). Die Beziehung zwischen dem VFC-Diameter und dem Risiko eines Ödems schien einen *biologischen Gradienten* zu zeigen, auch wenn die entsprechenden Vertrauensbereiche wegen der kleinen Stichprobe breit waren (**Abbildung 7**).

Bei einem kausalen Zusammenhang führt eine Ausschaltung oder Abschwächung der primären Einwirkung (einer Noxe) zur Besserung der reversiblen Folgeschäden. Durch Beeinflussung des Venendiameters wirken sich manche der ödemprotektiven oder -therapeutischen Maßnahmen aus. Beispielsweise wird das Wirkungsprinzip der venentonisierenden Pharmaka [145] und Behandlungen wie Hydrotherapie [187] oder gar des kalten Duschens der Beine durch die Besserung einer pathologischen Überdehnung der Venen erklärt. Ähnliches gilt für die Kompressionsbehandlung [188,189,190,191], obwohl hierfür auch ein direkt korrigierender Einfluss auf die Gewebe-Druckverteilung (nach Burton [192]) in der Fesselgegend sicherlich eine wichtige Rolle spielt.

Da die pathogenetischen Zusammenhänge einer Phlebödementwicklung noch nicht ausreichend geklärt sind, gewinnen Parallelbeobachtungen an Bedeutung. Es wurden beispielsweise unterschiedlich lokalisierte Ödeme (einschließlich peripherer Ödeme) als Nebenwirkungen für die vasodilatatorisch wirkenden Inhibitoren der Phosphodiesterase

vom 5. Typ beobachtet [193]. Ein distales Unterschenkelödem ist auch eine sehr häufige Nebenwirkung (bei Frauen beträgt die Inzidenz der Ödeme 14,6%) der vasomotorisch-aktiven Therapie mit Kalziumantagonisten wie z.B. Amlodipin [194]. Diese Beobachtungen weisen auf einen möglichen Pathomechanismus hin, der die Gefäßdilatation in die Entwicklung eines Ödems direkt einbindet. Durch *Analogie* könnte eine degenerativ bedingte Venendilatation, falls sie sich auf die Mikrozirkulation überträgt, ebenfalls eine Ödembildung begünstigen.

Unter den Kausalitätskriterien [186] kommt einem *plausiblen Pathomechanismus* eine wichtige Bedeutung zu. Wie von manchen Autoren betont wird, entwickelt sich das Phlebödem als Folge einer Kapillardilatation, die wiederum aus einer ambulatorischen venösen Hypertonie (gestörter Druckabschöpfung unter Gehbelastung) resultieren soll [117,191]. Doch wurden erweiterte Kapillardiameter auch in Frühstadien der CVI (CVI I. Grades) beschrieben [101], und eine zur venösen Hypertonie führende Venenklappeninsuffizienz ist nicht als ein typischer Befund bei einer beginnenden CVI oder beim Phlebödem anzusehen [195]. Daher scheint eine Kapillarendilatation nicht zwangsläufig eine Folge der ambulatorischen venösen Hypertonie zu sein. Sie ist für fortgeschrittene Stadien der CVI charakteristisch und vergesellschaftet sich oft mit einer Mehretagen-Venenklappeninsuffizienz und/oder mit einer venösen Obstruktion.

Die Wechselwirkung zwischen der Hämodynamik der Makro- und Mikrozirkulation wurde bisher nicht zufrieden stellend erforscht. Immer wieder wird die ambulatorische 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 veröffentlichten Daten nicht möglich. Könnte eine Kapillardilatation parallel zur Dilatation der VFC erfolgen (da beide durch die selben Risikofaktoren wie Bindegewebeschwäche, Volumen- oder Druckbelastung ausgelöst werden könnten), so wäre eine Untersuchung der VFC als Marker einer allgemeinen Erweiterung des Venenbettes, der eigentlichen Ursache des venösen Ödems, anzusehen. Eine Venendilatation wäre dem zu Folge als eine biologische Determinante bzw. ein pathogenetisches Substrat des Phlebödems zu betrachten. Für eine Verallgemeinerung der Venendilatation deutet auch die in dieser Arbeit gefundene Korrelation zwischen dem Diameter der VFC und der V. saphena magna im Mündungsbereich (Magna-Krosse; $r = 0,36$, $p < 0,05$) hin. Es liegen leider keine Daten vor, ob eine derartige Korrelation zum Diameter der Kapillargefäße existiert. Alles in allem scheint eine Dilatation der VFC auf eine Erweiterung des Kapillarbetts und somit auf eine Dysfunktion der Mikrozirkulation hinzuweisen, die für eine Ödembildung verantwortlich sein kann.

Folgerung 3: Eine Dilatation der VFC scheint ein Marker einer allgemeinen Venendilatation (einschließlich des Kapillarbetts) zu sein. Diese kann hypothetisch als ein Substrat des Phlebödems angesehen werden.

6.4 VERÄNDERUNGEN DER EFFEKTIVITÄT DES PRÜFPRÄPARATES WÄHREND DER THERAPIE

Die Fachinformation für die Diuretika-Kombination Bemetizid 5 mg und Triamteren 10 mg (DEHYDRO-SANOL-TRI[®]-MITE, siehe **Anhang 3**) empfiehlt Folgendes zur Dauer der Anwendung: „Die Therapie von Ödemen venöser Ursache soll intermittierend und nicht langfristig erfolgen, d. h., nach Ausschwemmung der Ödeme bzw. Verschwinden des Spannungsgefühls in den Beinen ist die Einnahme zu beenden; sie soll erst bei erneutem Auftreten von Beschwerden wieder begonnen werden. Die Dauer der Therapie wird vom Arzt bestimmt“. Diese Einschränkungen der Behandlungsdauer begründen sich wohl aus der Effektivität und Sicherheit des Arzneimittels (siehe Fachinformation, Sektion 4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Zur besseren Beurteilung der Effektivität gebührt ein Augenmerk den Änderungen des ausschwemmenden Effektes mit der Dauer der Therapie.

Die vorliegende Studie ergab in der Verum-Gruppe einen ausschwemmenden Effekt, der nach 14 Tagen numerisch niedriger war als nach 7 Tagen Behandlung (25 ml versus 43 ml; entsprechend 58 % des initialen Effektes – siehe **Kapitel 5.3**). Von den 9 Frauen, die nach 7 Tagen einen Therapieerfolg gehabt hatten, der sich in einer zumindest 3% Ausschwemmung manifestierte, hatten 6 eine nachfolgende Abschwächung des therapeutischen Effektes um mindestens 1% des Ausgangsvolumens. Da es sich hier um eine explorative Beobachtung handelt, wurde dieser Trend nicht auf statistische Signifikanz getestet.

In der wissenschaftlicher Literatur mangelt es an Informationen, ob und ggf. nach welcher Therapiedauer mit dem Prüfpräparat eine Diuretikaresistenz einsetzen kann. Publierte Studienergebnisse zeigten für dieselbe Diuretikakombination mit einer zweifach höheren Dosierung (d.h. Bemetizid 10 mg und Triamteren 20 mg), dass eine ödemausschwemmende Wirkung über 3 bis 4 Wochen erhalten bleiben kann [161,162]. In einer Anwendungsbeobachtung [160] fand sich eine zufrieden stellende Wirksamkeit nach einer durchschnittlichen Behandlungszeit von 23 Tagen. Diese Beobachtungen finden keine Bestätigung in den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Die Zielvariable, die Unterschenkel-Volumenreduktion, wurde in der vorliegenden Studie mittels einer optoelektronischen Messmethode erfasst, die als sehr genau gilt. Dagegen war die Zielvariable in den zitierten Arbeiten eine Reduktion des Unterschenkelumfanges, und die Messungen erfolgten mit einem Maßband im Stehen [162] oder vermutlich im Stehen (die Untersuchungsposition wurde in zwei Veröffentlichungen nicht angegeben [160, 161]). Die Verwendung einer manuellen Messung könnte die Ergebnisse der früheren Studien systematisch im Sinne eines Observer Bias verzerren. Darüber hinaus könnte die Durchführung der Messung im Stehen dazu führen, dass sich der ausschwemmende und ein möglicher vasomotorischer Effekt (bekannt z.B. für Thiazide [196] und Amilorid [197]) überlappt haben. Eine ähnliche Beeinflussung der Unterschenkelvolumina z.B. durch Erfassung venotonisierender Effekte ist bei der in der vorliegenden Studie angewandten Methodik unwahrscheinlich, da die Beinvenen bei einer horizontalen Beinlagerung weitergehend entleert sind. Es ist auch nicht zu erwarten, dass andere Faktoren (wie

Unterschiede in Dosierung oder Zusammensetzung der Probandenkollektive bezüglich CVI-Ätiologie und -Schweregrad) für die Nachhaltigkeit der ödemausschwemmenden Wirkung von Bedeutung waren. Daher sollte die Möglichkeit einer Effektivitätsminderung in Folge einer Diuretikaresistenz diskutiert werden.

Diuretikaresistenz wird als klinischer Zustand definiert, bei dem die Wirkung einer definierten Dosis eines Diuretikums nachlässt oder verloren geht, bevor das therapeutische Ziel der Ödemfreiheit erreicht worden ist [198] (s. **Kapitel 2.6.3.3**). Auch wenn die Erfassung von Wirkungsänderungen mit der Zeitdauer der Behandlung nur ein sekundäres Studienziel war und nur zwei Messpunkte nach Therapiebeginn vorgesehen wurden, kann die beobachtete Abschwächung des therapeutischen Effekts wohl im Sinne einer frühen Diuretikaresistenz interpretiert werden, die bereits vor dem Ende der 2. Therapiewoche einsetzt.

Eine zeitliche Erfassung der pharmakodynamischen Wirksamkeit bedürfte einer weiteren klinischen Prüfung, die den ausschwemmenden Effekt an mehreren Zeitpunkten erfassen müsste. Ergebnisse einer solchen Studie würden eine wertvolle Ergänzung der Produktinformation bezüglich der zu empfehlenden Therapiedauer bieten. Die vorliegenden Daten bestätigen allenfalls die Zweckmäßigkeit der gegenwärtigen Empfehlungen zur Dauer der Anwendung, dass sie „nicht langfristig erfolgen soll“.

Folgerung 4: Der ödemausschwemmende Effekt der Kombination von Bemetizid 5 mg und Triamteren 10 mg kann bei Frauen mit einer chronischen Veneninsuffizienz degenerativer Ätiologie bereits nach einer Behandlungsdauer von zwei Wochen deutlich nachlassen, wohl im Sinne einer Diuretikaresistenz.

6.5 DISKUSSION DER METHODIK

Das Studien-Design mit den Merkmalen Randomisierung, Kontrollgruppe (Placebo), doppelte Verblindung und prospektive Beobachtung erfüllt Anforderungen einer klinischen Prüfung zur Registrierungszwecken. Die Randomisierung sorgte dafür, dass sämtliche untersuchten Merkmale (Kovariaten) zwischen den Behandlungsgruppen nach statistischen Kriterien gleichmäßig verteilt waren. Durch die Verblindung des Arztes gegenüber der Therapie konnte einer bewussten oder unbewussten Beeinflussung der Messergebnisse vorgebeugt werden. Somit konnten die Selektion- und Beobachter-Bias ausgeschlossen werden.

Alle Probanden wurden gemäß dem Prüfplan eingeschlossen und behandelt. Es wurden keine Therapieabbrüche registriert und die Compliance seitens der Probanden lag nahe an 100 %. Daher qualifizierten sich alle Probanden für die Intention-to-Treat-Analyse.

Die Analyse schloss alle primären 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 Studie ohne Bedeutung. Um eine ätiologische Homogenität der Stichprobe zu erzielen, wurden bekannte sekundäre und angeborene CVI-Ursachen ausgeschlossen. Durch Beschränkung

der Analyse auf Frauen und lediglich auf rechte Beine erstrebte man eine Homogenität des Probandenguts, die für die Interpretation der Diameterwerte wichtig ist, und eine adäquate Repräsentation der venösen Begleiterkrankungen beinhaltet (keine Probandin war durch Einschluss beider Beine zweimal vertreten).

Die wichtigsten Untersuchungsmethoden waren die Perometrie und die Duplex-Sonographie, da sie zur Beantwortung der primären Fragestellung angewandt wurden. Alle beide sind objektive Messmethoden mit hoher Reproduzierbarkeit der Messergebnisse und kleinem Messfehler [85,126,127,128,129,199,200]. Alle beide können als State-of-Art-Methoden betrachtet werden für die Bestimmung der Venendiameter bzw. des Beinvolumens. Wichtig ist auch, dass die Diametermessung vor der ersten perometrischen Untersuchung erfolgte und dass das Intervall zwischen diesen Untersuchungen einige Tage bis Wochen betrug. Da die Diameter der VFC innerhalb von mehreren Monaten stabil bleiben [76], kann davon ausgegangen werden, dass die gemessenen Diameterwerte während der gesamten Studienperiode im gleichen Bereich blieben. Durch die Verwendung des kalibrierten Valsalva-Manövers erfolgte die Diametermessung der VFC bei ihrer maximalen Weitstellung. Diese Methodik hat sich in früheren Untersuchungen durch eine hohe Diskriminierfähigkeit bewährt [200,201].

