

Aus dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Rolle der Chronisch- venösen Insuffizienz für Entwicklung und Verlauf  
der Herzinsuffizienz

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sophie Moll  
aus Duisburg

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

Tag der Promotion: 15. April 2024

Inhalt	
Abbildungsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. Einleitung.....	9
2. Literaturdiskussion .....	10
2.1. Die chronische venöse Erkrankungen/ Insuffizienz.....	10
2.1.1. Definition und Einteilung.....	10
2.1.2. Klinische Präsentation .....	12
2.1.3. Häufigkeiten und Risikofaktoren.....	13
2.1.4. Physiologie und Anatomie des peripher venösen Systems .....	14
2.1.5. Ätiologie und Pathophysiologie chronisch venöser Erkrankungen.....	15
2.1.6. Diagnostisches Vorgehen .....	20
2.1.7. Therapie .....	22
2.2. Die Herzinsuffizienz.....	29
2.2.1. Definition, Terminologie und Klassifizierung .....	29
2.2.2. Klinische Präsentation der Herzinsuffizienz .....	31
2.2.3. Epidemiologische Daten.....	33
2.2.4. Ätiologie und Risikofaktoren.....	35
2.2.5. Pathophysiologische Merkmale der Herzinsuffizienz .....	37
2.2.6. Diagnostisches Vorgehen .....	41
2.2.7. Therapie .....	44
2.2.8. Prognose .....	48
2.3. Zusammenhang von HI und CVE/ CVI.....	49
3. Methoden und Daten.....	52
3.1. Die MyoVasc- Studie.....	52
3.1.1. Allgemeine Beschreibung der MyoVasc- Studie .....	52
3.1.2. Informationen zum Studiendesign .....	52
3.1.3. Studienziele der MyoVasc- Studie .....	53
3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien für die MyoVasc- Studie.....	54
3.1.5. Datenanonymisierung und Datenmanagement.....	54
3.1.6. Endpunktdefinition und kohortenspezifische Endpunkte der MyoVasc- Studie ..	55
3.2. Praktische Durchführung der MyoVasc- Studie .....	56
3.2.1. Ablauf der Baseline- und Follow- Up- Untersuchung .....	57
3.2.2. Darstellung der Stationen des Untersuchungszirkels.....	58
3.2.3. Fotodokumentation des Beinvenenstatus .....	65
3.3. Statistische Methodik .....	69
4. Ergebnisse .....	72

4.1. Beschreibung der Analysekohorte .....	72
4.1.1 Allgemeine Charakterisierung der Analysekohorte .....	73
4.1.2. Klinische Charakteristika der Analysekohorte .....	73
4.1.3.. Medikation im Analysekollektiv .....	74
4.1.4. Prävalenz Chronisch venöser Veränderungen im Myo-Vasc- Analysekollektiv ..	75
4.1.5. Prävalenz der HI im Analysekollektiv .....	76
4.1.6. Ausprägung echokardiographischer Funktionsparameter im Analysekollektiv ....	77
4.2. Präsentation der Kohorten Merkmale in den Untergruppen Chronisch venöser Veränderungen.....	78
4.2.1.Expression der AHA Stadien und HI Phänotypen in Bezug auf CEAP- Klassifikation .....	78
4.2.2. Kardiale Funktions- und Strukturkriterien im Bezug auf die C- Stadien der CEAP- Klassifikation .....	79
4.2.3. NT- pro BNP Spiegel und ihre C- Stadien abhängige Verteilung in der Analysekohorte.....	80
4.2.4. Kardiovaskuläre RF in Abhängigkeit der Ausprägung des C-Stadiums .....	81
4.2.5. Prävalenz der Komorbiditäten in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP Klassifikation .....	81
4.2.6. Vorrangige medikamentöse Therapie der Analysekohorte nach Verteilung entsprechend der CEAP Klassifikation.....	82
4.3. Lineare Regressionsanalysen .....	83
4.3.1. Untersuchung des Einflusses der Stadien chronisch venöser Erkrankungen auf Herzfunktion und Herzstruktur.....	83
4.4. Poisson-Regressionsanalysen .....	86
4.4.1. Regressionsanalyse zur Abhängigkeit der HI von einer CVI.....	86
4.5. Analyse der klinischen Endpunkte und der Überlebenszeiten .....	87
4.5.1. Untersuchung der Auswirkung Chronisch- venöser Erkrankungen auf die Mortalität und die Verschlechterung der Herzinsuffizienz Tod jeglicher Ursache .....	89
4.5.2. Untersuchung der Auswirkung einer Chronisch venösen Erkrankung auf Outcome relevante Parameter in den phänotypisierten Subgruppen der HI .....	97
4.5.3. Cox Regression zur Evaluierung der CVI als unabhängiger Prädiktor für die klinischen Endpunkte .....	103
5. Diskussion .....	107
5.1. Zusammensetzung der Analysekohorte sowie Assoziationen allgemeiner Daten mit CVE und HI .....	107
Assoziation anthropometrischer Daten mit der CVE .....	107
Geschlechtsspezifische Assoziation mit CVI und HI .....	108
5.2. CVRF in Assoziation mit CVI und HF .....	109
Übergewicht und Adipositas .....	109
Arterielle Hypertonie .....	110
Diabetes mellitus .....	112

5.3. Spezifische Laborparameter und deren Verbindung zu CVI und HF .....	114
Natriuretische Peptide sowie deren Vorstufe .....	114
C- Reaktives Protein .....	115
5.4. Assoziationen zwischen CVI und HI.....	117
Abhängigkeit der HI nach AHA- Klassifikation von der CVE .....	118
Abhängigkeit der HI stratifiziert nach ESC- Klassifikation von der CVE.....	118
5.5. Bewertung funktioneller und struktureller echokardiografischer Parameter als Korrelat der kardialen Funktion und deren Assoziation mit CVI und HI.....	120
Funktionelle, echokardiographische Parameter in Assoziation mit CVI und HI .....	121
Strukturelle echokardiographische Parameter und deren Assoziation mit CVI und HI	123
Assoziation kardialer Geometrie mit CVI und HI .....	124
5.6. Systolische und Diastolische kardiale Dysfunktion und Assoziation mit CVI und HI	125
5.7. Vaskuläre Komorbiditäten der CVI und dazugehörige Assoziationen.....	126
5.8. Outcomeparameter und deren Verknüpfungspunkte zu CVI und HI.....	127
Verschlechterung der HI.....	128
Übergang zur symptomatischen HI .....	129
HI- bedingte Hospitalisation .....	130
Tod kardialer Ursache .....	130
Allgemeine Mortalität.....	132
5.9. Limitationen der Studie.....	132
6. Zusammenfassung.....	135
7. Klinische Implikationen.....	137
8. Literaturverzeichnis .....	139
9. Anhang.....	161
9.1. Geräte- und Materiallisten .....	163
10. Danksagung .....	165
11. Curriculum Vitae: Sophie Moll.....	166
12. Publikationen.....	168

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Darstellung pathologischer Prozesse der Entstehung einer CVE mit besonderem Fokus auf der Inflammation	16
Abbildung 2. ACC/AHA Stadien der Herzinsuffizienz	31
Abbildung 3. Gruppierte Darstellung der Risikofaktoren der Herzinsuffizienz	37
Abbildung 4. Übersichtsdarstellung zur möglichen Pathophysiologie einer HI	39
Abbildung 5. Studiengruppen spezifische Definition primärer und sekundärer Endpunkte der MyoVasc-Studie	55
Abbildung 6. Flussdiagramm zur Darstellung des MyoVasc- Studienablaufs	57
Abbildung 7. Übersichtsdarstellung zur Generierung der Analysekohorte	72
Abbildung 8. Häufigkeiten der klinischen Zeichen einer Chronisch- venösen Erkrankung stratifiziert nach CEAP- Stadien	76
Abbildung 9. Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache im Analysekollektiv- Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation	91
Abbildung 10. Kaplan Meier Kurve zu Tod jeglicher Ursache im Analysekollektiv- Auftragung gruppiertes C- Stadien der CEAP- Klassifikation	90
Abbildung 11. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI im Analysekollektiv- Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation	91
Abbildung 12. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI im Analysekollektiv- Auftragung gruppiertes C- Stadien der CEAP- Klassifikation	92
Abbildung 13. Kaplan Meier Kurve zur Transition der HI im Analysekollektiv Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation	93
Abbildung 14. Kaplan Meier Kurve zur Transition der HI im Analysekollektiv- Auftragung gruppiertes C- Stadien der CEAP- Klassifikation	94
Abbildung 15. Kaplan Meier Kurve zur HI bedingten Hospitalisierung im Analysekollektiv – Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation	95

Abbildung 16. Kaplan Meier Kurve zum kardialen Tod im Analysekollektiv- Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation	96
Abbildung 17. Kaplan Meier Kurve zum Tod kardialer Ursache im gesamten Analysekollektiv – Auftragung gruppiertes C- Stadien der CEAP- Klassifikation	97
Abbildung 18. Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache in Abhängig- keit des vorliegenden C- Stadiums der CEAP- Klassifikation bei Patienten mit HFpEF	98
Abbildung 19. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung einer HI in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP-Klassifikation bei ProbandInnen mit einer HFpEF	99
Abbildung 20. Kaplan Meier Kurve zu Inzidenzen der Todesfälle jeglicher Ursache bei ProbandInnen mit HFmrEF.	100
Abbildung 21. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI in der HFmrEF Kohorte	101
Abbildung 22. Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache in Abhängig- keit der C- Stadien der CEAP- Klassifikation bei ProbandInnen mit HFrEF	102
Abbildung 23. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung einer HI in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP- Klassifikation bei ProbandInnen mit HFrEF	103

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Darstellung der CEAP- Klassifikation	10
Tabelle 2.	Typische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz	32
Tabelle 3.	Übersicht über die Definition der symptomatischen Herzinsuffizienz im Rahmen der MyoVasc-Studie	53
Tabelle 4.	Erhobene Arzneimittelgruppen der MyoVasc- Studie mit ATC- Code Bezeichnung	59
Tabelle 5.	Beurteilungskriterien der körperlichen Untersuchung zur Feststellung der Diagnose Herzinsuffizienz	60
Tabelle 6.	Definition der LV- Phänotypen anhand der Relation von LVMI und RWT	63
Tabelle 7.	Übersicht der C- Stadien nach CEAP- Klassifikation und der definierenden Merkmale	67
Tabelle 8.	Klinische Charakteristika der Analysekohorte	74
Tabelle 9.	Medikation im Analysekollektiv	75
Tabelle 10.	Übersicht der Gesamtzusammensetzung der MyoVasc- Studienkohorte anhand der AHA- Stadien und nach Manifestation und Art der HI	77
Tabelle 11.	Differenzierung und Verteilung der AHA- Stadien in den CEAP- Subgruppen	78
Tabelle 12.	Echokardiographische funktionelle Eigenschaften der Analysegruppe stratifiziert nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation	79
Tabelle 13.	Linksventrikuläre Masse: Ausprägung im Bezug auf das vorliegende C- Stadium der CEAP- Klassifikation	79
Tabelle 14.	Phänotypen ventrikulärer Geometrie stratifiziert nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation	80
Tabelle 15.	NT- pro BNP Spiegel, stratifiziert nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation	80
Tabelle 16.	Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Analysekollektiv nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation	81



Tabelle 17.	Prävalenz der Komorbiditäten im Analysekollektiv nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation stratifiziert	82
Tabelle 18.	Häufigste Medikation im Analysekollektiv, stratifiziert nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation	82
Tabelle 19.	Ergebnisse der linearen Regression über die Abhängigkeit der LVEF und des E zu E´ Verhältnis von der CVI	84
Tabelle 20.	Ergebnisse der linearen Regression über die Abhängigkeit der LVMI von der CVI	85
Tabelle 21.	Einfluss einer Chronisch- venösen Erkrankung auf das Vorhandensein einer chronischen Herzinsuffizienz	86
Tabelle 22.	Fallzahlen der Endpunktanalyse des Studienkollektivs	88
Tabelle 23.	Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte vom Vorliegen einer Chronisch- venösen Erkrankung in Form der CVI	104
Tabelle 24.	Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte vom Vorliegen einer CVI in der HFpEF- Gruppe	105
Tabelle 25.	Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte vom Vorliegen einer CVI in der HFmrEF- Gruppe	106
Tabelle 26.	Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte vom Vorliegen einer CVI in der HFrEF- Gruppe	106
Tabelle 27.	Venous Clinical Severity Scoring System	161
Tabelle 28.	Venous Segmental Disease Score	161
Tabelle 29.	Venous Disability Score	161
Tabelle 30.	Klassifikation Medizinischer Kompresssionsstrümpfe	162
Tabelle 31.	Kategorisierung der Blutdruckwerte nach der aktuellen Klassifizierung von ACC und AHA Stand 2017	162
Tabelle 32.	Verteilung der CEAP Stadien im Analysekollektiv stratifiziert nach dem Geschlecht	162
Tabelle 33.	CRP Wert Expression in den C- Stadien der CEAP- Klassifikation	163

## Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle- Brachial- Index (Knöchel- Arm- Index)
ACE	Angiotensin- Converting- Enzym
AHA	American- Heart- Association
ANP	Atriales- Natriuretisches- Peptid
APG	Air Plethysmographie (Luftverdrängungspletysmographie)
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACEI	Angiotensin Converting Enzym Inhibitor ( ACE- Hemmer)
BMI	Body- Mass- Index
BNP	Brain- Natriuretic- Peptid (B- Typ Natriuretisches Peptid)
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CD	Cardiac Death (Tod aus kardialer Ursache)
CT	Computer Tomographie
CAD	Chronic Arterial Disease (Chronische Arterielle Erkrankung)
CAE	Chronisch Arterielle Erkrankung
CVE	Chronisch- venöse Erkrankung
CVI	Chronisch- venöse Insuffizienz
CAPI	Computer Assisted Personal Interview ( Computergestütztes persönliches Interview)
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CVRF	Cardio Vascular Risk Factor (Kardiovaskulärer Risikofaktor)
DD	Diastolische Dysfunktion

DM II	Diabetes Mellitus Typ 2
DBD	Diastolischer Blutdruck
EDV	Enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESV	Endsystolisches Volumen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EACVI	European Association of Cardiovascular Imaging
GHS	Gutenberg- Health- Study (Gutenberg- Gesundheitsstudie)
GLST	Globale longitudinaler Strain
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio (Gefahrenverhältnis)
HFmrEF	Heart Failure with mid range Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
ID	Identifikation
IL-6	Interleukin- 6
IT	Informationstechnik
KonH	Konzentrische Hypertrophie
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie

LVM	Linksventrikuläre Masse
LVEF	Left Ventricular Ejektion Fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
MI	Myokardinfarkt
MFA	Medizinische Fachangestellte
MMP	Matrix- Metalloproteasen
MRT	Magnetresonanztomographie
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NSTEMI	Non- ST -elevation myocardial infarction (Nicht-ST- Hebungsinfarkt)
NYHA	New York Heart Association
PY	Pack Years (Packungsjahre)
PAD	Peripher Arterial Disease ( Peripher arterielle Erkrankung)
PAE	Pulmonal Arterielle Embolie
PHT	Plötzlicher Herztod
PKC	Proteinkinase – C
PTS	Postthrombotisches Syndrom
PWT	Posterior Wall Thickness (Hinterwanddicke)
RWT	Relative Wall Thickness (Relative Wanddicke)
SA	Standardabweichung
SD	Systolische Dysfunktion
SBD	Systolischer Blutdruck
SOP	Standard Operation Procedure (Standardarbeitsanweisung)

STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (ST- Hebungsinfarkt)
SREBP-1	Sterol Binding Regulatory Protein
TN	Teilnehmende
TNF- a	Tumornekrosefaktor alpha
TVT	Tiefe Venenthrombose
VK	Venenklappe
VW	Venenwand
VDS	Venous Disability Score
VSM	Vena saphena magna
VSP	Vena saphena parva
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WoHF	Worsening of Heart Failure
WtHR	Waist to Hip Ratio

## 1. Einleitung

Die Chronisch venöse Insuffizienz (CVI) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die bei etwa der Hälfte der erwachsenen Bevölkerung vorkommt. Dabei reichen die Ausprägungsgrade der CVI von kleinen Erweiterungen oberflächlicher Hautvenen bis hin zu Ulzerationen, die vor allem an den Unterschenkeln der Betroffenen auftreten.(1) Neben fortgeschrittenem Alter gehören unter anderem auch Übergewicht, verminderte körperliche Aktivität, erhöhte systolische Blutdruckwerte und Schwangerschaften zu den Risikofaktoren der CVI.(2, 3) Sie stimmen damit zum Teil auch mit den Risikofaktoren überein, die für die Entwicklung arterieller Gefäßerkrankungen sowie für koronarerterielle Erkrankungen und für Schlaganfälle als ursächlich bekannt sind.(4-6) Die Konsequenzen der Exposition gegenüber dieser Risikofaktoren können, unter anderem, komplexe Inflammationskaskaden, aber auch oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion sein, die zu vaskulären Funktionsstörungen und Erkrankungen führen können.(7) Auch die Herzinsuffizienz (HI) zählt zu den häufigsten pathologischen Syndromen weltweit und ist mit einem Anteil von 20% eine der häufigsten Hospitalisierungsursachen von Patienten in einem Alter über 65 Jahren.(8) Das Mortalitätsrisiko einer HI steigt mit jedem erneuten Krankenhausaufenthalt weiter an.(9) Die Entwicklung einer HI ist nicht nur mit Risikofaktoren assoziiert, die teilweise dem Risikofaktorenprofil der CVI entsprechen, auch ist die HI mit einer systemischen Entzündungsreaktion vergesellschaftet und kann so zirkulatorischen Effekt auf das venöse Gefäßsystem entwickeln. (10-12) Durch die veränderten Blutflusseigenschaften und endovaskuläre Stauung beispielsweise kann es zu Insuffizienzen der Venenklappen und, gemäß der Virchow'schen Trias, zur Risikoerhöhung für das Auftreten einer Thrombose kommen.(12) Diese kann zur Ausprägung eines postthrombotischen Syndroms führen, dessen Symptome einer venösen Insuffizienz entsprechen. (13) Ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen CVI und HI scheint demnach möglich zu sein.

Ziel dieser Arbeit ist es nun die verschiedenen Stadien der Chronisch venösen Insuffizienz, deren Risikofaktoren und Mechanismen potentiell eine Rolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz spielen könnten, mit der Entwicklung, der Präsentation und der Progredienz der Herzinsuffizienz in Zusammenhang zu bringen. Dabei werden die Ausprägungsgrade der CVI mit verschiedenen echokardiographischen Messgrößen der Herzfunktion sowie dem Auftreten klinisch relevanter Eckpunkte in Bezug gesetzt, um den vorerst hypothetisch angenommenen relevanten Einfluss der CVI auf Ausprägung und Verlauf einer HI zu untersuchen.

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Die chronische venöse Erkrankungen/ Insuffizienz

#### 2.1.1. Definition und Einteilung

Unter der Leitung des American Venous Forum, des European Venous Forum und der International Union of Phlebology wurde im Jahre 2008 eine einheitliche Terminologie der chronisch venösen Störungen beschlossen, was den wissenschaftlichen Austausch und die interkollegiale Kommunikation erleichtern und vereinheitlichen sollte. Der Oberbegriff der chronisch venösen Störung umfasst demnach sämtliche funktionellen oder morphologischen Veränderungen des venösen Systems. Sofern sich diese Veränderungen mit Symptomen und sichtbaren Zeichen manifestieren, die eine zeitliche Kontinuität aufweisen und ein diagnostisches Vorgehen oder eine Therapie zur Folge haben, wird dies durch den Terminus der Chronisch-venösen Erkrankung (CVE) beschrieben. Die Chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) bezeichnet hiernach schwerwiegende Ausprägungen der CVE (C3-C6), die durch dermale Veränderungen, Ödeme oder Ulzerationen gekennzeichnet sind. (14) Die chronisch venösen Erkrankungen der unteren Extremität werden unter anderem nach der, im Jahre 1994 entwickelten, CEAP- Klassifikation eingeteilt, anhand derer die klinische Präsentation (C), die Ätiologie (E) sowie anatomische (A) und pathophysiologische (P) Merkmale der Erkrankung in sieben Kategorien (C0- C6) , nach dem vorliegenden Schweregrad, klassifiziert werden. Es handelt sich dabei um eine rein deskriptive Klassifikation. (15, 16)

Tabelle 1. **Darstellung der CEAP- Klassifikation** nach (15, 17)

<b>CEAP- Klassifikation</b>	<b>Aktualisierungen und Zusätze 2020</b>
<b><u>C- Clinical</u></b>	
C0- keine Hinweise für CVE	<b>r</b> = Rezidiv (Recurrence)
C1- Besenreißer oder retikuläre Venen	
C2- Sichtbare Varizen	
C3- Ödem, aber keine Hautveränderung	<b>C2r</b> - Rezidiv von Varikosis
C4- Hautmanifestation	
a- Pigmentierung und/ oder Ekzem	
b- Dermatoliposklerose und/ oder Atrophie blanche	<b>C4c</b> - Corona phlebectatica
C5- Verheiltes Ulkus	
C6- Aktive/akute Ulzeration	<b>C6r</b> - Rezidiv eines Ulkus <b>Ese</b> = extravenous causes <b>Esi</b> = intravenous causes

---

### **E- Etiology**

Primär

Sekundär- z.B. Trauma, Kontrazeptiva

Kongenital- Klipper- Trenaunay- Syndrom

Unbekannt

### **A- Anatomic**

Superfizielles / Tiefes System

Perforatorsystem

Keine klare Lokalisation

Spezifizierung der Lokalisation

**GSVa** (Great saphenous vene above knee)

**GSVb** ( Great saphenous vene below knee)

**SSV** ( Small sapheous vene)

**AABV** (Anterior Accessory saphenous vene)

### **P- Pathophysiology**

Obstruktion, Thrombose

Reflux

Obstruktion und Reflux

Keine venöse Pathologie

---

Der Begriff „ Chronisch- venöse Erkrankung“ umfasst, dieser Definition folgend, sämtliche Symptome und Merkmale, die mit den Klassen C0- C6 einhergehen können, während die Bezeichnung „ Chronisch- venöse Insuffizienz „ (CVI) auf variköse Zustände der Beinvenen mit dermalen Veränderungen und damit auf die Stadien C3- C6 bezogen ist. (15)

Ähnlich sensitiv wie die CEAP- Klassifikation ist der Venous Clinical Severity Score (VCSS), der sowohl geeignet ist den Schweregrad der Erkrankung und dessen Veränderungen, als auch die Reaktion auf therapeutische Maßnahmen (Operation) abzubilden. Neben neun klinischen Merkmalen (Varizen, Schmerzen, venöses Ödem, dermale Pigmentierung, Entzündungszeichen, Induration sowie die Anzahl, die Größe und die Dauer des Vorliegens venös bedingter Ulzerationen), die jeweils nach dem vorliegenden Schweregrad mit 0-3 Punkten bewertet werden, wird auch die Anwendung konservativer therapeutischer Maßnahmen mit 0-3 Punkten aufgeführt (Tabelle 25 im Anhang). Der VCSS ist eines von drei Bewertungssystemen des Venous Severity Scoring (VSS) System.(18, 19) Das VSS verfolgt das Ziel Outcome und Behandlungserfolge unterschiedlicher Verfahren im Rahmen einer CVE zu quantifizieren, was durch die CEAP- Klassifikation nicht möglich ist. Das VSS System beinhaltet, neben dem bereits erwähnten VCSS Score, noch den Venous Segmental Disease Score (VSDS), der die



Lokalisation der Pathophysiologie, auf Grundlage der Duplexsonographie der Beinvenen, differenziert, dabei zwischen Obstruktion und Reflux unterscheidet und damit pathophysiologische und anatomische Komponenten des CEAP- Scores kombiniert (siehe Anhang Tabelle 26) und dem Venous Disability Score (VDS), der den Umfang der Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit durch die venöse Erkrankung quantifiziert.(20, 21) (Siehe Anhang Tabelle 27)

### *2.1.2. Klinische Präsentation*

PatientInnen, die unter einer chronischen venösen Erkrankung leiden, klagen in der Regel über Symptome wie Juckreiz der unteren Extremität, Schweregefühl in den Beinen, Krämpfe, Kribbelparästhesien oder auch Schwellungen und Schmerzen, wobei Frauen häufiger von Symptomen berichten als Männer. Ödeme und dermale Veränderungen wie Purpura jaune d'ocre, Dermatoliposklerose und Ulzerationen treten eher im Rahmen fortgeschrittener Stadien der CVE auf. Die Ausprägung und das Spektrum der Symptome nimmt dabei mit steigendem CEAP Grad zu.(22-24) Als Teleangiektasien werden Erweiterungen epidermaler Venen bezeichnet, die einen Durchmesser unter einem Millimeter aufweisen. Retikuläre Venen, die, zusammen mit den Teleangiektasien das Stadium C1 klassifizieren, sind sichtbare, aber nicht tastbare Erweiterungen subdermaler Venen mit einem Durchmesser von ein bis drei Millimetern. Als echte Varizen werden subdermale, auf über drei Millimeter erweiterte, sicht,- und tastbare Venen bezeichnet, die mitunter strangförmig, knotig oder geschlängelt imponieren können und zum Stadium C2 zu zählen sind.(24) Die Ödeme, die sich, in der Regel, im Bereich der Sprunggelenke erstmanifestieren und dann nach proximal ascendieren, sind das Symptom, das das Stadium C3 ausmacht. Vor allem nach langem Stehen führen die Ödeme zu einem Schweregefühl in den Beinen und Schmerzen, wobei die Intensität der Schmerzen mit ansteigendem C- Stadium zunimmt. Veränderungen der dermalen Strukturen und des subkutanen Gewebes machen das Stadium C4 aus, wobei dieses in die Untergruppen A und B eingeteilt wird. Dazu zählen Hyperpigmentierung (Purpura jaune d'ocre) und Ekzeme (Stadium A), sowie Dermatoliposklerose und Atrophie blanche (Stadium B). Die Einteilung in die Subgruppen dient der Schweregradeinteilung der Erkrankung (A<B), so besteht im Stadium C4 B eine höhere Gefahr der Entwicklung eines venös bedingten Ulkus als im Stadium C4 A. Die Stadien C5 und C6 werden im Falle von vorliegenden Ulzerationen vergeben, wobei C5 für ein abgeheiltes, C6 für ein aktives Ulkus spricht. (25, 26)

### 2.1.3. Häufigkeiten und Risikofaktoren

Chronische venöse Erkrankungen sind vor allem in den westlichen Industrienationen und hoch entwickelten Ländern häufig, wobei die Erkrankungswahrscheinlichkeit unter anderem im linearen Zusammenhang mit fortschreitendem Alter sowie dem Vorliegen des weiblichen Geschlechts ansteigt. Weltweit beträgt die Prävalenz Chronisch-venöser Erkrankungen bis zu 83,6%, wobei 19,7% das Stadium C0 nach CEAP-Klassifikation aufweisen, 63,9% der Betroffenen sind den Stadien C1- C6 zuzuordnen. Vor allem die Stadien C1 bis C3 sind häufiger bei Frauen zu beobachten, während die Stadien C4- C6 im männlichen Patientenklientel häufiger auftreten.(25, 27-30) Etwa 0,3% der Bevölkerung westlicher Industrienationen leiden unter einer aktiven, venös bedingten, Ulzeration. Bei 1 % der Bevölkerung lässt sich anamnestisch ein aktives oder abgeheiltes Ulkus nachweisen.(31) Populationsabhängig wird die Prävalenz Chronisch-venöser Insuffizienz mit <1%- 40% bei Frauen und <1%- 17% bei Männern angegeben, während die Prävalenz variköser Veränderungen mit <1%- 73% bei Frauen und 2%-56% bei Männern, beziffert wird. Die Gesamtprävalenz chronisch venöser Veränderungen ohne dermale Manifestation liegt in West- und Osteuropa bei 20%.(32) Daten der, an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Gutenberg- Gesundheitsstudie, die ein Analysekollektiv von 12.423 ProbandInnen umfasste, konnten bei 36,5% der ProbandInnen Zeichen einer venösen Veränderung nachweisen, wobei das Stadium C3 mit 30,1% am häufigsten vorlag. In den Beobachtungen der Gutenberg- Gesundheitsstudie zeigt sich ein häufigeres Vorkommen der klinischen Stadien C1-C3 im weiblichen Patientenkollektiv, während die Gruppe der männlichen Probanden zwar eine höhere Prävalenz des Stadiums C0 aufzeigte, jedoch ein größerer Anteil den Stadien C4-C6 zuzuordnen war als im weiblichen Patientenkollektiv.(33)

Im Vergleich zu AfrikanerInnen, AsiatInnen und LateinamerikanerInnen sind KaukasierInnen häufiger von einer CVE betroffen, wobei eine Assoziation zwischen einem erhöhten Risiko der CVE und dem Leben in südlichen Gefilden, besteht.(34, 35) Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung chronisch venöser Erkrankungen, folglich also auch einer CVI, sind Adipositas (vor allem bezogen auf die weibliche Patientenklientel) (36), genetische Prädisposition (positive Familienanamnese) (36), Einnahme oraler Kontrazeptiva und erhöhte Estradiol- Spiegel (31, 37), Schwangerschaft oder die vorausgegangene Geburt eines Kindes (31), Bewegungsmangel und größtenteils sitzende Tätigkeiten, sowie eine hohe Körpergröße, letztere bezogen auf ein männliches Patientenklientel. Auch das Rauchen von Zigaretten erhöht das Risiko für eine CVE. Einen weiteren anatomisch bedingten Risikofaktor stellt das May- Thurner- Syndrom (Vena- iliaca- Kompressionssyndrom) dar.(36-41) Risikofaktoren, die zusätzlich im Bezug auf eine Chronisch Venöse Insuffizienz, zu nennen sind, sind Phlebitiden, eine vorausgegangene Verletzung des Beins und eine tiefe Beinvenenthrombose sowie das Postthrombotische Syndrom (PTS). (42-44)

Zu der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms tragen neben der proximalen Lokalisation der Thrombose in z.B. der Vena iliaca, dem weiblichen Geschlecht und einem BMI >35 auch das Vorliegen von varikösen Veränderungen bei. Weiterhin konnte bei Patienten, die unter einer Antikoagulation mit Vitamin K- Antagonisten standen und deren INR- Wert über 50% des Behandlungszeitraums unter 2 lag, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PTS nachgewiesen werden.(45-47)

Die schwerwiegendste Ausprägung der Chronisch- venösen Insuffizienz ist die Entwicklung eines Ulkus, wobei das Risiko des Auftretens dieser Ausprägung mit dem klinischen Schweregrad der venösen Erkrankung ansteigt. Eine vorliegende positive Familienanamnese für eine CVE lässt das Risiko des Auftretens einer Chronisch- venösen Erkrankung um das 1,6fache ansteigen.(48) Der Anteil der genetischen Komponente an der Entwicklung einer chronisch venösen Erkrankung liegt bei 17%.(32)

So scheinen zum Beispiel Mutationen des FOXC2- Gens funktionelle Störungen der Venenklappen hervorzurufen.(49) Die häufigste Mutation des Eisenmetabolismus, die im C282Y- Gen lokalisiert und mit der Hämochromatose assoziiert ist, aggraviert die Ansammlung von Eisenmolekülen, die im Rahmen einer CVE auftritt und zu einem, etwa siebenfach, erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer venös bedingten Ulzeration durch eine primäre CVE führt.(50) Dermale Veränderungen wie ein Stauungsekzem, Dermatoliposklerose oder Corona phlebectatica erhöhen neben Adipositas, vorangegangener tiefer Beinvenenthrombose, Tabakkonsum und reduzierter Mobilität (insbesondere der Sprunggelenke) ebenfalls das Risiko für Ulzerationen.(51) Chronische- venöse Erkrankungen reduzieren durch Schmerzen, verminderte Mobilität und reduzierte physikalische Belastbarkeit die Lebensqualität der betroffenen PatientInnen erheblich, was die Entwicklung sozialer Isolation und auch Depressionen unterstützen kann.(52, 53)

#### *2.1.4. Physiologie und Anatomie des peripher venösen Systems*

Das periphere venöse System dient, neben der Funktion als volumetrischer Speicher dazu, das Blut zum Herzen zurückzuführen. In den Beinen muss dies, im aufrechten Stand, der Schwerkraft entgegengesetzt geschehen. Der zielgerichtete venöse Rückstrom wird dabei durch die Venenklappen und die umgebende Muskulatur, die wie eine Pumpe wirkt, gewährleistet. Das venöse System der Beine kann in drei Kompartimente unterteilt werden. Das superfizielle oder oberflächliche Venensystem, zu dem die Vena saphena magna (VSM), die Vena saphena parva (VSP) und akzessorische Venen, die parallel zu den Saphenus- Venen verlaufen, gehören, wird zum einen von der Haut, zum anderen von der Muskelfaszie begrenzt. Unterhalb der Muskelfaszie liegt das tiefe Venenkompartiment, zu dem unter anderem

die Vena femoralis und die Vena poplitea gehören. Diese beiden Systeme sind über das Perforansvenen- Kompartiment miteinander verbunden.(25, 54) Der Druck im venösen System der unteren Extremität wird zum einen vom hydrostatischen Druck der Blutsäule, zum anderen durch eine hydrodynamische Komponente, die durch die Arbeit der muskulären Pumpe der Wadenmuskulatur und des Kapillarbettes ausgemacht wird, bestimmt. Durch die Arbeit der Venenklappen werden beide Faktoren beeinflusst und der venöse Druck im physiologischen Zustand auf etwa 30 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) konstant gehalten.(15)

Venenklappen sind bikuspid aufgebaut, ihre Anzahl nimmt im venösen System der Beine von proximal nach distal zu, um den durch die Gravitation verursachten Kräften entgegenwirken und den gerichteten Blutfluss gewährleisten zu können. Der venöse Fluss erfolgt in pulsatilem Form, indem sich die Venenklappen etwa zwanzig Mal in einer Minute, während des aufrechten Standes, öffnen und schließen. (15, 25) Im geöffneten Zustand berühren die Segel der Klappe die Venenwand nicht, zwischen der Venenwand und einer Venenklappe entstehen also zwei Taschen. So kommt es dazu, dass das Blut nicht nur in Form eines direkten linearen Stroms zwischen den geöffneten Klappensegeln hindurchfließt, sondern sich auch turbulente Strömungen im Bereich der seitlichen Taschen bilden. Dies führt dazu, dass die gesamte Klappenoberfläche Scherkräften ausgesetzt ist. Scherkräfte, im physiologischen Maße, erfüllen im kardiovaskulären System eine wichtige Funktion, indem sie diverse Reaktionskaskaden der Zellen des Endothels auslösen. So werden beispielsweise das Wachstum glatter Gefäßmuskulatur und die Nährstoffaufnahme stimuliert, auch wird die Genexpression der Endothelzellen über das Einwirken von Scherkräften moduliert. Weiterhin kommt es durch beständige lamina-re Scherbelastung zur Hemmung der Freisetzung inflammatorischer Mediatoren. (15, 55-57) Das Schließen einer Venenklappe wird im physiologischen Rahmen vor allem durch Druckveränderung hervorgerufen. Übersteigt der Druck des turbulenten Stroms in den seitlichen Taschen, den des direkten, laminaren Stroms, wird die Venenklappe geschlossen, so dass diese nur im Falle von keinem oder sehr geringgradigen Reflux vollständig schließen kann. (15, 58)

#### *2.1.5. Ätiologie und Pathophysiologie chronisch venöser Erkrankungen*

Die Ursachen Chronisch-venöser Erkrankungen und somit auch der CVI können nach primärer und sekundärer Ätiologie unterschieden werden. CVI primärer Ursache ist dadurch gekennzeichnet, dass kein unmittelbar auslösendes Ereignis festgelegt werden kann. Die Entwicklung der Erkrankung liegt hier in den, bereits aufgeführten, kongenitalen sowie Lebenswandel assoziierten Risikofaktoren oder Veränderungen biochemischer Prozesse der Venenwand begründet. Etwa 70% der Chronisch venösen Veränderungen der CEAP- Stadien C3-

C6 gehören der primären Form an. 30% der CVI gehen auf eine sekundäre Genese zurück, wobei das auslösende Ereignis in der Regel eine tiefe Beinvenenthrombose ist (TBVT).(41)

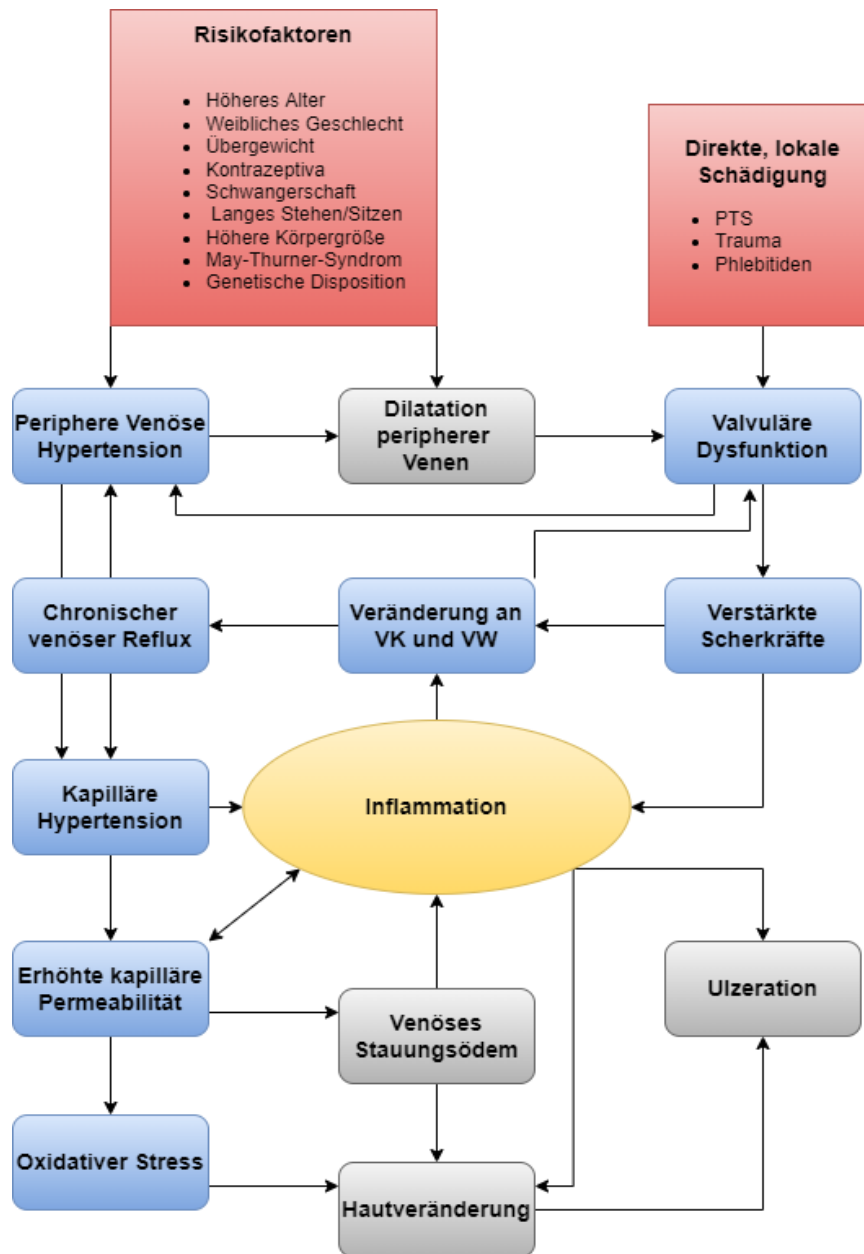


Abb. 1. „Darstellung pathologischer Prozesse der Entstehung einer CVE mit besonderem Fokus auf der Inflammation“ adaptiert an Bergan et al. 2006 (15), ergänzt aus (36-40, 42-44, 48, 49, 59-61). Abkürzungen: PTS- Postthrombotisches Syndrom; VK- Venenklappe/-n; VW- Venenwand. Zur Bewahrung der Übersichtlichkeit wurden nicht alle möglichen Verbindungen aufgezeigt.

Erkrankungen des venösen Systems entstehen im Wesentlichen durch Erhöhung des intraluminalen venösen Drucks, der zum Beispiel durch reduzierte Venenklappenfunktion, Obstruktion der Gefäßlumina oder gestörte Pumpfunktion der Wadenmuskulatur, hervorgerufen werden kann. Auch Veränderungen der Struktur der Venenwände oder Inflammation können zu pathologischen Prozessen führen.(15, 24) Reflux des Blutes im venösen System kann die Folge sein, dieser kann sowohl in superfiziellen als auch im tiefen System, separat oder gemeinsam, auftreten, wobei das oberflächliche Kompartiment häufiger betroffen zu sein scheint.(62)

Eine gestörte Funktion der Venenklappen stellt einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung venöser Hypertension dar. Die Funktion kann vorübergehend gestört sein, zum Beispiel durch Abflachung der Klappensegel oder kurzfristig entstehendes, fehlerhaftes Adaptationsverhalten. Eine der häufigsten Ursachen der venösen Dysfunktion im Rahmen einer CVE stellt die Inkongruenz zwischen Venenklappe und Venenwand dar, die entstehenden Leckagen ermöglichen den venösen Reflux. Auch Verdickungen, Einziehungen oder Ausdünnungen der Klappensegel, durch direkte Schädigung der Venenklappe, können zur Entstehung des venösen Reflux beitragen, während auch venöse Hypertension anderer Genese die Funktion und Struktur der Klappen stören kann. (15, 63) Vor allem die Insuffizienz der Klappen des tiefen Venensystems scheint die Progression einer CVE zu unterstützen. (64) Bei Patienten, die unter einer CVE leiden, konnte nicht nur eine Reduktion der Anzahl der Venenklappen, sondern auch eine Infiltration der Klappensegel durch Monozyten und Makrophagen nachgewiesen werden, die einen bedeutenden Faktor im Rahmen der Entstehung einer primären venösen Dysfunktion darstellen kann. (65, 66).

Eine mögliche Ursache für die Veränderung oder Zerstörung der Struktur der Venenklappen ist, vor allem im Bereich der proximalen Venen, das Postthrombotische Syndrom, das in Folge einer tiefen Beinvenenthrombose entstehen kann. Dabei kommt es durch Entzündungsmediatoren und Rekanalisierungsprozesse nach einer TBVT zur Schädigung der Klappenstruktur. (59) Die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms steigt mit zunehmendem zeitlichem Abstand, zum thrombotischen Ereignis an. So sind etwa 49% der PatientInnen mit einer TBVT nach etwa einem Jahr von den Symptomen eines postthrombotischen Syndroms betroffen. Nach zwei und sechs Jahren liegen die Raten bereits bei 55% und 56%. Ein, im Rahmen dieser Reaktion, stattfindender Anstieg von C- Reaktivem Protein (CRP), Fibrinogen und Interleukin 10 ist mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer CVE assoziiert.(67-69) Symptome, die Ausdruck eines postthrombotischen Syndroms sein können und stark denen einer CVI entsprechen, sind Ödeme, Schweregefühl der Beine, Dilatation der Venen, starke Schmerzen, dermale Veränderungen und Ulzerationen. (13)

Auch eine genetische Abhängigkeit der Ausprägung einer primären Insuffizienz der Venenklappen konnte durch Mutationsanalysen des FOXC2- Gens aufgezeigt werden. So zeigt die Mutation dieses Gens eine hohe Assoziation mit Venenklappendysfunktion sowohl der oberflächlichen als auch der tiefen Venenkompartimente, der unteren Extremität, was darauf schließen lässt, dass das FOXC2- Gen eine Bedeutung für die Entwicklung und die Instandhaltung der Venenklappen aufweist. (49)

Im Bezug auf das häufigere Vorkommen der varikös venösen Veränderungen bei Frauen und im speziellen bei Frauen, die eine oder mehrere Schwangerschaften erlebt haben, lassen sich unterschiedliche pathophysiologische Hypothesen ableiten. Neben dem erhöhten intravasalen Blutvolumen, dem ansteigenden intraabdominellen Druck und der Kompression der iliakalen Gefäße durch den Uterus, im Rahmen einer Schwangerschaft, ist auch die Konstellation der Sexualhormone und die Einnahme oraler Kontrazeptiva dazu angetan, eine Erklärung für das häufigere Vorkommen variköser Veränderungen bei Frauen darzustellen.(70, 71) Weibliche Patientinnen zeigen im Rahmen der Menopause einen Anstieg der CVI- Raten (72) wobei dies mit Kenntnis der pathophysiologischen Mechanismen einer CVI, anteilsweise damit in Zusammenhang gebracht werden könnte, dass Frauen im Rahmen der Menopause einen Anstieg systemischer Inflammationsparameter, beispielsweise durch Erhöhung der Leuko- und- Lymphozytenzahl und auch erhöhte Plasmaspiegel von TNF- alpha und IL- 6 aufweisen. Dabei scheint die Steigerung der ganzheitlichen, entzündlichen Aktivität nicht nur mit der sinkenden Sexualhormonkonzentration, sondern auch mit steigender abdomineller Fettmasse zuzunehmen.(73)

Eine venöse Hypertension, Schädigungen der Venenklappen und die Erweiterung der Venen führen durch verstärkte Scherbelastung und Aktivierung inflammatorischer Signalkaskaden zu einer Veränderung der physiologischen Prozesse in der Venenwand sowie im perivenösen Gewebe. Die Aktivierung der Endothelzellen hat eine Permeabilitätserhöhung der Gefäßwand zur Folge, was sich zum einen auf die hämodynamischen Verhältnisse auswirkt, zum anderen zu einem Austritt von Blutbestandteilen in das Interstitium führt. Die erhöhte endotheliale Permeabilität bedingt die vermehrte Leukozyten Migration in die Venenwand, wo es zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen durch die Leukozyten kommt, was nicht nur zur weiteren Initiierung inflammatorischer Kaskaden, sondern auch zur vermehrten Kollagensynthese und damit zu einer Verdickung und einem Umbau der Venenwand führt, das wiederum hämodynamische Konsequenzen hat.(74-77) Interstitiell kommt es so zur Akkumulation von Fibrin und Hämosiderin, was zur Aktivierung von Gewebsmakrophagen und Mastzellen führt, die wiederum die inflammatorische Reaktion und die endotheliale Dysfunktion forcieren. Veränderungen der Hämodynamik können zu verändertem venösen Apoptose - Verhalten, Hypoxie

und Veränderungen der extrazellulären Matrix führen, was die pathomechanischen Prozesse der CVE unterstützt und stimuliert. (74-77)

Umbauprozesse der venösen und perivenösen Gewebe zeigen sich auch dadurch, dass Variköse Venen nicht nur erhöhte Durchmesser, sondern mitunter auch eine Hypertrophien der Intima, unter der vermehrten Einlagerung von Kollagen Typ 1, bei gleichzeitiger Reduktion des Kollagens Typ 3 sowie Veränderungen der Scherkräfte aufweisen. Die Integrität der ursprünglichen Kollagen- und Elastinverbände wird gestört und auch eine Ausdünnung der glatten Muskulatur der Intima und Media kann sich manifestieren. (78-82) Matrix- Metalloproteasen (MMP), die sowohl von der glatten Muskulatur der Gefäßwände, im Falle einer Verletzung exprimiert, als auch unter dem Einfluss einwandernder Entzündungszellen, wie Makrophagen oder Mastzellen, aktiviert werden können, tragen ebenfalls zur Strukturveränderung der extrazellulären Matrix der venösen Wandstrukturen bei.(83, 84) Lokale Prozesse unterscheiden sich zwischen verschiedenen Abschnitten einer varikösen Vene mitunter recht stark, so dass sowohl stark ausgedünnte als auch durch Hypertrophie der Intima gekennzeichnete Wandabschnitte aufeinander folgen können.(15) Veränderungen der Scherbelastung, Hypoxie und auch humorale Faktoren stellen neben der Hypertension auslösende Einflüsse für die Entzündungsreaktionen dar. Neben den lokalen inflammatorischen Prozessen ist auch eine systemische Erhöhung leukozytärer Aktivität bei Patienten mit einer CVE nachweisbar. (82, 85)

Nicht nur im Bezug auf die Veränderung der venösen Strukturen spielen Entzündungsreaktionen eine zentrale Rolle, auch die dermalen Veränderungen, die die höhergradigen CVEs auszeichnen, sind stark von inflammatorischen Prozessen abhängig.(15)

Es scheint ein Zusammenhang zwischen dem Maß des erhöhten Drucks im venösen System und dem Schweregrad der dermalen Veränderungen zu bestehen (86). So zeigten sich bei Druckverhältnissen von < 30mmHg keine venös bedingten Ulzerationen, während bei Patienten, bei denen peripher venöse Druckverhältnisse von 90mmHg und mehr nachgewiesen werden konnten, Inzidenzwerte venöser Ulzera von 100% detektiert wurden.(87) In venösen Gefäßabschnitten kommt es unter erhöhtem Druck (der für ca. 40-60 Minuten anhält), zum Beispiel im Sitzen und Stehen, zu einer Akkumulation von Leukozyten, vor allem T- Lymphozyten und Makrophagen sowie Plasminogenaktivatoren. Außerdem entsteht eine vermehrte endotheliale Expression Leukozyten bindender Liganden wie ICAM- 1, was unter anderem zur Adhäsion der Leukozyten an das Endothel und der vermehrten Migration dieser Zellen führt.(15, 88-91)

Bei PatientInnen, die unter Dermatoliposklerose oder Ulzerationen litten, konnte im Rahmen von Hautbiopsien, aus den betroffenen Arealen, eine erhöhte Konzentration von MMP- 2 nachgewiesen werden, während Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP) Faktoren, die zur



Hemmung der Metalloprotease Aktivität dienen, in reduzierter Konzentration vorlagen.(92, 93) Die proteolytische Aktivität der MMP führt zu einer Zerstörung der extrazellulären Matrix und trägt so zur Entstehung der genannten dermalen Veränderungen bei. Der Quotient aus MMPs und TIMPs bestimmt dabei die Heilungstendenz der Ulzerationen.(15, 93, 94) Weiterhin konnte eine erhöhte, druckabhängige Konzentration von Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), der für eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität sorgt, bei PatientInnen mit venös bedingten, dermalen Veränderungen, sowohl lokal als auch systemisch nachgewiesen werden.(95, 96) Die erhöhte Permeabilität führt zum Übertritt von Erythrozyten in das extravasale Bindegewebe, was den Anstieg von Ferritin und Eisenmolekülen in diesem Kompartiment zur Folge hat. Dies führt zu erhöhtem oxidativem Stress, einer Pigmentierung der Haut und verzögerter Wundheilung der betroffenen Hautareale.(60, 61)

#### *2.1.6. Diagnostisches Vorgehen*

Die Basis der Diagnostik bilden Anamnese und körperliche Untersuchung, um das Ausmaß der Beschwerden, die Lokalisation und den Schweregrad der venösen Veränderungen sowie ätiologische Faktoren zu ermitteln.

Die körperliche Untersuchung sollte an aufrechtstehenden PatientInnen durchgeführt werden. Dabei gilt es auf den Aspekt dilatierter, superfizieller Venen oder Varizen, dermale Veränderungen und die Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose zu achten. Auch das Vorliegen eines Ödems sollte überprüft werden, wobei zum Ausschluss anderer Ödemursachen der Vorfuß inspiziert werden sollte. (Ein, durch venöse Hypertension bedingtes Ödem spart den Vorfuß aus, während ein Lymphödem die Zehen mit betrifft.) Auch der Pulsstatus der unteren Extremität sollte erhoben werden. Um zu differenzieren, welches der venösen Kompartimente von Hochdruck und Reflux betroffen ist, kann der Brodie- Trendelenburg Test durchgeführt werden: Nach Entleerung des venösen Systems des betroffenen Beines (durch liegende Position des PatientInnen und Anhebung des Beins auf 45 Grad) wird eine komprimierende Manschette um das Bein gelegt. Anschließend wird der Patient/ die Patientin wieder in eine aufrechte Position gebracht. Ist eine venöse Füllung in einer Zeit unter 30 Sekunden zu beobachten, handelt es sich um eine Störung im tiefen- beziehungsweise Perforatorkompartiment. Wird die Manschette entfernt und die dilatierten Venen füllen sich innerhalb kürzester Zeit wieder, handelt es sich um eine Insuffizienz des superfiziellen Systems. Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit bietet der Perthes-Test: Eine komprimierende Manschette wird hier um das betroffene Bein gelegt und der Patient wird gebeten, fünf Minuten lang zu laufen. Nimmt die venöse Füllung ab, sind Perforansgefäße und das tiefe Kompartiment intakt. Steigt die Füllung der Varizen unter Belastung an und klagt der Patient/ die Patientin über zunehmende Schmerzen, ist eine Verlegung des tiefen Venenkompartimentes anzunehmen.(24, 25)

Den Goldstandard der nicht invasiven, bildgebenden Verfahren in der Diagnostik einer CVE bzw. CVI stellt die venöse Duplexsonographie dar. Hierbei werden die Flusseigenschaften, sowohl im tiefen als auch im oberflächlichen venösen System, sowie die Funktion der Venenklappen beurteilt. Auch morphologische oder anatomische Veränderungen und thrombotische Verschlüsse der venösen Kompartimente können dargestellt werden. Mittels Kompressionstechniken oder Valsalva- Manövern ist es möglich, Aussagen über Flussrichtung und Flusseigenschaften im venösen System sowie Obstruktionen zu tätigen, da diese Methoden den Druck im venösen System steigern und damit den Reflux des Blutes provozieren.(24, 25, 97, 98) Die Untersuchung erfolgt vornehmlich an sitzenden oder stehenden Patienten. Für die Darstellung des oberflächlichen Venensystems eignen sich vor allem Linearschallköpfe (7,5-13 MHz). Es werden die Ergebnisse aus dem B- Bild- Modus, der farbkodierten- Duplex Sonographie und dem Pulswellen- Doppler- Modus verwendet.(98) Reflux im venösen System der unteren Extremität wird im Rahmen dieser diagnostischen Methoden definiert als ein retrograder, nach distal gerichteter, venöser Blutfluss, der >0,5 Sekunden nach Manipulation anhält. Dabei unterscheiden sich die Cut- Off- Werte je nach anatomischer Lokalisation der venösen Pathologie. Im superfiziellen und tiefen Venensystem des Unterschenkels liegt dieser Wert bei >0,5 Sekunden während er im femoropoplietalen Bereich bei > 1 Sekunde liegt.(24, 99) Eine weitere nichtinvasive Methode zur Beurteilung und Darstellung von CVD ist die Luftverdrängungsplethysmographie (Air Plethysmography = APG). Mithilfe dieser Technik, die Veränderungen der Beinvolumina in Ruhe und unter Belastung detektiert, können verschiedene Faktoren wie Dysfunktion der muskulären Pumpe, Reflux oder Obstruktionen ermittelt werden, die zur Entstehung einer CVE der unteren Extremität beitragen können.(25, 100, 101) Die APG ist anzuwenden, sofern die Duplex- Sonographie keine oder nur unzureichende Informationen bezüglich der zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen liefern kann.(97) Zur Beurteilung tiefer, proximaler Venen, beispielsweise der Iliakalgefäße, bieten sich Untersuchungen mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie an. Hierbei kann auch das umgebende Gewebe der Gefäße untersucht werden, was zum Beispiel Aufschluss über Kompressionen der Vene durch umliegende Strukturen, aber auch obstruktive, intravenöse Prozesse geben kann. Sowohl CT als auch MRT ermöglichen es, auch unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel, eine detaillierte, dreidimensionale Darstellung des venösen Systems zu erstellen. Diese genaue Abbildung morphologischer, anatomischer und pathophysiologischer Veränderungen wirkt sich stark auf die Diagnose und die therapeutische Entscheidungsfindung aus und hat vor allem im Rahmen der Vorbereitung einer invasiven Intervention einen hohen Stellenwert.(102-105) Weitere technische Verfahren sind die Photoplethysmographie oder die volumetrische Messung der Gefäße des Fußes. Während die Photoplethysmographie Aussage über das Vorkommen eines Refluxes, aber kaum über den

Schweregrad der Erkrankung treffen kann, korrelieren die Ergebnisse der Fuß- Volumetrie stärker mit der CEAP- Klassifikation als die Ergebnisse der Duplex- Sonographie.(106-108)

Eine invasive Testmöglichkeit des venösen Systems stellt die Kontrastmittel gestützte Venographie dar. Durch Injektion des Kontrastmittels in die venösen Gefäße des Fußrückens können anatomische aber auch funktionelle Aussagen über das tiefe Venensystem des Beines getroffen werden. Mitunter kann dies auch bei der ätiologischen Unterscheidung der Genese der Erkrankung helfen. Bei proximaler Injektion des Kontrastmittels kann das Auftreten von Reflux in den femoralen Venen aufgezeigt werden.(25) Eine weitere invasive Untersuchungsoption stellt der intravaskuläre Ultraschall dar, der Katheter gestützt perivaskuläre Strukturen und intraluminale Veränderungen abbilden und so über obstruktive oder stenosierende Erkrankungen Auskunft geben kann. Die Dicke der Venenwand und Veränderungen der Intima können dargestellt und auch der Schweregrad einer Stenose evaluiert werden. Daher ist dieses Verfahren der Venographie überlegen.(25, 109, 110)

#### *2.1.7. Therapie*

Die Behandlungsziele in der Therapie Chronisch venöser Erkrankungen stellen die Symptomreduktion, die Vorbeugung schwerer Verläufe, die Reduktion von Ödemen und die Heilung von Hautveränderungen und Ulzerationen dar.(111, 112) Eine frühe Behandlung von venöser Hypertension und venösem Reflux ist essentiell um eine Symptomlinderung zu erzielen und das Risiko von Ulzerationen zu reduzieren. Zur therapeutischen Entscheidungsfindung werden Faktoren wie Ätiologie, Schweregrad Symptome und Lokalisation der CVE herangezogen, um so ein individualisiertes Therapiekonzept zu erstellen.(15, 24)

##### *2.1.7.1. Konservative Therapieansätze*

Die initiale Behandlung im Rahmen einer CVE oder CVI ist konservativ. Sie dient vor allem dazu, die Symptome der Erkrankung zu lindern und eine Progression sowie die Entstehung von Komplikationen, wie Ulzerationen, zu vermeiden.(25) Da Adipositas einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung und die Progression einer CVE darstellt, ist die Gewichtsreduktion ein wichtiger Faktor, der die therapeutischen Bemühungen unterstützen kann. Auch durch körperliche Aktivität kann, durch Stärkung der Wadenmuskulatur und der damit verbundenen, verbesserten Pumpfunktion, die Symptomlinderung unterstützt werden. Innerhalb einer Minute nach körperlicher Aktivität, unter Miteinbeziehen der Wadenmuskulatur, lässt sich eine Reduktion des venösen Refluxes sonografisch nachweisen, wobei anzunehmen ist, dass dabei eine Verminderung der venösen, volumetrischen Kapazität durch Muskelkontraktion die Ursache für diese Veränderung ist.(113) Hochlagern der Beine ist vor allem dazu geeignet, den venösen Druck und die Bildung peripherer Ödeme zu vermindern. (114) Die Patienten

sollten außerdem dazu angehalten werden, langes und statisches Sitzen und Stehen zu vermeiden und auch das Rauchen einzustellen.(24, 25)

Unabhängig von dem jeweiligen CEAP Stadium wird jedem Patienten/ jeder Patientin eine Kompressionstherapie zuteil. Diese dient, neben der Verbesserung der Hämodynamik, durch Regulation der venösen Hypertension auch der Reduktion der Schmerzen, Ödeme und der dermalen Pigmentveränderungen.(115, 116) Die Funktion der Muskelpumpe wird durch die Kompression von außen unterstützt, was durch Reduktion der residualen Volumenfraktion belegt wird und auch den Reflux innerhalb der venösen Segmente wird reduziert.(115, 117) Bei PatientInnen höherer CEAP Stadien mit venösen Ulzerationen kann die Kompressionstherapie sowohl das Abheilen der Ulzera unterstützen als auch das Rezidiv Risiko verringern.(25, 118) Zu Therapiezwecken können Bandagen, speziell beschichtete, komprimierende Kleidungsstücke oder elastische Kompressionsstrümpfe genutzt werden. Die gewählte Kompressionsstärke der Strümpfe oder Bandagen hängt vom klinischen Schweregrad der Erkrankung ab. Während die Erkrankungen der Klassen C2- C3 mit einer Kompressionsstärke von 20-30mmHg behandelt werden, erhalten PatientInnen mit Zeichen der Stadien C4- C6 eine Behandlung mit 30- 40mmHg. Bei dem Vorliegen von rezidivierenden Ulzerationen werden Strümpfe oder Bandagen mit einer Kompressionsstärke von 40-50mmHg verwendet (Kompressionsklassen- siehe Tabelle 28 im Anhang). Am häufigsten werden Kompressionsstrümpfe genutzt, die bis zu den Knien reichen, da sie einen angemessenen Tragekomfort bieten , was die Compliance unterstützt und eine adäquate Symptomreduktion herbeiführt.(25) Absolute Kontraindikationen für die Verwendung von Kompressionsstrümpfen stellen fortgeschrittene periphere arterielle Verschlusskrankungen, das Vorliegen einer Phlegmasia coerulea dolens oder einer septischen Phlebitis, sowie eine dekompensierte Herzinsuffizienz dar. (119) Liegen Kontraindikationen für eine Kompressionstherapie vor, toleriert der Patient/ die Patientin eine Kompressionstherapie nicht oder reicht eine komprimierende Therapie zur Reduktion der Symptome nicht aus, ist eine pharmakologische Therapie möglich.