Die Perometrie wurde unter standardisierten Untersuchungsbedingungen durchgeführt: die Untersuchungen erfolgten immer zur gleichen Zeit, bei gleicher Raumtemperatur, und es wurde angestrebt, dass die Tagesaktivitäten vergleichbar belastend sind. Störfaktoren, die in der Studie nicht kontrolliert werden konnten, waren eine durch den Frauenzyklus bedingte Schwellneigung und der Einfluss der Außentemperatur. Alle beide erhöhten die zufallsbedingte Streuung der Ergebnisse und somit die Wahrscheinlichkeit des Fehlers 1. Art. Doch dank der Randomisierung sollten diese Faktoren keinen Einfluss auf die in den Gruppen gemessenen Volumen-Mittelwerte nehmen.

In dieser Studie wurde angenommen, dass ein beobachtetes Ausschwemmungsvolumen zu dem vor der Therapie bestehenden Ödemvolumen direkt proportional ist. Zwar könnten Beinvolumenunterschiede kurzfristig auch aus intravasalen Volumenverschiebungen resultieren, doch wurden solche durch die Verwendung einer horizontalen Untersuchungslage minimiert. Zum anderen könnte das Ödemvolumen theoretisch wegen einer unzureichenden Ansprechbarkeit auf die diuretische Behandlung unterschätzt werden. Dies wäre besonders dann wichtig, falls die pharmakologische Wirksamkeit direkt mit dem Diameter der VFC zusammenhängen sollte. Dafür gibt es aber derzeit keinerlei Anhaltspunkte. Deswegen kann davon ausgegangen werden, dass das tatsächliche Ödemvolumen der maximalen Ausschwemmung entsprach oder von ihr größer war.

Da die vorliegende Arbeit Ergebnisse einer Subgruppenanalyse darstellt, wurde für sie keine Fallzahlschätzung vorgenommen, was die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers 2. Art erhöhte. Daher sind die Effektmaße, auch wenn sie z.T. „nur“ eine grenzwertige Signifikanz erreichten, durchaus als relevant zu betrachten [202], wenn die Assoziation stark ist (z.B. Odds Ratio von 12 sollte als stark bewertet werden).

Die obige Diskussion führt zur Folgerung, dass die angewendete Methodik für die durchgeführten Untersuchungen adäquat war. Es wurden keine wesentlichen Fehlerquellen identifiziert.

7 ZUSAMMENFASSUNG

7.1 HINTERGRUND

Das Phlebödem als Manifestation einer chronischen Veneninsuffizienz (CVI) stellt ein häufiges Problem dar und betrifft vorzugsweise Frauen. Die häufigste Ursache der CVI ist eine primäre dilatativ-degenerative Venenerkrankung, die sich in Form einer primären Varikose und/oder einer tiefen dilatativen Phlebopathie manifestiert. Obwohl die Dilatation der V. femoralis communis (VFC) mit dem Risiko einer CVI zusammenhängt, ist es bisher unbekannt, ob dieser Parameter auch in der Ödembildung eine Rolle spielen kann.

7.2 ZIELSETZUNG

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, einen hypothetischen Zusammenhang zwischen dem Innendiameter der VFC und dem venös bedingten Unterschenkelödem zu überprüfen.

7.3 METHODIK

In die randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie wurden insgesamt 40 Patienten (34 Frauen und 6 Männer) aus einer internistisch-angiologischen Facharztpraxis in Tegernsee (Oberbayern) eingeschlossen. Die vorliegende Analyse bezog sich auf die rechten Beine von 34 Frauen (Verum N=16; Placebo N=18) mit einer chronischen Veneninsuffizienz primärer degenerativer Ätiologie und venös bedingten Stauungsödemen. Die ödemausschwemmenden Effekte einer diuretischen Behandlung wurden mittels einer optoelektronischen Volumetrie erfasst und mit den duplex-sonographisch erhobenen Diametern der VFC auf eine Beziehung untersucht. Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Methoden der beschreibenden und schließenden Statistik (u.a. Varianzanalyse und logistische Regressionsanalyse).

7.4 ERGEBNISSE

Das Risiko eines Ödemvolumens von 3% verglichen mit dem Unterschenkelgesamtvolumen bei Frauen mit einer VFC-Dilatation von ≥ 16 mm war 12fach erhöht im Vergleich zu den VFC-Diametern von weniger als 16 mm (OR = 12; p = 0,06). Dagegen waren andere Parameter des Venenstatus für das Auftreten oder die Ausprägung eines Phlebödems nicht relevant.

Die Diskriminierfähigkeit einer volumetrischen Messung, die Effekte einer 7tägigen Diuretikabehandlung zwischen Verum und Placebo zu unterscheiden, war im distalen Unterschenkel-Bereich über eine fixe 20-cm Strecke am deutlichsten (p < 0,01). Wenn aber die Beinvolumina den anatomischen Strukturen angepasst gemessen wurden, d.h. über die

Messstrecke vom Innenknöchel zur Patella, fanden sich keine statistisch signifikanten Volumenunterschiede mehr.

In der Verum-Gruppe erreichte der ausschwemmende Effekt nach 7 Tagen Therapie 43 ml und verringerte sich während der 2. Therapiewoche auf 25 ml, also auf 58% des initialen Effektes. Von 9 Frauen, die nach 7 Tagen mindestens 3% (Ödem-) Volumenausschwemmung erzielt hatten, verzeichneten 6 eine mehr als 1% Volumenzunahme während der 2. Therapiewoche.

7.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die folgenden Schlussfolgerungen beziehen sich mangels ausreichenden Daten nur auf Frauen, und es ist unbekannt, ob und ggf. in welchem Ausmaß sie auf Männer übertragen werden dürften.

1. Eine quantitative Beurteilung eines Phlebödems sollte sich auf Volumenmessungen stützen, die den distalen Unterschenkelanteil über eine fixe Messstrecke von etwa 20 cm einbeziehen. Eine horizontale Untersuchungskörperlage scheint für eine korrekte Erfassung des peripheren Ödems adäquat, da sie den Einfluss der Blutvolumenverschiebungen im Beinvenensystem weitgehend ausschalten kann.
2. Anhand der Diametermessung der V. femoralis communis (VFC) kann eine Disposition zum Phlebödem diagnostiziert werden. Ein Diameter der VFC von 16 mm oder mehr ist mit einem erhöhten Risiko des Phlebödems verbunden.
3. Eine Dilatation der VFC scheint ein Marker einer allgemeinen Venendilatation (einschließlich des Kapillarbets) zu sein. Diese kann hypothetisch als ein Substrat des Phlebödems angesehen werden.
4. Der ödemausschwemmende Effekt der Kombination von Bemetizid 5 mg und Triamteren 10 mg kann bei Frauen mit einer chronischen Veneninsuffizienz degenerativer Ätiologie bereits nach einer Behandlungsdauer von zwei Wochen deutlich nachlassen, wohl im Sinne einer Diuretikaresistenz.

8 LITERATURVERZEICHNIS

Alphabetisch geordnetes Literaturverzeichnis befindet sich im **Anhang 5**.

1. Marshall M. Systematik, Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen. *Herz Kreisl* 1994;26:29-35.
2. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebol* 2003;32:1-14.
3. Bradbury A, Evans Ch, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999;318:353-356.
4. Langer RD, Ho E, Denenberg JO, Fronck A, et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1420-1424.
5. Augustin M, Zschocke I, Vanscheidt W, Schöpf E. Lebensqualität bei chronischer Veneninsuffizienz. Der Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Venenerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96:A1971-1973.
6. Fischer H. Venenleiden- Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore. 1981.
7. Wienert V, Willer H. Epidemiologie der Venenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart, New York. 1992.
8. Marshall M. Sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen. Münchener Venenstudien. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1984;126:655-56.
9. Marshall M, Loew D. Venenerkrankungen. Grundlagen und Therapie. Springer. Berlin, Heidelberg, New York. 2000.
10. Marshall M, Wüstenberg P. Klinik und Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. Braun Fachverlag, Karlsruhe 1994.
11. 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.*
12. Nicolaides AN. Chronic venous disease of the lower limb. (*Servier*) *Medicographia* 1994; 16: 3-6.
13. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaides AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992 Apr;111(4):402-8.
14. Clarke H, Smith SR, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaides AN. Role of venous elasticity in the development of varicose veins. *Br J Surg* 1989 Jun; 76(6):577-80.
15. Thulesius O. The venous wall and valvular function in chronic venous insufficiency. *Int Angiol.* 1996 Jun;15(2):114-118.
16. Klyscz T, Jünger M, Schanz S, et al. Lebensqualität bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI). Ergebnisse einer Untersuchung mit dem neu entwickelten Tübinger Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von CVI-Patienten (TLQ-CVI). *Hautarzt* 1998; 49:372-381.
17. Wienert V. Beinveneninsuffizienz. 2. Auflage. Schattauer. Stuttgart-New York 1993.

18. Thierry L. What is the medical, social, and economic impact of chronic venous insufficiency (CVI)? *Medicographia* 1994;16:7-10. (Servier Veröffentlichung ISSN 0243-3397)
19. Norgren L. Chronic Venous insufficiency – a well-known disorder with many question marks. *Angiology* 1997;48:23-6
20. Payne SPK, London NJM, Jagger, et al. Clinical significance of venous reflux detected by duplex scanning. *Br J Surg* 1994;81:39-41.
21. 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.
22. 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.
23. Shami SK, Sarin S, Cheatle TR, et al. Venous ulcers and the superficial venous system. *J Vasc Surg* 1993;17:487-90.
24. van Rij AM, Solomon C, Christie R. Anatomic and physiologic characteristics of venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994;20:759-64.
25. 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.
26. Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Innendurchmesser der Vena femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die CVI. *Phlebologie* 1999;28:126-31.
27. Marshall M. Die Duplex-Sonographie bei phlebologischen Fragestellungen in Praxis und Klinik. Anmerkungen zur Indikationsstellung und Durchführung. *Ultraschall Klin Prax* 1990;5:51-56.
28. Marshall M, Fäustle S, Breu FX. Diameterwerte wichtiger Arterien und Venen zur Bewertung hypoplastischer und dilatierender Gefäßerkrankungen. *Perfusion* 1999;12:352.
29. Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaides AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg* 1989;10:670-77.
30. 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.
31. 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.
32. Sohn C, Rudofsky G, Swobodnik W, Karl C. Nicht-invasive Diagnostik am Beinvenensystem in der Schwangerschaft. *Ultraschall in der Medizin* 1987;8:263-67.
33. 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.
34. Pschyrembel W. *Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter. Berlin, New York 1994.
35. Marshall M. *Praktische Phlebologie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1987.
36. Prätibiales Ödem. www.flexicon.doccheck.com

37. Edema. EDEMA - Eugene Braunwald. McGraw-Hill. 2001. www.harrisonsonline.com
38. Antignani PL. Classification of Chronic Venous Insufficiency. A Review. *Angiology* 2001;52,Supp.1, S17-S25.
39. Marshall M. Gewebeschutz und Symptomlinderung. Medikamentöse Therapie chronischer Venenleiden. *Therapiewoche* 1993;43:1726-1731.
40. McEnore S. Correlation of clinical findings. *The American Journal of Surgery*. vol.156, August 1988
41. Ödeme. www.akh-consilium.at/daten/oedeme.htm
42. Kluess HG. 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 Ludwig-Maximilians-Universität zu München 1993.
43. Partsch H. Phlebologiekurs. 5teilige Fortbildungsreihe der Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischer Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service: 132-135.
44. Denning DW, Dunnigan MG, Tillman J, et al. The relationship between „normal“ fluid retention in women and idiopathic oedema. *Postgrad Med J*. 1990;66:363-366.
45. Jimenez Cossio JA. The role of the lymphatic system in the pathophysiology of chronic venous disease. (*Servier*) *Medicographia* 1994;16:20-23.
46. 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.
47. Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997;48:67-9
48. OeverVan Den R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 1998;17:161-7.
49. Pelka RB. Ökonomie und Ethik – Ein Widerspruch bei chronischen Wunden? *Phlebologie* 1998; 27:147-51.
50. Weingarten MS. State-of-the-art treatment of Chronic Venous Disease. *Clin Infect Dis* 2001;32:949-54
51. Gesunde Venen am Arbeitsplatz (Report). *Schaufenster Sicherheit* 4/2003
www.bge.de/asp/dms.asp?url=403/6.htm
52. Diuretika, Thazide(C3A). B. Kombinationen 1. Orale Thiazid-Amilorid/Triamteren-Kombinationen. *Arzneimittel datenbank*. www.arznei-telegramm.de
53. Gelbe Liste Online/Präparate. www.gelbe-liste.de
54. Augustin M, Amon U, Bullinger M, Gieler U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom* 2000;1:76-82.
55. Janbon.C. Quere I. Quality of life and medical practice: Applications to chronic venous insufficiency. *Phlebolympology*.1998;20:9-11.
56. Marshall M. Therapie der Venenerkrankungen- Teil I. *Herz/Kreisl*. 1994;26:300-302.
57. Fischer H. Sozioökonomische Bedeutung der Varikose. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984;30:1-8.