#### *2.1.7.2.Medikamentöse Therapie*

Die Anwendung pharmakologischer Substanzen im Rahmen der Behandlung der CVE ist umstritten und macht den Inhalt fortwährender, fachspezifischer Diskussionen aus. Neben synthetisch hergestellten Pharmazeutika, finden auch natürliche Wirkstoffe Anwendung. (114) Eine Wirkstoffgruppe stellen die vasoaktiven, tonisierenden Medikamente wie Hidrosmine, Diosmine, Calciumdobesilat, Extrakte aus der Rinde der französischen Seekiefer und dem Indischen Wassernabel dar. Diese Wirkstoffe können durch Reduktion der kapillaren Permeabilität, sowie verminderter Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und Verbesserung des venösen Gefäßtonus, zur Reduktion von Ödemen und Schwellneigungen beitragen und auch

Symptome wie Schmerzen, Krämpfe und Parästhesien positiv beeinflussen, was für die PatientInnen eine Verbesserung der Lebensqualität bedeuten kann.(120, 121) Vor allem die Reduktion der inflammatorischen Vorgänge im Rahmen einer CVE bzw. CVI kann das Auftreten von Komplikationen verringern, wobei neben den genannten vasoaktiven Wirkstoffen verschiedene pharmakologische Möglichkeiten vorhanden sind, die in die Entzündungskaskade eingreifen.(15, 25) Statine scheinen einen protektiven Effekt in Bezug auf die Entstehung einer TBVT und darauf folgender PTS zu bieten, was am ehesten durch die anti-inflammatorischen Effekte wie die Reduktion der IL-6 Spiegel sowie die Auswirkungen auf das endovaskuläre Endothel und die Gerinnungskaskade zu erklären ist, die diese Medikamentengruppe über die Beeinflussung des Mevalonatstoffwechsels bewirken kann.(122) (123) (122, 124) Auch konnte im Rahmen einer vorliegenden CVI unter Statintherapie eine Veränderung der venösen Wandstruktur beschrieben werden, die eine vermehrte Einlagerung von Kollagen und eine relative konzentrische Verdickung der Venenwand umfasste und so Hinweise auf eine Limitation des Fortschreitens der CVI gibt. (125)

Zu den weiteren pharmakologischen Interventionsmöglichkeiten zählen Stoffe wie die Flavonoide, Saponine (gewonnen aus der Rosskastanie (*Aesculus hippocastanum*)) und Cumarine.(25) Venöser Hypertonus führt zur Erhöhung der Scherkräfte, die auf die Venenwand wirken und bedingt in den Wandschichten der Intima und Media den Beginn der inflammatorischen Kaskade. Die Venenwand wird vermehrt gedehnt und es kommt zu Dilatationen der Gefäße, was sich durch die bereits erwähnten Symptome wie Schweregefühl in den Beinen und Kribbelparästhesien etc. manifestiert. Durch mikrozirkulatorische Funktionsstörungen, wie erhöhte Kapillarpermeabilität, entstehen Ödeme. Vor allem in frühen Phasen der mikrozirkulatorischen Störungen können Flavonoidpräparate wie Daflon (500mg) durch Reduktion der Prostaglandin- und Bradykinin-Produktion und Verminderung der Freisetzung freier Radikale positiven Einfluss auf die Entstehung eines Ödems und die Entwicklung einer Inflammation nehmen, indem sie zusätzlich die Aktivierung und Migration von Leukozyten hemmen.(126) In Kombination mit einer Kompressionstherapie führen Cumarine mit Troxerutin (Flavonoid) zu einer deutlichen Reduktion des Wiederauftretens der Ödeme.(127) Durch die Verwendung von Sulodexid, einem Glycosaminoglykan, kann die Heilungstendenz bereits bestehender, CVE bedingter Ulzerationen gesteigert werden.(128) Substanzen dieser Gruppen, die sich auf das venöse System auswirken, indem sie eine Reduktion von Schmerzen und Ödemen herbeiführen oder sich positiv auf die Heilungstendenz venös bedingter Ulzerationen auswirken, werden nach Clinical Practice Guidelines (CPG) mit dem mäßigen Evidenzlevel 2B, in Kombination mit Kompressionstherapie oder weiteren wundversorgenden Maßnahmen, empfohlen.(25)

Vor allem im Rahmen fortgeschrittener Stadien einer CVE wird die Barriere Funktion der Haut gestört, was zu einem erhöhten Risiko für Infektionen führt. Die Prävention von trockener und

rissiger Haut besteht im Wesentlichen aus der Verwendung, oftmals Lanolin enthaltener Feuchtigkeitscremes. Beim Vorliegen einer Stauungsdermatitis wird in der Regel eine Behandlung mit topischen Steroiden durchgeführt.(25) Um eine bakterielle Superinfektion zu verhindern oder zu bekämpfen, kommt vor allem der Therapie bereits bestehender Ulzerationen große Bedeutung zu.(25) Bakterielle Mikroorganismen vermitteln durch das Freisetzen von Enzymen und Toxinen eine Gewebsschädigung und Zerstörung und können das Verheilen offener Wunden deutlich verzögern oder gar verhindern. Ein Stoff, der sehr breit antibakteriell wirkt und sowohl Organismen des aeroben, anaeroben und des multiresistenten Bereiches erfasst, ist Silber, das in Form von Schäumen und Fluiden lokal appliziert werden und so zur Eradikation der Erreger und dem Abheilen der venösen Ulzeration beitragen kann. Eine Überlegenheit der Silber freisetzenden Substanzen gegenüber nicht silberhaltigen, antibakteriellen Stoffen scheint jedoch umstritten zu sein.(129-131) Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist die Applikation von Hyalauron enthaltenden Fluiden, die zur Verringerung der Infiltrationstiefe von Ulzerationen führen und ebenso die Heilung unterstützen können.(132) Die lokale Applikation der Wirkstoffe wird dabei stets durch die Kompressionstherapie mit 30- 50mmHg ergänzt.(25)

#### *2.1.7.3 Interventionelle- und- operative Therapieverfahren*

Eine interventionelle Therapie mittels Sklerotherapie, endovenöser Therapieverfahren oder Operation ist indiziert, sofern nur ein unzureichender Therapieerfolg durch die konservativen bzw. pharmakologischen Maßnahmen zu erreichen ist.(25)

Im Rahmen der interventionellen Therapie bietet sich primär die Venöse Sklerosierungstherapie an (kurz: Sklerotherapie). Diese Technik kann sowohl bei Teleangiektasien mit einem Durchmesser von <1mm als auch bei varikösen Veränderungen des superfiziellen Venensystems mit einem Durchmesser von 1-4mm oder varikös bedingten Blutungen angewendet werden. Im Rahmen dieses Verfahrens werden obliterierende Agenzien, wie zum Beispiel hypertone Kochsalzlösung, Glycerin oder Polidocanol (Äthoxysklerol) in die betroffenen Gefäßabschnitte injiziert. Dabei kann zwischen Flüssig- und schaumbasierter Sklerotherapie unterschieden werden. Während in venösen Abschnitten mit kleinerem Durchmesser eher flüssige, sklerosierende Agenzien verwendet werden sollten, um die Entstehung von Inflammation und Gewebnekrose zu vermeiden, können in der Vena saphena magna und parva auch schaum-basierte Mittel verwendet werden.(25, 41, 97, 133) Die verwendeten Substanzen führen zu einer Zerstörung des Gefäßendothels. Thrombozytenaggregation sowie Akkumulation von Fibrin und Zelltrümmern führen zu der Okklusion des behandelten Gefäßes, welches in der Folge nach und nach durch Bindegewebe ersetzt wird.(134) Das Einbringen der obliterierenden Substanzen kann Ultraschall- oder - kathetergesteuert durchgeführt werden. In Europa gehört die ultraschallgesteuerte schaum-basierte Sklerotherapie mit Polidocanol zum Standard

im Rahmen der Behandlung von Teleangiektasien, Varizen und Störungen des Perforanssystems. Die kathetergesteuerten Verfahren weisen jedoch, vor allem im Saphenasystem, eine höhere Erfolgsquote und eine reduzierte Rate an erneut notwendigen Behandlungen auf. (133, 135, 136) Auch wenn die Substanzen wie Polidocanol vornehmlich lokal wirken, sind systemische Effekte möglich und können in äußerst seltenen Fällen auch zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen. So existieren Berichte über Polidocanol induzierte Tako- Tsubo- Kardiomyopathie und einen Herz- Kreislaufstillstand.(137, 138) Eine häufige Komplikation, die etwa 30 % der PatientInnen nach einer Sklerotherapie aufweisen, ist eine vermehrte Pigmentierung der, die betroffenen Segmente umgebenden, Haut. Diese Hyperpigmentierung entsteht durch das Hämosiderin, des, durch die Therapie entstandenen, Thrombus. Eine frühe Entfernung dieses Thrombus mittels Mikrothrombektomie kann bei betroffenen Gefäßen mit geringerem Durchmesser als 1mm zur deutlichen Reduktion der Hyperpigmentierung führen, während bei Gefäßen mit bis zu 3 mm Durchmesser eine Mikrothrombektomie vor allem die postinterventionelle Inflammation und die Schmerzen nach der Sklerotherapie reduziert.(139)

Weitere Optionen zur Behandlung funktionell und anatomisch gestörter Venen stellen die endovenösen, obliterierenden Therapieverfahren dar. Mittels Laser- oder Radiofrequenzablation lassen sich lokal hohe Temperaturen erzeugen, die zu thrombotischen und fibrotischen, okkludierenden Umbauprozessen führen.(25) Die Behandlung variköser Veränderungen in der V. saphena magna mittels Laserablation lässt eine nachhaltige Obliteration in 93,4% der Fälle zu. Auch die Behandlung mittels Radiofrequenzablation erreicht eine deutliche Symptomreduktion in 95% der Fälle, sowie eine vollständige Behebung des venösen Reflux bei 90% der Patienten. Im Bezug auf die Effizienz der Reduktion des venösen Reflux sowie der krankheitsspezifischen Symptome sind endovaskuläre Verfahren mit den operativen Methoden vergleichbar. Diese Verfahren ermöglichen außerdem eine schnellere Rückkehr in den beruflichen Alltag und setzen keine Allgemeinanästhesie voraus, wie es die operativen Therapieverfahren tun.(140-143) Auch das tiefe Venensystem kann durch Obstruktion und Reflux massiv zu schwerwiegenden klinischen Symptomen und Beschwerden beitragen. Beim Vorliegen von Pathologien im Saphena- und Perforanssystem, ist in 69% der Fälle auch das tiefe Venenkompartiment betroffen. Mittels Stentimplantation, nach vorheriger Ballondilatation, lassen sich Obstruktionen und Stenosen des tiefen Venensystems behandeln und führen so zu einer deutlichen Reduktion der Schmerzen in 78% der Fälle sowie der Stauungsdermatitis bei 81% der behandelten PatientInnen. Weiterhin können eine Minderung der Rezidivrate und venöser Ulzera in 88% der Fälle verzeichnet werden.(144-146)

Eine operative Therapie stellt eine Handlungsoption bei PatientInnen dar, die im Rahmen der medikamentösen und endovaskulären Verfahren nur eine unzureichende Linderung der Beschwerden erfahren oder unter wiederkehrenden oder nicht heilenden Ulzerationen der Beine

leiden. Auch PatientInnen, die sich aus unterschiedlichen Gründen nicht für eine Kompressionstherapie eignen, können von einer operativen Intervention profitieren. Die Verfahren, die zur operativen Behandlung der CVE genutzt werden, unterscheiden sich, abhängig von pathophysiologischem Prozess und dem jeweiligen betroffenen Venensegment.(25) Die operative Therapie der CVE im Bereich der V. saphena magna und parva umfasst die Entfernung oder Unterbrechung dieser Gefäße.(25) Der operative Verschluss und die vollständige Entfernung der dysfunktionalen venösen Abschnitte, im superfiziellen und perforierenden System, führt zu einer deutlichen Symptomreduktion und Verbesserung der Hämodynamik mit Reduktion des venösen Reflux im tiefen Venensystem. Die Rezidivrate wird deutlich gesenkt und die Lebensqualität der PatientInnen sowie die Heilungstendenz venöser Ulzerationen gesteigert.(147, 148) Das operative Standardverfahren stellt das Venenstripping nach Babcock dar. Hierbei wird, unter Verwendung von Ultraschall, die Mündungsstelle der Vena saphena magna in die Vena femoralis aufgesucht. In diesem Bereich wird eine Inzision durchgeführt, über die dann die, zu der saphenofemorale Junction führenden, Venen ligiert und abgesetzt werden. Die Gefäße, die die Drainage der Bauchwand vornehmen, werden zur erhalten versucht, da bei dieser Vorgehensweise eine reduzierte Rezidivrate der Varikosis nachgewiesen werden konnte. Die abgesetzten Venen können mithilfe eines Drahtes, der über einen kleinen Hautschnitt in die Vene eingeführt wird, entfernt werden.(149, 150) Nach Empfehlungen der „Society for Vascular Surgery“ und des „American Venous Forum“ sind im Rahmen von Insuffizienzen im Bereich der Vena saphena magna eher endovaskuläre Laser- oder radiofrequenzbasierte Ablationstechniken, der chirurgischen Intervention vorzuziehen.(97)

Eine Insuffizienz der Perforatorvenen trägt zur Erhöhung des Schweregrades einer CVI und damit auch zur Entstehung von Ulzerationen bei. Die Ligation der Perforansvenen ist bei vorliegenden Ulzerationen mit Hypertension des superfiziellen Systems das vorrangige Ziel der operativen Therapie.(25) Die Unterbrechung des Perforanssystems kann zur Reduktion des superfiziellen Refluxes führen, lindert die klinischen Symptome der CVI und verhilft zu einer beschleunigten Heilung venöser Ulzerationen. Eine vorliegende TVT reduziert die Erfolgsaussichten der Perforansligaturen jedoch.(151, 152) Für dysfunktionale Venen des Perforanssystems wird somit eine operative Therapie empfohlen, sofern sie einen Durchmesser von 3,5mm oder mehr sowie eine verlängerte Ausflusszeit von 500ms oder länger, aufweisen, in Umgebung einer venösen Ulzeration liegen und das klinische Stadium der CVI C5-C6 entspricht.(97)

Eine Methode um eine schwergradige CVI mit massiver Symptomausprägung und rezidivierenden Ulzera zu behandeln, ist die operative Rekonstruktion der Venenklappen des tiefen Venensystems.(25) Eine operative Verfahrensmöglichkeit ist die offene Valvuloplastie, eine Verkürzung der inkompetenten und verlängerten Klappensegmente, was zur Wiederherstellung oder Verbesserung der Funktion führen kann und bei 90% der PatientInnen eine vermehrte



Ulkus Heilung und Reduktion der Ödeme herbeiführt.(153) Eine Verfeinerung und weniger invasive Entwicklung dieser Methode stellt die externe Valvuloplastie dar, dabei werden durch den Operateur Nahringe in Höhe der Venenklappen angebracht, die zu einer Wiederannäherung der Klappensegmente führen und so wieder einen vollständigen Klappenschluss herbeiführen können. Eine deutliche Reduktion von Schmerzen und Schwellungen ist die Folge. Auch die Rezidiv Rate von Ulzerationen kann durch dieses Verfahren in einem Zeitraum von 30 Monaten um 63% gesenkt werden. Die kumulative Erfolgsrate dieser Methode liegt bei 59%-63% im selben Beobachtungszeitraum. Im Falle postthrombotischer Klappenveränderungen, die nicht durch valvuloplastische Verfahren erreicht werden können, stehen Alternativen wie der Ersatz der insuffizienten Venenklappen durch Transplantation intakter Venenklappen, zum Beispiel aus der Vena axillaris oder die Verpflanzung kryoasservierter, allogener Venenklappen zur Verfügung. Die Nutzung von allogenem Gewebe führt jedoch im Unterschied zu autologer Venenklappenverpflanzung zu einer höheren Rate an Komplikationen wie Thrombosen, bei gleichzeitig geringerem Behandlungserfolg.(25, 154) Eine weitere operative Technik ist die lokale Rekonstruktion einer Mono- oder bikuspiden Venenklappe aus Material, das von Intima und Media der verdickten Venenwand gewonnen werden kann. Vor allem bei PatientInnen, deren muskuläre Pumpfunktion gut ausgeprägt ist, führen die neu konstruierten Klappen zu einer deutlichen Verbesserung der hämodynamischen Parameter. Die Funktionalität der neuen Venenklappen konnte in 90% bis 100% der Fälle nachgewiesen werden, was eine Heilung der vorliegenden Ulzera, die bei 90% bis 95% der PatientInnen festgestellt werden konnte, unterstützte. (155, 156) Neben der ursächlichen Therapie der CVI ist vor allem die Pflege und die Versorgung der dermalen Veränderungen, insbesondere der Ulzerationen, von großer Bedeutsamkeit. Die lokale Anwendung feuchtigkeitsspendender Hautpflegeprodukte unterstützt die Aufrechterhaltung der Integrität der Haut und kann das Auftreten von Fissuren und Infektionen reduzieren. Die Bedeutung des Wunddebridements für die Beschleunigung der Heilung der Ulzerationen ist umstritten.(157) Die Verwendung biologisch, synthetisch hergestellter Transplantate aus humanen Hautäquivalenten stellt vor allem in der Therapie hochgradiger und chronischer (> 6 bzw. 12 Monate lang bestehend) Ulzerationen einen bedeutenden Therapieansatz dar. Die allogenen Hauttransplantate führen dabei kaum zu immunologisch vermittelten Abstoßungs- oder Sensibilisierungsreaktionen und bewirken in 60 % der Fälle über einen Zeitraum von sechs Monaten einen vollständigen Wundverschluss.(158, 159)

## 2.2. Die Herzinsuffizienz

### 2.2.1. Definition, Terminologie und Klassifizierung

Nach den Definitionen der American Heart Association (AHA) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) bezeichnet der Begriff der Herzinsuffizienz (HI) ein klinisches Syndrom, das mit typischen Symptomen wie Atemlosigkeit, Schwellung der Knöchel, Fatigue und Zeichen wie erhöhtem jugularvenösen Druck und peripheren Ödemen einhergehen kann, die aus einer strukturellen oder funktionellen Einschränkung der ventrikulären Füllungs- und Auswurfraction resultieren. (160, 161) Dieser syndromale Komplex kann im Rahmen kardialer, vaskulärer und weiterer extrakardialer Dysfunktion entstehen. Schädigungen der myoendo,- und perikardialen Funktion, sowie Funktionsstörungen der Herzklappen und Veränderungen des Herzrhythmus können eine eingeschränkte, ventrikuläre Füllungs- und- oder- Auswurfraction bedingen und dazu führen, dass die systemische Perfusion in Ruhe oder unter Belastung nur noch unzureichend aufrechterhalten werden kann. (160, 162)

Die Herzinsuffizienz kann dabei anhand unterschiedlicher Kriterien und Systematiken in verschiedene Untergruppen aufgeteilt werden. Zum einen nach den beiden Hauptmechanismen pathologischer ventrikulärer Funktion, die eine HI bedingen können, der systolischen und diastolischen Dysfunktion.(163, 164) Zum anderen kann eine Differenzierung in eine asymptomatische und symptomatische Form und bei Letzterer, in eine akute dekompensierte Form und eine chronisch kompensierte Form der Herzinsuffizienz, anhand der klinischen Manifestation, vorgenommen werden. Die akute dekompensierte Herzinsuffizienz wird über neu aufgetretene Symptome einer HI oder eine Aggravation bereits vorhandener Symptome definiert, die zu einer Vorstellung im Krankenhaus führen. Als eine chronisch kompensierte Form wird die HI bezeichnet, deren Symptome seit mehr als einem Monat unverändert bestehen.(164, 165) Der Begriff Kongestive Herzinsuffizienz wird häufig bei akuten oder chronischen Krankheitsverläufen verwendet, die Zeichen einer Volumenbelastung, wie zum Beispiel periphere Ödeme oder Stauung der Jugularvenen, aufweisen.(165) Die HI wird neben spezifische Symptome, deren Ausprägung die klinische Diagnose bestimmen (166), auch durch das Maß der Ejektionsfraktion (EF) gekennzeichnet, die die Variabilität der Ausprägungen der Herzinsuffizienz abbildet. So werden den HI Definitionen der ESC entsprechend, anhand der echokardiographischen Bestimmung der linksventrikulären

Ejektionsfraktion, verschiedene Entitäten der Herzinsuffizienz beschrieben. Zu unterscheiden sind hier nach Klassifikation der ESC die HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) mit einer EF  $\geq 50\%$ , die HFmrEF (Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction) einer EF von 41%- 49% entsprechend und die HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection

Fraction), die eine EF von  $\leq 40\%$  aufweist. Diese Klassifikation findet seit den neunziger Jahren Verwendung in wissenschaftlichen Schriften und wurde im Rahmen der Überarbeitung der ESC Leitlinien 2021, im Hinblick auf die Definition des Begriffes HFmrEF (vormals Heart Failure with mid-range ejection fraction) angepasst. (160, 164, 167) Der 2022 erschienenen Leitlinie von AHA/ACC und HFSA (Heart Failure Society of America) folgend kann in der Klassifikation der HI nach linksventrikulärer Auswurffraktion noch eine weitere Untergruppe definiert werden: Demnach ist die HFimpEF (Heart Failure with improved Ejection Fraction), beschrieben als eine HI mit vormals festgestellter EF  $\leq 40\%$ , die jedoch in Kontrolluntersuchungen im Verlauf mit einer EF von  $>40\%$  imponiert.(161) Eine LVEF  $< 40\%$  sowie HI bezogene Symptome oder körperliche Auffälligkeiten sind die Kriterien, die zur Diagnose einer HFpEF führen. Eine LVEF  $>50\%$  sowie entsprechende Symptome, aber auch der Anstieg natriuretischer Peptide, das Vorkommen einer Erweiterung des linken Atriums beziehungsweise einer linksventrikulären Hypertrophie, als Zeichen erhöhter Füllungsdrücke, oder das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion, sind die Kriterien einer HFpEF. Oftmals wird hier auch, traditionell bedingt, der Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz gebraucht. Zwischen den beiden Subgruppen HFpEF und HFmrEF besteht ein Graubereich. PatientInnen, die einer LVEF von  $40\%-49\%$  entsprechend, Symptome und Veränderungen in Struktur von linkem Atrium oder Ventrikel, oder Zeichen einer diastolischen Dysfunktion aufweisen, leiden nach der EF adjustierten Klassifikation unter einer HFmrEF. Auch eine leichte systolische Dysfunktion kann in dieser PatientInnenklientel zu verzeichnen sein.(164, 168, 169)

Die Klassifizierung der HI nach den Maßstäben der ACCF (American College of Cardiology Foundation)/ AHA unterscheidet sich recht deutlich von dem Klassifikationssystem der ESC der EF entsprechend, welches Vorstufen der syndromalen Expression einer HI nicht berücksichtigt. So beschreibt die Klassifikation von ACCF/AHA auch die Progression einer Herzinsuffizienz, kann somit sowohl der Beschreibung von individuellen als auch von populations-spezifischen Krankheitsverläufen dienen und ermöglicht eine vollumfänglichere Darstellung des HI- Syndroms. Dabei werden in Form alphabetisch geordneter Kategorien strukturelle Veränderungen des Herzens und HI spezifische Symptome beschrieben, die auch Aufschluss über die mögliche Prognose geben können.(170)

- ❖ Kategorie A: Es besteht ein Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, strukturelle Veränderungen oder Symptome liegen aber nicht vor.
- ❖ Kategorie B: Strukturveränderungen sind nachweisbar, jedoch werden keine Symptome beklagt.
- ❖ Kategorie C: Strukturelle Veränderungen des Herzens sind nachweisbar ebenso wie aktuelle oder vorbestehende Symptome.
- ❖ Kategorie D: Refraktäre Herzerkrankung, die nach spezialisierter Intervention verlangt.

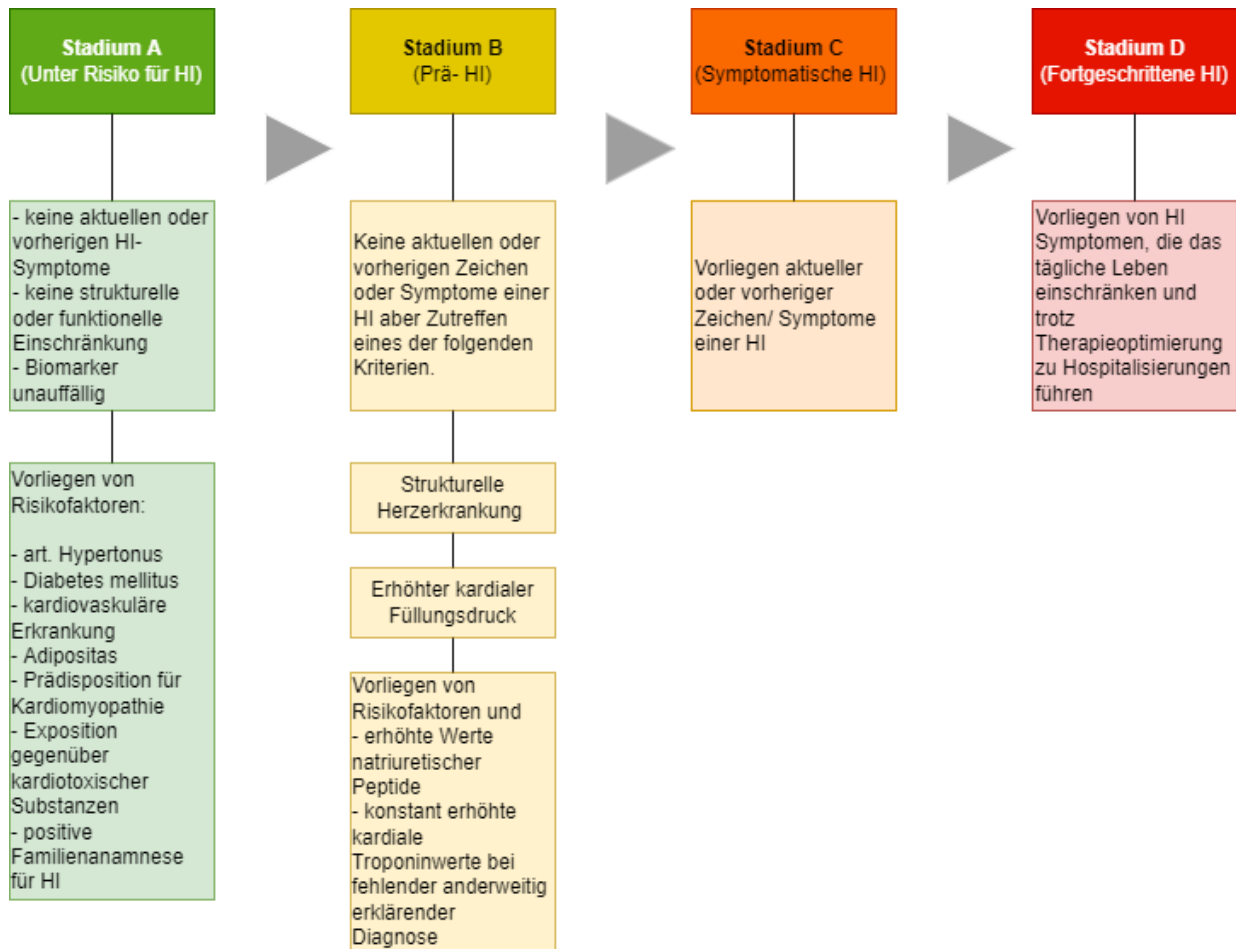


Abb. 2: **ACC/AHA Stadien der Herzinsuffizienz** nach Heidenreich et al. (161) Abkürzungen; HI- Herzinsuffizienz, art.- arteriell.

### 2.2.2. Klinische Präsentation der Herzinsuffizienz

Nicht nur das Herz selbst ist bei der klinischen Präsentation der Herzinsuffizienz ausschlaggebend. Auch die Lunge, die Niere, die Muskulatur und die Funktion der zellulären Organellen sind durch die reduzierte Perfusionsleistung beeinträchtigt und tragen so zum Gesamtbild des Symptomkomplexes der Herzinsuffizienz bei.(171) Typische Symptome der Herzinsuffizienz sind Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, periphere Ödeme (vor allem im Bereich der unteren Extremität), Müdigkeit sowie verminderte Belastbarkeit.(168)

Tabelle 2: **Typische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz** adaptiert an Ponikowski et al. (164)

<b>Symptome</b>	<b>Zeichen</b>
<p><b>Typische Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atemnot</li> <li>- Orthopnoe</li> <li>- Paroxysmale nächtliche Atemnot</li> <li>- Verminderte Belastbarkeit</li> <li>- Müdigkeit, Erschöpfung, sowie längere Erholungsphasen nach Belastung</li> <li>- Anschwellen der Knöchel</li> </ul> <p><b>Weniger typische Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nächtlicher Husten</li> <li>- Völlegefühl</li> <li>- Appetitverlust</li> <li>- Verwirrtheit ( vor allem bei älteren Pat.)</li> <li>- Palpitationen</li> <li>- Depressionen</li> <li>- Benommenheit</li> <li>- Synkopen</li> <li>- Bendopnoe</li> </ul>	<p><b>Hohe Spezifität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhter Druck der Jugularvenen</li> <li>- Hepatojugulärer Reflux</li> <li>- Auftreten eines dritten Herztones</li> <li>- Verlagerung des Herzspitzenstoßes nach lateral</li> </ul> <p><b>Geringe Spezifität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gewichtszunahme (&gt;2kg/ Woche)</li> <li>- Gewichtsverlust ( bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz)</li> <li>- Kachexie</li> <li>- Herzgeräusch</li> <li>- Periphere Ödeme ( Knöchel, Sakrum, Skrotum)</li> <li>- Rasselgeräusche über der Lunge</li> <li>- Klopfchalldämpfung der Lungenbasis</li> <li>- Tachykardie</li> <li>- Arrhythmie</li> <li>- Tachypnoe</li> <li>- Cheyne- Stokes – Atmung</li> <li>- Hepatomegalie</li> <li>- Aszites</li> <li>- Kalte Extremitäten</li> <li>- Oligurie</li> <li>- Geringe Pulsamplitude</li> </ul>

Dyspnoe, unter Belastung oder in Ruhe, ist eines der Kardinalsymptome der Herzinsuffizienz und bildet somit, neben Ermüdbarkeit und Palpitationen, auch die Bewertungsbasis der klinisch am häufigsten genutzten Klassifikation der Herzinsuffizienz, der New York Heart Association (NYHA- Klassifikation). Hier werden die Schweregrade der Herzinsuffizienz, funktionell-klinisch, anhand der Ausprägung der Symptome, in Bezug auf die Belastbarkeit der PatientInnen definiert, wobei ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Symptomausprägung und der Überlebenszeit zu sehen ist: (164, 170)

- **NYHA- Grad 1:** Die alltägliche Aktivität ist nicht eingeschränkt und die PatientInnen sind symptomfrei.
- **NYHA- Grad 2:** Hier kommt es zu einer leichten Beeinträchtigung der Belastbarkeit mit Präsentation von Symptomen wie Dyspnoe, Palpitationen oder Fatigue. In Ruhe sind die PatientInnen aber symptomfrei.
- **NYHA- Grad 3:** Die PatientInnen klagen über eine deutliche Einschränkung der alltäglichen Belastbarkeit, bereits bei geringen Aktivitäten treten die typischen Symptome auf, jedoch sind auch diese PatientInnen in Ruhe vollständig symptomfrei.
- **NYHA- Grad 4:** Jegliche körperliche Aktivität und auch die Ruhephasen sind von Symptomen begleitet.

### *2.2.3. Epidemiologische Daten*

Die Herzinsuffizienz ist ein globales, volksgesundheitliches Problem mit hoher sozioökonomischer Relevanz (172), so ist sie mit hoher Mortalität und Morbidität assoziiert (173) und betrifft etwa 1%- 2% der erwachsenen Bevölkerung Europas.(160, 174) Die Diagnose kann anhand der klinischen Symptomatik, wie zum Beispiel der belastungsassoziierten Dyspnoe, sofern keine linksventrikulären- oder klappenbezogenen Funktionsstörungen vorliegen, gestellt werden. Da die Symptome aber auch durch andere Ursachen bedingt sein können, eine Diagnostik mittels Echokardiographie oder Herzkatheter nur bedingt durchführbar oder aussagekräftig ist und sich klinische Ausprägung, Progression und Prognose interindividuell oft sehr unterschiedlich präsentieren können, ist vor allem der Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz recht ungenau. (175, 176) Die Diagnostik wird dadurch erschwert, dass nur etwa 50% der PatientInnen mit relevanter kardialer Dysfunktion herzinsuffizienztypische Symptome aufweisen, so dass die tatsächlich diagnostizierten Herzinsuffizienzen nur einen Anteil der Gesamterkrankungen in der Bevölkerung abbilden dürften. (177, 178)

Die Prävalenz der Herzinsuffizienz nimmt mit steigendem Lebensalter zu (Anstieg von 3,0% bei Männern und Frauen zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr auf bis zu 22% bei 75 bis 83-Jährigen(179)) , so dass damit zu rechnen ist, dass in Industrienationen, in denen der demographische Wandel zu zunehmendem Altern des Bevölkerungskollektives führt und medizinische, therapeutische Maßnahmen die Lebenserwartung erhöhen, ein steigendes Vorkommen der Herzinsuffizienz- Prävalenz, in den nächsten Jahren zu verzeichnen sein wird.(2)(180) Das Risiko, im Laufe des Lebens an einer HI zu erkranken, liegt bei eins zu fünf und bedingt, dass alleine in den USA jährlich 39 Milliarden Dollar gesundheitssystembezogene Kosten für dieses PatientInnenklientel anfallen.(11) So ist die Herzinsuffizienz bei PatientInnen, die älter

als 65 Jahre sind, die häufigste Ursache für eine Hospitalisierung. Allein in den USA und Europa werden jährlich eine Million PatientInnen aufgrund einer, mit der Herzinsuffizienz assoziierten, Problematik ins Krankenhaus eingewiesen.(174) In Deutschland waren in den Jahren 2000 bis 2013 261 bis 335 von 100.000 Krankenhauseinweisungen auf eine Herzinsuffizienz zurückzuführen. In diesem Zeitraum verstarben jährlich etwa 35.000 PatientInnen in Folge des Herzinsuffizienzsyndroms im Krankenhaus. (181) Eine Jahreszeit bezogene Häufung der Hospitalisierungsraten betroffener PatientInnen ist vor allem im Winter zu beobachten, was unter anderem auf die Aggravation der Symptomatik, aufgrund von Infekten des respiratorischen Systems zurückzuführen ist.(182) Beeinflusst von den, die Krankheit mit bedingenden, Risikofaktoren, steigt die Ein- Jahresmortalität (bei HI PatientInnen liegt diese bei 20% (183) ) der Herzinsuffizienz nach einer Einweisung ins Krankenhaus an.(184)

Zu den Risikofaktoren, die die Mortalität mitbeeinflussen, gehören neben dem Geschlecht (Männer > Frauen) auch das Alter, koronararterielle Erkrankungen, Hypertension, Diabetes mellitus und linksventrikuläre Hypertrophie. Bei symptomatischer, kongestiver Herzinsuffizienz liegt die mittlere Überlebenszeit bei Männern bei 1,7 und unter Frauen bei 3,2 Jahren, was einer Fünf- Jahresüberlebensrate von 25% bei Männern und 38% bei Frauen, entspricht.(166) Das Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz verdoppelt die allgemeine Mortalitätsrate und erhöht das Risiko, einen Tod kardialer Ursache zu erleiden um das Vierfache.(185) Unterschiede der Charakteristika und Symptomausprägung sind nicht nur altersabhängig, sondern werden unter anderem auch von Geschlecht und Ethnie beeinflusst und durch das Vorliegen von Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Übergewicht, Nikotinabusus und Diabetes, bestimmt. Je nach Entität der HI unterscheiden sich Pathophysiologie und Symptomausprägung ,aber auch das PatientInnenklientel recht deutlich voneinander.(11) Während männliche Patienten in der Regel früher erkranken als Frauen und häufiger an einer HFrEF leiden, ist die HFpEF, die mit Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, Übergewicht und erhöhtem Lebensalter assoziiert ist, häufiger bei weiblichen Patientinnen zu finden.(179, 186, 187) Etwa 30% bis 50% der HerzinsuffizienzpatientInnen leiden an einer HFpEF, wobei deren Prävalenz ansteigt. Diese PatientInnen werden meist unter dem Begriff der diastolischen Herzinsuffizienz subsumiert. Die HFmrEF weist ein ausgeglicheneres Geschlechterverhältnis auf, zeigt aber sowohl eine hohe Assoziation mit Komorbiditäten, ähnlich der HFpEF, als auch eine deutliche Prävalenz von ischämischen, myokardialen Schädigungen im Sinne einer koronaren Herzerkrankung, was eher den Bedingungen einer HFrEF ähnelt.(188, 189)

#### 2.2.4. Ätiologie und Risikofaktoren

Die Risikofaktoren, die zur Entstehung einer Herzinsuffizienz beitragen können, sind nicht nur vielfältig, sondern haben im Laufe der letzten 40 Jahre, in Bezug auf Häufigkeit und Auswirkung, ihr Profil verändert. Bedingt durch zunehmenden diagnostischen und therapeutischen Fortschritt, vor allem in den westlichen Industrienationen, tragen die Auswirkungen von arteriellem Hypertonus und valvulären Erkrankungen (besonders Poststreptokokken- infektionsbedingte Veränderungen an Mitral- und Aortenklappe) hier, vor allem bei jüngeren PatientInnen, nunmehr seltener zu der Entstehung einer Herzinsuffizienz bei, während die Auswirkungen von Diabetes mellitus und Koronarer Herzkrankheit (KHK) zu den häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz zählen.(190) Indes gehören degenerativ, kalzifizierende Prozesse, vor allem der Aortenklappe, im älteren Patientenkontext, nach wie vor zu den häufigen prädisponierenden Faktoren einer Herzinsuffizienz.(191)

Geographisch lassen sich deutliche Unterschiede in Bezug auf die wahrscheinliche Ätiologie der Herzinsuffizienz beobachten. Während in Entwicklungsländern wie Afrika rheumatische Klappenerkrankungen, idiopathische Kardiomyopathien und unbehandelter Hypertonus (wobei hier die systolischen Blutdruckwerte und die Pulsdruckamplitude die ausschlaggebenden Faktoren sind (192)) den größten Einfluss auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben (193), sind es in den westlichen Industrienationen eher Faktoren wie Diabetes mellitus, Rauchen und Dyslipidämie, die zur Entwicklung einer KHK beitragen und so die Entstehung einer ischämischen Kardiomyopathie beeinflussen können, die in diesen Ländern die häufigste Ursache der Entstehung einer Herzinsuffizienz ist.(194) Im Bezug auf einen vorbestehenden Diabetes mellitus ist nicht nur die Erkrankungsdauer und das Alter der PatientInnen relevant, auch die HbA1C- Werte scheinen ein prädiktiver Faktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz zu sein. So vervierfacht sich das Risiko der Entwicklung einer HI bei HbA1C Werten von über 10,5% im Vergleich zu PatientInnen, deren HbA1C- Werte unter 6,5% liegen. Auch das Vorliegen einer Insulinresistenz erhöht das Risiko für die Entwicklung einer HI.(195, 196)

Der Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren unterscheidet sich deutlich bei Betrachtung der unterschiedlichen Entitäten der Herzinsuffizienz. Während beispielsweise sowohl die Entstehung einer HFpEF als auch einer HFrEF durch Adipositas beeinflusst werden (etwa 11% der HI- Fälle bei Männern und 14% der HI- Fälle bei Frauen stehen in alleinigem Zusammenhang mit erhöhtem Körpergewicht (197)), zählen zu den Risikofaktoren, die sich besonders deutlich auf die Entstehung einer HFpEF auswirken, erhöhtes Alter und Vorhofflimmern, während nach einer Adjustierung für das Alter und weitere CVRF (Cardio-Vascular Risk Factors) das Risiko für Männer und Frauen in etwa gleich hoch ist.



PatientInnen mit einer HFrEF weisen hingegen häufiger vorangegangene Myokardinfarkte, Nikotinabusus und männliches Geschlecht auf und leiden häufiger auch an chronisch arteriellen Erkrankungen.(198-200) Tabakkonsum bedeutet einen wesentlichen Faktor für das Risiko der Entwicklung einer HI, dabei besteht bei ehemaligen Rauchern eine Dosis- Wirkungsbeziehung bezüglich der erreichten Pack Years (PY) und der Wahrscheinlichkeit eine HI zu entwickeln. Bei noch aktiven RaucherInnen ist dieses Risiko gleich hoch, ungeachtet der individuellen PY.(201)

Die Dilatative Kardiomyopathie subsumiert diverse, heterogene Erkrankungen, die mit reduzierter Kontraktilität des Herzens und dilatierten Ventrikeln einhergehen und ist eine häufige Ursache der Herzinsuffizienz.(170) Etwa 20%- 35% der PatientInnen, die unter einer idiopathischen DKM leiden, sind von einer familiären Form (FDK) betroffen, wobei zwei weitere, nah verwandte Familienangehörige ebenfalls betroffen sein müssen. Punktmutationen im Chromosom 31 konnten bereits als Ursache ausgemacht werden, die aber nur für weniger als ein Drittel der FDK- Fälle verantwortlich sind.(202) Da neben autosomal dominanten Erbgängen auch variable Expressionen, unvollständige Penetranz und Heterogenität der Allele auftreten können, ist die genetische Diagnostik der FDK komplex. Ein elektro- und echokardiographisches Screening der Angehörigen ersten Grades, eines FDK Patienten empfiehlt sich daher.(203) Auch existieren Diabetes- und übergewichtsassozierte Formen der DKM. Weiterhin können endokrinologische Funktionsstörungen der Schilddrüse, durch Einflüsse auf das Herz-, Kreislaufsystem zur Entwicklung einer DKM führen.(204) Auch Belastungen des Organismus mit toxischen Stoffen wie Alkohol und Kokain, können Auswirkungen auf das Herz- Kreislaufsystem haben. Alkoholismus ist einer der häufigsten Ursachen für die DKM, gefährdet sind vor allem Patienten, die mehr als 90 Gramm Alkohol täglich über mindestens fünf Jahre hinweg zu sich nehmen. Es kommt zur Dilatation der Ventrikel und zur gesamtkardialen Hypertrophie, dabei sind asymptotische Varianten, die vor allem mit einer diastolischen Funktionseinschränkung einhergehen und symptomatische Formen, die durch systolische Funktionseinschränkung gekennzeichnet sind, voneinander zu unterscheiden. Der Alkohol löst zellphysiologische Funktionsstörungen aus und kann so zur Apoptose der Myozyten führen.(205) Weiterhin können auch Steroide, Chloroquin oder Amphetamine zur Entwicklung einer DKM beitragen.(206) Zytotoxische, antineoplastische Medikamente, wie die Anthrazykline, die im Rahmen der Malignomtherapie eingesetzt werden, können kardiotoxische Wirkung entfalten. (208) Weitere Chemotherapeutika mit kardiotoxischem Effekt sind hochdosiertes Cyclophosphamid, der monoklonale Antikörper Trastuzumab, Mitomycin- C und 5- Fluoruracil (209), auch konnte bei Patientinnen die eine, gegen ein Mamma- Karzinom gerichtete, Therapie mit Bevacizumab erhielten, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HI nachgewiesen werden.(210)

Myokarditiden, meist viraler oder postviraler Genese, machen die Ursache in 10% der initial ungeklärten HI- Fälle aus.(211, 212) Hypersensitivitätsreaktionen können das Myokard ebenfalls betreffen und so zur Entwicklung einer Kardiomyopathie und HI führen.(213) Auch rheumatologische oder Bindegewebserkrankungen sind dazu angetan zur Entwicklung einer DKM zu führen, so kann das Herz im Rahmen einer Sklerodermie oder auch eines systemischen Lupus erythematodes beteiligt sein, wobei diese Manifestation mit der Krankheitsaktivität korreliert.(214) Eine bestehende Dysfunktion des Herzens, die bei bestehender rheumatoider Arthritis auftritt, wird vor allem mit sekundären Schädigungen durch Mikrozirkulationsstörungen im Rahmen vaskulitischer Prozesse in Verbindung gebracht.(215)

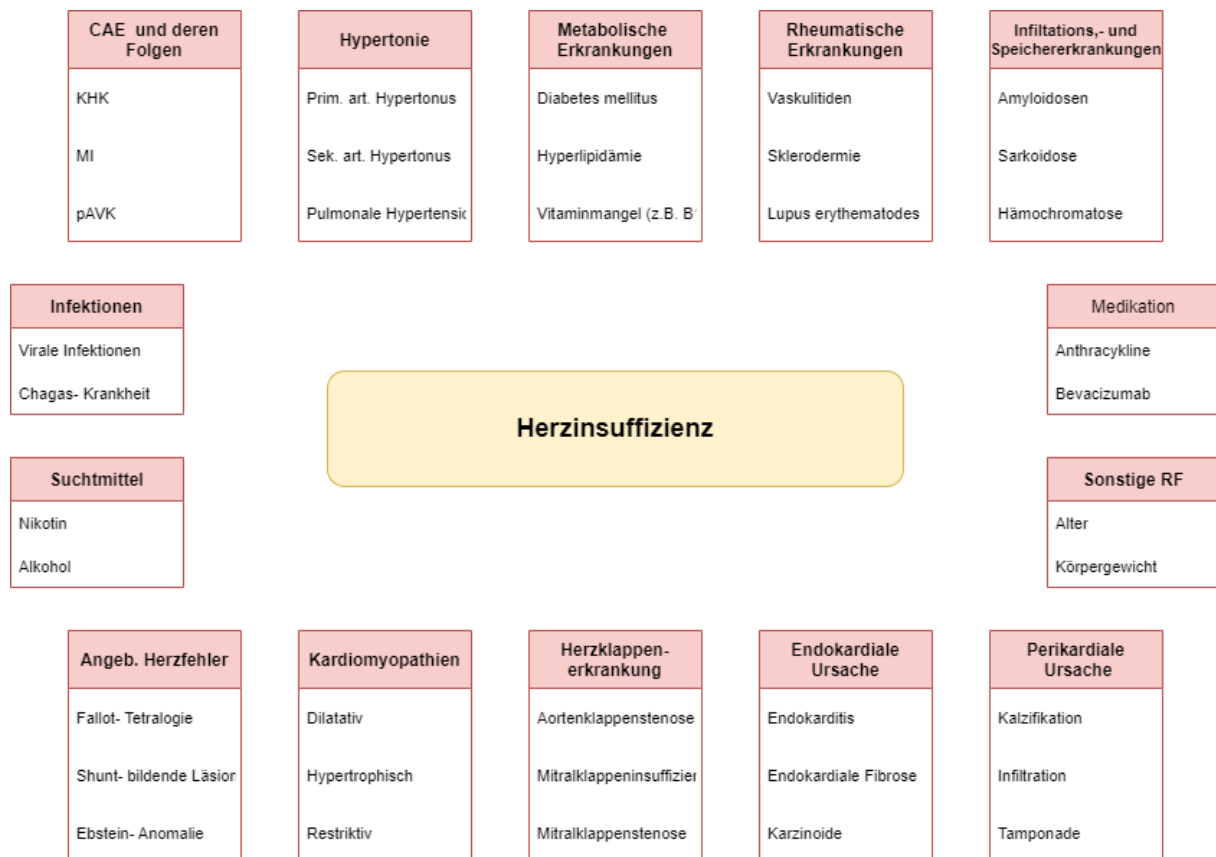


Abbildung 3: **Gruppierte Darstellung der Risikofaktoren der Herzinsuffizienz** (160) Abkürzung: CAE- Chronisch arterielle Erkrankung; KHK- Koronare Herzkrankheit; MI- Myokardinfarkt; pAVK- periphere arterielle Verschlusskrankheit; Prim- primär, Sek- sekundär; art- arteriell; Angeb- Angeborene; RF- Risikofaktoren.

### 2.2.5. Pathophysiologische Merkmale der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine syndromale Erkrankung, im Rahmen derer das Herz nicht mehr in der Lage dazu ist die Perfusion und Oxygenierung von Organen, Geweben und des gesamten Körpers, in adäquater Weise, aufrecht zu erhalten. Im Sinne einer Saug- Druck- Pumpe erfüllt der Ventrikel die grundlegende Funktion durch Generierung eines Druckgradienten, ein

bestimmtes Blutvolumen in den Lungenkreislauf (LK) bzw. Körperkreislauf (KK) zu einzubringen. Wesentliche Faktoren, die dabei die ventrikuläre Funktion bestimmen, sind die Vorlast, die durch den Zustrom aus Vena cava superior und inferior entsteht und damit das enddiastolische Volumen im Ventrikel ausmacht. Sie ist definiert durch den Dehnungszustand bzw. die Länge der myokardialen Fasern am Ende der Diastole, was im Wesentlichen von der Compliance des Ventrikelmyokards und dem Füllungsstrom aus den Vorhöfen abhängig ist.

Nach dem Modell von Frank und Starling hängt die ventrikuläre Kontraktion von dem enddiastolischen Füllungsgrad und damit der Dehnungslänge der myokardialen Fasern ab. Bis zu einem gewissen Punkt führt die Längenzunahme der Sarkomere zu einer vermehrten Sensitivität der Sarkomereinheiten gegenüber von Calcium, was die Verbindungen zwischen Aktin- und Myosinfilamenten erhöht und so einen steigernden Effekt auf die kardiale Kontraktilität hat. Somit kann unter wechselnden Bedingungen eine volumenadaptierte Anpassung der Auswurfraction von Herzschlag zu Herzschlag erfolgen.(216, 217) Ein weiterer Faktor, der die Funktion des Herzens beeinflusst, ist die myokardiale Kontraktionskraft. Sie ist nicht nur von dem Einfluss des sympathischen Nervensystems über Adrenorezeptoren, sondern auch von Herzrhythmus- und- frequenz abhängig. Der letzte der drei Faktoren, die die kardiale Funktion beeinflussen, ist die Nachlast. Sie wird durch den Widerstand der abführenden Arterien ausgemacht, der sich wiederum aus den peripheren arteriellen Widerständen, anatomischen bzw. pathophysiologischen Gegebenheiten des nachgeschalteten Gefäßsystems und dem enthaltenen Blutvolumen ergibt. (218, 219)

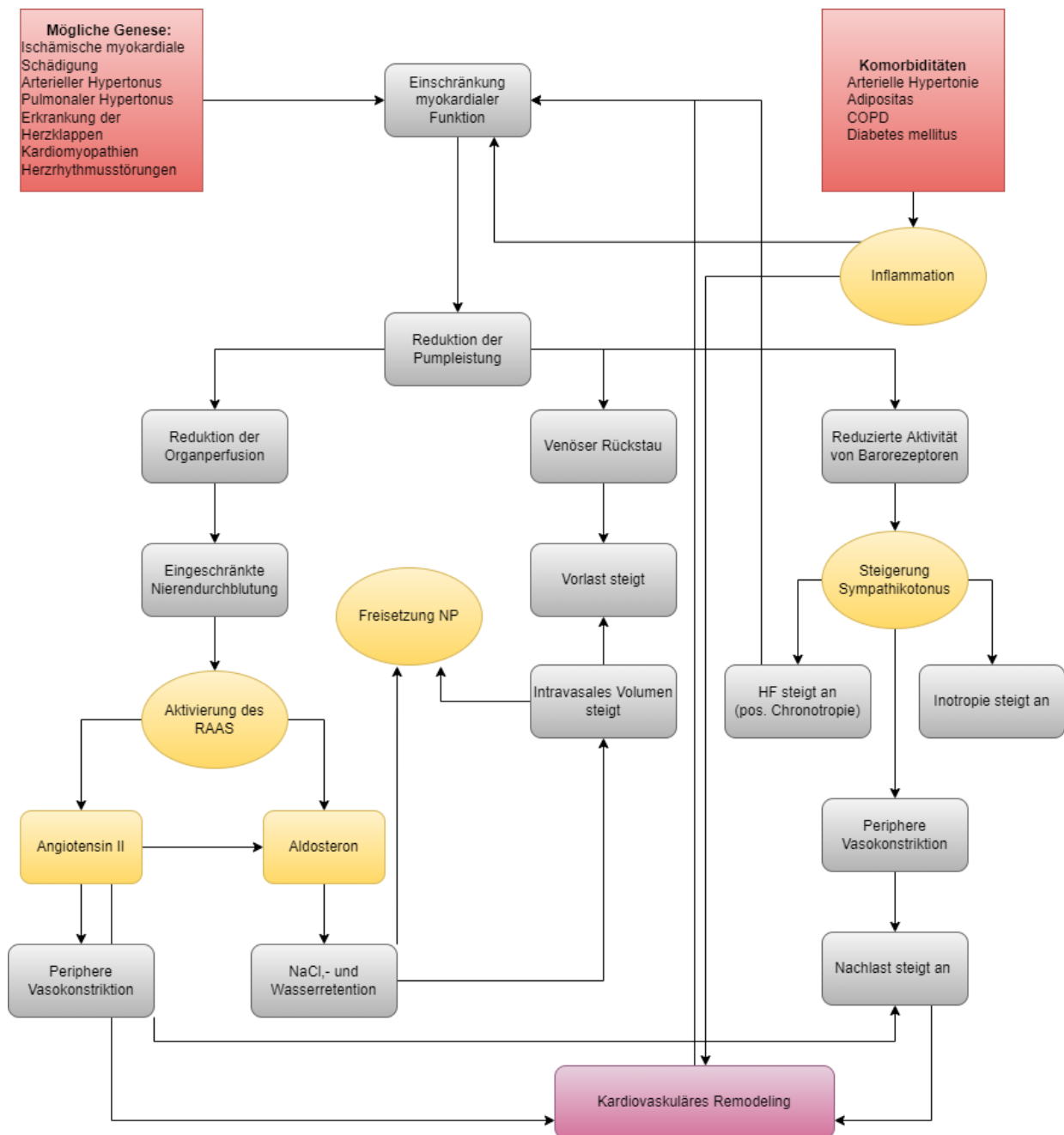


Abbildung 4. **Übersichtsdarstellung zur möglichen Pathophysiologie einer HI.** Zusammengestellt nach (220-222)(147,150,165- 168,175,181,214,310-317)(223) Abkürzungen; COPD- Chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung; NP- natriuretische Peptide; RAAS- Renin- Angiotensin- Aldosteron- System; pos.- positiv; HF- Herzfrequenz; NaCl- Natriumchlorid.

Wie bereits ausgeführt lässt sich die HI im Rahmen unterschiedlicher Subgruppen kategorisieren, die sich in Art der Funktionseinschränkung und Pathophysiologie unterscheiden. Grundsätzlich kann man zwischen einer akuten und einer chronischen Form der HI unterscheiden. So gilt die Erstmanifestation typischer kardialer Symptome oder eine, im Rahmen des Krankheitsprozesses auftretende, Dekompensation als akute Form der HI.(164, 170)

Die pathophysiologischen Mechanismen variieren je nach Phänotyp der Herzinsuffizienz. Die beiden Hauptmechanismen, die die Grundlage für die Entwicklung einer HI legen, sind die systolische (SD) und diastolische Dysfunktion (DD). Während bei ersterer die Kontraktionsfähigkeit des Ventrikels eingeschränkt ist, zeigen sich bei der diastolischen Dysfunktion Einschränkungen in der Füllungsphase des Ventrikels. Und während im Rahmen der SD vor allem eine reduzierte Ejektionsfraktion sowie eine Erweiterung der Kammer auftreten, was auch durch eine Kardiomegalie imponieren kann, fallen im Rahmen der DD normal bis leicht vergrößerter Ventrikel auf, die in einem abnormalen funktionellen Zustand befindlich sind, der durch eine verminderte kardiale Dehnbarkeit sowie gestörte Relaxation und Füllung in der Diastole gekennzeichnet ist. (224, 225) Die isolierte DD kann im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses des Menschen auftreten und geht nicht zwangsläufig in eine HFpEF über, kann aber einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung dieses Phänotypes der HI darstellen. Ein ähnlicher Zusammenhang besteht zwischen SD und HFrEF. (163, 226-228) Ein Merkmal, das sich häufig bei Patienten finden lässt, die an einer HFpEF leiden, ist das sogenannte Remodeling, eine, durch myokardiale Umbauprozesse bedingte, Strukturveränderung der Vorhof,- und Ventrikelarchitektur. Kennzeichnend dafür können eine erhöhte relative Wanddicke (Relative Wall Thickness- RWT), eine erhöhte linksventrikuläre Masse (LVM) sowie ein normales oder annähernd normales diastolisches Füllungsvolumen sein. Diese Veränderungen scheinen durch einen erhöhten Durchmesser der Kardiomyozyten bedingt zu sein sowie durch eine gesteigerte Menge an Kollagen und interstitieller Matrix. Außerdem ist die HFpEF mit einer erhöhten Rate interstitieller Fibrose des Myokards assoziiert. Die daraus resultierende erhöhte Steifheit des Herzens hat eine frühdiastolische Relaxations- und spätdiastolische Dehnbarkeitsstörung zur Folge. (169, 229-231) All diese Veränderungen bedingen eine Einschränkung der diastolischen Funktion und stellen damit die Grundlage für die Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz dar.

Neben der diastolischen Funktionseinschränkung lässt sich aber auch eine systolische Dysfunktion bei PatientInnen mit einer HFpEF nachweisen, auch wenn die EF normal oder annähernd normal ist. (232) Neben Erkrankungen des Myokards können auch nichtkardiale Ursachen, wie zum Beispiel pulmonale Hypertension oder Erkrankungen der Herzklappen, das Auftreten einer HI herbeiführen. Symptome von Leber- Nieren- oder Lungenerkrankungen imponieren oft ähnlich wie die Symptome einer Herzinsuffizienz und können auch zur Verstärkung der HI Symptome beitragen. (164) Die Ursachen der strukturellen, myokardialen Veränderung und dem daraus resultierenden Funktionsverlust unterscheiden sich in den Subgruppen der HI. Während bei der HFrEF ein Verlust von Kardiomyozyten im Vordergrund steht, scheint sich eine HFpEF vor allem im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion zu entwickeln. Die diesbezügliche von Paulus und Tschope aufgestellte Theorie besagt, dass die, häufig mit einer HFpEF assoziierten, Komorbiditäten wie Übergewicht, Hypertonie, Diabetes

mellitus und obstruktive Lungenerkrankungen zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen, die wiederum eine Inflammation des Endothels der Koronargefäße und des perivaskulären Gewebes hervorruft. Die Folge ist eine verminderte Aktivität der Proteinkinase G in den betroffenen Kardiomyozyten, was zu einer Hypophosphorylierung der Titinfilamente führt. Dies erhöht die Steifheit des Myokardes und führt, zusammen mit der, ebenfalls durch die inflammatorische Situation getriggerte Fibrosierung, zu einer diastolischen Dysfunktion.(223)

Weiterhin führt massives Übergewicht, durch die hohe metabolische Aktivität des Fettgewebes, zu einer Steigerung des zirkulierenden Blutvolumens, was durch Erhöhung des kardialen Auswurfvolumens und des systolischen Blutdruckes, zu einer vermehrten kardialen Belastung führt. Die Folge ist eine linksventrikuläre exzentrische Hypertrophie und eine daraus resultierende diastolische Dysfunktion des linken Herzens. Schreitet die Hypertrophie weiter voran, so kommt es zur Entstehung einer systolischen Funktionseinschränkung. Auch das rechte Herz kann, zum Beispiel, durch pulmonale Hypertension betroffen sein, die oftmals im Rahmen eines Schlafapnoe- Syndroms entstehen kann.(233) Nicht nur die Erhöhung des Blutvolumens und die daraus resultierenden Prozesse, tragen zur Entwicklung einer HI bei, auch die Ansammlung von Lipiden im Myokard und die Lipotoxin vermittelte, myokardiale Schädigung, unterstützen diesen Prozess. Die vermehrte Expression des sterol- regulatory- element binding proteins (SREBP-1c) scheint dabei den Ablagerungsprozess der Lipide im Myokard zu unterstützen.(234, 235)

#### *2.2.6. Diagnostisches Vorgehen*

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz (HFpEF oder HFrEF) ist, vor allem in den frühen Phasen der Erkrankung, mitunter recht schwierig zu treffen, da die drei Hauptsymptome (Ödeme, Fatigue und Dyspnoe) eher unspezifisch sind und sich mitunter (oftmals bei weiblichen oder übergewichtigen und alten PatientInnen) nicht oder nur atypisch präsentieren.(168, 236) Außerdem treten häufig Komorbiditäten auf, die ähnliche Symptome wie die einer Herzinsuffizienz aufweisen oder diese verschleiern können.(170)

Als initiale diagnostische Methoden sind, neben der Anamnese, die vor allem Hinweise über die Ätiologie, den Schweregrad und die potentielle Prognose der Erkrankung bringen kann, und der körperlichen Untersuchung, die unter anderem der Evaluation des Perfusions- und Volumenstatus dient (170), vor allem das Elektrokardiogramm (EKG) und die Echokardiographie geeignet. Die Echokardiographie ist ein Überbegriff, zu dem sämtliche ultraschallgesteuerten, bildbasierten Untersuchungen des Herzens zu zählen sind. Diese Untersuchungen werden zur bildlichen Darstellung von strukturellen und funktionellen Störungen, des Myokards, der Herzklappen und der Kammerarchitektur genutzt und können sowohl transthorakal als

auch transösophageal durchgeführt werden. Dabei können unter anderem ventrikuläre Masse, Volumina, links- und rechtsventrikuläre Funktion, die pulmonal arteriellen Druckverhältnisse und Wandbewegungsstörungen detektiert werden. Die großen Vorteile dieser Untersuchungstechnik liegen in der weitreichenden Verfügbarkeit und der fehlenden Exposition gegenüber ionisierender Strahlen.

Bei inadäquaten Darstellungsverhältnissen im Rahmen der Echokardiographie können die Radionukleotid- Ventrikulographie, die vor allem zur Beurteilung der LVEF und des ventrikulären Volumens geeignet ist, die Kardiologische - Computertomographie, die Aufschluss über die kardiale Struktur und den Status des Koronararterien geben kann, und die Magnetresonanztomographie, die myokardiale Vernarbung oder infiltrative sowie entzündliche Prozesse detektieren und fibrotische Veränderungen aufzeigen kann, verwendet werden. Vor allem MRT und CT können dabei Aufschluss über die Ätiologie einer Herzinsuffizienz geben, wobei beide Verfahren durch die Herzfrequenz limitiert werden.(170, 237, 238)

Die Ableitung eines 12- Kanal- EKGs ist bei PatientInnen, die mit potenziellen Symptomen einer Herzinsuffizienz vorstellig werden, zwingend erforderlich. Es ist dazu geeignet Herzrhythmusstörungen aufzuzeigen und anhand der Darstellung der Fortleitung der elektrischen, kardialen Impulse, avitale Myokardabschnitte und architektonische Veränderungen des Herzens zu detektieren. Weniger als 2% der PatientInnen, die unter Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden, weisen ein unauffälliges EKG auf.(170) Die Kombination dieser Untersuchungen erlauben es oftmals, eine initiale Arbeitsdiagnose und einen vorläufigen Behandlungsplan aufzustellen.

Eine weitere, bildgebende diagnostische Methode, die vor allem in Bezug auf die respiratorischen Symptome richtungsweisende Funktion erfüllen kann, ist die Röntgenaufnahme des Thorax. Diese Bildgebung ist vor allem dazu geeignet, andere Ursachen der respiratorischen Symptome, wie Dyspnoe, zu identifizieren und detektiert auch pulmonal venöse Stauungszeichen oder Anhaltspunkte über das Vorliegen eines Lungenödems. Auch eine Kardiomegalie lässt sich anhand des Ausmaßes des Herzschattens auf den Röntgenaufnahmen des Thorax erkennen, wobei dieses Merkmal bei Patienten mit einer HFpEF oftmals fehlen kann.(168, 239)

Eine klinisch, chemische Untersuchung des venösen Blutes des Patienten ist obligat, dabei sind nicht nur die biochemischen Werte, wie Natrium, Kalium, Kreatinin und Harnstoff, sondern auch ein großes und kleines Blutbild zu erheben. Auch der Status des Schilddrüsenhormone und der Blutzuckerspiegel sind zu überprüfen. Troponine (welche auf myokardiale Verletzungen oder Nekrose hindeuten können) und Leberenzyme sollten ebenfalls im Rahmen der HI-Diagnostik, bestimmt werden.(168, 236, 240) Ein weiterer Laborparameter, der nicht nur bei

der Diagnostik der HI sondern auch bei der Abschätzung der individuellen Prognose relevant sein kann, ist die Gruppe der Natriuretischen Peptide. Dies sind Hormone, deren Anstieg auf eine vermehrte kardiale Belastung hindeuten kann, vor allem durch erhöhte ventrikuläre Füllung, beispielsweise auch im Rahmen einer Lungenembolie oder eines Vorhofflimmerns. In der kardiologischen Diagnostik werden am häufigsten das Brain Natriuretic Peptide (BNP), das von spezialisierten Kardiomyozyten produziert werden kann, und das Spaltprodukt, dessen Vorläuferform, das N-Terminale-proBNP, erhoben. Bei PatientInnen, die mit neu aufgetretenen Symptomen einer Herzinsuffizienz oder Aggravation der Symptomatik vorstellig werden, gilt ein Cut-off Wert von 300pg/mL für NT-proBNP und ein Wert von 100pg/mL für BNP. Für PatientInnen, die sich ohne akute Symptomatik vorstellen, sind die Cut-Off-Werte geringer, allerdings ist auch die Sensitivität und Spezifität der NT-proBNP und BNP Werte in dieser PatientInnenklientel reduziert.(168) Das Erheben der Werte der natriuretischen Peptide kann als initiale Diagnostik bei PatientInnen genutzt werden, die sich im Rahmen einer nicht akuten Situation vorstellen und die nicht unmittelbar einer Echokardiographie zugeführt werden können. Die Natriuretischen Peptide werden hier als Detektor für die Notwendigkeit weiterer kardiologischer Diagnostik genutzt. Bei PatientInnen, die eine normale Plasmakonzentration aufweisen, ist das Vorliegen einer HI eher unwahrscheinlich, während bei PatientInnen mit erhöhten Plasmakonzentrationen eine weiterführende echokardiographische Beurteilung notwendig ist.(164) Erhöhte Werte der Natriuretischen Peptide im Plasma können aber bei diversen kardialen und nicht kardialen Ursachen vorliegen (beispielsweise bei Myo- und Perikardialen Erkrankungen, nach kardiochirurgischen Interventionen oder Chemotherapie, aber auch im Rahmen einer Anämie, eines akuten Nierenversagens oder einer bakteriellen Sepsis), die Sensitivität der Messung der Natriuretischen Peptide ist außerdem bei übergewichtigen PatientInnen eingeschränkt, da Übergewicht mit reduzierten Plasmaspiegeln einhergeht. Daher eignen sich diese Biomarker vor allem, wenn die Ursache einer akut auftretenden Dyspnoe ungeklärt ist und als Möglichkeit zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei PatientInnen, die Symptome wie Dyspnoe und Gewichtsreduktion aufweisen.(240) Abhängig sind die Spiegel der NPs nicht nur von der Körperoberfläche, sondern auch vom Geschlecht, daher sollte die Beurteilung anhand genormter und adjustierter Wertetabellen erfolgen.(241) Die Bestimmung weiterer Biomarker, wie zum Beispiel des löslichen ST2- Rezeptor und Galactin- 3, können beispielsweise zur Risikostratifizierung von Hospitalisierung und Tod kardialer Genese bei PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz genutzt werden.(170, 240, 242, 243)

Die Überprüfung des kardiopulmonalen Systems unter Belastung (CTX= Cardiopulmonary Exercise Testing), beispielsweise im Rahmen eines 6- Minuten- Gehtestes, kann defizitäre Anpassungsmechanismen und Pathologien unter Belastung aufdecken. Es werden hämodynamische und elektrokardiographische Befunde sowie Symptome, in Kombination mit einer



Analyse der Atemgase, beurteilt, was Aufschluss über die Ventilation, den Sauerstoffverbrauch und die Kohlenstoffdioxidproduktion geben und prognostisch wertvolle Daten erheben kann.(183) Eine Koronarangiographie kann vor allem bei PatientInnen genutzt werden, die unter Symptomen einer Angina Pectoris leiden, um die Ursache für avitale, ischämische Myokardabschnitte zu detektieren.(168) Eine Biopsie des Myokards kann mitunter bei infiltrativen oder entzündlichen Prozessen, in Bezug auf Prognose und Ätiologie der Erkrankung, aufschlussgebend sein. Genetische Untersuchungen sind jedoch nur in einigen Ausnahmefällen, zum Beispiel bei idiopathischen, dilatativen oder hypertrophen Kardiomyopathien indiziert.(168)

### *2.2.7. Therapie*

Die vorrangigen Ziele der Therapie einer HI sind die Linderung der krankheitsbezogenen Symptome (z.B. Ödeme) sowie die Verhinderung von Hospitalisierungen und die Reduktion der Mortalität. Diese Punkte werden, ebenso wie die Abnahme der Konzentration natriuretischer Peptide, zur Bemessung des Therapierfolges genutzt,. (244-246) Die empfohlenen Therapieansätze und Strategien unterscheiden sich je nach Stadium und Entität der HI.

Während, der Klassifikation von ACC/AHA entsprechend, im Stadium A vor allem die primäre Prävention der Entstehung einer HI, durch Veränderung des Lebensstils (vermehrte körperliche Aktivität, diätetische Einstellung, Vermeidung von Rauchen und Übergewicht) und die Kontrolle von Hypertonus und Diabetes, im Vordergrund stehen (161), wird im Stadium B bereits eine systematische medikamentöse Therapie empfohlen, um die Entstehung einer manifesten HI, im Sinne der Stadien C/D, zu vermeiden.

Während für die HFrEF differenzierte Behandlungsleitlinien existieren, liegen für die HFpEF lediglich Therapieempfehlungen wie die Verwendung von SGLT-2 Inhibitoren zur Reduktion HI bezogener Mortalität und Hospitalisierung und die Kontrolle von Komorbiditäten vor, um die Mortalität und Morbidität in diesem Patientenkontext zu reduzieren. Im Bezug auf die HFmrEF besteht zwar die Möglichkeit die kongestive Symptomatik mit Diuretika zu therapieren, aber auch hier fehlt eine strukturierte Therapieempfehlung.(160, 161)

#### *2.2.7.1. Medikamentöse Therapie*

Bei PatientInnen, bei denen die Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu befürchten ist, ist die Reduktion der Risikofaktoren der wichtigste Therapieansatz. Dabei stellt ein erhöhter Blutdruck einen der wesentlichen Faktoren dar, der zur Entwicklung einer HFpEF oder HFrEF führen kann.(170, 247, 248) So kann die Senkung hypertensiver, systolischer und diastolischer Blutdruckwerte das Risiko eine HI zu entwickeln um bis zu 50% reduzieren. Auch kann eine

antihypertensive Therapie das Risiko der Entwicklung eines Diabetes mellitus modifizieren und so zusätzlich Relevanz bei der Vermeidung einer HI erhalten.(249, 250) Vor allem Diuretika und Inhibitoren des Renin- Angiotensin- Aldosteronsystems, sind dabei die präventiv effektivsten Medikamente, gefolgt von Calcium Kanal- oder Beta- Blockern.(251-253) PatientInnen, die unter einer arteriosklerotischen Erkrankung leiden, werden mit einer, auf Statinen basierenden, Therapie versorgt, die gegen eine bestehende Hyperlipidämie gerichtet und damit zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit eine HI zu entwickeln, geeignet ist.(254, 255) Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die medikamentöse Einstellung der Herzfrequenz bei bestehendem Vorhofflimmern, da ein Zusammenhang zwischen den erhöhten und unregelmäßigen Frequenzen des Vorhofflimmerns und der Entwicklung einer HI besteht. Weiterhin sollte der Einsatz potentiell kardiotoxischer Medikamente (z.B. Bevacizumab, Trastuzumab, 5- Fluouracil) in dieser PatientInnenklientel kritisch geprüft werden und der Patient/ die Patientin dazu angehalten werden, Tabak,- und Alkoholkonsum streng zu reduzieren beziehungsweise zu unterlassen.(170)

Nach der erfolgten Diagnose einer HFrEF sollte so schnell wie möglich mit der medikamentösen Therapie der HI begonnen werden. Die Basis dieser Therapie bildet ein medikamentöses Stufenschema, bestehend aus ACE- Hemmern, die das linksventrikuläre Remodeling beeinflussen können, Betablockern, die die Ejektionsfraktion verbessern und den Sauerstoffbedarf des Herzens senken und Mineralkortikoidrezeptor –Antagonisten.(160, 168) ACE- Hemmer tragen deutlich zur Reduktion der Mortalität der PatientInnen mit HFrEF bei, dabei scheinen vor allem die PatientInnen mit niedriger EF den größten Vorteil aus der Therapie mit ACE- Hemmern zu ziehen, die deutlichste Reduktion der Mortalität ist hier bereits während der ersten drei Monate der Therapie zu verzeichnen.(256) Auch kann bei PatientInnen mit einer asymptotischen linksventrikulären systolischen Dysfunktion unter der Therapie mit ACE- Hemmern eine Reduktion der Entwicklung einer HI, der damit verbundenen Hospitalisierung und der HI assoziierten Mortalität, erreicht werden.(164) Da ACE- Hemmer zu einer Verminderung der renalen Funktion, Hypotension und Hyperkaliämien führen, ist die Überprüfung der Nierenfunktion und der Kalium- und- Natriumwerte vor Beginn und während einer Therapie obligat.(168) Nur bei PatientInnen, die die Anwendung von ACE- Hemmern(ACEI) nicht tolerieren beziehungsweise schwere Nebenwirkungen aufweisen (Husten, Angioödeme, symptomatische Hypotension), ist die Anwendung von Angiotensin-2- Typ- 1- Rezeptorantagonisten indiziert (ARBs). Candesartan reduziert dabei die kardiovaskulär bedingte Mortalität, während Valsartan zu einer Reduktion der HI bezogenen Hospitalisierung bei HFrEF Patienten führt, die eine Basistherapie mit ACE- Hemmern erhalten. Weiterhin kann die Anwendung von Valsartan das Auftreten von Vorhofflimmern bei HI Patienten reduzieren (257-259)

Eine neuere Therapieoption stellt die Kombination eines Neprilysininhibitors (Sacubitril) mit Valsartan dar. Durch Inhibierung des Enzyms Neprilysin wird der Abbau vasoaktiver Peptide (z.B. Bradykinin, BNP, ANP) reduziert, durch die erhöhte Konzentration selbiger kommt es zur Stimulation der Diurese und Natriurese, außerdem werden die Renin,- und Aldosteronsekretion und der Sympathikotonus gehemmt sowie das kardiale Remodeling positiv beeinflusst und auch Morbidität und Mortalität der HI reduziert.(161, 260, 261) Betablocker führen bereits innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn zu einer deutlichen Reduktion der Mortalität und Hospitalisierungsrate der PatientInnen mit einer HFrEF.(168) PatientInnen, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben oder unter einer asymptomatischen Form der LV systolischen Dysfunktion leiden, profitieren ebenfalls von der Behandlung mit Betablockern, ebenso wie die PatientInnenklientel die ein VHF mit tachykarden Herzfrequenzen aufweist, wo Betablocker zur Frequenzsenkung eingesetzt werden können.(164) Mineralkortikoidantagonisten wie Eplerenon oder Spironolacton hemmen die Aldosteron induzierte Wirkung im Bereich der Niere und sind ebenfalls dazu angetan die HI bezogene Hospitalisierungsrate sowie die HFrEF assoziierte Mortalität zu reduzieren.(164, 262, 263)

Zusätzlich zu diesen pharmakologischen Ansätzen findet nun auch der Einsatz von SGLT2 (Sodium- Glucose Co-Transporter) Inhibitoren, seit der ESC- Therapieleitlinie des Jahres 2021, Erwähnung. Die beiden, dieser Gruppe angehörigen Pharmaka, Dapagliflozin und Empagliflozin, konnten demnach eine Reduktion von kardiovaskulär bedingten Todesraten und Verschlechterung der HI assoziierten Symptomatik, in Kombination mit der zuvor erwähnten pharmakologischen Trias, bei HFrEF und HFpEF- Patienten bewirken.(264)

Diuretika dienen vor allem der symptomatischen Reduktion der Ödeme, die im Rahmen der HI auftreten können. Es werden in erster Linie Schleifen- und Thiaziddiuretika, bei schweren Symptomen auch in Kombination, verwendet. Das Ziel der Therapie ist das Erreichen der konstanten Euvolämie, wobei das Körpergewicht und die Symptomausprägung zur Dosisfindung genutzt werden können.(164)

PatientInnen, die sowohl unter Therapie mit ACEIs als auch mit ARBs unter Nebenwirkungen leiden, oder bei denen diese beiden Medikamentenklassen kontraindiziert sind, können eine Kombinationstherapie mit Hydralazin und Isosorbiddinitrat erhalten. Ein positiver Einfluss auf die Mortalität und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion konnte bisher nur in einer Studie nachgewiesen werden, in der die PatientInnen bereits eine Therapie, bestehend aus Digoxin und Diuretika, erhielten.(265)

In einer ausgewählten Gruppe von HFrEF PatientInnen (LVEF <35% und Sinusrhythmus mit Ruheherzfrequenz von >75bpm) kann auch Ivabradin als If- Kanal- Blocker einen positiven

Einfluss auf die Mortalitätsrate haben.(266) Auch Digitalisglykoside wie Digoxin zeigen bei PatientInnen mit HFrEF und einem Sinusrhythmus einen positiven Effekt auf die Hospitalisierungsrate (auch nicht HI bezogene Hospitalisierung).(267)

Zu den pharmakologisch-therapeutischen Maßnahmen, die keinen erwiesenen Vorteil im Rahmen der HFrEF-Therapie aufweisen, zählen Statine, die indes bei PatientInnen, die unter artherosklerotischen Erkrankungen leiden, eine Reduktion der Mortalität und Morbidität erzeugen. Die oralen Antikoagulantia scheinen ebenfalls keine Vorteile im Rahmen einer HFrEF (aber auch HFpEF) mit Sinusrhythmus zu erbringen, wenn auch PatientInnen mit VHF und der Gefahr thromboembolischer Ereignisse diese Therapie weiterhin durchführen sollten und davon auch profitieren.(268-270) Der Einsatz von Calciumkanalblockern sollte im Rahmen der HI-Therapie vermieden werden. Dies gilt vor allem für Verapamil und Diltiazem, da sie den Sympathikotonus steigern können. Nur Amlodipin und Felodipin scheinen keine direkte negative Auswirkung zu haben, wobei ihre Effizienz umstritten ist, daher sollten sie nur bei absolut zwingender Indikation verwendet werden. (164, 271, 272)

Bei PatientInnen, die unter einer HFpEF/HFmrEF leiden und einen Sinusrhythmus aufweisen, scheint die Verwendung von Nebivolol, Candesartan und Spironolacton die Hospitalisierungsrate zu senken.(263, 273, 274)

#### *2.2.7.2. Gerätegekoppelte Therapie*

Neben der medikamentösen Therapie der HF hat auch die Device-Therapie einen therapeutischen Stellenwert in der Versorgung von HI-PatientInnen. Diese Geräte sind in der Lage, Bradykardien und ventrikuläre Tachykardien zu detektieren und intervenierend einzugreifen. Sie reduzieren damit die Mortalität und das Risiko eines plötzlichen Herztodes.(164) Indiziert sind ICD (Implantierbarer Kardioverter Defibrillator)-Systeme bei PatientInnen, die unter einer HI des NYHA-Stadiums III-IV leiden und eine, trotz mehr als drei Monate andauernder, medikamentöser Therapie, anhaltenden LVEF von weniger als 35% aufweisen. Wobei davon auszugehen sein muss, dass die Patienten noch länger als ein Jahr überleben können. Ein weiterer Therapieansatz ist die Implantation eines Systems zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT), das die kardiale Pumpfunktion verbessern kann und damit nicht nur die Symptome einer HI lindert, sondern auch Morbidität und Mortalität in einem ausgewählten PatientInnenkollektiv senken kann. Voraussetzungen für die Implantation eines CRT-Systems ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus mit einer Reduktion der LVEF unter 35%, einer QRS-Komplex-Dauer  $\geq 150\text{ms}$  sowie einem Linksschenkelblock. Eine Kontraindikation besteht bei einer QRS-Komplex-Dauer  $< 130\text{ms}$  (164).

### 2.2.8. Prognose

Die Diagnose einer HI bedeutet für die betroffenen PatientInnen nicht nur eine deutliche Reduktion der Lebensqualität, auch das überlebensbezogene Outcome ist schlecht. Diese Erkrankung geht trotz fortgeschrittener Entwicklung der Therapiemaßnahmen nach wie vor mit recht hoher Morbidität und Mortalität einher. Multimorbidität tritt zwar sowohl bei PatientInnen mit einer HFpEF als auch bei PatientInnen mit einer HFrEF auf, schwerwiegendere Formen sind aber eher im Rahmen der HFpEF zu finden. Zu den Mortalitätsraten der HI liegen verschiedene Daten im Bezug auf die Unterschiede zwischen den Phänotypen vor: Im Laufe des ersten Jahres nach Manifestation einer HFrEF sterben etwa 8,8% der Patienten, während im Rahmen der HFpEF, die Mortalitätsrate bei 6,3% liegt. Auch hier nimmt die HFmrEF eine intermediäre Stellung mit 7,6% ein.(199, 275) Zwar scheinen die Überlebensraten von PatientInnen mit einer HFpEF leicht über denen von PatientInnen mit einer HFrEF zu liegen ( 1-Jahresmortalitätsrate - HFpEF: 29%; HFrEF: 32%; 5- Jahresmortalitätsrate HFpEF: 65%; HFrEF: 68%), ein großer prozentualer Unterschied liegt aber nicht vor.(276) Neben geschlechtsbezogenen Unterschieden der 1- Jahresmortalitätsraten, wobei Frauen weniger häufig von einem, mit einer HI assoziierten, Tod betroffen sind, steigen Mortalitätsraten mit zunehmendem Alter an, wobei zu diesem Effekt auch das häufigere Auftreten von Komorbiditäten beitragen dürfte.(277) Die Fünf- Jahres- Überlebensrate der Herzinsuffizienz liegt etwa bei 26-52% und ist damit durchaus mit Outcome Daten der häufigen Krebsentitäten vergleichbar, deren Fünf- Jahres Überlebensrate durchschnittlich bei 43% liegt. (278) Während der klinische Schweregrad, entsprechend der NYHA Klassifikation, Grad 3/4 und weiterhin höheres Alter und das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung prognostischen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko einer Herzinsuffizienz, unabhängig von der LVEF, zeigen, erhöhen vor allem eine gesteigerte Ruheherzfrequenz des Herzens und ein niedriger systolischer Blutdruck die Wahrscheinlichkeit eines herzinsuffizienzbedingten Todes im Rahmen einer HFrEF oder einer HFmrEF. Indes konnte bei PatientInnen, die unter einer HFrEF oder einer HFpEF litten, eine Assoziation zwischen vermindertem BMI und erhöhter Sterblichkeitsrate beobachtet werden.(275) Zwar erleiden viele HFpEF PatientInnen einen Tod kardialer Ursache, jedoch ist der Anteil nicht kardial bedingter Todesfälle in der HFpEF- Patientengruppe höher als bei der HFrEF.(199) Im Vergleich zu PatientInnen, die unter einer HFrEF leiden, sind Letalität und Hospitalisierungen der PatientInnen mit HFmrEF und HFpEF häufiger durch nicht kardiovaskuläre Ursachen, basierend auf Komorbiditäten, bedingt.(279, 280)

### 2.3. Zusammenhang von HI und CVE/ CVI

Die chronisch venöse Insuffizienz weist ein ähnliches Risikofaktorenprofil wie andere kardiovaskuläre Erkrankungen, beispielsweise die HI, auf. Eine Verbindung zwischen venösen, kardialen und arteriellen Erkrankungen liegt also nah, vor allem, da die zugrundeliegenden pathologischen Prozesse Gemeinsamkeiten aufweisen. So sind beispielsweise inflammatorische Prozesse in der Entstehung all dieser verschiedenen Erkrankungsgruppen bekannt.(33, 281)

Bekannt ist weiterhin, dass Personen, die unter der Manifestation einer CVI zum Beispiel in Form von Varizen leiden, ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz aufweisen, welches nicht auf das Alter, das Geschlecht, Übergewicht und arterielle Erkrankungen oder arterielle Hypertonie zurückzuführen ist. So liegt die Prävalenz der Herzinsuffizienz in einem PatientInnenkollektiv, dessen Mitglieder unter varikösen Veränderungen leiden, in einer Studie von Makivaara, aus dem Jahre 2009 bei 2,9%, während PatientInnen ohne variköse Veränderungen eine Prävalenz der HI von 1,9% aufwiesen.(282) Ferner wird die Hypertension im peripher venösen System, die eine der Grundlagen für die Entstehung einer CVI darstellt, in ihrer Entstehung nicht nur durch lokale, venöse Prozesse beeinflusst: Neben Dysfunktionen der Venenklappen und Schwächen der muskulären Pumpe etc. führen auch systemische, hämodynamische Veränderungen, beispielsweise im Rahmen einer Rechtsherzinsuffizienz, zu erhöhten Druckverhältnissen in den peripheren Venenkompartimenten.(281)

Neben diesem hämodynamisch erklärbaren Zusammenhang zwischen der Entstehung einer CVI in Folge einer HI, bestehen Assoziationen zwischen Gefäßerkrankungen im arteriellen und venösen System. PatientInnen, die unter einer CVE leiden, weisen, CEAP- Stadien abhängig, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung auf.(33) Bereits im Rahmen der Framingham Heart Study konnte aufgezeigt werden, dass PatientInnen mit varikösen Veränderungen des venösen Systems häufiger unter arteriosklerotischen Veränderungen litten als PatientInnen ohne Pathologien der venösen Gefäße. Beide Gruppen von Pathologien werden von ähnlichen Risikofaktoren, wie Übergewicht, dem metabolischen Syndrom, ansteigendem Alter, Rauchen, arterieller Hypertonie und Hypertriglyzeridämie, beeinflusst. Weiterhin haben Erkrankungen wie das Antiphospholipidantikörpersyndrom, Hyperhomocysteinämie und Malignomerkrankungen, einen stimulierenden Einfluss auf arterielle oder venöse thrombotische Prozesse. Beide Krankheitsgruppen scheinen sich gegenseitig beeinflussen zu können, so steigert eine bestehende Arteriosklerose die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung thromboembolischer Komplikationen im venösen System, während eine venöse Thrombose, vor allem unklarer Genese, die Entwicklung weiterer kardiovaskulärer Probleme, wie arteriosklerotische Prozesse, fördert. Ein weiterer unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer peripher venösen Erkrankung ist die Arteriosklerose der Koronargefäße. Die Entwicklung von Pathologien beider Gefäßbereiche wird durch systemische, inflammatorische

und endotheliale Dysfunktion, sowie gerinnungsaktivierende Prozesse stimuliert.(3, 281, 283-287)

Die systemische Inflammation, die vor allem durch metabolische Risikofaktoren induziert wird, bildet nicht nur die Grundlage von Pathologien im peripheren arteriellen und venösen System, sondern wirkt sich auch auf das Myokard und die Koronargefäße aus. Durch inflammatorische Kaskaden findet eine Aktivierung des koronaren, mikrovaskulären Endothels statt, das durch parakrine Signalprozesse eine Hypertrophie der Kardiomyozyten anregen und zu einer verminderten Dehnbarkeit des Myokards führen kann, was sich dann als diastolische Dysfunktion bzw. als HFpEF manifestieren kann.(288) Die erhöhte leukozytäre Aktivität, die systemisch bei PatientInnen, die unter einer CVI leiden, nachweisbar ist, ist hinweisgebend für systemische, inflammatorische Prozesse innerhalb dieses PatientInnenkollektivs.(85) Eine Verbindung zwischen venösen und arteriellen Erkrankungen wäre demzufolge über eine systemische Inflammation möglich, was sich auf weitere pathologische Veränderungen im kardiovaskulären System auswirken könnte. Ein bekanntes Beispiel für die Assoziation systemischer, inflammatorischer Prozesse und der erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen stellt die rheumatoide Arthritis dar, durch deren systemische entzündliche Aktivität, eine endotheliale Dysfunktion in den Koronarien hervorgerufen werden kann, was das Risiko der Entstehung einer Arteriosklerose und der daraus resultierenden kardialen Pathologien erhöht.(289)

Die Funktion des vaskulären Endotheliums ist sowohl für die Homöostase der venösen als auch der arteriellen Gefäße von großer Bedeutung. Intakte Endothelzellen produzieren eine Vielzahl von Mediatoren, wie Stickstoffmonoxid, Prostacyclin und Endothelin, und regulieren nicht nur die Vasomotorik und die Gefäßpermeabilität, sondern auch die Adhäsion und Immigration von Thrombozyten und Leukozyten. Eine Vielzahl pathologischer Stimuli, darunter auch die klassischen CVRF, kann zu einer Einschränkung und Veränderung der endothelialen Funktion führen. Die endotheliale Dysfunktion führt zu erhöhten Produktionen von prothrombotischen, proinflammatorischen Mediatoren und Adhäsionsmolekülen sowie Einschränkungen der Vasomotorik- und Permeabilität. Die Veränderung der endothelialen Funktionalität stellt dabei ein systemisches Phänomen und eine der Hauptursachen für arteriosklerotische Prozesse dar, manifestiert sich aber ebenso bei PatientInnen mit einer CVI.(281, 290) Neben koronarer mikrovaskulärer Funktionsstörungen, die ihrerseits wiederum für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen prädestinieren, kann die endotheliale Dysfunktion über arteriosklerotische Prozesse auch unmittelbar zu einer koronaren Herzkrankheit führen, die ihrerseits wiederum eine der Hauptursachen der Entstehung einer Herzinsuffizienz im Sinne einer HFrEF bzw. HFmrEF darstellt.(290, 291) Inflammatorische Mediatoren wie beispielsweise das C-reaktive Protein (CRP) stimulieren neben der Abnahme der Stickstoffmonoxidkonzentration und

der Leukozytenmigration auch die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle, was zu einer Thrombozytenanlagerung führen kann.(292) Zwar wird die Annahme, dass die Entwicklung venöser und arterieller Erkrankungen Gemeinsamkeiten aufweisen und auch zusammenhängen, von aktuelleren Studienergebnissen unterstützt, doch besteht nach wie vor ein Mangel an zielgerichteten Untersuchungen, die die Verbindungen und den Mechanismus der gegenseitigen Beeinflussung venöser und arterieller Erkrankungen, so wie deren Bedeutsamkeit für die klinische Praxis analysieren.(283, 284) Die Auswirkungen chronisch venöser Erkrankungen auf Entwicklung, Progress und Outcome einer Herzinsuffizienz sind ebenfalls noch nicht hinreichend analysiert.



### **3. Methoden und Daten**

#### 3.1. Die MyoVasc- Studie

##### *3.1.1. Allgemeine Beschreibung der MyoVasc- Studie*

Sämtliche zur Auswertung bestimmten Materialien, sowie im Auswertungsteil diskutierten Daten der vorliegenden Dissertation wurden im Rahmen der MyoVasc- Studie erhoben. Diese wird unter Leitung der präventiven Kardiologie und medizinischen Prävention des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt, das dem Standort Rhein Main des Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung angehört. Bei der MyoVasc- Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie, die der Erforschung kardialer Funktionsstörungen und deren Zusammenhang mit vaskulären Erkrankungen dient. Das Studienzentrum ist auf dem Gelände der Mainzer Universitätsmedizin Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, zu finden. Sämtliche im Rahmen der MyoVasc- Studie durchgeführten Untersuchungen und Analysen entsprechen den Vorgaben der Deklaration von Helsinki und folgen den Leitlinien der „Guten Klinischen und epidemiologischen Praxis“. Die MyoVasc- Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland- Pfalz genehmigt und ein positives Votum des Datenschutzbeauftragten wurde vor Studieninitiierung eingeholt. Die MyoVasc- Studie wurde bei ClinicalTrials.gov. unter der Identifikationsnummer NCT04064450 registriert.

##### *3.1.2. Informationen zum Studiendesign*

Mit dem Beginn der Rekrutierung erster StudienteilnehmerInnen im Januar des Jahres 2013 wird die MyoVasc- Studie kontinuierlich erweitert und fortgesetzt. Die individuelle, teilnehmerbezogene Studiendauer beträgt sechs Jahre. Der Rekrutierungszeitraum begann im Jahre 2013. In dieser Zeit konnten N= 3.289 ProbandInnen über das Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert werden. Dabei war das Ziel, mithilfe des rekrutierten Kollektives das vollständige klinische Spektrum der Herzinsuffizienz (siehe AHA HI- Stadien 0-D) darzustellen, was eine umfassende Untersuchung der Herzinsuffizienz in Bezug auf Entstehung und Verlauf ermöglichen sollte.

Die Begrifflichkeiten der symptomatischen und asymptomatischen Insuffizienz wurden in der MyoVasc- Studienkohorte anhand echokardiografischer Funktionsparameter bestimmt und definiert. Aufgrund der im Rahmen der Baseline- Untersuchung erhobenen Befunde, erfolgte die Einteilung des Studienkollektivs in die entsprechenden Gruppen.

Tab. 3. **Übersicht über die Definitionen der symptomatischen Herzinsuffizienz im Rahmen der MyoVasc- Studie.** Abkürzungen: E/E' - Füllungsindex; BNP- Brain Natriuretic Peptide; LVEF- Links-ventrikuläre Ejektionsfraktion;

<b>Diastolische ( symptomatische) HI</b>	<b>Systolische (symptomatische) HI</b>
<p><b>Definition 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- E/E' &gt; 15 oder - E/E' 8 – 15 und NT pro BNP &gt; 220 pg/mL (oder BNP &gt; 200 pg/mL) oder</li> <li>- E/E' 8 – 15 und linksatrialer Volumen-Index &gt; 95. Perzentile</li> </ul> <p><b>Definition 2:</b> Symptomatische HI und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leicht = (E/A &lt;0.75) und (E/E' &lt;10)</li> <li>- Moderat = (E/A ≥0.75) und (DTE ≥0.140 Sek.) und (E/E' ≥10)</li> <li>- Schwer = (E/A &gt;2) und (DTE &lt;0.140 Sek.) und (E/E' ≥10)</li> </ul>	<p><b>Definition 1:</b> symptomatische HI und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leicht = 45 % ≤ LVEF &lt; 54 %</li> <li>- Moderat = 30 % ≤ LVEF &lt; 44 %</li> <li>- Schwer = LVEF &lt; 30 %</li> </ul>

Abkürzungen: HI- Herzinsuffizienz

Der Kategorie symptomatischer Herzinsuffizienz zugeteilt waren N= 1.339 ProbandInnen, während die Studiengruppe mit asymptotischer Herzinsuffizienz N= 1.433 ProbandInnen umfasste. Als Kontrollgruppe dienten Individuen, die eine normale kardiale Struktur und keinerlei kardiale Dysfunktion aufwiesen (N=524).

### 3.1.3. Studienziele der MyoVasc- Studie

Die Hauptintentionen der MyoVasc- Studie sind eine Verbesserung des Verständnisses der pathophysiologischen Mechanismen der Herzinsuffizienz und der klinischen Expressionsstadien des gesamten HI Spektrum sowie die Untersuchung der aktuellen klinischen Klassifikation und die Identifizierung und Klassifizierung von Untergruppen in Bezug auf die Krankheitsentwicklung und Progression.(293)

Besondere Bedeutung hat dabei die Untersuchung der pathophysiologischen Interaktion der verschiedenen HI Phänotypen mit dem Gefäßsystem und deren Einfluss auf den Verlauf der HI.(293) Dazu dienen Datenerhebungen zu kardial bedingten Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten bei ProbandInnen mit Herzinsuffizienz, die Identifikation von Biomarkern und das Einrichten einer umfassenden Biodatenbank, aber auch die Untersuchung von Hinweisen auf Komorbiditäten und Risikofaktoren, die die Transition eines asymptotischen in einen symptomatischen Verlauf und die Progredienz der Herzinsuffizienz beeinflussen können. Eine Erhebung der Komorbiditätsprävalenzen bei Studienteilnehmenden mit einer HI erfolgt ebenso wie die Ermittlung der Häufigkeit von Vorhofflimmern und thromboembolischen Ereignissen im

Analysekollektiv. Weiterhin erfolgt die Verifizierung des Einflusses von Risiko- Umwelt- und Lebensstilfaktoren auf die Entwicklung und Progredienz einer kardialen Dysfunktion und die Ermittlung der psychologischen Auswirkungen einer Herzinsuffizienz. Auf Grundlage der Erhebungen der MyoVasc- Studie soll so eine umfassende, multi- dimensionale Datensammlung geschaffen werden, die als Grundlage für weitere Forschungsbemühungen im Rahmen der HI genutzt werden kann.(293)

#### *3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien für die MyoVasc- Studie*

##### *Einschlusskriterien*

- Alter zwischen 35 Jahren und 84 Jahren
- Vorliegen einer echokardiographisch bestätigten Einschränkung der kardialen Funktion
- Vorliegen einer kardialen Funktionseinschränkung in asymptomatischer oder symptomatischer Form
- Kenntnis der deutschen Sprache in Wort und Schrift
- Zustimmung der Studienteilnahme in schriftlicher Form

##### *Ausschlusskriterien*

- Alter <35 Jahre oder >84 Jahre
- Vorliegen einer (akut) dekompensierten Herzinsuffizienz
- Vorliegen einer akuten Endo- Myo- oder Perikarditis
- Stattgehabter STEMI in den letzten vier Monaten
- Stattgehabter NSTEMI in den letzten drei Monaten
- Koronare Bypass- Operation innerhalb der letzten drei Monate
- Vorliegen einer akut infektiösen Erkrankung
- Physische oder psychische Einschränkungen der Kooperationsfähigkeit
- Fehlende Kenntnis der deutschen Sprache

#### *3.1.5. Datenanonymisierung und Datenmanagement*

Jedem Studienteilnehmenden der MyoVasc-Studie wurde eine Probandenidentifikationsnummer zugeordnet, unter der sämtliche erhobenen Daten anonymisiert in den Datenbanken der MyoVasc-Studie abgelegt wurden (PostgreSQL-Basis(The PostgreSQL Global Development Group, USA)). Im Rahmen der Studie erhobene, personenbezogene Daten wurden in einer speziell dafür vorgesehenen Datenbank gespeichert. Ebenso wurde mit den Labordaten verfahren (Labordatenbank: LDB auf SwissLab-Basis; Roche Diagnostics IT Solutions GmbH,

Berlin, Deutschland). Den Richtlinien der Guten Medizinischen Praxis folgend wurden sämtliche erhobenen Ergebnisse als Originaldaten dokumentiert und bezogen auf Bild und Video-Material in „ electronic Case Report Files“ (eCRF) abgelegt. XCelera®- Software (Philips) wurde hier verwendet um die Daten von Gefäß- und Herzultraschall zu archivieren.

### 3.1.6. Endpunktdefinition und kohortenspezifische Endpunkte der MyoVasc- Studie

Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz (Worsening of Heart Failure) wurde als primärer Endpunkt der MyoVasc- Studie definiert, wobei unter diesem Begriff der Übergang des asymptomatischen in einen symptomatischen Verlauf der HI, die Hospitalisierung aufgrund einer HI bedingten Ursache und der Tod kardialer Ursache subsumiert wurden. Dabei wurde, gemäß der Einteilung der Studienkohorte entsprechend der ACC/AHA- Klassifikation der HI, der primäre Endpunkt dem jeweiligen Stadium entsprechend operationalisiert. Die proprietäre Bezeichnung des Stadiums 0 umfasst ProbandInnen, die einer, im Hinblick auf eine HI, gesunden Kontrollgruppe angehören.

Kontrollgruppe (Stadium 0)		Asymptomatische HI (Stadium A/B)		Symptomatische HI (Stadium C/D)	
Prim. Endpunkte	Sek. Endpunkte	Prim. Endpunkte	Sek. Endpunkte	Prim. Endpunkte	Sek. Endpunkte
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod kardialer Ursache</li> <li>- Übergang in symp/asymp HI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod</li> <li>- Hosp.</li> <li>- Herzinfarkt</li> <li>- TIA oder Schlaganfall</li> <li>- HRST</li> <li>- VHF</li> <li>- AP</li> <li>- TVT</li> <li>- LAE</li> <li>- arterieller Hypertonus</li> <li>- PAE</li> <li>- Reduktion der Belastbarkeit</li> <li>- Reduktion der kard. Funktion</li> </ul>	<p><b>WoHF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod kardialer Ursache</li> <li>- Übergang von asymp zu symp HI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod</li> <li>- Hosp.</li> <li>- Herzinfarkt</li> <li>- TIA oder Schlaganfall</li> <li>- HRST</li> <li>- VHF</li> <li>- AP</li> <li>- TVT</li> <li>- LAE</li> <li>- arterieller Hypertonus</li> <li>- PAE</li> <li>- Reduktion der Belastbarkeit</li> <li>- Reduktion der kard. Funktion</li> </ul>	<p><b>WoHF</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod kardialer Ursache</li> <li>- Hosp. bei WoHF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod</li> <li>- Hosp.</li> <li>- Herzinfarkt</li> <li>- TIA oder Schlaganfall</li> <li>- HRST</li> <li>- VHF</li> <li>- AP</li> <li>- TVT</li> <li>- LAE</li> <li>- arterieller Hypertonus</li> <li>- PAE</li> <li>- Reduktion der Belastbarkeit</li> <li>- Reduktion der kard. Funktion</li> </ul>

Abb. 5. **Studiengruppen spezifische Definition primärer und sekundärer Endpunkte der MyoVasc- Studie** nach Göbel et al. (293) Abkürzungen: HI- Herzinsuffizienz; Prim- Primär; Sek- Sekundär; symp- symptomatisch; asymp- asymptomatisch; Hosp- Hospitalisierung; TIA- Transistorische Ischämische Attacke; HRST- Herzrhythmusstörung; VHF- Vorhofflimmern; AP- Angina Pectoris; TVT- Tiefe Venenthrombose; LAE- Lungenarterienembolie; PAE- Peripher arterielle Erkrankung

### 3.2. Praktische Durchführung der MyoVasc- Studie

Nach der Rekrutierung der Studienteilnehmenden werden sie der Baseline Untersuchung (BU) unterzogen, die in ihrem Ablauf mit den nach zwei, vier, sechs und acht Jahren stattfindenden Follow-Up (FU) Untersuchungen übereinstimmt. Im Zeitraum von vier Stunden durchlaufen die ProbandInnen dabei einen sechs Stationen umfassenden Untersuchungszyklus (UZ), in dessen Rahmen neben der körperlichen Untersuchung und der kardiovaskulären Diagnostik auch ein computerunterstütztes persönliches Interview stattfindet (CAPI= Computer Assisted Personal Interview). Auch die Beantwortung von Fragebögen, in denen der Umgang mit den Beschwerden sowie das Niveau der körperlichen Aktivität und die psychosoziale Situation erhoben werden, gehören zu dem Untersuchungsablauf dazu. Im Abstand von einem und drei Jahren zum Rekrutierungszeitpunkt werden, durch ein Computerprogramm unterstützt, Telefonbefragungen (CATI) durch Mitarbeitende des MyoVasc-Studienzentrums vorgenommen. Der Ablauf und Inhalt dieser Befragungen nach einem und nach drei Jahren sind vollständig identisch und standardisiert. Dabei werden Fragen zur medizinischen Vorgeschichte, Medikation sowie zu sozioökonomischer Situation und Lebensverhältnissen gestellt. Auch wird der psychologische Status der ProbandInnen, im Rahmen des zwanzig Minuten langen Gespräches, erhoben. Neben der Endpunktanalysen, die im Rahmen der FU Untersuchungen erfolgen, können klinische Endpunkte anhand der Selbstauskünfte der Teilnehmenden (TN) im Rahmen der regelmäßig stattfindenden CATIs und der universitätsmedizinischen sowie von den TN zur Verfügung gestellten Arztbriefe erhoben werden. Die Kodierung der so erfassten Diagnosen erfolgt durch trainierte, wissenschaftliche Mitarbeiter, basierend auf dem ICD- 10 Katalog zur Klassifikation von Erkrankungen. Zusätzlich zur Erfassung der spezifischen Endpunkte erfolgt eine quartalsweise Abfrage des Vitalstatus über die Gesellschaft für Kommunikation und Wissenstransfer MBH (KommWis GmbH). Alle sechs Monate wird eine Erfassung aller, in RLP verstorbenen Teilnehmenden, beim Mortalitätsregister RLP vorgenommen, worüber der Erhalt des digitalen Totenscheins und die Kodierung der Todesursache nach ICD-10 gewährleistet werden.

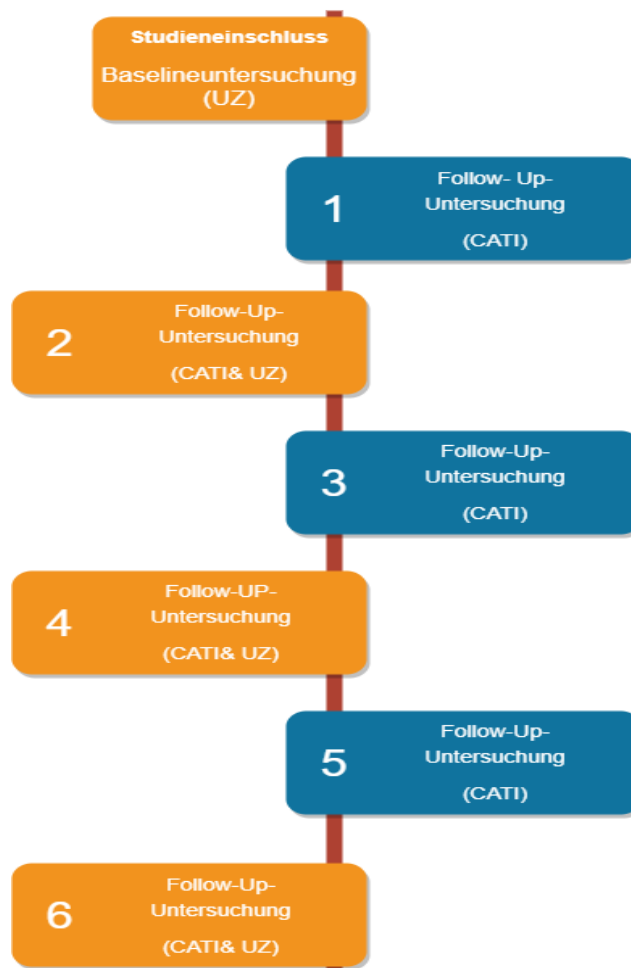


Abb. 6: Flussdiagramm zur Darstellung des MyoVasc- Studienablaufs. Abkürzungen: CATI- Computer assistiertes telefonisches Interview; ZU- Untersuchungszeitpunkt

### 3.2.1. Ablauf der Baseline- und Follow- Up- Untersuchung

Nach Aufnahme in die Studienkohorte sowie jeweils nach zwei und vier Jahren wurden die ProbandInnen zu einer Untersuchung in das MyoVasc Studienzentrum geladen, wobei die Termine montags bis freitags von 7:30 Uhr bis 14:00 Uhr vergeben wurden. Die ProbandInnen waren dazu angehalten, sowohl im Rahmen der Baseline als auch den Follow-Up Untersuchungen nüchtern zu den Terminen zu erscheinen. Bei Studienteilnehmenden, die ihren Untersuchungstermin vor zwölf Uhr mittags zugeteilt bekamen, sollte die Fastendauer zwölf Stunden betragen, bei ProbandInnen mit einem Termin nach zwölf Uhr war ein Nüchternheitszeitraum von fünf Stunden einzuhalten. Eine Sport- und Alkoholkarenz von acht Stunden sowie eine Tabakkarenz von acht Stunden war zum Untersuchungstermin ebenfalls obligat. Medikamente der Dauermedikation, mit Ausnahme von Vitaminpräparaten, durften weiterhin, den ärztlichen Anweisungen, entsprechend eingenommen werden.

### 3.2.2. Darstellung der Stationen des Untersuchungszirkels

#### Station 1)

*Aufklärung der ProbandInnen und Einverständniserklärung und CATI/ CAPI (Dauer: Ca. 20 Minuten)*

Zu Beginn der Baseline- Untersuchung fand eine Aufklärung der Studienteilnehmenden über den Ablauf der MyoVasc - Studie sowie die Studienteilnahme durch das ärztliche Personal des MyoVasc- Studienzentrums statt. Sofern sich die ProbandInnen einverstanden erklärten, wurden folgende Punkte durch eine Unterschrift bestätigt und anerkannt:

- ✓ Bestätigung der Studienteilnahme
- ✓ Entbindung von der Schweigepflicht in Bezug auf studienrelevante Erkrankungen
- ✓ Zustimmung zur Pseudonymisierung der erhobenen Daten
- ✓ Erlaubnis für die Verwendung pseudonymisierter Daten für wissenschaftliche Publikationen
- ✓ Erlaubnis für die Asservierung der gewonnenen Proben in der Biodatenbank
- ✓ Einverständnis zur genetischen Untersuchung

#### *Computer- Assistiertes- Persönliches- Interview (CAPI)( Dauer: Ca. 15 Minuten)*

Das standardisierte Verfahren wurde ebenfalls durch das ärztliche Personal des Studienzentrums durchgeführt, wobei jedem Teilnehmendem dieselben Fragen in identischer Reihenfolge gestellt wurden. Ausgenommen davon waren nur die geschlechtsspezifischen Fragen der gynäkologischen Anamnese bei weiblichen Studienteilnehmerinnen. Das CAPI basierte dabei auf der DAIMON- Software, die mittels Microsoft- Access betrieben wurde. Im Rahmen des Interviews wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, mit besonderem Schwerpunkt auf der kardiovaskulären Familiengeschichte, den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren, der Medikamenten- und der Sozialanamnese, auch eine Suchtmittel-Anamnese wurde durchgeführt, wobei das besondere Augenmerk auf Alkohol- und Nikotinkonsum lag. Jedoch wurde auch die Exposition gegenüber anderen Noxen abgefragt. Weitere Fragen beschäftigten sich mit der körperlichen Aktivität und individuellem Risikoverhalten in Bezug auf die mögliche Ätiologie, Pathogenese und Progression der Herzinsuffizienz. Weiterhin wurden noch die individuelle Symptomlast, soziodemographische Faktoren und die patientenbezogene Krankheitsgeschichte erhoben.

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wurden im Rahmen der MyoVasc- Studie gemäß internationaler Standards definiert. So wurde von der Diagnose einer Adipositas bei einem BMI Wert von  $30\text{kg/m}^2$  ausgegangen. Die arterielle Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruck von  $>140\text{mmHg}$  und/ oder diastolischer Blutdruck  $>90\text{mmHg}$ . Neben einem

HbA1C- Wert von  $\geq 6,5\%$  galt auch die Einnahme oraler Antidiabetika und der Bedarf an Insulin als definierend für einen Diabetes mellitus. Lag das LDL/HDL- Verhältnis bei  $>3,5$ , die Nüchtern- Triacylglyceridkonzentration  $> 150\text{mg/dl}$  oder nahm der TN Lipidwert modifizierende Medikamente ein, war eine Dyslipidämie festzustellen. Während ehemalige RaucherInnen als Nicht- RaucherInnen klassifiziert wurden, wurden sowohl regelmäßiger ( $> 1$  Zigarette/Tag) als auch unregelmäßiger ( $<1$  Zigarette/Tag) Nikotinkonsum als Rauchen definiert. Als eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese wurde ein Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei weiblichen Verwandten ersten Grades  $> 65$  Jahren und bei männlichen Verwandten desselben Verwandtschaftsverhältnisses, die älter als 60 Jahre waren, gewertet.