58. 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.
59. Franks PJ, Wright DDI, Moffatt ChJ, et al. Prevalence of venous disease: community study in West London. *Eur J Surg* 1992;158:143-7.
60. van der LOO B, Koppensteiner R, Lüscher TF. Wie altern Gefäße? Mechanismen und klinische Implikationen. *VASA* 2004;1:3-11.
61. Pistorius M.A. Chronic venous insufficiency: the genetic influence. *Angiology*. 2003; 54 Suppl.1:5-12.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M, et al. Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000;15:49-52.
66. 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.
67. 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.
68. Labropoulos N, Delis KT, Nicolaidis AN. Venous reflux in symptom-free vascular surgeons. *J Vasc Surg* 1995;22:150-54.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidem Comm Health* 1981;35:213-17.
74. Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Der Innendurchmesser der V. femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die chronische Veneninsuffizienz. Vortrag an der 40. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Kurzfassung in *Vasomed* 1998; Supplement zu Heft 4/98:14.

75. Marshall M, Dyszyński T, Breu F.X. Risikofaktoren und prognostische Parameter von Venenerkrankungen. *Hartmann Wund Forum*. 1999;4:13-17.
76. Dyszynski T. 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 2004.
77. Le Dévéhat C, Boisseau MR, Vimeux M, et al. Hemorheological factors in the pathophysiology of venous disease. *Clin Hemorheol*. 1989;9:861-870
78. Boisseau MR, Freyburger G, Busquet M, Roudaut MF. Hemorheological disturbances in venous insufficiency after induced stasis. *Clin Hemorheol*. 1989;9:161-163.
79. Dormandy JA, Nash A. Importance of red cell aggregation in venous pathology. *Clin Hemorheol*. 1987;7:119-122.
80. Ernst E, Matrai A, Marshall M. Limited blood fluidity as a contributory factor of venous stasis in chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 1989;4:107-111.
81. Boisseau MR. Markers of thrombosis in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Phlebolympology*. Electronic version. No.28:11-17.
82. Brand FN, Dannenberg AL., Abbott RD, et al. Epidemiology of varicose veins: The Framingham study. *Am J Prev Med*. 1988; 4: 96-101.
83. 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.
84. Capitao 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.
85. Seichert N, Sika A, Senn E. Optoelektronische Messung des Armvolumens vor und nach physikalischen Maßnahmen bei gesunden Probanden. *Grundlagenforschung (Klinik für Physikalische Medizin Klinikum Großhadern, LMU München)* S.119-122
86. Vayssairat M, Maurel A, Gouny P, Baudot N, Gaitz JP, Nussaume O. Leg volumetry: a precise method for quantification in phlebology; *J Mal Vasc*. 1994;19(2):108-10
87. Katz ML, Comerota AJ, Kerr RP, Caputo GC. Variability of venous hemodynamics with daily activity. *J Vasc Surg*. 1994;19:361-5.
88. Bishara RA, Sigel B, Socha E, et al. Deterioration of venous function in normal lower extremities during daily activity. *J Vasc Surg*. 1986;3:700-6.
89. Simmer M. Nachweis der Ödembildung mittels Perometer unter extremen Bedingungen: Langstreckenreisen und langes Liegen bei Intensivpatienten; UIME180. Universität Innsbruck. Medizinische Fakultät. Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin.
90. Stanton A. How can we assess the size and composition of lymphoedematous limb? www.lymphoedema.org
91. Fowkes PGR, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and Risk Factors of Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 2001;52:S5-S15.

92. Belczak Quilici CE, et al. Assessing the influence of daily activities in the volumetry of inferior limbs by circumference measurement and water displacement volumetry. *J Vasc Br.* 2004;3:304-310.
93. Uda S, Seo A, Yoshinaga F. Swell-preventing effect of intermittent exercise on lower leg during standing work. *Ind Health.* 1997;35:36-40.
94. Stick C, Jaeger H, Witzleb E. Measurements of volume changes and venous pressure in the human lower leg during walking and running. *J Appl Physiol.* 1992;72:2063-2068.
95. Van Leeuwen BE, Barendsen GJ, Lubbers J, de Pater L. Calf blood flow and posture: Doppler ultrasound measurements during and after exercise. *J Appl Physiol.* 1992; 72: 1675-1680.
96. Störlin A, Jünger M. Möglichkeiten der physikalischen Therapie bei Venenerkrankungen. *Phlebologie* 2004; 33:206-210.
97. Marshall M. „Sport ist Mord“ – Sport als Angiopathierisikofaktor? *Perfusion* 1996;9:363.
98. Stansby G. Women, pregnancy, and varicose veins. *The Lancet.* 2000;355:1117-1118.
99. Norris. LA, Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progesteron type on haemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1996; 103:261-267.
100. Lee AJ, Evans CJ, Hau CM, et al. Pregnancy, Oral Contraception, Hormone Replacement Therapy and Occurrence of Varicose Veins: Edinburgh Vein Study. *Phlebology* 1999;14:111-117.
101. Allegra C. The microcirculation in venous disease. (Servier) *Medicographia* 1994;16:50-54.
102. Adhikari A, Criqui MH, Wooll V, et al. The epidemiology of Chronic Venous Diseases. *Phlebology* 2000;15:2-18.
103. Von C. de Mey. Die ödemprotektive Wirksamkeit von Antistax bei der chronischen venösen Insuffizienz. *Fortschritte der Medizin* 2000;118. Jg. – Originalien Nr. III:125–13
104. Partsch H. Phlebologiekurs. Steilige Fortbildungsreihe der Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service: 46-54.
105. Hasegawa M. Rheological properties and wall structures of large veins. *Biorheology* 1983;20:531-45.
106. Partsch.H. Phlebologiekurs. Steilige Fortbildungsreihe der Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service: 60-78.
107. Marshall M, Breu FX. Einteilung der Venenerkrankungen. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–1.3; 1. Pathophysiologie des Venensystems.*
108. Marshall M, Loew D. Diuretika bei chronischer Veneninsuffizienz. [Loew. D, Heimsoth V, Horstmann H et al. *Diuretika. G. Thieme, Stuttgart New York 1992*] Kapitel 8: S.220-234.

109. Clement AR, Blanchemaison P. When epidemiology leads to prevention: results of prospective surveys. *Angiology Today* No 14: 4-7 (Servier Veröffentlichung).
110. Kirsch D, Wahl W, Böttger Th, Junginger Th. Primäre Varicosis – Veränderungen in der Venenwand und im elastischen Verhalten. *Chirurg* 2000; 71: 300-6.
111. Seydewitz V, Staubesand J. Zur Strukturanalyse der sogenannten Venenwandschwäche. *Ergebnisse der Angiologie. Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie.* 1984;30:15-26.
112. Buddecke E. Biochemie und Pathobiochemie des Venengewebes. *Ergebnisse der Angiologie. Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie.* 1984;30:27-37.
113. 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.
114. Kirsch D, et al. Veränderungen der extrazellulären Matrix in der Venenwand- Ursache der primären Varikosis? *VASA.* 2000;29:173-177.
115. Schmid-Schönbein H. Hämodynamik in maximal weitgestellten Venen. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984;30:39-64.
116. Moneta GL, Bedford G, et al. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities, and flow patterns. *J Vasc Surg* 1988;8:286-91.
117. Nicolaides AN. The assessment of venous hemodynamics in chronic venous disease in the lower limb. (Servier) *Medicographia* 1994;16:12-20.
118. Horakova MA, Horakova E, Horakova M. Die Bedeutung der Vena femoralis superficialis bei CVI. *Phlebologie.* 2001;30:7-10.
119. Klink/Silbernagel. *Lehrbuch der Physiologie.* (2. Aufl). 1996 Georg Thieme Verlag. 158-162.
120. Coleridge-Smith PD, Butler CM, Scurr JH. The role of inflammation in venous disease. *Medicographia* 1994;16:23-27 (Servier Veröffentlichung ISSN 0243-3397)
121. Ciocon JO, Fernandez BB, Galinda-Ciocon D. Leg edema in the elderly: clinical clues to the differential diagnosis. *Geriatrics* 1993;48:34-45.
122. *Checkliste Dermatologie. Phlebologische Untersuchungen. Anamnese, Inspektion und Palpation.* 1998 Georg Thieme Verlag.
123. Ciostek P. Sposoby badania obrzęków kończyn dolnych. *Choroby żył.* [Untersuchungsmethoden der Beinödeme. Venenleiden] Servier Veröffentlichung.
124. Perrin M, Guex JJ. Edema and leg volume: methods of assessment. *Angiology* 2000;51:615-616.
125. Nicolaides AN. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. *Circulation.* 2000;102:e126-e163.
126. Labs KH, Tschoepl M, Gamba G, et al. The reliability of leg circumference assessment: a comparison of spring tape measurements and optoelectronic volumetry. *Vascular Medicine.* 2000;5:69-74 .

127. Kaulesar Sukul DM, den Hoed PT, Johannes EJ, et al. Direct and indirect methods for quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. *J Biomed Eng.* 1993;15:477-480.
128. Fischbach JU, Mönter B, Goeltner E. Messungen von Armödemen durch optoelektronische Volumetrie. *Phlebol. Und Proktol.* 1986;15:184-9.
129. Brijker F, Heijdra YF, Van Den Elshout FJ, et al. Volumetric measurements of peripheral oedema in clinical conditions. *Clin Physiol.* 2000;20:56-61.
130. Göltner E, Fischbach JU, Merle K. Objektive Erfassung von Extremitätenvolumina mittels Volumetrie bei gesunden, schwangeren und operierten Frauen. *Ergebnisse der Lymphologie und Phlebologie.* 1996;39:78-83.
131. Pannier F, Rabe E. Volumenänderungen der unteren Extremitäten in Orthostase. *Phlebologie* 2004;33:81-88.
132. Jorfeldt L, Vedung T, Forsstrom E, Henriksson J. Influence of leg position and environmental temperature on segmental volume expansion during venous occlusion plethysmography. *Clin Sci (Lond.)* 2003;104:599-605.
133. Marshall M, Breu FX. Einteilung der Venenerkrankungen. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–3.1. 2.5. Ergänzungslieferung 11/99.*
134. Labropulos N, Landon P. The Impact of Duplex Scanning in Phlebology. *Dermatol Surg.* 2002;28:1-5.
135. Cappelli M, Molino Lova R, Ermini S, Zamboni P. Hemodynamics of the sapheno-femoral junction; Patterns of reflux and their clinical implications. *International Angiology.* 2004;23:25-28.
136. Marshall M. Differenzierte Beurteilung der „proximalen Beinveneninsuffizienzen“ durch die Duplex-sonographie. *Perfusion .* 1991;6:191-197.
137. Reuther T, Nordmeir R, El Gammai C. Diameter of the great saphenous vein in the cross region in healthy veins and in primary trunk varicosis. *Phlebologie* 1999;28:48-52.
138. Kalodiki E, Nicolaidis AN. Out of a recent CVI consensus: some features of a basic statement. Multidisciplinary meeting of venous specialists March 1997 Abbaye des Vaux de Cernay, France. *Int. Angiol.* 2002;21-2-1.
139. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Chronischen Venösen Insuffizienz (CVI) – E. Rabe Dezember 1997. www.derminform.de
140. Marshall M, Breu F.X. Differential diagnosis of lymphedema, lipedema and phlebedema using high-resolution (duplex) ultrasound. *Phlebolympheology.* N.25: 25-32. Servier Veröffentlichung.
141. 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.*
142. Clement DL. Management of Venous Edema: Insights from an International Task Force. *Angiology.* 2000;51:13-17.
143. Asdonk J. Zur Wirkung und Indikation manueller Lymphdrainage. *Physiotherapie* 1976(67):62.