### *Medikamentenanamnese*

Medikamente, die im Zeitraum der letzten vier Wochen eingenommen wurden, galt es im Gespräch zu ermitteln. Auch Einnahmeverhalten, Dosierung, Einnahmedauer und Verordnungsart (ärztliche Verordnung oder Eigenmedikation) wurden erfragt. Die Barcodes der, von den ProbandInnen, mitgebrachten, Gebindeverpackungen wurden mittels eines Barcodescanners eingelesen (Modellbezeichnung: USB/KBW/RS232) und gespeichert (IDOM Software, Version 10/2000). Im Bezug auf Herzinsuffizienz spezifische Medikation mit möglichem Einfluss auf peripher venöse Erkrankungen wurden in der Analyse folgende Medikamentenklassen berücksichtigt:

Tab. 4. **Erhobene Arzneimittelgruppen in der MyoVasc- Studie mit ATC- Code Bezeichnungen;** Abkürzungen: ATC- Anatomisch,- Therapeutisch,- Chemische Klassifikation. Quelle: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

<b>ATC- Code</b>	<b>Pharmakologische Funktionsgruppe</b>
<b>B01A-F</b>	Antithrombotische Arzneimittel
<b>C01AA</b>	Digitalisglykoside
<b>C01DA</b>	Nitrate
<b>C03</b>	Diuretika
<b>C03DA</b>	Aldosteronrezeptor Antagonisten
<b>C07A</b>	Beta- Rezeptor- Blocker
<b>C08</b>	Kalzium- Kanal- Blocker
<b>C09A</b>	Angiotensin- Converting- Enzym (ACE)- Inhibitoren
<b>C09C</b>	
<b>A10</b>	Angotensinrezeptor II- Typ I Antagonisten
<b>C10</b>	Antidiabetische Arzneimittel
<b>C10AA</b>	Lipidstoffwechselmodulatoren/ Statine



### *Sonographie der Arteria carotis und der Arteria radialis (Dauer: Ca. 50 Minuten)*

Die Untersuchung auf arteriosklerotische Veränderungen erfolgte hier mittels Plaque – Analyse und Intima- Media- Dicke- Messung (IMD). Zur Evaluation der Endothelfunktion wurde die flussvermittelte Vasodilatation und Vasokonstriktion bestimmt ( FMD/FMC – Messung ). Die Pulscurvenanalyse wurde zur nicht- invasiven Bestimmung des systemischen Blutdruckes verwendet, während die Erhebung des Knöchel,- Arm- Druckes (Ankle,- brachial – Index = ABI) über das Vorliegen einer Peripher arteriellen Verschlusskrankheit Auskunft gab.

### *Körperliche Untersuchung und Echokardiographie ( Dauer: Ca. 35 Minuten)*

#### *Körperliche Untersuchung*

Die körperliche Untersuchung wurde nach den, durch die Framingham Heart Studie etablierten, Kriterien zur Diagnose einer Herzinsuffizienz durchgeführt:

Tab. 5. **Beurteilungskriterien der körperlichen Untersuchung zur Feststellung der Diagnose Herzinsuffizienz** nach den Kriterien der Framingham-Heart Study(294)

<b>Kriterien Erster Ordnung</b>	<b>Kriterien Zweiter Ordnung</b>
- Paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe	- Unterschenkelödeme
- Pulmonale Rasselgeräusche	- Nächtlicher Husten
- Akutes Lungenödem	- Belastungsdyspnoe
- Kardiomegalie	- Hepatomegalie
- 3. Herzton	- Pleuraergüsse
- Stauung der Jugularvenen	- Tachykardie ( Herzfrequenz > 120 pro Minute)
- Hepatojugulärer Reflux	- Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximalwertes.
- Erhöhter Zentraler Venendruck (> 16 cm H <sub>2</sub> O)	
- Gewichtsabnahme über 4,5kg innerhalb von 5 Tagen unter Herzinsuffizienz Therapie.	
- Zirkulationszeit > 25 Sekunden	

#### *Echokardiographie*

Die echokardiographische Untersuchung erfolgte durch das ärztliche Personal des Studienzentrums mittels des Echokardiographiegerätes iE33 (von Koninklijke Philips N.V., Amster-

dam, Niederlande). Die ProbandInnen wurde dazu in Linkseitenlage verbracht und kontinuierlich mittels eines EKG's in Extremitätenableitung überwacht. Sämtliche Messungen erfolgten im zweidimensionalen Modus mittels eines S5-1 Schallkopfes (Phillips). Alle erhobenen Daten wurden durch eine/-n, in der Echokardiographie erfahrenen, Arzt/Ärztin einer Qualitätskontrolle unterzogen. Die Datensätze wurden zum einen über eCRF dokumentiert, zum anderen durch die XCelera Software von Phillips auf einem studieninternen Server abgelegt und verwaltet. Zur Evaluierung der linksventrikulären Struktur wurden die Linksventrikuläre Masse (LVM) und die Linksventrikuläre Wanddicke analysiert. Zur Beurteilung der systolischen, kardialen Funktion wurde die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und zur Beurteilung der diastolischen Funktion das E/ E'- Verhältnis bestimmt.

- Erhebung der Linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF): Die Messung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgte im subkostalen Vierkammerblick, allerdings konnte der Untersucher bei inadäquater Bildqualität bei dieser Einstellung auch den apikalen 2- Kammer- Blick einstellen. Die Grundlage der Feststellung der LVEF stellte das Erheben der enddiastolischen (EDV) und endsystolischen Volumina (ESV) des linken Ventrikels dar. Dazu war es dem Untersuchenden möglich, jeweils zum Ende der Systole und Diastole die Konturen der Ventrikelverhältnisse, mittels frei beweglicher Messpunkte, über das Echokardiographiergerät darzustellen. Die Längsachse des Ventrikels wurde bestimmt, wobei der Mittelpunkt, einer Linie, die zwischen den beiden Abschnitten des Mitralklappenannulus gelegt wurde, den basalen Endpunkt bestimmte. Die Messung dieser Parameter erfolgte mittels der XCelera®- Software (Philips, R4.1L1-SP1). Aus den festgelegten Messpunkten erfolgte dann die softwaregestützte Volumenbestimmung, die zur Erhebung der LVEF benötigt wurde und der Bewertung der systolischen Herzfunktion diente. Die dafür verwendete Formel ( $LVEF = (EDV - ESV) / EDV$ ) geht aus den Empfehlungen der ASE und der EACI hervor. (241)
- E zu E'- Verhältnis: Zur Bewertung der diastolischen Funktion wurde im Rahmen der MyoVasc- Studie, das E- zu E'- Verhältnis als Surrogat Parameter verwendet. Das E zu E'- Verhältnis wird definiert durch das Verhältnis aus der maximalen frühdiastolischen Flussgeschwindigkeit durch die Mitralklappe (E-Welle) und der maximalen frühdiastolischen Relaxationsgeschwindigkeit des Myokards (E').(295) Beide Parameter wurden im apikalen Vierkammerblick, zum einen unter Verwendung des Pulsdopplers (E- Welle), zum anderen des Gewebedopplers erhoben. Die E- Welle ergibt sich aus dem atrioventrikulären Druckgradienten im Rahmen der Diastole, E' zeigt die Beeinflussung dieses Druckverhältnisses durch die Relaxation des linken Ventrikels auf. Wird nun der Quotient aus E/E' gebildet, ist es möglich, die LV- Füllungsdrücke zu

beschreiben, die das Ausmaß der diastolischen Funktionsstörung aufzeigen können. (295, 296).

#### *Strukturelle Parameter:*

- Bestimmung der linksventrikulären Masse (LVM): Aus den Werten des linksventrikulären (LV) Innendurchmessers sowie der LV- Wanddicke wurde die LVM mittels des 2D-M-Mode, in der langen parasternalen Achsenansicht, auf Höhe der Mitralklappen Segelenden bestimmt. Dafür war es notwendig die lineare der LV- Innendurchmesser und der LV- Wanddicke in rechtwinkliger Ansicht zu beurteilen. War dies nicht möglich, wurden die geometrisch, strukturellen Parameter IVSd (interventricular septum)- Intra-ventrikuläre Septumdicke (diastolisch), LVIDd( left ventricle inner diameter)- Linksventrikulärer Innendurchmesser (diastolisch) und PWTd (posterior wall thickness)- Dicke der Hinterwand (diastolisch), anhand des 2D- Bildes gemessen. Diese Parameter wurden dann zur Berechnung der LVM genutzt, wobei folgende Formel verwendet wurde (241):  $LVM[g] = 0.8 \times 1.04 \times [(IVSd + LVIDd + PWTd)^3 - LVIDd^3] + 0.6$

Da zwischen der linksventrikulären Masse und der Körpergröße ein Zusammenhang besteht, wurden die Parameter der LVM mit den Werten der individuellen Körpergrößen indeziert und, wie in de Simone et al. aus dem Jahre 1992 angegeben, mit dem Faktor 2,7 potenziert (LVM/BSA [g/m<sup>2</sup> ]) (297).

- Erhebung der relativen Wanddicke (RWT): Die RWT wird definiert als die Relation zwischen der Dicke der linksventrikulären Hinterwand (PWTd- Posterior Wall Thickness(diastolisch)) und dem Innendurchmesser des linken Ventrikels (LVIDd- Left Ventricular Inner Diameter (diastolisch)). Die Berechnung dieses Parameters erfolgte ,im Rahmen der MyoVasc- Studie, den Empfehlungen der ASE und EACVI entsprechend:  $RWT = 2 \times PWTd / LVIDd$
- Darstellung des geometrischen Phänotypes des linken Ventrikels: Nach Lang et al. können vier verschiedene Phänotypen der linksventrikulären Geometrie unterschieden werden. Um den jeweils vorliegenden zu bestimmen, müssen LVM und RWT in Relation zueinander gesetzt werden. Es kann zwischen konzentrischer und exzentrischer Hypertrophie, konzentrischem Remodeling oder normaler ventrikulärer Geometrie unterschieden werden.

Tab. 6: **Definition der LV- Phänotypen anhand der Relation von LVMI und RWT**

<b>LV- Phänotypen</b>	<b>LVMI(gm/m<sup>2</sup>)</b>	<b>RWT</b>
Normale Geometrie	LVMI $\leq$ 95 (♀) $\leq$ 115 (♂)	RWT $\leq$ 0.42
Kon. Remodeling	LVMI $\leq$ 95 (♀) / $\leq$ 115 (♂)	RWT $>$ 0.42
Kon. Hypertrophy	LVMI $>$ 95 (♀) / $>$ 115 (♂)	RWT $>$ 0.42
Ex. Hypertrophie	LVMI $>$ 95 (♀) / $>$ 115 (♂)	RWT $\leq$ 0.42

Abkürzungen: LV- linksventrikulär; LVMI- Left Ventricular Mass Index; RWT- Relative Wall Thickness; Kon.- Konzentrisch/-e; Ex.- Exzentrische

*Apparative Diagnostik, Anthropometrie, Probenentnahme, und Fotodokumentation des Bein-  
venenstatus ( Dauer: Ca. 35 Minuten)*

Die Untersuchungen der Station 5 wurden durch fachlich qualifizierte Medizinische Fachange-  
stellte (MFA) durchgeführt. Der Untersuchungsraum wurde auf eine standardisierte Tempera-  
tur von 23 – 25 Grad Celsius mittels Klimaanlage temperiert.

#### *Erhebung von Blutdruck und Herzfrequenz*

Die Blutdruckmessung wurde nichtinvasiv mittels eines automatischen, oszillometrischen Blut-  
druckmessgerätes ermittelt (Gerätebezeichnung: Omron 705CP-II, Omron Japan). Auch die  
Erhebung der Herzfrequenz erfolgte simultan zur Blutdruckmessung mittels dieses Gerätes.  
Sofern keine Kontraindikationen wie ein Dialyseshunt oder der Zustand nach einer Ablatio  
Mammae vorlagen, wurde die Messung an beiden Armen durchgeführt um, eventuell vorlie-  
gende, Blutdruckdifferenzen zu detektieren. War eine beidseitige Blutdruckmessung nicht  
möglich, wurde der Blutdruck an der verwendbaren Seite ermittelt. Nach Vermessung des Um-  
fanges der Oberarme wurde durch die MFA an beiden Armen eine geeignete Blutdruckman-  
schette auf Herzhöhe des sitzenden Patienten angebracht. Die Körperhaltung der ProbandIn-  
nen wurde während des gesamten Untersuchungszeitraumes aufrechterhalten. Die Proban-  
dInnen wurde zum Schweigen angehalten und gegenüber der Messwerte verblindet. Nach  
einer initialen Ruhezeit von fünf Minuten wurde die erste von drei Messungen durchgeführt.  
Eine manuelle Überprüfung der gemessenen Werte erfolgte durch die MFA, sofern eine Feh-  
lermeldung des Gerätes, eine Herzfrequenz von  $<$ 40/min oder  $>$ 180/min oder ein Systolischer  
Blutdruckwert von  $>$ 299mmHg angezeigt wurden.

## *Anthropometrie*

Nach der Entkleidung der Studienteilnehmenden bis auf die Unterwäsche wurden Körpergewicht, Körperhöhe, Taillen- Hüft- und Beinumfang, mittels digitaler Waage( Seca 709, Seca Deutschland), Maßband und Messlatte (Seca 220, Seca Deutschland) ermittelt. Vor Beginn eines jeden Untersuchungstages wurde die Arretierung der Messlatte an der Wand mittels Wasserwaage und Maßband überprüft, auch der Stand der Waage wurde mit Hilfe der Wasserwaage kontrolliert. Eine Überprüfung auf korrekte Eichung der Waage erfolgte im Abstand von drei Monaten. Die Justierung der Waage erfolgte der Eichpflicht entsprechend durch das Eichamt im Rahmen eines zweijährigen Intervalls.

Die Umfangsmessung der Extremitäten wurde bei liegender Position, beidseitig mit Hilfe des Maßbandes, durchgeführt. An den Armen wurde zum einen der Umfang am muskulär entspannten Oberarm, in der Mitte zwischen Humeruskopf und Olecranon, zum anderen an der breitesten Stelle des Unterarms gemessen. Am Oberschenkel galt die Mitte zwischen dem Trochanter Major und der Patella als Messpunkt. Die Unterschenkel wurden an der Stelle des größten Umfanges vermessen. Der Taillen- und Beckenumfang wurden an den stehenden ProbandInnen ermittelt. Um den Taillenumfang zu bestimmen, wurde der Bereich mit dem geringsten Umfang zwischen zwölfter Rippe und Crista iliaca aufgesucht. Die Bestimmung des Hüftumfangs erfolgte an der breitesten Stelle des Beckens. Sofern eine vollständige Erhebung der Daten aufgrund fortgeschrittener Immobilität oder anatomischer Abnormitäten des Patienten nicht möglich war, wurden die diesbezüglichen eigenanamnestischen Aussagen des Patienten aufgenommen.

### *Ermittlung des Body Mass Index (BMI) (298)*

Adipositas wurde entsprechend definiert als BMI >30 kg/m<sup>2</sup>

$$\mathbf{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergewicht (m}^2\text{)}}$$

*Ermittlung der Körperoberfläche ( Body Surface Area = BSA) (Berechnung anhand der Formel nach Mosteller (299))*

$$\mathbf{BSA} = \sqrt{\frac{\text{Körperlänge (cm)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{3600}}$$

### *Venöse Blutentnahme und Gewinnung von Biodatenbankmaterial*

Im Rahmen der venösen Blutabnahme wurden den Studienteilnehmenden Serum- und Plasmaproben abgenommen, wobei EDTA, Citrat und Heparin zugesetzt wurden. Präferierte Punktionsstellen waren die Fossae cubiti beider Arme, wobei die ProbandInnen auf dem Rücken lagen. Die Gesamtabnahmemenge pro Untersuchung betrug max. 130mL Vollblut bei jedem Untersuchungstermin, wobei die Proben der labordiagnostischen Routineuntersuchung im Zentrallabor der Universitätsklinik des Institut für klinische Chemie und Labormedizin der Universitätsmedizin Mainz zugeführt und dort analysiert wurden. Auch die Plättchendiagnostik wurde hier durchgeführt. Zur langfristigen Lagerung wurde ein Teil des Blutprobenmaterials bei – 80 Grad Celsius in der Biobank der Universitätsmedizin Mainz eingelagert. Die Bestimmung der Nierenfunktion, anhand der glomerulären Filtrationsrate, auf Grundlage des Kreatinin Spiegels im Serum, wurde im Studienzentrum selbst durchgeführt, wozu das Abbott Architect c8000-System (Abbott Diagnostics, Chicago, USA) verwendet wurde. Eine Berechnung der eGFR (estimated glomerular filtration rate) wurde näherungsweise mit Hilfe der Cockcroft-Gault- Formel vorgenommen (eCrCl (estimating creatinin clearance)).

$$eCrCl = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht (kg)} \times [0,85 \text{ bei Frauen}] / 72 \times (\text{Serum- Kreatinin (mg/dl)})$$

Auch die Quantifizierung des NT- proBNP erfolgte im Rahmen der Routinelabordiagnostik mittels eines Immunoassays Elecsys proBNP II Assay ELECSYS □ 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Dabei erstreckte sich der Messbereich von 5 bis 35.000 pg/ml. Die Intratestvariabilität betrug 1,49%, während die Intertestvariabilität bei 6,31% lag.

### *3.2.3. Fotodokumentation des Beinvenenstatus*

#### *3.2.3.1. Vorbereitung und Ablauf der Untersuchung*

Die fotografische Dokumentation des Beinvenenstatus wurde durch fachlich qualifiziertes und spezifisch angeleitetes medizinisches Fachpersonal an den, bis auf die leichte Unterwäsche, entkleideten ProbandInnen durchgeführt. Dafür mussten auch Strümpfe, Gelenkbandagen und Orthesen sowie Pflaster oder Verbände entfernt werden. Die Raumtemperatur wurde, unabhängig von jahreszeitlichen Außentemperaturen, mithilfe einer Klimaanlage auf 23- 25 Grad Celsius standardisiert. Die ProbandInnen musste sich für die Bildaufnahmen auf einem dreistufigen Podest mit Riffelblech und Handlauf positionieren, so dass sie in einer Höhe von 60cm, auf einer Fläche von 51,5cm x30cm dem Untersuchenden gegenüber standen. An der Wand daneben wurde ein 60cmx 45 cm großes Whiteboard angebracht, auf dem die Probandenidentifikationsnummer, deutlich lesbar, mit einem schwarzen oder blauen Whiteboardmarker mit Keilspitze (2-5mm) notiert wurde. Die Aufnahme der Bilder erfolgte mit einer Digitalkamera (Fujifilm X10 mit 12 Megapixel), die in einem Abstand von 180cm, auf einer Höhe

von 150 cm, auf einem Stativ fixiert und ausgerichtet wurde. Neben der Deaktivierung des Autofokus oblag es der untersuchenden Person, die Blende manuell auf den Wert 11 einzustellen sowie den mechanischen Zoom auf der mittleren Stufe zu justieren. Vor jeder Bildaufnahme waren außerdem manuell die Schärfe und die Beleuchtung zu regulieren, die individuell, an die patienteneigene Hautfarbe, angepasst werden musste. Die Studienteilnehmenden waren angehalten, die Beine parallel nebeneinander zu stellen, wobei die Knie in Extensionsstellung verbleiben mussten. Für jeden Studienteilnehmenden wurden vier Bilder angefertigt, wobei das Whiteboard in jedes dieser Bilder so integriert werden musste, dass die Probandenidentifikationsnummer deutlich lesbar im linken unteren Bildabschnitt zu sehen war. Für jeden Studienteilnehmenden wurden wie folgt definierte Bildaufnahmen angefertigt.

1. Ventrale Aufnahme der Oberschenkel, wobei der Bildausschnitt von der Patella bis zur Höhe der Spina iliaca anterior inferior reichen sollte.
2. Ventrale Aufnahme beider Unterschenkel, wobei der Bereich zwischen Zehenspitzen und der Patella deutlich sichtbar sein musste.
3. Dorsale Aufnahme beider Oberschenkel, hier reichte der abgebildete Ausschnitt von der Fossa poplitea bis auf Höhe des Tuber ischiadicum.
4. Dorsale Aufnahme beider Unterschenkel der sichtbare Bereich sollte von der Fossa cubiti bis zur Auflagefläche des Fußes auf dem Untergrund reichen.

Die, mit der entsprechenden Probandenidentifikationsnummer versehenen Bilddateien, wurden im eCRF gespeichert und hinterlegt, bis die Ermittlung des „Venous Clinical Severity Score“ (VCSS) anhand eines Fragebogens nach den CEAP Kriterien erfolgt.

#### *3.2.3.2. Analyse und Bewertung des peripher venösen Status anhand der Beinvenenfotos*

Die in dieser Arbeit verwendeten Daten leiten sich aus der Auswertung der Bilddateien, des fotografisch festgehaltenen Venenstatus ab. Die Auswertung der Bilddateien erfolgte standardisiert mit einem eigens dafür erstellten eCRF(electronic Case Report Form) System. Vor der Hauptanalyse des Bildmaterials wurden die Bilder eines jeden Teilnehmenden einer Beurteilung durch den auswertenden Studienmitarbeitenden unterzogen, in der eine Aussage über die Auswertbarkeit der Bilder getroffen wurde. Nur die Bilder des Studienteilnehmernden mit der besten Auflösung und Belichtung wurden in den Bewertungsvorgang aufgenommen, außerdem wurde stets die Sichtbarkeit der TN- ID und das Vorhandensein aller gewünschten Bildausschnitte überprüft.

Nachdem dieser Prozess abgeschlossen war, konnte der Analyseprozess beginnen. Dabei wurde nach Eingabe der TN- ID und Registrierung der Anzahl der vorhandenen Bilder zur Analyse der Bilder ein Fragenkatalog genutzt. Dieser basierte auf den Stadien venöser Veränderungen nach der CEAP- Klassifikation. Konnte auf keinem der vorhandenen Bilder des

TN ein Anzeichen für venöse Veränderungen festgestellt werden, so wurde dieser der Kategorie C0 zugerechnet. Die folgenden Fragen bauten chronologisch auf den CEAP Stadien auf. Da die Befunde aller Bilder eines Teilnehmernden gemeinsam abgefragt wurden, wurde stets die schwerste feststellbare Ausprägung klinischer Zeichen vermerkt. Dementsprechend erfolgte durch das System die Zuordnung des TN zu einem CEAP Stadium. Im Rahmen von Teleangiektasien und retikulären Venen wurde stets nach Vorkommen, Häufigkeit und Ausprägungsgrad gefragt (Verzweigungen), variköse Veränderungen wurden nach ihrer anatomischen Lokalisation in die Stromgebiete der Vena saphena magna und Vena saphena parva unterteilt. Die optische, bildbasierte Feststellung eines Ödems wurde anhand der Konturschärfe des Sprunggelenkes von ventral und vor allem der Achillessehne von dorsal beurteilt, da jedoch die rein optische Beurteilung eine Ungenauigkeit in der Beurteilung des Vorhandenseins eines Ödems birgt, wurden die Ergebnisse des im Studienablauf durchgeführten „Pitting Edema Test“, mit diesen Feststellungen verglichen und korreliert. Bei der Beschreibung dermalen Veränderungen wurde nicht nur das Vorhandensein, sondern auch deren Flächenausdehnung erfragt, im Rahmen eines Freitextfeldes konnte bei diesen Fragen die Lokalisation und Größe der Läsion genauer beschrieben werden.

Tab. 7. **Übersicht der C- Stadien nach CEAP- Klassifikation und der definierenden Merkmale.** ( Eklof et.al(16), Lurie et al. (17))

<b>CEAP- Stadium</b>	<b>Definition</b>	<b>Anmerkung</b>
C0	Keine Zeichen für CVE	<i>Teleangiektasien = intradermale dilatierte Venulen (Durchmesser &lt;1mm); Retikuläre Venen = Subdermale, dilatierte Venen (Durchmesser &lt;3mm)</i>
C1	Teleangiektasien/ Retikuläre Venen	<i>Dilatierte, palpable, subkutane Venen (Durchmesser &gt;3mm)</i>
C2	Varizen	
C3	Ödeme ohne dermale Auffälligkeit	<i>Pigmentierung und/oder Stauungsekzem</i>
C4		
C4 A	Dermale Veränderungen	<i>Dermatoliposklerose und/oder Atrophie blanche</i>
C4 B		
C5		
C6	Abgeheilte Ulzeration/ Ulkusnarbe Aktive Ulzeration	

Abkürzungen: CVE- Chronisch venöse Erkrankung



Den Auswertenden stand während des gesamten Auswertungsprozesses ein Kurzhandbuch zur Verfügung, in dem Anschauungsbeispiele für die spezifischen, klinischen Veränderungen vermerkt waren, das von erfahrenen StudienmitarbeiterInnen und DoktorandInnen der GHS erstellt wurde, die ebenfalls mit dem Auswertungsprogramm arbeiteten. Um die Auswertung der Beinvenenfotos der MyoVasc- Bilder durchführen zu können, bedurfte es der fachgerechten Einweisung durch einen erfahrenen Facharzt (Herrn PD Dr. Prochaska) sowie der Übung unter Kontrolle erfahrener Studienmitarbeiter. An den Einarbeitungsprozess, in dem unter Aufsicht die Bewertung von 200 Bildern erfolgte, schloss sich eine Inter- und im weiteren Verlauf eine Intraobserveranalyse mit jeweils 50 TN- IDs an, die durch das Datenmanagement und die statistische Abteilung der MyoVasc- Studie beurteilt wurden. Um eine evidente und reproduzierbare Auswertung zu gewährleisten, wurde dieser Prozess erst bei Übereinstimmungsraten von  $\geq 85\%$  abgeschlossen und mit der Bewertung am eigentlichen Analysekollektiv begonnen.

### 3.3. Statistische Methodik

Sämtliche statistischen Analysen wurden mithilfe der Software R Version 4.0.3 (2020) (R Foundation for Statistical Recruiting, Wien, Österreich) durchgeführt. Die analysierten Daten stammten dabei aus den Baseline- Untersuchungen der MyoVasc- Kohorte. Kontinuierliche Variablen wurden durch Mittelwerte und Standardabweichungen (+/- SA) oder, der Median assoziierten, ersten und dritten Quartile (entsprechen 25% und 75%) beschrieben, während diskrete Variablen durch absolute und relative Häufigkeiten dargestellt wurden. Zur Ermittlung von Mittelwertunterschieden wurde der T- Test verwendet. Bei schief verteilten Variablen wurden Unterschiede der Medianwerte (Quartil 1, Quartil 3) mittels des U - Testes überprüft, während für dichotome Variablen der X<sup>2</sup>- Test genutzt wurde. Klinische Parameter und Hazard-Raten wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet. Als signifikant wurde in allen vorgenommenen regressorischen Analysen ein p- Wert- Niveau von < 5% (<0,005) angenommen, sämtliche p- Werte wurden auf die dritte Dezimalstelle gerundet. Das analysierte Patientenkollektiv wurde gemäß der CEAP- Kriterien in die entsprechenden klinischen Stadien (C- Stadien) unterteilt. Dabei wurden die Gruppen C0, C1, C2, C3 einzeln aufgeführt, während C4-6 aufgrund geringer Fallzahlen zusammengefasst wurden. Eine weitere Kategorisierung des Analysekollektives erfolgte zum einen nach dem Vorliegen einer Chronisch Venösen Insuffizienz, wonach definitionsgemäß die Stadien C3- C6 als CVI klassifiziert und den Stadien C0-2 gegenübergestellt wurden, zum anderen nach dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit Differenzierung zwischen den AHA- Stadien (0, A-D) und den Phänotypen einer Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF und HFrEF). Geschlecht, Alter, anthropometrische Daten und klinische Variablen (CVRf, Komorbiditäten, Biomarker und Laborparameter sowie Medikation) wurden nach C- Stadien- Gruppen, CVI, AHA- Stadien und HI-Phänotypen differenziert und tabellarisch dargestellt. Sowohl für die Durchführung der Linearen Regression- als auch der Poisson- Regression wurden die, nach CEAP- Klassifikation, definierten C- Stadien als unabhängige Variable angenommen und im Rahmen eines vierstufigen Modells in jeder Regression adjustiert. Die allgemeinen Adjustierungsstufen der linearen Regression und der Poisson- Regression bezogen sich stets auf dieselben Parameter. Dabei wurden diese Adjustierungsstufen in Abhängigkeit der CEAP – Klassifikation für die Stadien, C1, C2 und C3- C6 sowie C1-C6 angewandt.

- Stufe 1: CEAP Klassifikation, Geschlecht und Alter
- Stufe 2: Stufe 1 + Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Hypertension, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Übergewicht, Dyslipidämie, positive Familienanalyse für Schlaganfall oder Myokardinfarkt)
- Stufe 3: Stufe 2 + Komorbiditäten ( Myokardinfarkt, Schlaganfall, Chronisch arterielle Erkrankungen, Pulmonal arterielle Erkrankungen, Vorhofflimmern, Venöse Thrombosen, Lungenembolie, Chronische Nierenerkrankung, COPD, Tiffeneau- Index)

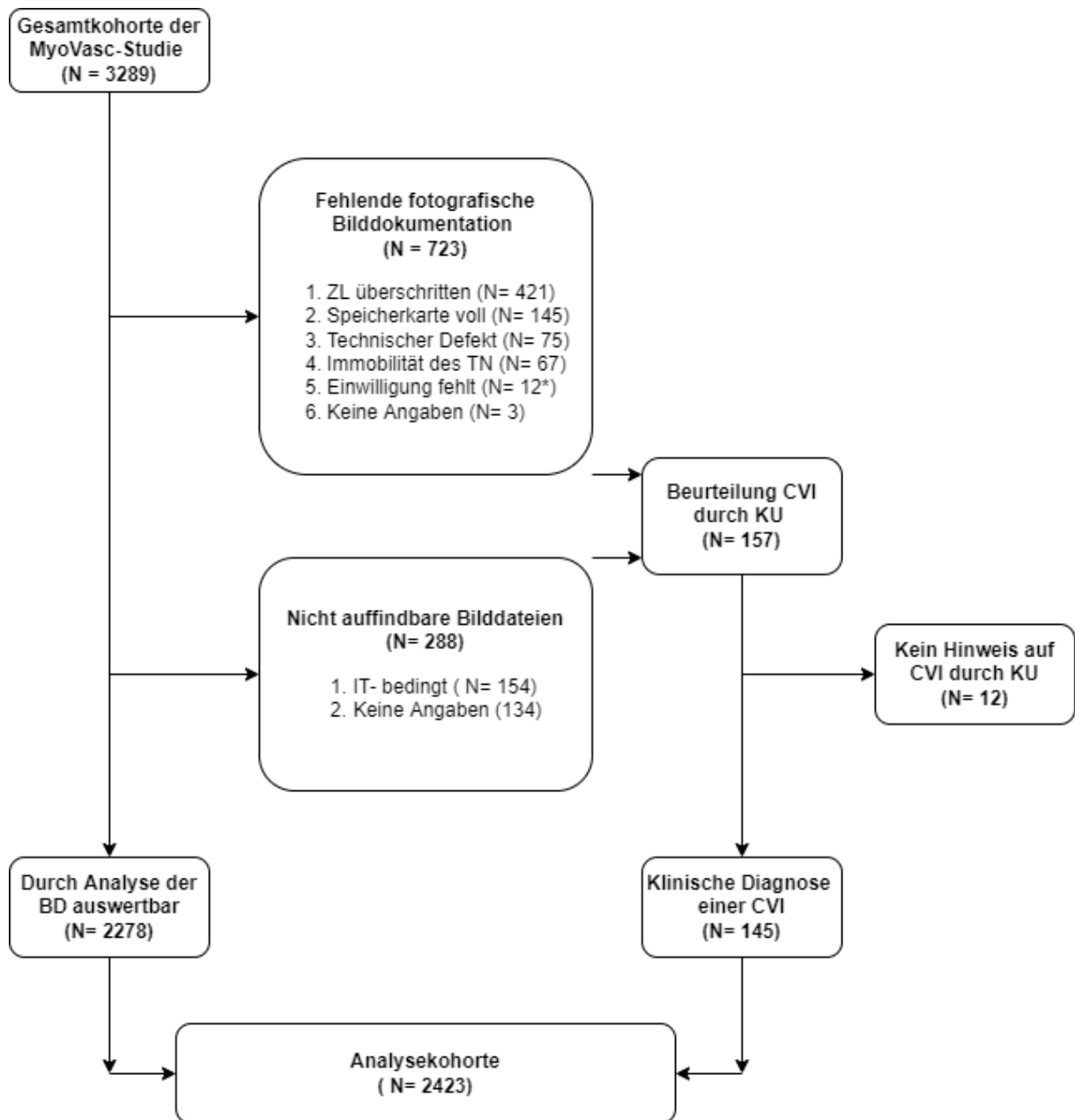
- Stufe 4: Stufe 3 + HI- Medikation ( Beta- Blocker, ACE- Hemmer, ATII- Inhibitoren, Diuretika, Digitalis, Nitrate)

Im Rahmen der Linearen Regressionen wurde der Zusammenhang zwischen chronisch venöser Insuffizienz und echokardiographischen Messgrößen der kardialen Struktur und Funktion (abhängige Variable) untersucht. Dabei galt die statistische Analyse besonders der LVEF und dem E zu E´ Verhältnis. Die LVEF wurde dabei im Bezug auf die Abhängigkeit zu dem Schweregrad des C- Stadiums nicht nur im Gesamtkollektiv betrachtet, sondern auch in den jeweiligen phänotypischen Untergruppen der HI analysiert, um die Abhängigkeit der LVEF von einer CVE differenzierter evaluieren zu können. Die Betrachtung des E zu E´ -Verhältnisses im Rahmen dieser linearen Regressionen erfolgte indes im Gesamtkollektiv. Zur Evaluation der Beziehung zwischen dem Schweregrad der CVE (beschrieben durch das C- Stadium der CEAP-Klassifikation) und einer Herzinsuffizienz wurde das Poisson- Regressionsmodell gewählt. Im Rahmen der Poisson- Regressionen wurde somit die Expressionen der HI in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP Klassifikation untersucht, wobei C0 jeweils gegen C1, C2, C3-C6 und C1-C6 aufgetragen wurde. Dies erfolgte jeweils im Rahmen der, bereits in der linearen Regression verwendeten, vier Adjustierungsstufen und wurde auf jede Unterkategorie der HI angewendet. Diese, durch die Poisson- Regressionen analysierten Unterkategorien, richteten sich zum einen nach der AHA- Klassifikation der HI: AHA Stadien A/B aufgetragen gegen AHA Stadien 0/A und AHA Stadien C/D aufgetragen gegen AHA Stadien 0/A, zum anderen nach den HI- Phänotypen, wobei jeweils die Expressionsformen HFpEF, HFmrEF und HFrfEF gegen AHA Stadien 0/A aufgetragen wurden. Zur regressorischen Analyse der ProbandInnen bezogenen klinischen Endpunkte der MyoVasc- Studie (Verschlechterung der HI darunter zu zählen: Übergang eines asymptomatischen in einen symptomatischen Verlauf, HI- assoziierte Hospitalisierung und Tod kardialer Ursache sowie allgemeine Mortalität) wurde das Cox- Regressionsmodell verwendet. Das Ziel war hierbei die Evaluation des Stellenwertes der CVI als unabhängiger Prädiktor der klinischen Endpunkte, wofür die Untersuchung der Hazard- Raten der jeweiligen Endpunkte in Abhängigkeit einer CVI, sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den phänotypischen Subgruppen der HI (HFpEF, HFmrEF, HFrfEF) durchgeführt wurde. Dabei erfolgte eine Betrachtung des Gesamtkollektivs unter Exklusion des AHA- Stadiums 0 sowie eine zweite Analyse des Gesamtkollektivs und die Untersuchung unter der Differenzierung der HI- Phänotypen unter Ausschluss der AHA Stadien 0 und A. Die Adjustierung der Cox- Regressionsmodelle erfolgte hier zum einen nach Alter und Geschlecht ( Stufe 1) , zum anderen nach Alter, Geschlecht und CVRF ( Diabetes mellitus, Hypertension, Nikotinabusus (aktuell oder vergangen), Übergewicht, Dyslipidämie und bekannte familiäre Fälle von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen) (Stufe 2). Zur Bestimmung der Überlebens- bzw. - Ereignisraten und der damit assoziierten Inzidenzwerte der Verschlechterung der HI, mitsamt der zugehörigen Unterpunkte und der Gesamtmortalität, in Abhängigkeit des vorliegenden C- Stadiums, wurde

die Darstellung mittels Kaplan- Meier- Kurven gewählt. Auf der y- Achse wurden hierbei die kumulativen Inzidenzen der jeweiligen Outcome Parameter gegen den Beobachtungszeitraum von vier Jahren, auf der x- Achse, aufgetragen. Entsprechend der Differenzierung der Cox-Regressionen wurde auch hier eine Betrachtung der Überlebensraten zum einen im Gesamtkollektiv unter Exklusion des AHA Stadiums 0, zum anderen in den HI- Phänotyp spezifischen-Untergruppen, gewählt. Für jeden der analysierten Endpunkte wurde eine, Schritt für Schritt differenziertere, Darstellung, im Sinne der Kaplan- Meier Kurven, vorgenommen. Auf die Differenzierung zwischen C0-C2 gegen C3-C6 folgte im nächsten Schritt die grafische Unterscheidung der Überlebensraten zwischen C0, C1-C2 und C3-C6 und schlussendlich die solitäre Darstellung jedes C- Stadiums, wobei auch hier wieder die Stadien C4- C6, wegen geringer Fallzahlen der einzelnen Stadien, zusammengefasst wurden. Diese Art der Darstellung erlaubte eine differenzierte, C- Stadien spezifische, Analyse der Überlebens- und Ereignisraten und somit eine genauere Beurteilung der Einflüsse des Schweregrades der CVE auf die untersuchten klinischen Endpunkte.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Analysekohorte



\* TN verweigert das vollständige Entkleiden (Entfernen von langen Unterhosen, Bandagen, Verbänden oder Kompressionsstrümpfen oder willigt nicht in den Untersuchungsablauf ein.

Abb.7: **Übersichtsdarstellung zur Generierung der Analysekohorte.** Abkürzungen: ZL Zeitlimit; TN- Teilnehmer; KU- körperliche Untersuchung; stat.- statistisch; IT- Informationstechnik; BD- Bilddateien.

#### *4.1.1 Allgemeine Charakterisierung der Analysekohorte*

Sämtliche Teilnehmer der Baseline- MyoVasc- Studienkohorte (N= 3.289) galten grundsätzlich als geeignet in das Analysekollektiv aufgenommen zu werden und wurden so zur Aufnahme der Fotografien der Beine der Untersuchungsstation zugeführt. Aufgrund verschiedener Ursachen, die der Abbildung 5 zu entnehmen sind, bestand die schlussendlich statistisch auswertbare Analysekohorte aus N= 2.423 TN- IDs. Das mittlere TN Alter lag bei  $65,6 \pm 10,5$  Jahren, weiterhin war das männliche Geschlecht überrepräsentiert (33,3% weibliche TN). Die differenzierte Charakterisierung des Analysekollektives erfolgte mithilfe der CEAP Klassifikation nach der die TN den entsprechenden Klinischen Stadien (C- Stadien), anhand sichtbarer venöser und dermalen Kriterien, zugeteilt wurden. Das mittlere C-Stadium lag bei  $2 \pm 1$ . Keine Anzeichen einer pathologischen Veränderung im Sinne der CEAP- Klassifikation, wiesen 8,5% der TN auf, wobei der Anteil der Männer, die dem Stadium C0 zuzuordnen waren den Anteil der Frauen, mit 11,1% gegen 3,5% deutlich überstieg. Allgemein ließ sich eine höhere relative Häufigkeit der C- Status klassifizierenden Veränderungen im weiblichen Probandinnenkollektiv nachweisen. In dem auswertbaren Kollektiv wiesen 37,4% der TN Zeichen einer manifesten CVI (i.e. C3-C6) auf.

Insgesamt 1480 TN wiesen Zeichen einer symptomatischen Herzinsuffizienz auf, was einem Anteil der Analysekohorte von 64,1% entsprach. Die mittlere LVEF im Analysekollektiv lag bei  $53,1\% \pm 11,1\%$ . Im Rahmen der Evaluation des Analysekollektives gemäß der NYHA Klassifikation fiel auf, dass das NYHA Stadium 1 mit einem Anteil von 62,7% (N= 1.517) des Analysekollektivs, die höchste Prävalenz zeigte. Wobei der Anteil betroffener ProbandInnen mit steigendem NYHA Stadium abnahm und dem NYHA Stadium 4 nur 2,9% (N=69) der TN zuzuordnen waren.

#### *4.1.2. Klinische Charakteristika der Analysekohorte*

Die Evaluation des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren erfolgte mithilfe des MyoVasc- Untersuchungszyklus sowie den damit assoziierten ProbandInnen- Befragungen. Beim Vergleich der Häufigkeitsverteilungen der kardiovaskulären Risikofaktoren lag am häufigsten ein arterieller Hypertonus, bei 76,1% der TN des Analysekollektives, vor. Die Dyslipidämie stellte die zweithäufigste Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren dar. Am seltensten repräsentiert war das Rauchen, wobei nur 308 TN angaben, Nikotin in dieser Form zu konsumieren.

Zur Feststellung der Prävalenz von Komorbiditäten der TN des Analysekollektivs wurden die Ergebnisse der ProbandInnen- Befragung sowie des Untersuchungszyklus und der Auswertung von Arztbriefen genutzt. Die Komorbidität, die am häufigsten im MyoVasc- Analysekollektiv vorlag, waren chronische arterielle Erkrankungen. Davon zeigten sich 1.066 TN (44,0%)

betroffen. Interessanterweise waren nur 8,0% der ProbandInnen im Studienkollektiv von einer TVT betroffen. Die geringste Häufigkeit zeigte sich im Analysekollektiv beim Vorliegen einer Lungenarterienembolie.

Tab. 8: **Klinische Charakteristika der Analysekohorte**

<b>Klinische Charakteristika</b>	
Alter, Jahre Median (IQA)	67.0 ( 59.0-74.0)
Weibliches Geschlecht, % (n)	33.3 ( 806)
<i>Traditionelle Kardiovaskuläre Risikofaktoren, % (n)</i>	
Adipositas/ Übergewicht	34.7 (840)
Arterielle Hypertonie	76.1 (1844)
Diabetes mellitus	25.2 (611)
Dyslipidämie	74.1 (1795)
Positive Familienanamnese für MI oder SA	23.4 (567)
Nikotinabusus	12.7 (308)
<i>Kardiovaskuläre Komorbiditäten, % (n)</i>	
CAE	44.0 (1066)
CNE	18.1 (438)
COPD	13.3 (323)
Krebs	17.1 (414)
LAE	4.1 (99)
Myokardinfarkt	27.8 (674)
PAE	7.6 (138)
Schlaganfall	9.1 (220)
TVT	8.0 (194)
VHF	26.7 (647)
NT- pro BNP[pg/ml], Median (IQA)	197 ( 85- 594)

(Abkürzungen: IQA- Interquartilsabstand; MI- Myokardinfarkt; SA- Schlaganfall; CAE= Chronische Arterielle Erkrankung; CNE= Chronische Nierenerkrankung; COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; LAE= Lungenarterienembolie; PAE= Pulmonal Arterielle Erkrankungen; TVT= Tiefe Venenthrombose; VHF= Vorhofflimmern)

#### 4.1.3.. *Medikation im Analysekollektiv*

Während antithrombotische Medikamente von 70,1% der Teilnehmenden eingenommen wurden, war die am geringste ausgeprägte Medikationsquote bei den Antidiabetika zu finden. Auch hier erfolgte die Analyse anhand individueller Medikationspläne im Rahmen der ProbandInnen- Befragungen der Baseline- Untersuchung.

Tab. 9: **Medikation im Analysekollektiv**

<b>Medikation</b>	<b>Behandelte TN (N)</b>	<b>Anteil am Analysekollektiv (%)</b>
Antidiabetika	451	18,6
Antithrombotische Med.	1699	70,1
Beta- Blocker	1480	61,1
Diuretika	879	36,3
Kalziumkanalblocker	478	19,7
Sulfonamide	633	26,1

Abkürzungen: TN- Teilnehmende; Med- Medikamente.

#### 4.1.4. *Prävalenz Chronisch venöser Veränderungen im Myo-Vasc- Analysekollektiv*

Allgemein zeigte sich in der MyoVasc- Kohorte ein häufiges Vorkommen, peripher venöser Veränderungen, die einer Schweregradeinteilung nach CEAP Stadium unterzogen werden konnten. 91,5% der ProbandInnen konnten nach CEAP- Kriterien klassifiziert und den einzelnen C- Stadien zugeordnet werden. Nur 8,5% (N= 207) (siehe Abbildung 8) der ProbandInnen waren dem Stadium C0 zuzuordnen und wiesen demnach keine ersichtlichen Veränderungen der Beinvenen auf. Der größte Anteil des Studienkollektivs zeigte Veränderungen auf, die dem Stadium C1 zuzuordnen waren. Während sich die Stadien C2 und C3 in ihrer Häufigkeitsverteilung glichen, lagen die Stadien C5 und C6 im deutlich unterrepräsentierten Bereich, so dass sie in den folgenden Analysen mit der Gruppe C4 zusammengefasst betrachtet wurden. Der durchschnittliche C- Stadien Wert lag in der Gesamtkohorte bei  $2,03 \pm 1,22$ . Die CVI (C3-C6) zeigte sich im Vergleich zu den Stadien C0-C2 deutlich geringer repräsentiert, da 23,2% des Kollektivs Zeichen einer CVI aufwiesen, was einem Wert von 562 ProbandInnen entspricht (siehe Abbildung 9). Bei der Differenzierung der Geschlechtergruppen zeigten sich die Frauen zu 96,5% von einer peripher venösen Veränderung, den C- Stadien 1-6 entsprechend, betroffen. In der männlichen Subkohorte lag dieser Anteil bei 88,9%. Das Durchschnittsalter der ProbandInnen lag in der C3- Subkohorte mit  $68,7 \pm 9,3$  Jahren am höchsten, während es in der Gruppe der TN, die dem C0 Stadium angehörten mit  $55,7 \pm 10,7$  Jahren am niedrigsten war.



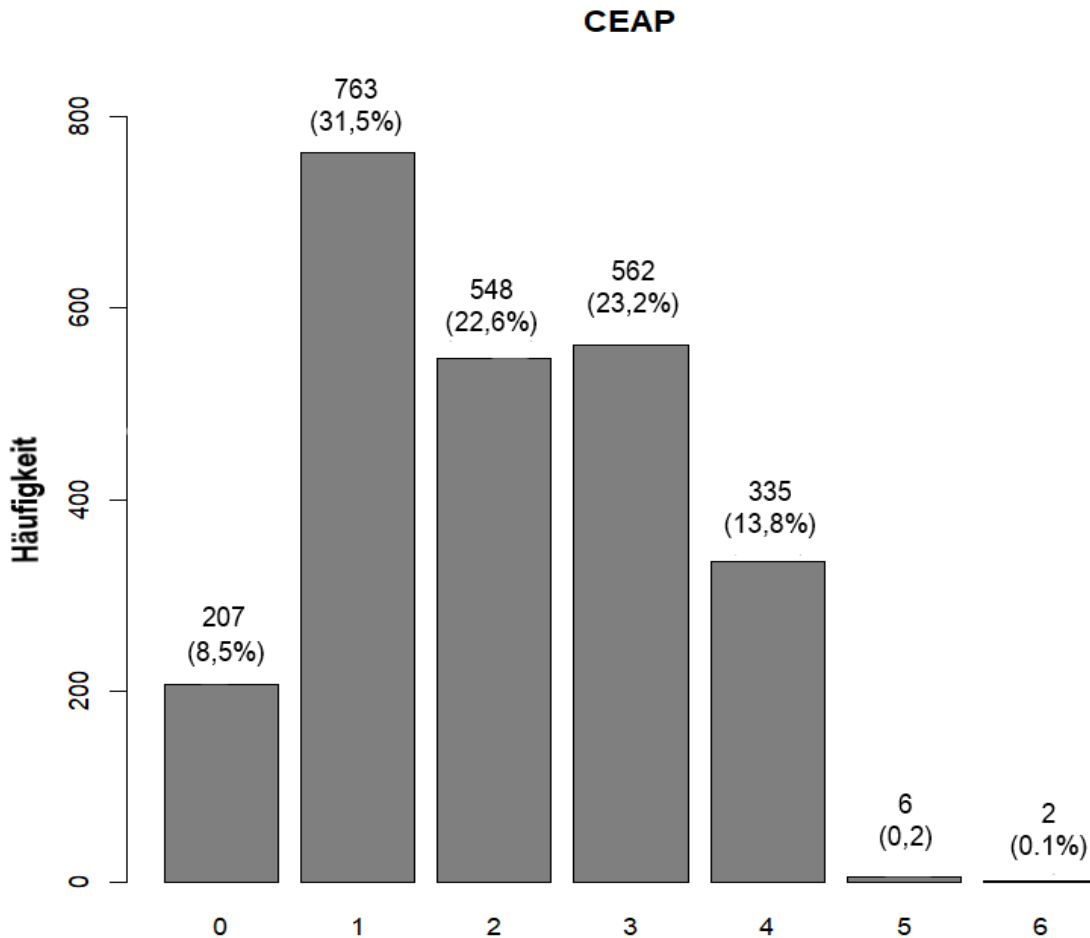


Abb. 8. Häufigkeit der klinischen Zeichen einer Chronisch-venösen Erkrankung stratifiziert nach CEAP-Stadien.

#### 4.1.5. Prävalenz der HI im Analysekollektiv

Die Prävalenzmessung von Stadien, Einteilung und Klassifikation der HI in der MyoVasc-Studienkohorte (N= 3.289) erfolgte hier mithilfe der Kriterien nach AHA-Klassifikation (siehe Abbildung 2) sowie der Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Störung, während eine weitere Differenzierung der Phänotypen der HI nach HFpEF, HFmrEF und HFrEF vorgenommen wurde. Die HI präsentierte sich in der Gesamtstudienkohorte der MyoVasc-Studie, der AHA-Klassifikation gemäß, mit dem höchsten Anteil betroffener Teilnehmender: 52,3% im Stadium AHA C. Der geringste Anteil der Gesamtstudienkohorte war dem Stadium AHA D zuzuordnen (0,6%).

Tab. 10. **Übersicht der Gesamtzusammensetzung der MyoVasc- Studienkohorte anhand der AHA- Stadien und nach Manifestation und Art der HI** mit Darstellung der zugehörigen Fallzahlen

<b>AHA- Stadium</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Anteil am Analysekollektiv</b>
AHA Stadium 0	N= 114	4,7%
AHA Stadium A	N= 306	12,6%
AHA Stadium B	N= 523	21,5%
AHA- Stadium C/D	N= 1.480	61,0%
Kombinierte SFS+DFS	N= 110	3,3%
HFpEF	N= 646	19,6%
HFmrEF	N= 401	12,2%
HFrEF	N= 343	10,4%
Isolierte diastolische FS	N= 325	9,9%
Isolierte systolische FS	N= 165	5,0%
Nicht klassifizierbar (B)	N= 159	4,8%
Nicht klassifizierbar (C/D)	N= 351	10,7%

(Differenzierung und Definition der AHA- Stadien siehe Abbildung 2), Abkürzungen: SFS- Systolische Funktionsstörung; DFS- Diastolische Funktionsstörung; FS- Funktionsstörung

Gemäß der Phänotypisierung nach ESC Leitlinien zeigte sich die HFpEF mit 19,6% des Gesamtkollektivs am häufigsten repräsentiert, während mit zunehmender Einschränkung der LVEF auch der Anteil betroffener Teilnehmender der MyoVasc Kohorte abnahm. Auch lag die isolierte diastolische Dysfunktion häufiger vor als die isoliert systolische Dysfunktion oder die Mischform beider.

#### *4.1.6. Ausprägung echokardiographischer Funktionsparameter im Analysekollektiv*

Die Feststellung kardialer Funktionsparameter erfolgte mithilfe der echokardiographischen Untersuchung. Dabei galt das besondere Augenmerk der LVEF als Grundlage der HI Phänotypisierung nach ESC Leitlinien und als einem der relevantesten Parameter zur Beurteilung der systolischen Funktion, sowie dem E zu E` Verhältnis, das zur Beurteilung der diastolischen Funktion geeignet ist. Die mittlere Ejektionsfraktion des Analysekollektivs lag bei 53,1%±11,1. Das durchschnittliche E zu E` Verhältnis lag im Analysekollektiv bei 8,61 (6,61/11,63).

## 4.2. Präsentation der Kohorten Merkmale in den Untergruppen Chronisch venöser Veränderungen

### 4.2.1. Expression der AHA Stadien und HI Phänotypen in Bezug auf CEAP- Klassifikation

Es ließ sich eine deutliche Abhängigkeit der Ausprägungsgrade der AHA- Stadien von den CEAP Stadien nachweisen. So wiesen nur 5,3% (N=78) der TN aus der C0- Kohorte eine HI im Sinne der AHA- Stadien C/D auf, während 94,7% (1.402) der HI- ProbandInnen, die dem AHA Stadium C/D entsprachen, venöse Veränderungen im Sinne der CEAP- Klassifikation (C1-C6) aufwiesen. Dabei war die Abhängigkeit des Schweregrades der HI nach AHA- Einteilung von der Intensität der venösen Parameter, bei TN des Stadiums C1 recht gering ausgeprägt (p-Wert 0,010), prägte sich aber mit steigender C- Klassifikation zunehmend aus (C2 p-Wert <0,001; C3- C6 < 0,001). Die mittleren Werte der C- Stadien, bezogen auf das jeweilig vorliegende AHA Stadium, lagen im Stadium AHA 0 bei  $1,17 \pm 0,89$ , waren im Stadium A mit  $1,83 \pm 1,16$  stärker ausgeprägt als im Stadium B, wo der durchschnittliche C- Wert bei  $1,67 \pm 1,16$  lag, und fanden ihre maximale Ausprägung in den AHA Stadien C/D  $2,27 \pm 1,20$ .

Tab. 11. Differenzierung und Verteilung der AHA- Stadien in den CEAP- Subgruppen

	<b>C0</b>	<b>C1 gegen C0</b>	<b>C2 gegen C0</b>	<b>C3-C6 gegen C0</b>
AHA- 0	18,4% (N=21)	75,9% (N=66)	44,7% (N=17)	32,3% (N=10)
AHA- A	10,8% (N=33)	75,9% (N=104)	70,5% (N=79)	73,2% (N=90)
AHA- B	14,3% (N=75)	72,2% (N=195)	63,2% (N=129)	62,3% (N=124)
AHA- C/D	5,3% (N=78)	83,6% (N=398)	80,5% (N=323)	89,7% (N=681)
HFpEF (N=536)	2,4% (N=13)	91,2% (N=135)	90,1% (N=118)	95,4% (N=270)
HFmrEF (N=357)	5,0% (N=18)	84,1% (N=95)	80,2% (N=73)	90,5% (N=171)
HFrEF (N=296)	6,8% (N=20)	78,7% (N=74)	77,5% (N=69)	86,9% (N=133)

Bei der Betrachtung der Phänotypen der Herzinsuffizienz in der analysierten Kohorte fiel auf, dass HFpEF die deutlich vorherrschende Unterform war (N= 536), hier zeigte sich eine deutliche Assoziation mit den CEAP- Stadien, da 97,6% (523) der, von einer HFpEF betroffenen ProbandInnen, den Untergruppen C1- C6 zugeordnet waren. Auch bei der HFrEF und der HFmrEF, ließ sich der Trend steigender Prävalenz mit ansteigendem C- Stadium aufzeigen. Die Durchschnittswerte der C- Stadien waren auch in der Gruppe von HFpEF betroffener Teilnehmer mit  $2,38 \pm 1,12$  am stärksten ausgeprägt, wobei die durchschnittlichen C- Stadien Werte zwischen HFmrEF ( $2,31 \pm 1,20$ ) und HFrEF ( $2,30 \pm 1,26$ ) sich nur in geringem Maße voneinander unterschieden.

#### 4.2.2. Kardiale Funktions- und Strukturkriterien im Bezug auf die C- Stadien der CEAP-Klassifikation

Im Rahmen der Beurteilung der systolischen kardialen Funktion mittels LVEF zeigten sich in den Subkohorten mit stärker ausgeprägten C- Stadien eine Reduktion der LVEF im Vergleich zu der C0- Untergruppe (siehe Tabelle 18). Demselben Trend folgend und mit geringfügig stärker ausgeprägter Differenz, waren die Werte der diastolischen Herzfunktion, die anhand des E/E´ - Verhältnisses analysiert wurde, mit steigendem C- Stadium erhöht.

Tab. 12. **Echokardiographische funktionelle Eigenschaften der Analysegruppe stratifiziert nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation**

Parameter	C0 (N= 207)	C1- C2 (N= 1.311)	C3-C6 (N= 905)
EF [%]	54,9 ± 10,4	53,5 ± 10,9	51,9 ± 11,5
E/E'	6,85 (5,52/9,38)	8,42 (6,42/11,23)	9,34 (7,22/13,03)

Abkürzungen: EF- Ejektionsfraktion;

Der Durchschnittswert der LVEF lag in der Gruppe der ProbandInnen, die den C- Stadien 4-6 angehörten, mit 49,8± 11,3 am niedrigsten. Zwar lagen die durchschnittlichen LVEF Werte im C- Stadium 3 bei 53,2± 11,4 und damit höher als im C2- Stadium (52,4± 11,1), der Trend sinkender LVEF Werte mit steigendem C- Stadium ließ sich aber dennoch abbilden (C1- 54,3± 10,8; C0- 54.9± 10.4 p- Wert <0.0001). Mit ansteigendem C- Stadium ließ sich auch eine Zunahme des durchschnittlich vorkommenden Wertes des E zu E´ Verhältnisses aufzeigen.

Die Ausprägung der linksventrikulären Masse zeigte eine Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der peripher venösen Veränderungen, wobei die höchsten Werte bei ProbandInnen nachzuweisen waren, die den C- Stadien 4-6 angehörten.

Tab.13. **Linsventrikuläre Masse: Ausprägung im Bezug auf das vorliegende C- Stadium nach der CEAP Klassifikation.**

	C0	C1	C2	C3	C4-C6
LVM [g]	189,8 (155,9/240,8)	182,6 (145,7/228,0)	194,5 (153,9/245,9)	211,7 (170,7/264,1)	226,4 (175,2/281,7)
LVMI [g/m <sup>2</sup> .7]	41,7 (34,9/51,4)	42,8 (36,0/52,5)	45,0 (36,7/55,2)	50,3 (41,4/63,3)	51,2 (40,5/63,6)

Abkürzungen: LVM- Linksventrikuläre Masse; LVMI- Linksventrikulärer Masseindex

Vor allem im Bezug auf die Häufigkeit konzentrischer und die exzentrischer Hypertrophie ließ sich eine Assoziation mit steigendem C- Stadium nachweisen. Dieser Zusammenhang war beim Vorgang des konzentrischen Remodeling nicht signifikant nachweisbar (p- Wert 0,37).

Tab. 14. **Phänotypen ventrikulärer Geometrie stratifiziert nach C-Stadien der CEAP- Klassifikation**

<b>Ventrikuläre Geometrie</b>	<b>C0 (207)</b>	<b>C1- C2 (1.311)</b>	<b>C3- C6 (905)</b>
Konzentrisches Remodelling	12,8% (18)	14,1% (107)	15,6% (55)
Konzentrische Hypertrophie	13,4% (19)	13,4% (101)	26,5% (107)
Exzentrische Hypertrophie	27,6% (47)	39,9% (434)	58,7% (422)

#### 4.2.3. NT- pro BNP Spiegel und ihre C- Stadien abhängige Verteilung in der Analysekohorte

Im Vergleich mit den TN, die dem Stadium C0 zuzuordnen waren, zeigten die TN mit positiver CEAP Klassifikation einen deutlich erhöhten NT- pro BNP Wert auf, wobei auch hier mit steigender CEAP Klassifikation ein steigender NT- pro BNP Wert einherging (siehe Tabelle 14). Die NT- pro BNP Serumspiegel des Analysekollektives zeigten eine deutlich rechtsschiefe Verteilung auf.

Tab. 15. **NT- pro BNP Spiegel im Analysekollektiv stratifiziert nach C- Stadien der CEAP- Klassifikation**

<b>Parameter</b>	<b>C0 (N= 207)</b>	<b>C1- C2 (N= 1.311)</b>	<b>C3- C6 (N= 905)</b>
NT- pro BNP[pg/ml]	90,5 (42,92/210,25)	173,0 (80,0/450,0)	306,0 (110,0/939,0)

Darstellung mithilfe des Medians (Interquartilsabstand 1 und 3 Quartil), sowie Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

Es ließ sich ein deutlicher Anstieg der NT-pro BNP Spiegel in Abhängigkeit der Ausprägung des C- Stadiums nachweisen.

#### 4.2.4. Kardiovaskuläre RF in Abhängigkeit der Ausprägung des C-Stadiums

Im Vergleich mit Teilnehmenden, die keinerlei Symptome einer peripher venösen Erkrankung aufwiesen (C0), zeigten ProbandInnen mit C-Status Klassifikation eine stärkere Ausprägung kardiovaskulärer Risikofaktoren( CVRF), vor allem im Bezug auf Hypertension, Diabetes mellitus und Adipositas. Im Vergleich gering ausgeprägter C- Stadien ( C1 bis C2) mit den Stadien, die eine CVI klassifizieren, ließ sich für Individuen, die den Stadien C3- C6 zuzuordnen waren, ein deutlicher Trend zum häufigeren Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren aufzeichnen, so kam beispielsweise der Parameter Adipositas etwa doppelt so häufig vor wie in der Teilnehmerkohorte mit gering ausgeprägten C- Stadien. Das Vorliegen einer CVI ließ sich am häufigsten bei Patienten nachweisen, die auch unter einem Hypertonus litten, so waren 84,8% dieser Patienten von einer CVI betroffen. Der geringste Anteil an prävalenter CVI war demnach in der Gruppe der TN nachweisbar, die rauchten.

Tab. 16: **Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren nach C- Stadien der CEAP Klassifikation**

CRF	C0 (N=207)	C1-C2(N=1.311)	C3- C6(N=905)
Adipositas	22,7% (47)	23,0% (302)	54,3% (491)
Diabetes mellitus	14,5% (30)	19,6% (257)	35,8% (342)
Dyslipidämie	71,0% (147)	71,8% (941)	78,1% (707)
Hypertonus	59,9 % (124)	72,7% (953)	84,8% (767)
MI/SA in Familie	23,8% (49)	23,4% (307)	23,3% (211)
Nikotinabusus	19,8 (48)	12,5% (164)	11,4% (103)

#### 4.2.5. Prävalenz der Komorbiditäten in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP Klassifikation

Die Häufigkeit von chronischen Nierenerkrankung war im Rahmen des Analysekollektives bei TN, die den Stadien C1 bis C6 zugeteilt werden konnten, deutlich höher als bei TN, die keine Hinweise auf Veränderungen des peripher venösen Systems aufwiesen. Dieses Verhältnis zeichnete sich auch deutlich bei den kardiovaskulären Komorbiditäten, wie dem Vorhofflimmern, der tiefen Beinvenenthrombose und der Herzinsuffizienz ab. Dabei zeigten sich vor allem in der Gruppe der TN mit CVI deutlich erhöhte Prävalenzen der jeweiligen Erkrankung. Dass die Häufigkeit des Vorliegens einer Komorbidität mit ansteigendem C-Stadium zunahm, ließ sich bei allen beobachteten Erkrankungen aufzeigen. Dabei zeigten sich vor allem im Bezug auf TVT und LAE recht geringe Häufigkeiten der Prävalenz dieser Komorbiditäten mit zunehmendem C- Stadium.

Tab.17. **Prävalenz der Komorbiditäten im Analysekollektiv nach C- Stadien der CEAP Klassifikation stratifiziert.**

<b>Komorbiditäten</b>	<b>C0 (N= 207)</b>	<b>C1- C2 (N= 1.311)</b>	<b>C3-C6 (N= 905)</b>
CAE	43,0%(89)	41,3%(549)	48,1%(435)
CNE	8,7%(18)	15,1%(198)	24,5% (222)
COPD	8,7% (18)	12,3% (161)	15,9% (144)
LAE	2,4%(5)	3,9% (51)	4,8% (43)
Myokardinfarkt	26,6% (55)	26,1% (342)	30,6% (277)
PAE	5,8% (12)	6,0% (79)	9,9% (90)
Schlaganfall	6,8% (14)	8,8% (116)	9,9% (90)
TVT	2,9% (6)	6,7% (88)	11,0% (100)
VHF	14,0% (29)	23,9% (313)	33,7% (305)

Abkürzungen: CAE= Chronische Arterielle Erkrankung; CNE= Chronische Nierenerkrankung; COPD= Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; LAE= Lungenarterienembolie; PAE= Pulmonal Arterielle Erkrankungen; TVT= Tiefe Venenthrombose; VHF= Vorhofflimmern

#### 4.2.6. *Vorrangige medikamentöse Therapie der Analysekohorte nach Verteilung entsprechend der CEAP Klassifikation*

Wie aus den Komorbiditätsprofilen ableitbar, wurden die ProbandInnen, die der CEAP- Klassifikation entsprechende Veränderungen aufwiesen, vorrangig mit Antiarrhythmika, Antidiabetika, Diuretika und Antithrombotischen Pharmazeutika behandelt, wobei die Häufigkeit der Anwendung der erwähnten Pharmaka mit zunehmendem C- Stadium zunahm. Diese Befunde lassen sich mit den Auswertungen der Abhängigkeit des Komorbiditätsprofils vom Schweregrad des vorliegenden C- Stadiums ableiten. Der deutlichste Unterschied der Behandlungsraten zwischen den C- Stadien war, bezogen auf sämtliche Medikamentengruppen, zwischen den Stadien C1-C2 und C3-C6 zu beobachten.

Tab. 18. **Häufigste Medikationen im Analysekollektiv, stratifiziert nach C- Stadien der CEAP Klassifikation**

<b>Medikation</b>	<b>C0 (N= 207)</b>	<b>C1- C2 (N= 1.311)</b>	<b>C3- C6 (N= 905)</b>
Antidiabetika	11,1% (23)	15,1% (198)	25,4% (230)
Antithrombotische.	60,9% (126)	66,5% (872)	77,5% (701)
Beta- Blocker	50,7% (105)	59,6% (782)	65,5% (593)
Diuretika	19,8% (41)	29,4% (385)	50,1% (453)

Kalziumkanalblocker	10,1% (21)	13,7% (180)	30,6% (277)
Sulfonamide	8,7% (18)	20,1% (264)	38,8% (351)

### 4.3. Lineare Regressionsanalysen

#### 4.3.1. Untersuchung des Einflusses der Stadien chronisch venöser Erkrankungen auf Herzfunktion und Herzstruktur

Im Rahmen der Linearen Regressionsanalysen der echokardiographischen Funktionsparameter für systolische und diastolische kardiale Funktion wurde der Ausprägungsgrad der C- Stadien stets als unabhängige Variable angenommen. Die vier Stufen der Adjustierung (S.69-70) wurden im Rahmen der Linearen Regressionsanalysen der echokardiographischen Funktion auf vier verschiedene Analysestufen angewendet. In diesen Analysestufen wurden die unterschiedlichen Ausprägungsgrade der C- Stadien im Vergleich zum Stadium C0 aufgeführt:

- 1) C1 vs. C0
- 2) C2 vs. C0
- 3) C3-C6 vs. C0
- 4) C1-C6 vs. C0

Wobei vor allem der CVI (C3-C6) als unabhängige Variable besondere Beachtung galt. Jede dieser Analysestufen wurde im Zusammenhang mit der jeweiligen abhängigen Variablen und unter Verwendung der auf den Seiten 69- 70 aufgeführten Adjustierungsstufen untersucht. Als abhängige Variablen wurden hier die echokardiographischen Funktionsparameter in Bezug zu den, wie oben beschriebenen, abgestuften C- Stadien gesetzt. Dabei wurde die LVEF nicht nur in der Gesamtübersicht der Kohorte betrachtet, auch die Veränderung der Ejektionsfraktion bei bereits bestehender pathologischer Veränderung im Rahmen einer HFrEF, HFmrEF oder HFpEF wurde mit Hilfe der bivariaten Regression analysiert. Neben der LVEF, die zur Analyse der systolischen Herzfunktion dient, wurde auch das E zu E'- Verhältnis als Repräsentationsfaktor der diastolischen Funktion erhoben und bezogen auf die Gesamtkohorte, ohne Differenzierung der einzelnen Herzinsuffizienzphänotypen, analysiert. Zusätzlich zu der allgemeinen Darstellung dieser Ergebnisse wurde auch noch eine logarithmierte Version der Werte erstellt.



In der Spearman- Rangkorrelation ( $r$ = Spearman- Korrelationskoeffizient) des gesamten Analysekollektivs im Bezug auf die Abhängigkeit der LVEF von der Ausprägung manifester C- Stadien zeigte sich beim Vergleich des Stellenwertes des C- Stadiums als unabhängige Variable eine deutliche Assoziation des Schweregrades der CEAP- Stadien entsprechenden Veränderungen und der Ausprägung der Einschränkung der LVEF. Bei der Auftragung der Stadien C1-C6 gegen C0 zeigte sich, dass die LVEF der ProbandInnen mit manifesten CEAP- Stadien eine mittlere Reduktion über alle Adjustierungsstufen hinweg von 1,9%-3,5% aufwies, wobei die Abhängigkeit der LVEF mit steigendem Umfang der Adjustierungsstufen abnahm (Stufe 1: LVEF- Reduktion – 3,5% (KI 95%= (-5,1)- (-1,8)) p- Wert= <0,0001; Stufe 4: LVEF- Reduktion -1,9 (KI 95%= (-3,4)-(-0,41) p-Wert= 0,013). Im Rahmen der Differenzierung der verschiedenen C- Stadien in Auftragung gegen C0 wurde deutlich, dass gerade die Stadien der CVI (C3- C6) den höchsten Stellenwert als unabhängige Variable im Bezug auf die Beeinflussung der LVEF aufwiesen. Hier blieb der Zusammenhang auch nach Adjustierung für CVRF hoch (p- Wert= <0,0001). Im Bezug auf das E zu E´ Verhältnis konnte eine Korrelation der Ausprägung diesen Markers der diastolischen Funktion mit der CVI (C3 bis C6) gezeigt werden, wobei auch hier die Korrelationsstärke mit steigendem Adjustierungsstadium abnahm und geringer ausgeprägt war als der Korrelation zwischen CVI und LVEF.

Tab. 19. **Ergebnisse der Lineare Regression über die Abhängigkeit der LVEF und des E zu E´ Verhältnis von der CVI**

<b>Stufe 1</b>		<b>Stufe 2</b>		
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>		<b>+Adjustierung für Alter, Geschlecht, CVRF</b>		
	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>
LVEF	-4,8 (-6,7; -2,9)	<0,0001	- 4,5 (-6,5; -2,6)	<0,0001
E/E´	1,7 (0,75; 2,6)	0,00041	1,3 (0,36; 2,3)	0,0073
<b>Stufe 3</b>		<b>Stufe 4</b>		
<b>Adjustierung für S2+ Komorbidität</b>		<b>+Adjustierung für S3+ Medikation</b>		
	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>
LVEF	-3,6 (-5,6; -1,6)	0,00041	- 2,2 (-4,0; -0,29)	0,023
E/E´	0,95 (-0,022; 1,9)	0,056	0,60 (-0,37; 1,6)	0,23

Der Beta-Schätzer berichtet in dieser Analyse über den Einfluss des Vorhandenseins einer CVI (C3- C6), aufgetragen gegen C0, auf die echokardiographischen Funktionsparameter. Abkürzungen: KI- Konfidenzintervall; CVRF- Kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Der Stellenwert der CVI als unabhängiger Prädiktor für die Reduktion der LVEF repräsentierte sich im Rahmen der Linearen Regressionsmodelle, innerhalb der HI phänotypisierten Subgruppen, geringer ausgeprägt als in der Evaluation der gesamten Analysekohorte. So betragen die mittleren LVEF Reduktionswerte bei HFpEF ProbandInnen zwischen -0,99% und -2,99%, wobei die p-Werte Niveaus nicht im hoch signifikanten Bereich lagen (p-Werte= 0,12-0,53). In der HFrfEF- Gruppe zeigten sich zumindest im Rahmen der ersten beiden Adjustierungsstufen signifikanter Zusammenhänge: Stufe 1: LVEF Reduktion: -4,4% (KI 95% (-7,5)- (-1,3)) p- Wert= 0,0064; Stufe 2: LVEF- Reduktion -4,6% (KI 95% (-7,9)-(-1,3)) p- Wert= 0,0071. Der Zusammenhang zwischen CVI und echokardiographischen Funktionsparametern scheint somit in den HI- Gruppen stärker durch die adjustierten Risikofaktoren beeinflusst zu sein.

Die Beeinflussung der Linksventrikulären Masse durch das Vorliegen einer CVI als unabhängiger Prädiktor zeigte sich in der gesamten Analysekohorte bei Adjustierung für die herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem signifikanten p- Wert von <5%. Im Rahmen der weiteren Adjustierungsstufen nahm der Stellenwert der CVI als Prädiktor für die linksventrikuläre Masse, die im Rahmen der linearen Regression in indexierter Form aufgetragen wurde, jedoch ab.

Tab. 20. **Ergebnisse der Linearen Regression über die Abhängigkeit der LVMI von der CVI**

<b>Stufe 1</b>		<b>Stufe 2</b>		
<b>Adjustierung für Alter und Geschlecht</b>		<b>+Adjustierung für Alter, Geschlecht, CVRF</b>		
	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>
LVMI	9,4 (6,6; 12)	<0,0001	5,3 (2,4; 8,1)	0,00033

<b>Stufe 3</b>		<b>Stufe 4</b>		
<b>Adjustierung für S2+ Komorbidität</b>		<b>+Adjustierung für S3+ Medikation</b>		
	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Beta-Schätzer (95%KI)</b>	<b>p-Wert</b>
LVMI	3,7 (0,82; 6,6)	0,012	2,4 (0,43; 5,3)	0,096

Der Beta-Schätzer berichtet in dieser Analyse über den Einfluss des Vorhandenseins einer CVI (C3-C6), aufgetragen gegen C0, auf die echokardiographischen Funktionsparameter. Abkürzungen: KI- Konfidenzintervall; CVRF- Kardiovaskuläre Risikofaktoren, LVMI- Linksventrikulärer Masseindex

#### 4.4. Poisson-Regressionsanalysen

##### 4.4.1. Regressionsanalyse zur Abhängigkeit der HI von einer CVI

Die Grundstruktur der, im Rahmen der Poisson- Regression, angewendeten Analysestufen entsprach derer der linearen Regression. Die Ausprägungsgrade der CEAP Klassifikation wurden auch hier als unabhängige Variablen eingesetzt, während im Gegensatz zur linearen Regressionsanalyse die AHA- Stadien C/D und die HI Phänotypen nach ESC Klassifikation als abhängige Variablen verwendet wurden und auf ihre Assoziation mit den verschiedenen CEAP – Stadien, im Gesamtkontext der bereits erwähnten Adjustierungsstufen untersucht wurden. Die Poisson- Regression mit robustem Standardfehler wurde hier zur Generierung von Prävalenz- Raten (PR) genutzt. Insgesamt wurden sechs verschiedene Variationen der Poisson-Analyse durchgeführt, wobei die Adjustierungsstufen stets identisch waren und den, bereits im Rahmen der Linearen Regression verwendeten Adjustierungsstufen entsprachen (siehe S.77). So wurden nicht nur die verschiedenen Abstufungen der AHA- Klassifikation gegeneinander aufgetragen ( (AHA C/D vs. AHA 0/A) und (AHA A/B vs. AHA 0/A)), sondern auch die verschiedenen Herzinsuffizienzphänotypen jeweils gegen das AHA Stadium 0/A. Die durchgeführten Regressionsanalysen zeigten eine starke Assoziation der CVI (C3-C6) mit dem Vorliegen des AHA Stadium C/D in Auftragung gegen das AHA Stadium 0/A (p-Wert= <0,0001) und unterstützten damit die Tendenz, die sich bereits in der Fallzahldarstellung der Untersuchung zur Struktur der Analysekohorte abgebildet hatte. Eine weniger starke Abhängigkeit ließ sich in den geringer ausgeprägten CEAP- Stadien aufzeigen. Das Vorliegen einer CVI zeigte sich hier über alle Adjustierungsstufen hinweg als starker, unabhängiger Prädiktor für das Vorliegen einer klinisch, symptomatischen Herzinsuffizienz, den AHA Stadien C/D entsprechend. Auch im Rahmen der differenzierten Betrachtung der HI- Phänotypen nach ESC- Klassifikation ließ sich diese starke Assoziation zwischen dem Auftreten der verschiedenen HI Entitäten in Abhängigkeit des Vorliegens einer CVI nachweisen. Dabei zeigte sich auch hier dieser Zusammenhang konsistent in allen Adjustierungsstufen.

Tab. 21: **Einfluss einer Chronisch- venösen Erkrankung (C3-C6) auf das Vorhandensein einer chronischen Herzinsuffizienz (AHA C/D bzw. der HI- Phänotypen)**

	Stufe 1		Stufe 2	
	Adjustierung für Alter und Geschlecht		Adjustierung für Alter, Geschlecht, CVRF	
	PR (95%KI)	p-Wert	PR (95%KI)	p-Wert
AHA C/D	1,352(1,166; 1,568)	<0,0001	1,262(1,092; 1,458)	0,0016
HFpEF	2,460(1,495; 4,049)	0,00040	2,137(1,336; 3,417)	0,0015
HFrEF	2,011(1,341; 3,015)	0,00073	1,599(1,075; 2,376)	0,020

HFmrEF	2,206(1,438; 3,385)	0.00029	1,879(1,216; 2,903)	0,0045
--------	---------------------	---------	---------------------	--------

**Stufe 3**

**Adjustierung für S2+ Komorbidität**

**PR (95%KI) p-Wert**

AHA C/D	1,260(1,082; 1,467)	0,0029
HFpEF	2,316(1,321; 4,060)	0,0034
HFrEF	1,673(1,113; 2,512)	0,013
HFmrEF	1,653(1,080; 2,530)	0,021

**Stufe 4**

**+Adjustierung für S3+ Medikation**

**PR (95%KI) p-Wert**

1,209(1,048;1,394)	0,0092
2,281(1,328; 3,919)	0,0028
1,034(0,716; 1,494)	0,86
1,373(0,915; 2,059)	0,13

Abkürzungen: CVRF- Kardiovaskuläre Risikofaktoren; KI- Konfidenzintervall; PR- Prävalenz- Ratio.

4.5. Analyse der klinischen Endpunkte und der Überlebenszeiten

Wie aus den vorausgegangenen Daten abzuleiten war, lag in der Analysekohorte die HI häufiger bei gleichzeitigem Bestehen einer CVI vor. Auch zeigte sich ein Zusammenhang der CVI mit der kardialen Funktion. Die Outcome Analysen die im Bezug auf die primären klinischen Endpunkte durchgeführt wurden, sollten nun zur Klärung der Frage dienen, ob die CVI einen Einfluss auf den Verlauf einer HI hat.

Die Outcome- Analysen, wurden im Rahmen einer Gesamtinzidenzanalyse der Studienkohorte, differenziert nach CEAP Stadien, erhoben. Im Rahmen dieser Survival- Analysen wurden die AHA- Stadien 0 und A aus der Bewertung ausgeschlossen, woraus sich ein Analysekollektiv von N= 2.003 Individuen für die prospektive Datenanalyse ergab. Das Augenmerk lag dabei auf den klinischen Endpunkten der MyoVasc- Studie: Verschlechterung einer HI (was sich aus der HI bedingten Hospitalisierung, dem Übergang in eine symptomatische HI und dem Tod kardialer Ursache zusammensetzte) und der allgemeinen Mortalität. Dabei betrug der Beobachtungszeitraum vier Jahre, wobei sich die Beobachtungsdauern zwischen den Endpunkten unterschieden. So lag die mittlere Beobachtungszeit bei den Endpunkten Verschlechterung der Herzinsuffizienz, HI assoziierte Hospitalisierung und Übergang in eine symptomatische Form der HI bei 3,01 Jahren, während für Tode kardialer Ursache die mittlere Beobachtungsdauer bei 3,89 und für den Tod jeglicher Ursache bei 3,86 Jahren lag.

Im analysierten Kollektiv (N= 2.003), ließen sich insgesamt 744 endpunktspezifische Events beobachten, dies entsprach einer Fallquote 37,14%. Diese Events lassen sich, wie in Tabelle 21 zu sehen, auf die entsprechenden studienspezifischen Endpunkte bezogen, aufteilen. Die

Verschlechterung einer Herzinsuffizienz betraf 12,73% der Analysekohorte, wobei der Übergang in eine symptomatische HI der am geringsten ausgeprägte Unterpunkt war (1,09%). Einen Tod jeglicher Ursache, im Rahmen, erlitten 9,7% der Studienteilnehmenden im Rahmen des Beobachtungszeitraums von vier Jahren.

Tab 22. **Fallzahlen der Endpunktanalyse des Studienkollektivs** nach Ausschluss der Gruppen AHA 0 und A.

<b>Endpunkte</b>	<b>Events (N=x)</b>
Verschlechterung der HI	N= 255
HI- Hospitalisierung	N= 179
Übergang in symptomatische HI	N= 22
Tod kardialer Ursache	N= 93
Tod jeglicher Ursache	N= 195

Auch in den, nach HI Phänotypen differenzierten Untergruppen des Analysekollektivs (N=2003), erfolgte eine Beurteilung des Outcomes anhand dieser klinischen Endpunkte, wobei der Unterpunkt des Übergangs in eine symptomatische Form der HI in diesen Kategorien entfiel. Die Anteilsverteilung der betroffenen Studienteilnehmenden in der HFpEF- Gruppe zeigte einen ähnlichen Trend wie im gesamten Analysekollektiv. So waren 11,2% (N= 60) der HFpEF ProbandInnen von einer Verschlechterung der HI betroffen. 8,4% (N= 45) dieser Gruppe mussten sich einer HI bedingten Hospitalisierung unterziehen und 3,9% (N=21) starben einen Tod kardialer Genese. Der Tod jeglicher Ursache war mit 9,1% (N= 49) in der HFpEF- Gruppe geringer ausgeprägt als die Verschlechterung der HI.

Im Vergleich der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen Endpunkte zwischen den HI Phänotypen nahm die HFmrEF eine intermediäre Stellung ein: 15,7% (N=56) der ProbandInnen mit einer HFmrEF erfuhren im Beobachtungszeitraum eine Verschlechterung der HI, wobei 12,3% (N= 44) von einer HI bezogenen Hospitalisierung und 5,6% (N= 20) von einem Tod kardialer Genese betroffen waren. Der Anteil der Verstorbenen war in der HFmrEF Gruppe mit 12,3% (N= 44) etwas höher als in der HFpEF- Gruppe. Die Gruppe der ProbandInnen, die unter einer HFrEF litten, zeigte sowohl in absoluten Zahlen als auch in der prozentualen Verteilung der Betroffenen die höchsten Werte der drei HI Phänotypen auf: Eine Verschlechterung der HI erlitten in dieser Gruppe 32,1% (N= 95) der Teilnehmenden. Die HI bezogene Hospitalisierung betraf 25,7% (N= 76), der kardiale Tod 14,2% (N= 42) dieser Gruppe. Auch die Rate an Toden jeglicher Ursache war am stärksten ausgeprägt im Vergleich zu den beiden anderen HI Phänotypen: 23,0% (N= 68).

#### 4.5.1. Untersuchung der Auswirkung Chronisch- venöser Erkrankungen auf die Mortalität und die Verschlechterung der Herzinsuffizienz

##### Tod jeglicher Ursache

In der gesamten analysierten Kohorte zeigten die Todesinzidenzen der Teilnehmenden, über den Beobachtungszeitraum von vier Jahren, eine Abhängigkeit von dem Vorliegen einer Chronisch- venösen Erkrankung. Dabei ging die Dauer des Vorliegens einer CVI mit einem deutlichen Anstieg der Gesamtmortalität einher, da die höchsten Anstiege der kumulativen Inzidenzwerte der Todesfälle im letzten Drittel des Beobachtungszeitraums zu verzeichnen waren. Das Vorliegen einer CVI und besonders die C-Stadien C4- C6 gingen demnach im gesamten Analysekollektiv mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Beobachtungszeitraums zu versterben, einher.

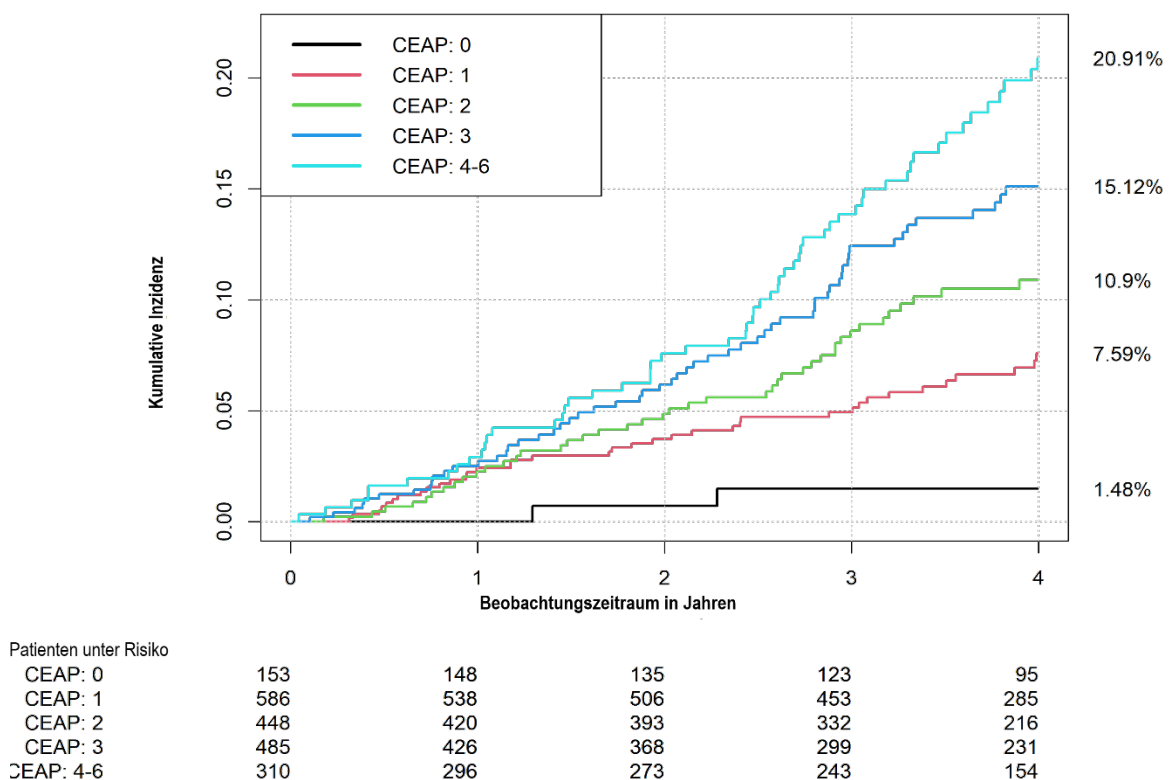
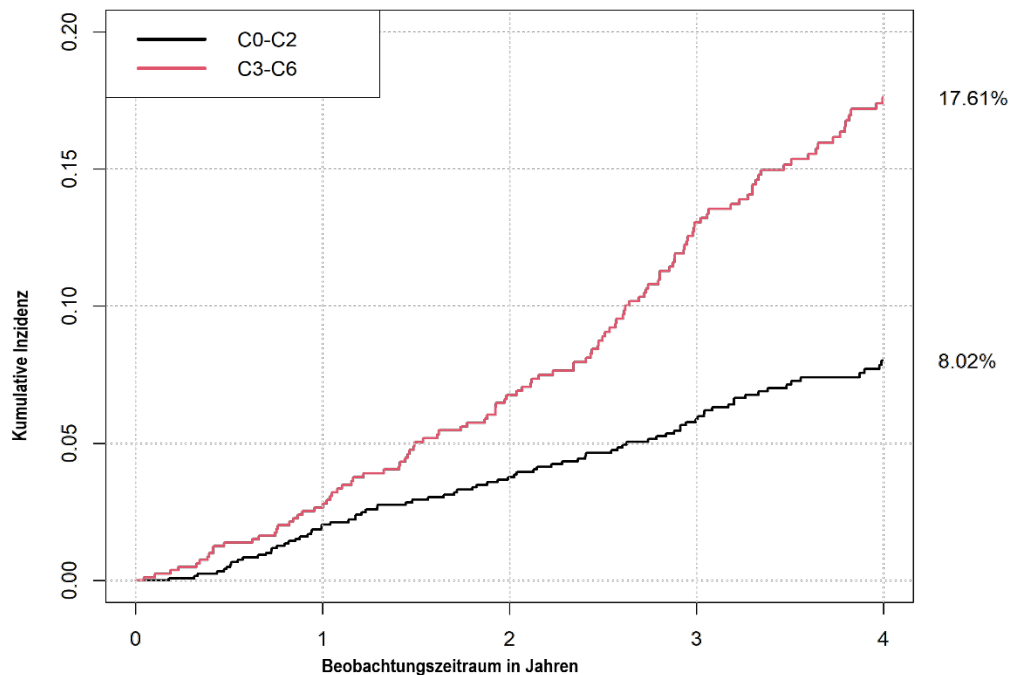


Abb. 9. Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache im Analysekollektiv- Auftragung der C-Stadien der CEAP- Klassifikation

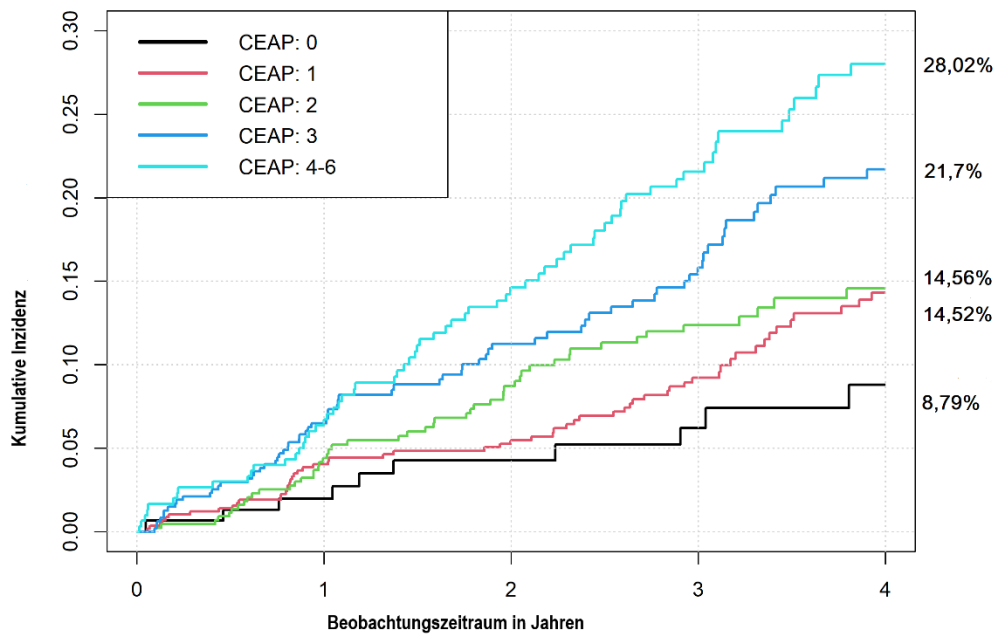


Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
C0-C2	1187	1106	1034	908	596
C3-C6	795	722	641	542	385

Abb. 10. Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache im gesamten Analysekollektiv- Auftrag gruppierter C- Stadien der CEAP- Klassifikation

#### Verschlechterung der HI

Bereits in der Analyse der ersten Auftragung C0-C2 gegen C3-C6 zeigte sich ein deutlicher Unterschied der kumulativen Inzidenzwerte in der Überlebenszeitanalyse zwischen C0-2 und der CVI. Der steilste Anstieg der Inzidenzwerte der Verschlechterung der HI zeigte sich in der von einer CVI betroffenen Gruppe, zwischen dem dritten und vierten Jahr des Beobachtungszeitraums. Die Kurvenverläufe wiesen keine Schnittpunkte auf. Während der Anstieg der Inzidenzraten in der grafischen Darstellung von C3- C6 steiler ausgeprägt war als der des Kurvenverlaufs der Inzidenzanalyse in den Stadien C0- C2. Bei weiterer Differenzierung der einzelnen C- Stadien fiel auf, dass sich die Inzidenzwerte der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz zum Ende des Beobachtungszeitraums in den Stadien C1 und C2 deutlich annäherten. Vor allem im Rahmen des ersten Drittels des Beobachtungszeitraums kreuzten sich die Kaplan Meier Kurven von C3 und C4-C6 sowie die Kurven um C0/ C1 und C2. Die C- Stadien bezogene Abhängigkeit der Inzidenzwerte einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz ließ sich im Rahmen der Kaplan Meier Kurven aber auch weiterhin deutlich aufzeigen.

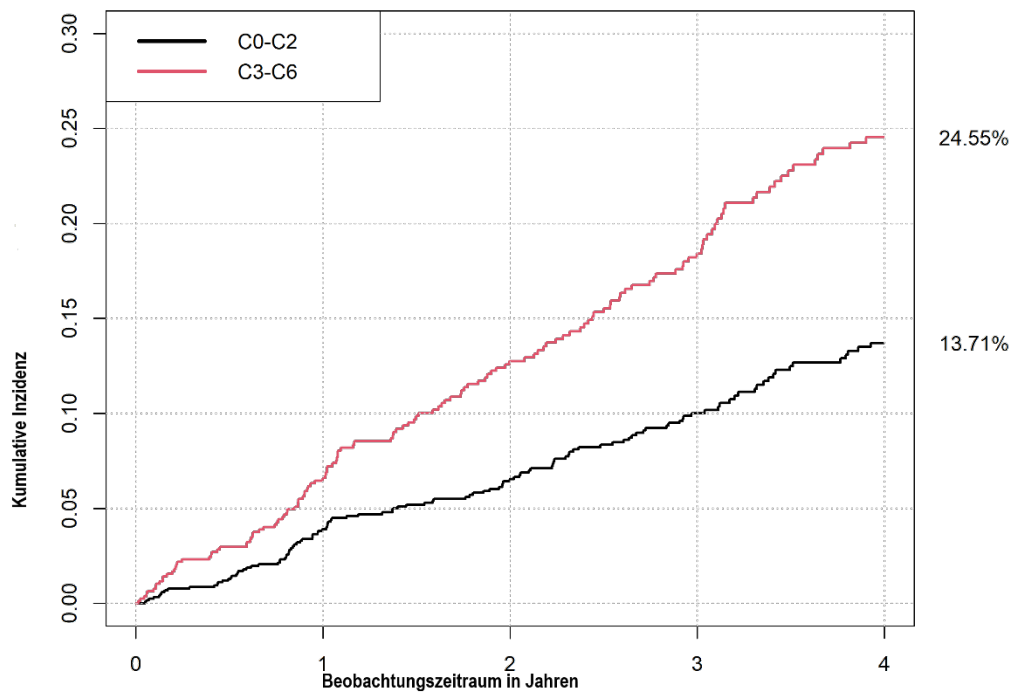


Patienten unter Risiko

CEAP: 0	152	139	116	92	61
CEAP: 1	582	497	431	350	194
CEAP: 2	441	375	315	242	138
CEAP: 3	475	354	272	213	138
CEAP: 4-6	301	264	215	175	95

Abb. 11. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI im Analysekollektiv- Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation





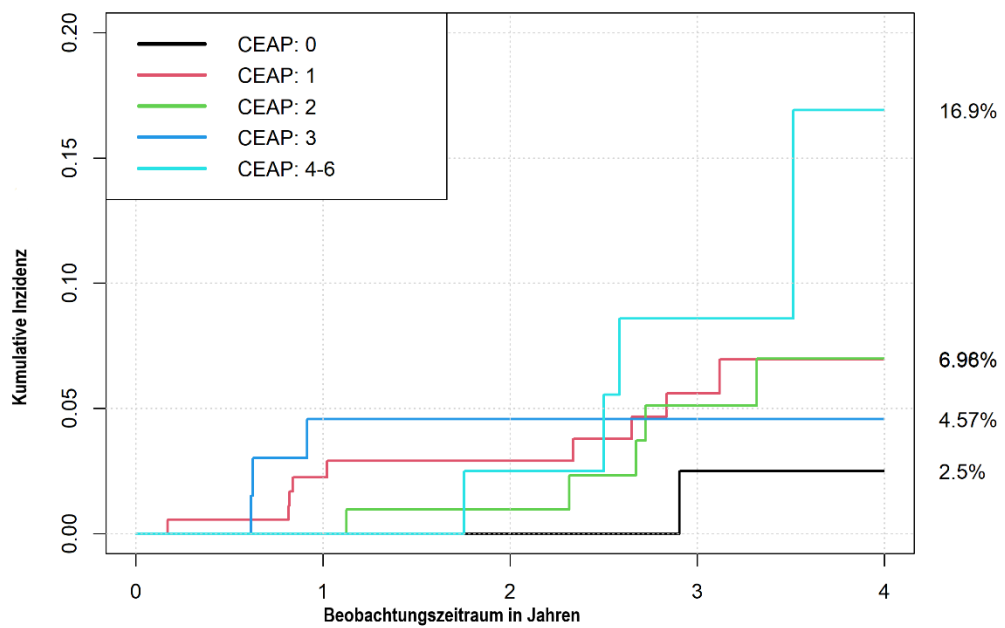
Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
C0-C2	1175	1011	862	684	393
C3-C6	776	618	487	388	233

Abb. 12. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI im Analysekollektiv- Auftragung grup- prierter C- Stadien der CEAP- Klassifikation

Auch im Rahmen der Differenzierung der einzelnen, die Verschlechterung der HI definieren- den, Unterpunkte zeigte sich derselbe C- Stadien abhängige Trend der Zunahme der kumula- tiven Ereignisinzidenzen über den Beobachtungszeitraum hinweg.

### Übergang in eine Symptomatische Form der HI

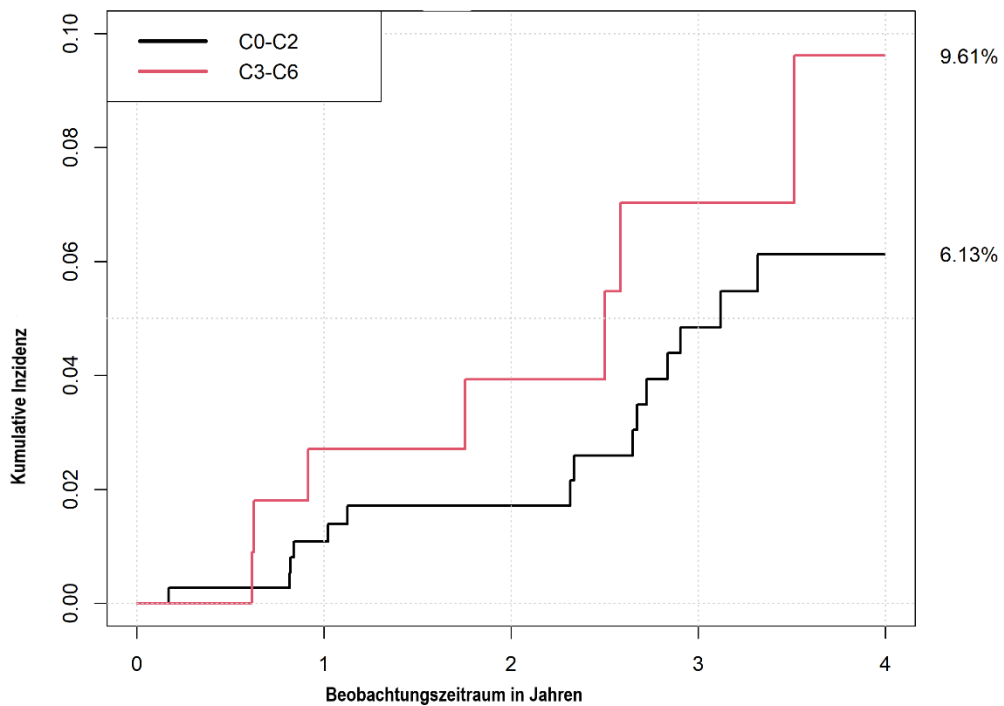
Bei der Beurteilung des Übergangs in einen symptomatischen HI Zustand wirkte sich die ge- ringe Fallzahl limitierend auf die Interpretation der Untersuchungsbefunde aus, so dass nur in der grob in C0- C2 und C3- C6 unterteilten Auftragung die C- Stadien abhängige Assoziation der Inzidenzen mit einer geringen Anzahl von Kreuzungspunkten der Kaplan Meier- Kurven aufgezeigt werden konnte. In der differenzierten Darstellung der C- Stadien zeigte sich deutlich die limitierende Wirkung der geringen Fallzahlen dieses klinischen Endpunktes. Zwar wiesen die Stadien C4-C6 die höchsten kumulativen Inzidenzwerte auf, die Stadien C1 und C2 über- stiegen jedoch in Bezug auf die kumulativen Inzidenzen das Stadium C3.



Patienten unter Risiko

CEAP: 0	72	65	53	39	24
CEAP: 1	180	154	133	102	57
CEAP: 2	121	105	89	66	48
CEAP: 3	66	51	36	29	24
CEAP: 4-6	45	44	37	29	8

Abb. 13. Kaplan Meier Kurve zur Transition der HI im gesamten Analysekollektiv - Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation

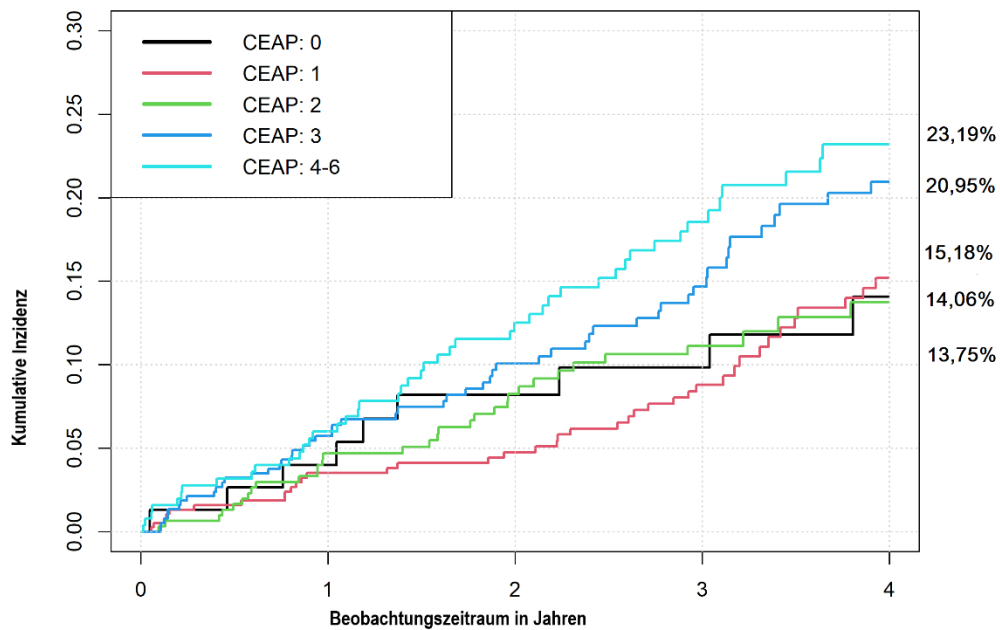


Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
C0-C2	373	324	275	207	129
C3-C6	111	95	73	58	32

Abb. 14. Kaplan Meier Kurve zur Transition der HI im Analysekollektiv- Auftragung gruppierter C-Stadien der CEAP- Klassifikation

#### HI bedingte Hospitalisierung

Im Bezug auf die HI bedingte Hospitalisierung stiegen die kumulativen Inzidenzwerte in Abhängigkeit des C- Stadiums an, dabei zeigte sich im Stadium C1 ein häufigeres Vorkommen dieses Endpunktes als im Stadium C2, wobei die Ereignishäufigkeiten im Stadium C1 vor allem zum Ende des Beobachtungszeitraumes hin höher waren. Auch die Inzidenzraten innerhalb der C0 Gruppe lagen oberhalb derer der Gruppe C2.

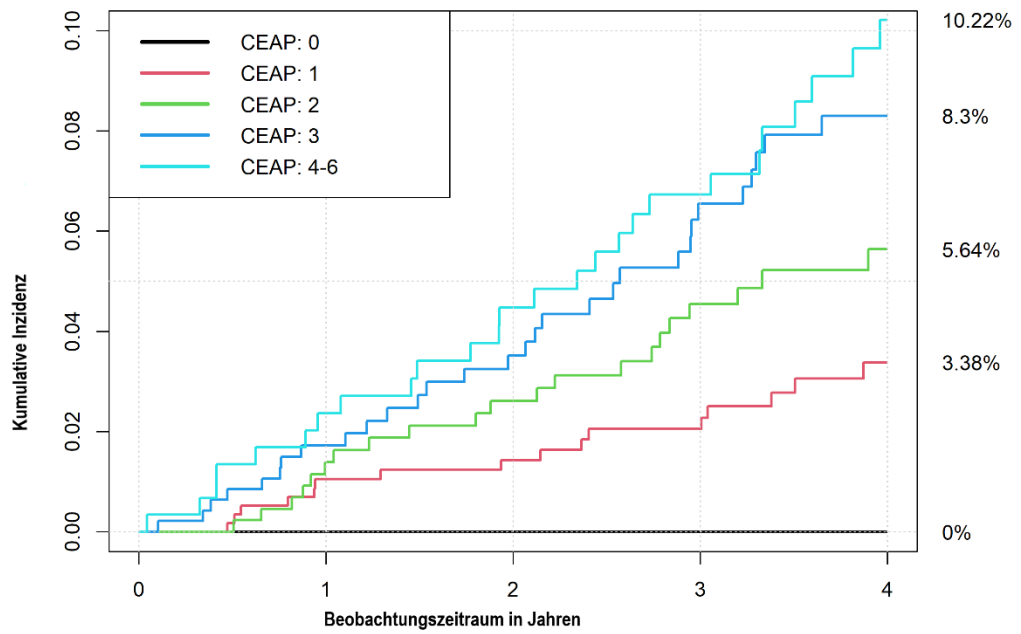


Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	76	72	62	51	35
CEAP: 1	379	331	287	238	134
CEAP: 2	307	262	217	170	87
CEAP: 3	378	293	226	177	106
CEAP: 4-6	254	218	176	143	83

Abb. 15: Kaplan Meier Kurve zur HI bedingten Hospitalisierung im Analysekollektiv- Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation

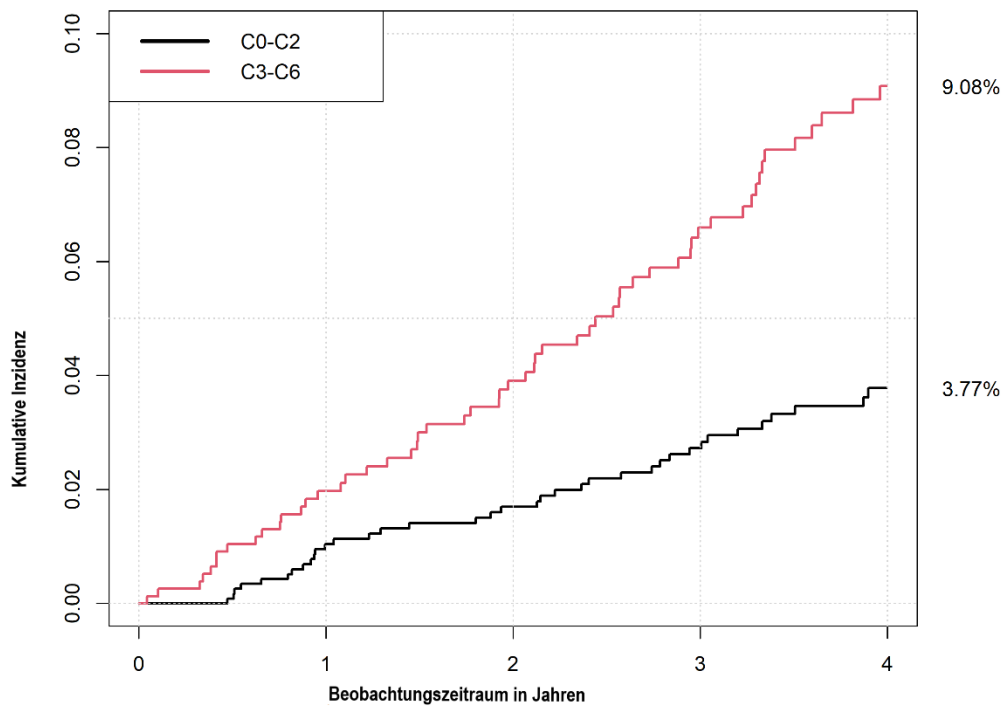
#### Tod kardialer Ursache

Bei der Analyse des Todes kardialer Ursache stiegen in der Gesamtanalysekohorte mit steigendem C- Stadium auch die Werte der kumulativen Inzidenzen an. Die Ausprägung der CEAP- Stadien wies hier eine deutliche Assoziation mit den Endpunktbezogenen Inzidenzen auf, wobei die Wahrscheinlichkeit, einem Tod kardialer Ursache zu erliegen, mit dem Schweregrad des C- Stadiums anstieg. Der steilste Anstieg der kumulativen Inzidenzwerte erfolgte im letzten Viertel des Beobachtungszeitraums für die zusammengefasste Gruppe der C- Stadien C3- C6. Bei der differenzierten Auftragung der C- Stadien stiegen die Inzidenzraten in der Gruppe C2 zum Beginn des zweiten Viertels und zu Beginn des letzten Viertels des Beobachtungszeitraumes an, während in den Gruppen C3 und C4- C6 die Steigungen einen nahezu linearen Verlauf nahmen.



Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	152	147	134	123	95
CEAP: 1	582	535	504	451	284
CEAP: 2	440	414	389	331	215
CEAP: 3	473	415	359	293	227
CEAP: 4-6	298	285	264	240	153

Abb. 16. Kaplan Meier Kurve zum kardialen Tod im Analysekollektiv – Auftragung der C- Stadien der CEAP- Klassifikation



Patienten unter Risiko						
C0-C2	1174	1096	1027	905	594	
C3-C6	771	700	623	533	380	

Abb. 17. Kaplan Meier Kurve zum kardialen Tod im gesamten Analysekollektiv- Auftragung gruppierter C- Stadien der CEAP- Klassifikation

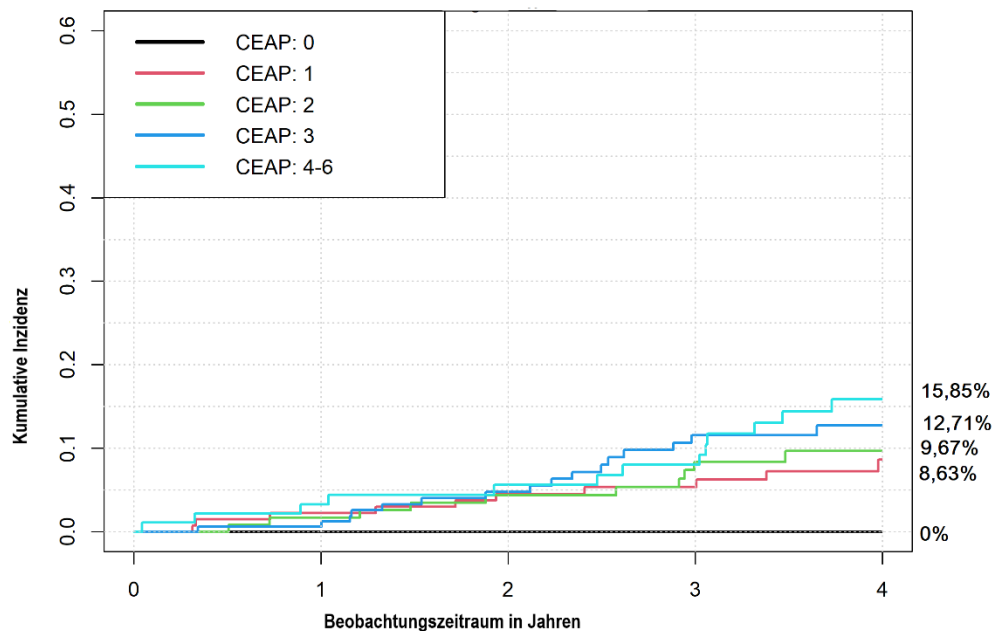
#### 4.5.2. Untersuchung der Auswirkung einer Chronisch venösen Erkrankung auf Outcome relevante Parameter in den phänotypisierten Subgruppen der HI

Um den Stellenwert der CVI als prädiktiver Faktor differenzierter zu betrachten, erfolgte eine Analyse der Endpunkte: Verschlechterung der Herzinsuffizienz und Tod jeglicher Ursache in den verschiedenen phänotypischen Subgruppen der Herzinsuffizienz. Somit konnte die vergleichende Betrachtung des Einflusses der CVI und die Detektion möglicher Unterschiede in den HI Subgruppen umgesetzt werden.

So wurde in der HFpEF Gruppe die endpunktbezogene Überlebenszeitanalyse im Bezug auf den Tod jeglicher Ursache und die Verschlechterung der HI vorgenommen. Wie auch in der Gesamtanalysekohorte bestätigte sich hier die Assoziation der Inzidenzwerte der jeweiligen Endpunkte mit dem zunehmenden Schweregrad der Expression des C- Stadiums.

So zeigte sich in der Gruppe der HFpEF ProbandInnen eine Assoziation zwischen dem Eintreten eines Todes jeglicher Ursache und der C- Stadien Expression, wobei in der zweiten

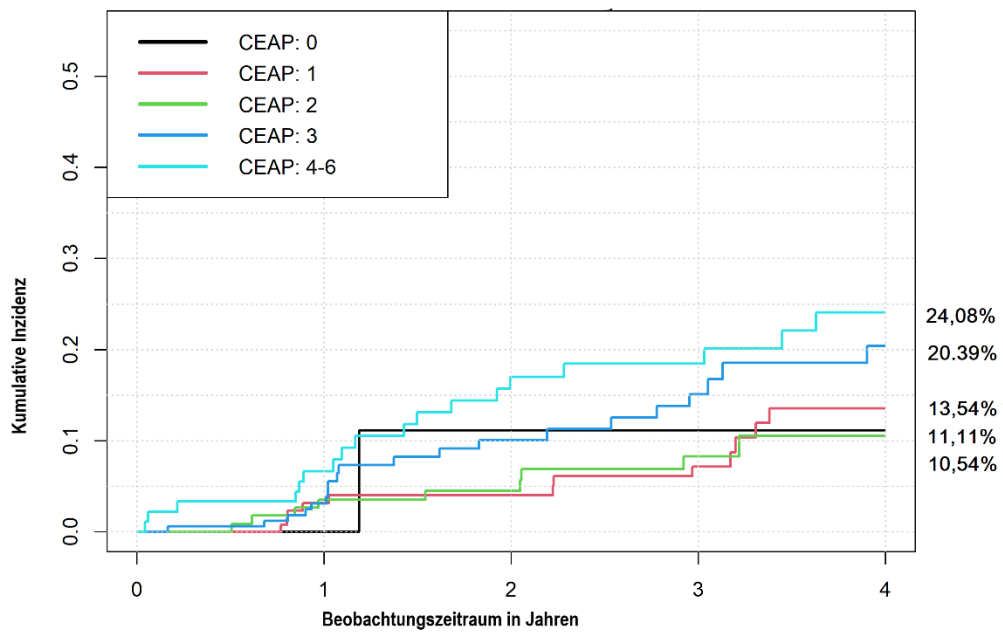
Hälfte des Beobachtungszeitraums die Mortalitätsinzidenz im Stadium C3 kurzzeitig oberhalb der Stadien C4-C6 lag. Zum Ende des Beobachtungszeitraums hin überstieg aber die kumulative Inzidenz im Stadium C4-C6 die des Stadiums C3.



Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	13	12	11	11	10
CEAP: 1	135	128	121	111	64
CEAP: 2	117	114	106	91	57
CEAP: 3	172	155	125	99	73
CEAP: 4-6	92	85	82	76	52

Abb. 18. **Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache in Abhängigkeit des vorliegenden C-Stadiums der CEAP- Klassifikation bei ProbandInnen mit einer HFpEF**

Die Verschlechterung der HI verzeichnete dabei einen deutlichen Anstieg im zweiten Viertel des Beobachtungszeitraums, wobei dieser Effekt in der CVI Gruppe deutlicher ausgeprägt war als in der Gruppe der TN, die venöse Veränderungen gemäß der Stadien C0-C2 aufwies. Auch in dieser Analyse überstiegen die Inzidenzwerte des Stadiums C1 die des Stadiums C2 zum Ende des Beobachtungszeitraums, wobei auch die Inzidenzwerte im Stadium C0 noch über den Werten der C2- Gruppe lagen, was ehesten, erneut, auf die geringe Fallzahl zurückzuführen sein dürfte.



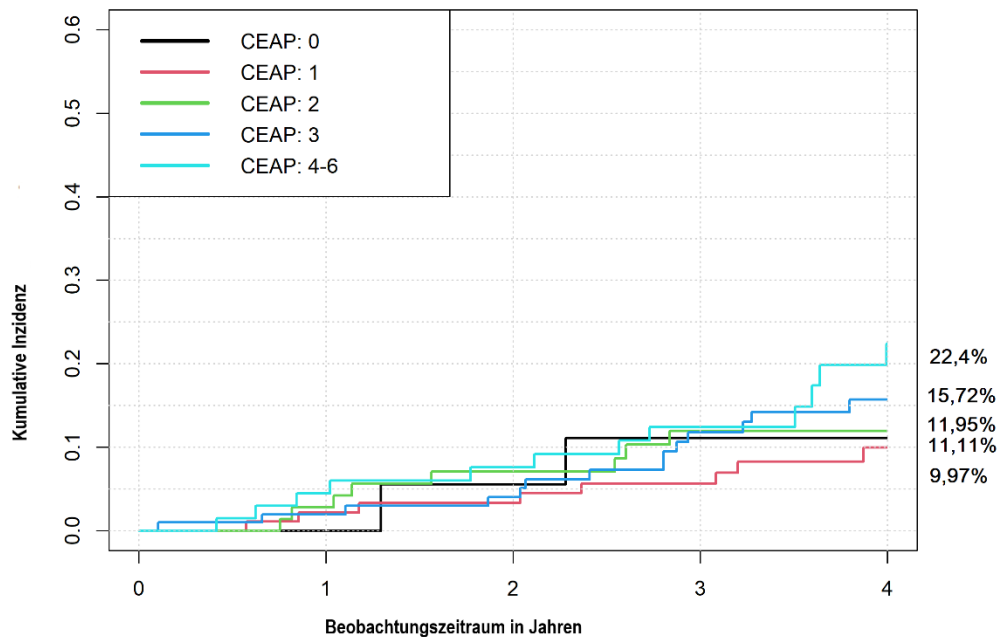
Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	13	12	8	6	4
CEAP: 1	134	115	101	86	47
CEAP: 2	116	103	90	66	36
CEAP: 3	170	126	90	65	41
CEAP: 4-6	91	75	62	57	34

Abb. 19. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP- Klassifikation bei ProbandInnen mit HFpEF



#### 4.5.2.1. Subgruppe von Individuen mit HFmrEF

Die Assoziationen der Anstiege der kumulativen Inzidenzraten im Bezug auf die Todesfälle jeglicher Ursache waren weniger stark in der Gruppe der HFmrEF ausgeprägt als in der gesamten Analysekohorte und in der Gruppe der HFpEF.

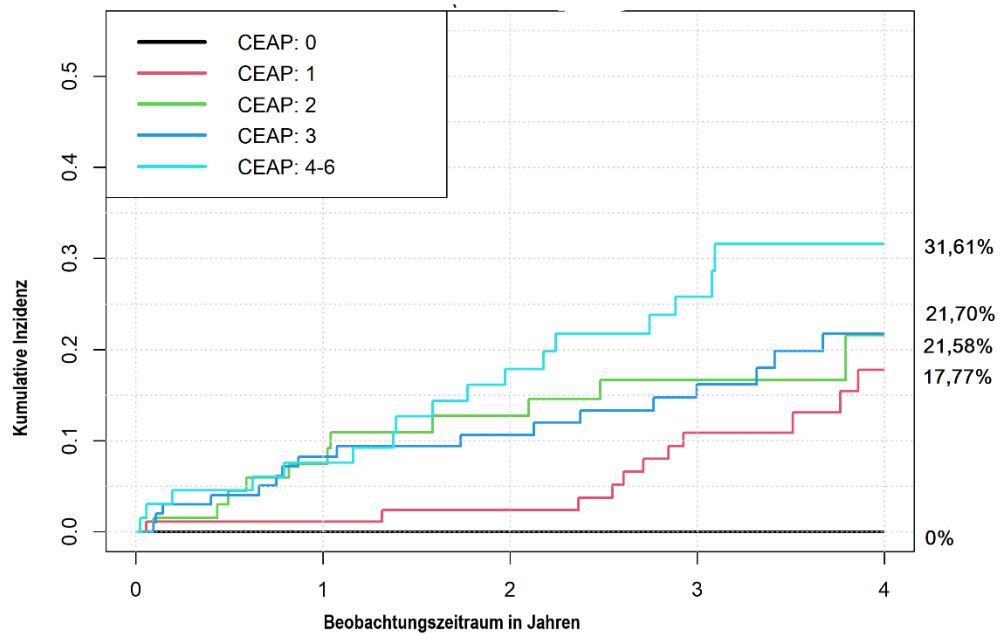


Patienten unter Risiko

CEAP: 0	18	18	17	15	12
CEAP: 1	92	87	84	80	53
CEAP: 2	71	69	63	54	25
CEAP: 3	103	95	92	78	54
CEAP: 4-6	67	64	58	51	31

Abb. 20. **Kaplan Meier Kurve zu Inzidenzen der Todesfälle jeglicher Ursache bei ProbandInnen mit HFmrEF**

In der Gruppe der HFmrEF ProbandInnen zeigte sich im Bezug auf die Analyse der Verschlechterung der HI eine relative Annäherung der Inzidenzen innerhalb der Gruppen C2 und C3, wobei die Ereignisraten innerhalb der Gruppe C2 die der Gruppe C3 mitunter überstiegen. Vor allem im Rahmen der ersten beiden Viertel des Beobachtungszeitraumes überschritten sich die Verläufe der Kaplan Meier Kurven der verschiedenen C- Stadien Ausprägung mitunter mehrfach.



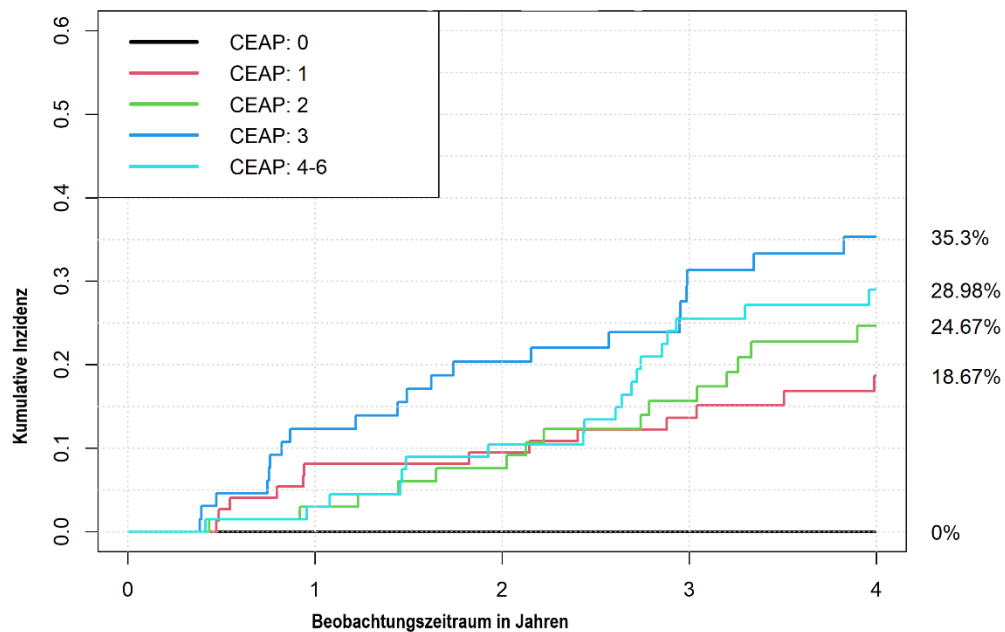
Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	17	17	16	14	10
CEAP: 1	91	84	74	62	33
CEAP: 2	68	56	48	38	13
CEAP: 3	101	79	70	58	34
CEAP: 4-6	66	59	45	35	19

Abb. 21. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI in der HFmrEF-Kohorte

#### 4.5.2.2. Subgruppe der Individuen mit HFrEF

In der HFrEF Kohorte zeigte sich die C- Stadien bezogene Abhängigkeit der Endpunktinzidenzen deutlich geringer ausgeprägt als zuvor in HFpEF und HFmrEF.

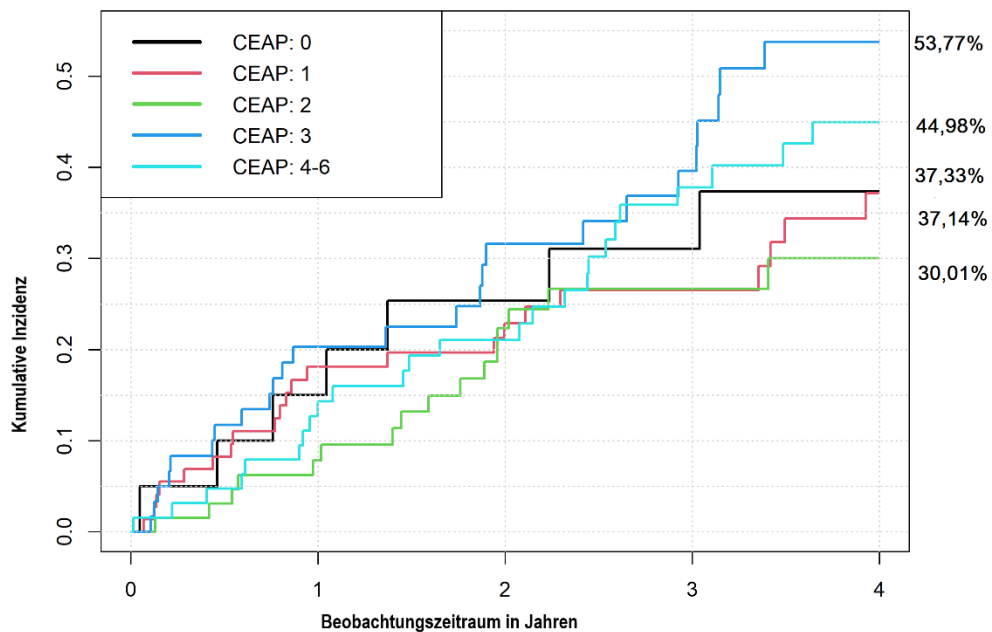
Eine Abhängigkeit der Todesfallhäufigkeit von der Ausprägung des C- Stadiums ließ sich aber auch in den Outcome- Analysen der HFrEF Subgruppe aufzeigen. Wobei die Todesfallhäufigkeiten in der Gruppe der ProbandInnen, die dem Stadium C3 zuzuordnen waren, am stärksten ausgeprägt waren.



Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	20	20	20	19	18
CEAP: 1	74	68	67	61	44
CEAP: 2	68	65	60	50	36
CEAP: 3	65	56	48	37	32
CEAP: 4-6	67	65	60	49	39

Abb. 22. Kaplan Meier Kurve zum Tod jeglicher Ursache in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP- Klassifikation bei ProbandInnen mit HFrEF

Bei der Betrachtung der Verschlechterung der HI wurde in der Patientengruppe mit HFrEF deutlich, dass die kumulativen Inzidenzwerte des Stadiums C3 deutlich die der Stadien C4-C6 überstiegen, auch folgten die Inzidenzraten der niedrigeren C- Stadien und des Stadiums C0 nicht den, in den vorherigen Analysen, festgestellten Trends. Die Assoziation der Endpunktinzidenzen mit dem Schweregrad des C- Stadiums war in der Gruppe der HFrEF Betroffenen nicht in der Deutlichkeit nachweisbar wie es in der Betrachtung der gesamten Analysekohorte und der HFpEF- Gruppe der Fall war. Allerdings lagen die Inzidenzwerte der Verschlechterung einer Herzinsuffizienz in der HFrEF Gruppe deutlich höher als bei den Studien-subgruppen mit HFpEF und HFmrEF.



Patienten unter Risiko	0	1	2	3	4
CEAP: 0	20	17	13	11	10
CEAP: 1	73	54	47	37	22
CEAP: 2	66	56	38	30	18
CEAP: 3	60	42	30	22	16
CEAP: 4-6	64	53	46	32	22

Abb. 23. Kaplan Meier Kurve zur Verschlechterung der HI in Abhängigkeit der C- Stadien der CEAP Klassifikation bei ProbandInnen mit HFREF

#### 4.5.3. Cox Regression zur Evaluierung der CVI als unabhängiger Prädiktor für die klinischen Endpunkte

Ziel der regressorischen Analyse der klinischen Endpunkte innerhalb des MyoVasc- Analysekollektivs, mittels des Cox- Regressionsmodell war es, der Frage nachzugehen, ob der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CVI und der Verschlechterung einer HI durch das klinische Profil zu erklären war oder ob die CVI den Stellenwert eines unabhängigen Risikofaktors, losgelöst von herkömmlichen Mediatoren, in diesem Kontext einnimmt. Um den Stellenwert der CVI als unabhängigen Prädiktor der klinischen Endpunkte zu ermitteln, wurde hierbei eine Analyse der Hazard Raten der jeweiligen Endpunkte sowohl im gesamten Analysekollektiv als auch in den, nach HI klassifizierten Untergruppen, vorgenommen. Die Betrachtung des Gesamtkollektivs erfolgte unter Ausschluss der AHA Stadien 0/A. Die Adjustierung der Cox- Regression erfolgte, den Adjustierungsmodellen 1 und 2 entsprechend, zum einen nach

Alter und Geschlecht, zum anderen nach den CVRF (Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterieller Hypertonie, positiver Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Übergewicht und Nikotinabusus).

#### 4.5.3.1. Gesamte Analysekohorte

In der gesamten Analysekohorte zeigte sich die CVI vor allem im Bezug auf den Endpunkt: Verschlechterung der HI als relevante Einflussgröße. Das Vorhandensein einer CVI war demnach, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, mit einem 74% erhöhten Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Analysekollektiv vergesellschaftet (Siehe Tabelle 23). Auch im Bezug auf die allgemeine Sterblichkeit ließ sich eine Abhängigkeit von der Präsenz einer CVI nachweisen, wobei die HR- Werte im Rahmen der verschiedenen Adjustierungsstufen bei 1,441- 2,562 lagen. Neben dem Tod kardialer Ursache, dessen Auftreten im Rahmen der Unterkategorien der Verschlechterung der HI, die deutlichste Assoziation mit dem Vorliegen einer CVI zeigte und der HF-bedingten Hospitalisierungsrate, die zwar weniger signifikante, aber sichtbare Assoziationen mit der CVI aufwies, war dieser Zusammenhang im Bezug auf den Übergang in eine symptomatische HI am geringsten ausgeprägt. Nach diesen Regressionsanalysen wiesen TN des Analysekollektivs, die unter einer CVI litten, ein verdoppeltes Risiko auf, an einem Tod kardialer Ursache zu versterben, während die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer allgemeinen Verschlechterung der HI und des Todes jeglicher Ursache mehr um mehr als um den Faktor eineinhalb erhöht war.

Tab. 23. **Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte von dem Vorliegen einer Chronisch-venösen Erkrankung in Form der CVI (C3-C6)**

	Stufe 1		Stufe 2	
	Adjustierung für Alter und Geschlecht		Adjustierung Alter, Geschlecht, CVRF	
	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert
ACM	1,921(1,441; 2,562)	<0,0001	1,864(1,370; 2,535)	<0,0001
WoHF	1,74 (1,36; 2,24)	<0,0001	1,67 (1,28; 2,18)	0,00017
HI-Hosp	1,47 (1,09; 1,97)	0,011	1,47 (1,07; 2,02)	0,019
Trans. Symp	1,54 (0,63; 3,80)	0,35	1,01 (0,41; 2,47)	0,98
Card. Death	2,15 (1,41;3,28)	0,00037	2,15 (1,33; 3,46)	0,0017

Abkürzungen: ACM- All cause mortality- Tod jeglicher Ursache; WoHF- Worsening of Heart Failure- Verschlechterung der HI; HI-Hosp- HI- Hospitalisierung; Trans. Symp- Transition zur symptomatischen HI; Card. Death- Cardiac Death- Tod kardialer Ursache.

#### 4.5.3.2. HI- Gruppe- HFpEF

Tab. 24. **Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte von dem Vorliegen einer CVI in der HFpEF- Gruppe**

	Stufe 1		Stufe 2	
	Adjustierung für Alter und Geschlecht		Adjustierung Alter, Geschlecht, CVRF	
	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert
ACM	1,58 (0,891;2,807)	0,12	1,74 (0,94;3,32)	0,078
WoHF	1,98 (1,16;3,38)	0,012	2,10 (1,17; 3,80)	0,0014

Abkürzungen: HR- Hazard- Raten; KI- Konfidenzintervall; ACM- All cause mortality; WoHF- Worsening of Heart Failure.

Die Regressionsanalyse der klinischen Endpunkte in der HFpEF- Gruppe, bezog sich, wie auch bei HFmrEF und HFrEF auf die Verschlechterung der HI, wobei hier nicht nach den einzelnen Unterpunkten differenziert wurde und der allgemeinen Mortalität. Auch hier wurde für Geschlecht und Alter sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren adjustiert. Sowohl die HR als auch die Signifikanz der p- Wert- Niveaus zeigte sich bei der Verschlechterung der HI deutlicher ausgeprägt als im Rahmen der Analyse der allgemeinen Mortalität. CVI zeigte zwar auch eine Assoziation zum Vorliegen der klinischen Endpunkte in der HFpEF Gruppe, jedoch ließ sich dieser Zusammenhang in geringerem Maße aufzeigen als in der gesamten Analysekohorte.

#### 4.5.3.3. HI- Gruppe HFmrEF

In der HFmrEF Gruppe ließ sich eine Assoziation geringgradiger Signifikanz zwischen der CVI und dem Auftreten der klinischen Endpunkte nachweisen, wobei auch hier der Zusammenhang in der Verschlechterung der HI stärker ausgeprägt war als bei der Analyse der allgemeinen Mortalität. Dabei waren die HR und das p- Wert Niveau in beiden Endpunkten im Rahmen der zweiten Adjustierungsstufe stärker ausgeprägt.

Tab. 25. **Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte vom Vorliegen einer CVI in der HFmrEF-Gruppe**

	Stufe 1		Stufe 2	
	Adjustierung für Alter und Geschlecht		Adjustierung Alter, Geschlecht, CVRF	
	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert
ACM	1,26 (0,69;2,32)	0,45	1,32 (0,68;2,57)	0,41
WoHF	1,59 (0,93;2,71)	0,092	1,83 (1,04; 3,22)	0,035

#### 4.5.3.4. HI- Gruppe HFrEF

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Regressionsanalysen in der HFpEF und der HFmrEF Gruppe wies die Cox- Regression der klinischen Endpunkte in der HFrEF Gruppe eine stärkere Assoziation der CVI mit der allgemeinen Mortalität auf als mit der Verschlechterung der HI, wobei im Rahmen beider Endpunktbehandlungen die P- Werte ein eher niedriges Niveau aufzeigten und durch Zunahme der Adjustierungsfaktoren weiter abnahmen.

Tab. 26. **Abhängigkeit der Ausprägung der Endpunkte vom Vorliegen einer CVI in der HFrEF-Gruppe**

	Stufe 1		Stufe 2	
	Adjustierung für Alter und Geschlecht		Adjustierung Alter, Geschlecht, CVRF	
	HR (95%KI)	p-Wert	HR (95%KI)	p-Wert
ACM	1,75 (1,07;2,83)	0,025	1,77 (1,06;2,97)	0,030
WoHF	1,38 (0,92;2,06)	0,12	1,30 (0,85; 1,97)	0,23

## 5. Diskussion

### 5.1. Zusammensetzung der Analysekohorte sowie Assoziationen allgemeiner Daten mit CVE und HI

Die in dieser Promotionsarbeit analysierte Kohorte bestand aus 2423 ProbandInnen, wovon 33,3% dem weiblichen Geschlecht angehörten. Das Durchschnittsalter der ProbandInnen lag in der MyoVasc- Studienkohorte bei  $65,6 \pm 10,5$ . Bereits bei der Betrachtung dieser Werte wird deutlich, dass die, von der MyoVasc- Studie untersuchte, ProbandInnen- Gruppe in ihrer Zusammensetzung nicht der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht, in der der Anteil der Frauen bei 50,66% (Stand 2020) und das durchschnittliche Alter bei 44,3 Jahren (Stand 2015) liegt.(384, 385) Da das Ziel der Untersuchung dieser Promotionsarbeit aber die Ermittlung der Auswirkung Chronisch- venöser Insuffizienz auf die Herzinsuffizienz ist und keine Aussage über einen gesamtgesellschaftlichen, kontextuellen Zusammenhang getroffen werden soll, stellt der Unterschied der Zusammensetzung zwischen dem MyoVasc- Kollektiv und der Gesamtbevölkerung keinen wesentlichen limitierenden Faktor für die allgemeine Bewertung der Datenlage dar.

#### *Assoziation anthropometrischer Daten mit der CVE*

Bei der Analyse der Verteilung der CEAP- Stadien in Alter, Geschlecht und allometrischen Daten zeichnete sich die erwartete Assoziation dieser, als Risikofaktoren bekannten, Merkmale und der Ausprägung der C- Stadien ab. Starke Assoziationen zeigten sich beim Alter, bei BMI und WtHR sowie dem Körpergewicht. Bei BMI und Alter zeigte sich die stärkste Ausprägung dieser Risikofaktoren im C- Stadium 3 noch vor den Stadien 4-6. Bei der Betrachtung der C- Stadien bezogenen Altersstruktur in der MyoVasc- Kohorte, fällt auf, dass sich die durchschnittlichen Alterswerte mit Zunahme des C- Stadiums verändern. Die jüngste ProbandInnen- Klientel ist demnach in der Gruppe C0 mit einem durchschnittlichen Alterswert von  $55,7 \pm 10,7$  Jahren zu finden. ProbandInnen die Zeichen des Stadiums C1 aufwiesen, waren im Schnitt  $63,4 \pm 10,6$  Jahre alt. Die durchschnittlichen Altersgrenzen in den Stadien C2 und C3 unterschieden sich nur um 6 Monate, wobei allerdings ProbandInnen im Stadium C2 mit  $68,1 \pm 9,1$  Jahren jünger waren als TN die der C3- Klasse angehörten. In den Stadien C0- C3 zeigte sich ein altersbezogener Trend der Entwicklung einer CVE steigenden Schweregrades. Das Durchschnittsalter der Stadien C4-C6 zeigte sich dadurch auffällig, als das es geringer war als das der Stadien C2 und C3 ( $67,6 \pm 9,4$  Jahre).

Bei den Veränderungen im Rahmen einer CVE handelt es sich um pathologische Vorgänge, die eine gewisse Zeit- und Altersabhängigkeit aufweisen. Basierend auf den Daten der Edinburgh Vein Study, konnte aufgezeigt werden, dass etwa die Hälfte der analysierten Studienpopulation einer Progression der venösen Veränderungen im Laufe eines Zeitraumes von 13



Jahren unterlagen, wobei aber nur ein Drittel der ProbandInnen, die unter varikösen Veränderungen litten, dermale Veränderungen und damit Stadien im Bereich von C4-C6 entwickelten. Jüngere Patienten weisen häufiger distale Veränderungen außerhalb der Venae saphenae auf, während es im Laufe der Erkrankung und mit fortschreitendem Alter zu einem vermehrtem Reflux im Saphena- Stromgebiet und zu einem Fortschreiten nach proximal kommt. Neben dem zunehmenden Alter stellen auch u.a. eine familiäre Prädisposition für venöse Erkrankungen und ein erhöhter BMI Risikofaktoren für die Progression einer CVE dar.(77, 300, 301)

#### *Geschlechtsspezifische Assoziation mit CVI und HI*

Vergleicht man männliches und weibliches Patientenklientel miteinander, sind in beiden Gruppen essentielle und übereinstimmende Risikofaktoren für die Entwicklung einer CVE das Alter sowie bekannte peripher venöse Erkrankungen in der Familie.(302) Pathologische venöse Veränderung treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf, während Männer eher von höhergradigen Veränderungen im Sinne einer CVI (C3-6), betroffen sind. Frauen, die unter einer CEAP- relevanten Veränderung leiden, zeigen sich häufiger von Adipositas, arterieller Hypertonie und einem fortgeschrittenen Stadium der Menopause betroffen. Weiterhin stellt eine reduzierte körperliche Aktivität, im Rahmen langfristiger stehender oder sitzender Tätigkeiten, einen relevanten Risikofaktor im weiblichen Patientenklientel dar.(3, 29) Adipositas lag im weiblichen Klientel bei 35,0% der Probandinnen vor. 72,7% der MyoVasc- Probandinnen waren von einem arteriellen Hypertonus betroffen. Allgemein präsentierten sich die Probandinnen innerhalb des MyoVasc- Analysekollektivs mit einer geringeren Häufigkeit des Vorliegens von CVRFs (Art. Hypertonus, Diabetes, Nikotinkonsum und Dyslipidämie) gegenüber den männlichen TN. Nur der Anteil übergewichtiger Probandinnen lag 0,5% höher als im männlichen Studienkollektiv. Eine vorausgegangene Schwangerschaft oder auch die Einnahme von Kontrazeptiva, beides relevante Risikofaktoren für die Entwicklung peripher venöser Erkrankungen, wurden nicht in die Analyse einbezogen.(39) In der MyoVasc- Studienkohorte ließ sich ein Unterschied der Häufigkeit peripher venöser Pathologien zwischen den Geschlechtern feststellen, die die Ergebnisse aus Brand et al. und Matic et al. bestätigten. So waren 96,5% der Probandinnen von einer venösen Veränderung, den CEAP- Stadien C1-6 entsprechend, betroffen, während es bei den Männern nur 88,9% waren. Im weiblichen Teilnehmendemklientel war das Stadium C1 am häufigsten vertreten, während bei den Männern die Stadien C3- C6 am häufigsten repräsentiert waren. Dabei lag das durchschnittliche CEAP- Stadium bei den Frauen bei  $1,96 \pm 1,06$  und bei den Männern bei  $2,07 \pm 1,28$ . Eine symptomatische Herzinsuffizienz zeigte sich bei 490 Probandinnen, was 67,2% der weiblichen Analysekohorte entsprach, während bei den Männern 62,7% betroffen waren (N= 990).

In Bezug auf die Herzinsuffizienzphänotypen lassen sich Unterschiede in den Geschlechtergruppen feststellen.

Frauen sind demnach häufiger von einer HFpEF betroffen, die mit einem geringeren allgemeinen Mortalitätsrisiko einhergeht als die HFrEF, die häufiger bei Männern vorkommt. (198, 303) In der MyoVasc- Kohorte ließ sich diese Tendenz abbilden. 46,4% der ProbandInnen, die unter einer HFpEF litten, waren Frauen, während 84,46% der ProbandInnen, die eine HFrEF aufwiesen, männlich waren. Komorbiditäten wie CAE und PAE lagen häufiger im männlichen Studienkollektiv vor als bei den weiblichen TN der MyoVasc- Studie. Und auch in der Untersuchung des Todes kardialer Ursache ließ sich ein höherer Anteil betroffener Männer nachweisen. Das männliche Geschlecht ist, vor allem in Bezug auf die Entwicklung einer KHK als Risikofaktor bekannt, auch die KHK- assoziierte Mortalität liegt bei Männern höher als bei Frauen (304, 305), was sich auch anhand der vorliegenden Daten der MyoVasc- Studie abzeichnet.

## 5.2. CVRF in Assoziation mit CVI und HF

Bei der Betrachtung der Daten der CEAP- Stadien in Assoziation mit den Kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF), zeigte sich erwartungsgemäß, aus dem pathophysiologischen Verständnis peripher venöser Erkrankungen resultierend, ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der chronisch venösen Erkrankung und der Häufigkeit von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Dyslipidämie. Interessanterweise zeigte sich bei den Risikofaktoren Hypertonie und Übergewicht eine leicht erhöhte Prävalenz in der Gruppe der ProbandInnen, die dem Stadium C3 zuzuordnen waren, gegenüber dem Stadium C4- C6, wobei der prozentuale Anteil der von Hypertonie betroffenen ProbandInnen sich in beiden Gruppen ähnelte ( C3= 85,2%; C4-C6: 84%). Die Häufigkeitsverteilung der übrigen CVRF folgte der Ausprägungsschwere der C- Stadien. Bei der Ermittlung des Vorliegens kardiovaskulärer Risikofaktoren, bezogen auf die HI Phänotypen, zeigte sich, dass ProbandInnen mit einer HFrEF häufiger auch Dyslipidämie und Diabetes aufwiesen als die TN, die eine HI im Sinne von HFmrEF oder einer HFpEF aufwiesen. Weiterhin zeigten ProbandInnen mit einer HFrEF auch häufiger anamnestisch, evaluierte Ereignisse wie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall. Arterieller Hypertonus und Übergewicht lagen indes häufiger bei TN mit einer HFpEF vor.

### *Übergewicht und Adipositas*

Übergewicht (BMI 25- 29,9kg/m<sup>2</sup>) und Adipositas (BMI  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>) (In Folge unter dem Begriff Übergewicht subsumiert) sind multifaktoriell bedingte, chronische, pathologische Konditionen, die seit den 1970er Jahren weltweit in ihrer Prävalenz ansteigen und u.a. einen wichtigen

Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ausmachen. Etwa 1/3 der Weltbevölkerung ist inzwischen von Übergewicht betroffen. Adipositas ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, eines arteriellen Hypertonus und eines Diabetes mellitus assoziiert, Faktoren, die ihrerseits bekannt für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sind und stellt selbst eine häufige Komorbidität der HI dar.(306-309) Adipositas lag in der MyoVasc- Studie bei 34,7% der ProbandInnen vor, wobei der Anteil übergewichtiger ProbandInnen in der Gruppe C3 nach C- Stadien- Differenzierung am höchsten war (55,0%). Im Rahmen des Übergewichtes kommt es zu einer reduzierten Belastungstoleranz und in Folge dessen zu eingeschränkter Bewegung, außerdem ist der Anteil der fetthaltigen Körpermasse und damit auch das zirkulierende Blutvolumen erhöht, was zu einem erhöhten venösen Füllungsdruck führen kann, der die Entstehung einer CVE begünstigt. (309, 310) Im Rahmen von Adipositas kann es zu der Entwicklung oxidativen Stresses und der Induktion inflammatorischer Prozesse kommen, was sich zum Beispiel durch erhöhte Werte von CRP, und anderen Entzündungsmarkern bei übergewichtigen PatientInnen zeigt. Inflammatorische Prozesse können durch Adipozyten getriggert werden, die in der Lage dazu sind Faktoren, wie beispielsweise IL- 6, TNF-a und CRP selbstständig zu produzieren und damit zu dem chronischen Entzündungsstatus beitragen, der bei übergewichtigen PatientInnen nachweisbar ist.(311) Das, durch Übergewicht induzierte, erhöhte Blut- und kardiale- Schlagvolumen führt auch zu einem erhöhten arteriellen Druck sowohl im systemischen als auch im pulmonalen Kreislauf, weiterhin erhöht sich die linksventrikuläre Wandbelastung.(309) Adipositas und deren Folgen induzieren durch diese hämodynamischen Folgeerscheinungen ein kardiales Remodeling, wobei diese Konstitution eher für eine HFpEF als für eine HFReEF prädisponiert.(312) Bei der Unterscheidung der HI- Phänotypen lag der Anteil übergewichtiger ProbandInnen in der HFpEF- Subgruppe im MyoVasc- Analysekollektiv mit 41,2% am höchsten. In Bezug auf die Herzinsuffizienz wird ein so genanntes Adipositas- Paradox beschrieben. Für Übergewichtige besteht demnach zwar ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HI, wobei ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen HI- Risiko und ansteigendem BMI vorliegt und besonders die abdominelle Fettverteilung als Risikomerkmale gilt, allerdings zeigt sich bei bereits manifester HI eine verbesserte Überlebensrate bei übergewichtigen PatientInnen, was geschlechtsunabhängig zu sein scheint.(313, 314) Das Adipositas- Paradox unterliegt kontroverser Diskussionen, die Ursache ist bislang nicht hinreichend geklärt.

### *Arterielle Hypertonie*

Die arterielle Hypertonie ist ein klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor und damit eine Erkrankung, die für diverse kardiovaskuläre Pathologien, sowohl des arteriellen als auch des venösen Systems prädisponiert. Dazu gehören neben dem Myokardinfarkt und Schlaganfall auch peripher arterielle Erkrankungen, arterielle Aneurysma Bildung und die Herzinsuffizienz.

Die Prävalenz des arteriellen Hypertonus hängt von den, zu Grunde liegenden, Cut-off Werten der Definition eines Hypertonus ab. So litten nach den aktuellen Leitlinien des ACC und der AHA von 2017 etwa 46% der amerikanischen Erwachsenen unter einer arteriellen Hypertonie, wobei hier der Cut-off Wert bei 130/80mmHg lag (aktuelle Cut-Off Werte der Diagnose eines arteriellen Hypertonus im Anhang Tabelle 30). Die in Europa etablierte Definition umfasst Cut-Off Werte nach ESC- Richtlinien von 140/90mmHg, würden diese Werte zur Prävalenzbeurteilung genutzt, läge der Anteil der von einer Hypertonie betroffenen, erwachsenen AmerikanerInnen bei 32%.

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie steigt mit zunehmendem Alter an und ist höher ausgeprägt bei AfroamerikanerInnen/ AfrikanerInnen als bei KaukasierInnen oder AsiatInnen. Die Prävalenzraten zeigen eine altersassoziierte Veränderung des Geschlechterverhältnisses auf. So ist der Anteil betroffener Frauen in der Altersgruppe unterhalb des fünfzigsten Lebensjahres geringer als der Anteil betroffener Männer. Dieses Verhältnis kehrt sich jenseits des fünfzigsten Lebensjahres um.(315-317) Die arterielle Hypertonie stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer CVE dar, außerdem bestehen einige Übereinstimmungen zwischen den bekannten, prädisponierenden Faktoren für beide Erkrankungen. Neben der Risikoassoziation mit ansteigendem Alter stimmen die Risikofaktoren von CVE und Hypertonus auch bei verminderter körperlicher Aktivität und Übergewicht überein.(36-41, 315) Dass CVE und arterielle Hypertonie also gemeinsam auftreten, liegt demzufolge nahe. Inflammatorische Prozesse und die arterielle Hypertonie sind miteinander verbunden, so steigt der Blutdruck nicht nur in Folge einer akuten entzündlichen Immunantwort reaktiv an, auch chronische Inflammationsprozesse können durch die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies (RSS) (oxidativer Stress) eine endotheliale Dysfunktion der Gefäße zur Folge haben, welche zu verminderten Stickstoffmonoxidspiegeln führt, was wiederum die Relaxation und Dilatation der Blutgefäße hemmt und zur Manifestierung der Hypertension führen kann. Hypertension selbst führt indes zu der Entwicklung erhöhter Scherkräfte am vaskulären Endothel und bedingt damit selbst auch die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion. (318, 319)

In der MyoVasc- Kohorte lag die arterielle Hypertonie bei 76,1% der ProbandInnen vor (N= 1844), wobei 68,2% davon Männer waren. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs der arteriellen Hypertonie und der CVE fiel eine steigende Prävalenz der Hypertonie in Abhängigkeit vom Schweregrad des CEAP Stadium auf. Der höchste Anteil der von einer Hypertonie betroffenen ProbandInnen lag im C- Stadium 3 vor. Hier waren 85,2% von einer Hypertonie betroffen, während ein Anteil von 84% der TN , die Veränderungen der peripheren Venen gemäß der Stadien C4- C6 präsentierten, einen Hypertonus aufwiesen. Betrachtet man die Risikofaktoren, die für eine Hypertonie prädisponieren, nach C- Stadien differenziert, fällt auf, dass das durchschnittliche Alter der Studienkohorte und auch der durchschnittliche BMI in der

C3- Subgruppe am stärksten ausgeprägt waren. Dies könnte den Anteil der von einer Hypertonie betroffener ProbandInnen im Stadium C3 erklären. Eine Verbindung der CVE und der arteriellen Hypertonie über die jeweiligen Risikofaktoren wird durch die MyoVasc- Daten unterstützt. Doch nicht nur die gemeinsamen Risikofaktoren von CVE und arterieller Hypertonie sind dazu angetan, das gemeinsame Auftreten dieser beiden Erkrankungen in der Analysekohorte zu erklären. Einen weiteren Erklärungsansatz könnte die, durch Chronisch-venöse Insuffizienz bedingte, systemische Inflammation bieten, die nach den Aussagen von Agita et al. dazu angetan ist die Entwicklung eines Hypertonus zu bedingen.(318) Bei der Betrachtung der HI- Phänotypen fiel auf, dass die arterielle Hypertonie am häufigsten in der HFpEF- Gruppe vorlag (86,9%). Für arterielle Hypertonie wurde als CVRF sowohl in den linearen Regressionsanalysen der funktionellen kardialen Parameter in den CEAP- Stadien als auch in den Poisson Regressionen adjustiert. Dabei zeigte sich die arterielle Hypertonie als signifikanter Einflussfaktor der LVEF, wobei dies in der Betrachtung der Gesamtkohorte am deutlichsten imponierte  $R=2,1$  (p- Wert:  $<0,0001$ ). Bei der Betrachtung der einzelnen HI- Phänotypen verloren diese Assoziationen an Deutlichkeit.

Das Grundverständnis hypertensiv bedingter Herzinsuffizienz umfasst einen pathologischen Prozess, der aufgrund der chronisch erhöhten Nachlast des linken Ventrikels zu einer linksventrikulären Hypertrophie und fibrotischen Umbauprozessen des Myokards und damit zu einer diastolischen Dysfunktion führt, die in chronisch erhöhten diastolischen Füllungsdrücken und einer diastolischen Herzinsuffizienz enden kann. Auch das weitere Fortschreiten zu einer systolischen Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz ist möglich.(320)

### *Diabetes mellitus*

Als Komorbidität lag Diabetes mellitus bei 25,2% (N= 611) analysierten TN in der MyoVasc- Kohorte vor, wobei von den betroffenen ProbandInnen 74,96% Männer waren. Der Anteil, der von einer manifesten Diabeteserkrankung betroffenen ProbandInnen, stieg mit zunehmendem C-Stadium an. So waren TN, die das Stadium C1 aufwiesen, nur in 16,9% von Diabetes betroffen, während es im Stadium C3 schon 34,0% und in den Stadien C4-C6 38,8% der ProbandInnen waren. Beim Vergleich der HI-Phänotypen fiel eine geringe Variationsbreite der prozentuellen Anteile betroffener Patienten auf. Jedoch zeigte sich die Gruppe der HFpEF- ProbandInnen mit einem Anteil von 35,1% am stärksten von einem Diabetes mellitus betroffen. ProbandInnen, die unter einer HFmrEF litten, waren mit 30% am wenigsten betroffen. Der höchste Anteil an Diabetikern im MyoVasc- Studienkollektiv zeigte sich, der AHA- Klassifikation entsprechend, in den Stadien C und D. Hier waren 30,8% der ProbandInnen von einer Diabeteserkrankung betroffen.

Diabetes mellitus ist eine mit, unter anderem, dem Lebensstil westlicher Industrienationen, assoziierte Erkrankung, die allein etwas 8,5% amerikanischer Erwachsener (Stand 2016/2017) und schätzungsweise 170 Millionen PatientInnen weltweit betrifft.(321-323) Vor allem in Bezug auf das Risiko der Entwicklung eines DM Typ 2, stellt Übergewicht bzw. ein erhöhter BMI einen wichtigen Risikofaktor dar. Auch die Art der Fettverteilung hat einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines DM Typ 2, wobei eine abdominell zentrierte Fettakkumulation („männlicher Verteilungstyp“) ein höheres DM-Risiko zu bedingen scheint, als eine eher gluteal und femoral fokussierte Fettverteilung („weiblicher Verteilungstyp“). Auch ansteigendes Alter stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines DM Typ 2 dar.(324-327) Weitere Lebensstil bezogene Faktoren, wie der Grad körperlicher Aktivität, Nikotin- und Alkoholkonsum wirken sich ebenso auf das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus aus.(328) DM stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Ausbildung sämtlicher kardiovaskulären Komorbiditäten dar, die in diesem Patientenkontext wiederum auch die häufigste Todesursache ausmachen. Eine starke Auswirkung des Diabetes auf die Entwicklung einer KHK sowie einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit ist bekannt.(329, 330) DM erhöht das Risiko für das Auftreten einer HI erheblich, wobei dieser Effekt bei Frauen stärker ausgeprägt ist als bei Männern. Ein pathomechanistischer Weg wird in diesem Kontext durch endotheliale Dysfunktionen, Inflammation und Dyslipidämien ausgelöst, die wiederum durch die DM bedingten pathologischen Veränderungen hervorgerufen werden und die Entstehung einer CAE bzw. einer KHK unterstützen können, welche wiederum zur Entstehung einer ischämischen Kardiomyopathie beiträgt. Auch wird durch DM vermittelt, eine strukturelle und funktionelle, myokardiale Veränderungen ausgelöst, die zu einer diabetischen Kardiomyopathie führen kann. Diese ist durch eine systolische oder diastolische Herzinsuffizienz definiert, die bei DM PatientInnen vorliegen kann und nicht auf andere Faktoren zurückzuführen ist, die eine Kardiomyopathie bedingen können. Die diabetische Kardiomyopathie präsentiert sich oftmals zuerst durch eine diastolische Insuffizienz, die durch eine LVH, kardiale Fibrose und mit myokardialer Steifheit, verminderter Relaxationsfähigkeit des Ventrikels und den myokardialen Zelltod gekennzeichnet ist. Die pathophysiologischen Effekte des DM unterscheiden sich je nach HI- Phänotyp. In Bezug auf eine HFpEF können die DM bedingte Hyperinsulinämie und vaskuläre, endotheliale Inflamationsprozesse zu einer kardiomyozytären Hypertrophie und erhöhten Steifheit des Myokards führen, während im Rahmen einer HFrEF Glykolyseprozesse und Lipotoxine einen Untergang der Herzmuskelzellen bedingen und einen vermehrten fibrotischen Umbau des Myokards hervorrufen. Allerdings scheint auch eine vorliegende HI die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines DM durch Veränderung metabolischer Prozesse zu erhöhen. (331-333)

Einen wesentlichen Faktor in der pathophysiologischen Entwicklung von CAEs stellt die chronische und systemische inflammatorische Lage dar, die im Rahmen einer Diabetes Erkrankung vorliegt. Hyperglykämien führen zur vermehrten Freisetzung mitochondrialer reaktiver Sauerstoffspezies durch die Proteinkinase- C (PKC) deren Aktivität Veränderungen im Sinne der Zellpermeabilität, der Apoptose und des Verhaltens der extrazellulären Matrix zur Folge hat. Weiterhin kommt es durch die Aktivität der PKC zur vermehrten Produktion von Endothelin-1, was zu Vasokonstriktion und vermehrter Thrombozyten Aggregation führt. Ein Zusammenspiel aus Hyperglykämie, Insulinresistenz, oxidativem Stress und Inflammation löst so im Rahmen des DM einen prothrombotischen Status, durch erhöhte thrombozytäre Reaktivität, endotheliale Dysfunktion und Aktivierung des Gerinnungssystem, aus.(334-337) Eine verstärkte Gerinnungsneigung sowie eine systemische, chronisch entzündliche Reaktion stellen einen möglichen Zusammenhang zwischen DM und CVE her, denn es ist bekannt, dass die Inzidenz einer CVI bei DM Patienten höher liegt als bei Patienten, die nicht von dieser Stoffwechselerkrankung betroffen sind.(338) Dies ließ sich, wie zuvor ausgeführt, auch in der MyoVasc- Analysekohorte aufzeigen.

### 5.3. Spezifische Laborparameter und deren Verbindung zu CVI und HF

#### *Natriuretische Peptide sowie deren Vorstufe*

BNP und ANP haben natriuretische, diuretische und hypotensive Auswirkung und hemmen das RAAS sowie den Sympathikotonus. Natriuretische Peptide regulieren die Volumen- und Druckverhältnisse im kardiovaskuläre System und schützen dieses damit, indem sie die Homöostase aufrechterhalten. NPs erreichen diese protektive Wirkung vor allem durch Induktion und Forcierung von Vasodilatation, Natriuresis und Diuresis. Während BNP, das primär in den Ventrikeln produziert wird (der erste, namensgebende Nachweis erfolgte im Hirn) und dessen inaktive, größere Vorstufe das NT- pro- BNP ist, wird ANP vor allem in den Myokardzellen der Vorhöfe, aber auch im Ventrikel produziert. Durch einen erhöhten Füllungsdruck bzw. durch verstärkte, enddiastolische, ventrikuläre Wandbelastung, wie, im Rahmen einer HI vorliegend, wird die Freisetzung dieser beiden Peptide stark stimuliert. Die ANP und BNP Spiegel sind demnach im Rahmen einer HI erhöht.(339-346) Beim gesunden Menschen gleichen sich die Plasmaspiegel von BNP und dessen Vorstufe NT-pro-BNP, doch im Rahmen einer LV- Dysfunktion steigen die NT-pro-BNP- Spiegel über die BNP Spiegel an. Allgemein unterliegen die NT-pro-BNP Plasmakonzentration hohen interindividuellen Schwankungen, so steigen sie mit fortschreitendem Alter an, sind bei Frauen erhöht und liegen bei übergewichtigen Personen niedriger, so dass Normwerte an Alter, Geschlecht und BMI angepasst werden müssen. Auch

die Analysemethode kann eine Auswirkung auf die gemessenen Werte haben.(347-349) Trotz dieser Einschränkungen stellen BNP und NT-pro- BNP den Goldstandard in der Biomarker Bestimmung der orientierenden HI Diagnostik dar. (350) In der Differenzierung der NT- pro BNP- Werte unter den MyoVasc-ProbandInnen der verschiedenen HI- Phänotypen lagen die relativ niedrigsten Werte in der HFpEF Subkohorte vor (300,5pg/ml). Der durchschnittliche Wert der NT-pro BNP Spiegel in der HFrEF Kohorte lag etwa um das 4fache höher bei 1213 pg/ml, was den Aussagen von Rabkin und Tang, sowie Sinning et al. entspricht, wonach, höhere NT- pro-BNP Spiegel bei einer HFrEF als bei einer HFpEF vorkommen.(351, 352) Die HmrEF nahm mit einem Durchschnittswert von 434,5pg/ml eine Mittelstellung ein. Die NT-pro-BNP Spiegel zeigten eine deutliche Assoziation zum Schweregrad des C- Stadiums. Während bei ProbandInnen im C0 Stadium ein durchschnittlicher NT- Pro- BNP Spiegel von 90,50 pg/ml zu verzeichnen war, stiegen die Werte über die Stadien C1-C3 an und lagen unter ProbandInnen der Stadien C4-C6 durchschnittlich bei 448,0pg/ml. Fasst man die drei HI- Phänotypen zusammen, zeigten 228 ProbandInnen Merkmale des Stadiums C4, dem Stadium C5 waren vier TN aus HFrEF, HFmrEF und HFpEF zuzuordnen, und im Stadium C6 fand sich nur ein/-e ProbandIn dieser zusammengefassten Gruppe. Den steigenden NTpro-BNP- Werten mit Anstieg der C- Stadien entsprechend, wäre anzunehmen gewesen, dass der Anteil der HFrEF- ProbandInnen in den höheren C- Stadien auch über dem von HFpEF und HFmrEF liegen würde. Jedoch machte die Untergruppe der HFpEF- ProbandInnen mit 40,78% der Betroffenen den größten Anteil der zusammengefassten Analysekollektive von N= 228 des Stadiums C4 aus. Dieser Trend ließ sich auch für das Stadium C6 abbilden, während die Verhältnisse zwischen HFpEF und HFrEF im Stadium C5 ausgeglichen waren.

Natriuretische Peptide sind, neben ihrer Funktion als Regulatoren des Druck,- und Volumenhaushaltes im kardiovaskulären System, auch in die Regulation immunologischer Prozesse eingebunden. Makrophagen und T-Lymphozyten exprimieren Rezeptoren für NPs und eine Modulation inflammatorischer Prozesse im Rahmen vaskulärer Erkrankungen konnte für NPs beschrieben werden. Eine inflammatorische Reaktion stellt also einen Stimulus für die Freisetzung natriuretischer Peptide dar.(353, 354) Diese Zusammenhänge wären, neben der Prävalenz der HI, ein möglicher Erklärungsansatz der zunehmenden NT-pro BNP Spiegel, die mit Fortschreiten des C- Stadiums in der MyoVasc- Studie beobachtet werden konnten.

### *C- Reaktives Protein*

Als Übersichtsparemeter für die allgemeine entzündliche Aktivität wurde in der MyoVasc- Studie, diese Analyse betreffend, der CRP Spiegel mit Hilfe der Blutproben der ProbandInnen bestimmt. Bei CRP (C-reaktives Protein) handelt es sich um ein Akute- Phase – Protein, das unter dem Einfluss von Interleukin- 6 (IL-6) in der Leber produziert wird. Erhöhte CRP- Spiegel



sind nachweislich mit dem verstärkten Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert, jedoch handelt es sich bei CRP um einen Mediator, der bei sämtlichen, systemischen inflammatorischen Prozessen freigesetzt wird und damit kaum Spezifität für kardiovaskuläre Erkrankungen hat. So ist die Betrachtung des CRP- Spiegels nur im gesamtklinischen Kontext sinnvoll.(355-357) Der CRP- Spiegel unterliegt einer hohen Variationsbreite, so liegen CRP- Werte bei Frauen höher als bei Männern. Auch eine ethnische Abhängigkeit der CRP- Spiegel besteht. (358)

Für die CRP Spiegel zeigt sich innerhalb der MyoVasc- Kohorte eine signifikante Abhängigkeit der Höhe der Werte von der Schwere des Ausprägungsgrades des C- Stadiums (p- Wert: <0.0001) (siehe Tab.xx). Es ist bekannt, dass die Höhe des CRP Spiegel mit dem Ausprägungsgrad der chronisch venösen Insuffizienz bei Patienten mit einer TBVT korreliert. Da der CRP- Spiegel aber auch bei allgemeinen inflammatorischen und malignen Prozessen erhöht ist, nimmt die Bestimmung in der Diagnostik einer TBVT aber keinen relevanten Stellenwert ein.(359, 360)

CRP und besonders dessen nicht lösliche monomere Form kommt vermehrt in den Wänden arteriosklerotisch veränderter Gefäße vor. Es stimuliert die Leukozyten Migration, die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle und bedingt die Instabilität arteriosklerotischer Plaques und eine vermehrte Thrombozyten Aktivierung.(292) Ob es sich bei CRP um einen relevanten unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. eines kardiovaskulären Events handelt, wird kontrovers diskutiert. So wurde ein erhöhter CRP Spiegel in einer isländischen Studie, nach Danesh et al, als unabhängiger Risikomarker für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankung, vor allem einer KHK beschrieben, wobei der Einfluss des CRPs demnach deutlich geringer war als die Assoziationen mit Nikotinkonsum, erhöhten systolischen Blutdruckwerten und Cholesterinkonzentrationen. Auch die Framingham Offspring Study beschrieb ein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, Schlaganfälle und pAVK, bei CRP- Spiegeln, die über 3mg/L lagen.(361, 362) Indes führen Autoren wie Miller et al. erhöhte CRP Konzentrationen eher auf eine Koexistenz mit den traditionellen Kardiovaskulären Risikofaktoren zurück und messen damit CRP keinen wesentlichen, klinisch- diagnostischen Stellenwert in der Evaluation der vaskulären Erkrankungen bei.(363) CRP- Serumkonzentrationen sind im Rahmen einer HI erhöht, wobei gesteigerte Werte eine Assoziation mit höheren Mortalitäts,- und Morbiditätsraten sowie einem schwereren Verlauf der HI aufzeigen.(364, 365) In der MyoVasc- Kohorte waren die CRP Spiegel, bei der Betrachtung der HI- Phänotypen in der Gruppe der HFmrEF am geringsten ausgeprägt (2,20mg/L), während dieser Entzündungsparameter bei den ProbandInnen, die unter einer HFpEF litten, am stärksten ausgeprägt vorlag (2,60mg/L). In diesem Fall nahm die HFpEF eine intermediäre Stellung mit

einem durchschnittlichen CRP Wert von 2,30mg/L ein. Im Vergleich isolierter DD und SD waren die CRP- Werte in der SD- Kohorte stärker ausgeprägt als in der DD- Gruppe (1,50mg/L vs 1,40mg/L).

#### 5.4. Assoziationen zwischen CVI und HI

Von der untersuchten Gesamtkohorte ließen sich bei 64, 1% ProbandInnen Zeichen einer HI nachweisen, wobei eine deutlicher Zusammenhang zwischen ansteigendem CEAP Stadium und dem Anteil der, von HI Zeichen, betroffenen ProbandInnen zu sehen war. Besonders deutlich war dies abzubilden, indem man die CEAP- Stadien in den Gruppen C0, C1-C2 und C3-C6 zusammenfasste und miteinander verglich. Bei der weiteren Aufschlüsselung der CEAP Stadien in die C- Einzelstadien war jedoch auffällig, dass im Bezug auf das Vorkommen HI spezifischer Symptome und Zeichen, aber auch bei der Präsentation beidseitiger, peripherer ödematöser Veränderungen, Nykturie und dem Vorkommen einer klinischen Symptomatik, dem Stadium NYHA >1 entsprechend, die Gruppe der ProbandInnen, die dem CEAP Stadium C3 zuzuordnen waren, zu einem höheren Anteil betroffen war als Studienteilnehmenden, die den Stadien C4- C6 angehörten, jedoch betrug die Differenz zwischen den beiden Gruppen nur 0,4%, so dass es möglich ist, dass dieser, dem Grundtrend widersprechende Unterschied in der Differenz der Gruppengröße begründet liegt. So verfügte die C3 Gruppe über 562 ProbandInnen, in den Gruppen C4-6 waren es zusammengefasst 343 TN. Die Häufigkeit des Vorliegens einer symptomatischen Herzinsuffizienz stieg, dem Schweregrad des C- Stadiums folgend, an. Die Gruppe der CVI zeigte dabei in der Betrachtung der C- Stadien den höchsten Anteil an ProbandInnen, die unter einer symptomatischen HI litten. Bei der Betrachtung der Symptomausprägung, entsprechend der NYHA Klassifikation, ließ sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CVI und einer schwereren Ausprägung der klinischen Symptomatik aufzeigen. Waren die MyoVasc- ProbandInnen, die Beschwerden des NYHA Stadiums 1 aufwiesen, (N= 1517) zu 69,2% den Stadien C0-C2 zuzuordnen, verschob sich dieses Verhältnis der Verteilung innerhalb der C- Stadien Ausprägung mit zunehmender, HI bezogener, Symptomatik. Von 241 ProbandInnen, die dem NYHA Stadium 3 zuzuordnen waren, zeigten 56,0% Zeichen einer CVI. In der NYHA Gruppe 4 (N= 69) waren es 45%. Folglich zeigte sich im Rahmen der Untersuchung der MyoVasc- Kohorte nicht nur ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer symptomatischen HI und einer CVI, sondern auch eine Assoziation des Schweregrades der Symptommanifestation der HI mit fortschreitendem C- Stadium.

### *Abhängigkeit der HI nach AHA- Klassifikation von der CVE*

Von den 2423, im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Studienteilnehmenden, waren 1480 ProbandInnen den AHA- Stadien C/D zuzuordnen und machten damit die größte, nach AHA- Stadien stratifizierte ,Gruppe aus. Diese Gruppe bildete die älteste Subkohorte unter den nach AHA- Stadien differenzierten Gruppen der MyoVasc- Studie mit einem durchschnittlichen Alter von  $67,9 \pm 9,9$  Jahren. Das Geschlechterverhältnis der von AHA Stadium C/D betroffenen ProbandInnen entsprach weitestgehend der Zusammensetzung der Gesamtkohorte mit einem Anteil betroffener Frauen von 33,1%. Bei der Analyse der Repräsentation des Schweregrades des C- Stadiums in Zusammenhang mit dem AHA- Stadium zeigte sich das häufigste Vorkommen einer CVI in der Subgruppe der AHA- Stadien C/D. Hier waren 46% der ProbandInnen von einem C-Stadium zwischen C3 und C6 betroffen. Sowohl das Vorkommen der CVI als auch die Ausprägung der C-Stadien C1 und C2 lagen häufiger bei ProbandInnen des AHA Stadiums A im Vergleich zu den TN des AHA- Stadiums B vor. ProbandInnen, die dem Stadium C0 angehörten, waren am ehesten unter den Studienteilnehmenden zu finden, denen ein AHA Stadium 0 zugeschrieben wurde. Eine Assoziation zwischen dem Auftreten einer HI und dem Vorkommen einer CVI bzw. einer CVE war demnach ableitbar. Die, im Rahmen der Poisson- Regression, aufgezeigten Ergebnisse zeigten eine starke Assoziation der CVI mit dem Vorliegen einer HI des AHA Stadiums C und D. Dabei blieb das Niveau dieses Zusammenhangs, auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und Medikation, mit einem p- Wert  $<0.0001$ - p-Wert= 0.0092 über alle Modelle hinweg recht hoch. So ist die CVI als unabhängiger Prädiktor für die symptomatische HI der AHA Stadien C und D anzunehmen.