144. Leitlinien zum Medizinischen Kompressionsstrumpf (MKS). Das Informationsangebot der deutschsprachigen Dermatologie. www.derma.de
145. Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 2002;21:33-39.
146. Prüfung von Arzneimitteln bei chronischer Veneninsuffizienz. AWMF-Leitlinienregister Nr.013/015. www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/11/013-015.htm
147. Loew D. Diuretika bei chronischer Veneninsuffizienz. *Phlebol* 1991;20:113-115.
148. Loew. D. Therapeutischer Stellenwert von Diuretika bei chronischer Veneninsuffizienz. Sonderdruck aus *Phlebologie in der Praxis* 4/91.
149. Ehrly AM. Thrombosen durch Venodiuretika? *Phlebol*. 1991;20:176-179.
150. Ehrly AM. Dosisabhängiger Verlauf hämorheologischer Parameter unter Diuretika-Therapie: eine Übersicht; *Perfusion*. 12/92/5 Jahrgang.
151. Brater DC: Diuretic resistance: Mechanism and therapeutic strategies. *Cardiology*. 1994; 84 (Suppl. 2): 57–67.
152. Veiel ChI. Neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der Diuretikaresistenz unter differenzierter Betrachtung von Bumetanid, Furosemid und Indapamid- Dissertation der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften 2001.
153. Knauf H, Mutschler E. Functional state of the nephron and diuretic dose response – rationale for a low-dose combination therapy. *Cardiology*. 1994; 84 (Suppl. 2): 18–26.
154. Völker JR, Brater DC. Diuretics: Applied pharmacokinetics and drug resistance. In: *The regulation of sodium and fluid balance*. Seldin DW and Giebisch G (editors). Raven Press, New York, 1990:503-24.
155. Andreoli TE. Pathogenesis of renal sodium retention in chronic heart failure. *Miner Electrolyte Metab*. 1999;25:11-30.
156. Kaissling B, Bachmann S, Kriz W: Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. *Am J Physiol*. 1985;248:374–381.
157. Ellison DH, Velasquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion.. *J Clin Invest*. 1989;83:113-26.
158. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:367-372.
159. Loew D, Ehrly AM, Grund R. Wie sicher ist die Therapie venöser Stauungsödeme durch eine niedrig dosierte Diuretika -Kombination? *Phlebologie* 1992;21:239-246.
160. Lill G. Ödemausschwemmung bei chronisch venöser Insuffizienz - Wie wirksam ist eine kalium- neutrale Diuretikum-Kombination? *Therapiewoche*. 1991;41:2130-2134.
161. Berendes R, Grund R. Chronisch venöse Insuffizienz. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dehydro Sanol Tri. *Der Allgemeinarzt*. Sonderdruck. 1991; 12.: 922-930.
162. Feldmann H. Grund R. Zur Therapie venös bedingter Ödeme mit Dehydro Sanol Tri. *Der Kassenarzt* 1991; 32: 40-42.

163. Sedlmaier R. Zur Therapie schmerzhafter Stauungsbeschwerden mit einem Venodiureticum. *Med Welt*. 1974; 25: 563-564.
164. Wissniowski T, Harlin-Wissniowski A. Konservative und chirurgische Maßnahmen in einer phlebologischen Sprechstunde – Erfahrungsbericht über das kaliumneutrale Venodiuretikum Dehydro Sanol Tri. *Fortschr Med*. 1974; 92: 1132-1137.
165. Weidmann G. Stationäre und ambulante medikamentöse Therapie phlebologischer Erkrankungen. *Med Welt*. 1975;26:1046-1050.
166. Ehrhardt M. Qualitätssicherung in der hausärztlichen Behandlung der chronisch venösen Insuffizienz -Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie. Dissertation aus dem Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2005.
167. Weidorf, Schultz-Ehrenburg. Der Wert der Lichtreflexionsrheographie. *Vasa* 1986;15: 397-406
168. SAS/STAT[®] 9, User's Guide, Volume 1, 2, 3. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2002.
169. Varizenanalyse in <http://de.wikipedia.org/wiki/Varianzanalyse>
170. Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation: Eine leichtverständliche Einführung. 6. Auflage; Harms, Kiel 1992.
171. S-PLUS 6 for Windows Guide to Statistics, Volume 1, Insightful Corporation, Seattle, WA, USA, 2001.
172. van Belle G, Fisher LD. at all. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. August 2004.
173. Partsch H, Winiger J, Lun B. Compression Stockings Reduce Occupational Leg Swelling. *Dermatol Surg*. 2004;30:737-743
174. Reis dos FA, Ribeiro EA, et al. Analysis of the Figure-of-Eight method and volumetry reliability for ankle edema measurement. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10;6:472-74.
175. Boada JN, Nazco GJ. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency. A Meta-Analysis. *Clin Drug Invest* . 1999;18:413-432.
176. Berard A, Kurz X, Zucarelli F, Abenheim L. Validity of the leg-o-meter, an instrument to measure leg circumference. *Angiology*. 2002; 53.
177. Partsch H. Phlebologiekurs. 5teilige Fortbildungsreihe der Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie. Nachdruck. 1989. Zyma.Venoruton-Service. 136-144.
178. Földi E. Definition, Klassifikation und Epidemiologie des Lymphödems. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel IV–3.1.*
179. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression. *Compression Therapy of the Extremities*. Editions Phlebologique Francaise. 2000:55-133.
180. Ludwig M. Bestimmung des Venenquerschnitts mit Hilfe des zweidimensionalen Ultraschalls – eine Möglichkeit zur Prüfung der Wirkung von Venentherapeutika. *Phlebol Proktol*. 1987;16:229-30.

181. Gallenkemper G, Bulling BJ, Kahle B, Klüken N, Lehnert W, Rabe E, Schwahn-Schreiber Chr: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. Phlebologie 1996; 25: 254-8 AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009
182. Arnoldi CC. Venous pressure in patients with valvular incompetence of the veins of the lower limb. Acta Chir Scand 1966; 132:628-645.
183. Burnand KG, O'Donnell TF, Thomas L, Browse NL. The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers. Surgery 1977;82:9-14.
184. 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.
185. Fronek A, Criqui MH, Denenberg J, Langner RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. J Vasc surg 2001;33:1056-6.
186. Bradford Hill Austin, Sir. Statistical Evidence and Inference. Chapter XXIV in Principles of Medical Statistics. Oxford University Press, 8th Edition; New York, 1967.
187. Ernst E, Saradeth T, Resch KL. Hydrotherapy for varicose veins: a randomized, controlled trial. Phlebology 1992;7:154-57.
188. Götz V, Pohlmann B-K. Bei Venenleiden frühzeitig adäquat intervenieren. Phlebologie 1999;2 (Verlagsbeilage):2-12.
189. Vandongen YK, Rashid P, Stacey MC. The effectiveness of compression stockings in reducing lipodermatosclerosis. Phlebology 1995; Suppl 1:862-64.
190. Stacey MC, Vandongen Y, Trengove N, et al. The effectiveness of compression in healing venous ulcers. Phlebology 1995; Suppl 1:929-31
191. Coleridge-Smith PD, The microcirculation in venous hypertension. Cardiovascular Research 1996;32:789-95.
192. Burton AC. Physiologie und Biophysik des Kreislaufs. Schattauer, Stuttgart, New York 1969
193. Viagra[®] (Sildenafil citrate) US Product Information. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm
194. Norvasc[®] (Amlodipin) US Product Information. <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/19787slr032lbl.pdf>
195. Valentin LI, Valentin WH; Comparative study of different venous reflux duplex quantification parameters; Angiology 1999 Sep;50(9):721-8
196. Pickkers P, Hughes AD, Russel FG, et al. Thiazide-induced vasodilatation in humans is mediated by potassium channel activation. Hypertension. 1998;32:1071-1076.
197. Pickkers P, van Beek M, Huhhes AD, et al. Presence and mechanism of direct vascular effects of amiloride in humans. J Cardiovasc Pharmacol. 1999;3:399-393.
198. Mutschler E, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 1996.

199. 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.
200. Marshall M. *Praktische Doppler-Sonographie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1984.
201. Marshall M. *Einführung in die Duplex-Sonographie*. G. Braun Fachverlage GmbH & Co KG 1993
202. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. 1995. NY. Oxford University press.

ANHANG

ANHANG 1: ABKÜRZUNGEN

CVI – chronische Veneninsuffizienz

LRR – Lichtreflexionsrheographie (Photoplethysmographie)

OR – Odds Ratio

PPG – Photoplethysmographie (Lichtreflexionsrheographie)

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

SD – Standardabweichung

VFC – Vena femoralis communis

VFS – Vena femoralis superficialis

VSM – Vena saphena magna

ANHANG 2: KLASSIFIKATION DER VENENKRANKHEITEN: CVI UND CAEP

CVI-Klassifikation nach Widmer in Modifikation von Marshall [35]

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

CVI I. Grades – Corona phlebectatica paraplantaris, Stauungsekzeme 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.

Klassifikation CEAP [38]

C: klinische Klassifikation:

- C₀ keine Erscheinung,
- C₁ Besenreiser und retikuläre Varizen,
- C₂ Varizen,
- C₃ Ödem,
- C_{4a} Pigmentierung, Purpura, Ekzem,
- C_{4b} Hypodermatitis, Lipodermatosklerose, Atrophie blanche,
- C₅ abgeheiltes Ulkus,
- C₆ offenes Ulkus.

E: ätiologische Klassifikation:

- E_C: kongenital,
- E_P: primär,
- E_S: sekundär.

A: anatomische Klassifikation:

Oberflächlich A_S:

1. Besenreiser, retikuläre,
2. VSM oberhalb Knie,
3. VSM unterhalb Knie,
4. V. saphena parva,
5. sonstige Varizen.

Tief A_D:

6. Vena cava,
7. V. iliaca communis,
8. V. iliaca communis interna,
9. V. iliaca communis externa,
10. Venen des Beckens, der Gonaden u.a.
11. V. femoralis communis,

12. V. femoralis profunda,
13. V. femoralis superficialis,
14. V. poplitea,
15. Unterschenkelvenen (Vv. tib. ant., Vv. tib. post., Vv. fibulares),
16. Muskelvenen (gastrocnemius, soleus, etc.).

Perforantes A_P:

17. Oberschenkel,
18. Unterschenkel.

P:Patophysiologie:

- P_R Reflux,
- P_O Obstruktion,
- P_{R+O} Beide.

**ANHANG 3: ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE**

(Anzahl der Seiten 1 + 3)



dehydro sanol tri[®] mite/dehydro sanol tri[®]

1. Bezeichnung der Arzneimittel

dehydro sanol tri[®] mite
dehydro sanol tri[®]

2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

1 Dragée enthält:
DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE:
5 mg Bemetizid
10 mg Triamteren

DEHYDRO SANOL TRI[®]:
10 mg Bemetizid
20 mg Triamteren

Hilfsstoffe, siehe 6.1

3. Darreichungsform

hellgrüne Dragées

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE:
Schmerzhafte Stauungsbeschwerden in den Beinen; Gewebswasseransammlungen venöser Herkunft

DEHYDRO SANOL TRI[®]:

Stauungsbeschwerden in den Beinen, als Folge von Gewebswasseransammlungen venöser statischer Herkunft oder durch Herzmuskelschwäche bedingt

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Täglich 1 Dragée nach dem Frühstück einnehmen.

DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE: Nach Verordnung des Arztes kann die Dosis auf 2 Dragées morgens erhöht werden.

Art der Anwendung

Orale Verabreichung unzerkaut mit etwas Flüssigkeit

Dauer der Anwendung

Die Therapie von Ödemen venöser Ursache soll intermittierend und nicht langfristig erfolgen, d. h. nach Ausschwemmung der Ödeme bzw. Verschwinden des Spannungsgefühls in den Beinen ist die Einnahme zu beenden; sie soll erst bei erneutem Auftreten von Beschwerden wieder begonnen werden. Die Dauer der Therapie wird vom Arzt bestimmt.

DEHYDRO SANOL TRI[®]

Bei kardialen Ödemen wird die Dauer der Einnahme vom Arzt bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] dürfen nicht angewendet werden:

- bei Anurie oder schweren Nierenfunktionsstörungen (Niereninsuffizienz mit stark eingeschränkter Harnproduktion; Kreatinin-Clearance <30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml)
- bei akuter Nierenentzündung (Glomerulonephritis)

- bei schweren Leberfunktionsstörungen (Leberversagen mit Bewusstseinsstörungen)
- bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten!)
- bei erniedrigtem Kaliumspiegel (Hypokaliämie), der auf eine Behandlung nicht anspricht
- bei Hyperkaliämie
- bei Hyperkalziämie
- bei Gicht
- bei schwerem Natriummangel im Blut (Hyponatriämie)

Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei:

- Patienten mit Diabetes mellitus
- Patienten mit erhöhten Plasma-Konzentrationen harnpflichtiger Substanzen (Kreatinin über 1,0 mg/100 ml bei Frauen bzw. 1,2 mg/100 ml bei Männern, Harnsäure über 5,7 mg/100 ml bei Frauen bzw. über 7,0 mg/100 ml bei Männern, Harnstoff über 50 mg/100 ml)
- Patienten, die zu metabolischer Azidose neigen

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Bei schwer kardial dekompensierten Patienten kann es vorkommen, dass die Resorption von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] deutlich eingeschränkt ist.

Die Therapie mit DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] sollte immer abgebrochen werden beim Auftreten einer Hyperkaliämie; ferner bei anderweitigen therapieresistenten Entgleisungen des Elektrolythaushaltes, orthostatischen Beschwerden, Überempfindlichkeitsreaktionen, starken gastrointestinalen Beschwerden, zentralnervösen Störungen, Pankreatitis, Blutbildveränderungen, bei akuter Cholezystitis, beim Auftreten einer Gefäßentzündung (Vaskulitis) und Verschlimmerung einer bestehenden Kurzsichtigkeit.

Während der Behandlung mit DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] sollten die Patienten auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme achten. Dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit Konkrementen der ableitenden Harnwege. Herzranke sollten sich diesbezüglich an die Anweisung des Arztes halten.

Anfangs sollten häufigere Kontrollen des Serum-Kaliums erfolgen. Wenn sich ein Gleichgewicht im Kaliumhaushalt eingestellt hat, genügen seltener Kontrollen. Ferner sollten Glukose, Harnsäure, Blutfette und Kreatinin im Serum in längeren Abständen kontrolliert werden.

Besonders sorgfältig überwacht werden müssen Patienten mit Digitalis-, Glukokortikoid- und Laxantien-Therapie.

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Die Serum-Kalium-Konzentration muss bei Patienten mit eingeschränkter Nie-

renfunktion wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie besonders überwacht werden (Kreatinin-Clearance zwischen 30 – 60 ml/min und/oder Serum-Kreatinin zwischen 1,5 und 1,8 mg/100 ml). Bei einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml ist DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] kontraindiziert (siehe 4.3 Gegenanzeigen). In diesen Fällen ist DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] nicht nur unwirksam, sondern senkt zusätzlich die glomeruläre Filtrationsrate.

Anwendung bei Patienten mit potentiell Folsäuremangel

Bei Patienten mit Verdacht auf Folsäuremangel (Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus, Gravidität mit Mangelernährung) sollte auf Veränderungen des Blutbildes geachtet werden, da Triamteren (als schwacher Folsäure-Antagonist) unter diesen Bedingungen das Entstehen einer Megaloblastose begünstigen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die Wirkung nachfolgend genannter Arzneistoffe bzw. Präparatgruppen kann bei gleichzeitiger Behandlung mit DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] beeinflusst werden.

Wirkungsverstärkung

- Andere Antihypertensiva: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] und umgekehrt.
- ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-II-Antagonisten: Ein starker Blutdruckabfall ist insbesondere zu Behandlungsbeginn möglich.
- Barbiturate, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, gefäßerweiternde Mittel, Alkohol: orthostatische Hypotonie ist möglich. Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®].
- Salicylate, hochdosiert: Die toxische Wirkung der Salicylate auf das zentrale Nervensystem kann zunehmen.
- Herzglykoside: Verstärkung der Wirkungen und Nebenwirkungen der Herzglykoside bei vorhandenem Kalium- oder Magnesiummangel.
- Glukokortikoide, Carboxolon, Abführmittel: Erhöhter Kaliumverlust ist möglich.
- Kaliumhaltige Arzneimittel oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Triamteren, Amilorid, Spironolacton) sowie ACE-Inhibitoren bzw. Angiotensin-II-Antagonisten: Die Gefahr einer Hyperkaliämie wird erhöht, insbesondere bei Patienten mit verminderter Nierenleistung.
- Lithiumhaltige Arzneimittel, hochdosiert: Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium infolge einer möglichen verminderten Lithiumausscheidung durch Diuretika.
- Muskelrelaxantien vom Curaretyp: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch

dehydro sanol tri[®] mite/dehydro sanol tri[®]



die Diuretikabehandlung. Im Falle einer Operation sollte der Anästhesist über die Einnahme von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] informiert werden.

- Chinidinhaltige Mittel: Verstärkung der Wirkung von Chinidin auf die Erregungsüberleitung, da es zu einer verminderten Ausscheidung von Chinidin kommen kann.

Wirkungsabschwächung

- Nichtsteroidale Antirheumatika (z. B. Indomethacin, Acetylsalicylsäure und acetylsalicylsäurehaltige Kombinationspräparate): Die entwässernde Wirkung von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] kann vermindert werden.
- Bei Diabetikern kann durch Anstieg der Blutzuckerwerte eine Anpassung der Diät und/oder der Dosis von Antidiabetika notwendig werden.
- Harnsäuresenkende Medikamente: Die Wirkung kann abgeschwächt werden, so dass durch einen Anstieg der Harnsäure im Serum bei Hyperurikämie oder bei Gicht eine vorübergehende Erhöhung der Dosis der harnsäuresenkenden Medikamente erforderlich werden kann.
- Noradrenalin, Adrenalin: Die Wirkung dieser Arzneistoffe kann abgeschwächt werden.
- Colestyramin: Die Resorption von Bemetizid kann - analog dem Hydrochlorothiazid - vermindert sein.

Sonstige

- Methylidopa: Hämolyse durch Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid - ein von der chemischen Struktur her dem Bemetizid ähnliches Diuretikum - sind in Einzelfällen beschrieben worden.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] ist in der Schwangerschaft nicht anzuwenden. DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] kann beim Feten eine Gelbsucht und Thrombozytopenie hervorrufen.

Da beide Inhaltsstoffe in die Muttermilch übertreten, sollten stillende Mütter damit nicht behandelt werden oder abstillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Durch individuell unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: >= 10 %
 Häufig: >= 1 % bis < 10 %
 Gelegentlich: >= 0,1 % bis < 1 %
 Selten: >= 0,01 % bis < 0,1 %
 Sehr selten: < 0,01 % einschließlich Einzelfälle

Verdauungstrakt

Häufig: Mundtrockenheit und Durst, Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, krampfartige Beschwerden im Bauchraum, Obstipation, Diarrhoe. Magen-Darm-Unverträglichkeiten können meist durch Einnahme von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] nach dem Essen vermieden werden.

Zentrales oder peripheres Nervensystem

Häufig: Kopfschmerzen und Schwindel
Sehr selten: Nervosität und Tinnitus

Störungen an den Augen

Gelegentlich: vorübergehend Verklebung einer bestehenden Kurzsichtigkeit

Haut und Hautanhangsgebilde

Selten: allergische Hauterscheinungen mit Juckreiz, Hautrötung, Exanthem, Urtikaria, photoallergischem Exanthem, meist schnelle Rückbildung nach Absetzen des Präparates

Herz-Kreislaufsystem

Blutdruckabfall und orthostatische Regulationsstörungen bei zu starker Flüssigkeitsausschwemmung, häufig mit Herzklopfen, eventuell kardiale Dysfunktionen infolge Hypo- oder Hyperkaliämie

Gefäßveränderungen

Bei hoher Dosierung - insbesondere bei Vorliegen von Venenerkrankungen - Thrombosen und Embolien

Gelegentlich: Vaskulitis

Leber- und Galleveränderungen

Gelegentlich: Ikterus

Es ist nicht auszuschließen, dass Diuretika vom Benzothiadiazintyp in seltenen Fällen eine hämorrhagische Pankreatitis und bei bestehender Cholelithiasis eine akute Cholezystitis auslösen können.

Muskulatur

Häufig: bei Behandlungsbeginn Muskelverspannungen oder Wadenkrämpfe

Veränderungen des Blutbildes

Gelegentlich: Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und - bei für Folsäuremangel disponierten Patienten - megaloblastäre Anämie). Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes sind notwendig.

Niere und ableitende Hamwege

Gelegentlich: akute interstitielle Nephritis

Sehr selten:

- meist bei bekannter Disposition für Nierensteine (Oxalat- oder Uratsteine) - Entstehen von Nierensteinen nach längerer Anwendung des in DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] enthaltenen Wirkstoffes Triamteren. Diese Patienten sollten deshalb auf eine ausreichende tägliche Flüssigkeitszufuhr achten.

Körper als Ganzes

Sehr selten: allgemeines Schwächegefühl

Stoffwechsel

Bei langfristiger kontinuierlicher Einnahme sind Elektrolytveränderungen möglich, insbesondere Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie und Hypochlorämie.

Häufig:

Anstieg der Serumkalium-Werte bedingt durch den Triamteren-Anteil in den hyperkaliämischen Bereich, insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Entwicklung einer metabolischen Azidose möglich.

Gelegentlich:

Erhöhung der Blutfettwerte.

Thiazide können zu Erhöhungen des Harnsäurespiegels (insbesondere in den ersten Behandlungswochen) führen; mögliche Auslösung von Gichtanfällen bei disponierten Patienten.

Ein latenter Diabetes mellitus kann manifest werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus können die Blutzuckerwerte ansteigen.

Vor allem zu Behandlungsbeginn tritt häufig ein meist reversibler Anstieg stickstoffhaltiger harnpflichtiger Stoffe (Harnstoff, Kreatinin) auf. Dies ist besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu beachten.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikation

Bei einmaliger Überdosierung (z. B. in suizidaler Absicht) ist mit einer länger als 24 Stunden anhaltenden Diurese und einer stärkeren Ausscheidung von Natrium und Chlorid zu rechnen. Gegebenenfalls kann der Blutdruck abfallen, die Pulsfrequenz ansteigen sowie Müdigkeit und Kopfdruck auftreten.

Maßnahmen

Ausgleich der Natrium- und Flüssigkeitsverluste durch kochsalzhaltige Getränke, ggf. physiologische Kochsalzlösung i.v.

Chronische Intoxikation

Im Vordergrund können Störungen des Kaliumhaushaltes stehen. Bei normaler Nierenfunktion kann sich eine Hypokaliämie entwickeln, bei eingeschränkter Nierenfunktion - bedingt durch die Triamteren-Komponente - eine Hyperkaliämie.

Maßnahmen

Im ersten Fall Ausgleich des Kaliumdefizits, Dosisreduktion (ggf. DEHY-



dehydro sanol tri[®] mite/dehydro sanol tri[®]

DRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] absetzen). Bei den ersten klinischen Anzeichen einer Hyperkaliämie (Schwäche, Müdigkeit, Parästhesien, Verwirrheitszustände, muskuläre Übererregbarkeit, zeltförmige Zuspitzungen der T-Wellen, QRS-Verbreiterungen im EKG) ist DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] abzusetzen.

Bei schwerer Hyperkaliämie und Herzrhythmusstörungen ist eine Klinikeinweisung erforderlich.

Bei Anzeichen für eine Azidose ist es ausreichend, auf ein alkalisierendes Diuretikum (Schleifendiuretikum vom Furosemid-Typ) umzustellen. Gegebenfalls Verabreichung einer isotonen Bikarbonatinfusion.

5 Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Diuretikum, Bemetizid: Saluretikum, Triamteren: kalium-sparendes Diuretikum

ATC-Klassifizierung: CO 3 E

Bemetizid

Bemetizid ist ein Sulfonamid-Diuretikum aus der Thiazidreihe (Benzothiazidin-Derivat), das - wie andere Diuretika dieser Gruppe - eine Mehrausscheidung von Elektrolyten bewirkt und sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser den Harnfluss vergrößert.

Thiazid-Diuretika hemmen vorwiegend im frühdistalen Nierentubulus die Natrium-Rückresorption. Dadurch können maximal 15% des glomerulär filtrierten Natriums ausgeschieden werden.

Bemetizid führt bei oraler Applikation zu einer Mehrausscheidung von Flüssigkeit, Natrium und Chlorid (etwa zu gleichen Teilen), Kalium und Magnesium, während die Calciumausscheidung bei kontinuierlicher Gabe gering reduziert wird (Bikarbonat kann unter hohen Thiazid-Dosen ausgeschieden werden, wodurch der Urin alkalisch wird).

Die Elektrolyt- und Volumenausscheidung setzt langsam zunehmend innerhalb von 0,5 bis 3 Stunden ein und erreicht nach 6 bis 8 Stunden den maximalen Effekt. Bei höheren Dosen bleibt die Ausscheidungsbilanz bis zu 24 Stunden positiv, so dass auf einen über 24 Stunden anhaltenden Effekt geschlossen werden kann. Die glomeruläre Filtrationsrate wird initial gering vermindert; bei chronisch niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min und/oder Serum-Kreatinin über 1,8 mg/100 ml) ist Bemetizid wie andere Thiazide praktisch unwirksam.

Durch vermehrte Natrium- und Wasserelemination wirkt Bemetizid antiödematös und bei Hochdruck blutdrucksenkend.

Triamteren

Triamteren ist ein Pteridin-Derivat und gehört zur Gruppe der kaliumsparenden Diuretika. Der Wirkort liegt im

Nephron weiter distal als der des Bemetizid (spätdistaler Tubulus und kortikales Sammelrohr). In diesem Nephron-Abschnitt werden nur noch 2 - 3 % des glomerulär filtrierten Natriums rückresorbiert, dafür aber Kalium sezerniert. Triamteren bewirkt eine im Vergleich zu anderen Diuretika geringe Mehrausscheidung von Natrium, Chlorid, Calcium und Bikarbonat. Seine Hauptwirkung besteht in einer dosisabhängigen Herabsetzung der Kalium- und Magnesiumausscheidung. Diuretischer und natriuretischer Effekt halten etwa 12 - 16 Stunden an. Die Wirkung am Nephron ist unabhängig vom Aldosteron-Spiegel.

Bemetizid/Triamteren-Kombination

Kombiniert mit Bemetizid verstärkt Triamteren den Effekt auf die Natrium-, Chlorid- und Volumenausscheidung (additiver Effekt) und vermindert die Ausscheidung von Kalium und Magnesium (antagonistischer Effekt).

Nach Gabe einer Kombination von 10 mg Bemetizid und 20 mg Triamteren steigt die Diurese innerhalb der ersten Stunden kontinuierlich an und erreicht nach 9 bis 12 Stunden ihr Maximum. Die erhöhte Volumenausscheidung ist bis 24 h nach der Einnahme noch nachweisbar.

Die natriuretische Wirkung setzt innerhalb der ersten 3 Stunden ein und erreicht nach 3 bis 6 Stunden den maximalen Effekt. Die vermehrte Natriumausscheidung hält bis ca. 24 Stunden nach der Einnahme an. Das Maximum der Kaliurese liegt zwischen 6 und 9 Stunden nach der Einnahme. Der kaliumsparende Effekt der Kombination ist vor allem in den ersten 6 Stunden ausgeprägt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Wirkstoffe von DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE/DEHYDRO SANOL TRI[®] werden rasch resorbiert.

Die Absorption von Bemetizid aus dem Magen-Darm-Trakt beträgt nach oraler Applikation 90 %. Im Plasma ist das Konzentrationsmaximum von Bemetizid 3 bis 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bemetizidkonzentration nimmt dann mit einer terminalen Halbwertszeit von 3 bis 6 Stunden ab. Etwa 90 % des oral zugeführten Wirkstoffs werden metabolisiert und die Metabolite renal ausgeschieden.

Triamteren wird nach oraler Einnahme zu etwa 80 % aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert. Das Konzentrationsmaximum im Plasma ist nach ca. 2 Stunden erreicht. Die terminale Halbwertszeit von Triamteren wird in der Literatur zwischen 1,5 und 5 Stunden und die des aktiven Metaboliten mit 3 bis 6 Stunden angegeben. Triamteren wird stark biotransformiert. Als Hauptmetabolit entsteht Hydroxytriamterenschwefelsäureester (Phase-II-Metabolit). Der Hauptmetabolit weist ähnliche pharmakologische Eigenschaften auf wie die Muttersubstanz. Die Abbauprodukte von Triamteren werden überwiegend renal eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sowohl die Einzelsubstanzen als auch die Wirkstoffmischung wurden diversen toxikologischen Prüfungen unterzogen.

Relevante Befunde für den Menschen traten hierbei nicht auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Maissstärke, Sucrose, Talkum, Lactose-Monohydrat, Calciumcarbonat, Carmellose-Natrium, Arabisches Gummi, Hyprollose, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), D-Glucosesirup, Macrogol 6000, Povidon (K 25), Montanglycolwachs, Titandioxid (E 171), Chinolingelb (E 104), Indigocarmin (E 132), Natriumsulfat DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE zusätzlich: Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Polypropylen-Blisterpackungen
Packungen mit 30 Dragées (N1)
Packungen mit 50 Dragées (N2)
Packungen mit 100 Dragées (N3)

6.6 Hinweise für die Handhabung und die Entsorgung

Keine

7. Name oder Firma und Anschrift der pharmazeutischen Unternehmer

SANOL GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-5857
Telefax: 02173/48-5851

DEHYDRO SANOL TRI[®]
Mittelvertrieb:
SCHWARZ PHARMA
Deutschland GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173/48-5857
Telefax: 02173/48-5851

8. Zulassungsnummern

DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE:
2593.00.00
DEHYDRO SANOL TRI[®]:
2593.01.00

9. Datum der Zulassungen

DEHYDRO SANOL TRI[®] MITE:
17.01.1983
DEHYDRO SANOL TRI[®]:
06.04.1983

10. Stand der Information

August 2002

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

**ANHANG 4: NORMWERTE FÜR DIE NACH DEM PRÜFPLAN BESTIMMTEN
LABORPARAMETER.**

Laborparameter	Normwerte	Einheit
Blutzucker	50-140	mg/dL
Triglyceride	74-172	mg/dL
Gesamtcholesterin	120-200	mg/dL
Harnsäure	M: 2,0-7,0 F: 2,0-5,7	mg/dL
Kreatinin	M: 0,6-1,4 F: 0,6-1,2	mg/dL
Kalium	3,7-5,7	mmol/L
Natrium.	135-150	mmol/L
Calcium	2,2-2,65	mmol/L
SGOT	M: bis 19 F: bis 15	U/L
SGPT	M: bis 23 F: bis 19	U/L
Gamma-GT	M: bis 28 F: bis 18	U/L
BSG 1 Std.	M: 2-6 F: 3-10	mm
BSG 2 Std.	M: 5-12 F: 5-25	mm
Hämatokrit	M: 36-52 F: 36-46	%
Leukozyten	4,0-10,0	/nl
Erythrozyten	M: 4,3-5,9 F: 3,9-5,3	/pl
Thrombozyten	140-400	Tsnd/nl
Thromboplastinzeit.	>70	%
Urinstatus – Eiweiß	Negativ	
Urinstatus – Glucose	bis 0,15	G/L
Urinstatus – Erythrozyten	Blut im Urin 0; 4-10	/nl

ANHANG 5: LITERATURVERZEICHNIS ALPHABETISCH GEORDNET

- 73 Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidem Comm Health* 1981;35:213-17.
- 102 Adhikari A, Criqui MH, Wooll V, et al. The epidemiology of Chronic Venous Diseases. *Phlebology* 2000;15:2-18.
- 101 Allegra C. The microcirculation in venous disease. (Servier) *Medicographia* 1994;16:50-54.
- 155 Andreoli TE. Pathogenesis of renal sodium retention in chronic heart failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25:11-30.
- 38 Antignani PL. Classification of Chronic Venous Insufficiency. A Review. *Angiology* 2001;52, Supp.1, S17-S25.
- 182 Arnoldi CC. Venous pressure in patients with valvular incompetence of the veins of the lower limb. *Acta Chir Scand* 1966; 132:628-645.
- 143 Asdonk J. Zur Wirkung und Indikation manueller Lymphdrainage. *Physiotherapie* 1976(67):62.
- 54 Augustin M, Amon U, Bullinger M, Gieler U. Empfehlungen zur Erfassung von Lebensqualität in der Dermatologie. *Dermatol Psychosom* 2000;1:76-82.
- 5 Augustin M, Zschocke I, Vanscheidt W, Schöpf E. Lebensqualität bei chronischer Veneninsuffizienz. Der Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Venenerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1999; 96:A1971-1973.
- 65 Barwell JR, Ghauri ASK, Taylor M, et al. Risk factors for healing and recurrence of chronic venous leg ulcers. *Phlebology* 2000;15:49-52.
- 92 Belczak Quilici CE, et al. Assessing the influence of daily activities in the volumetry of inferior limbs by circumference measurement and water displacement volumetry. *J Vasc Br.* 2004;3:304-310.
- 33 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.
- 176 Berard A, Kurz X, Zucarelli F, Abenheim L. Validity of the leg-o-meter, an instrument to measure leg circumference. *Angiology.* 2002; 53.
- 161 Berendes R, Grund R. Chronisch venöse Insuffizienz. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dehydro Sanol Tri. *Der Allgemeinarzt. Sonderdruck.* 1991; 12.: 922-930.
- 88 Bishara RA, Sigel B, Socha E, et al. Deterioration of venous function in normal lower extremities during daily activity. *J Vasc Surg.*1986;3:700-6.
- 175 Boada JN, Nazco GJ. Therapeutic Effect of Venotonics in Chronic Venous Insufficiency. A Meta-Analysis. *Clin Drug Invest .* 1999;18:413-432.
- 78 Boisseau MR, Freyburger G, Busquet M, Roudaut MF. Hemorheological disturbances in venous insufficiency after induced stasis. *Clin Hemorheol.*1989;9:161-3.
- 81 Boisseau MR. Markers of thrombosis in patients suffering from chronic venous insufficiency. *Phlebolymphology.* Electronic version. No.28:11-17.
- 145 Boisseau MR. Pharmacological targets of drugs employed in chronic venous and lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 2002;21:33-39.
- 3 Bradbury A, Evans Ch, Allan P, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999;318:353-356.
- 186 Bradford Hill Austin, Sir. *Statistical Evidence and Inference. Chapter XXIV in Principles of Medical Statistics.* Oxford University Press, 8th Edition; New York, 1967.

- 82 Brand FN, Dannenberg AL., Abbott RD, et al. Epidemiology of varicose veins: The Framingham study. *Am J Prev Med.* 1988; 4: 96-101.
- 151 Brater DC: Diuretic resistance: Mechanism and therapeutic strategies. *Cardiology.* 1994; 84 (Suppl. 2): 57-67.
- 129 Brijker F, Heijdra YF, Van Den Elshout FJ, et al. Volumetric measurements of peripheral oedema in clinical conditions. *Clin Physiol.* 2000;20:56-61.
- 112 Buddecke E. Biochemie und Pathobiochemie des Venengewebes. Ergebnisse der Angiologie. Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie. 1984;30:27-37.
- 183 Burnand KG, O'Donnell TF, Thomas L, Browse NL. The relative importance of incompetent communicating veins in the production of varicose veins and venous ulcers. *Surgery* 1977;82:9-14.
- 192 Burton AC. Physiologie und Biophysik des Kreislaufs. Schattauer, Stuttgart, New York 1969
- 84 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.
- 135 Cappelli M, Molino Lova R, Ermini S, Zamboni P. Hemodynamics of the sapheno-femoral junction; Patterns of reflux and their clinical implications. *International Angiology.* 2004;23:25-28.
- 122 Checkliste Dermatologie. Phlebologische Untersuchungen. Anamnese, Inspektion und Palpation. 1998 Georg Thieme Verlag.
- 121 Ciocon JO, Fernandez BB, Galinda-Ciocon D. Leg edema in the elderly: clinical clues to the differential diagnosis. *Geriatrics* 1993;48:34-45.
- 123 Ciostek P. Sposoby badania obrzęków kończyn dolnych. Choroby żył. [Untersuchungsmethoden der Beinödeme. Venenleiden] Servier Veröffentlichung.
- 13 Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992 Apr;111(4):402-8.
- 14 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.
- 109 Clement AR, Blanchemaison P. When epidemiology leads to prevention: results of prospective surveys. *Angiology Today* No 14: 4-7 (Servier Veröffentlichung).
- 142 Clement DL. Management of Venous Edema: Insights from an International Task Force. *Angiology.* 2000;51:13-17.
- 120 Coleridge-Smith PD, Butler CM, Scurr JH. The role of inflammation in venous disease. *Medicographia* 1994;16:23-27 (Servier Veröffentlichung ISSN 0243-3397)
- 191 Coleridge-Smith PD, The microcirculation in venous hypertension. *Cardiovascular Research* 1996;32:789-95.
- 169 Varizenanalyse in <http://de.wikipedia.org/wiki/Varianzanalyse>
- 44 Denning DW, Dunnigan MG, Tillman J, et al. The relationship between „normal“ fluid retention in women and idiopathic oedema. *Postgrad Med J.* 1990;66:363-366.
- 52 Diuretika, Thazide(C3A). B. Kombinationen 1. Orale Thiazid-Amilorid/Triamteren-Kombinationen. Arzneimittel datenbank. www.arznei-telegramm.de
- 79 Dormandy JA, Nash A. Importance of red cell aggregation in venous pathology. *Clin Hemorheol.* 1987;7:119-122.
- 74 Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Der Innendurchmesser der V. femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die chronische Veneninsuffizienz. Vortrag an der 40. Jahrestagung der Deutschen

- Gesellschaft für Phlebologie. Kurzfassung in Vasomed 1998; Supplement zu Heft 4/98:14.
- 26 Dyszynski T, Marshall M, Lewandowski Z. Innendurchmesser der Vena femoralis communis als diagnostischer und prognostischer Parameter für die CVI. Phlebologie 1999;28:126-31.
- 76 Dyszynski T. 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 Venenkrankungen. Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München 2004.
- 37 Edema. EDEMA - Eugene Braunwald. McGraw-Hill. 2001.
www.harrisonsonline.com
- 166 Ehrhardt M. Qualitätssicherung in der hausärztlichen Behandlung der chronisch venösen Insuffizienz -Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie. Dissertation aus dem Institut für Allgemeinmedizin des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2005.
- 150 Ehrly AM. Dosisabhängiger Verlauf hämorheologischer Parameter unter Diuretika-Therapie: eine übersicht; Perfusion. 12/92/5 Jahrgang.
- 149 Ehrly AM. Thrombosen durch Venodiuretika? Phlebol. 1991;20:176-179.
- 157 Ellison DH, Velasquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. J Clin Invest. 1989;83:113-26.
- 80 Ernst E, Matrai A, Marshall M. Limited blood fluidity as a contributory factor of venous stasis in chronic venous insufficiency. Phlebology. 1989;4:107-111.
- 187 Ernst E, Saradeth T, Resch KL. Hydrotherapy for varicose veins: a randomized, controlled trial. Phlebology 1992;7:154-57.
- 162 Feldmann H. Grund R. Zur Therapie venös bedingter Ödeme mit Dehydro Sanol Tri. Der Kassenarzt 1991; 32: 40-42.
- 128 Fischbach JU, Mönter B, Goeltner E. Messungen von Armödemen durch optoelektronische Volumetrie. Phlebol. Und Proktol. 1986;15:184-9.
- 57 Fischer H. Sozioökonomische Bedeutung der Varikose. Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie] 1984;30:1-8.
- 6 Fischer H. Venenleiden- Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore. 1981.
- 178 Földi E. Definition, Klassifikation und Epidemiologie des Lymphödems. Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel IV–3.1.
- 91 Fowkes PGR, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and Risk Factors of Chronic Venous Insufficiency . Angiology 2001;52:S5-S15.
- 59 Franks PJ, Wright DDI, Moffatt ChJ, et al. Prevalence of venous disease: community study in West London. Eur J Surg 1992;158:143-7.
- 83 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.
- 185 Fronck A, Criqui MH, Denenberg J, Langner RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. J Vasc surg 2001;33:1056-6.

- 181 Gallenkemper G, Bulling BJ, Kahle B, Klüken N, Lehnert W, Rabe E, Schwahn-Schreiber Chr. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. Phlebologie 1996; 25: 254-8 AWMF-Leitlinien-Register Nr. 037/009
- 21 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.
- 53 Gelbe Liste Online/Präparate. www.gelbe-liste.de
- 51 Gesunde Venen am Arbeitsplatz (Report). Schaufenster Sicherheit 4/2003 www.bge.de/asp/dms.asp?url=403/6.htm
- 72 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.
- 130 Göltner E, Fischbach JU, Merle K. Objektive Erfassung von Extremitätenvolumina mittels Volumetrie bei gesunden, schwangeren und operierten Frauen. Ergebnisse der Lymphologie und Phlebologie. 1996;39:78-83.
- 66 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.
- 188 Götz V, Pohlmann B-K. Bei Venenleiden frühzeitig adäquat intervenieren. Phlebologie 1999;2 (Verlagsbeilage):2-12.
- 170 Harms V. Biomathematik, Statistik und Dokumentation: Eine leichtverständliche Einführung. 6. Auflage; Harms, Kiel 1992.
- 105 Hasegawa M. Rheological properties and wall structures of large veins. Biorheology 1983;20:531-45.
- 118 Horakova MA, Horakova E, Horakova M. Die Bedeutung der Vena femoralis superficialis bei CVI. Phlebologie. 2001;30:7-10.
- 31 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.
- 55 Janbon C, Quere I. Quality of life and medical practice: Applications to chronic venous insufficiency. Phlebology. 1998;20:9-11.
- 45 Jimenez Cossio JA. The role of the lymphatic system in the pathophysiology of chronic venous disease. (Servier) Medicographia 1994;16:20-23.
- 132 Jorfeldt L, Vedung T, Forsstrom E, Henriksson J. Influence of leg position and environmental temperature on segmental volume expansion during venous occlusion plethysmography. Clin Sci (Lond.) 2003;104:599-605.
- 156 Kaissling B, Bachmann S, Kriz W: Structural adaptation of the distal convoluted tubule to prolonged furosemide treatment. Am J Physiol. 1985;248:374-381.
- 138 Kalodiki E, Nicolaides AN. Out of a recent CVI consensus: some features of a basic statement. Multidisciplinary meeting of venous specialists March 1997 Abbaye des Vaux de Cernay, France. Int. Angiol. 2002;21-2-1.
- 87 Katz ML, Comerota AJ, Kerr RP, Caputo GC. Variability of venous hemodynamics with daily activity. J Vasc Surg. 1994;19:361-5.
- 127 Kaulesar Sukul DM, den Hoed PT, Johannes EJ, et al. Direct and indirect methods for quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. J Biomed Eng. 1993;15:477-80.
- 110 Kirsch D, Wahl W, Böttger Th, Junginger Th. Primäre Varicosis – Veränderungen in der Venenwand und im elastischen Verhalten. Chirurg 2000; 71: 300-6.
- 114 Kirsch D, et al. Veränderungen der extrazellulären Matrix in der Venenwand-Ursache der primären Varikosis? VASA. 2000;29:173-177.

- 119 Klink/Silbernagel. Lehrbuch der Physiologie. (2. Auflage). 1996 Georg Thieme Verlag. 158-162.
- 42 Kluess HG. 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 Ludwig-Maximilians-Universität zu München 1993.
- 16 Klyszcz T, Jünger M, Schanz S, et al. Lebensqualität bei chronisch venöser Insuffizienz (CVI). Ergebnisse einer Untersuchung mit dem neu entwickelten Tübinger Fragebogen zur Messung der Lebensqualität von CVI-Patienten (TLQ-CVI). *Hautarzt* 1998; 49:372-381.
- 153 Knauf H, Mutschler E. Functional state of the nephron and diuretic dose response-rationale for a low-dose combination therapy. *Cardiology*. 1994; 84 (Suppl. 2): 18–26.
- 158 Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;29:367-372.
- 68 Labropoulos N, Delis KT, Nicolaidis AN. Venous reflux in symptom-free vascular surgeons. *J Vasc Surg* 1995;22:150-54.
- 134 Labropoulos N, Landon P. The Impact of Duplex Scanning in Phlebology. *Dermatol Surg*. 2002;28:1-5.
- 126 Labs KH, Tschoepl M, Gamba G, et al. The reliability of leg circumference assessment: a comparison of spring tape measurements and optoelectronic volumetry. *Vascular Medicine*. 2000;5:69-74 .
- 4 Langer RD, Ho E, Denenberg JO, Fronck A, et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1420-1424.
- 77 Le Dévéhat C, Boisseau MR, Vimeux M, et al. Hemorheological factors in the pathophysiology of venous disease. *Clin Hemorheol*. 1989;9:861-870
- 100 Lee AJ, Evans CJ, Hau CM, et al. .Pregnancy, Oral Contraception, Hormone Replacement Therapy and Occurrence of Varicose Veins: Edinburgh Vein Study. *Phlebology* 1999;14:111-117.
- 67 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.
- 139 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Chronischen Venösen Insuffizienz (CVI) – E. Rabe Dezember 1997. www.derminform.de
- 144 Leitlinien zum Medizinischen Kompressionsstrumpf (MKS). Das Informationsangebot der deutschsprachigen Dermatologie. www.derma.de
- 160 Lill G. Ödemausschwemmung bei chronisch venöser Insuffizienz – Wie wirksam ist eine kalium-neutrale Diuretikum-Kombination? *Therapiewoche*. 1991;41:2130-2134.
- 46 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.
- 159 Loew D, Ehrly AM, Grund R. Wie sicher ist die Therapie venöser Stauungsödeme durch eine niedrig dosierte Diuretika-Kombination? *Phlebologie* 1992;21:239-246.
- 147 Loew D. Diuretika bei chronischer Veneninsuffizienz. *Phlebol* 1991;20:113-115.
- 148 Loew. D. Therapeutischer Stellenwert von Diuretika bei chronischer Veneninsuffizienz. Sonderdruck aus *Phlebologie in der Praxis* 4/91.
- 180 Ludwig M. Bestimmung des Venenquerschnitts mit Hilfe des zweidimensionalen Ultraschalls – eine Möglichkeit zur Prüfung der Wirkung von Venentherapeutika. *Phlebol Proktol*. 1987;16:229-30.

- 140 Marshall M, Breu F.X. Differential diagnosis of lymphoedema, lipedema and phlebedema using high-resolution (duplex) ultrasound. *Phlebolympology* . N.25: 25-32. Servier Veröffentlichung.
- 184 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.*
- 107 Marshall M, Breu FX. Einteilung der Venenerkrankungen. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–1.3; 1. Pathophysiologie des Venensystems.*
- 133 Marshall M, Breu FX. Einteilung der Venenerkrankungen. *Handbuch der Angiologie: Arterien-, Venen- und Lymphgefäßerkrankungen in Klinik und Praxis / Marshall; Breu – Landsberg: Ecomed, Kapitel III–3.1. 2.5. Ergänzungslieferung 11/99.*
- 11 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.*
- 75 Marshall M, Dyszynski T, Breu F.X. Risikofaktoren und prognostische Parameter von Venenerkrankungen. *Hartmann Wund Forum*. 1999;4:13-17.
- 28 Marshall M, Fäustle S, Breu FX. Diameterwerte wichtiger Arterien und Venen zur Bewertung hypoplastischer und dilatierender Gefäßerkrankungen. *Perfusion* 1999;12:352.
- 108 Marshall M, Loew D. Diuretika bei chronischer Veneninsuffizienz. [Loew.D, Heimsoth V, Horstmann H, et al. Diuretika. G. Thieme, Stuttgart New York 1992] Kapitel 8: S.220-234.
- 9 Marshall M, Loew D. Venenerkrankungen. Grundlagen und Therapie. Springer. Berlin, Heidelberg, New York. 2000.
- 10 Marshall M, Wüstenberg P. Klinik und Therapie der chronisch venösen Insuffizienz. Braun Fachverlag, Karlsruhe 1994.
- 97 Marshall M. „Sport ist Mord“ – Sport als Angiopathierisikofaktor? *Perfusion* 1996;9:363.
- 27 Marshall M. Die Duplex-Sonographie bei phlebologischen Fragestellungen in Praxis und Klinik. Anmerkungen zur Indikationsstellung und Durchführung. *Ultraschall Klin Prax* 1990;5:51-56.
- 136 Marshall M. Differenzierte Beurteilung der „proximalen Beinveneninsuffizienzen“ durch die Duplex-sonographie. *Perfusion* 1991;6:191-197.
- 201 Marshall M. Einführung in die Duplex-Sonographie. G. Braun Fachverlage GmbH & Co KG 1993
- 39 Marshall M. Gewebeschutz und Symptomlinderung. Medikamentöse Therapie chronischer Venenleiden. *Therapiewoche* 1993;43:1726-1731.
- 141 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.*
- 200 Marshall M. Praktische Doppler-Sonographie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo 1984.
- 35 Marshall M. Praktische Phlebologie. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo 1987.

- 8 Marshall M. Sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen. Münchener Venenstudien. Münchener Medizinische Wochenschrift 1984;126:655-56.
- 1 Marshall M. Systematik, Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der Venenerkrankungen. Herz Kreisl 1994;26:29-35.
- 56 Marshall M. Therapie der Venenerkrankungen- Teil I. Herz/Kreisl. 1994;26:300-302.
- 40 McEnore S. Correlation of clinical findings. The American Journal of Surgery. vol.156, August 1988
- 116 Moneta GL, Bedford G, et al. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities, and flow patterns. J Vasc Surg 1988;8:286-91.
- 202 Motulsky H. Intuitive Biostatistics. 1995. NY. Oxford University press.
- 198 Mutschler E, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 1996.
- 25 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.
- 30 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.
- 62 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.
- 12 Nicolaides AN. Chronic venous disease of the lower limb. (Servier) Medicographia 1994; 16: 3-6.
- 125 Nicolaides AN. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. Circulation. 2000;102:e126-e163.
- 117 Nicolaides AN. The assessment of venous hemodynamics in chronic venous disease in the lower limb. (Servier) Medicographia 1994;16:12-20.
- 19 Norgren L. Chronic Venous insufficiency – a well-known disorder with many question marks. Angiology 1997;48:23-6
- 99 Norris LA, Bonnar J. The effect of oestrogen dose and progesteron type on haemostatic changes in women taking low dose oral contraceptives. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1996; 103:261-267.
- 194 Norvasc® (Amlodipin) US Product Information.
<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/19787slr032lbl.pdf>
- 41 Ödeme. www.akh-consilium.at/daten/oedeme.htm
- 48 Oever Van Den R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency. Int Angiol 1998;17:161-7.
- 71 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;37:79-85.
- 131 Pannier F, Rabe E. Volumenänderungen der unteren Extremitäten in Orthostase. Phlebologie 2004;33:81-88.
- 179 Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression. Compression Therapy of the Extremities. Editions Phlebologique Francaise. 2000:55-133.
- 173 Partsch H, Winiger J, Lun B. Compression Stockings Reduce Occupational Leg Swelling. Dermatol Surg. 2004;30:737-743
- 177 Partsch H. Phlebologiekurs. Steilige Fortbildungsreihe der „Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischer Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie“. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service. 136-144.

- 104 Partsch H. Phlebologiekurs. 5teilige Fortbildungsreihe der „Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischer Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie“. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service: 46-54.
- 43 Partsch H. Phlebologiekurs. 5teilige Fortbildungsreihe der „Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischer Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie“. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service: 132-135.
- 106 Partsch.H. Phlebologiekurs. 5teilige Fortbildungsreihe der „Arbeitsgemeinschaft Phlebologie der Österreichischer Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie“. Nachdruck. 1989. Zyma. Venoruton-Service: 60-78.
- 20 Payne SPK, London NJM, Jagger, et al. Clinical significance of venous reflux detected by duplex scanning. *Br J Surg* 1994;81:39-41.
- 49 Pelka RB. Ökonomie und Ethik – Ein Widerspruch bei chronischen Wunden? *Phlebologie* 1998; 27:147-51.
- 124 Perrin M, Guex JJ. Edema and leg volume: methods of assessment. *Angiology* 2000;51:615-616.
- 196 Pickkers P, Hughes AD, Russel FG, et al. Thiazide-induced vasodilatation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension*. 1998;32:1071-1076.
- 197 Pickkers P, van Beek M, Huhhes AD, et al. Presence and mechanism of direct vascular effects of amiloride in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;3:399-393.
- 61 Pistorius MA. Chronic venous insufficiency: the genetic influence. *Angiology*. 2003; 54 Suppl.1:5-12.
- 36 Prätibiales Ödem. www.flexicon.doccheck.com
- 146 Prüfung von von Arzneimitteln bei choronischer Veneninsuffizienz. AWMF-Leitlinienregister Nr.013/015. www.uni-duesseldorf.de/www/awmf/11/013-015.htm
- 34 Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch. de Gruyter. Berlin, New York 1994.
- 2 Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebol* 2003;32:1-14.
- 64 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.
- 199 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.
- 174 Reis dos FA, Ribeiro EA, et al. Analysis of the Figure-of-Eight method and volumetry reliability for ankle edema measurement. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10;6:472-74.
- 137 Reuther T, Nordmeir R, El Gammai C. Diameter of the great saphenous vein in the cross region in healthy veins and in primary trunk varicosis. *Phlebologie* 1999; 28:48-52.
- 47 Ruckley CV. Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcers. *Angiology* 1997;48:67-9
- 168 SAS/STAT[®] 9, User's Guide, Volume 1, 2, 3. SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2002.
- 115 Schmid-Schönbein H. Häemodynamik in maximal weitgestellten Venen. *Ergebnisse der Angiologie [Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie]* 1984;30:39-64.
- 163 Sedlmaier R. Zur Therapie schmerzhafter Stauungsbeschwerden mit einem Venodiuretikum. *Med Welt*. 1974; 25: 563-564.

- 85 Seichert N, Sika A, Senn E. Optoelektronische Messung des Armvolumens vor und nach physikalischen Maßnahmen bei gesunden Probanden. Grundlagenforschung (Klinik für Physikalische Medizin Klinikum Großhadern, LMU München) S.119-122
- 111 Seydewitz V, Staubesand J. Zur Strukturanalyse der sogenannten Venenwandschwäche. Ergebnisse der Angiologie. Chronische Veneninsuffizienz. Pathogenese und medikamentöse Therapie. 1984;30:15-26.
- 23 Shami SK, Sarin S, Cheatle TR, et al. Venous ulcers and the superficial venous system. J Vasc Surg 1993;17:487-90.
- 89 Simmer M. Nachweis der Ödembildung mittels Perometer unter extremen Bedingungen: Langstreckenreisen und langes Liegen bei Intensivpatienten; UIIME180. Universität Innsbruck. Medizinische Fakultät. Universitätsklinik für Anästhesie und Allgemeine Intensivmedizin.
- 32 Sohn C, Rudofsky G, Swobodnik W, Karl C. Nichtinvasive Diagnostik am Beinvenensystem in der Schwangerschaft. Ultraschall in der Medizin 1987;8:263-67.
- 171 S-PLUS 6 for Windows Guide to Statistics, Volume 1, Insightful Corporation, Seattle, WA, USA, 2001.
- 113 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.
- 190 Stacey MC, Vandongen Y, Trengove N, et al. The effectiveness of compression in healing venous ulcers. Phlebology 1995; Suppl 1:929-31
- 98 Stansby G. Women, pregnancy, and varicose veins. The Lancet. 2000;355:1117-1118.
- 90 Stanton A. How can we assess the size and composition of lymphoedematous limb? www.lymphoedema.org
- 94 Stick C, Jaeger H, Witzleb E. Measurements of volume changes and venous pressure in the human lower leg during walking and running. J Appl Physiol. 1992;72:2063-2068.
- 96 Störlin A, Jünger M. Möglichkeiten der physikalischen Therapie bei Venenerkrankungen. Phlebologie 2004; 33:206-210.
- 70 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.
- 18 Thiery L. What is the medical, social, and economic impact of chronic venous insufficiency (CVI)? Medicographia 1994;16:7-10. (Servier Veröffentlichung ISSN 0243-3397)
- 15 Thulesius O. The venous wall and valvular function in chronic venous insufficiency. Int Angiol. 1996 Jun;15(2):114-118.
- 93 Uda S, Seo A, Yoshinaga F. Swell-preventing effect of intermittent exercise on lower leg during standing work. Ind Health. 1997;35:36-40.
- 195 Valentin LI, Valentin WH; Comparative study of different venous reflux duplex quantification parameters; Angiology 1999 Sep;50(9):721-8
- 172 van Belle G, Fisher LD. et al. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. August 2004.
- 60 van der LOO B, Koppensteiner R, Lüscher TF. Wie altern Gefäße? Mechanismen und klinische Implikationen. VASA 2004;1:3-11.
- 95 van Leeuwen BE, Barendsen GJ, Lubbers J, de Pater L. Calf blood flow and posture: Doppler ultrasound measurements during and after exercise. J Appl Physiol. 1992; 72: 1675-1680.

- 24 van Rij AM, Solomon C, Christie R. Anatomic and physiologic characteristics of venous ulceration. *J Vasc Surg* 1994;20:759-64.
- 189 Vandongen YK, Rashid P, Stacey MC. The effectiveness of compression stockings in reducing lipodermatosclerosis. *Phlebology* 1995; Suppl 1:862-64.
- 29 Vasdekis SN, Clarke GH, Nicolaides AN. Quantification of venous reflux by means of duplex scanning. *J Vasc Surg* 1989;10:670-77.
- 86 Vayssairat M, Maurel A, Gouny P, Baudot N, Gaitz JP, Nussaume O. Leg volumetry: a precise method for quantification in phlebology; *J Mal Vasc*. 1994;19(2):108-10
- 152 Veiel ChI. Neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der Diuretikaresistenz unter differenzierter Betrachtung von Bumetanid, Furosemid und Indapamid – Dissertation der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften 2001.
- 193 Viagra® (Sildenafil citrate) US Product Information.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
- 154 Völker JR, Brater DC. Diuretics: Applied pharmacokinetics and drug resistance. In: The regulation of sodium and fluid balance. Seldin DW and Giebisch G (editors). Raven Press, New York, 1990:503-24.
- 103 Von C. de Mey. Die oedemprotektive Wirksamkeit von Antistax bei der chronischen venösen Insuffizienz. *Fortschritte der Medizin* 2000;118. Jg. – Originalien Nr. III:125–13
- 165 Weidmann G. Stationäre und ambulante medikamentöse Therapie phlebologischer Erkrankungen. *Med Welt*. 1975;26:1046-1050.
- 167 Weidorf, Schultz-Ehrenburg. Der Wert der Lichtreflexionsrheographie. *Vasa* 1986;15: 397-406
- 50 Weingarten MS. State-of-the-art treatment of Chronic Venous Disease. *Clin Infect Dis* 2001;32:949-54
- 63 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.
- 22 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.
- 58 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.
- 7 Wienert V, Willer H. Epidemiologie der Venenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart, New York. 1992.
- 17 Wienert V. Beinveneninsuffizienz. 2. Auflage. Schattauer. Stuttgart-New York 1993.
- 164 Wissniowski T, Harlin-Wissniowski A. Konservative und chirurgische Maßnahmen in einer phlebologischen Sprechstunde- Erfahrungsbericht über das kaliumneutrale Venodiuretikum Dehydro Sanol Tri. *Fortschr Med*. 1974; 92: 1132-1137.
- 69 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.

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 Betreuung bei der Vorbereitung der Doktorarbeit.

Herrn Dipl.-Mathematiker Mgr. Zbigniew Lewandowski von der Abteilung Epidemiologie der Medizinischen Universität Warschau, danke ich für die Unterstützung bei der Planung der analytischen Methoden und bei der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. med. Manfred Hanisch danke ich für die kritische Durchsicht der Arbeit und seine sprachlichen Korrekturen.

Ein besonderes Dankeswort gilt meinem Ehemann, Tomasz Dyszynski, der während der gesamten Dauer der Dissertationsarbeit mit Rat und Tat eine wertvolle Hilfe war. Bedanken möchte ich mich auch bei meiner ganzen Familie, insbesondere bei meiner Tochter Klara, die mich während der Entstehung dieser Arbeit, des „Diplomats“, wie sie zu sagen pflegte, verständnisvoll unterstützt hat.

LEBENS LAUF

Anna Barbara Dyszyńska (geborene Grabowska)

Am 01. Januar 1968 wurde ich als Tochter des Diplom-Ingenieurs Jerzy Grabowski und seiner Frau Magister für Biologie Maria Grabowska, geborene Jachowicz, in Przemyśl (Polen) geboren.

Staatsangehörigkeit: polnisch,

Familienstand: verheiratet mit Tomasz Dyszyński; eine Tochter, Klara.

Ausbildung:

- 2001 Management Studium am wissenschaftlichen Institut für Industrie-Verwaltung und Management (ORGMASZ) in Warschau;
- 1996 Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten (1. Grad);
- 1992 Abschluss des Medizinstudiums mit dem Arztdiplom;
- 1986-1992 II. Ärztliche Fakultät der Medizinischen Universität Warschau.

Berufliche Tätigkeit:

- 2003 Angestellte bei Medical Marketing Research in Warschau als Leiterin medizinischer Projekte;
- 1997-2001 Assistenzärztin in einer dermatologischen Poliklinik in Warschau;
- 1993-1997 Assistenzärztin der Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Przemyśl und in einer Poliklinik für Schulmedizin
- 1992-1993 Arzt im Praktikum im Kreiskrankenhaus in Przemyśl.

Veröffentlichungen:

- 2006 Methodische Überlegungen zur volumetrischen Untersuchung eines Phlebödems. A. Dyszyńska, T. Dyszyński, M. Marshall. Poster an der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie 2006. Phlebologie 2006;4:A14.
- 2006 Bedeutung des Diameters der Vena femoralis communis für die Manifestation eines Phlebödems. A. Dyszyńska, T. Dyszyński, M. Marshall. Poster an der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie 2006. Phlebologie 2006;4:A14.
- 1994 Kongressbericht an dem Kongress der Militärhautärzte in Elk (Lyk) zum Thema „Therapieansätze bei Lichen planus“.

Juni 2007