### *Abhängigkeit der HI stratifiziert nach ESC- Klassifikation von der CVE*

Bei Betrachtung der HF- Phänotypen nach ESC- Klassifikation ist die HFpEF mit 536 betroffenen ProbandInnen am häufigsten repräsentiert, die HFmrEF nimmt, wie auch in der Ausprägung des LVEF- Einschränkungsgades, eine Zwischenposition mit 357 RepräsentantInnen ein, während die HFrEF bei 296 ProbandInnen vorlag. Der Anteil der betroffenen Frauen sank hierbei mit zunehmender Einschränkung der LVEF, so dass nur 15,5% der TN mit einer HFrEF dem weiblichen Geschlecht angehörten, was den Feststellungen von Meyer und Brouwers zum Geschlechterverhältnis der HF- Phänotypen entspricht.(187) Das Vorkommen der CVI folgte dieser Häufigkeitsverteilung, so wiesen die Hälfte (50,4%) der ProbandInnen mit einer HFpEF auch Zeichen einer CVI auf, dieser Anteil lag bei der HFmrEF(47,9%) und schließlich bei der HFrEF(44,9%) niedriger, was auf eine stärkere Assoziation der HFpEF mit einer CVI schließen lässt. Die Annahme, dass ein stärkerer Zusammenhang zwischen peripher venöser Veränderung und einer HFpEF besteht, im Vergleich zu HFmrEF und HFrEF, lässt sich auch

dadurch bestärken, dass nicht nur der Anteil von ProbandInnen, die dem Stadium C0 zuzuordnen sind, in der Subgruppe der HFpEF- Betroffenen am geringsten war (2,4%) sondern auch dadurch, dass den CEAP- Stadien entsprechende Veränderungen der peripheren Venen am häufigsten in der HFpEF Gruppe auftraten und auch die Stadien C3-C6 im Sinne einer CVI in dieser Gruppe häufiger auftraten als bei den beiden anderen HI- Phänotypen. Die Ergebnisse der Poisson- Regression, in der die HI Phänotypen in ihrer Abhängigkeit von einer CVI als unabhängige Variable untersucht wurden, unterstützen die Annahme, der stärkeren Assoziation der CVI mit der HFpEF als mit den anderen HI- phänotypischen Entitäten. Dabei lagen die Signifikanzniveaus der P- Werte in der Analyse der HFpEF Gruppe oberhalb der Werte, die die Regressionsanalysen in HFmrEF und HFrEF Kohorte ergaben. Die HFmrEF wies demnach eine noch etwas stärkere Assoziation mit der CVI auf als die HFrEF. Im Rahmen dieser Regressionsanalysen ließ sich der größere Stellenwert der CVI als unabhängiger Prädiktor der HFpEF, im Vergleich zu HFmrEF und HFrEF, nachweisen.

Die HFpEF ist mit einer hohen Prävalenz anderer kardiovaskulärer Erkrankungen wie CAE, Diabetes mellitus, VHF und arteriellem Hypertonus assoziiert. Auch nicht kardiale Vorerkrankungen lassen sich bei Patienten mit einer HFpEF häufiger finden als bei PatientInnen mit einer HFrEF. Dazu zählen z.B. Übergewicht und obstruktive Lungenerkrankung.(163,165,166) (366) Neben veränderten Druckverhältnissen am Herzen sorgen die genannten Beispiele von Komorbiditäten und Risikofaktoren auch mit der Stimulierung inflammatorischer Prozesse, für den fibrotischen und konzentrischen Umbau des Myokards, was die Grundlage einer Versteifung des kardialen Gewebes und in Folge der Entstehung einer HFpEF ist. Vor allem das Übergewicht scheint dabei eine Schlüsselfunktion einzunehmen, so konnte beim Vergleich übergewichtiger HFpEF- PatientInnen mit nicht übergewichtigen HFpEF PatientInnen eine höhere Belastung der übergewichtigen Subgruppe durch Remodelling stärkerer Ausprägung, rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung sowie höhere Konzentrationen systemischer Inflammationsmarker, nachgewiesen werden, so dass hier von Autoren wie Obokata und Reddy nach einer spezifizierten, auf diese Subgruppe der HFpEF zugeschnittene therapeutischen Strategie, verlangt wird.(367, 368)

Die Theorie, dass Komorbiditäten wie Diabetes, Übergewicht, arterieller Hypertonus oder auch Eisenmangel zu einem systemisch, inflammatorischen Status führen, der eine mikrovaskuläre Dysfunktion der Koronarien bedingen kann und damit zur Entwicklung einer HFpEF beiträgt, wurde bereits im Jahre 2013 durch Paulus und Tschöpe aufgestellt. (223) Hier wäre der Ansatz zur Verknüpfung zur CVI zu suchen. Wie in der Literarturrecherche erläutert, gehen die peripher venösen Veränderungen im Rahmen einer CVI bzw. CVE mit einer inflammatorischen Reaktion einher, die sich nicht nur lokal, sondern auch systemisch manifestiert. Ein Einfluss

dieser Reaktion auf die Entstehung einer koronaren, mikrovaskulären Dysfunktion und remodellierender Prozesse im Myokard und damit auch auf die Entwicklung einer HFpEF wäre also durchaus denkbar und könnte die erhobenen Daten im Rahmen der MyoVasc- Studie erklären. Doch auch im Rahmen einer HFrEF nimmt eine inflammatorische Reaktion einen Stellenwert in der Pathophysiologie ein, allerdings unterscheiden sich Ätiologie und Ablauf der Inflammation zwischen HFrEF und HFpEF. Diese verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen liegen auch in den Unterschieden der prädisponierenden Faktoren der beiden HI- Unterarten begründet. Im Gegensatz zur HFpEF wird die myokardiale Schädigung im Rahmen einer HFrEF durch einen akuten oder auch chronisch fortschreitenden Verlust von Kardiomyozyten, zum Beispiel durch einen Myokardinfarkt, das Vorliegen einer valvulären Dysfunktionen oder einer Myokarditis bedingt.(369, 370) Inflammatorische Reaktionen im Rahmen einer HFrEF finden also vor allem durch Ischämien, Traumata oder Hämorrhagien, in relativ lokal begrenzter Form, zum Beispiel durch einen MI bedingt, statt oder manifestieren sich im Rahmen von z.B. viral bedingten Infektionen des Herzens. Die inflammatorischen Prozesse, die eine HFrEF bedingen können, führen so zu direkter kardiomyozytärer Schädigung oder einem Verlust der Zellen, durch beispielweise Nekrose oder Apoptose, was ein kardiales Remodelling zur Folge hat. Jedoch kommt es hier nicht zu dem, von der HFpEF bekannten, chronischen, systemischen Inflammationsstatus, der durch die oben genannten Faktoren ausgelöst wird. Deutlich wird dieser Unterschied inflammatorischer Genese auch in der Konzentration von Entzündungsparametern im Blut von HI betroffener PatientInnen, die in der HFpEF Gruppe höher liegen als bei PatientInnen, die von einer HFrEF betroffen sind. (223, 366, 371-374)

#### 5.5. Bewertung funktioneller und struktureller echokardiografischer Parameter als Korrelat der kardialen Funktion und deren Assoziation mit CVI und HI

Als echokardiographische Parameter zur Bestimmung der diastolischen und systolischen Funktion wurden im Rahmen der MyoVasc- Studie die LVEF (systolisch) und das E zu E'-Verhältnis (diastolisch) genutzt. Es herrschen jedoch wissenschaftliche Kontroversen über die Aussagekraft dieser echokardiographischen Messungen im Bezug auf die Bewertung einer systolischen und diastolischen Dysfunktion vor. Die echokardiographische Bestimmung der LVEF ist Teil des relevantesten Klassifikationssystems der HI und bildet so im klinischen Alltag eines der wichtigsten Verfahren zur Einordnung kardialer Dysfunktionen und der therapeutischen Entscheidungsfindung.(164, 170, 241) Mithilfe der Bestimmung der LVEF lässt sich allerdings keine Aussage über pathologische Mechanismen und Ursachen der systolischen Funktionseinschränkung treffen. Die Ejektionsfraktion bildet lediglich das Auswurfvolumen des

linken Ventrikels ab, was aber von Vorlast, Nachlast und myokardial strukturellen Veränderungen beeinflusst wird und daher isoliert betrachtet, nach Aussagen von Konstam et al., nicht auf die kontraktile Funktion des Ventrikels schließen lässt. Im Rahmen einer exzentrischen Hypertrophie kommt es zu einer Erweiterung der Ventrikel und damit auch zu einer Erhöhung des enddiastolischen Volumens und zeigt eine reduzierte LVEF, während bei der konzentrischen Hypertrophie, die mit einer Verringerung des Ventrikeldurchmessers und einer Reduktion des EDV einhergeht, es zu erhöhten Werten der LVEF kommt. Diese Beispiele zeigen auf, dass die ventrikuläre Geometrie als Einflussfaktor der LVEF mitbedacht werden muss.(375) Ein Beispiel für die eingeschränkte Sensitivität der LVEF- Messung, in Bezug auf die Kontraktilität, ist der Nachweis einer reduzierten systolischen Funktion mittels Strainanalyse bei PatientInnen mit einer HFpEF, bei denen nach Definition die LVEF normwertig erhalten ist.(376) Um die genannten Schwächen der Bestimmung der LVEF auszugleichen, wird in der MyoVasc- Studie eine echokardiographische Analyse der linksventrikulären Wandbewegung und Kontraktilität mithilfe der Globalen Longitudinalen Strain (GLST) durchgeführt. Die Messung der GLST basiert auf der Gewebedoppler- Echokardiographie bzw. auf der Speckle- Echokardiographie und beschreibt sowohl die longitudinale Verkürzung, die querschnittsbezogene Verkleinerung und die Verdickung des Myokards während der Herzaktion und repräsentiert die myokardiale Kontraktilität sehr stark.

Die, mittels GLST, erhobenen Werte sind nicht nur besser dafür geeignet die kontraktile Funktion darzustellen, sondern können auch bei der Definition des Phänotypes und der Prognose helfen. Verglichen mit anderen echokardiographischen Parametern, stellt die GLST auch nach Adjustierung für CVRFs einen starken, unabhängigen und signifikanten Prädiktor für die Mortalität dar. Eine arterielle Hypertonie ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für die Reduktion der GLST, wobei im Rahmen dessen zu beachten ist, dass das Geschlecht der Hypertonie- PatientInnen einen modifizierenden Einfluss auf den Effekt des Hypertonus, im Bezug auf die GLST, hat. Die Veränderungen der GLST sind demnach bei Männern, die unter einem arteriellen Hypertonus leiden stärker ausgeprägt als bei betroffenen Frauen (377). Dies trifft vor allem für männliche PatientInnen zu, die unter einer HFrEF leiden.(241, 378-382) Veränderungen der diastolischen Funktion bilden die pathophysiologische Grundlage der HFpEF und auch zu einem gewissen Anteil der HFmrEF. Zur Beurteilung der diastolischen Funktion kann zwar näherungsweise das  $E/E'$ - Verhältnis genutzt werden, sollte aber zur genaueren Beurteilung der Herzfunktion stets mit Parametern wie unter anderem dem pulmonal arteriellem Druck, dem Schlagvolumen und dem kardialen Auswurf gemeinsam betrachtet werden (164)

#### *Funktionelle, echokardiographische Parameter in Assoziation mit CVI und HI*

Die funktionellen echokardiographischen Parameter (LVEF,  $E/E'$ - Verhältnis) wurden in ihrem Bezug zu der Ausprägung der C- Stadien untersucht. Dafür wurde im Fall der LVEF nicht nur

die gesamte Studienkohorte analysiert, es wurde zusätzlich noch eine Differenzierung im Sinne der HI- Phänotypen vorgenommen. Der Mittelwert der LVEF, befand sich in der Gesamtkohorte bei  $53,1\% \pm 11,1$ . Zwar lag der niedrigste durchschnittliche Wert bei ProbandInnen vor, die venöse Veränderungen, den Stadien C4-C6 ( $LVEF=49,8 \pm 11,3$ ) entsprechend, aufwiesen, jedoch waren die Durchschnittswerte der LVEF in der C2- Gruppe niedriger als in der C3- Subgruppe, wobei die fallzahlbezogene Repräsentation dieser beiden C- Stadien näherungsweise vergleichbar war (C2= N: 548; C3= N:562), dennoch ließ sich der Trend einer reduzierten LVEF mit zunehmendem C- Stadium aufzeigen. Im Rahmen der Linearen Regressionsanalyse zur LVEF zeigte sich eine relevante Abhängigkeit der Einschränkung der Ejektionsfraktion von dem Vorliegen einer CVI, wobei das Signifikanzniveau in den Adjustierungsmodellen 1 und 2 mit einem p-Wert  $<0.0001$  beschrieben wurde. Die CVI hatte demzufolge einen größeren Einfluss als unabhängige Variable auf die LVEF als beispielsweise das ProbandInnen- Alter, das Vorliegen einer Hypertension oder eines Diabetes mellitus. Auch bei der Gesamtbetrachtung der pathologischen C- Stadien (C1 bis C6) zeigte sich über alle Adjustierungsstufen eine signifikante Korrelation mit der Reduktion der LVEF. In der Betrachtung der HFpEF- Subgruppe zeigte sich zwar eine signifikante Assoziation, vor allem im Rahmen der ersten beiden Adjustierungsmodelle, die p- Wertniveaus waren aber geringer ausgeprägt als in der Betrachtung der gesamten Analysekohorte. HFmrEF Subgruppe lagen die p- Wert Niveaus dieser Assoziation im nicht signifikanten Bereich. Zwar konnte in der HFrEF- Studien- subgruppe zwar eine Korrelation der C- Stadien mit einer Reduktion der LVEF aufgezeigt werden, die Signifikanz war, im Vergleich zur Gesamtkohorte, reduziert, lag aber dennoch oberhalb derer innerhalb der HFpEF- Gruppe.

Als Bezugsgröße der diastolischen Funktion diente im Rahmen der Auswertung der Daten der MyoVasc- Studie das E zu E'- Verhältnis. Auch das E/E'- Verhältnis in seiner Abhängigkeit von dem Vorliegen einer C- Stadien spezifischen Veränderung wurde in der Gesamtkohorte betrachtet. Der Durchschnittswert des E/E' Strichverhältnisses in der Gesamtkohorte lag bei 8,61, wobei die Werte dem Schweregrad des C- Stadiums entsprechend anstiegen und in den Stadien C3-C6 mit einem Wert von 9,60 am stärksten ausgeprägt waren. Im Rahmen der Linearen Regressionsanalyse zeigte sich die CVI als unabhängiger Einflussfaktor des E/E' Strichverhältnisses, starker bis moderater Signifikanz, wobei die Assoziation mit Zunahme der Adjustierungsstufe an Signifikanz verlor, mit einer Variationsbreite der Regressionskoeffizienten von  $R=1,7 -0,60$ . Die p- Werte mit höchstem Signifikanzniveau lagen in den Adjustierungsmodellen 1 und 2 vor.

Eine diastolische Dysfunktion (DD) (N= 1308) trat in der Studienkohorte häufiger auf als eine SD(N= 1132), wobei in beiden Gruppen eine deutliche, von dem Schweregrad des CEAP-

Stadiums abhängige Anteilsverteilung zu sehen war. Dieser Trend verlor auch nicht durch eine weitere singuläre Betrachtung der einzelnen C- Stadien an Signifikanz.

#### *Strukturelle echokardiographische Parameter und deren Assoziation mit CVI und HI*

Der durchschnittliche Wert linksventrikulärer Masse lag in der analysierten Kohorte bei 197,5g. Die LVM zeigte eine C-Stadien bezogene Abhängigkeit, so stiegen die Massewerte über die zunehmenden C- Stadien hinweg an und erreichten in den Stadien C3-C6 ihre maximale Ausprägung mit 226,4g. Die LVM ist nicht nur abhängig vom Körpergewicht, bzw. vom BMI, auch haben Ethnie, das Vorhandensein eines Diabetes mellitus Typ II, ein arterieller Hypertonus, das Geschlecht sowie genetische Faktoren einen Einfluss auf die Ausprägung der ventrikulären Masse.(383, 384) Der Wert der LVM als echokardiographischer Strukturparameter zeigte sich stark mit der Ausprägung der C- Stadien verbunden. Sowohl in der Übersichtsanalyse der gesamten Kohorte anhand der Linearen Regression als auch in der differenzierten Betrachtung der einzelnen C- Stadien zeigten sich ansteigende Werte der LVM in Abhängigkeit zum fortschreitenden C- Stadium. Dabei war diese Tendenz nicht nur bei der reinen LVM in Gramm, sondern auch bei den indexierten Werten zu beobachten. In den Regressionsanalysen imponierten das männliche Geschlecht, sowie Übergewicht als die stärksten Einflussfaktoren der LVMI. Die CVI wies jedoch ebenfalls eine Assoziation zur LVMI auf, die auf der vierten Analysestufe nicht mehr nachweisbar war, mit steigender Adjustierungsstufe jedoch zunehmend an Aussagekraft verlor. Eine erhöhte LVM gilt als Prädiktor für eine allgemein erhöhte Mortalität, einen häufigeren Tod kardialer Ursache und das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen.(385, 386) Veränderungen der linksventrikulären Geometrie sind assoziiert mit der Entstehung eines arteriellen Hypertonus.(387) Die Erhöhung der LVM wird weiterhin als definierendes Kennzeichen der Linksventrikulären Hypertrophie (LVH) angesehen.(388) (Tab.35 im Anhang)

Die Masseerhöhung im Rahmen einer LVH basiert auf der Vergrößerung der Kardiomyozyten, im Rahmen eines pathologischen Zusammenhanges, meist in Folge einer vermehrten Druck- oder Volumenbelastung des Herzens.(389) Grundlegend für die Zunahme der Größe der einzelnen Kardiomyozyten im Rahmen einer LVH ist die Tatsache, dass das Herz ein endmitotisches Organ ist, was bedeutet, dass die Kardiomyozyten mit vollständiger Entwicklung des Herzens weitgehend ihre Enddifferenzierung erreichen, also keine Zellvermehrung, sondern lediglich eine Zellvergrößerung stattfinden kann. Zwar kann es im Rahmen kleinerer myokardialer Schädigung noch zu einem ausgleichenden Zellauf- und- abbau kommen, jedoch reichen diese regenerativen Mechanismen nicht aus, um große Defekte (zum Beispiel als Folge eines MI) auszugleichen, was zu einer LVH führt, die die kardiale Funktion einschränkt.(390, 391) Auch im Rahmen der Ausprägung einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) lassen



sich Zusammenhänge mit dem CEAP- Ausprägungsgrad in der MyoVasc-Analysekohorte darstellen. Während nur 27, 5% der ProbandInnen im Stadium C0 unter einer LVH leiden, sind ProbandInnen, die eine CVI aufweisen, in 46,4% der Fälle betroffen. Bei der Stadien bezogenen Differenzierung fällt auf, dass die LVH im Studienkollektiv, das unter einer CVI leidet am häufigsten vorkommt. Risikofaktoren wie erhöhtes Alter, Übergewicht und arterieller Hypertonus erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer LVH und gleichen damit den Risikofaktoren, die zu der Ausprägung einer peripher venösen Erkrankung führen.(392) Fraglich ist nun, ob die CVI einen Einfluss auf die Entwicklung einer LVH hat oder ob diese Assoziation durch die Tatsache erklärt wird, dass beide Pathologien auf die gleichen Risikofaktoren zurückzuführen sind. Die LVH selbst stellt einen Risikofaktor für die Ausbildung einer koronaren Herzkrankheit dar (393) und hat damit auch einen Einfluss auf das kardiale, arterielle Gefäßsystem. Dieser Einfluss erklärt sich dadurch, dass eine Hypertrophie der Kardimyozyten die Flusseigenschaften der intramyokardialen, arteriellen Gefäße und auch das Remodelling des extravaskulären Gewebes beeinflusst.(394) Die, im Rahmen einer LVH, stattfindenden fibrotischen und interstitiellen Umbauprozesse des Myokards, welche vor allem auf mikrovaskuläre Veränderungen (in Folge der Massenvergrößerung des Myokards) und Ischämien zurückzuführen sind, stellen einen wesentlichen Faktor in der Entstehung einer HI dar. PatientInnen, die beispielsweise im Rahmen eines Hypertonus eine LVH entwickeln, können im weiteren Krankheitsverlauf sowohl eine HFpEF als auch eine HFrEF aufzeigen. Vor allem PatientInnen mit einer HFpEF weisen dabei häufiger Veränderungen in den Koronararteriellen Flusseigenschaften und Widerständen auf.(389, 395, 396) In der MyoVasc- Kohorte zeigten sich ProbandInnen, die unter einer HFrEF litten, am häufigsten von einer LVH betroffen, während der Anteil betroffener ProbandInnen in der HFpEF Gruppe in der Differenzierung der HI Phänotypen in der MyoVasc- Studie am geringsten war. Eine LVH, die oft im Rahmen einer hypertensiven Vorerkrankung auftritt, stellt einen Risikofaktor für den Tod kardialer Ursache dar. Hier spielen sowohl entzündliche Prozesse als auch oxidativer Stress und Ischämien des Myokards eine wesentliche pathomechanistische Rolle in der Entwicklung eines Todes kardialer Genese.(397)

#### *Assoziation kardialer Geometrie mit CVI und HI*

Veränderungen der kardialen Geometrie entstehen im Rahmen von Druck- und Volumenbelastungen auf Basis des Gesetzes nach LaPlace. Eine vermehrte linksventrikuläre Druckbelastung stellt den Stimulus für die Ausprägung einer Konzentrischen Hypertrophie dar, während für die Entwicklung einer Exzentrischen Hypertrophie eine vermehrte Volumenbelastung ursächlich ist. Diese Umbauprozesse entstehen durch Veränderungen der ventrikulären Wandspannung, die nach dem Laplace'schen Gesetz als der Quotient aus dem transmuralen

ventrikulären Druck sowie des ventrikulären Radius und dem doppelten LV- Durchmesser beschrieben wird. Die vermehrte Wandbelastung wird, im Falle einer Drucküberladung, durch eine Zunahme der Wanddicke im Rahmen einer KonH, abgemildert. Unter Volumenbelastung kann indes das Schlagvolumen durch Erweiterung des Ventrikelquerschnitts vorerst erhalten bleiben. Zuerst stellt also die Umstrukturierung der ventrikulären Architektur einen adaptiven Mechanismus dar, der aber unter lang anhaltender hämodynamischer Belastung negative Auswirkungen im Sinne der Manifestation einer HI haben kann.(386, 398, 399) Bei der Betrachtung der echokardiographischen Werte der ventrikulären Architektur im Studienkollektiv fällt auf, dass eine deutliche Assoziation der architektonischen Veränderung und der ansteigenden C- Stadien nur im Rahmen der Exzentrischen Hypertrophie (ExH) und der Konzentrischen Hypertrophie (KonH) zu bestehen scheint, wobei ersterer Zusammenhang ausgeprägter ist. In beiden Entitäten zeigen die meisten ProbandInnen chronisch venöse Veränderungen im Sinne des C3- Stadiums auf. Die HFpEF kann zwar mit einer normalen ventrikulären Architektur einhergehen, jedoch ist diese Form der Herzinsuffizienz häufig mit konzentrischen Strukturmerkmalen und konzentrisch, hypertrophen Veränderungen verbunden.(229, 295) Mit diesen Aussagen stimmen die erhobenen Daten der MyoVasc- Studie überein, denen zufolge 20,8% der, von einer KonH betroffenen ProbandInnen, der HFpEF Kohorte angehörten, während 0% der HFrEF Kohorte eine KonH aufwies. Im Rahmen der HFrEF finden sich vor allem exzentrische Strukturveränderungen der kardialen Geometrie (366), auch dies ließ sich im Rahmen der MyoVasc- Studie abbilden.

#### 5.6. Systolische und Diastolische kardiale Dysfunktion und Assoziation mit CVI und HI

In der Betrachtung der Verteilung systolischer (SD) und diastolischer Dysfunktionen (DD) fiel auf, dass Männer innerhalb der Studienkohorte häufiger von diesen Veränderungen betroffen waren als Frauen. Unter ProbandInnen mit einer isoliert diastolischen Dysfunktion (N=201), die die größte dieser Subgruppen ausmachte, waren weibliche Individuen mit 34,3% am stärksten repräsentiert. Kombinierte systolische und diastolische Störungen waren zu 81,1% im männlichen Klientel zu finden (N= 90) und die isoliert systolische Störung lag zu 87,7% der Gesamthäufigkeit von N=130 bei Männern vor. Die Gruppe mit systolischer Dysfunktion war dabei auch die jüngere, mit einem durchschnittlichen Alter von 59,0 Jahren. Eine CVI lag am häufigsten in der Gruppe der ProbandInnen mit kombinierter SD und DD Dysfunktion vor, 36,8% der Subkohorte waren betroffen, während nur 24,4% der SD und 19,2% der DD- Kohorte Zeichen der C- Stadien 3- 6 aufwies. Die Häufigkeit des Vorkommens des C0 Stadiums entsprach diesem Trend. Diese war in der Subgruppe der SD/DD am niedrigsten. Das Stadium C0 kam mit 19,2% etwas doppelt so häufig in der Gruppe der ProbandInnen mit einer

DD im Vergleich zu ProbandInnen mit einer SD 10,0% vor. Eine diastolische Dysfunktion ist als Ursache der Entwicklung einer HFpEF anerkannt und kann, in asymptomatischer Form, auch als Risikoindikator für die Entwicklung einer HFpEF dienen. Bei Patienten, die unter einer HFpEF leiden konnte auch Individuen ausgemacht werden, die sowohl Anzeichen einer DD als auch einer SD aufwiesen (164). Da eine frühe Diagnose der DD und eine adäquate Therapie die Prognose begünstigt (400), würde eine direkte Assoziation der Ausprägung der C-Stadien und der DD beziehungsweise der kombinierten Form von SD und DD einen möglichen Ansatzpunkt für Screeningverfahren darbieten und eine frühzeitige Intervention erlauben. Dafür wäre es jedoch notwendig, den zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Erstauftreten der Zeichen einer peripher venösen Pathologie und der Manifestation der ersten echokardiographischen Merkmale für eine ventrikuläre Dysfunktion zu ermitteln, so dass die C-Stadien bei frühzeitiger Präsentation als Risikoindikator genutzt werden könnten.

#### 5.7. Vaskuläre Komorbiditäten der CVI und dazugehörige Assoziationen

Peripher arterielle Erkrankungen (PAE) gehören zu der Subgruppe der chronisch arteriellen Erkrankungen (CAE) und weisen eine weltweite Prävalenz von 3 -12% auf. Risikofaktoren, die das Auftreten peripher arterieller Erkrankungen beeinflussen, entsprechen weitestgehend denen der KHK. Jedoch scheinen inflammatorische Prozesse und das Rauchen eine größere Auswirkung auf die pathologische Entwicklung einer PAE zu haben als BMI und die Cholesterinwerte. Die Risikofaktoren, die den größten Einfluss auf PADs zu haben scheinen, sind erhöhte systolische Blutdruckwerte, CRP- Erhöhungen, das Alter, Cotinin- Spiegel, expiratorische Kohlenstoffmonoxid- Werte und der sozioökonomische Status.(401-403) CAEs lagen bei 44% der ProbandInnen des MyoVasc- Analysekollektives vor und machten damit neben pulmonal arteriellen Erkrankungen (PAE) (7,5% der MyoVasc- ProbandInnen betroffen) und einer tiefen Venenthrombose (TVT) (8% der MyoVasc- ProbandInnen betroffen) die am häufigsten auftretende vaskuläre Komorbidität aus. Männer machten dabei den größten Anteil der, von einer CAE, betroffenen Kohorte aus (82,4%).

Bei der Differenzierung der HI ProbandInnen nach AHA Stadien fiel deutlich auf, dass der höchste Anteil betroffener ProbandInnen, sowohl im Bezug auf CAE, PAE als auch TVT, in den AHA Stadien C und D vorlag. Bei der Untersuchung auf das Vorliegen spezifischer Begleiterkrankungen, wie pulmonal arterieller (PAE), allgemein chronisch arterieller Erkrankungen (CAE) sowie einer tiefen Venenthrombose (TVT), ließ sich zeigen, dass Erkrankungen des arteriellen Systems häufiger in der Subgruppe der HFrEF ProbandInnen zu finden waren als bei HFmrEF oder HFpEF. Dabei fand sich ein deutlicher Unterschied zwischen den HI-

Phänotypen im Rahmen der chronischen arteriellen Erkrankungen, wovon die HF<sub>r</sub>EF Subgruppe in 57,8% der Fälle betroffen war, während es in der HF<sub>p</sub>EF Studiensubgruppe nur 45,5% waren. Ein gegensätzliches Bild ließ sich für die Tiefe Venenthrombose aufzeigen, hier waren 11,2% der ProbandInnen mit einer HF<sub>p</sub>EF von einer TVT betroffen, während es in der Gruppe der HF<sub>m</sub>rEF ProbandInnen 9,2% und in der HF<sub>r</sub>EF Kohorte 7,8% waren. Bei der Analyse der Präsentation dieser Komorbiditäten, nach CEAP Stadien differenziert, ließ sich bei TVT und CAE eine signifikante Assoziation zunehmender, betroffener Anteile der Studienkohorte mit Fortschreiten des C- Stadiums nachweisen ( p-Werte <0,001). ProbandInnen die Zeichen der Stadien C4-C6 aufwiesen waren von beiden Erkrankungen zum höchsten Anteil betroffen. Auffällig war hier, dass TN im Stadium C3 um 0,9% weniger häufig von einer CAE betroffen waren als ProbandInnen des Stadiums C2. Im Rahmen der Beurteilung der TVT trat dieses Phänomen nicht auf. Bei der Beurteilung der PAE in Abhängigkeit zur Ausprägung der CEAP Stadien ließ sich ein weniger signifikanter Trend darstellen (p- Wert 0,00058). ProbandInnen, die dem Stadium C2 (5,3%) angehörten, waren hier weniger häufig betroffen als ProbandInnen des Stadiums C1 (6,6%) und C0 (5,8%). Studienteilnehmende, die den Stadien C4-C6 angehörten, waren aber auch bei der Betrachtung dieser Komorbidität am häufigsten betroffen. Systemische Inflammationsprozesse können zur Induktion einer endothelialen Dysfunktion der Gefäße führen, was die Entstehung einer Arteriosklerose bedingen kann, außerdem konnte bereits nachgewiesen werden, dass endotheliale Dysfunktionen im Bereich der Koronarien die Entwicklung einer diastolischen Herzinsuffizienz unterstützen können.(289, 404) Eine Verbindung chronisch venöser Erkrankungen und chronisch arterieller Erkrankungen besteht, wie bereits in der Literaturrecherche erläutert, zum einen über übereinstimmende Risikofaktoren beider Erkrankungen, zum anderen auch über die systemische, inflammatorische Aktivität. Dies ist dazu geeignet, die erhobenen Daten und Assoziationen im Rahmen der MyoVasc- Studie zu erklären.

#### 5.8. Outcomeparameter und deren Verknüpfungspunkte zu CVI und HI

In dieser Dissertation wurden vorrangig die Outcomeparameter Verschlechterung der HI bestehend aus dem Übergang eines asymptomatischen in einen symptomatischen Verlauf, der HI assoziierten Hospitalisierung und dem Tod kardialer Ursache sowie die allgemeine Mortalität im Bezug auf die Abhängigkeit der C- Stadien Ausprägung beobachtet und analysiert. Dabei wurde nicht nur die Gesamtkohorte im Hinblick auf diese Outcome- Varianten untersucht, auch die, nach HI- Phänotypen, differenzierten Subgruppen wurden individuell betrachtet und ausgewertet. Weiterhin wurden unterschiedliche Differenzierungsstadien der CEAP

Untergruppen vorgenommen. In der Überlebenszeitanalyse und den Cox- Regressionen wurden dabei die AHA Stadien 0 und A exkludiert. Betrachtet man die Häufigkeit des Auftretens der spezifischen klinischen Endpunkte in der gesamten Analysekohorte, fällt auf, dass die Verschlechterung der HI häufiger eintrat als der Tod jeglicher Ursache im Rahmen der allgemeinen Mortalität. Von den 268 stattgehabten Ereignissen, die der Verschlechterung der HI zuzurechnen waren, machte die HI bedingte Hospitalisierung mit 71,64% den größten Anteil in dieser Endpunktkategorie aus. Während der mittlere Zeitraum bis zum Eintreten des untersuchten Outcomes bei der Hospitalisierung und der Verschlechterung der HI, bei 3,01 Jahren lag, trat der Tod kardialer Ursache im Mittel nach 4,00 Jahren Beobachtungszeit ein. Es galt nun die jeweiligen Ausprägungen der Outcomevariablen in Abhängigkeit von der Ausprägung der C- Stadien zu betrachten, dies erfolgte zum einen in der Gesamtkohorte, zum anderen differenziert nach HI- Phänotyp.

#### *Verschlechterung der HI*

Den ersten zu betrachtenden Endpunkt stellte die Verschlechterung einer zuvor bestehenden Herzinsuffizienz dar. In der gesamten Analysekohorte zeigten sich 11,1% der TN von diesem Endpunkt betroffen. Dabei folgte die Häufigkeit des Auftretens einer Verschlechterung der HI dem Schweregrad der C- Stadien. Der höchste Anteil der TN, die diesen klinischen Endpunkt aufwiesen, lag mit 52,2% in der Gruppe der CVI ProbandInnen vor. Bei der Betrachtung der Kaplan- Meier Kurve zeigte sich eine, mit der Zunahme des C- Stadiums ansteigende kumulative Inzidenz der Verschlechterung der HI in der gesamten Analysekohorte. In den entsprechenden Cox- Regressionen zeigte sich im Rahmen der beiden angewandten Adjustierungsmodelle für Alter und Geschlecht sowie für die kardiovaskulären Risikofaktoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen der CVI als unabhängige Variable und der Verschlechterung der HI. Die HR beliefen sich auf 1,74 und 1,67. Dabei lag nicht nur die HR, sondern auch das Signifikanzniveau der CVI als Prädiktor dieses Endpunktes höher als bei Alter, Nikotinabusus und arteriellem Hypertonus. Die weitere Analyse der Endpunkte erfolgte in den phänotypisierten Gruppen der HI.

In der Kaplan Meier Kurve der HFpEF zeigte sich zwar eine Abhängigkeit der kumulativen Inzidenz der Verschlechterung der HI von der Ausprägung des C- Stadiums, jedoch überstiegen die Inzidenzwerte des Stadiums C1 die des Stadiums C2. Die Assoziationsniveaus zeigten sich im Rahmen der Cox- Regression für die Abhängigkeit des untersuchten Endpunkts von der CVI, innerhalb der HFpEF, geringer ausgeprägt als in der Analyse des gesamten Analysekollektivs. Dennoch war die anzunehmende Bedeutung dieser Assoziation, abgeleitet von den erhobenen Hazard Raten und p- Werten höher als der Einfluss von Alter, Geschlecht oder den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Verschlechterung einer HI. Die HR in dieser phänotypischen Subgruppe im Bezug auf das Auftreten eines Verschlechterung der HI

bei ProbandInnen, die von einer CVI betroffen lagen, im Vergleich zum nicht betroffenen Klientel, hier bei 1,83 bzw. 2,00 und wiesen damit eine recht deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit für dieses Outcome für CVI- betroffene ProbandInnen auf. In der HFmrEF Subgruppe ließ sich eine Assoziation moderater Deutlichkeit zwischen dem Vorliegen einer CVI und dem Auftreten einer Verschlechterung der HI nachweisen. Bei der HFpEF- Subgruppe ließ sich dies nicht darstellen. Den Ergebnissen der Analysen am MyoVasc- Studienkollektiv folgend, besteht also ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CVI und der inzidentellen Häufigkeit der Entwicklung einer Verschlechterung der HI. Dabei lässt die CVI, durch die regressorischen Analysen bestätigt, den Stellenwert eines unabhängigen Einflussfaktors auf diesen Endpunkt annehmen. Wobei der Zusammenhang in der gesamten Analysekohorte am und in der HFpEF- Subgruppe am stärksten ausgeprägt war. Ein Einfluss der CVI z.B. über inflammatorische Mechanismen, die zur Stimulierung kardialer Umbauprozesse und Reduktion der ventrikulären Auswurfleistung führen können und somit den Einfluss auf die Progredienz einer Herzinsuffizienz bedingen, könnte einen möglichen Erklärungsansatz bieten.(405)

#### *Übergang zur symptomatischen HI*

Der Übergang eines asymptomatischen in einen symptomatischen Verlauf einer HI stellte einen der Unterpunkte des Endpunktes Verschlechterung der HI dar. Nur 1,3% der TN der Analysekohorte wiesen den Endpunkt der Transition eines asymptomatischen in einen symptomatischen Verlauf der HI auf. Dabei wurde der größte Anteil dieser Gruppe von ProbandInnen ausgemacht, die dem Stadium C1 angehörten (46,9%). Eine deutliche Abhängigkeit der Inzidenzwerte dieses Endpunktes in Abhängigkeit zu der Expression der C- Stadien ließ sich im Rahmen der Kaplan Meier Kurven bei der Analyse der Gesamtkohorte nicht klar aufzeigen. Zwar lagen die Inzidenzraten in den Stadien C4-C6 am höchsten, jedoch überstiegen die kumulativen Ereigniswerte der Analysesubgruppen der Stadien C1 und C2 die des Stadiums C3. Eine nach HI- Phänotypen differenzierte Betrachtung dieses Endpunktes erfolgte hier weder im Rahmen der Kaplan- Meier Kurven noch der Cox- Regression. Der Progress der HFpEF, im Sinne der Umwandlung einer asymptomatischen in eine symptomatische HI, umfasst Faktoren wie das Vorliegen einer Dysfunktion der Vorhöfe, die durch mechanische und funktionelle Veränderungen hervorgerufen werden können und auch zu den weiteren Progress auslösenden Faktoren wie der pulmonalen Hypertension und der rechtsventrikulären Dysfunktion führen können. Doch auch die systemische Inflammation spielt eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung der Progredienz der HFpEF. (406)

### *HI- bedingte Hospitalisation*

Bei der Untersuchung des Parameters der HI bedingten Hospitalisierung zeigte sich schon in der Gesamtbetrachtung eine höhere Inzidenz im CEAP- Stadium C1 im Vergleich zum C- Stadium 2, die weitere Entwicklung der Inzidenzwerte entsprach aber dem Schweregrad der C- Stadien. Eine mögliche Ursache dieses Phänomens könnte eine fälschlicherweise zu geringgradige Einteilung von ProbandInnen, die eigentlich dem Stadium C2 angehören, in die Subgruppe der ProbandInnen mit C- Stadium 1 sein (siehe Limitationen der Studie). Die Darstellung mittels der Kaplan Meier Kurven wiesen dieses Phänomen mit einer höheren kumulativen Ereignisrate in der C1 Subgruppe nach. Die ProbandInnen, die von einer CVI betroffen sind, zeigen aber auch hier in der Betrachtung des gesamten Analysekollektivs die höchsten kumulativen Inzidenzwerte der HI bedingten Hospitalisierung. Auch in der Cox- Regression ließ sich diese Assoziation im Rahmen beider Adjustierungsstufen mit moderatem Signifikanzniveau nachweisen. Das HR lag, bezogen auf diesen Outcome Parameter, für TN mit einer CVI in beiden Modellen bei 1,47. Ähnliches zeichnete sich auch in der Gruppe der, von einer HFpEF betroffenen, ProbandInnen ab: Zwar folgten die Inzidenzraten hier in ihrer Zunahme dem Schweregrad der C- Stadien, jedoch waren auch hier die Inzidenzen der Gruppe, die von chronisch venösen Veränderungen des Stadiums C1 betroffen waren, stärker ausgeprägt als bei ProbandInnen mit dem Stadium C2. Auch im Zusammenhang mit diesem Outcome waren die höchsten Inzidenzwerte in der Gruppe der Studienteilnehmenden mit HFrEF zu finden, wobei sich auch hier das bereits in der Gesamt- und der HFpEF- Kohorte beschriebene Phänomen abbildete. Ein Problem, was sich bereits bei der Betrachtung der Inzidenzplots offenbarte, war die Beurteilung der Inzidenzwerte des Stadiums C0. Da die allgemeine Fallzahl der ProbandInnen, die dem Stadium C0 angehörte, sehr klein war, verfälschte dies die Aussagekraft der Inzidenzwerte im Vergleich mit den anderen C- Stadien. So lag die Anzahl analysierter ProbandInnen- ID`s im Stadium C0 bei 12, während es in den Stadien C1-C2 243 und in den Stadien C3-C6 248 TN waren.

### *Tod kardialer Ursache*

Der Tod kardialer Ursache („ Cardiac Death“- CD) zeigte in der Gesamtbetrachtung eine Häufigkeitsassoziation mit dem Ausprägungsgrad des C- Stadiums. Das Stadium C0 machte in der gesamten Analysekohorte mit einem Anteil von 0% der betroffenen TN den geringsten Wert aus.

59,3% der Studienteilnehmenden, die einen Tod kardialer Genese erlitten, wiesen Zeichen einer Chronisch Venösen Insuffizienz auf. Die diesbezüglich erstellte Kaplan Meier Kurve zeigte eine deutliche C- Stadien abhängige Zunahme der kumulativen Inzidenzwerte, wobei es zu keinen Überschneidungen der Kurvenverläufe kam. Die erstellte Cox- Regression wies

für Patienten mit einer CVI ein Hazard- Ratio (HR) von 2,15 im Bezug auf das Auftreten eines Todes kardialer Ursache in den beiden Adjustierungsstufen auf. Dabei zeigten die p- Werte (Stufe 1: p-Wert= 0,00037; Stufe 2: p- Wert= 0,0017) einen Zusammenhang recht hoher Deutlichkeit zwischen der CVI als Prädiktor und dem Kardialen Tod als Endpunkt. Auch in diesen Regressionsanalysen überstiegen die HR und p- Werte der CVI im Bezug auf den kardialen Tod die Ergebnisse einiger herkömmlicher kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertension, Diabetes, Nikotinabusus). In der Endpunktanalyse der unterschiedlichen HI- Phänotypen in Bezug auf den kardialen Tod wurde offenbar, dass die höchsten Ereignisanzahl in der Gruppe der HFrEF zu finden war, demnach waren 43,8% der ProbandInnen, die diesen klinischen Endpunkt zeigten, der Gruppe der HFrEF zuzuordnen. Interessanterweise waren die kumulativen Inzidenzraten im Rahmen eines Todes kardialer Genese in dieser Patientengruppe im Stadium C3 am höchsten ausgeprägt. Auch lagen die Inzidenzwerte der Patientengruppe des Stadiums C2 noch über denen der Stadien C4- C6. Ein deutlicher C- Stadien abhängiger Inzidenz Anstieg ließ sich für die CVI aus der Kaplan- Meier Kurve hier nicht ableiten. In der Gruppe der ProbandInnen mit HFpEF zeigten sich die, Phänotypen spezifisch, geringsten Inzidenzwerte der CD, wobei diese aber eine vom Schweregrad des C- Stadiums abhängige Tendenz zeigten. In der Kaplan- Meier Auftragung folgten die kumulativen Inzidenzen des Todes kardialer Genese dem ansteigenden C- Stadium. Die HFmrEF nahm eine Mittelstellung an, wies aber auch einen CEAP- Stadien abhängigen Trend im Sinne der Häufigkeit des Kardialen Todes auf. Etwa 80% der PatientInnen, die unter einer HI leiden, versterben im Rahmen einer kardiovaskulären Genese, zum Beispiel durch einen Plötzlichen Herztod (PHT) oder fortschreitendes Pumpversagen des Herzens im Rahmen einer HI. Der PHT wird dabei definiert als plötzliches und unerwartetes Auftreten eines Herzkreislaufversagens innerhalb einer einstündigen Symptomatik oder aus dem Schlaf heraus.(407, 408) Meist entsteht der PHT im Rahmen eines arrhythmogenen Ereignisses, in 70% der Fälle durch eine koronararterielle Erkrankung bedingt, wobei allerdings 50% der PHTs als Erstmanifestation einer bisher unbekannt kardiovaskulären Erkrankung auftreten.(407, 409) Erhöhte Serum- CRP Spiegel, als Ausdruck einer chronisch inflammatorischen Reaktion, zeigen eine Assoziation mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines PHT.(410) Auch kann die Freisetzung proinflammatorisch wirksamer Cytokine zu einer Reduktion der linksventrikulären Funktion und einer negativ inotropen Wirkung führen sowie eine Verstärkung des kardialen Remodellings zur Folge haben.(405) Ein inflammatorischer Status, der die genannten Konsequenzen zur Folge hat, kann durch kardiovaskuläre Komorbiditäten bedingt sein, die mit einem erhöhten CRP Spiegel einhergehen, so könnte auch ein Zusammenhang mit CVI bedingten, inflammatorischen Kaskaden angenommen werden, was einen Erklärungsansatz für die erhobenen Daten bieten könnte, nach denen die CVI besonders in der HFpEF Gruppe und dem gesamten Analysekollektiv einen signifikanten Stellenwert als Prädiktor des Todes kardialer Genese hat.



### *Allgemeine Mortalität*

Der Tod jeglicher Ursache trat bei 205 Teilnehmenden der MyoVasc- Studie ein. Dabei wurden 57,1% dieser Todesfälle durch ProbandInnen ausgemacht, die unter einer CVI litten. Die Auftragung der kumulativen Inzidenzraten zeigte für die gesamte Studienkohorte im Rahmen der Kaplan Meier Kurven einen deutlichen Zusammenhang der Inzidenzraten des Todes jeglicher Ursache mit der Ausprägung des Schweregrades der chronisch venösen Veränderungen. Der steilste Anstieg der Inzidenzwerte erfolgte dabei vor allem in den Stadien C2, C3 und C4-C6 im letzten Drittel des Beobachtungszeitraumes, die Kaplan Meier Kurven kreuzten sich nicht. Im Rahmen der Cox- Regressionen zeigte sich in beiden Adjustierungsstufen ein deutlicher Zusammenhang zwischen der allgemeinen Mortalität und der CVI. Das HR lag hier für Alter und Geschlecht adjustiert bei 1,92 (KI 95%- 1,441- 2,562) p- Wert= <0,0001, sowie im Rahmen der Stufe 2, adjustiert für die herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren bei 1,86 (KI 95%- 1,370- 2,535) p- Wert <0,0001. Dabei war die Signifikanz des Zusammenhangs von allgemeiner Mortalität und CVI stärker ausgeprägt als bei sämtlichen anderen analysierten, herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (mit Ausnahme des Alters). In der HFpEF Gruppe zeigte sich zwar eine Assoziation der allgemeinen Mortalität mit dem Ansteigen der C- Stadien, jedoch wiesen die Kurven mehrere Kreuzungspunkte auf. Auch im Rahmen der Cox Regression ließ sich die Signifikanz dieses Zusammenhangs nicht adäquat aufzeigen. In der HFrEF Kohorte zeigte sich die Assoziation zwischen der Wahrscheinlichkeit des Todes jeglicher Ursache und der CVI jedoch stärker ausgeprägt. Auch wenn sich ein starker Zusammenhang in den einzelnen HI- Gruppen nicht deutlich nachweisen ließ, zeigte sich doch die CVI gemeinsam mit dem Alter in der gesamten Analysekohorte als stärkster, unabhängiger prädiktiver Faktor mit Einfluss auf das Auftreten eines Todes jeglicher Ursache.

### 5.9. Limitationen der Studie

Die MyoVasc- Studienkohorte besteht zum größten Anteil aus kaukasischen Individuen mitteleuropäischer Herkunft. Eine ethnische Diversität ist dementsprechend wenig gegeben. Auch das männliche Geschlecht war in dieser Analysekohorte überrepräsentiert, wobei Frauen nur 33,26% des Studienkollektives ausmachten. Die ethnische und geschlechtsspezifische Struktur ist sowohl für die NT-pro- BNP Spiegel als auch für kardiale, geometrische Strukturparameter relevant. Diese Werte unterliegen nicht nur interindividuellen, sondern auch ethnisch bedingten Schwankungen. Der Tatsache, dass Nt- pro-BNP Spiegel im weiblichen Patient Klientel höher liegen als in einer männlichen Vergleichsgruppe, wurde durch entsprechende Adjustierung Rechnung getragen.(411-413) Auch erfolgte eine Indexierung der LVM, um eine

Adjustierung der LVM an Körpergröße und Gewicht vorzunehmen. Einen limitierenden Faktor stellen die fehlenden Daten von 30,73% der Teilnehmenden der Baseline- Kohorte dar (N= 1011). Hier wäre eine Prozessoptimierung im Ablauf des MyoVasc- Untersuchungszyklus indiziert, da ein Anteil von 41,5% der fehlenden ProbandInnen- IDs (N= 423) auf eine Überschreitung des Zeitlimits zurückzuführen ist (Siehe Abbildung 8). Auch im Bezug auf das Vorhalten von Ersatzmaterial (wie Speicherkarten oder Reserve Akkus), sowie der IT- vermittelten Ablage der Daten, besteht ein Optimierungsbedarf. Eine massive Einschränkung der Aussagekraft der erhobenen Daten vor allem im Hinblick auf den Zusammenhang der CVE mit der HI, nach Phänotypen differenziert (im Sinne der ESC- Klassifikation) ist allerdings durch die fehlenden Daten nicht zu erwarten, da ein Großteil der betroffenen ProbandInnen in dieser Analyse erfasst wurde. So wurden 82,9% der HFpEF- Kohorte des gesamten MyoVasc- Kollektivs in der Analysekohorte erfasst. Bei der HFmrEF waren es indes 89,0% des Gesamtkollektivs und in der HFrEF- Analysegruppe 86,3%.

Bei der Analyse der Beinvenenbilder mithilfe des, unter Material, Methoden und Daten beschriebenen Computerprogramms, wurde zwar die Anzahl der Bilder pro ProbandIn erhoben, jedoch wurde nicht erfasst, welche Abschnitte der Beine in diesen Bildern dargestellt wurden. Zwar gingen aus der SOP der MyoVasc- Studie klare Anweisungen bezüglich der gewünschten Standardeinstellungen der Aufnahmen hervor, jedoch wurden diese oftmals nicht eingehalten, was dazu führen konnte, dass bei einer ProbandInnen- ID nur Bilddateien der ventralen oder dorsalen Seite der Beine hinterlegt oder jeweils nur Oberschenkel oder Unterschenkel abgebildet waren. Dies barg in der Auswertung die Gefahr, die entsprechende Teilnehmer ID fälschlicherweise in ein zu niedriges C- Stadium einzuordnen, da bei jeder Bildbetrachtung die maximale Ausprägung peripher venöser Veränderungen, als C- Stadium definierend, aufgenommen wurden. Fehlten aber beispielsweise Bilder der dorsalen Ober- oder- Unterschenkel konnte eine allumfassende Beurteilung nicht erfolgen. So ließen sich möglicherweise die höheren Werte von Risikofaktoren und Komorbiditäten wie Übergewicht und arteriellem Hypertonus im Stadium C3 gegenüber der Stadien C4-C6 erklären. Eine Anpassung des computer- gestützten Fragebogens, im Sinne einer gezielten Abfrage nach dem Vorliegen der vier Standardaufnahmen, wäre demzufolge indiziert und würde eine bessere Möglichkeit der Güteabwägung der Auswertung bieten. Die Daten von 67 Teilnehmenden konnten aufgrund individueller Immobilität nicht ausgewertet werden. Geht man davon aus, dass diese ProbandInnen aufgrund der Schwere der Grunderkrankung (HI) oder der hohen Komorbiditätslast nicht an der Untersuchung teilnehmen konnten, wäre nach den festgestellten Trends, im Bezug auf die Assoziation mit der CEAP- Klassifikation, denkbar, dass diese ProbandInnen auch höhere Ausprägungen der C- Stadien aufweisen könnten. Eine, speziell auf Studienteilnehmende mit hoher Morbidität angepasste, Adaptierung des Versuchsaufbaus wäre angezeigt, um die Klas-

sifizierung nach CEAP auch in dieser Gruppe zu ermöglichen. Grundsätzlich müssen die erhobenen Daten unter Berücksichtigung der MyoVasc- assoziierten Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Analysekohorte betrachtet werden, die dazu führen, dass ProbandInnen ,deren Status die genannten Aufnahme- Kontraindikationen birgt (siehe Material, Methoden und Daten), nicht in das Analysekollektiv aufgenommen werden konnten.

## 6. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Promotionsarbeit lag darin die Auswirkungen der Chronisch-venösen Erkrankung (CVE), im Besonderen einer Chronisch-venösen Insuffizienz, auf die Entwicklung, die Präsentation und die Progredienz der Herzinsuffizienz zu untersuchen. Dazu wurde der Beinvenenstatus von 2423 ProbandInnen der MyoVasc-Studie, anhand der CEAP-Klassifikation mithilfe von fotografischen Aufnahmen, ermittelt und hinsichtlich der vorliegenden Fragestellung, zusammen mit den HI spezifischen, echokardiographisch, anthropometrisch, laborchemisch und anamnestisch erhobenen Daten der MyoVasc-Studie analysiert. Dabei bestand die analysierte Studienkohorte aus ProbandInnen die eine symptomatische oder asymptomatische Herzinsuffizienz aufwiesen sowie einer Kontrollgruppe ohne Anzeichen einer kardialen Dysfunktion. Es konnte so eine deutliche Assoziation zwischen dem Vorliegen einer CVE und dem Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz, den AHA Stadien C und D entsprechend, aufgezeigt werden, wobei die Häufigkeit der Präsentation einer HI mit steigendem Schweregrad der Expression venöser Veränderungen anstieg und beim Vorliegen einer CVI am stärksten ausgeprägt war. Der Zusammenhang zwischen diesen beiden weit verbreiteten, ökonomisch signifikant bedeutsamen Krankheitsbildern konnte nicht nur durch gemeinsame Risikofaktoren erklärt werden sondern auch, den vorliegenden Studiendaten nach zu schließen, durch die CVI selbst, die nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren, Alter und Geschlecht, den Stellenwert eines unabhängigen Einflussfaktors auf die Entwicklung und den Schweregrad der klinischen Symptomatik einer Herzinsuffizienz aufwies. Das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigte innerhalb der MyoVasc-Analysekohorte eine deutliche Assoziation mit dem Schweregrad des vorliegenden C-Stadiums. Zwar sind einige der klassischen CVRF auch als Risikofaktoren für die Expression einer CVE bekannt, jedoch bergen die bekannten pathophysiologischen Mechanismen und Konsequenzen der CVI auch ihrerseits das Potenzial der Beeinflussung und der Entstehung mancher kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie zum Beispiel des arteriellen Hypertonus, der dafür bekannt ist pathologische Prozesse im arteriellen und venösen Gefäßsystem zu stimulieren. Allgemein legen die Ergebnisse der Auswertung der MyoVasc-Daten nahe, dass venöses und arterielles Gefäßsystem nicht als zwei voneinander getrennte Kompartimente betrachtet werden können. Vielmehr könnten die Assoziationen zwischen dem erhöhten Vorkommen der CAE abhängig vom Schweregrad der chronisch venösen Veränderungen, den Schluss zulassen, dass von dem pathophysiologischen Mechanismus und der Konsequenzen der beiden Erkrankungen, eine beidseitige Beeinflussungsmöglichkeit ausgeht, in der Pathologien im venösen oder arteriellen Gefäßsystem auch zu krankhaften Veränderungen des jeweils anderen und, im weiteren, der kardialen Funktionalität führen können.

Der Einfluss der venösen Veränderungen auf die kardiale Funktion ließ sich im Rahmen der MyoVasc- Studie anhand der Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion innerhalb der gesamten Analysekohorte nachweisen, wobei die CVI als unabhängiger Einflussfaktor herausgestellt werden konnte, der in seiner Einflusstärke einigen der herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren entspricht. Betrachtet man die nachgewiesenen Zusammenhänge der CVI mit CVRF und Komorbiditäten sowie dem Auftreten einer HI, scheinen der Mechanismus der endothelialen Dysfunktion und systemische inflammatorische Prozesse wesentliche, verbindende Faktoren auszumachen. Dies wurde durch die Beobachtung innerhalb der MyoVasc- Studie unterstützt, wonach die CVI eine stärkere Assoziation zur HFpEF als zur HFrEF aufwies. Während die CVE durch Initiation einer systemischen Inflammation einen ähnlichen pathologischen Mechanismus bei der Entstehung einer HFpEF induzieren könnte, wie es Hypertonie oder Diabetes tun, könnte die Verbindung zu einer HFrEF vor allem die Beeinflussung der Entstehung arterieller Gefäßerkrankungen im Sinne einer KHK sein. Nachdem die deutliche Assoziation der Prävalenz einer HI sowie deren klinischer Präsentation mit dem Vorliegen einer CVI, im MyoVasc- Analysekollektiv, aufgezeigt werden konnte, galt das weitere Interesse dem Krankheitsverlauf und dem Outcome der Patienten mit einer HI in Abhängigkeit von einer Chronisch- venösen Erkrankung. Die, im Rahmen der Outcomeanalysen, erhobenen Daten zeigten deutlich einen C- Stadien abhängigen Verläufe der HI auf. Die CVI war nach dem Ergebnis der Regressionsanalysen als stärkerer, unabhängiger prädiktiver Faktor für die Verschlechterung der HI in der Analysekohorte zu sehen, als beispielsweise Hypertonus oder Nikotinabusus. Das Risiko einem Tod kardialer Ursache zu erliegen, lag in der von einer CVI betroffenen Gruppe um mehr als das Zweifache erhöht als bei den TN, die nicht die Zeichen einer CVI aufwiesen. Auch Inzidenzen von Todesfällen jeglicher Ursache nahmen unter dem Vorliegen einer CVI zu, wobei die pathologischen venösen Veränderungen einen Effekt gleichen Stellenwertes mit dem des Patientenalters zeigten. So ließ sich durch die Erhebung und Auswertung der Studiendaten nicht nur der Zusammenhang des Auftretens kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten mit Chronisch venöser Insuffizienz nachweisen und ein starker Zusammenhang des C- Stadien bestimmten Schweregrades mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Herzinsuffizienz aufzeigen, die CVI konnte als unabhängiger Einflussfaktor für Erkrankungswahrscheinlichkeit einer symptomatischen Herzinsuffizienz dargestellt und definiert werden, wobei dieser Zusammenhang in der HFpEF stärker ausgeprägt war als in HFmrEF und HFrEF. Schlussendlich wiesen die Daten der Endpunktanalyse der MyoVasc- Studie die CVI als unabhängigen Outcome Prädiktor im Bezug auf die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, den kardialen Tod und sogar die allgemeine Mortalität aus.

## 7. Klinische Implikationen

Die erhobenen Daten deuten einen Stellenwert der Chronisch venösen Veränderungen neben den klassischen CVRF in der Erhebung eines kardiovaskulären Risikoprofils an. Dies würde einige Ansatzpunkte für die klinische Praxis bieten: Demnach wäre es denkbar, sichtbare Zeichen chronisch venöser Pathologien im Sinne der CEAP- Klassifikation als Faktor anzusehen, der dazu angetan ist, weitere pathologische Mechanismen im kardiovaskulären System zu initiieren und den Schweregrad anderer CVRF zu erhöhen. So könnte die Untersuchung der peripheren Venen einen Hinweis auf weitere, bereits vorliegende, aber klinisch bisher inapparente CVRFs und Komorbiditäten geben. Dabei bieten Screening Untersuchungen auf eine CVE den Vorteil, dass es sich um schnelle und kosteneffiziente Verfahren handelt, die nicht invasiv durchgeführt werden können. Schon eine aufmerksame klinische Untersuchung der Prädilektionsstellen peripher venöser Veränderungen, die leicht durchführbar und schnell zu erlernen ist, kann bereits Aufschluss über den Status und Schweregrad einer venösen Pathologie bieten. Bereits bei jungen Patienten könnte so, vor Manifestation einer möglichen kardialen Dysfunktion, ein orientierender Überblick über das, mit einer CVI assoziierte, kardiovaskuläres Risikoprofil gewonnen werden. Für den therapeutischen Ansatz chronisch venöser Erkrankungen könnte dies bedeuten, dass neben symptomreduzierenden und Progredienz vermeidenden Aspekten auch die Regulierung der systemischen Auswirkungen einer CVI einen neuen therapiestrategischen Stellenwert einnehmen könnte, da so Langzeitfolgen wie Verstärkung anderer CVRF und die Entstehung einer HI frühzeitig angegriffen werden könnten.

Das Vorliegen einer CVE insbesondere einer CVI scheint für eine chronische HI zu prädisponieren und deren Progress und Verlauf zu beeinflussen. Die Assoziation der chronisch venösen Veränderungen zeigte sich vor allem bei der HFpEF stark ausgeprägt.(188, 189) Die Diagnose einer HI kann sich aber vor allem im Frühstadium der Erkrankung als schwierig erweisen, da die Symptome oftmals unspezifisch sind und sich vor allem bei Frauen atypisch präsentieren können.(168, 177, 236) Geht man nun von den Feststellungen aus den Untersuchungen der MyoVasc- Kohorte aus, wären bei klinisch apparenter CVE möglicherweise zielgerichtete HI Screening Untersuchungen dazu geeignet, im asymptomatischen Krankheitsstadium oder bei unklarer Symptomlage die Diagnosefindung zu initiieren und zu unterstützen und so die Grundlage für weitere HI- spezifische Diagnostik und die Einleitung einer frühzeitigen Therapie zu legen, was die Prognose einer HI verbessern kann.(400) Auch im Falle des Vorliegens einer manifesten HI läge mit der Beurteilung des venösen Status und der Betrachtung der CVI als Risikomarker für die HI, im Hinblick auf allgemeines und krankheitsbezogenes Outcome, möglicherweise eine Methode vor um das individuelle Progressions- und- Mortalitätsrisiko zu erheben.

Auch wenn die Erhebung der C- Stadien im Sinne der CEAP- Klassifikation so möglicherweise einen klinischen Ansatzpunkt zur Beurteilung HI- assoziierter Risikoprofile, der Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer HI und deren Progress bieten könnte, sind weitere Untersuchungen und Studien erforderlich, um den Stellenwert des Zusammenhangs dieser beiden Krankheitsbilder zu ermitteln und die genauen Zusammenhänge zwischen den pathologischen Mechanismen der CVI und der HI zu klären, um so die Auswirkungen einer gezielten Therapie Chronisch- venöser Insuffizienz auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und vor allem die Herzinsuffizienz zu evaluieren.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *The British journal of surgery*. 1994;81(2):167-73.
2. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1985;290(6485):1855-6.
3. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *American journal of preventive medicine*. 1988;4(2):96-101.
4. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*. 2018;39(9):763-816.
6. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16812-23.
7. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochemical pharmacology*. 2009;78(6):539-52.
8. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *The New England journal of medicine*. 2003;348(20):2007-18.
9. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(13):1482-7.
10. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL, Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):1324-40.
11. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature reviews Cardiology*. 2011;8(1):30-41.
12. Lip GY, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(5):1424-6.
13. Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *Journal of vascular surgery*. 2011;53(2):500-9.
14. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(2):498-501.
15. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *The New England journal of medicine*. 2006;355(5):488-98.
16. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(6):1248-52.
17. Lurie F, De Maeseneer MGR. The 2020 Update of the CEAP Classification: What is New? *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2020;59(6):859-60.
18. Salmhofer W. [Etiology, nomenclature and pathophysiology of chronic venous insufficiency]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2016;166(9-10):264-9.
19. Kakkos SK, Rivera MA, Matsagas MI, Lazarides MK, Robless P, Belcaro G, et al. Validation of the new venous severity scoring system in varicose vein surgery. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(2):224-8.



20. Rutherford RB, Padberg FT, Jr., Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. *Journal of vascular surgery*. 2000;31(6):1307-12.
21. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. *Mayo Clinic proceedings*. 1996;71(4):338-45.
22. Carpentier PH, Cornu-Thenard A, Uhl JF, Partsch H, Antignani PL. Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classification of chronic venous disorders: a multicenter evaluation of 872 patients. *Journal of vascular surgery*. 2003;37(4):827-33.
23. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, Fowkes FG. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ (Clinical research ed)*. 1999;318(7180):353-6.
24. Piazza G. Varicose veins. *Circulation*. 2014;130(7):582-7.
25. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333-46.
26. Radak DJ, Tanaskovic SZ, Vlajinac HD, Marinkovic JM, Maksimovic MZ. Relationship Between Pain and CEAP C Categories of Chronic Venous Disease. *Angiology*. 2016;67(7):670-5.
27. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Annals of epidemiology*. 2005;15(3):175-84.
28. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2012;31(2):105-15.
29. Matic P, Jolic S, Tanaskovic S, Soldatovic I, Katsiki N, Isenovic E, et al. Chronic Venous Disease and Comorbidities. *Angiology*. 2015;66(6):539-44.
30. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Geroulakos G, Griffin M, Incandela L, et al. 'Real' epidemiology of varicose veins and chronic venous diseases: the San Valentino Vascular Screening Project. *Angiology*. 2002;53(2):119-30.
31. Fowkes FG, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;52 Suppl 1:S5-15.
32. Fiebig A, Krusche P, Wolf A, Krawczak M, Timm B, Nikolaus S, et al. Heritability of chronic venous disease. *Human genetics*. 2010;127(6):669-74.
33. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *European heart journal*. 2021.
34. Criqui MH, Jamosmos M, Fronek A, Denenberg JO, Langer RD, Bergan J, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *American journal of epidemiology*. 2003;158(5):448-56.
35. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Schaefer E, Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;30(6):674-80.
36. Laurikka JO, Sisto T, Tarkka MR, Auvinen O, Hakama M. Risk indicators for varicose veins in forty- to sixty-year-olds in the Tampere varicose vein study. *World journal of surgery*. 2002;26(6):648-51.
37. Ciardullo AV, Panico S, Bellati C, Rubba P, Rinaldi S, Iannuzzi A, et al. High endogenous estradiol is associated with increased venous distensibility and clinical evidence of varicose veins in menopausal women. *Journal of vascular surgery*. 2000;32(3):544-9.
38. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *Journal of clinical epidemiology*. 2003;56(2):171-9.
39. Fowkes FG, Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Bradbury AW, Ruckley CV. Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *International journal of epidemiology*. 2001;30(4):846-52.

40. Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Langer RD, Fronck A. Risk factors for chronic venous disease: the San Diego Population Study. *Journal of vascular surgery*. 2007;46(2):331-7.
41. Patel SK, Surowiec SM. Venous Insufficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

42. Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-control study. *Journal of vascular surgery*. 1995;22(5):622-8.
43. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2003;54 Suppl 1:S19-31.
44. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2016;41(1):144-53.
45. Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, Faber WR, Doggen CJ. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(12):2075-81.
46. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(5):939-42.
47. Rabinovich A, Ducruet T, Kahn SR. Development of a clinical prediction model for the postthrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2018;16(2):262-70.
48. Ahti TM, Makivaara LA, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka JO. Effect of family history on the incidence of varicose veins: a population-based follow-up study in Finland. *Angiology*. 2009;60(4):487-91.
49. Mellor RH, Brice G, Stanton AW, French J, Smith A, Jeffery S, et al. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Circulation*. 2007;115(14):1912-20.
50. Zamboni P, Tognazzo S, Izzo M, Pancaldi F, Scapoli GL, Liboni A, et al. Hemochromatosis C282Y gene mutation increases the risk of venous leg ulceration. *Journal of vascular surgery*. 2005;42(2):309-14.
51. Robertson L, Lee AJ, Gallagher K, Carmichael SJ, Evans CJ, McKinsty BH, et al. Risk factors for chronic ulceration in patients with varicose veins: a case control study. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(6):1490-8.
52. van Korlaar I, Vossen C, Rosendaal F, Cameron L, Bovill E, Kaptein A. Quality of life in venous disease. *Thrombosis and haemostasis*. 2003;90(1):27-35.
53. Franks PJ, Moffatt CJ. Health related quality of life in patients with venous ulceration: use of the Nottingham health profile. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(8):693-700.
54. Caggiati A, Bergan JJ, Gloviczki P, Jantet G, Wendell-Smith CP, Partsch H. Nomenclature of the veins of the lower limbs: an international interdisciplinary consensus statement. *Journal of vascular surgery*. 2002;36(2):416-22.
55. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(5):677-85.
56. Yoshizumi M, Abe J, Tsuchiya K, Berk BC, Tamaki T. Stress and vascular responses: atheroprotective effect of laminar fluid shear stress in endothelial cells: possible role of mitogen-activated protein kinases. *Journal of pharmacological sciences*. 2003;91(3):172-6.
57. Sorescu GP, Sykes M, Weiss D, Platt MO, Saha A, Hwang J, et al. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress stimulates an inflammatory response. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(33):31128-35.
58. Qui Y, Quijano RC, Wang SK, Hwang NH. Fluid dynamics of venous valve closure. *Annals of biomedical engineering*. 1995;23(6):750-9.
59. Kahn SR, Ginsberg JS. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. *Archives of internal medicine*. 2004;164(1):17-26.

60. Ackerman Z, Seidenbaum M, Loewenthal E, Rubinow A. Overload of iron in the skin of patients with varicose ulcers. Possible contributing role of iron accumulation in progression of the disease. *Archives of dermatology*. 1988;124(9):1376-8.
61. Yeoh-Ellerton S, Stacey MC. Iron and 8-isoprostane levels in acute and chronic wounds. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;121(4):918-25.
62. Tassiopoulos AK, Golts E, Oh DS, Labropoulos N. Current concepts in chronic venous ulceration. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2000;20(3):227-32.
63. Van Cleef JF, Hugentobler JP, Desvaux P, Griton P, Cloarec M. [Endoscopic study of reflux of the saphenous valve]. *Journal des maladies vasculaires*. 1992;17 Suppl B:113-6.
64. Labropoulos N, Gasparis AP, Tassiopoulos AK. Prospective evaluation of the clinical deterioration in post-thrombotic limbs. *Journal of vascular surgery*. 2009;50(4):826-30.
65. Sales CM, Rosenthal D, Petrillo KA, Jerivs HS, Matsuura J, Clark MD, et al. The valvular apparatus in venous insufficiency: a problem of quantity? *Annals of vascular surgery*. 1998;12(2):153-5.
66. Ono T, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *Journal of vascular surgery*. 1998;27(1):158-66.
67. Cushman M, Callas PW, Denenberg JO, Bovill EG, Criqui MH. Risk factors for peripheral venous disease resemble those for venous thrombosis: the San Diego Population Study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2010;8(8):1730-5.
68. Cushman M, Callas PW, Allison MA, Criqui MH. Inflammation and peripheral venous disease. The San Diego Population Study. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;112(3):566-72.
69. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thrombosis and haemostasis*. 2005;94(4):825-30.
70. Stansby G. Women, pregnancy, and varicose veins. *Lancet (London, England)*. 2000;355(9210):1117-8.
71. Vandembroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, et al. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2001;344(20):1527-35.
72. Aguilar-Ferrández ME, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, de Dios Luna J, Moreno-Lorenzo C, Del Pozo E. Evaluation of pain associated with chronic venous insufficiency in Spanish postmenopausal women. *Menopause (New York, NY)*. 2015;22(1):88-95.
73. Abildgaard J, Tingstedt J, Zhao Y, Hartling HJ, Pedersen AT, Lindegaard B, et al. Increased systemic inflammation and altered distribution of T-cell subsets in postmenopausal women. *PLoS one*. 2020;15(6):e0235174.
74. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Annals of vascular surgery*. 2007;21(3):260-6.
75. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Annals of vascular surgery*. 2018;46:380-93.
76. Jacobs BN, Andraska EA, Obi AT, Wakefield TW. Pathophysiology of varicose veins. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders*. 2017;5(3):460-7.
77. Labropoulos N. How Does Chronic Venous Disease Progress from the First Symptoms to the Advanced Stages? A Review. *Advances in therapy*. 2019;36(Suppl 1):13-9.
78. Travers JP, Brookes CE, Evans J, Baker DM, Kent C, Makin GS, et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996;11(2):230-7.
79. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology*. 2003;54 Suppl 1:S13-8.

80. Wali MA, Dewan M, Eid RA. Histopathological changes in the wall of varicose veins. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2003;22(2):188-93.
81. Wali MA, Eid RA. Changes of elastic and collagen fibers in varicose veins. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2002;21(4):337-43.
82. Schmid-Schonbein GW, Takase S, Bergan JJ. New advances in the understanding of the pathophysiology of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;52 Suppl 1:S27-34.
83. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathologie-biologie*. 2001;49(4):326-32.
84. Takase S, Pascarella L, Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW. Hypertension-induced venous valve remodeling. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(6):1329-34.
85. Takase S, Schmid-Schonbein G, Bergan JJ. Leukocyte activation in patients with venous insufficiency. *Journal of vascular surgery*. 1999;30(1):148-56.
86. Payne SP, London NJ, Newland CJ, Thrush AJ, Barrie WW, Bell PR. Ambulatory venous pressure: correlation with skin condition and role in identifying surgically correctible disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1996;11(2):195-200.
87. Nicolaidis AN, Hussein MK, Szendro G, Christopoulos D, Vasdekis S, Clarke H. The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. *Journal of vascular surgery*. 1993;17(2):414-9.
88. Moyses C, Cederholm-Williams SA, Michel CC. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. *International journal of microcirculation, clinical and experimental*. 1987;5(4):311-20.
89. Thomas PR, Nash GB, Dormandy JA. Increased white cell trapping in the dependent legs of patients with chronic venous insufficiency. *Journal des maladies vasculaires*. 1991;16(1):35-7.
90. Wilkinson LS, Bunker C, Edwards JC, Scurr JH, Smith PD. Leukocytes: their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. *Journal of vascular surgery*. 1993;17(4):669-75.
91. Saharay M, Shields DA, Georgiannos SN, Porter JB, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Endothelial activation in patients with chronic venous disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 1998;15(4):342-9.
92. Herouy Y, May AE, Pornschlegel G, Stetter C, Grenz H, Preissner KT, et al. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: implications for venous ulcer formation. *The Journal of investigative dermatology*. 1998;111(5):822-7.
93. Norgauer J, Hildenbrand T, Idzko M, Panther E, Bandemir E, Hartmann M, et al. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type matrix metalloproteinases in venous leg ulcers. *The British journal of dermatology*. 2002;147(6):1180-6.
94. Mwaura B, Mahendran B, Hynes N, Defreitas D, Avalos G, Adegbola T, et al. The impact of differential expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer, matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 and PDGF-AA on the chronicity of venous leg ulcers. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2006;31(3):306-10.
95. Bates DO, Curry FE. Vascular endothelial growth factor increases hydraulic conductivity of isolated perfused microvessels. *The American journal of physiology*. 1996;271(6 Pt 2):H2520-8.
96. Shoab SS, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. *Journal of vascular surgery*. 1998;28(3):535-40.
97. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of vascular surgery*. 2011;53(5 Suppl):2s-48s.

98. Coleridge-Smith P, Labropoulos N, Partsch H, Myers K, Nicolaidis A, Cavezzi A. Duplex ultrasound investigation of the veins in chronic venous disease of the lower limbs--UIP consensus document. Part I. Basic principles. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2006;31(1):83-92.
99. Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L, Tassiopoulos AK, Kang SS, Ashraf Mansour M, et al. Definition of venous reflux in lower-extremity veins. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(4):793-8.
100. Christopoulos DG, Nicolaidis AN, Szendro G, Irvine AT, Bull ML, Eastcott HH. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg. *Journal of vascular surgery*. 1987;5(1):148-59.
101. Criado E, Farber MA, Marston WA, Daniel PF, Burnham CB, Keagy BA. The role of air plethysmography in the diagnosis of chronic venous insufficiency. *Journal of vascular surgery*. 1998;27(4):660-70.
102. Uhl JF. Three-dimensional modelling of the venous system by direct multislice helical computed tomography venography: technique, indications and results. *Phlebology*. 2012;27(6):270-88.
103. Cho ES, Kim JH, Kim S, Yu JS, Chung JJ, Yoon CS, et al. Computed tomographic venography for varicose veins of the lower extremities: prospective comparison of 80-kVp and conventional 120-kVp protocols. *Journal of computer assisted tomography*. 2012;36(5):583-90.
104. Muller MA, Mayer D, Seifert B, Marincek B, Willmann JK. Recurrent lower-limb varicose veins: effect of direct contrast-enhanced three-dimensional MR venographic findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Radiology*. 2008;247(3):887-95.
105. Kim SY, Park EA, Shin YC, Min SI, Lee W, Ha J, et al. Preoperative determination of anatomic variations of the small saphenous vein for varicose vein surgery by three-dimensional computed tomography venography. *Phlebology*. 2012;27(5):235-41.
106. Nicolaidis AN. Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997). *Circulation*. 2000;102(20):E126-63.
107. Nicolaidis AN, Miles C. Photoplethysmography in the assessment of venous insufficiency. *Journal of vascular surgery*. 1987;5(3):405-12.
108. Danielsson G, Norgren L, Jungbeck C, Peterson K. Global venous function correlates better than duplex derived reflux to clinical class in the evaluation of chronic venous disease. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2003;22(2):177-81.
109. Neglen P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *Journal of vascular surgery*. 2002;35(4):694-700.
110. Neglen P. Chronic deep venous obstruction: definition, prevalence, diagnosis, management. *Phlebology*. 2008;23(4):149-57.
111. Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2018;37(3):181-254.
112. Herschthal J, Kirsner RS. Current management of venous ulcers: an evidence-based review. *Surgical technology international*. 2008;17:77-83.
113. Tauraginskii RA, Simakov S, Borsuk D, Mazayshvili K, Lurie F. The immediate effect of physical activity on ultrasound-derived venous reflux parameters. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders*. 2020;8(4):640-5.
114. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2015;49(6):678-737.
115. Ibegbuna V, Delis KT, Nicolaidis AN, Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *Journal of vascular surgery*. 2003;37(2):420-5.
116. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Overom E, Mokhtee D. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency.

- Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]. 1999;25(2):116-20.
117. Zajkowski PJ, Proctor MC, Wakefield TW, Bloom J, Blessing B, Greenfield LJ. Compression stockings and venous function. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2002;137(9):1064-8.
  118. Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM, Jr., Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. *Surgery*. 1991;109(5):575-81.
  119. Wienert V, Gerlach H, Gallenkemper G, Kahle B, Marshall M, Rabe E, et al. Medical compression stocking (MCS). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2008;6(5):410-5.
  120. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;4:Cd003229.
  121. Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, Beserra J, Nering G, Aun R. Venous-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology*. 2014;29(7):454-60.
  122. Rodriguez AL, Wojcik BM, Wroblewski SK, Myers DD, Jr., Wakefield TW, Diaz JA. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2012;33(4):371-82.
  123. Agarwal V, Phung OJ, Tongbram V, Bhardwaj A, Coleman CI. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis. *International journal of clinical practice*. 2010;64(10):1375-83.
  124. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Medicina clinica*. 2018;150(10):398-402.
  125. Matei SC, Matei M, Anghel FM, Derban MD, Olariu A, Olariu S. Impact of statin treatment on patients diagnosed with chronic venous disease. Morphological analysis of the venous wall and clinical implications. *Phlebology*. 2022;37(3):188-95.
  126. Nicolaidis AN. From symptoms to leg edema: efficacy of Daflon 500 mg. *Angiology*. 2003;54 Suppl 1:S33-44.
  127. Vanscheidt W, Rabe E, Naser-Hijazi B, Ramelet AA, Partsch H, Diehm C, et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: a double blind placebo-controlled randomised study. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2002;31(3):185-90.
  128. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Aloisi D, Palazzini E, Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venous leg ulcers. *Thrombosis and haemostasis*. 2002;87(6):947-52.
  129. Karlsmark T, Agerslev RH, Bendz SH, Larsen JR, Roed-Petersen J, Andersen KE. Clinical performance of a new silver dressing, Contreet Foam, for chronic exuding venous leg ulcers. *Journal of wound care*. 2003;12(9):351-4.
  130. Jones SA, Bowler PG, Walker M, Parsons D. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber dressing. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 2004;12(3):288-94.
  131. Michaels JA, Campbell B, King B, Palfreyman SJ, Shackley P, Stevenson M. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *The British journal of surgery*. 2009;96(10):1147-56.
  132. Colletta V, Dioguardi D, Di Lonardo A, Maggio G, Torasso F. A trial to assess the efficacy and tolerability of Hyalofill-F in non-healing venous leg ulcers. *Journal of wound care*. 2003;12(9):357-60.
  133. Breu FX, Guggenbichler S. European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy, April, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2004;30(5):709-17; discussion 17.
  134. Kitagawa A, Yamamoto T, Matsunaga N, Yamaji M, Ikeda S, Izumi Y, et al. Polidocanol Sclerotherapy Combined with Transarterial Embolization Using n-Butyl Cyanoacrylate for

- Extracranial Arteriovenous Malformations. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2018;41(6):856-66.
135. Breu FX, Guggenbichler S, Wollmann JC. 2nd European Consensus Meeting on Foam Sclerotherapy 2006, Tegernsee, Germany. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2008;37 Suppl 71:1-29.
136. Dos Santos JB, Junior WC, Porta RM, Puggina J, da Silva DF, Puech-Leao P, et al. Catheter-directed foam sclerotherapy with tumescence of the great saphenous vein versus ultrasound-guided foam sclerotherapy: A randomized controlled trial. *Phlebology*. 2020;35(2):84-91.
137. Patel S, Nabatian S, Goyfman M. Sclerotherapy Induced Takotsubo Syndrome. *Case reports in cardiology*. 2020;2020:5626078.
138. Marrocco-Trischitta MM, Guerrini P, Abeni D, Stillo F. Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]*. 2002;28(2):153-5.
139. Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao TC, Gillespie DL, Ketron GD, lafrati MD, et al. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(5):896-903.
140. Min RJ, Khilnani N, Zimmet SE. Endovenous laser treatment of saphenous vein reflux: long-term results. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2003;14(8):991-6.
141. Merchant RF, DePalma RG, Kabnick LS. Endovascular obliteration of saphenous reflux: a multicenter study. *Journal of vascular surgery*. 2002;35(6):1190-6.
142. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, et al. Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2005;29(1):67-73.
143. Darwood RJ, Theivacumar N, Dellagrammaticas D, Mavor AI, Gough MJ. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins. *The British journal of surgery*. 2008;95(3):294-301.
144. Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: An underestimated contributor to chronic venous disease. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(5):879-85.
145. Neglen P, Raju S. In-stent recurrent stenosis in stents placed in the lower extremity venous outflow tract. *Journal of vascular surgery*. 2004;39(1):181-7.
146. Raju S, Darcey R, Neglen P. Unexpected major role for venous stenting in deep reflux disease. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(2):401-8; discussion 8.
147. Padberg FT, Jr., Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW, 2nd. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration. *Journal of vascular surgery*. 1996;24(5):711-8.
148. MacKenzie RK, Allan PL, Ruckley CV, Bradbury AW. The effect of long saphenous vein stripping on deep venous reflux. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2004;28(1):104-7.
149. Krasznai AG, Sigterman TA, Willems CE, Dekkers P, Snoeijs MG, Wittens CH, et al. Prospective study of a single treatment strategy for local tumescent anesthesia in Muller phlebectomy. *Annals of vascular surgery*. 2015;29(3):586-93.
150. Casoni P, Lefebvre-Vilardebo M, Villa F, Corona P. Great saphenous vein surgery without high ligation of the saphenofemoral junction. *Journal of vascular surgery*. 2013;58(1):173-8.
151. Gloviczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, Canton LG, Harmsen S, Ilstrup DM. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: lessons learned from the North American subfascial endoscopic perforator surgery registry. *The North American Study Group. Journal of vascular surgery*. 1999;29(3):489-502.
152. Bianchi C, Ballard JL, Abou-Zamzam AM, Teruya TH. Subfascial endoscopic perforator vein surgery combined with saphenous vein ablation: results and critical analysis. *Journal of vascular surgery*. 2003;38(1):67-71.
153. Kistner RL. Surgical repair of the incompetent femoral vein valve. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1975;110(11):1336-42.

154. Neglen P, Raju S. Venous reflux repair with cryopreserved vein valves. *Journal of vascular surgery*. 2003;37(3):552-7.
155. Maleti O, Lugli M. Neovalve construction in postthrombotic syndrome. *Journal of vascular surgery*. 2006;43(4):794-9.
156. Lugli M, Guerzoni S, Garofalo M, Smedile G, Maleti O. Neovalve construction in deep venous incompetence. *Journal of vascular surgery*. 2009;49(1):156-62, 62.e1-2; discussion 62.
157. Gethin G, Cowman S, Kolbach DN. Debridement for venous leg ulcers. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(9):Cd008599.
158. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*. 1999;7(4):201-7.
159. Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiasimo F, Altman M, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Human Skin Equivalent Investigators Group. Archives of dermatology*. 1998;134(3):293-300.
160. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*. 2021;42(36):3599-726.
161. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
162. Tan LB, Williams SG, Tan DK, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: are they all universally valid? A critical appraisal. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2010;8(2):217-28.
163. Zile MR, Baicu CF, Bonnemaa DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Progress in cardiovascular diseases*. 2005;47(5):307-13.
164. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2016;37(27):2129-200.
165. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation*. 1997;96(2):526-34.
166. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4 Suppl A):6a-13a.
167. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2476-86.
168. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847.
169. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1953-9.
170. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(16):e147-239.



171. Apostolo A, Giusti G, Gargiulo P, Bussotti M, Agostoni P. Lungs in heart failure. *Pulm Med.* 2012;2012:952741.
172. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart failure clinics.* 2015;11(4):625-35.
173. Anguita Sanchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galvan E, Jimenez Navarro M, Alonso-Pulpon L, Muniz Garcia J. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Revista espanola de cardiologia.* 2008;61(10):1041-9.
174. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;63(12):1123-33.
175. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure clinics.* 2014;10(3):377-88.
176. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(1):138-41.
177. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet (London, England).* 1997;350(9081):829-33.
178. Abhayaratna WP, Smith WT, Becker NG, Marwick TH, Jeffery IM, McGill DA. Prevalence of heart failure and systolic ventricular dysfunction in older Australians: the Canberra Heart Study. *Med J Aust.* 2006;184(4):151-4.
179. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PloS one.* 2013;8(3):e59225.
180. Stewart S, MacIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure and the aging population: an increasing burden in the 21st century? *Heart (British Cardiac Society).* 2003;89(1):49-53.
181. Christ M, Stork S, Dorr M, Heppner HJ, Muller C, Wachter R, et al. Heart failure epidemiology 2000-2013: insights from the German Federal Health Monitoring System. *European journal of heart failure.* 2016;18(8):1009-18.
182. Stewart S, McIntyre K, Capewell S, McMurray JJ. Heart failure in a cold climate. Seasonal variation in heart failure-related morbidity and mortality. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002;39(5):760-6.
183. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn).* 2011;17(3):115-9.
184. Farre N, Vela E, Cleries M, Bustins M, Cainzos-Achirica M, Enjuanes C, et al. Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients. *PloS one.* 2017;12(2):e0172745.
185. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkila J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *Journal of internal medicine.* 1997;241(5):387-94.
186. Magana-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, Al-Shamiri M, Adgar D, Sosner P, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREServed Systolic Function: an epidemiological regional study). *The American journal of cardiology.* 2011;108(9):1289-96.
187. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2015;104(4):342-50.
188. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart failure.* 2016;4(6):464-72.

189. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circulation Heart failure*. 2017;10(6).
190. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *British heart journal*. 1994;72(2 Suppl):S3-9.
191. Rahimtoola SH, Cheitlin MD, Hutter AM, Jr. Cardiovascular disease in the elderly. Valvular and congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;10(2 Suppl A):60a-2a.
192. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*. 2003;138(1):10-6.
193. Sliwa K, Damasceno A, Mayosi BM. Epidemiology and etiology of cardiomyopathy in Africa. *Circulation*. 2005;112(23):3577-83.
194. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):210-8.
195. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjornsdottir S, Svensson AM, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9786):140-6.
196. Wamil M, Coleman RL, Adler AI, McMurray JJV, Holman RR. Increased Risk of Incident Heart Failure and Death Is Associated With Insulin Resistance in People With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: UKPDS 89. *Diabetes care*. 2021;44(8):1877-84.
197. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347(5):305-13.
198. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *European heart journal*. 2013;34(19):1424-31.
199. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14(10):591-602.
200. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European journal of heart failure*. 2017;19(12):1624-34.
201. Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Smith AL, Bauer DC, Newman AB, et al. Cigarette smoking exposure and heart failure risk in older adults: the Health, Aging, and Body Composition Study. *American heart journal*. 2012;164(2):236-42.
202. Hershberger RE, Siegfried JD. Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(16):1641-9.
203. Burkett EL, Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(7):969-81.
204. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *The New England journal of medicine*. 2001;344(7):501-9.
205. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest*. 2002;121(5):1638-50.
206. Figueredo VM. Chemical cardiomyopathies: the negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *The American journal of medicine*. 2011;124(6):480-8.
207. Djoenaidi W, Notermans SL, Dunda G. Beriberi cardiomyopathy. *European journal of clinical nutrition*. 1992;46(3):227-34.
208. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):Cd003917.
209. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v277-82.

210. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(6):632-8.
211. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2.
212. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(9):779-92.
213. Kounis GN, Soufras GD, Kouni SA, Kounis NG. Hypersensitivity myocarditis and hypersensitivity coronary syndrome (Kounis syndrome). *The American journal of emergency medicine*. 2009;27(4):506-8; author reply 8.
214. Leyngold I, Baughman K, Kasper E, Ardehali H. Comparison of survival among patients with connective tissue disease and cardiomyopathy (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and undifferentiated disease). *The American journal of cardiology*. 2007;100(3):513-7.
215. Gasparian AY, Cocco G, Pandolfi S. Cardiac complications in rheumatoid arthritis in the absence of occlusive coronary pathology. *Rheumatology international*. 2012;32(2):461-4.
216. de Tombe PP, Mateja RD, Tachampa K, Ait Mou Y, Farman GP, Irving TC. Myofilament length dependent activation. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(5):851-8.
217. Sequeira V, van der Velden J. The Frank-Starling Law: a jigsaw of titin proportions. *Biophysical reviews*. 2017;9(3):259-67.
218. Verhoeff K, Mitchell JR. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in physiology education*. 2017;41(3):348-53.
219. Braunwald E, Ross J, Jr., Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *The New England journal of medicine*. 1967;277(19):794-800, 53-63, 910-20, 62-71, 1012-22.
220. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Comprehensive Physiology*. 2015;6(1):187-214.
221. Rogers C, Bush N. Heart Failure: Pathophysiology, Diagnosis, Medical Treatment Guidelines, and Nursing Management. *The Nursing clinics of North America*. 2015;50(4):787-99.
222. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Pathophysiology, causes and epidemiology of chronic heart failure. *Vnitřní lékařství*. 2018;64(9):834-8.
223. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(4):263-71.
224. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4 Suppl A):49a-55a.
225. Federmann M, Hess OM. Differentiation between systolic and diastolic dysfunction. *European heart journal*. 1994;15 Suppl D:2-6.
226. Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, Kane GC, Karon BL, Jacobsen SJ, et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circulation Heart failure*. 2013;6(5):944-52.
227. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijs L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circulation Heart failure*. 2009;2(2):105-12.
228. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jr., et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *Jama*. 2011;306(8):856-63.
229. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006;113(2):296-304.

230. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113(16):1966-73.
231. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015;131(6):550-9.
232. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(5):410-8.
233. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *The American journal of the medical sciences*. 2001;321(4):225-36.
234. Marfella R, Di Filippo C, Portoghese M, Barbieri M, Ferraraccio F, Siniscalchi M, et al. Myocardial lipid accumulation in patients with pressure-overloaded heart and metabolic syndrome. *Journal of lipid research*. 2009;50(11):2314-23.
235. Schulze PC. Myocardial lipid accumulation and lipotoxicity in heart failure. *Journal of lipid research*. 2009;50(11):2137-8.
236. McKelvie RS, Moe GW, Ezekowitz JA, Heckman GA, Costigan J, Ducharme A, et al. The 2012 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on acute and chronic heart failure. *The Canadian journal of cardiology*. 2013;29(2):168-81.
237. Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Perez-Bosca JL, Pomar F, Trigo A, et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance identifies patients with standardized definition of ischemic cardiomyopathy: a single centre experience. *International journal of cardiology*. 2007;116(2):167-73.
238. Butler J. The emerging role of multi-detector computed tomography in heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2007;13(3):215-26.
239. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70.
240. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(6):776-803.
241. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
242. Gaggin HK, Szymonifka J, Bhardwaj A, Belcher A, De Berardinis B, Motiwala S, et al. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure. *JACC Heart failure*. 2014;2(1):65-72.
243. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, et al. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart failure*. 2014;2(3):260-8.
244. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *European journal of heart failure*. 2002;4(3):361-71.
245. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(12):997-1003.
246. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):970-5.

247. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275(20):1557-62.
248. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men--morbidity, risk factors and prognosis. *Journal of internal medicine*. 2001;249(3):253-61.
249. Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9841):601-10.
250. Krzesinski JM, Weekers L. [Hypertension and diabetes]. *Revue medicale de Liege*. 2005;60(5-6):572-7.
251. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine*. 2008;358(18):1887-98.
252. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Archives of internal medicine*. 2011;171(5):384-94.
253. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *Journal of hypertension*. 2003;21(6):1055-76.
254. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(22):1769-81.
255. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):Cd004816.
256. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *Jama*. 1995;273(18):1450-6.
257. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):772-6.
258. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*. 2001;345(23):1667-75.
259. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American heart journal*. 2005;149(3):548-57.
260. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Nephilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):823-37.
261. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA, Cataliotti A, Burnett JC, Jr. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European heart journal*. 2013;34(12):886-93c.
262. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *The New England journal of medicine*. 2011;364(1):11-21.
263. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1383-92.
264. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
265. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans

- Administration Cooperative Study. *The New England journal of medicine*. 1986;314(24):1547-52.
266. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013;102(1):11-22.
267. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 1997;336(8):525-33.
268. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal*. 2011;32(14):1769-818.
269. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *The New England journal of medicine*. 2012;366(20):1859-69.
270. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *European journal of heart failure*. 2012;14(7):681-95.
271. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *The New England journal of medicine*. 1996;335(15):1107-14.
272. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1997;96(3):856-63.
273. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*. 2005;26(3):215-25.
274. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9386):777-81.
275. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European journal of heart failure*. 2017.
276. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England journal of medicine*. 2006;355(3):251-9.
277. Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *European heart journal*. 2020;41(13):1357-64.
278. Askoxylakis V, Thieke C, Pleger ST, Most P, Tanner J, Lindel K, et al. Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: a systematic review. *BMC Cancer*. 2010;10:105.
279. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(11):998-1005.
280. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circulation Heart failure*. 2008;1(2):91-7.
281. Hamburg NM. The legs are a pathway to the heart: connections between chronic venous insufficiency and cardiovascular disease. *European heart journal*. 2021.

282. Makivaara LA, Ahti TM, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka JO. The risk of congestive heart failure is increased in persons with varicose veins. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2009;28(6):452-7.
283. Prandoni P. Links between arterial and venous disease. *Journal of internal medicine*. 2007;262(3):341-50.
284. Prandoni P. Venous and arterial thrombosis: Two aspects of the same disease? *Clinical epidemiology*. 2009;1:1-6.
285. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA cardiology*. 2019;4(2):163-73.
286. Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis*. 2005;183(1):169-74.
287. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
288. Franssen C, Chen S, Unger A, Korkmaz HI, De Keulenaer GW, Tschope C, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2016;4(4):312-24.
289. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators of inflammation*. 2016;2016:6813016.
290. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(12):830-4.
291. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020;9(1).
292. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, Vilahur G, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:430.
293. Göbel S, Prochaska JH, Tröbs SO, Panova-Noeva M, Espinola-Klein C, Michal M, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *European journal of preventive cardiology*. 2021;28(9):1009-18.
294. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9921):999-1008.
295. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016.
296. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(6):1527-33.
297. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(5):1251-60.
298. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organization technical report series*. 2000;894:i-xii, 1-253.
299. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine*. 1987;317(17):1098.
300. Lee AJ, Robertson LA, Boghossian SM, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG, et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders*. 2015;3(1):18-26.
301. Pannier F, Rabe E. Progression in venous pathology. *Phlebology*. 2015;30(1 Suppl):95-7.

302. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Poncot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(4):650-9.
303. The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *European heart journal*. 2012;33(14):1750-7.
304. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
305. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2012;126(8):934-41.
306. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(1):13-27.
307. Mandviwala T, Khalid U, Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Current atherosclerosis reports*. 2016;18(5):21.
308. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
309. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure. *JACC Heart failure*. 2013;1(2):93-102.
310. Pfisterer L, König G, Hecker M, Korff T. Pathogenesis of varicose veins - lessons from biomechanics. *VASA Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2014;43(2):88-99.
311. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators of inflammation*. 2010;2010.
312. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart failure*. 2018;6(8):701-9.
313. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(3):789-95.
314. Clark AL, Chyu J, Horwich TB. The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *The American journal of cardiology*. 2012;110(1):77-82.
315. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127-e248.
316. Iqbal AM, Jamal SF. *Essential Hypertension*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
317. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(23):3018-26.
318. Agita A, Alsagaff MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Acta medica Indonesiana*. 2017;49(2):158-65.
319. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? *BioMed research international*. 2014;2014:598271.



320. Slivnick J, Lampert BC. Hypertension and Heart Failure. *Heart failure clinics*. 2019;15(4):531-41.
321. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB, et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population based study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;362:k1497.
322. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Annals of internal medicine*. 2002;136(3):201-9.
323. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*. 2004;27(5):1047-53.
324. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*. 2003;289(1):76-9.
325. Biggs ML, Mukamal KJ, Luchsinger JA, Ix JH, Carnethon MR, Newman AB, et al. Association between adiposity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. *Jama*. 2010;303(24):2504-12.
326. Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes care*. 1995;18(6):747-53.
327. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes care*. 1994;17(9):961-9.
328. Reis JP, Loria CM, Sorlie PD, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes: a population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2011;155(5):292-9.
329. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132(8):691-718.
330. Newman JD, Rockman CB, Kosiborod M, Guo Y, Zhong H, Weintraub HS, et al. Diabetes mellitus is a coronary heart disease risk equivalent for peripheral vascular disease. *American heart journal*. 2017;184:114-20.
331. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324.
332. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia*. 2019;62(9):1550-60.
333. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart failure*. 2018;6(1):1-7.
334. Donath MY, Dalmas É, Sauter NS, Böni-Schnetzler M. Inflammation in obesity and diabetes: islet dysfunction and therapeutic opportunity. *Cell metabolism*. 2013;17(6):860-72.
335. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal*. 2013;34(31):2436-43.
336. Geraldès P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*. 2010;106(8):1319-31.
337. Vazzana N, Ranalli P, Cuccurullo C, Davì G. Diabetes mellitus and thrombosis. *Thrombosis research*. 2012;129(3):371-7.
338. Fejfarová V, Roztočil K, Svědínková A, Čermáková H, Dubský M, Bém R, et al. The relationship between chronic venous insufficiency and diabetes mellitus. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2017;36(1):90-1.
339. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1221-7.

340. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):742-8.
341. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology*. 1993;132(5):1961-70.
342. Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL, Jr. Biology of the natriuretic peptides. *The American journal of cardiology*. 2008;101(3A):3-8.
343. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358(20):2148-59.
344. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357-68.
345. Kerkela R, Ulvila J, Magga J. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(10):e002423.
346. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *Journal of biological engineering*. 2018;12:2.
347. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(7):745-51.
348. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112(14):2163-8.
349. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, Chen A, Krauser D, Tung R, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):91-7.
350. Gaggin HK, Januzzi JL, Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(12):2442-50.
351. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart failure reviews*. 2020.
352. Sinning C, Kempf T, Schwarzl M, Lanfermann S, Ojeda F, Schnabel RB, et al. Biomarkers for characterization of heart failure - Distinction of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2017;227:272-7.
353. Casserly BP, Sears EH, Gartman EJ. The role of natriuretic peptides in inflammation and immunity. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2010;4(2):90-104.
354. Fish-Trotter H, Ferguson JF, Patel N, Arora P, Allen NB, Bachmann KN, et al. Inflammation and Circulating Natriuretic Peptide Levels. *Circulation Heart failure*. 2020;13(7):e006570.
355. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389:39-48.
356. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
357. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-9.
358. Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, et al. Race and gender differences in C-reactive protein levels. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(3):464-9.

359. Krieger E, van Der Loo B, Amann-Vesti BR, Rousson V, Koppensteiner R. C-reactive protein and red cell aggregation correlate with late venous function after acute deep venous thrombosis. *Journal of vascular surgery*. 2004;40(4):644-9.
360. Bucek RA, Reiter M, Quehenberger P, Minar E. C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *British journal of haematology*. 2002;119(2):385-9.
361. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(14):1387-97.
362. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2008;1(2):92-7.
363. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*. 2005;165(18):2063-8.
364. Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005;112(10):1428-34.
365. Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, et al. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *European heart journal*. 2005;26(21):2245-50.
366. Kanagala P, Arnold JR, Singh A, Chan DCS, Cheng ASH, Khan JN, et al. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach. *PLoS one*. 2020;15(4):e0232280.
367. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation research*. 2019;124(11):1598-617.
368. Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017.
369. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Archives of internal medicine*. 2001;161(7):996-1002.
370. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114(20):2138-47.
371. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation - Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Current heart failure reports*. 2017;14(4):251-65.
372. Yajima T. Viral myocarditis: potential defense mechanisms within the cardiomyocyte against virus infection. *Future microbiology*. 2011;6(5):551-66.
373. Gurusamy N, Das DK. Autophagy, redox signaling, and ventricular remodeling. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(8):1975-88.
374. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2011;301(6):H2181-90.
375. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation*. 2017;135(8):717-9.
376. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(5):447-56.
377. Tadic M, Cuspidi C, Celic V, Ivanovic B, Pencic B, Grassi G. The influence of sex on left ventricular strain in hypertensive population. *Journal of hypertension*. 2019;37(1):50-6.
378. Mureddu GF, Faggiano A. Utility and limitations of ejection fraction and of diastolic dysfunction in heart failure patients. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 2019;89(1).
379. Marwick TH, Shah SJ, Thomas JD. Myocardial Strain in the Assessment of Patients With Heart Failure: A Review. *JAMA cardiology*. 2019;4(3):287-94.

380. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(12):1351-9.
381. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1401-13.
382. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation*. 2002;105(1):99-105.
383. Hietalampi H, Pahkala K, Jokinen E, Rönnemaa T, Viikari JS, Niinikoski H, et al. Left ventricular mass and geometry in adolescence: early childhood determinants. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012;60(5):1266-72.
384. Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *Journal of human hypertension*. 2015;29(1):1-6.
385. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(5):1454-9.
386. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1990;322(22):1561-6.
387. Park SK, Jung JY, Kang JG, Chung PW, Oh CM. Left ventricular geometry and risk of incident hypertension. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(18):1402-7.
388. Dini FL, Galeotti GG, Terlizze G, Fabiani I, Pugliese NR, Rovai I. Left Ventricular Mass and Thickness: Why Does It Matter? *Heart failure clinics*. 2019;15(2):159-66.
389. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016;80(3):555-64.
390. van Amerongen MJ, Engel FB. Features of cardiomyocyte proliferation and its potential for cardiac regeneration. *J Cell Mol Med*. 2008;12(6A):2233-44.
391. Lázár E, Sadek HA, Bergmann O. Cardiomyocyte renewal in the human heart: insights from the fall-out. *European heart journal*. 2017;38(30):2333-42.
392. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*. 1988;108(1):7-13.
393. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Annals of internal medicine*. 1989;110(2):101-7.
394. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2007;356(8):830-40.
395. Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, Rimoldi O, Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovascular research*. 2020;116(4):806-16.
396. Dryer K, Gajjar M, Narang N, Lee M, Paul J, Shah AP, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2018;314(5):H1033-h42.
397. Shenasa M, Shenasa H. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden cardiac death. *International journal of cardiology*. 2017;237:60-3.
398. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *The Journal of clinical investigation*. 1975;56(1):56-64.
399. Kannel WB, Levy D, Cupples LA. Left ventricular hypertrophy and risk of cardiac failure: insights from the Framingham Study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 6:S135-40.
400. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. Diagnosis and management of diastolic dysfunction and heart failure. *American family physician*. 2006;73(5):841-6.
401. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in

- 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* (London, England). 2013;382(9901):1329-40.
402. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
403. Smith SC, Jr., Milani RV, Arnett DK, Crouse JR, 3rd, McDermott MM, Ridker PM, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors. *Circulation*. 2004;109(21):2613-6.
404. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005;111(7):879-86.
405. Briasoulis A, Androulakis E, Christophides T, Tousoulis D. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure. *Heart failure reviews*. 2016;21(2):169-76.
406. Bayes-Genis A, Bisbal F, Núñez J, Santas E, Lupón J, Rossignol P, et al. Transitioning from Preclinical to Clinical Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Mechanistic Approach. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4).
407. Masarone D, Limongelli G, Ammendola E, Verrengia M, Gravino R, Pacileo G. Risk Stratification of Sudden Cardiac Death in Patients with Heart Failure: An update. *Journal of clinical medicine*. 2018;7(11).
408. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(14):e91-e220.
409. Tseng ZH, Olgin JE, Vittinghoff E, Ursell PC, Kim AS, Sporer K, et al. Prospective Countywide Surveillance and Autopsy Characterization of Sudden Cardiac Death: POST SCD Study. *Circulation*. 2018;137(25):2689-700.
410. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002;105(22):2595-9.
411. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):345-53.
412. Tromp J, Richards AM, Tay WT, Teng TK, Yeo PSD, Sim D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in Caucasian vs. Asian patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018;5(2):279-87.
413. Drazner MH, Dries DL, Peshock RM, Cooper RS, Klassen C, Kazi F, et al. Left ventricular hypertrophy is more prevalent in blacks than whites in the general population: the Dallas Heart Study. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979). 2005;46(1):124-9.
414. Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF, Nagre SB, lafrati MD, Bohannon WT, et al. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *Journal of vascular surgery*. 2011;54(6 Suppl):2s-9s.
387. [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/_inhalt.html)
388. [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/06/PD17\\_197\\_12411.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/06/PD17_197_12411.html)

## 9. Anhang

Tab. 27: **Venous Clinical Severity Scoring System (VCSS) (414)**

Klinisches Attribut	Mild (1 Punkt)	Moderat (2 Punkte)	Schwer(3 Punkte)
Schmerzen	Gelegentlich	Täglich	Tgl. trotz Medikation
Varizen	Wenige	Multipel	Massiv
Venöses dem	Abends	Mittags	Morgens
Pigmentierung	Begrenzt, alt	Diffus, neu	Stark ausgebreitet
Inflammation	Leichte Zellulitis	Moderate Zellulitis	Schwere Zellulitis
Anzahl aktiver Ulzera	1	2	>2
Größe aktiver Ulzera	< 2cm	2-6cm	>6cm
Dauer der Ulkuspersistenz	< 3 Monate	3-12 Monate	< 12 Monate
Kompression	Intermittierend	Großteil der Tage	Vollständig Compliant

Tab. 28. **Venous Segmental Disease Score (VSDS) (114)**- Abkürzungen: V.= Vena; OS= Oberschenkel

Reflux	Obstruktion
1/2 V. saphena parva	1 V. saphena magna
1 V. saphena magna	1 Multipel betroffene Kompartimente der Wade
1/2 Perforansvenen des OS	2 V. poplitea
1 Perforansvenen der Wade	1 V. femoralis
2 Multipel betroffene Kompartimente der Wade	1 V. femoralis profunda
2 V. poplitea	2. V. femoralis communis
1 V. femoralis	1. V. iliaca
1 V. femoralis profunda	1. V. cava inferior
1 V. femoralis communis und darüber	
Maximaler Refluxscore: 10	Maximaler Obstruktionsscore: 10

Tab. 29. **Venous Disability Score (114)**

Schweregradeinteilung (Klasse)	Definition
Klasse 0	Asymptomatisch
Klasse 1	Symptomatisch- gewöhnliche Aktivitäten ohne Kompressionstherapie durchführbar
Klasse 2	

Klasse 3	Symptomatisch- gewöhnliche Aktivitäten mit Kompressionstherapie oder nach Elevation der Beine
	Symptomatisch- gewöhnliche Aktivitäten trotz Kompressionstherapie oder Elevation der Beine nicht durchführbar

Definition: Gewöhnliche Aktivität = Aktivitäten, die der Patient vor Beginn der Einschränkung durch eine Chronisch venöse Erkrankung regelhaft durchführen konnte.

Tab. 30: **Klassifikation Medizinischer Kompressionsstrümpfe**

Kompressionsklasse	Intensität	Druck (mmHg)
<b>Klasse 1</b>	Leicht	18- 21mmHg
<b>Klasse 2</b>	Mittel	23- 32mmHg
<b>Klasse 3</b>	Stark	34- 46mmHg
<b>Klasse 4</b>	Sehr stark	≥ 49mmHg

gemäß der Richtlinien des Deutschen Institutes für Gütesicherung und Kennzeichnung e.V (RAL-GZ 3871) (119)

Tab.31: **Kategorisierung der Blutdruckwerte nach der aktuellen Klassifikation von ACC und AHA Stand 2017 (315)**

Kategorie	SBD	DBD
Norm	<120mmHg und	<80mmHg
Erhöht	120-129mmHg und	<80mmHg
<i>Hypertonusstufe</i>		
Stufe 1	130-139mmHg oder	80-89mmHg
Stufe 2	≥140 mmHg oder	≥90mmHg

Tab. 32: **Verteilung der CEAP Stadien im Analysekollektiv stratifiziert nach dem Geschlecht** Abkürzungen: CVI- chronisch venöse Insuffizienz. Charakteristika der C- Stadien siehe Tabelle 1 und 12.

CEAP- Stadien	Gesamtkohorte	Männer	Frauen
C0	8,5% (207)	11,1% (179)	3,5% (28)
C1	78,7% (763)	71,3% (444)	91,9% (319)
C2	72,6% (548)	67,5% (372)	86,3% (176)
CVI ( C3- C6)	81,4% (905)	77,7% (622)	91,0% (283)
N	2423	1617	806

Tab 33: **CRP Wert Expression in den C- Stadien der CEAP Klassifikation**

	<b>C0</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4-C6</b>
<b>CRP [mg/L]</b>	1.10	1.50	1.60	2.60	2.65
	(0.63/2.30)	(0.83/3.10)	(0.89/3.30)	(1.30/5.60)	(1.30/5.71)

## 9.1. Geräte- und Materiallisten

### **Ausstattung zur Durchführung der Medikamentenerfassung**

- ✓ PC mit Monitor, Tastatur und Maus
- ✓ USB-Barcode-Scanner, Modell: USB/KBW/RS232 (Manhattan® , Tampa, USA)
- ✓ Interview-Software DAIMON
- ✓ IDOM-Software zur Medikamentenanamnese, Version 10/2000

### **Medizinisch-Technische Ausstattung für die Echokardiographie**

- ✓ Untersuchungsliege, höhenverstellbar
- ✓ Ultraschallgerät iE33, Philips
- ✓ Ultraschall-Gel, TMP Tüschau Gebinde Größe: 500ml
- ✓ Schallkopf, S 5-1, Philips
- ✓ PC mit Monitor, Maus und Tastatur
- ✓ Xcelera®-Software, Philips, Version: R4.1L1-SP1

### **Gerätschaften zur Erfassung der Vitalparameter**

- ✓ Automatisches Blutdruckmessgerät, Omron 705CP-II( Omron Japan) mit folgenden Zusatzmaterialien:
  - Netzteil, Netzteil Q, Art.-Nr.: 905 999 910, Omron Japan
  - kleine Manschette bei Oberarmumfang 17 – 22cm
  - Erwachsenenmanschette bei Oberarmumfang 22 – 32cm, Typ M (CR17)
  - große Manschette bei Oberarmumfang 32 – 42cm
  - Batterien Größe AA, 4 Stück
- ✓ Zeitnehmer (Oregon Scientific USA); Maßband

### **Materialien zur Durchführung anthropometrischer Messungen**

- ✓ Digitalwaage „Seca 709“, Seca Germany
- ✓ Messstab „Seca 220“, Seca Germany



- ✓ Maßband 223
- ✓ Infrarot-Thermometer „Thermoscan Pro4000“(Braun, Deutschland)

### **Medizinisch- Technische Ausstattung für die Elektrokardiographie**

- ✓ EKG Software, CardioSoft® V 6.01, REF Nr. 2006301-018, GE Medical Systems Information Technologies Germany
- ✓ Elektroden-Applikationssystem, KISS (Kabel-Integriertes-Saug-System), Cat. Nr. 216 121 01, Medical Systems Information Technologies Germany
- ✓ Patientenmodul CORINA, Cat. Nr. 101 118 32, GE Medical Systems Information Technologies Germany
- ✓ Elektrodenspray, „Kontaktspray“ wasserbasiert, 200ml, Cat. Nr. 217 307 01, GE Medical Systems Information Technologies Germany
- ✓ Thoraxwinkel in unterschiedlichen Längen
- ✓ Untersuchungsliege, mindestens 80 cm breit

## **10. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt xxx für die freundliche Aufnahme in seine Forschungsgruppe und das Überlassen der vorliegenden Promotionsarbeit sowie xxx für die Einführung in die Arbeit im MyoVasc-Studienzentrum und die Betreuung und Beratung während des gesamten Arbeitsprozesses.

Weiterhin gilt mein Dank xxx, die jederzeit geduldig und zuverlässig für jede Frage und jedes meiner Anliegen zur Verfügung stand und xxx und xxx, die mir freundlich und schnell mit Informationen und Erklärungen weiterhelfen konnten.

Xxx danke ich für seine begeisterte und professionelle, fotografische Beratung bei dem Versuchsaufbau und xxx für das unglaublich schnelle und detailreiche Lektorat.

Schlussendlich aber insbesondere möchte ich meinen Eltern und meiner Großmutter für Ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation danken, dass sie mir immer eine liebevolle, stärkende und sichere Heimat sind.

## 11. Curriculum Vitae: Sophie Moll

Name: Sophie Moll

Geburtsdatum: 22.12.1994

Geburtsort: Duisburg

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Familienstand: ledig

### Schulische Ausbildung:

2001- 2005 Bischöfliche Maria-Montessori- Grundschule Krefeld

2005- 2007 Gymnasium am Stadtpark Uerdingen

2007- 2013 Städtisches Arndt- Gymnasium

### Berufsausbildung:

August- November 2013 Ausbildung zur Rettungssanitäterin mit staatlicher

November 2013- Mai 2014 Schulische Ausbildung zur Rettungsassistentin

Juni 2014- April 2015 Anerkennungsjahr zur Rettungsassistentin

Ab Oktober 2015 Studium der Humanmedizin Johannes- Gutenberg  
Universität Mainz

Herbst 2017 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Herbst 2020 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Oktober 2020- Oktober 2021 Praktisches Jahr GPR- Klinikum Rüsselsheim am  
Main

November 2021 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung



## 12. Publikationen

Prochaska, J; Arnold,N; Falcke,A; Schulz, A; Buch, G; Moll, S; Panova-Noeva, M; Et al. „**Chronic Venous insufficiency, cardiovascular disease and Mortality: a population study**“ European Heart Journal, Oktober 2021. PMID: 34387673;  
DOI: 10.1093/eurheartj/ehab495

Moll, S; Buch, G; Heidorn, M. W; Müller, F; Schuch, A; Zeid, S; Velmeden, D; Söhne, J; Et al. „**The role of chronic venous insufficiency in the heart failure syndrome- Results from the MyoVasc- Study**“ Abstract und Vortrag, April 2022 88.Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie