

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

Untersuchung des venösen Flussprofils des tiefen Beinvenensystems in einer
Bevölkerungstichprobe sowie der Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen

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

Vorgelegt von

Judith Birth
aus Lemgo

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Wild

2. Gutachter: Univ.-Prof. Tommaso Gori

Tag der Promotion: 18. Juli 2024

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG.....	1
2 LITERATURDISKUSSION	3
2.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES BEINVENENSYSTEMS	3
2.2 MECHANISMEN UND FOLGEN DER THROMBOSEENTSTEHUNG.....	8
2.2.1 Physiologie der Hämostase.....	9
2.2.2 Definition und Ätiologie der Thrombose	13
2.2.3 Thrombosen im venösen Gefäßsystem	14
2.2.4 Thrombosen im arteriellen Gefäßsystem	18
2.2.5 Zusammenhänge zwischen Thrombosen im arteriellen und venösen Gefäßsystem.....	21
2.3 EINFLÜSSE AUF DAS VENÖSE FLUSSPROFIL DER BEINVENEN	23
2.3.1 Einfluss anthropometrischer Daten und kardiovaskulärer Risikofaktoren.....	23
2.3.2 Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen	43
2.4 GRUNDLAGEN DER SONOGRAPHIE	61
3 MATERIAL UND METHODEN	64
3.1 STUDIENDESIGN UND STUDIENZIELE	64
3.2 STUDIENPOPULATION UND STICHPROBE.....	65
3.3 ETHISCHE ASPEKTE UND DATENSCHUTZ	65
3.4 STUDIENABLAUF UND DATENERHEBUNG.....	66
3.4.1 Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen.....	67
3.4.2 Körperliche Untersuchung.....	68
3.4.3 Anamnestische Datenerhebung	70
3.4.4 Auswertung der morphologischen und funktionellen Daten der Vena femoralis communis.....	72
3.4.5 Qualitätskontrolle und Datenmanagement	76
3.5 STATISTISCHE ANALYSE.....	77
3.5.1 Variablendefinition.....	77
3.5.2 Statistische Methoden	78
4 ERGEBNISSE	81
4.1 VERFÜGBARKEIT DER DATEN.....	81
4.2 CHARAKTERISTIKA DER BEVÖLKERUNGSSTICHPROBE	82
4.3 VERTEILUNG DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS	85

4.4	NORMWERTE DES VENÖSEN FLUSSPROFILS	88
4.5	KORRELATIONEN ZWISCHEN DEN PARAMETERN DES VENÖSEN FLUSSPROFILS UND DEN UNABHÄNGIGEN KARDIOVASKULÄREN EINFLUSSFAKTOREN.....	89
4.6	UNTERSUCHUNG VON KLINISCHEN DETERMINANTEN DES VENÖSEN FLUSSPROFILS.....	93
4.7	ALTERSABHÄNGIGE UND GESCHLECHTSSPEZIFISCHE NORMWERTE DES VENENPROFILS	100
4.7.1	Ableitung von Normwerten des Venenprofils in Assoziation zu den kardiovaskulären Risikofaktoren.....	102
4.7.2	Ableitung von Normwerten des Venenprofils in Assoziation zu den kardiovaskulären Komorbiditäten	110
4.8	MORTALITÄTSANALYSE.....	123
5	DISKUSSION	132
5.1	CHARAKTERISTIKA DER BEVÖLKERUNGSSTICHPROBE	132
5.2	REFERENZWERTE UND DETERMINANTEN DES VENÖSEN FLUSSPROFILS	137
5.3	CHARAKTERISTIKA DER BEVÖLKERUNGSSTICHPROBE IN ASSOZIATION ZUM VENENPROFIL	142
5.4	MORTALITÄT IN ABHÄNGIGKEIT VOM VENÖSEN FLUSSPROFIL.....	144
5.5	EINORDNUNG DER ERGEBNISSE IN DEN AKTUELLEN WISSENSCHAFTLICHEN KONTEXT	146
5.6	METHODENKRITIK	169
5.7	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK	173
6	ZUSAMMENFASSUNG	176
7	LITERATURVERZEICHNIS	178
8	ANHANG	195
	DANKSAGUNG	208
	LEBENS LAUF.....	209

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACE	<i>angiotensin converting enzyme</i>
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	<i>American Heart Association</i>
APC	aktiviertes Protein C
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CHS	<i>Cardiovascular Health Study</i>
CI	Konfidenzintervall
cm	Zentimeter
COPD	<i>chronic obstructive pulmoary disease</i>
CRP	C- reaktives Protein
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
dl	Deziliter
DNA	<i>deoxyribonucleotid acid</i> = Desoxyribonukleinsäure
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
FEV1	<i>forced expiratory volume in 1 second</i> = Einsekundenkapazität
g	Gramm
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
GP	Glykoprotein
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A1
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
HF	<i>heart failure</i>
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IL	Interleukin

JNK	Jun N-terminale Kinase
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LE	Lungenembolie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	Meter
µg	Mikrogramm
MCP-1	<i>monocyte chemotactic protein 1</i>
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mm	Millimeter
MMPs	Matrix Metalloproteinasen
MI	Myokardinfarkt
MPA	Monozyten- Plättchen- Aggregat
mRNA	<i>messenger- ribonucleotid acid</i> = Boten- Ribonukleinsäure
ms	Millisekunden
NET	<i>neutrophil extracellular traps</i>
NF κb	<i>nuclear factor kappa- light- chain- enhancer of activated B-cells</i> (Transkriptionsfaktor)
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
P	Perzentile
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
PAR	Protease- aktivierte Rezeptoren
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PECAM	<i>platelet endothelial cell adhesion molecule</i>
pg	Pikogramm
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PSGL	P- Selektin Glykoprotein Ligand

PY	<i>pack years</i> = Packungsjahr
RBCs	<i>red blood cells</i>
RNA	<i>ribonucleotid acid</i> = Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
s	Sekunde
TAFI	<i>thrombin- activatable fibrinolysis inhibitor</i>
TF	<i>tissue factor</i>
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
t-PA	<i>tissue-type plasminogen activator</i>
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
u- PA	<i>urokinase- type plasminogen activator</i>
VFC	Vena femoralis communis
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus
VTE	venöse Thromboembolie
vWF	von Willebrand – Faktor
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WHR	<i>waist- to- hip- ratio</i>
WMD	<i>weighted mean difference</i>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1. DRUCK- VOLUMEN- BEZIEHUNG DES VENENLUMENS (MODIFIZIERT NACH MEISSNER, MH ET AL.; J VASC SURG; 2007)	6
ABBILDUNG 2. DIE BLUTGERINNUNGSKASKADE (MODIFIZIERT NACH KLEINEGRIS, MC.; PAMW; 2012).....	12
ABBILDUNG 3. DIE FIBRINOLYSE (MODIFIZIERT NACH KLEINEGRIS, MC.; PAMW; 2012)	13
ABBILDUNG 4. DIE KOMPONENTEN DER VIRCHOW- TRIAS (MODIFIZIERT NACH BYRNES, JR; HAMOSTASEOLOGY; 2017)	18
ABBILDUNG 5. MINIMALER UMFANG DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS.....	74
ABBILDUNG 6. MAXIMALER UMFANG DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS ...	75
ABBILDUNG 7. FLUSSGESCHWINDIGKEIT IN ATEMMITTELLAGE IN DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS	76
ABBILDUNG 8. FLUSSDIAGRAMM DER STICHPROBENZIEHUNG.....	81
ABBILDUNG 9. ALTERS- UND GESCHLECHTSSPEZIFISCHES NOMOGRAMM DER REFERENZGRUPPE (N= 1.096) FÜR DIE MAX. QUERSCHNITTSFLÄCHE IN DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS- 90./ 95. PERZENTILE, INDEXIERT NACH KÖRPERGRÖßE	88
ABBILDUNG 10. ALTERS- UND GESCHLECHTSSPEZIFISCHES NOMOGRAMM DER REFERENZGRUPPE FÜR DIE MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT IN DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS- 90./ 95. PERZENTILE, INDEXIERT NACH KÖRPERGRÖßE	89
ABBILDUNG 11. MORTALITÄT IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENENQUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS IN DER GESAMTEN STICHPROBE (N= 3.717).....	124
ABBILDUNG 12. MORTALITÄT IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENÖSEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS IN DER GESAMTEN STICHPROBE (N=3.717)	125
ABBILDUNG 13. MORTALITÄT IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENÖSEN FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS IN DER GESAMTEN STICHPROBE (N=3.717).....	126
ABBILDUNG 14. MORTALITÄT VON MÄNNERN (N=1.909) UND FRAUEN (N=1.808) IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENENQUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS.....	127

ABBILDUNG 15. MORTALITÄT VON MÄNNERN (N=1.909) UND FRAUEN (N=1.808) IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENÖSEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS	128
ABBILDUNG 16. MORTALITÄT VON MÄNNERN (N=1.909) UND FRAUEN (N=1.808) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER MAXIMALEN VENÖSEN FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS	129
ABBILDUNG 17. BILDQUALITÄT - VENÖSE GEOMETRIE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS (N= 3.718)	195
ABBILDUNG 18. BILDQUALITÄT - VENÖSE GEOMETRIE DER LINKEN VENA FEMORALIS COMMUNIS (N= 3.717)	196
ABBILDUNG 19. BILDQUALITÄT - VENÖSER FLUSS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS (N= 3.718)	197
ABBILDUNG 20. BILDQUALITÄT - VENÖSER FLUSS LINKEN VENA FEMORALIS COMMUNIS (N= 3.715)	198
ABBILDUNG 21. NOMOGRAMM DER REFERENZGRUPPE (N= 1.096) - MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS, 90./ 95. PERZENTILE, ALTERS- UND GESCHLECHTSSPEZIFISCH.....	199
ABBILDUNG 22. NOMOGRAMM DER REFERENZGRUPPE (N= 1.096) - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS, 90./ 95. PERZENTILE, ALTERS- UND GESCHLECHTSSPEZIFISCH.....	200
ABBILDUNG 23. MORTALITÄT DER STERBLICHKEIT VON MÄNNERN (N= 1 909) UND FRAUEN (N=1.808) IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENENQUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS....	206
ABBILDUNG 24. MORTALITÄT DER STERBLICHKEIT VON MÄNNERN (N=1.909) UND FRAUEN (N=1.808) IN ABHÄNGIGKEIT DER MAXIMALEN VENÖSEN FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS.....	207

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1. GEGENÜBERSTELLUNG DER CHARAKTERISTIKA VON VENÖSEN UND ARTERIELLEN THROMBOSEN (NACH DIAMOND, SL, CIRC RES; 2016) (11).....	20
TABELLE 2. ERHOBENE PARAMETER DER SONOGRAPHISCHEN VENENPROFILANALYSE	73
TABELLE 3. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE CHARAKTERISTIKA DER ANALYSE-STICHPROBE (N= 3.720).....	84
TABELLE 4. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE REFERENZWERTE DER PARAMETER DER VENÖSEN GEOMETRIE UND DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS IN DER ANALYSE- STICHPROBE (N= 3.720).....	86
TABELLE 5. ALTERSSPEZIFISCHE REFERENZWERTE DER PARAMETER DER VENÖSEN GEOMETRIE UND DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS IN DER ANALYSE- STICHPROBE (N=3.720).....	87
TABELLE 6. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS MIT DEM ALTER, DER KÖRPERGRÖÖE, DEM BMI, DER WHR UND DEN FETTSTOFFWECHSELMARKERN (N= 3.720)	91
TABELLE 7. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION DER PARAMETER DER VENÖSEN GEOMETRIE UND DES VENÖSEN FLUSSES DER VENA FEMORALIS COMMUNIS– RECHTE GEGEN LINKE KÖRPERSEITE DER MÄNNER	92
TABELLE 8. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION DER PARAMETER DER VENÖSEN GEOMETRIE UND DES VENÖSEN FLUSSES DER VENA FEMORALIS COMMUNIS- RECHTE GEGEN LINKE KÖRPERSEITE DER FRAUEN.....	93
TABELLE 9. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNIVARIATE LINEARE REGRESSION FÜR DIE MAXIMALE QUERSCHNITTSFLÄCHE [CM ²] DER RECHTEN V. FEM. COMM. (N=3.514)	96
TABELLE 10. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE MULTIVARIATE LINEARE REGRESSION FÜR DIE MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE [CM ²] DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS (N=3.514)	97
TABELLE 11. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNIVARIATE LINEARE REGRESSION FÜR DIE MAX. VEN. FLUSSGESCHWINDIGKEIT [CM/S] DER RECHTEN V. FEM. COMM. (N=3.514).....	99
TABELLE 12. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE MULTIVARIATE LINEARE REGRESSION FÜR DIE MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT [CM/S] DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS (N=3.514)	101

TABELLE 13. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN- MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS OBERHALB DER 95. PERZENTILE (N= 3.963)	102
TABELLE 14. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – MÄNNER (N= 2.036)	103
TABELLE 15. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN – MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – FRAUEN (N= 1.927)	104
TABELLE 16. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS UNTERHALB DER 5. PERZENTILE (N= 3.963)	105
TABELLE 17. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – MÄNNER (N= 2.036)	106
TABELLE 18. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN -FRAUEN (N=1.927)	107
TABELLE 19. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN – MAXIMALE VENÖSE FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS UNTERHALB DER 5. PERZENTILE (N= 3.963)	108
TABELLE 20. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN – MAXIMALE VENÖSE FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – MÄNNER (N=2.036)	109
TABELLE 21. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – FRAUEN (N= 1.927)	110

TABELLE 22. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS OBERHALB DER 95. PERZENTILE (N=3.924)	111
TABELLE 23. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – MÄNNER (N=2.015).....	112
TABELLE 24. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE QUERSCHNITTSFLÄCHE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – FRAUEN (N=1.909).....	114
TABELLE 25. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS UNTERHALB DER 5. PERZENTILE (N= 3.963)	116
TABELLE 26. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – MÄNNER (N=2.036).....	117
TABELLE 27. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSGESCHWINDIGKEIT DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – FRAUEN (N=1.927).....	118
TABELLE 28. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS UNTERHALB DER 5. PERZENTILE (N= 3.963).....	119
TABELLE 29. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – MÄNNER (N=2.036)	120
TABELLE 30. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE PRÄVALENZRATEN DER KARDIOVASKULÄREN KOMORBIDITÄTEN - MAXIMALE VENÖSE FLUSSRATE DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS NACH QUARTILEN – FRAUEN (N=1.927)	122
TABELLE 31. ÜBERLEBENSZEITANALYSE DER VENÖSEN PARAMETER DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS(N= 3.717)	130

TABELLE 32. ÜBERLEBENSZEITANALYSE DER VENÖSEN PARAMETER DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS- QUARTILE 4 VERSUS QUARTILE 1-3 (N= 3.717)	130
TABELLE 33. KLINISCHE KLASSEN DER CEAP KLASSIFIKATION (168)	195
TABELLE 34. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS MIT DEM ALTER, DER KÖRPERGRÖÙE, DEM BODY MASS INDEX, DER WAIST-TO-HIP- RATIO UND DEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN – MÄNNER (N= 1.911)	201
TABELLE 35. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS MIT DEM ALTER, DER KÖRPERGRÖÙE, DEM BODY MASS INDEX, DER WAIST-TO-HIP- RATIO UND DEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN – FRAUEN (N=1.809)	202
TABELLE 36. KORRELATION DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER RECHTEN VENA FEMORALIS COMMUNIS MIT DEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - GESAMTES KOLLEKTIV (N= 3.720)	203
TABELLE 37. KORRELATION DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS DER LINKEN VENA FEMORALIS COMMUNIS MIT DEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - GESAMTES KOLLEKTIV (N= 3.720)	204
TABELLE 38. KORRELATION DER PARAMETER DES VENÖSEN FLUSSPROFILS RECHTEN UND LINKEN VENA FEMORALIS COMMUNIS MIT DEN KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN - GESAMTES KOLLEKTIV (N= 3.720)	205
TABELLE 39. GESCHLECHTSSPEZIFISCHE KORRELATION DER PARAMETER DER VENÖSEN GEOMETRIE UND DES VENÖSEN FLUSSES DER RECHTEN UND LINKEN VENA FEMORALIS COMMUNIS UNTEREINANDER (N= 3.709)	206

1 Einleitung

Erkrankungen des arteriellen und venösen Gefäßsystems wurden in den bisherigen Forschungsarbeiten überwiegend getrennt voneinander betrachtet. Es bestand mehrheitlich die Vorstellung, dass es sich bei diesen zwei Krankheitsgruppen um unterschiedliche Entitäten handele, die keine Gemeinsamkeiten aufzuweisen schienen.

In den letzten Jahren veränderte sich diese Vorstellung jedoch und immer mehr Daten über eine mögliche Interaktion und gegenseitige Abhängigkeit der beiden Krankheitsentitäten unterstützen seitdem diese These.

Ein Fokus der aktuellen Untersuchungen liegt dabei auf der Erforschung entzündlicher Prozesse, in deren Folge sich eine vermehrte Gerinnbarkeit des Blutes unter anderem bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen oder prothrombotischen Erkrankungen wie dem Vorhofflimmern zeigte. Dies scheint eine mögliche Verbindung zwischen Krankheiten des arteriellen und venösen Systems darzustellen.

Darüber hinaus erlangt der Einfluss der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Adipositas, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen, als Bindeglied zwischen Pathologien der Arterien und Venen zunehmend an Interesse.

Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems stellten in den vergangenen Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten dar. Populationsbasierte Daten sowie Ergebnisse molekularbiologischer Grundlagenforschung erzeugten seitdem ein immer konkreteres Bild der Vorgänge pathologischer Veränderungen in den Arterien.

Im Gegensatz dazu fehlen populationsbasierte Daten, insbesondere zu morphologischen und funktionellen Aspekten, für das venöse Gefäßsystem bis heute.

Diese Lücke zu schließen und damit einen Beitrag zum besseren Verständnis der Interaktion zwischen Arterien und Venen zu leisten ist unter anderem ein Ziel der umfangreichen kardiovaskulären Untersuchungen der Gutenberg Gesundheitsstudie. Innerhalb der Studienstichprobe mit insgesamt etwa 15.000 Teilnehmern erfolgte in diesem Zusammenhang eine standardisierte Ultraschalluntersuchung der Beinvenen. Diese erstmals innerhalb eines Studienkollektivs dieser Größenordnung durchgeführte

Untersuchung und deren Ergebnisse werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit detailliert dargestellt. Ziel der Untersuchungen war es alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für die Normalbevölkerung abzuleiten, sowie Determinanten des venösen Flussprofils zu eruieren und darüber hinaus die Bedeutung für die Sterblichkeit zu untersuchen. Dazu wurden Umfang und Querschnittsfläche der Vena femoralis communis (VFC) sowie die Flussgeschwindigkeit des Blutes innerhalb der Vene jeweils auf beiden Seiten erhoben.

Frühere Untersuchungen konzentrierten sich insbesondere auf die Assoziationen zwischen pathologischen Veränderungen des arteriellen und venösen Gefäßsystems, zum Beispiel wie hoch die Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Personen mit einer tiefen Beinvenenthrombose ist.

Anhand der neugewonnenen Daten zu Morphologie und Funktion des Venensystems trägt die vorliegende Dissertationsschrift dazu bei, die bisher ungeklärten Fragen nach Gemeinsamkeiten des arteriellen und venösen Gefäßsystems zu beantworten. Insbesondere das Wissen über Gemeinsamkeiten der Pathophysiologie der arteriellen und venösen Thrombogenese wird durch die erhobenen Daten erweitert.

Dies bietet einen neuen Ansatz für die Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen und damit die Grundlage zur Prävention dieser Gruppe von Erkrankungen, die innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung eine hohe Morbidität verursachen und seit Jahren die Liste der Todesursachen anführen.

2 Literaturdiskussion

2.1 Anatomie und Physiologie des Beinvenensystems

Anatomie

Das Venensystem der Beine wird in drei miteinander in Verbindung stehende Systeme unterteilt. Das oberflächliche Venensystem liegt oberhalb der Muskelfaszie, der Fascia superficialis, und wird auch als epifasziales System bezeichnet. Unterhalb der Fascia superficialis und in den Muskeln verlaufend liegt das tiefe Beinvenensystem. Die meist paarig angelegten tiefen Venen verlaufen in der Regel neben den gleichnamigen Arterien. Das Verbindungssystem zwischen den oberflächlichen und tiefen Venen stellen die Perforans- und Communicansvenen dar. Die erstgenannten durchbrechen die Fascia superficialis, verbinden das oberflächliche mit dem tiefen System und gewährleisten den Blutfluss in Richtung der tiefen Venen. Communicansvenen bilden darüber hinaus Anastomosen innerhalb einer Ebene.

Am Unterschenkel unterscheidet man drei große Gruppen des tiefen Beinvenensystems: Venae tibiales anteriores, Venae tibiales posteriores und Venae fibulares. Diese jeweils paarig angelegten Venen befördern den Großteil des Blutes und vereinigen sich im Bereich der Kniekehle zur Vena poplitea. Für das oberflächliche Venensystem des Unterschenkels haben die zwei Hauptstammvenen Vena saphena parva und Vena saphena magna die größte Bedeutung. Die Vena saphena parva verläuft an der Rückseite des Unterschenkels und mündet auf Höhe der Kniekehle in die Vena poplitea. Die Vena saphena magna verläuft an der medialen Vorderseite des Unterschenkels, bis sie kurz unterhalb des Leistenbandes im Venenstern (Hiatus saphenus) in die Vena femoralis mündet.

Am vorderen Oberschenkel verlaufen die Vena femoralis als Fortsetzung der Vena poplitea sowie die Vena femoralis profunda. Auf der Oberschenkelrückseite stellen die Venae perforantes profundae mit ihren zahlreichen Anastomosen die venöse Versorgung sicher. Durch den Zusammenfluss der Vena femoralis und Vena profunda femoris am Hiatus saphenus entsteht die Vena femoralis communis, die durch eine Lücke unterhalb des Leistenbandes, der Lacuna vasorum, zieht und zur Vena iliaca externa wird.

Unter den Perforansvenen sind drei Hauptgruppen jeweils an der Innenseite der Ober- und Unterschenkel von besonderer Bedeutung: die Dodd- Gruppe im medialen Drittel des

Oberschenkels, die Boyd- Gruppe unterhalb des Knies, und die Cockett- Gruppe am distalen Unterschenkel.

Insgesamt werden zahlreiche anatomische Varianten des Verlaufs und der jeweiligen Einmündungen beschrieben, sodass von einer großen Variabilität der venösen Versorgungsstrukturen ausgegangen werden kann. (1, 2)

Der Aufbau der Venenwand folgt dem klassischen dreischichtigen Aufbau einer Gefäßwand. Von innen nach außen wird sie aus der Intima (Tunica intima), der Media (Tunica media) und der Adventitia (Tunica externa) gebildet. Jede Schicht erfüllt dabei spezielle Aspekte der Venenfunktion. Das Endothel der Intima bildet Venenklappen aus, deren Anzahl von peripher nach zentral abnimmt. Diese paarig angelegten Taschenklappen ermöglichen den physiologischen Blutfluss vom oberflächlichen in das tiefe Venensystem, da sie den Rückfluss von Blut in die epifaszialen Venen verhindern. Sie verringern zudem den hydrostatischen Druck, der auf den Beinvenen lastet, indem sie die Blutsäule in mehrere Abschnitte unterteilen. Der Aufbau der Media richtet sich nach der Größe der Vene. Je größer der Durchmesser der Vene, desto stärker ausgeprägt ist die Ringmuskelschicht der Media. Ein zusätzliches Netz aus elastischen und kollagenen Fasern ermöglicht die Erweiterung und Verlängerung der Vene je nach Blutfüllung. In der Adventitia verlaufen Versorgungsgefäße der Venen, die Vasa vasorum, sowie Nervenfaserbündel und Lymphgefäße. Ein Netz aus kreuzenden Kollagenfasern, die bei Verlängerung oder Verkürzung der Vene den Inhalt nahezu unverändert lassen, gewährleistet so einen gleichmäßigen Blutstrom im Kreislauf. (1)

Physiologie

Das Venensystem des Körpers befördert Blut aus der Körperperipherie zurück zum Herzen. Der Blutfluss innerhalb des Venensystems erfolgt aus den oberflächlichen in Richtung der tiefen Venen.

Venen werden als „Kapazitätsgefäße“ oder als „Blutspeicher“ des Körpers bezeichnet. Je nach Aktivität und Körperposition befinden sich 60 - 85% des gesamten Blutvolumens im venösen System und können bei Bedarf ins Kreislaufsystem mobilisiert werden (3, 4). Damit leistet das Venensystem einen wesentlichen Beitrag zur Regulation der kardiovaskulären Homöostase. Ein gesunder Erwachsener kann aufgrund dieser

Regulation einen Blutverlust von bis zu 10% ohne signifikante physische Konsequenzen tolerieren (4).

Um ihre Funktionen im Rahmen der Kreislaufhomöostase adäquat erfüllen zu können, besitzen die Venen des Körpers spezielle Eigenschaften.

Die Intima der Venenwand ist in der Lage antithrombotische Faktoren wie Prostaglandin I₂, Thrombomodulin und Gewebsplasminogen- Aktivator zu produzieren (5, 6). Dies begünstigt einen gleichmäßigen Blutfluss und verhindert die Koagulation des Blutes auch bei langsamer Fließgeschwindigkeit des Blutes.

Darüber hinaus ist die Media der Venenwand adrenerg innerviert. Über α 1- und β 2- Adrenorezeptoren werden eine Vasokonstriktion respektive Vasodilatation der Venen vermittelt, sodass der Venentonus aktiv im Rahmen der Kreislaufregulation durch das autonome Nervensystem gesteuert werden kann. (5, 7)

Venenwände sind aufgrund ihres relativ hohen Anteils an Kollagenfasern und Elastin sehr elastisch. Je nach Füllungszustand der Venen und dem auf ihnen lastenden äußeren Druck können sie einen unterschiedlichen Querschnitt annehmen (4). Die Abbildung 1 stellt den Zusammenhang zwischen Druck- und Volumenänderung innerhalb der Venen graphisch dar. Bei geringer Gefäßfüllung nähern sich die schlaffen Venenwände einander an und die Vene kollabiert. Im Gegensatz zum arteriellen System ermöglicht das venöse System eine große Volumenaufnahme, ohne dass es zu signifikanten Änderungen des intravasalen Druckes oder des Venenumfangs kommt. Mit zunehmender Füllung nimmt die Vene zunächst einen elliptischen und schließlich einen runden Querschnitt an. Der intravasale Druck steigt dabei zunächst langsam und bei Erreichen eines runden Querschnittes exponentiell an, sodass für eine weitere Volumenaufnahme ein zunehmend stärkerer Druck nötig wird. (4-6)

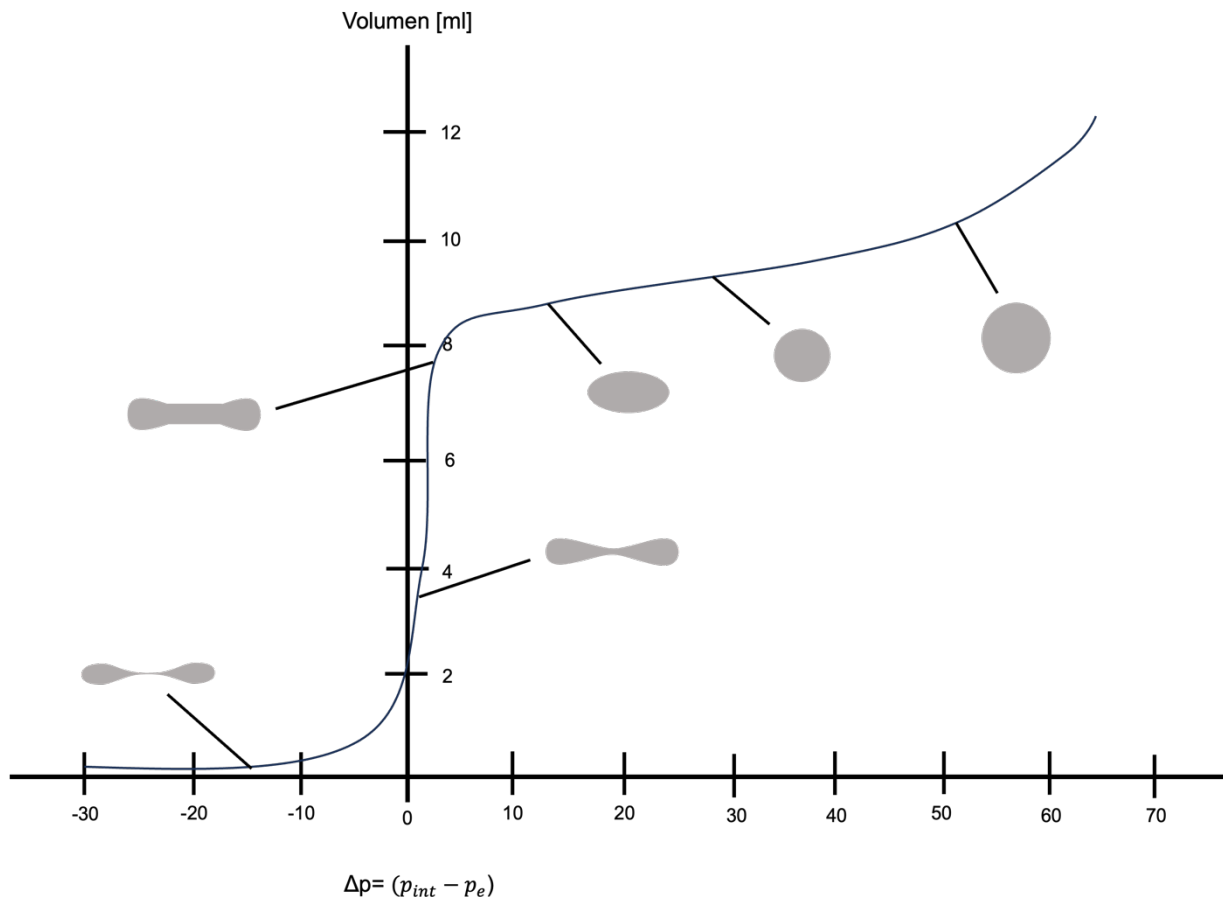


Abbildung 1. Druck- Volumen- Beziehung des Venenlumens (modifiziert nach Meissner, MH et al.; J Vasc Surg; 2007)

Eine verhältnismäßig große Volumenaufnahme ist möglich ohne einen intravasalen Druckanstieg. Der intravasale Druck beginnt anzusteigen, wenn die Vene einen elliptischen Querschnitt annimmt und steigt anschließend exponentiell bis die Vene einen runden Querschnitt annimmt. (4)

ml: Milliliter; p: Druck; p_{int} : Veneninnendruck; p_e : externer Druck auf die Vene

Auf den Venen der unteren Extremität lastet im Stehen der durch die Gravitationskraft bewirkte hydrostatische Druck der Blutsäule. Dieser steigt mit zunehmender Entfernung zum rechten Vorhof unter physiologischen Bedingungen zwischen 0,77 mmHg und 0,80 mmHg pro Zentimeter an und erreicht am Knöchel bis zu 90 mmHg im gesunden Venensystem (4, 8). Unter dem hydrostatischen Druck auf das venöse System dilatieren die Venen des oberflächlichen und tiefen Venensystems gleichermaßen.

Ein erhöhter intrabdomineller Druck, zum Beispiel aufgrund von Adipositas, Schwangerschaft oder Aszites, kann zu einer zusätzlichen Druckbelastung auf bis zu 200 mmHg führen, was eine entsprechend stärkere Dilatation der Venen zur Folge hat (8).

Der venöse Blutfluss in Richtung Herz wird in liegender Position in erster Linie vom Druckgradienten zwischen dem Knöchel und dem rechten Vorhof angetrieben.

In aufrechter Position müssen zusätzlich einwirkende Kräfte bedacht werden. Der hydrostatische Druck der Blutsäule, dessen Auswirkungen bereits beschrieben wurden, wirkt dem venösen Rückstrom entgegen (4, 5). Um die Gravitationskraft zu überwinden und den venösen Blutfluss nach zentral zu ermöglichen, bedarf es aktiver Kräfte innerhalb des Kreislaufsystems. Diese bauen einen Druckgradienten als Hauptantrieb des Blutflusses im gesamten Kreislaufsystem auf (4). Zum einen treibt die dynamische Pumpkraft des Herzens das Blutvolumen durch das Gefäßsystem (4). Diese Kraft, die im medizinischen Alltag als Blutdruck messbar ist und im Idealfall bei 120 mmHg in der Systole liegt, nimmt im Verlauf des Gefäßsystems stetig ab, sodass am Ende der venösen Kapillaren ein Druck von etwa 12 - 15 mmHg herrscht. Bis zum rechten Vorhof fällt er weiter und erreicht hier etwa 4 - 7 mmHg. Der so entstehende Druckgradient von etwa 5 - 11 mmHg treibt den venösen Fluss des Blutes in Richtung Herz an. (4, 8)

Zum anderen wird der Blutfluss in den Venen aktiv von der Muskeltätigkeit der unteren Extremität angetrieben, die wie eine periphere Pumpe wirkt (6, 8). Insbesondere der Aktivität der Wadenmuskulatur, in erster Linie durch den *Musculus gastrocnemius* und *Musculus soleus*, kommt hierbei besondere Bedeutung zu (5, 6, 8). Bei jeder Kontraktion übt diese einen äußeren Druck von 140 - 250 mmHg auf die tiefen Venen aus und mobilisiert so bis zu 90% des venösen Blutes (6, 8). Der pro Kontraktion mobilisierte Anteil des Blutvolumens aus den Venen wird von einigen Autoren in Analogie zur Auswurfleistung des Herzens als *Ejektionsfraktion* bezeichnet und beträgt bis zu 65% pro Kontraktion (5).

In der Entspannungsphase der Muskulatur kommt es zu einem kurzzeitigen physiologischen Reflux des Blutes im tiefen Venensystem von durchschnittlich 200 - 300 ms (8). Einige Autoren beschreiben eine Refluxdauer von bis zu 500 ms als physiologisch (5, 6). Gleichzeitig herrschen in diesem Zeitraum negative Drücke in den tiefen Venen, was zu einem Sog auf das Blutvolumen der oberflächlichen Venen und damit zum Abfluss des Blutes in die tiefen Venen führt (6).

Der Druckunterschied, der durch den stetigen Wechsel von Kontraktion und Entspannung der Muskulatur beim Gehen entsteht, wird als *ambulatory pressure gradient* beschrieben (8). Beim Gehen kommt es unter physiologischen Bedingungen nach 7 - 12 Schritten zu

einer intravasalen Druckreduktion in den Venen des Unterschenkels und des Fußes von 90 - 100 mmHg auf etwa 22 - 25 mmHg. Dabei bleibt der intravasale Druck in den Venen des Oberschenkels gleich. Es ergibt sich ein Druckgradient von etwa $37,4 \pm 6,4$ mmHg als treibende Kraft für den venösen Rückfluss (4, 8). Nach ca. 31 Sekunden Ruhephase erreicht die Vene erneut ihre ursprüngliche Füllung und einen entsprechend hohen intravasalen Druck (4).

Diese Zusammenhänge sind pathophysiologisch relevant. Ein erhöhter *ambulatory pressure gradient* von > 30 mmHg sei laut *Meissner et al.* mit einer schnelleren Wiederauffüllung der Venen und in diesem Zusammenhang mit einem erhöhten venösen Druck assoziiert und korreliere darüber hinaus linear mit der Entstehung von Druckgeschwüren. (4)

Als dritte Pumpe für den venösen Blutfluss wirken die Bewegungen des Zwerchfells während der Atmung. Der stetige Wechsel von Ein- und Ausatmung führt zu einer intermittierenden Sogwirkung auf das Blut der unteren und oberen Körperhälfte. Bei Inspiration steigt der intraabdominelle Druck und damit einhergehend der Druck auf die untere Extremität. Der Blutfluss aus der unteren Körperhälfte stoppt und Blut aus den Venen des Kopfes und der Arme fließt zum Herzen. In der Expirationsphase kehren sich die Druckverhältnisse um und Blut aus der unteren Körperhälfte folgt dem Druckgradienten in Richtung Herz. (5)

Die beschriebenen Mechanismen des Rücktransportes können ihre Wirkung nur dann voll entfalten, wenn die Venenklappen der unteren Extremität intakt sind. Die Venenklappen unterteilen die Blutsäule in kleinere Abschnitte und reduzieren damit die venöse Belastung durch den hydrostatischen Druck (4-6). Durch ihren Aufbau als Taschenklappen schließen sie sich passiv infolge des kurzzeitig physiologischen Rückflusses des Blutes während der Entspannungsphase der Muskulatur und gewährleisten so einen unidirektionalen Fluss in Richtung Herz (5).

2.2 Mechanismen und Folgen der Thromboseentstehung

Der Thrombose liegt eine gesteigerte intravasale Blutgerinnung zu Grunde. Eine Vorstellung über die physiologischen Prozesse der Hämostase ist daher notwendig für das Verständnis der krankhaften Veränderungen innerhalb dieses Systems.

2.2.1 Physiologie der Hämostase

Ziel der Hämostase ist die schnellstmögliche Abdichtung eines Gefäßdefektes zur Vermeidung größerer Blutverluste. Im ersten Schritt, der zellulären oder auch primären Hämostase, kommt es zur Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und -aggregation. Dabei binden die frei im Blut zirkulierenden Thrombozyten über die Membranrezeptoren Glykoprotein IV und Ia/IIa (GP IV und GP Ia/IIa) direkt an das durch die Verletzung freigelegte Kollagen des subendothelialen Gewebes. Eine Verfestigung dieser Adhäsion wird durch den von Willebrand- Faktor (vWF) erreicht. Dieser bindet an das freiliegende Kollagen und mit einer zweiten Bindungsstelle an das Glykoprotein Ib/IX/V der Thrombozyten. Die feste Bindung der Thrombozyten über den vWF ist besonders in Gefäßen mit hohen Scherkräften von großer Bedeutung für die Blutstillung. Durch die Bindung der Thrombozyten, insbesondere die über GP IV an das Kollagen, kommt es zur Aktivierung der Plättchen. Eine Verformung der Plättchen, die Ausschüttung der in Granula gespeicherten Substanzen (z.B. von Willebrand- Faktor, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren V und VIII, Serotonin, ADP und weitere) und die Modifikation von membranständigen Rezeptoren (z.B. GPIIb/IIIa) sind die Folge. Aus den Granula freigesetztes Serotonin und Thromboxan A₂ führen zu einer Vasokonstriktion. Adenosindiphosphat (ADP) und der Plättchenaktivierende Faktor (PAF) sind in der Lage weitere Thrombozyten zu aktivieren. Der Plättchen- Membranrezeptor GPIIb/IIIa führt nach Aktivierung des Thrombozyten eine Konformationsänderung durch und ist anschließend fähig zur Bindung von Fibrinogen und vWF. Über diese Querverbindungen entsteht in der Folge ein wachsendes Thrombozytenaggregat. Die im betroffenen Gefäßabschnitt vorherrschenden Flussverhältnisse und Scherkräfte beeinflussen die Architektur des Thrombus. Geringere Scherkräfte begünstigen die Quervernetzung über Fibrinogen, höhere Scherkräfte die Bindung über den vWF. (9, 10)

Für einen stabilen Wundverschluss ist der entstandene Plättchen- Thrombus nicht ausreichend. Eine weitere Verfestigung durch die Bildung und den Einbau von Fibrin ist notwendig und wird durch die Prozesse der plasmatischen oder auch sekundären Gerinnung erreicht. Insgesamt dreizehn Gerinnungsfaktoren werden nacheinander aktiviert und wirken ihrerseits regulierend durch positive oder negative Feedbackmechanismen auf die Vorgänge der plasmatischen Gerinnung ein. Man unterscheidet einen extrinsischen von einem intrinsischen Weg der plasmatischen

Gerinnungsaktivierung, deren gemeinsame Endstrecke die Bildung von Thrombin darstellt.

Der extrinsische Weg der Blutgerinnung startet nach einer Verletzung des Gefäßes. Neben dem genannten Kollagen liegt zusätzlich der Gewebefaktor (engl. *tissue factor*, TF), der sich auf glatten Muskelzellen und Fibroblasten der Gefäßwand befindet, verletzungsbedingt frei. Man findet TF ebenfalls auf aktivierten Thrombozyten und im zirkulierenden Blut gebunden an Mikropartikel, wobei er in diesem gebundenen Zustand inaktiv ist. Der Startpunkt für die plasmatische Gerinnung ist die Bindung des frei im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktor VIII an den aktiven oder freigelegten TF. Der Komplex dieser beiden Faktoren (TF/VIIa) aktiviert die Gerinnungsfaktoren IX und X. Zusammen mit seinem Hilfsfaktor, dem Faktor VIII, bildet Faktor IX den Tenase- Komplex (IXa/VIIIa), der ebenfalls den Faktor X aktiviert.

Die physiologische Bedeutung des intrinsischen Weges der Blutgerinnung *in vivo* konnte noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Für die *in vitro*- Testung der Blutgerinnung spielt dieser Weg jedoch eine wichtige Rolle. Der Auslöser für die intrinsische Gerinnung ist der Kontakt des Blutes mit negativ geladenen Oberflächen (z.B. Glas, künstliche Herzklappen, Prothesen, Kollagen). An diese Oberflächen bindet der Gerinnungsfaktor XII, der im Folgenden den Faktor XI aktiviert, wobei er von der Protease Kallikrein unterstützt wird. Der Faktor XI aktiviert daraufhin den Faktor IX, der wie oben beschrieben zusammen mit dem Hilfsfaktor VIII den Tenase- Komplex (IXa/VIII) bildet und den Faktor X aktiviert.

Schließlich enden beide Wege in der gemeinsamen Endstrecke, die durch die Aktivierung des Faktor X und der folgenden Bildung des Prothrombinase- Komplexes aus Faktor Xa und Faktor Va eingeleitet wird. Der Prothrombinase- Komplex spaltet das inaktive Prothrombin in aktives Thrombin. Dieses spaltet anschließend das inaktive Fibrinogen in aktive Fibrinmonomere und aktiviert den Faktor XIII. Die Quervernetzung der Fibrinmonomere erfolgt durch Bildung kovalenter Bindungen mithilfe des Faktor XIIIa. Auf diese Weise entsteht ein stabiler Thrombus, der einen sicheren Verschluss der initialen Gefäßverletzung bewirkt.

Wie anfangs erwähnt bestehen innerhalb der Gerinnungskaskade zahlreiche Feedbackmechanismen zur Amplifizierung bzw. Eingrenzung des initialen Signals. Eine wichtige regulatorische Funktion kommt hierbei dem Molekül Thrombin zu. Die

Hilfsfaktoren V und VIII werden erst durch Thrombin in ihre vollständig aktive Form überführt. Die initiale Thrombin- Bildung ist zunächst gering. Mit einer Verzögerung von wenigen Minuten konnte im Modell ein rascher Anstieg der Thrombin- Konzentration gemessen werden, was der Vorstellung entspricht, dass die Hilfsfaktoren vollständig aktiviert sind und damit der Tenase- und Prothrombinase- Komplex seine volle Wirkung entfaltet haben. (11)

Darüber hinaus vermag Thrombin den intrinsischen Weg durch Aktivierung des Faktor XII zu unterstützen. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass Thrombin eine Aktivierung von Thrombozyten über deren Membranrezeptoren PAR-1 und -4 auslösen kann. (9, 11)

Um unter physiologischen Bedingungen eine überschießende Hämostase zu vermeiden, wirken körpereigene antikoagulatorische Proteine hemmend auf die Gerinnungskaskade ein. Hierbei spielt das intakte Endothel der Gefäßwände in der Nachbarschaft zu verletzten Gefäßabschnitten eine wichtige Rolle. Stickstoffmonoxid und Prostacycline werden von intaktem Endothel synthetisiert und hemmen die Adhäsion und Aktivierung von Blutplättchen. Der *tissue- factor- pathway inhibitor* (TFPI) hemmt die Bildung des Komplexes aus TF und Faktor VIIa und greift damit bereits früh in die Gerinnungskaskade ein. Heparan- Sulfate auf der Oberfläche der Endothelzellen verstärken die Wirkung des Proteins Antithrombin, welches insbesondere Thrombin und den Faktor Xa hemmt. Freizirkulierendes Thrombin wird von Thrombomodulin, ebenfalls ein Oberflächenprotein der Endothelzellen, gebunden. Dieser Komplex besitzt eine hohe Affinität zum Protein C. Nach Bindung an Thrombomodulin hemmt das so entstandene aktivierte Protein C (APC) die Faktoren Va und VIIIa und damit die Aktivität des Tenase- und Prothrombinasekomplexes. Seine volle Aktivität entfaltet das APC durch seinen Cofaktor Protein S, einem hepatisch synthetisierten Plasmaprotein. (12, 13)

Zur vollständigen Hämostase unter physiologischen Bedingungen zählt als letzter Schritt die Auflösung des abdichtenden Thrombus, die Fibrinolyse. Der Abbau des Fibrins erfolgt durch die Serinprotease Plasmin. Diese zirkuliert ebenso wie das Thrombin in einer inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen, im Blut. Körpereigene Aktivatoren des Plasminogens sind der Gewebeplasminogenaktivator (engl. *tissue plasminogen activator* = *t- PA*) und die im Harntrakt vorkommende Urokinase (engl. *urokinase- type plasminogen activator* = *u- PA*), wobei letztgenannte ihre Hauptwirkung im extravasalen

Raum ausübt. Die beiden Plasminogen- Aktivatoren werden von intakten Endothelzellen exprimiert und können durch den Plasminogenaktivatorinhibitor- 1 (PAI- 1) oder das Plasmaprotein α 2- Antiplasmin bei überschießender oder delokalisierter Reaktion gehemmt werden. Weiterhin aktiviert Thrombin den *thrombin- activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI), einen Inaktivator der Fibrinolyse, der die Bindung von Fibrin an Plasminogen und damit die Bildung des aktiven Plasmins verhindert. (10, 14)

Eine zusammenfassende Übersicht des Ablaufs der Hämostase und der Fibrinolyse einschließlich der hemmenden Faktoren geben die Abbildungen 2 und 3.

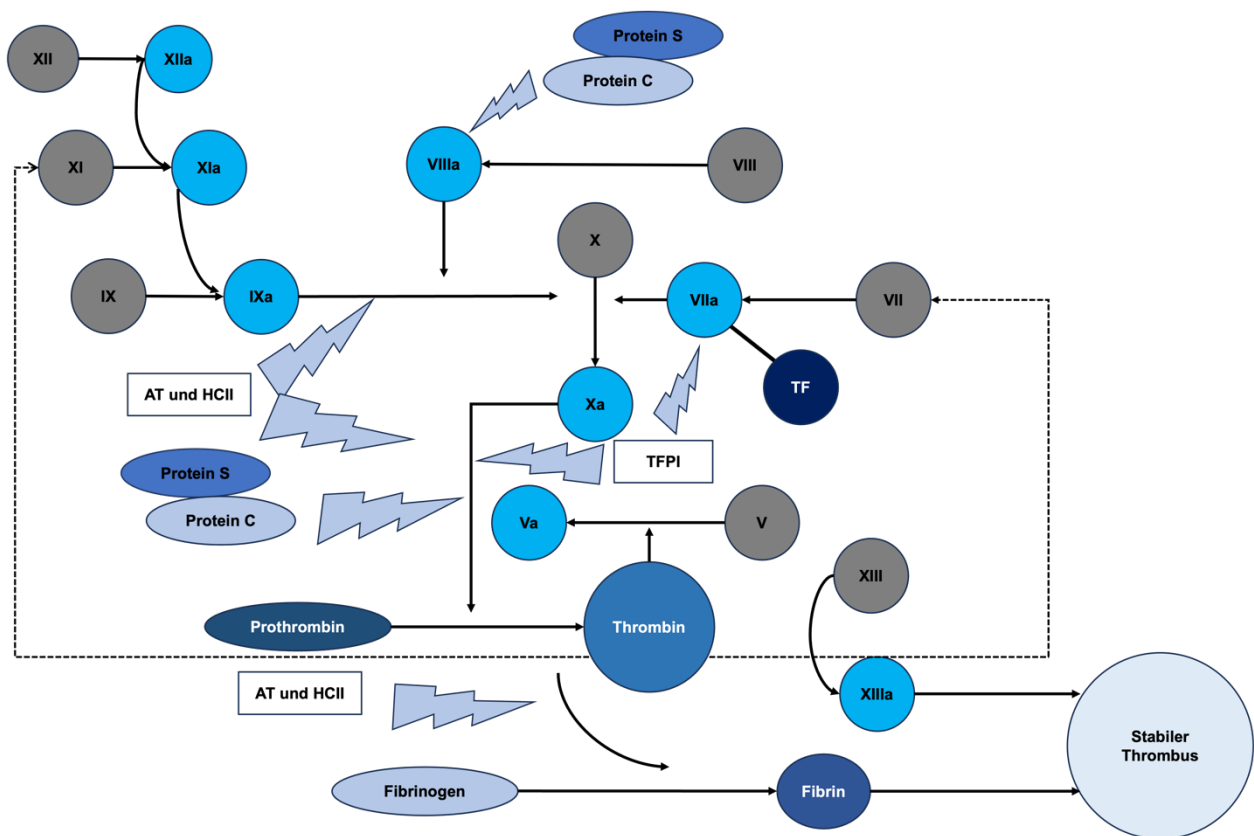


Abbildung 2. Die Blutgerinnungskaskade (modifiziert nach Kleinegris, MC.; PAMW; 2012)

Es werden der intrinsische und der extrinsische Weg der Blutgerinnung unterschieden. Der intrinsische Weg beginnt mit der Aktivierung des F XII, beim extrinsischen Weg erfolgt die Freisetzung von Gewebethromboplastin aufgrund von Verletzungen der Gefäßwand. Dieser aktiviert den F VII. Über beide Wege wird schließlich der F X aktiviert, wodurch die gemeinsame Endstrecke erreicht ist. Zusammen mit dem aktivierten F V bildet sich der Prothrombinaekomplex, welcher in der Folge Prothrombin zu Thrombin umwandelt. Thrombin bewirkt durch Aktivierung des F XIII die Bildung des schwerlöslichen Fibrins, welches sich zu einem stabilen Thrombus formiert. Protein S und C wirken aktivierend auf die Blutgerinnung, während Antithrombin, der Heparin- Kofaktor II und der Gewebethromboplastin- Inhibitor hemmend auf die Gerinnungskaskade einwirken.

AT- Antithrombin, HCII- Heparin Kofaktor II, TF- tissue factor (Gewebethromboplastin), TFPI- tissue factor pathway inhibitor

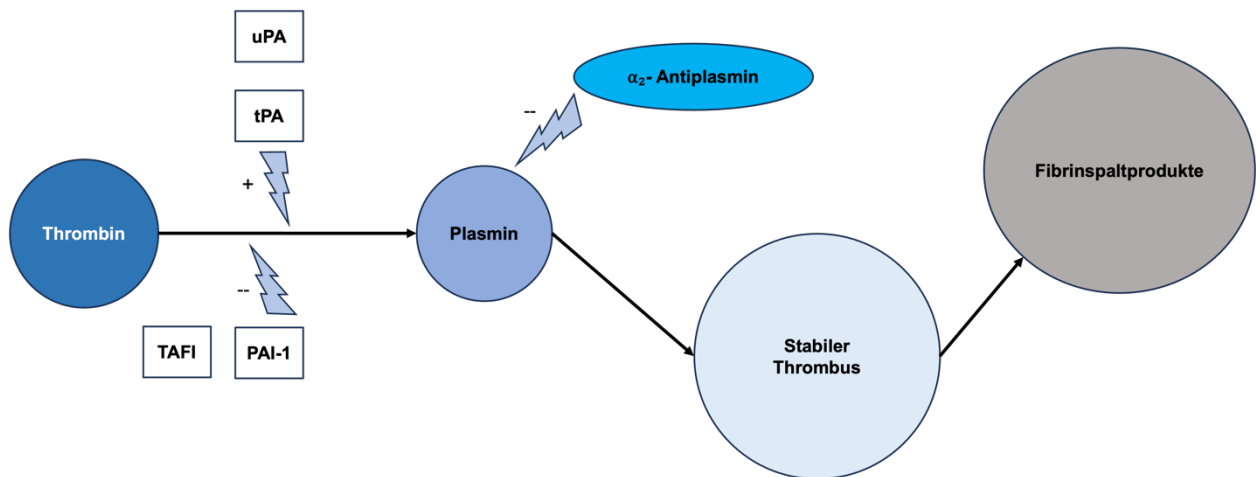


Abbildung 3. Die Fibrinolyse (modifiziert nach Kleinegris, MC.; PAMW; 2012)

Die enzymatische Spaltung des intravasalen Thrombus erfolgt durch die Aktivierung von Plasmin. Dieses wird zuvor durch Gewebeplasminogenaktivator (tPA) oder Urokinase (uPA) aktiviert, beide Stoffe werden vom Endothel sezerniert, tPA steht auch als Medikament zur Verfügung. Die wichtigsten Inhibitoren der Fibrinolyse sind der Plasminogen- Aktivator- Inhibitor 1 und das α_2 - Antiplasmin.

PAI-1- Plasminogen- Aktivator- Inhibitor- 1, TAFI- thrombin- activatable fibrinolysis inhibitor, tPA- tissue plasminogen activator, uPA- urokinase plasminogen activator

2.2.2 Definition und Ätiologie der Thrombose

Unter dem Begriff Thrombose versteht man einen vollständigen oder teilweisen Verschluss eines Blutgefäßes durch eine intravasal gesteigerte Blutgerinnung, deren Resultat ein Blutgerinnsel aus Blutzellen und Fibrin ist (15). Ein Thrombus kann grundsätzlich in jedem Abschnitt des Kreislaufsystems entstehen. Je nach Lokalisation liegen unterschiedliche Auslöser und Risikofaktoren zugrunde und einzelnen Komponenten der Blutgerinnung kommt eine unterschiedlich hohe Bedeutung zu (11).

Venöse Thromboembolien (VTE), zu denen die oberflächliche und tiefe Beinvenenthrombose (TVT), die Pfortaderthrombose, die Sinusvenenthrombose und die Lungenembolie (LE) gezählt werden, stellen mit etwa 100 - 200 Fällen/ 100.000 Personen jährlich die dritthäufigsten Gefäßerkrankungen nach dem Myokardinfarkt (MI) und Schlaganfall dar. Epidemiologische Modelle schätzen die Mortalität der venösen Thromboembolien jährlich auf über 300.000 Todesfälle. (16, 17)

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzerkrankung (KHK), der Myokardinfarkt (MI) oder der Schlaganfall, stellen seit Jahrzehnten die häufigsten Todesursachen in den Industrienationen dar (18). Etwa ein Drittel aller Todesfälle lässt sich auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückführen. Die pathophysiologische

Grundlage stellt überwiegend die Arteriosklerose dar. Sie beschreibt eine chronische inflammatorische Gefäßerkrankung mit dem Risiko der Entstehung eines teilweise oder vollständig okkludierenden Gefäßthrombus im arteriellen System. In der Folge kommt es zu einer Ischämie der abhängigen Gewebeabschnitte, die sich klinisch als Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder als peripherer arterieller Gefäßverschluss präsentieren kann. (19, 20)

2.2.3 Thrombosen im venösen Gefäßsystem

Venöse Thromben werden häufig als rote Thromben bezeichnet, da sie wenig Fibrin und Blutplättchen aber einen hohen Anteil roter Blutzellen aufweisen mit einem Hämatokritwert von bis zu 50% (11). Ein venöser Thrombus entsteht innerhalb von Stunden bis Tagen in Gefäßabschnitten mit langsamem Blutfluss und entsprechend geringen Scherkräften (11, 17). Insbesondere die Taschen der Venenklappen konnten als häufiger Ursprungsort für die Entstehung eines Thrombus nachgewiesen werden (17).

Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb der deutsche Pathologe Rudolf Virchow das Zusammenspiel aus einer Veränderung des Blutflusses, der Blutzusammensetzung und einer Schädigung des Endothels als ursächlich für die Entstehung einer Thrombose. Durch weiterführende Untersuchungen in den letzten Jahren konnte die Theorie, bis heute bekannt als *Virchow-Trias*, weiter verfeinert und die genauen Charakteristika der einzelnen Komponenten dargestellt werden. (17)

Ursächlich für die Verlangsamung des Blutflusses können unter anderem eine Immobilität durch Bettlägerigkeit, eine Paralyse oder Ruhigstellung des Beines zum Beispiel nach einem Schlaganfall oder einer Operation sowie eine erhöhte Viskosität des Blutes durch einen erhöhten Hämatokritwert (21) oder durch erhöhte Konzentrationen an Blutfetten (22) sein. Der langsame Blutfluss ermöglicht zum einen, dass prokoagulatorische Stoffe, wie zum Beispiel Thrombin, lokal akkumulieren und zu einer erhöhten Gerinnungsneigung (sog. Hyperkoagulabilität) führen. Zum anderen führt die Desoxygenierung des Blutes zu einer Hypoxie der vaskulären Endothelzellen. Das Endothel wird durch die Hypoxie aktiviert und es kommt zur Exozytose der Weibel-Palade-Körperchen. Diese enthalten Adhäsionsmoleküle wie das P-Selektin und den vWF, welche im Folgenden auf der Oberfläche der Endothelzellen exprimiert werden und die Bindung von Leukozyten und Blutplättchen ermöglichen. Darüber hinaus werden

zirkulierende Monozyten durch die Hypoxie zur Synthese des TF angeregt. Weiterhin bilden die Monozyten Mikropartikel, die mit TF beladen sind. (23) Durch Hypoxie zerstörte Granulozyten stellen eine negativ geladene Oberfläche dar und vermitteln so die Aktivierung des intrinsischen Weges der Blutgerinnung über die Aktivierung des Gerinnungsfaktors XII (17).

Eine Endothelschädigung kann die Folge einer Verletzung mit Gefäßbeteiligung sein, zum Beispiel nach einer Gefäßpunktion oder einer Operation. Sie kann ebenso durch Entzündungen (z.B. Phlebitis), durch Toxine (z.B. Nikotin) oder Strahlung hervorgerufen werden. Die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion ist gekennzeichnet durch eine veränderte Gefäßpermeabilität sowie veränderte adhäsive Eigenschaften für Moleküle und Blutzellen, eine gestörte Gefäßweitenregulation und eine meist verminderte Thrombozytenaggregationshemmung. In den vergangenen Jahren konnte die Bedeutung inflammatorischer Reaktionen im Zusammenhang mit der Entstehung der Dysfunktion des Endothels herausgestellt werden. Ursachen dieser entzündlichen Prozesse können direkte Verletzungen oder die beschriebene Hypoxie des Endothels ebenso wie systemisch inflammatorische Erkrankungen sein. Im Rahmen der Inflammation kommt es zum Überwiegen von prokoagulatorischen Substanzen und einer Verminderung der physiologischen Antikoagulantien. Freigesetzte Zytokine, wie zum Beispiel Interleukin 1 (IL- 1) oder der Tumornekrosefaktor α (TNF- α), stimulieren Endothelzellen zur vermehrten Synthese von TF und Faktor V. Weiterhin wird die Konzentration von Fibrinogen und des Plasminogen- Aktivator- Inhibitor -1 (PAI- 1) erhöht. Die Bildung von Thrombomodulin durch das Endothel wird unterdrückt und die Überführung des Protein C in seine aktive, antikoagulatorisch wirksame Form vermindert. Gleichzeitig sinken die Konzentrationen des Antithrombins und des *Tissue-Faktor- Pathway- Inhibitors* (TFPI). (14, 24) Die Permeabilität der Gefäßwand steigt und ermöglicht den Entzündungszellen und Zytokinen die Migration in die Venenwand und weiter in das subendotheliale Gewebe (14).

Eine Adhäsion von Leukozyten an das aktivierte Endothel führt ebenfalls zur vermehrten Sekretion von TF, was mit einer erhöhten Blutgerinnungsneigung einhergeht. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass neutrophile Granulozyten in der Lage sind Moleküle aus einzelnen DNA- Strängen und Zellbestandteilen nach extrazellulär zu sezernieren. Diese so genannten *neutrophil extracellular traps* (NETs) sind in der Lage über die Aktivierung des Faktor XII den intrinsischen Weg der Hämostase zu initiieren.

Zusätzlich spaltet die von Neutrophilen produzierte Elastase den *Tissue- Faktor- Pathway- Inhibitor* (TFPI), was eine vermehrte Thrombinaktivität zur Folge hat. (11)

Aus Monozyten, Thrombozyten und Endothelzellen können durch Abschnürung jeweils kleine Mikropartikel entstehen. Diese besitzen ähnliche Oberflächenrezeptoren wie ihre Ursprungszellen, zum Beispiel den Rezeptor PSGL- 1, mit dem sie an Blutplättchen binden und diese aktivieren können. Andere Mikropartikel tragen den Tissue Faktor und Phosphatidylserine, mit denen sie den extrinsischen und intrinsischen Weg der Blutgerinnung initiieren können. (9, 24)

Eine erhöhte Konzentration roter Blutplättchen (Erythrozyten) erhöht die Viskosität des Blutes und beeinflusst neben den Flusseigenschaften des Blutes auch seine Neigung zur Gerinnung und die Architektur entstehender Thrombi (21, 25). So kommt es im Blut mit höherer Viskosität unter anderem zu einer stärkeren Plättchen- Margination, was bedeutet, dass sich diese sich im Blutstrom am Rand des Gefäßes in unmittelbarer Nähe zum Endothel bewegen. Eine Plättchenadhäsion und anschließende Aggregation am Endothel wird damit wahrscheinlicher (21). Erythrozyten sind Bestandteil von roten Thromben und verringern bei Einlagerung in den Thrombus dessen Permeabilität. Damit ist der Thrombus stabiler gegenüber der Fibrinolyse, da fibrinolytische Substanzen schwerer eindringen können. (25) Darüber hinaus konnte die Rolle der Erythrozyten im Zusammenhang mit der Kalzifizierung glatter Gefäßmuskelzellen im humanen und im Mausmodell arterieller Gefäße gezeigt werden (26). In hypoxischen Gefäßabschnitten bilden sich kompensatorisch vermehrt gefäßeigene Blutgefäße, die durchlässiger und daher anfälliger für Einblutungen sind. Gelangen Erythrozyten auf diesem Weg in den Extravasalraum, kommt es hier zu deren Lyse aufgrund des oxidativen Milieus. Bestandteile wie Eisen und Hämoglobin, aber auch NO, welches durch die erythrozytäre endotheliale Isoform der NO- Synthase (eNOS) im Erythrozyten selbst gebildet wird, werden in diesem Zusammenhang frei und es zeigte sich im Modell, dass diese Stoffe zu einer vermehrten Kalzifizierung der glatten Gefäßmuskelzellen führen können. (26)

Als dritten Faktor der venösen Thromboseentstehung nannte Virchow die veränderte Blutzusammensetzung im Sinne einer Hyperkoagulabilität. Wie beschrieben können zum einen inflammatorische Prozesse, die zu einer veränderten Syntheseleistung der Endothelzellen führen, diese hyperkoagulatorische Blutzusammensetzung verursachen.

Zum anderen führen auch genetisch bedingte Veränderungen des Gerinnungssystems, wie sie bei den angeborenen Thrombophilien auftreten, zu einer vermehrten Gerinnbarkeit des Blutes und erhöhen das Thromboserisiko der jeweils betroffenen Personen. Die häufigsten Formen der angeborenen Thrombophilien sind die Faktor-V-Leiden-Mutation, auch APC-Resistenz genannt, und die G20210A-Mutation im Prothrombin-Gen (12). Bei der Faktor V-Leiden-Mutation besteht eine Veränderung der Bindungsstelle für das aktivierte Protein C aufgrund einer Punktmutation im FV-Gen, welches für den Gerinnungsfaktor V kodiert. Dem aktivierten Protein C ist es daraufhin nicht möglich, sowohl den aktiven Faktor Va als auch den inaktiven Faktor V zu spalten. Dies führt im ersten Fall zu einer anhaltenden und damit vermehrten Thrombinbildung und im zweiten Fall zu der Unfähigkeit des inaktiven Faktor V als Kofaktor des Protein C zu agieren, um die aktiven Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa zu eliminieren (27). Der zweithäufigsten angeborenen Thrombophilie, der G20210A-Mutation im Prothrombin-Gen, liegt eine *gain-of-function*-Mutation zugrunde, die eine vermehrte Produktion von Prothrombin zur Folge hat (28).

Zu einer vermehrten Thrombusbildung tragen darüber hinaus eine Vermehrung sowie Dysfunktionalität des Fibrins bei. Es konnte gezeigt werden, dass sich in diesem Fall Fibrinnetzwerke von höherer Dichte und damit einhergehender größerer Resistenz gegenüber der Fibrinolyse ausbilden. (25)

Es wird deutlich, dass die drei Faktoren der venösen Thromboseentstehung, wie sie von Virchow vor über 150 Jahren beschrieben wurden, nicht unabhängig voneinander betrachtet werden dürfen. Vielmehr interagieren sie miteinander und bedingen sich zum Teil gegenseitig. Eine Stase des Blutes ruft eine Hypoxie hervor, die ihrerseits zu einer entzündlichen Aktivierung des Endothels führen kann. Während einer inflammatorischen Reaktion werden prokoagulatorische Stoffe freigesetzt, die eine veränderte Blutzusammensetzung im Sinne einer Hyperkoagulabilität bewirken. Eine erhöhte Konzentration von RBCs als eine Ursache der veränderten Blutzusammensetzung führt zu einer erhöhten Viskosität des Blutes und damit zum verlangsamten Blutfluss, der wiederum eine Hypoxie bedingen kann. Abbildung 4 fasst die wichtigsten Faktoren der venösen Thromboseentstehung zusammen und verdeutlicht die Interaktionen der einzelnen Komponenten.

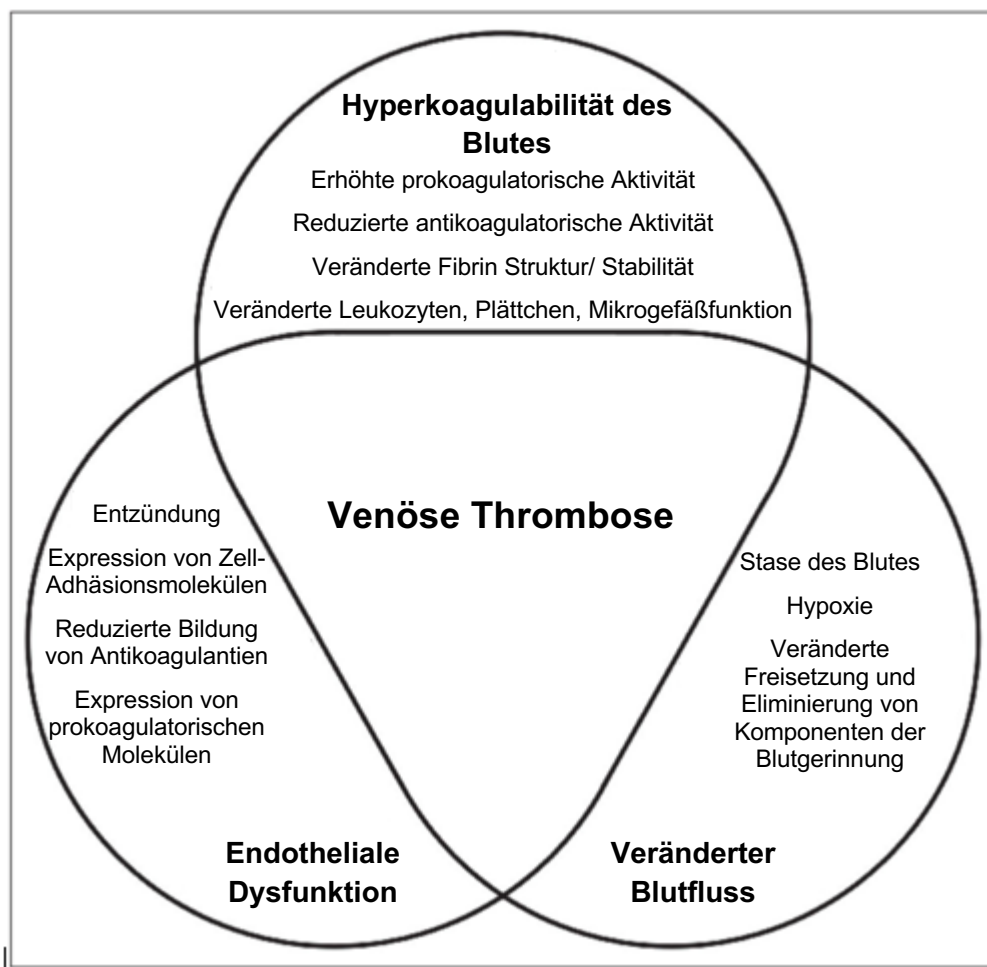


Abbildung 4. Die Komponenten der Virchow- Trias (modifiziert nach Byrnes, JR; *Hamostaseology*; 2017)

Das Zusammenspiel aus einer Hyperkoagulabilität des Blutes, der endothelialen Dysfunktion und einem veränderten Blutfluss bewirkt eine erhöhte Neigung zur Bildung von venösen Thrombosen.

2.2.4 Thrombosen im arteriellen Gefäßsystem

In arteriellen Gefäßen bestehen Thromben vor allem aus Thrombozyten und werden daher im Unterschied zu denen im venösen System als „weiße Thromben“ bezeichnet. Unter höheren Scherkräften als im venösen System entstehen die Thromben meist auf der Grundlage von rupturierten arteriosklerotischen Plaques. (17, 29)

Arteriosklerotische Plaques ihrerseits entstehen vor allem an Bifurkationen mit turbulentem Blutfluss (30). Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie zum Beispiel eine erhöhte LDL- Konzentration im Blut, die Bildung freier Radikale aufgrund von Nikotinkonsum oder die arterielle Hypertension, können zur Aktivierung der Endothelzellen und einer damit einhergehenden endothelialen Dysfunktion führen. Die Permeabilität des Endothels nimmt zu und ermöglicht den LDL- Partikeln das Eindringen

in die Intima der Gefäßwand. Im Verlauf lagert sich das LDL in der Extrazellulärmatrix ab, wo es oxidativ und enzymatisch modifiziert wird. Die modifizierten LDL- Partikel sind in der Lage inflammatorische Zellen anzulocken. Insbesondere Monozyten spielen im weiteren Verlauf eine wichtige pathophysiologische Rolle. Nachdem sie in die Extrazellulärsubstanz gelangt sind, differenzieren sie sich zu Makrophagen, nehmen die modifizierten LDL- Partikel auf und werden zu so genannten „Schaumzellen“, da die Phagozytose des modifizierten LDLs nicht gelingt. Von diesen Schaumzellen exprimierte Zytokine und Wachstumsfaktoren stimulieren unter anderem die glatten Muskelzellen zur Migration in die Intima und dortigen Produktion von Komponenten der Extrazellulärmatrix. Das Ergebnis ist die Entstehung einer fibrösen Kappe. Viele der Schaumzellen gehen in die Apoptose über und setzen im Zuge dessen sowohl das modifizierte LDL als auch weitere proinflammatorische Mediatoren, wie den Gewebefaktor und Metalloproteinasen, frei. Bei den letztgenannten handelt es sich um Proteasen, die in der Lage sind, die Komponenten der Extrazellulärmatrix (Kollagen und glatte Muskelzellen) sowie die fibröse Kappe der Plaques zu zerstören. Eine dünne, weniger als 65 µm dicke fibröse Kappe sowie ein Kern, der hauptsächlich aus Cholesterinmolekülen besteht, machen eine Plaque anfälliger für eine Ruptur. Darüber hinaus bilden sich innerhalb der Plaques zunehmend neue Gefäße, es kommt zu Hämorrhagien und zum Austritt von intravasalen Zellen, was insgesamt die inflammatorische Reaktion unterstützt. Rupturierte Plaques wiesen einen geringeren Anteil an Kalkablagerungen auf, was als Hinweis gewertet wurde, dass die Kalzifizierung der Läsionen stabilisierend auf die Plaque wirkt. (30)

In Gefäßabschnitten, deren Lumen aufgrund von arteriosklerotischen Plaques eingeengt wird, herrschen weitaus höhere Scherkräfte als in nicht- stenosierten Gefäßabschnitten. Dies führt bereits ohne weitere Verletzung des Endothels zu einer Aktivierung des zirkulierenden vWFs und der damit einhergehenden Adhäsion und Aktivierung von Blutplättchen (11). Aktivierte Thrombozyten sezernieren ADP und Thromboxan A₂, was zur weiteren Rekrutierung von Thrombozyten beiträgt. Durch die Ruptur arteriosklerotischer Plaques werden Kollagen und TF freigelegt und treten in Kontakt mit dem Blutstrom. Der vWF kann nach Bindung an das Kollagen mit seinem Rezeptor GP Iba sowohl Blutplättchen als auch Leukozyten binden und rekrutieren. Über den Rezeptor GP VI findet dann eine stabile Bindung und Aktivierung der Plättchen statt. Der freigelegte TF führt zur Aktivierung des extrinsischen Weges der Blutgerinnung, wie es auch im

Rahmen der physiologischen Hämostase der Fall ist. Tabelle 1 fasst die Merkmale der Thromben im venösen und arteriellen Gefäßsystem zusammen.

Tabelle 1. Gegenüberstellung der Charakteristika von venösen und arteriellen Thrombosen (nach Diamond, SL, Circ Res; 2016) (11)

Eigenschaft	Venöse Thrombose	Arterielle Thrombose
Scherkraft	100 - 200/s - Bei TVT: 0 - 50/s	1000 - 5000/s - Bei Stenose 10^4 - 10^5 /s
vWF	Ja, wenn erhöhtes Verhältnis vWF/F- VIII	Ja, die Plättchen-Aggregation ist abhängig vom vWF
vWF- Faser- Aggregation	Nein	Ja, wenn über 10.000/s
Neutrophile Granulozyten	Ja (bilden NETs und Neutrophilen- Elastase)	Initial gering
Wand- Triggerfaktor	Geschädigtes/ entzündliches Endothel	Plaque- Ruptur
Quelle des <i>tissue factor</i>	Endothel, Monozyten	Plaque- Ruptur
Aktivierung des intrinsischen Weges der Gerinnung	DNA, NETs	Thrombin- Feedback auf F- Xa
O ₂ Gehalt/ pH- Wert	Hypoxie/ Azidose	Arterielle Oxygenierung
Schlüssel- Rezeptoren	P- selectin/ PSGL-1	GPIIb/IIIa- vWF, $\alpha_2\beta_1$ - Kollagen
Rolle des F- XIII	Retention von roten Blutzellen	Fibrin- Stärke, Verknüpfung mit α_2 - Antiplasmin
Fibringehalt	Niedrig	Hoch
Hämatokrit des Thrombus	50%	Weniger als 5%
Plättchen- Dichte	25-fache Konzentration von Plättchen- reichem Plasma	50 - 200fache Konzentration von Plättchen- reichem Plasma
Faktor V- Leiden- Mutation als Risikofaktor	Ja	Nur gering
Zeitspanne bis zur Entstehung	Stunden bis Tage	Minuten

Venöse und arterielle Thromben entstehen unter dem Einfluss unterschiedlicher Voraussetzungen und weisen jeweils typische Charakteristika auf. In venösen Gefäßen herrschen aufgrund der langsameren Fließgeschwindigkeit des Blutes geringere Scherkräfte. Der vWF spielt eine weniger bedeutende Rolle bei der Thrombusentstehung als im arteriellen System, stattdessen fördern Entzündungszellen und -prozesse die Entstehung venöser Thromben, wie die neutrophilen Granulozyten und die Bildung von NETs. Der venöse Thrombus weist einen hohen Gehalt an roten Blutzellen auf und formiert sich subakut innerhalb von Stunden bis Tagen, während der arterielle Thrombus fibrin- und plättchenreich ist und typischerweise nach einer Plaque- Ruptur innerhalb weniger Minuten zum Gefäßverschluss führt. TVT: tiefe Venenthrombose; vWF: von Willebrand- Faktor; NET: neutrophile extracellular traps

2.2.5 Zusammenhänge zwischen Thrombosen im arteriellen und venösen Gefäßsystem

Venöse und arterielle Thrombosen wurden traditionell als zwei unterschiedliche Krankheitsentitäten angesehen. Beobachtungen zur unterschiedlichen Lokalisation und Beschaffenheit der beiden Thrombusformen sowie zu den auslösenden Mechanismen stützten lange diese These. Im arteriellen System entstehen fibrin- und plättchenreiche Thromben nach der Ruptur arteriosklerotischer Plaques. Für die Thromboseentstehung im venösen System fasst die *Virchow'sche Trias* die Hauptkomponenten zusammen. Eine gesteigerte Koagulationsneigung des Blutes und die langsamen Strömungsbedingungen bilden hier die Grundlage für die Bildung von Thromben, die wenig Plättchen aber viele rote Blutzellen enthalten. Entsprechend dieser Erkenntnisse gestalten sich die pharmakologischen Therapieansätze der beiden Erkrankungen unterschiedlich. In der Therapie und Prävention von venösen Thromboembolien kommen Substanzen wie Heparin, Cumarin und neue direkte Antikoagulantien zum Einsatz. Alle bewirken eine Hemmung der Koagulation des Blutes. Cumarine und die neuen direkten Antikoagulantien hemmen die hepatische Synthese der Faktoren oder verringern deren Funktion durch direkte Bindung. Heparin verstärkt durch Bindung an das antikoagulatorisch wirksame Antithrombin dessen Wirkung um ein Vielfaches. Die Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer spielt im Gegensatz dazu in der Prävention und Therapie arteriosklerotischer Gefäßveränderungen und deren Komplikationen eine bedeutende Rolle. (13)

Aufgrund epidemiologischer Beobachtungen, die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von venösen Thromboembolien und arteriosklerotisch bedingten Gefäßerkrankungen aufzeigten, geriet die These der zwei unterschiedlichen Krankheitsentitäten zunehmend in die Diskussion. Eine groß angelegte Meta- Analyse über insgesamt 21 Fall- Kontroll- und Kohortenstudien von *Agno et al.* untersuchte in diesem Zusammenhang die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit einer VTE. Bei der Betrachtung aller eingeschlossener Studien zeigten sich positive Assoziationen zwischen den Risikofaktoren Adipositas bzw. erhöhter BMI, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, erhöhte Triglyzeridwerte und niedrige HDL-Cholesterinwerten. Jedoch bestand innerhalb der analysierten Studien häufig eine statistische Heterogenität (I^2), die bei der Bewertung der Ergebnisse bedacht werden muss. Ein um etwa zweieinhalb Punkte erhöhter BMI (WMD für BMI 2,52 kg/m²; 95% CI

1,95- 3,09; $I^2 = 0\%$; $p = 0,74$) sowie ein häufigeres Auftreten einer Adipositas, definiert als $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (OR von 1,84; 95% CI 1,55- 2,18; $I^2 = 69,2\%$; $p = 0,01$), konnte bei Patienten mit einer VTE festgestellt werden. Das Risiko einer VTE lag für Diabetiker um den Faktor 1,4 höher als für Nicht- Diabetiker (OR 1,42; 95% CI 1,12- 1,77; $I^2 = 15,2\%$; $p = 0,31$). In etwa dem gleichen Umfang stellte sich ein erhöhtes VTE- Risiko für die arterielle Hypertonie heraus, jedoch mit deutlich höherer Heterogenität innerhalb der Studien (OR 1,51; 95% CI 1,23- 1,85; $I^2 = 52,4\%$; $p = 0,03$). Bei Patienten mit einer VTE lagen darüber hinaus die Nüchtern- Triglyzeridwerte im Durchschnitt um 21 mg/dl höher (95% CI 10,0- 31,0) und die HDL- Cholesterinwerte um etwa 3 mg/dl niedriger (WMD – 3,16 mg/dl; $I^2 = 27,8\%$; $p = 0,24$) als bei Personen ohne VTE. (31) Für die Autoren stellen die kardiovaskulären Risikofaktoren wichtige Kofaktoren in der multifaktoriellen Pathogenese der VTE dar und müssten insbesondere aufgrund ihrer hohen Prävalenz innerhalb der Bevölkerung in diesem Zusammenhang ernst genommen werden. (31)

In der Langzeitbeobachtung zum Outcome von Patienten mit einer erstmaligen tiefen Venenthrombose über insgesamt acht Jahre zeigte sich eine für die Autoren unerwartet hohe Anzahl an Todesfällen durch einen akuten Myokardinfarkt, Schlaganfall oder durch andere nicht erklärbare plötzliche Todesfälle (32). Innerhalb der Population der DURAC- Studie, einer Fall- Kontroll- Studie zur Dauer der Therapie mit Antikoagulantien nach einer venösen Thromboembolie, ließen sich etwa 45% aller Todesfälle über einen Zeitraum von zehn Jahren auf die oben genannten Todesursachen zurückführen. (33)

Zwischen dem Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE) und dem Vorhandensein einer Arteriosklerose konnte in verschiedenen Studien ein positiver Zusammenhang gezeigt werden. Subklinische arteriosklerotische Veränderungen in Form von Plaques in den Halsschlagadern (34) oder Kalzifizierung der Koronargefäße (35) konnte häufiger bei Patienten mit einem erstmaligen VTE- Ereignis im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung dieser Zusammenhänge sahen die Autoren im Vorhandensein gemeinsamer Risikofaktoren. Eine Meta- Analyse von 21 Fall- Kontroll- Studien und Kohortenstudien ergab, dass das Vorhandensein einer Adipositas, einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus sowie einer Hypertriglyzeridämie sowohl mit dem Auftreten einer Arteriosklerose als auch mit der Entstehung einer venösen Thrombose vergesellschaftet war (31). Ursächlich für diese Beobachtungen schien unter anderem der Einfluss aller genannten Risikofaktoren auf die Blutgerinnung, das vaskuläre Endothel und die Unterhaltung eines

inflammatorischen Status zu sein (14, 36). Die *JUPITER- Studie*, eine randomisierte doppelblinde Fall- Kontroll- Studie, konnte darüber hinaus feststellen, dass die tägliche Einnahme von Rosuvastatin, einem Cholesterinsynthesehemmer, nicht nur das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern ebenfalls das Auftreten einer VTE reduzierte im Vergleich zur Placebo- Gruppe (0,18 vs. 0,32 VTE- Ereignisse pro 100 Personenjahre Follow- up; HR für die Rosuvastatin- Gruppe 0,57; 95% CI 0,37- 0,86; $p= 0,007$). (37) Statine scheinen einen wichtigen positiven Einfluss auf entzündliche Prozesse zu haben und über diese Mechanismen der Entstehung von Thrombosen im arteriellen ebenso wie im venösen System vorbeugen zu können. (37, 38)

Im folgenden Kapitel werden die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen den einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie Komorbiditäten und dem venösen System ausführlicher dargestellt.

2.3 Einflüsse auf das venöse Flussprofil der Beinvenen

2.3.1 Einfluss anthropometrischer Daten und kardiovaskulärer Risikofaktoren

Im Folgenden werden die Faktoren Geschlecht, Lebensalter, Körpergröße sowie die einzelnen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf ihren Einfluss in Bezug auf das venöse Flussprofil und damit einhergehend auf das venöse Thromboserisiko hin untersucht.

Mit der Einführung der Ultraschalldiagnostik in der Medizin vor über 50 Jahren eröffnete sich eine gefahrlose und inzwischen qualitativ hochwertige Untersuchungsmethode für verschiedene Fragestellungen. (39) Ende der 1960er Jahre wurden mithilfe der kontinuierlichen Dopplersonographie erstmalig die Extremitätenvenen untersucht. Mitte der 1980er stand die B- Bildsonographie und damit die Kompressionssonographie der Venen für die Diagnostik tiefer Venenthrombosen zur Verfügung. (40) Einige Jahre später löste die Farbduplexsonographie die zuvor in der Venendiagnostik etablierte Phlebographie ab. (40)

Geschlecht

Die Möglichkeit zur sonographischen Untersuchung des Venensystems brachte unter anderem Erkenntnisse zu geschlechtsabhängigen makroskopischen Unterschieden des tiefen Beinvenensystems. So konnte *Fronek et al.* signifikante Unterschiede im Venendurchmesser und der Flussgeschwindigkeit der Femoralvene zwischen Männern und Frauen feststellen. Die Untersuchungen erfolgten jeweils in 15° Anti-Trendelenburg-Lagerung. Der Venendurchmesser war bei Männern im Durchschnitt 12,90 mm und damit signifikant höher als bei Frauen mit 11,22 mm. Entsprechend unterschied sich die Flussgeschwindigkeit des Blutes zwischen den Geschlechtern. Diese war bei Frauen mit 14,58 cm/s signifikant höher als bei Männern mit 12,67 cm/s. Die Ergebnisse waren jeweils unabhängig vom Alter, der Körpergröße, dem Gewicht und der Ethnizität der Personen. (41) *Kröger et al.* analysierte im Gegensatz dazu die oberflächlichen Venen, konnte die Beobachtung von *Fronek et al.* für das oberflächliche Venensystem ebenfalls feststellen und erkannte zudem einen Geschlechterunterschied im dynamischen Verhalten des Venenquerschnitts beim Wechsel der Körperposition vom Liegen zum Stehen. Frauen zeigten insgesamt eine geringere Volumenzunahme der oberflächlichen Femoralvene im Vergleich zu Männern (42).

Der Einfluss des Geschlechts auf pathologische Veränderungen des Venensystems in Form einer venösen Thromboembolie wurde innerhalb größerer populationsbasierter Studien und Fall-Kontroll-Studien untersucht. Es wurde deutlich, dass bei der Betrachtung des Geschlechts als Risikofaktor für eine VTE das Lebensalter in die Bewertung miteinbezogen werden muss. Das Risiko für ein erstes VTE-Ereignis lag bei Frauen im reproduktiven Alter über dem der Männer und kehrte sich dann etwa ab dem 55. Lebensjahr zugunsten der Männer um. (43) Insgesamt existieren jedoch zum Teil widersprüchliche Ergebnisse zum Unterschied der Risikoverteilung zwischen den Geschlechtern.

Die populationsbasierte HUNT2-Studie aus dem Jahr 2007 stellte zunächst ein erhöhtes Risiko einer VTE bei Frauen mit einer Inzidenzrate von 1,58 pro 1000 Personenjahre (95% CI 1,44 - 1,74) im Vergleich zu 1,28 (95% CI 1,15 - 1,43) bei Männern fest. Nach Adjustierung für das Lebensalter verschwand dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern. Frauen im reproduktiven Alter zwischen dem 20. - 44. Lebensjahr hatten ein etwa doppelt so hohes Risiko für eine VTE als Männer im gleichen Alter. Deren Risiko

lag wiederum ab dem 60. Lebensjahr etwa um den gleichen Faktor höher als bei Frauen, womit sich das allgemeine Risiko für beide Geschlechter nahezu ausglich. (44)

Die ebenfalls populationsbasierte Tromsø- Studie aus dem Jahr 2008 konnte die genannten Ergebnisse nicht bestätigen. Sie identifizierte das männliche Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für eine VTE. Um etwa 25% höher lag hier das Risiko für eine VTE bei Männern im Vergleich zu Frauen im gleichen Lebensalter (HR 1,25%; 95% CI 1,01 - 1,55). (45)

Das erhöhte Risiko einer VTE bei Frauen im reproduktiven Alter wurde in erster Linie mit den in dieser Lebensphase auftretenden Veränderungen der Hormonkonzentrationen erklärt. Insbesondere die häufige exogene Zufuhr von Hormonen in Form von oralen Kontrazeptiva als auch endogene Hormonschwankungen während Schwangerschaften erhöhten das Risiko für eine VTE. (44) Nach Adjustierung für diese Faktoren zeigte sich in der MEGA- Studie, einer Fall- Kontroll- Studie aus dem Jahr 2014, dass das Risiko einer VTE für Männer im gleichen Alter doppelt so hoch war wie für die Frauen (46).

In den 1960er Jahren erschienen vermehrt Fallbeschreibungen von Frauen, die eine Lungenembolie nach Beginn der Einnahme von Kontrazeptiva erlitten hatten. Nach Reduktion der Östrogen- Dosis in diesen Präparaten reduzierte sich das VTE- Risiko wieder. Dies kann als wichtiger Hinweis auf das veränderte Risikoprofil von prämenopausalen Frauen im Vergleich zur postmenopausalen Phase gewertet werden. (47)

Der pathophysiologische Hintergrund für das erhöhte VTE- Risiko unter der Einnahme von oralen Kontrazeptiva wird in dem veränderten Profil der pro- und antikoagulatorischen Faktoren der Hämostase gesehen. Die Konzentration der Gerinnungsfaktoren II, VII, VIII und X stieg durch den Einfluss der Kontrazeptiva an (48), gleichzeitig sank die Konzentration der antikoagulatorischen Faktoren Protein S und Antithrombin (49) und die Resistenz des aktivierten Protein C stieg an. Darüber hinaus beeinflussten die oralen Kontrazeptiva die Aktivität der fibrinolytischen Faktoren durch einen Anstieg des Thrombin- aktivierten Fibrinolyse- Inhibitor (TAFI) (50). Insgesamt ergab sich das Bild eines prokoagulatorischen Status, der die Entstehung von VTE begünstigen kann.

Darüber hinaus zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer VTE während einer Schwangerschaft und bis zu sechs Wochen postpartal. Im Vergleich zu nichtschwangeren Frauen im gleichen Alter stieg das Risiko einer Schwangeren für eine VTE auf das Vier- bis Fünffache an. (51-53) Als Ursachen sind zum einen Veränderungen der Blutzusammensetzung und zum anderen ein verringerter venöser Rückstrom aus den Beinvenen zu sehen. Während einer Schwangerschaft konnten Veränderungen verschiedener Hämostasefaktoren beobachtet werden. Ein Anstieg des Fibrinogens, des Gerinnungsfaktor VIII, des von Willebrand Faktors, der D- Dimere, der Prothrombin-Fragmente sowie des Thrombin- Antithrombin- Komplexes begünstigen einerseits die Bildung von Thromben im Gefäßsystem. Gleichzeitig zeigten sich die Konzentrationen antikoagulatorischer Faktoren, wie Protein S und C, und die fibrinolytische Aktivität erniedrigt. Für Letztere zeigte sich eine Aktivitätssteigerung des Plasminogen- Aktivator-Inhibitors (PAI) 1 und 2 und ein Abfall des Gewebe- Plasminogen- Aktivators (t- PA) ursächlich. (54, 55) Die Verringerung des venösen Rückflusses aus dem Beinvenensystem während der Schwangerschaft hat zwei Ursachen. Zum einen besteht hormonbedingt eine Vasodilatation der Venen und damit einhergehend ein erhöhtes intravaskuläres Volumen (56), zum anderen komprimiert der wachsende Uterus zusammen mit dem zunehmenden Körpergewicht die Beckenvenen und die untere Hohlvene (57). Schließlich führen vaskuläre Schäden, die während der Geburt entstehen können, zu einer Aktivierung des Endothels und damit zu einer gesteigerten Thromboseneigung und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CVI in der postpartalen Periode (47).

Lebensalter

Die sonografischen Untersuchungen von *Fronek et al.* zeigten anhand von Teilnehmern ohne bekannte venöse Erkrankungen altersabhängige Veränderungen des Venensystems. Der Durchmesser der Femoralvene sowie die Geschwindigkeit des Blutflusses nahmen mit zunehmendem Alter ab. Bezogen auf den Durchmesser der Femoralvenen war dieser Effekt insbesondere zwischen der Gruppe der jüngsten Teilnehmer (unter 50 Jahren) und der Gruppe der ältesten Teilnehmer (über 70 Jahre) signifikant (12,14 mm vs. 11,21 mm). Die venöse Flussgeschwindigkeit des Blutes sank von 15,37 cm/s in der jüngsten Gruppe auf 13,22 cm/s in der ältesten Gruppe. (41)

Kröger et al. untersuchte im Gegensatz dazu mit Hilfe der Sonografie das oberflächliche Venensystem und konnte feststellen, dass der Venendurchmesser der oberflächlichen Femoralvene (*Vena femoralis superficialis*) mit zunehmendem Alter bei adipösen Personen, jedoch nicht bei normalgewichtigen Personen anstieg. Eine generelle altersabhängige Änderung des Venendurchmessers zeigte sich im Unterschied zu den Untersuchungen von *Fronek et al.* demnach nicht. (42)

In mehreren populationsbasierten Studien der letzten Jahre stellte sich ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für die Entstehung einer VTE heraus. Innerhalb der Population der Tromsø- Studie, trat bei Teilnehmern über dem 70. Lebensjahr signifikant häufiger eine VTE auf als bei jüngeren Teilnehmern im Alter bis 50 Jahre (HR 11,33; 95% CI 8,32 - 15,42) (45). Die bereits einige Jahre zuvor durchgeführte Worcester- Studie zum Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose kam zu ähnlichen Ergebnissen innerhalb einer Population von stationär behandelten Patienten (58). Nach Analysen großer populationsbasierter prospektiver Studien zeigte das VTE- Risiko insgesamt einen Anstieg pro Lebensdekade um das 1,7 - bis 2,6 - fache ab einem Alter von über 50 Jahren (59, 60).

Obwohl ein höheres Lebensalter als Risikofaktor für eine VTE anhand der Ergebnisse großer epidemiologischer Studien als bestätigt gilt, blieben die genauen Ursachen für diesen Zusammenhang bisher weitgehend unklar. Einige Autoren führten die mit dem Alter zunehmende Multimorbidität, darunter vor allem kardiale und maligne Erkrankungen, und damit einhergehende Hospitalisierung und Immobilität der älteren Personen als mögliche Ursachen an (61). Immobilität kann, wie bereits von Virchow postuliert, zu einer Verlangsamung des Blutflusses führen, was wiederum einen Risikofaktor für die Thromboseentstehung darstellt.

Mit zunehmendem Lebensalter verändert sich der Organismus auf zellulärer Ebene. Alternde Zellen verlieren ihre Fähigkeit zur Zellteilung und verharren in der G1- Phase des Zellzyklus. Gleichzeitig nehmen die Zahl der Apoptosen und die Regenerationsfähigkeit der Zellen ab. Dieser Alterungsprozess ist grundsätzlich physiologisch und ergibt sich aus dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Mit jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomeren der DNA, dies sind repetitive Basensequenzen an den DNA- Enden, um diese vor dem Verlust von gencodierenden Abschnitten während der Zellteilung zu schützen. Umwelteinflüsse, wie zum Beispiel Strahlung oder Toxine,

aber auch Entzündungsreaktionen und oxidativer Stress verursachen im Laufe des Lebens genetische Schäden oder führen zu epigenetischen Veränderungen, die wiederum alle zu einer veränderten Genexpression oder sogar zum Zelltod führen können. Epigenetische Veränderungen der DNA sind nicht vererbt, sondern entstehen in erster Linie durch Umwelteinflüsse und Lebensstilfaktoren wie Ernährungsverhalten oder Rauchen. Es kommt zu veränderten Methylierungsmustern der DNA und Histon-Modifikationen, was beides wiederum zu einer veränderten Verfügbarkeit und Transkription von codierenden Genabschnitten führt. (62)

Untersuchungen der jüngeren Vergangenheit, die sich mit den Alterungsprozessen der Zellen beschäftigten, prägten unter anderem den Begriff *Inflammaging*. (62-64) Darunter versteht man ein verändertes Zytokin- Profil gealterter Zellen, das einem chronischen low- grade Entzündungsstaus entspricht. (62) Die vermehrte Sekretion von proinflammatorischen Substanzen wie IL-6, IL-1 und TNF- α fasst man unter der Bezeichnung *senescence- associated secretory phenotype* (SASP) zusammen. (64) Wie bereits weiter oben beschrieben, spielen inflammatorische Prozesse bei der Thromboseentstehung eine entscheidende Rolle. Insbesondere dem Alterungsprozess vaskulärer Zellen komme eine „Schlüsselrolle“ im Zusammenhang mit dem vaskulären Altern zu (63), was wiederum für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen von entscheidender Bedeutung sei. (63) Laut *Jia et al.* zeigten vaskuläre Zellen mit zunehmendem Alter eine Verminderung der NO- Synthese, der Calcium- abhängigen Vasodilatation und der vaskulären Reparaturmechanismen sowie gleichzeitig eine erhöhte endotheliale Permeabilität. (63)

Darüber hinaus zeigte sich im höheren Lebensalter die Entwicklung eines prokoagulatorischen Milieus (65, 66), was ebenfalls als Erklärung für das erhöhte VTE- Risiko dieser Personengruppe angenommen wurde. Untersuchungen zeigten höhere Konzentrationen des Fibrinogens, der Gerinnungsfaktoren VIII und VII, des von Willebrand- Faktors und des D- Dimer bei älteren Personen (61). Ein Zusammenhang zwischen dem erhöhten VTE- Risiko bei älteren Personen und dem Anstieg der prokoagulatorischen Faktoren konnte bisher jedoch nur für die erhöhte Konzentration des Faktor VIII und des von Willebrand- Faktors nachgewiesen werden (61, 67). Zusätzlich zeigte sich eine vermehrter Kollageneinlagerung in der Venenwand. In der Folge kam es einerseits zur Verdickung der Venenklappen, was zu deren Inkompetenz mit mangelnder Schlussfähigkeit und damit einhergehend vermehrtem Blutrückfluss führte. Andererseits

verdrängten die Kollagenfasern die Muskelfasern der Venenwand und die antikoagulatorische Funktionsfähigkeit des Endothels wurde dadurch herabgesetzt. (61)

Auch altersspezifische physiologische Veränderungen sollten in die Betrachtung des VTE- Risikos ältere Menschen einbezogen werden. Wie beschrieben hatten sonographische Untersuchungen der Beinvenen einen verlangsamten Blutfluss bei älteren Personen im Vergleich zu jüngeren Teilnehmern festgestellt (41). Dies stellt nach der Theorie von Virchow bereits einen der drei Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen dar. Als Ursache für diese Verlangsamung wurde die mit dem Alter abnehmende Muskelkraft und in diesem Zusammenhang verminderte Leistung der Wadenmuskelpumpe diskutiert. (68, 69)

Körpergröße

Beobachtungen verschiedener populationsbasierter Kohorten- und Fall- Kontroll- Studien ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen der Körpergröße und dem Risiko eine tiefe Beinvenenthrombose zu entwickeln.(70-75) Größere Personen hatten diesen Studien zufolge ein höheres Risiko für venöse Thromboembolien als kleinere Personen. Die kausalen Zusammenhänge für diese Beobachtungen sind bisher noch nicht genauer untersucht worden. (70-75) In der Population der LITE- Studie zeigte sich eine Zunahme des Risikos für eine VTE um das 1,14- fache pro Zunahme der Körpergröße um etwa sechs Zentimeter (73). Eine Meta- Analyse der ARIC-, CHS- und MAYO- Studie postulierte eine Erhöhung des VTE- Risikos um 30 - 40% pro 10 cm Größenzunahme unabhängig vom BMI, vom Körpergewicht und dem Hüftumfang der Person (75).

Mögliche Erklärungen für den Zusammenhang zwischen der Körpergröße und dem Thromboserisiko lieferte zum einen die Beobachtung, dass der hydrostatische Druck, der in aufrechter Position auf dem venösen System lastet, mit zunehmender Körpergröße ansteigt. Damit verbunden ist eine stärkere venöse Volumenbelastung und ein erhöhtes Risiko von Venenwandschäden. Diese Wandschäden sind wiederum für die Entstehung von Thrombosen mit verantwortlich. (76)

Darüber hinaus ergaben die venöse Oberfläche und die Anzahl an Venenklappen bei größeren Menschen höhere Werte als bei kleineren Personen. Den Beobachtungen zufolge, dass venöse Thromben aufgrund des deutlich verlangsamten Blutflusses

bevorzugt in den Taschen der Venenklappen entstehen, gebe es in den Venen größerer Menschen häufiger die Gelegenheit für die Bildung eines Thrombus als in den Venen kleinerer Menschen. (77)

Adipositas

Der Anteil übergewichtiger Menschen und insbesondere derjenigen mit Adipositas, definiert als starkes Übergewicht mit einem BMI von 30 kg/m^2 und mehr, zeigte sich wachsend in den letzten Jahren. Dies betraf vor allem die Bevölkerung der Industrienationen. Laut europäischem Gesundheitsbericht aus dem Jahr 2012 waren 14% der europäischen Bürger über 18 Jahren adipös. Deutschland lag mit einem Anteil von 15,9% etwas über dem europäischen Durchschnitt. (78) In den USA war mehr als ein Drittel der Erwachsenen ab dem 20. Lebensjahr und etwa 17% der jugendlichen Bevölkerung zwischen dem 2. und 19. Lebensjahr adipös. (79)

Adipositas gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor mit Einfluss auf die Entstehung thrombotischer Komplikationen, wie dem Auftreten eines Myokardinfarktes oder eines Schlaganfalls. (80, 81)

Epidemiologische Studien stellten darüber hinaus ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entstehung venöser Thromboembolien im Zusammenhang mit Adipositas fest. (59, 60, 82-91) Ebenso war das Risiko für eine erneute VTE nach Absetzen der antikoagulatorischen Therapie bei adipösen Personen erhöht (92, 93). Untergewicht (BMI $< 18,5 \text{ kg/m}^2$) schien hingegen ein protektiver Faktor bezüglich einer VTE zu sein (OR 0,55; 95% CI 0,33 - 0,91) (94). Der Großteil dieser Studien definierte Übergewicht anhand des BMI einer Person, so wie von der WHO und fachspezifischen Leitlinien empfohlen (95, 96). Jedoch unterschieden sich die Grenzwerte innerhalb der einzelnen Studien, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Teil erschwert. Alternativ wurde in einzelnen Studien der Bauchumfang als Maß für abdominelles Übergewicht erhoben.

Das Risiko eine VTE zu erleiden war im Vergleich zu normalen BMI- Werten ($< 25 \text{ kg/m}^2$) bei Personen mit einem BMI über 30 kg/m^2 etwa um das Doppelte erhöht (31, 59, 60, 87, 91). Bei noch höherem BMI von über 40 kg/m^2 stieg das Risiko weiter an bis auf das Dreifache im Vergleich zu normalgewichtigen Personen (59).

Studien wie die Tromsø- Studie und die LITE- Studie, die den Bauchumfang als Parameter für abdominelles Übergewicht zugrunde legten, kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren war bauchbetontes Übergewicht sowohl bei Männern als auch bei Frauen signifikant mit einem erhöhten VTE- Risiko assoziiert. (82, 83)

Darüber hinaus zeigte sich Übergewicht als Zusatzfaktor für das VTE- Risiko bei Personen mit einer Hochrisikokonstellation für eine VTE. Zu diesen Hochrisiko- Gruppen gehören unter anderem Personen mit einer angeborenen Thrombophilie, wie der Faktor V- Leiden Mutation oder der Prothrombin- Gen- Mutation. (12) In einer dänischen Fall- Kontroll- Studie zeigte sich im Vergleich zu normalgewichtigen Personen ohne Thrombophilie eine fünf- bzw. siebenfache Erhöhung des Risikos für eine VTE bei adipösen Patienten mit einer angeborenen Faktor V- Leiden respektive einer Prothrombin- Gen- Mutation (HR 5,27; 95% CI 2,74 - 10,14 und HR 6,89; 95% CI 1,18 - 40,22). (97) Die MEGA- Studie aus Leiden in den Niederlanden bestätigte diese Beobachtungen grundsätzlich, stellte jedoch für die Kombination aus Adipositas und Faktor V- Leiden- Mutation ein höheres Risiko fest als für die adipösen Träger der Prothrombin- Gen- Mutation (OR 7,86; 95% CI 4,70 - 13,15 und OR 6,58; 95% CI 2,31 - 18,69) (91).

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva konnte ebenfalls als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer VTE bei jungen Frauen identifiziert werden. Innerhalb der MEGA- Studie verstärkte eine zusätzlich vorliegende Adipositas das Risiko für eine VTE bei Frauen um das 24- fache (OR 23,78; 95% CI 13,35 - 42,34) im Vergleich zu normalgewichtigen Frauen, die keine orale Kontrazeption einnahmen. (91)

Für die beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer venösen Thrombose und der Adipositas lassen sich zum einen mechanische Erklärungsmodelle als auch solche auf molekularer Ebene anführen.

Sonographische Untersuchungen der Beinvenen bei adipösen und normalgewichtigen Personen stellten eine Erhöhung des venösen Durchmessers (98, 99) sowie des venösen Drucks (98) fest. Im Umkehrschluss waren die Flussgeschwindigkeit und damit einhergehend die Scherkräfte innerhalb der Vene erniedrigt (99). Die Autoren sahen sich aufgrund dieser Ergebnisse in der Annahme bestätigt, dass ein erhöhtes Körpergewicht zu einem höheren intraabdominellen Druck führt, der sich konsekutiv in das Venensystem

der unteren Körperhälfte fortsetzt. Es komme so zu einem verminderten venösen Rückfluss aus den Beinvenen, was aufgrund der entstehenden Stase des Blutes zu einer erhöhten Thromboseneigung führe. (98, 99)

Molekulare Untersuchungen der vergangenen Jahre zum Einfluss der Adipositas auf die Entstehung von arteriellen und venösen Thrombosen kamen zu dem Schluss, dass es sich bei der Adipositas um eine systemische inflammatorische Erkrankung handele. Diese nehme unter anderem Einfluss auf die Vorgänge der Blutgerinnung, indem sie eine Hyperkoagulation und verminderte Fibrinolyse bewirke. (100-103)

In diesem Zusammenhang zeigte sich eine vermehrte Einlagerung von Makrophagen insbesondere im abdominellen Fettgewebe. Diese werden zum einen durch das von den Adipozyten gebildete Chemokin *Monocyte Chemotactic Protein 1* (MCP- 1) und zum anderen durch die von den Makrophagen selbst gebildete c- Jun N- terminale Kinase 1 und 2 (JNK1 und 2) angelockt (103). Darüber hinaus beobachtete man in schnell wachsendem und wenig vaskularisierten Fettgewebe einen hypoxischen Zustand, der ebenfalls zur vermehrten Einwanderung von Makrophagen ins Gewebe führte (103). Diese Makrophagen zeigten eine Umwandlung in einen aktivierten Zustand, in dem sie mit den Adipozyten interagierten und zu einer vermehrten Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF α , IL- 6 und IL- 1 β führten (103, 104).

Diese proinflammatorischen Mediatoren zeigten sich weiterhin als Aktivatoren der Blutgerinnung. TNF α und IL- 6 waren in der Lage die Freisetzung von TF aus Endothelzellen und Monozyten zu vermitteln (103), was zu einer Initiierung der plasmatischen Gerinnungskaskade führte.

Darüber hinaus zeigte sich ein Anstieg verschiedener prokoagulatorischer Faktoren, wie des Fibrinogens, des Gerinnungsfaktors VIII, sowie des von Willebrand- Faktors. Laut *Blokhin et al.* blieb bisher jedoch ungeklärt, inwieweit die erhöhten Konzentrationen im direkten Zusammenhang mit der erhöhten Thromboseneigung stehen (103).

Zusätzlich zur gesteigerten Koagulationsneigung des Blutes wurde eine verminderte Fibrinolyseaktivität bei adipösen Personen aufgrund einer zusätzlichen Freisetzung des Plasminogenaktivator- Inhibitor- 1 aus den Adipozyten postuliert (102, 103). Auch hier zeigte sich eine vermehrte Sekretion von PAI- 1 als Reaktion auf eine erhöhte Konzentration des proinflammatorischen Markers TNF α (103).

Fettgewebe konnte als endokrin wirksames Gewebe charakterisiert werden. Die als Adipokine bezeichneten fettgewebsspezifischen Botenstoffe dienen der Regulation des Appetits und der Nahrungsaufnahme sowie der Steuerung des Lipidstoffwechsels und nehmen darüber hinaus Einfluss auf die Insulin- Sensitivität der peripheren Zellen (103). Im Zusammenhang mit der Entstehung von Thrombosen bei Adipositas zeigte das Adipokin Leptin eine wichtige Bedeutung. Leptinrezeptoren auf Thrombozyten vermittelten eine vermehrte Thromboxan A₂- Synthese und Aktivierung von Fibrinogen- Rezeptoren, was eine vermehrte Plättchenaggregation zur Folge hatte. Endothelzellen reagierten auf die Wirkung des Leptins mit einer vermehrten Synthese von C-reaktivem Protein (CRP) und einer Dysfunktion im Sinne einer verminderten NO- Synthese. (103) Weitere prothrombotisch wirksame Adipokine, Resistin und Visfatin, konnten identifiziert werden und zeigten eine Aktivierung der Endothelzellen und damit einhergehend eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen (103).

Im Gegensatz dazu wiesen gegenregulatorisch wirksame Adipokine wie das Adiponektin verminderte Konzentrationen bei Adipositas auf. Unter physiologischen Bedingungen vermittelte Adiponektin eine verminderte Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen und die Proliferation von glatten Muskelzellen innerhalb der Gefäßwand. Darüber hinaus förderte es die Synthese von NO durch Endothelzellen, sowie die des antiinflammatorischen IL- 10 durch Makrophagen und begrenzte die Bildung von *Tissue Factor* durch Endothelzellen und Makrophagen. (103)

In den letzten Jahren erlangte man zunehmend die Erkenntnis, dass es bei chronischen Krankheitszuständen zu einer veränderten Genexpression von *microRNAs* komme. Dabei handelt es sich um kurze RNA- Abschnitte, die nicht für Gene kodieren, sondern eine posttranskriptionelle Modulation der Genexpression vornehmen. Bei Adipositas zeigten sich Veränderungen der *microRNA*- Expression, die in der Summe einen prothrombotischen und inflammatorischen Zustand förderten. Darüber hinaus zeigten *microRNA*- Moleküle einen Einfluss auf die pre- mRNA in Thrombozyten und das veränderte Muster der *microRNA* bewirkte hier unter anderem eine Überproduktion des ADP- Rezeptors P2Y₁₂, dem Liganden für Clopidogrel, der eine Plättchenaggregation vermittelt. Die Autoren sahen in dieser Beobachtung einen wichtigen kausalen Zusammenhang zur Thromboseentstehung bei Adipositas. (103)

Es bleibt anzumerken, dass die Untersuchungen zu den molekularen und zellulären Zusammenhängen zwischen Adipositas und Thromboseentstehung überwiegend auf Prozesse im arteriellen System ausgerichtet waren. Daher bleibt die Evidenz bezogen auf die konkreten Vorgänge im venösen System aktuell noch gering.

Arterieller Hypertonus

Arterieller Bluthochdruck hat eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung weltweit. Je nach Fachgesellschaft liegen die aktuellen Grenzwerte bei 130/80 mmHg (ACC/AHA) (105) bzw. 140/90 mmHg (ESC/ESH) (106).

Dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte konnten als Risikofaktor für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und periphere arterielle Verschlusskrankheit, identifiziert werden (105, 107).

Ob und wie weit die arterielle Hypertonie einen Einfluss auf die Entstehung von venösen Thromboembolien nimmt, ergab bisher widersprüchliche Diskussionen.

Agno et al. zeigte anhand einer Meta- Analyse ein erhöhtes Risiko für eine VTE bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie im Vergleich zu Kontrollpersonen mit normwertigem Blutdruck (HR 1,5; 95% CI 1,2 - 1,8). Jedoch fand in dieser Analyse keine Adjustierung für mögliche Konfounder wie Lebensalter oder BMI statt. (31)

Ein isoliert erhöhter diastolischer Blutdruck (> 100 mmHg), jedoch nicht ein erhöhter systolischer Blutdruck zeigte sich in der Copenhagen City Heart Study signifikant assoziiert mit einem höheren Risiko für eine VTE bei Männern und bei Frauen (HR 1,34; 95% CI 1,08 - 1,66) (87).

Im Gegensatz dazu ergaben die Analysen der LITE- Studie, die insgesamt etwa 20.000 Teilnehmer der ARIC- und CHS- Studien untersuchte, keinen Zusammenhang zwischen einer arteriellen Hypertonie und dem Auftreten einer VTE (59, 108). Innerhalb der Tromsø- Studie bestätigten sich diese Erkenntnis (45).

Eine aktuelle Meta- Analyse von neun prospektiven Studien erkannte darüber hinaus nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI einen inversen Zusammenhang zwischen einem erhöhten systolischen Blutdruck und dem Auftreten einer VTE. (109) Die

Autoren sahen die Gründe hierfür zum einen im Vorliegen von Komorbiditäten und zum anderen in der Medikation dieser Patienten. Insbesondere ein VHF sei häufig assoziiert mit arteriellem Hypertonus, sodass diese Patienten aufgrund der Einnahme antikoagulatorischer Medikamente vor einer VTE geschützt seien. Einigen antihypertensiven Medikamenten, wie den ACE- Hemmern, wurden darüber hinaus zusätzliche antikoagulatorische und antifibrotische Eigenschaften zugeschrieben (109). Das Ausmaß dieses Effekts blieb jedoch fraglich, da eine Risikoreduktion ebenso in einer Subgruppenanalyse von Patienten ohne antihypertensive Therapie beobachtet werden konnte. (110)

In dieser Meta- Analyse fiel darüber hinaus auf, dass im nicht- adjustierten Modell eine positive Assoziation zwischen einem arteriellen Hypertonus und dem Risiko einer VTE bestand. Erst nach Adjustierung für das Lebensalter, das Geschlecht und den BMI verschwand diese, was laut Autoren auf den wichtigen Einfluss dieser Faktoren als Konfounder hindeutete. (109)

In der Framingham Heart Study zeigten sich bezogen auf die kardiovaskulären Erkrankungen additive Effekte der anderen klassischen Risikofaktoren, wie zum Beispiel höherem Lebensalter, Diabetes mellitus oder Dyslipidämie (111). Für Personen, die als einzigen kardiovaskulären Risikofaktor einen ausgeprägten arteriellen Hypertonus aufwiesen, bestand insgesamt ein geringeres kardiovaskuläres Risiko als für diejenigen mit einem moderaten Hypertonus und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren (111).

Es ist anzunehmen, dass der beschriebene Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines arteriellen Hypertonus und der Risikoerhöhung für eine VTE auf den gleichen additiven Effekten der kardiovaskulären Risikofaktoren beruht.

Diabetes mellitus

Ähnlich wie die arterielle Hypertonie wurde Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine VTE bislang kontrovers diskutiert. Pathophysiologische Erkenntnisse über eine veränderte Zusammensetzung des Blutes sowie der Beschaffenheit der Blutgefäße aufgrund des Vorliegens einer Hyperglykämie lassen die Annahme zu, dass Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine VTE fungiert. Bei hyperglykämischer Stoffwechsellage zeigten sich sowohl die Koagulationsfaktoren erhöht als auch die Aktivität der fibrinolytischen Enzyme

erniedrigt, was insgesamt eine erhöhte Thromboseneigung nach sich zog (112, 113). Die erhöhten Konzentrationen der Blutglukose führten zum einen zu einer vermehrten Transkription der Gerinnungsfaktoren aufgrund eines vermehrten oxidativen Stresses, zum anderen wurde die Glykokalix der Endothelzellen zerstört, was zu einer vermehrten Ausschüttung von Koagulationsfaktoren führte. Zusätzlich verursachte die Hyperglykämie eine vermehrte Glykierung von Proteinen der Gerinnungskaskade und der Fibrinolyse, was insgesamt eine prokoagulatorische Situation zur Folge hatte. (112)

Epidemiologische Studien kamen zu uneinheitlichen Ergebnissen bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und der Risikoerhöhung für eine VTE. Die LITE- Studie ermittelte Diabetes mellitus als Risikofaktor für eine VTE (59). Eine Meta- Analyse von *Agno et al.* untersuchte insgesamt neun Fall- Kontroll- und Kohortenstudien, die sich mit dem Zusammenhang zwischen einer VTE und Diabetes mellitus befassten. Dabei fiel ein vermehrtes Vorkommen einer VTE bei Diabetikern um etwa das Anderthalbfache auf (OR 1,42; 95% CI 1,12 - 1,77). Eine Adjustierung für Risikofaktoren wie Lebensalter oder BMI fand nicht statt, sodass diese Faktoren wie schon beim Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie als mögliche Konfounder in Betracht gezogen werden müssen. Weiterhin wurde keine Unterscheidung zwischen einem Diabetes Typ I und Typ II vorgenommen. Die Autoren erklärten den beobachteten Zusammenhang mit einer Erhöhung der prokoagulatorischen und gleichzeitigen Erniedrigung der fibrinolytischen Faktoren (31). *Bai et al.* erkannte in seiner Meta- Analyse von insgesamt acht prospektiven Kohortenstudien ebenfalls einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einem erhöhten VTE- Risiko (HR 1,36; 95% CI 1,11 - 1,68) (114). Eine Adjustierung für potentielle Konfounder fand nicht statt und ihr Einfluss auf den Zusammenhang blieb wie schon in der Analyse von *Agno et al.* fraglich.

Auch innerhalb der Population der prospektiven „Iowa Women`s Health Study“, die Frauen im Alter von 55 - 69 Jahren einschloss, erwies sich ein Diabetes mellitus als Risikofaktor für das Auftreten einer VTE (HR 1,54; 95 CI 1,32 - 1,79). Nach Adjustierung für den BMI reduzierte sich dieser Effekt auf das 1,2- fache (HR= 1,22; 95% CI 1,04 - 1,44), blieb aber signifikant. (88)

Andere Studien hingegen konnten diese Zusammenhänge nicht nachweisen (45, 87, 115-117) oder zeigten, dass andere Risikofaktoren als Konfounder wirkten und die Assoziationen bedingten (118).

In der populationsbasierten Analyse der HUNT- 2- Studie zeigte sich keine Assoziation zwischen dem Auftreten einer VTE und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus oder der gemessenen Glucosewerte im Blut (110).

Innerhalb der ARIC- Studie, die anhand des HbA1c- Wertes die Diagnose des Diabetes mellitus stellte, zeigte sich in der ersten univariaten Analyse ein vermehrtes Auftreten einer VTE bei Personen mit Diabetes mellitus. Diese Assoziation war nach Adjustierung für die Faktoren BMI und WHR nicht mehr signifikant. (119)

Eine aktuelle Meta- Analyse von *Gariani et al.* aus dem Jahr 2016 schloss insgesamt 24 Fall- Kontroll- und Kohortenstudien ein. Auch hier fiel in der univariaten Analyse dieser Studien zunächst eine signifikante Assoziation zwischen dem vermehrten Auftreten einer VTE und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus auf (HR 1,60; 95% CI 1,35 - 1,89 und HR 1,57; 95% CI 1,17 - 2,12). Im multivariablen Modell wurde für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren adjustiert und es konnte keine Signifikanz für diesen Zusammenhang mehr festgestellt werden (HR 1,10; 95% CI 0,77 - 1,56 und HR 1,18; 95% CI 0,89 - 1,56). (120)

Die genannten Beobachtungen zum Zusammenhang zwischen einer VTE und einem Diabetes mellitus verdeutlichen den möglichen Einfluss der genannten Faktoren als Konfounder. Dies sollte bei der Interpretation weiterer Untersuchungen dieser Art beachtet werden.

Dyslipidämie

Das Robert Koch- Institut stellte im Jahr 2013 die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) vor. Im Alter zwischen 18 und 79 Jahren lag bei knapp 60% (58,5%) der erwachsenen Bevölkerung eine Hypercholesterinämie mit Werten über 190 mg/dl vor. Etwas mehr als jeder zehnte Teilnehmer (11,4%) zeigte eine Erniedrigung der Konzentration des HDL- Cholesterins auf Werte unter 40 mg/dl. Die Prävalenz einer Hypercholesterinämie war bei Frauen etwas höher als bei Männern (60,5% vs. 56,6%). Männer hingegen wiesen häufiger eine Erniedrigung des HDL- Cholesterins (19,3% vs.

3,6%), insbesondere in jüngeren Jahren auf. (121) Die angewandten Grenzwerte entsprachen jeweils den Empfehlungen der geltenden europäischen und amerikanischen Leitlinien, die nach der letzten Überarbeitung weiterhin aktuell sind. (122, 123)

Fettstoffwechselstörungen gehören zu den beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, wobei sich in diesem Zusammenhang insbesondere eine Erhöhung des LDL- Cholesterins sowie erniedrigte Werte des HDL- Cholesterins als Risikofaktoren erwiesen haben (124, 125). Die Ablagerung von oxidierten LDL- Cholesterin- Molekülen in den Gefäßwänden konnte als wichtiger pathophysiologischer Mechanismus bei der Entstehung der Arteriosklerose identifiziert werden (126).

Inwieweit veränderte Blutfettkonzentrationen ähnliche Veränderungen im venösen System und damit eine Risikoerhöhung für venöse Thromboembolien hervorrufen können, blieb bislang unklar.

Epidemiologische Studien zum Zusammenhang der Dyslipidämien und dem Auftreten von venösen Thromboembolien kamen zu unterschiedlichen Einschätzungen bezüglich des Einflusses von veränderten Konzentrationen der Blutfette im Sinne einer Dyslipidämie auf das Risiko einer VTE.

Innerhalb der prospektiven LITE- Studie konnte keine Assoziationen zwischen den Werten für den Fettstoffwechsel und dem Auftreten einer VTE nachgewiesen werden (59, 127). Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch die Tromsø- Studie, in der die Konzentration der Triglyzeride und die des Gesamt- Cholesterins als Einflussfaktoren untersucht wurden (45), sowie die populationsbasierte HUNT- 2 Studie, die zusätzlich den Einfluss des HDL- und LDL- Cholesterins analysierte (110).

Die Copenhagen City Heart Study aus dem Jahr 2010 bestätigte die Ergebnisse ebenfalls. Die Autoren dieser Studie wiesen darüber hinaus auf den Einfluss des BMI auf das Ergebnis der Analyse hin. Im univariaten Modell bestand zunächst jeweils eine positive Assoziation zwischen niedrigen HDL- Konzentrationen sowie hohen Triglyzeridkonzentrationen und dem vermehrten Auftreten einer VTE. Diese Zusammenhänge verschwanden nach Adjustierung für den BMI jedoch. (87)

In der Analyse der ARIC- Stichprobe, einer der zwei Studienstichproben der LITE- Studie, zeigte sich eine HDL- Konzentration von über 40 mg/dl als protektiver Faktor für die

Entstehung einer VTE auch nach Adjustierung für den BMI. Eine HDL- Konzentration von über 40 mg/dl gilt ebenfalls als protektiv im Rahmen einer Arteriosklerose. (86)

Wichtiger Risikomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen ist eine erhöhte LDL- Cholesterin- Konzentration und deren Reduktion eine entscheidende Maßnahme in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse. (128) Auch in Bezug auf ein erhöhtes VTE- Risiko konnte ein positiver Zusammenhang mit erhöhten LDL- Konzentrationen festgestellt werden. Der Effekt zeigte sich insbesondere für Männer nach Adjustierung für das Alter, den BMI und für prothrombotische Risikofaktoren wie die Faktor V Leiden- Mutation und die Prothrombin- Gen- Mutation (129, 130). Gleichzeitig existieren Untersuchungen, die zu widersprüchlichen Ergebnissen kommen und nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht keinen Zusammenhang zwischen erhöhten LDL- Konzentrationen und dem VTE- Risiko feststellen konnten (131) Darüber hinaus stellte eine Meta- Analyse über etwa 30 Untersuchungen eine Risikoreduktion für VTE- Ereignisse unter der Therapie mit Statinen fest. Unter der Einnahme von Rosuvastatin reduzierte sich das VTE- Risiko proportional zur sinkenden LDL- Konzentration (37% pro 1 mmol/l Reduktion der LDL- Konzentration). (132) Gleichartige Ergebnisse lieferte auch die JUPITER- Studie, eine randomisierte doppelblinde Fall- Kontroll- Studie zum Einfluss einer Statintherapie mit Rosuvastatin auf die Prävention venöser Thromboembolien. Die Autoren erklärten ihre Beobachtungen mit der Reduktion der Thrombin- Bildung und erhöhten Protein- C- Wirkung aufgrund der Statin- Therapie. Weniger sei die Reduktion der Cholesterin- Konzentration im Blut ursächlich für diesen protektiven Effekt. (37)

Rauchen

Laut Robert Koch- Institut lag der Anteil an Raucherinnen und Rauchern in Deutschland innerhalb der erwachsenen Bevölkerung im Alter zwischen 18 und 79 Jahren bei etwa 30%. Der Frauenanteil war mit 26,9% etwas geringer als der Anteil der Männer mit 32,6%. Etwa ein Viertel aller Raucher konsumiert 20 Zigaretten und mehr pro Tag und gilt damit als starke Raucher. Im Verlauf der letzten zehn Jahre konnte ein Rückgang des Rauchens in Deutschland festgestellt werden, was laut Robert Koch- Institut auf die verschiedenen Aufklärungskampagnen und Einschränkungen bezüglich Werbung und Einkauf von Tabakprodukten in Deutschland und Europa zurückzuführen sei. (133)

Rauchen stellt weiterhin einen weit verbreiteten Risikofaktor unter anderem für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Die INTERHEART- Studie aus dem Jahr 2004 schätzte, dass das Rauchen für mehr als ein Drittel des Patienten- attributablen Risikos einen Myokardinfarkt zu erleiden verantwortlich sei (125).

Ergebnisse der ARIC- und CHS- Studien, der norwegischen Tromsø- Studie und der Meta- Analyse von *Agno et al.* konnten jeweils keine signifikante Assoziation zwischen dem Risikofaktor Rauchen und dem Auftreten einer VTE erkennen (31, 45, 59).

Im Gegensatz dazu stellten mehrere andere Studien einen Zusammenhang fest. Eine jüngere Analyse der ARIC- Stichprobe aus dem Jahr 2012 zeigte nach Adjustierung für den BMI ein erhöhtes Risiko für eine VTE von etwa 44% bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (86). *Holst et al.* fand ebenfalls ein um das Anderthalbfache erhöhtes Risiko von Rauchern eine VTE zu erleiden im Vergleich zu Personen, die nie geraucht haben (HR 1,52; 95% CI 1,15 - 2,01) (87). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine dänische Studie. Sie ermittelte darüber hinaus eine dosisabhängige Assoziation zwischen Rauchen und dem Auftreten einer VTE. Bei Frauen stieg das Risiko eine VTE zu erleiden schrittweise ab einem Konsum von 20g Tabak pro Tag und mehr, bei Männern zeigte sich ein Anstieg ab 30 g Tabak pro Tag (134). Die Meta- Analyse von *Cheng et al.* zeigte eine Risikosteigerung um mehr als 10% pro zusätzlicher 10 Zigaretten pro Tag und um etwa 6% pro zehn Pack- Years (135).

Darüber hinaus erhöhte Rauchen additiv das Risiko für eine VTE bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen um mehr als das Doppelte (OR 3,90 bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva vs. OR 8,79 bei Kombination oraler Kontrazeptiva und Rauchen) (136). Gleiches galt für rauchende Trägerinnen der Faktor V- Leiden Mutation (HR 4,46; 95% CI 1,83 - 10,88) und der Prothrombin- Gen- Mutation (HR 76,8; 95% CI 29,2 - 201,7) im Vergleich zu Nichtrauchern (97).

In einer jüngeren Untersuchung der Tromsø- Studie ebenso wie in einer aktuellen Meta- Analyse fiel Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung einer sekundären, nicht jedoch einer primären VTE auf (109, 137). In Subgruppen- Analysen der Tromsø- Studie mit Personen, die an einer Krebserkrankung litten oder einen Myokardinfarkt erlebt hatten, verschwand die beobachtete Assoziation zwischen dem Faktor Rauchen und dem Auftreten einer sekundären VTE (137). Für die Autoren lag daher die Erklärung für die beobachtete Assoziation in dem häufigen Auftreten von Komorbiditäten wie

Krebserkrankungen, Lungenerkrankungen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei Rauchern und dem daraus resultierenden erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalte mit Immobilität (109, 137).

Wie bereits für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren auffiel, löst auch Rauchen inflammatorische Reaktionen im Körper aus, die unter anderem zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes führen (138, 139). Diese Mechanismen wurden bisher mit Blick auf die Entstehung arterieller Thrombosen durchgeführt. Die Übertragbarkeit dieser systemisch ablaufenden Prozesse auf das venöse System bleibt aber anzunehmen.

Rauchen aktiviert den NF- κ B- Signalweg, woraufhin vermehrt Leukozyten freigesetzt und daraufhin inflammatorische Mediatoren wie TNF α , IL- 6 und CRP gebildet werden (139). Als akuter Effekt des Rauchens konnte darüber hinaus eine vermehrte Aktivierung der Thrombozyten und Bereitstellung von Koagulationsfaktoren beobachtet werden. In diesem Zusammenhang zeigte sich eine vermehrte Bildung des Thromboxan A2 bei gleichzeitig verringerter Konzentration des Prostazyklin, was in der Summe zu einer vermehrten Plättchenaggregation führte. Weiterhin konnten erhöhte Konzentrationen des von Willebrand- Faktors, des Thrombin und Fibrinogen sowie reduzierte Konzentrationen des antikoagulatorisch wirksamen Protein C festgestellt werden. (139)

Positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall

Das Auftreten arteriosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen oder der dadurch bedingte Tod bei einem Familienangehörigen ersten Grades stellte sich als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen heraus (140-144). Das Risiko selbst eine koronare Herzerkrankung zu entwickeln, stieg bei Personen mit positiver Familienanamnese um 30 bis 60%. (145)

Ob und inwieweit eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen auch Einfluss auf die Entwicklung einer VTE hat, wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht.

Die populationsbasierte Tromsø- Studie beschäftigte sich intensiver mit diesem Zusammenhang und konnte zeigen, dass nach Adjustierung für alle anderen kardiovaskulären Risikofaktoren die positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall ein unabhängiger Risikofaktor für eine VTE mit einer Risikoerhöhung

um das 1,3- fache (HR 1,31; 95% CI 1,04 - 1,65) blieb. Die Inzidenzrate der VTE stieg von 1,21 pro 100.000 Personenjahren (95% CI 1,06 - 1,38) bei Personen ohne entsprechende Familienanamnese, auf 1,91 (95% CI 1,66 - 2,39) bei Personen, von denen mindestens ein Angehöriger ersten Grades einen Myokardinfarkt erlitten hat. (45, 146)

In einer späteren Fall-bezogenen Analyse der Tromsø Studie bestätigten sich die Ergebnisse. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht trat eine VTE zu 32 % (HR 1,32; 95% CI 1,08 - 1,62) häufiger bei Personen mit positiver Familienanamnese auf. Die zusätzliche Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren erniedrigte die Assoziation um etwa 5 % (HR 1,27; 95% CI 1,04 - 1,56). Die Risikoerhöhung bezog sich jeweils in erster Linie auf die Entwicklung einer primären, idiopathischen VTE und stieg mit der Anzahl an betroffenen Familienangehörigen an. Für die Autoren ist eine genetische Komponente als Erklärung für die beobachteten Ergebnisse naheliegend, da die Adjustierung für modifizierbare Risikofaktoren nur geringen Einfluss auf das VTE-Risiko ausübte, dieses allerdings mit zunehmender Anzahl an betroffenen Familienangehörigen anstieg. (147)

Es zeigte sich in früheren Untersuchungen unter anderem, dass angeborene Thrombophilien, wie die Faktor V- Leiden oder Prothrombin- Gen- Mutation, nicht nur wichtige angeborene Risikofaktoren einer VTE, sondern auch der koronaren Herzerkrankung sind. (148)

Ähnliche Ergebnisse wie die Tromsø- Studie ergaben die Untersuchungen der populationsbasierten HUNT- 2- Studie. Eine positive Familienanamnese mit mindestens einem Anverwandten ersten Grades, der einen Myokardinfarkt erlitten hatte, war mit einem erhöhten Risiko für eine idiopathische, primäre VTE assoziiert (OR 1,3). Die Assoziation mit einer positiven Familienanamnese für einen Schlaganfall fiel etwas geringer aus. (110)

Auch in einer nationalen Studie zum familiären Einfluss der koronaren Herzerkrankung und deren Folgen bei Kindern zeigte sich ein um etwa drei Prozent erhöhtes Risiko für eine VTE bei den Kindern, deren Eltern einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Eine Assoziation zwischen diesen beiden Erkrankungen unter Geschwisterkindern konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. (149)

Sowohl für den akuten Myokardinfarkt (150) also auch für ischämische und nicht-ischämische Schlaganfälle (151) konnten zum Teil zahlreiche Genpolymorphismen und Genvariationen innerhalb großer Populationen identifiziert werden, die in Zusammenhang mit einem erhöhten Krankheitsrisiko gebracht werden. Für einige dieser Varianten fehlt bislang die abschließende Beurteilung ihres Einflusses auf die genannten Erkrankungen. Neben genetischen Einflüssen erklärt sich der Einfluss einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt und/ oder einen Schlaganfall als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen auch über den sozioökonomischen Status innerhalb einer Familie und das daraus resultierende Gesundheits- und Krankheitsverhalten. Maßgeblich für die Bewertung des sozioökonomischen Status einer Person gelten die Faktoren Bildungsniveau, Einkommen und berufliche Situation (152). Aus groß angelegten Bevölkerungsstudien zum Gesundheitsstatus geht ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem niedrigen sozioökonomischen Status und einer erhöhten Morbidität und Mortalität hervor. (152, 153) Unter anderem zeigte sich ein höheres Risiko für Adipositas, Rauchen und körperliche Inaktivität (152, 153), was insgesamt ein negatives Risikoprofil sowohl für die Entstehung eines Myokardinfarktes als auch eines Schlaganfalls darstellt (151, 154). Es ist nicht überraschend, dass sich der Einfluss des sozioökonomischen Status der Eltern auch auf das Risikoprofil der Kinder auswirkt und sich insbesondere in Form von Bewegungsmangel und vermehrtem Auftreten von Übergewicht zeigt (152). Somit wird das Gesundheits- und Präventionsverhalten ebenfalls vererbt und erklärt zusammen mit den genetischen Faktoren den wichtigen Einfluss einer positiven Familienanamnese als Risikofaktor für bestimmte Erkrankungen.

2.3.2 Einfluss kardiovaskulärer Erkrankungen

Venöse Thromboembolie (VTE)

Venöse Thrombosen können in allen Abschnitten des Venensystems auftreten. In diesem Kapitel sollen insbesondere die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE) im Vordergrund stehen. Innerhalb der europäischen Bevölkerung wird eine Inzidenz von 29 - 78 Fällen pro 100.000 Personenjahren für einer TVT mit oder ohne LE und eine Inzidenz von 45 - 117 Fällen pro 100.000 Personenjahren für eine isolierte TVT

angenommen (155). Die Mortalität aufgrund einer VTE innerhalb der Europäischen Union wird auf 300.000 Todesfälle pro Jahr geschätzt (156).

Nach einem ersten Ereignis einer venösen Thromboembolie besteht für die Betroffenen das Risiko eines Rezidivs. Dies ist abhängig von den zugrundeliegenden Risikofaktoren, die bereits zum ersten Ereignis geführt haben, und kann daher nicht eindeutig abgeschätzt werden. Insgesamt liegt das Rezidivrisiko einer spontanen VTE höher als das einer VTE, die unter transienten Risikofaktoren wie einer Operation oder vorübergehenden Immobilität aufgetreten ist, sofern diese Faktoren in der Zwischenzeit ausgeschaltet werden konnten (157). Eine retrospektive Kohortenstudie mit insgesamt über 800 Teilnehmern, die über einen Zeitraum von 12 Jahren beobachtet worden sind, ergab eine jährliche Rezidivrate nach einer proximalen TVT von 4,5% und nach einer distalen TVT von 2,0%. Die Mortalitätsraten lagen für die proximale TVT bei 33,5% und für die distale TVT bei 25,7% (158). Eine weitere Kohortenstudie zur Inzidenz von Rezidivraten einer VTE über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren kam zu dem Ergebnis, dass die Inzidenz eines Rezidivs innerhalb der ersten sechs Monate nach der Erstmanifestation der Erkrankung am höchsten sei (11 Fälle pro 100 Personenjahre in den ersten sechs Monaten vs. 2 Fälle pro 100 Personenjahre ab dem vierten Jahr) (159). Als chronische Folge einer ersten VTE, insbesondere einer ersten TVT, entwickelte sich in bis zu 50% der Fälle ein Postthrombotisches Syndrom (160).

Nach dem akuten Verschluss einer Vene durch einen Thrombus kommt es zum Umbau dieses Thrombus mit dem Ziel der Rekanalisation des Gefäßes. Innerhalb von drei Monaten werden durch die körpereigenen Prozesse der Fibrinolyse bis zu 50% des Thrombus aufgelöst (157). Eine vollständige Auflösung des Thrombus im weiteren Verlauf gelingt nicht immer. Die Folgen sind eine weiter bestehende Obstruktion und Abflussstörung des Blutes mit der Entwicklung einer venösen Hypertension. Andererseits besteht die Gefahr, dass durch die fibrinolytischen Prozesse innerhalb der Venen die Venenwand mit ihren Venenklappen zerstört wird, was zu einer venösen Insuffizienz und zum Reflux des Blutes führt (161).

Die endogene Thrombololyse kann als inflammatorischer Prozess gesehen werden. Neutrophile Granulozyten und Monozyten dringen zunächst in den frischen Thrombus ein und lysieren ihn durch die Freisetzung von Proteasen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren von innen. Gleichzeitig führen die freigesetzten Zytokine zum Eindringen von Leukozyten

in die Venenwand, wo es in der Folge zum Remodeling der Venenwand kommt (157, 162). Anhand von experimentellen TVT- Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass es in diesem Zusammenhang zu Veränderungen der extrazellulären Matrix kam. Die Zunahme von glatten Muskelzellen und der vermehrte Einbau von Kollagen Typ I führe zu einer vermehrten Steifigkeit der Gefäßwände (163). Ursächlich für die genannten Veränderungen sei der Gewebe- Plasminogen- Aktivator (t-PA), der wie oben beschrieben eine wichtige Rolle im Rahmen der Hämostase spielt. Als Reaktion auf die Stase des Blutes bei einer TVT bewirkte dieser im Tiermodell eine vermehrte Expression von Kollagen Typ I in den glatten Muskelzellen (161).

Es ist bereits bekannt, dass die Aktivierung von Matrix- Metalloproteinasen (MMPs) im Rahmen von Gefäßwandschäden zu einer Fibrosierung der Gefäßwand führen. Im Tiermodell konnte der Einfluss der MMP- 9- Aktivität auf die Fibrosierung der Venenwand nach einer TVT gezeigt werden. Die Deletion der MMP- 9 führte zu weniger Kollagenexpression innerhalb der Venenwand. Den gleichen Effekt konnte man zuvor bereits bei arteriellen Gefäßen feststellen (164).

Einer vermehrten Steifigkeit der Venenwand, wie sie durch die Fibrosierung der Wand entsteht, zeigt sich ultrasonographisch durch eine Zunahme der Wanddicke. Ein Vergleich der Venenwände von gesunden Personen und Patienten mit einer akuten TVT oder einem Postthrombotischen Syndrom bestätigte diese Entwicklung. Die Venenwanddicke bei Personen mit einer TVT oder einem Postthrombotischen Syndrom war im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen um 69% (0,63 mm vs. 0,37 mm) und 129% (0,85 mm vs. 0,37%) dicker. Darüber hinaus zeigte sich, dass die Wanddicke der proximalen Venen nach einer akuten TVT oder bei einem Postthrombotischen Syndrom um 27% bzw. 36% größer war als die Dicke von betroffenen distalen Venen (165). Venen, deren Wanddicke und Steifigkeit zunimmt, verlieren ihre Elastizität und damit ihre Fähigkeit auf große Volumenveränderungen mit geringen Druckveränderungen zu reagieren. Die Folgen dieser Veränderungen zeigten sich in einer Fall- Kontroll- Studie, bei der die Femoralvenen von Personen mit und ohne eine TVT ultrasonografisch verglichen wurden. Die Venen nach einer TVT zeigten im Vergleich zu gesunden Venen eine Abnahme des Durchmessers, ihrer Kapazität und ihrer Dehnbarkeit (166).

Zusätzlich besteht durch die Zerstörung der Venenklappen im Rahmen der Thrombolyse häufig eine venöse Hypertension und damit einhergehend eine weiter bestehende Stase

im Venensystem mit der Entwicklung von chronischen Folgeerkrankungen wie Varizen, der chronisch venösen Insuffizienz oder dem Postthrombotischen Syndrom (162, 167).

Die einzelnen pathophysiologischen Faktoren der venösen (Rest-) Obstruktion, venösen Hypertension und der vermehrten Steifigkeit der Venenwand führen in ihrer Gesamtheit zu langfristigen Beeinträchtigungen der venösen Funktion.

Chronisch venöse Erkrankung

In der Bevölkerung sind chronisch venöse Erkrankungen eines der häufigsten Gesundheitsprobleme. Mehrere populationsbasierte Studien haben sich seit den 1990er Jahren mit der Epidemiologie dieser Erkrankungen befasst. Unter dem Begriff werden die Krankheitsbilder Varikose, postthrombotisches Syndrom und die chronisch venöse Insuffizienz zusammengefasst. Für die Klassifikation der Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren die CEAP- Klassifikation durchgesetzt (siehe Tabelle 33 im Anhang) (168). Betrachtet man Studien der letzten Jahre, die diese Klassifikation zugrunde legten, so stellte sich eine Prävalenz der symptomatischen CVI von etwa 25% innerhalb der Bevölkerung heraus. 5% der Erwachsenen wiesen demzufolge schwere Formen der CVI auf (168). Aus kürzlich veröffentlichten Daten der GHS geht eine etwas höhere Prävalenz der symptomatischen CVI (Stadium C3-C6) von fast 41% hervor, wobei die Prävalenz der schweren Formen (C5 und C6) mit 0,2% deutlich niedriger lag. (169) Personen mit einer CVI waren insgesamt älter und häufiger weiblich.(169) Die venöse Insuffizienz kann sowohl Folge einer tiefen Varikose, als auch die Folge einer tiefen Beinvenenthrombose im Sinne eines postthrombotischen Syndroms sein.

In den vergangenen Jahren kam zusätzlich die Frage nach einem Zusammenhang zwischen den frühen Stadien der CVI in Form von Varizen und dem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose auf. Mehrere Studien der vergangenen Jahre wiesen in diesem Kontext einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Varizen und dem vermehrten Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose oder einer Lungenembolie in allen Altersklassen der Bevölkerung nach (170-176). Dabei ist zu beachten, dass die einzelnen Studien zum Teil unterschiedliche Klassifikationen und Diagnosekriterien für eine Varikose verwendet haben. Aus den Analysedaten der GHS zum Zusammenhang zwischen einer CVI und den kardiovaskulären Komorbiditäten geht hervor, dass schwere Formen der CVI (ab Stadium C4), jedoch nicht die niedrigeren Stadien, mit einem

vermehrten Auftreten einer VTE assoziiert waren. Eine Differenzierung in tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie fand hierbei nicht statt. (169)

Mögliche Erklärungen für den beobachteten Zusammenhang zwischen einer Varikose und dem Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien ergeben sich aus den Beobachtungen einer veränderten Blutzusammensetzung. Im Tiermodell konnte eine höhere Konzentration an Makrophagen, Monozyten, Neutrophilen, Lymphozyten und Matrix- Metalloproteinasen in den Taschen der Venenklappen nachgewiesen werden, nachdem auf diesen über einen längeren Zeitraum ein erhöhter venöser Druck lastete (177). Bei Personen mit einer manifesten chronisch venösen Erkrankung zeigten sich zudem eine erhöhte Adhäsionsbereitschaft der Leukozyten und ein Anstieg inflammatorischer und prothrombotischer Marker im Allgemeinen (178, 179). Die erhöhte Thrombosebereitschaft in Gefäßen unter dem Einfluss inflammatorischer Prozesse ist bereits bekannt (17). Die erhöhten Konzentrationen der oben genannten inflammatorischen Marker bei einer chronisch venösen Erkrankung wie der Varikose können das gehäufte Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie erklären.

Weiterhin herrscht in varikösen Venen ein verlangsamter Blutfluss und es wirken geringere Scherkräfte auf die Venenwände. Dies bewirkt ebenfalls eine erhöhte Thromboseneigung im Gefäßsystem. (180, 181)

Darüber hinaus fanden im Rahmen der GHS bereits Untersuchungen zum Zusammenhang von chronisch venösen Erkrankungen und den kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten sowie der Mortalität der Teilnehmer statt, um die Frage nach möglichen Verbindungen zwischen Pathologien des venösen und arteriellen Systems zu klären. Multivariate Regressionsanalysen ergaben, dass sowohl ein höheres Lebensalter als auch das weibliche Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für alle Stadien der CVI einhergehen. Gleichzeitig waren Personen mit einer CVI häufiger adipös (PR 1.16, 95%CI 1.14- 1.19, $p < 0.001$), rauchten (PR 1.09; 95% CI 1.04- 1.15, $p = 0.0001$) und/ oder waren Hypertoniker (PR 1.04; 95%CI 1.01- 1.07; $p = 0.004$). Die schweren Formen der CVI (ab Stadium C4) gingen häufiger mit einer VTE (PR 1.18; 95%CI 1.09- 1.29; $p < 0.001$) oder einer pAVK (PR 1.13; 95%CI 1.04- 1.24; $p = 0.006$) einher.(169) Insgesamt blieb nach Adjustierung für das Alter, das Geschlecht und die kardiovaskulären Risikofaktoren ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der CVI

und den kardiovaskulären Erkrankungen bestehen (PR 1.46, 95%CI 1.16- 1.84; $p < 0.001$). Dieser Zusammenhang stieg proportional mit dem Vorliegen höherer CEAP-Stadien der CVI an. (169) Des Weiteren wurde das Mortalitätsrisiko der Teilnehmer im Zusammenhang mit dem Vorliegen einer CVI untersucht und identifizierte die CVI als unabhängigen Prädiktor der Sterblichkeit jedweder Ursache innerhalb des Kollektivs. Diese stieg mit steigendem CEAP- Stadium. (169)

Arteriosklerose

Arteriosklerotische Vorgänge in Gefäßen bilden, wie bereits zuvor beschrieben, die Grundlage für die Entstehung arterieller Thromben. Mögliche Assoziationen zwischen der Arteriosklerose und dem Auftreten venöser Thromben sind daher von besonderem Interesse, wenn es um die Frage der Gemeinsamkeiten dieser zwei Krankheitsentitäten geht. Zum einen werden die gemeinsamen Risikofaktoren der venösen und arteriellen Thrombose, wie zum Beispiel ein höheres Lebensalter oder Übergewicht, für den Zusammenhang verantwortlich gemacht (31). Zum anderen gelten die gleichartigen Veränderungen der Blutzusammensetzung in Form einer Aktivierung der Blutplättchen und der Koagulationsfaktoren als Ursache für einen Zusammenhang zwischen der Arteriosklerose und dem Auftreten venöser Thromboembolien (34).

Prandoni et al. untersuchte 2003 erstmals den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer subklinischen Arteriosklerose und dem Auftreten venöser Thromboembolien (34). Als Zeichen einer asymptomatischen Arteriosklerose gelten Plaques in den Karotiden als verlässliche Marker. Sonographische Untersuchungen der Karotiden bei Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose zeigten einen signifikant höheren Anteil an arteriosklerotischen Plaques bei Personen mit einer vorausgegangenen spontanen tiefen Beinvenenthrombose (47,1%) im Vergleich zu denen mit einer sekundären Form (27,4%) und im Vergleich zu Kontrollpersonen (32,0%). Der Unterschied blieb auch nach Adjustierung für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant (OR 2,4; 95% CI 1,4 - 4,0). (34) Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine weitere Fall- Kontroll- Studie, die als Marker der Arteriosklerose die Intima- Media- Dicke, das Vorhandensein und die Dicke von Plaques in den Karotiden und den Femoralarterien sonographisch ermittelte. Die Intima- Media- Dicke war bei Personen mit einer idiopathischen Venenthrombose im Durchschnitt signifikant dicker als

bei den Kontrollpersonen (0,94 mm vs. 0,71 mm). Ebenso ließen sich mehr Plaques bei diesen Personen nachweisen als in der Kontrollgruppe (33/47 vs. 15/44). Die Ergebnisse blieben jeweils nach Adjustierung für die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass die Intima- Media- Dicke und die Anzahl an Plaques ebenfalls mit einem höheren Lebensalter der Teilnehmer assoziiert waren. (182)

Eine neuere Studie mit ähnlichem Versuchsaufbau wies zusätzlich eine erhöhte Prävalenz der subklinischen Arteriosklerose (höhere Intima- Media- Dicke, Plaques in den Karotiden) bei Personen mit einer sekundären VTE im Vergleich zu Kontrollpersonen nach. Verglichen mit der Prävalenz der subklinischen Arteriosklerose bei einer idiopathischen VTE war diese jedoch geringer (OR 2,0; 95% CI 1,1 - 3,8) (183). Andere Studien konnten diesen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Markern der subklinischen Arteriosklerose und dem Auftreten einer sekundären VTE zuvor hingegen nicht nachweisen (184).

Ein eindeutig positiver Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer subklinischen Arteriosklerose und dem erhöhten Risiko für eine VTE kann jedoch aufgrund widersprüchlicher Daten bisher nicht angenommen werden. Die *Cardiovascular Health Study* (CHS) sowie die *Atherosclerosis Risk in Communities Study* (ARIC) ebenso wie die Tromsø- Studie konnten jeweils keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der Marker einer subklinischen Arteriosklerose und einem erhöhten Risiko für eine VTE nachweisen (185-187).

Bei der Betrachtung des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis nach dem Auftreten einer VTE zeigten mehrere Studien eine positive Assoziation. Personen mit einer idiopathischen venösen Thromboembolie (TVT und LE) in der Anamnese zeigten ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als diejenigen ohne eine VTE (188) und als diejenigen Personen mit einer sekundären Form der VTE (189-194). Das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, zum Beispiel einem akuten Myokardinfarkt oder einem ischämischen Schlaganfall, nach einer VTE war verantwortlich für eine höhere Mortalität dieser Patienten von bis zu 13% (188).

In einer Fall- Kontroll- Studie von *Piazza et al.* zeigte sich, dass Personen mit einer symptomatischen kardiovaskulären Erkrankung, die zusätzlich eine VTE erlitten, häufiger weitere Begleiterkrankungen aufwiesen und einen schwereren Krankheitsverlauf zeigten als Personen ohne symptomatische Arteriosklerose. Kriterien der symptomatischen

Arteriosklerose waren ein akuter Myokardinfarkt inklusive der diagnostischen und therapeutischen Prozeduren in der Anamnese oder das Vorliegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Bei den häufig vorkommenden Begleiterkrankungen handelte es sich insbesondere um eine Herzinsuffizienz, chronische Lungen- und Nierenerkrankungen sowie um Immobilität. Diese Erkrankungen seien laut *Piazza et al.* mitverantwortlich für ein erhöhtes VTE- Risiko in der Gruppe der Personen mit symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen. (195)

Die genauen Ursachen für mögliche Assoziationen zwischen venösen und arteriellen Gefäßpathologien sind nicht zuletzt aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse noch nicht ausreichend geklärt.

Koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt

Die koronare Herzkrankheit (KHK) beschreibt die Manifestation der Arteriosklerose an den Koronargefäßen und bleibt oft über Jahre hinweg unerkannt, bis es zu einem akuten Ereignis in Form des akuten Myokardinfarktes kommt.

Viele Studien beschäftigten sich mit dem Zusammenhang von venösen Thromboembolien und den in der Folge auftretenden kardiovaskulären Ereignissen. Es zeigte sich in mehreren Beobachtungsstudien, dass ein akuter Myokardinfarkt häufiger bei Patienten mit einer venösen Thromboembolie auftrat als bei Kontrollpersonen ohne ein solches Ereignis in der Anamnese (188-194).

Weiterhin stellte sich in diesem Zusammenhang heraus, dass das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses insbesondere nach idiopathischen venösen Thromboembolien erhöht war und weniger nach sekundären Ereignissen. Lediglich *Bova et al.* konnte keinen entsprechenden Unterschied feststellen (188). Darüber hinaus konnte in der Tromsø- Studie eine stärkere Risikoerhöhung für einen Myokardinfarkt nach einer Lungenembolie im Vergleich zu einer tiefen Beinvenenthrombose festgestellt werden. (RR 2,60 im 1. Jahr nach einer Lungenembolie, RR 1,6 im ersten Jahr nach einer tiefen Beinvenenthrombose). Das erhöhte Risiko betraf insbesondere das erste Jahr nach der venösen Thromboembolie. (192)

Untersuchungen, die den umgekehrten Zusammenhang, nämlich das Auftreten einer venösen Thromboembolie nach einem akuten Myokardinfarkt analysierten, kamen zu weniger eindeutigen Ergebnissen diesbezüglich.

Sörensen et. al. stellte eine Risikoerhöhung für eine venöse Thromboembolie innerhalb der ersten drei Monate nach einem akuten Myokardinfarkt fest (RR 4,22; 95% CI: 2,33 - 7,64) (192). Eine weitere Untersuchung innerhalb des Kollektivs der Tromsø- Studie aus dem Jahr 2016 konnte feststellen, dass die Häufigkeit einer VTE nach einem Myokardinfarkt insbesondere in den ersten sechs Monaten nach dem Infarkt erhöht war. Dieser Zusammenhang galt jedoch nur für das Auftreten einer Lungenembolie (HR 1,72; 95% CI: 1,07 - 2,75) und nicht für eine tiefe Beinvenenthrombose (HR 1,36; 95% CI: 0,86 - 2,15). (196)

Die Beobachtung einer zeitabhängigen Assoziation der beiden Krankheitsbilder legt nahe, dass die Erklärung für den beobachteten Zusammenhang eher im Vorhandensein transienter Risikofaktoren, wie z.B. Immobilität und Hospitalisierung, nach dem akuten Myokardinfarkt lag als im Vorhandensein gemeinsamer Risikofaktoren für venöse und arterielle Thrombosen.

Schlaganfall

Ein Schlaganfall stellt ebenso wie der akute Myokardinfarkt eine Akutmanifestation einer bestehenden Arteriosklerose dar. Bei etwa 1% aller Schlaganfall- Patienten, denen keine antithrombotische Prophylaxe durchgeführt wurde, trat innerhalb der ersten 14 Tage nach dem akuten Ereignis eine klinisch manifeste Lungenembolie und bei 17% eine tiefe Beinvenenthrombose auf. Die Mortalität dieser Patienten aufgrund einer Lungenembolie lag bei 25 - 50%. (197, 198)

Bezogen auf die Allgemeinbevölkerung zeigte sich ein bis zu dreifach erhöhtes allgemeines Risiko für eine VTE bei Patienten mit einem vorausgegangenem ischämischen Schlaganfall im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (199). Prospektive Daten zeigten in den ersten vier Wochen nach dem Akutereignis eine Risikoerhöhung um das 20-fache, sowie in den folgenden zwei Monaten um das 11-fache. Anschließend reduzierte sich das Risiko deutlich (HR 1,5; 95% CI: 1,1 - 2,2). Es zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie, allerdings fiel die Assoziation für die

sekundären VTE- Ereignisse deutlicher aus als für idiopathische Fälle (HR 22,6; 95% CI 12,5 - 40,9 vs. HR 7,4; 95% CI: 2,7 - 20,1). (199)

Eine Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen zeigte sich ebenfalls bei der Beobachtung von Patienten, die als Erstereignis eine VTE erlitten hatten und im Anschluss daran einen akuten Schlaganfall. Insbesondere nach einem idiopathischen VTE- Ereignis war das Risiko für einen Schlaganfall bei den Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen oder Personen mit sekundärer VTE erhöht (188-190, 193) und laut *Sörensen et al.* innerhalb des ersten Jahres nach dem Ereignis am höchsten (HR 2,19 im ersten Jahr nach TVT, HR 2,93 im ersten Jahr nach LE) (192).

Erklärungsmodelle für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Schlaganfalls und einer VTE existieren vielfach und gleichzeitig herrscht bislang Uneinigkeit darüber.

Ein Ansatz geht davon aus, dass gemeinsame Risikofaktoren der zwei Krankheitsentitäten für die beobachtete Assoziation verantwortlich seien. Dieser These gegenüber stehen die Beobachtungen einer temporären statt permanenten Risikoerhöhung für eine VTE nach einem Schlaganfall und dass eine Assoziation zwischen einem Schlaganfall und einer VTE stärker für die sekundären als für die idiopathischen Ereignisse nachweisbar war. Es liege stattdessen nahe, dass die Umstände, die im Zusammenhang mit dem akuten Schlaganfallereignis einhergehen können, wie Immobilität, Krankenhausaufenthalt, nosokomiale Infektionen (200), als Risikofaktoren für das VTE- Ereignis gesehen werden müssen. Unterstützt wird dieser Erklärungsansatz durch Ergebnisse der Worcester VTE- Studie, die zeigten, dass Schlaganfallpatienten, die zusätzlich eine VTE erlitten, eine höhere Rate an Komorbiditäten aufwiesen als diejenigen ohne eine VTE (201).

Darüber hinaus zeigte sich in der Akutphase des Schlaganfallereignisses eine Aktivierung der Blutgerinnung, mit verminderten Plasmakonzentration der antithrombotisch wirksamen Faktoren Antithrombin III und Protein C sowie erhöhten Werten des Thrombin- Antithrombin III- Komplexes und des D- Dimer (202) auf der einen und einer verminderten Fibrinolyseaktivität auf der anderen Seite (203).

Insbesondere in der Akutphase eines Schlaganfallereignisses scheinen sich die einzelnen Faktoren zu ergänzen und so das VTE- Risiko der Patienten insbesondere in dieser Phase zu erhöhen.

Herzinsuffizienz (HF)

Das Risiko für venöse Thromboembolien bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen erhöht. In den meisten Fällen lag das primäre Interesse der Studien darin, das Auftreten eines Schlaganfalls bei zugrundeliegender Herzinsuffizienz zu erfassen (204). Daten zum Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz sind bisher hingegen selten und ergaben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse (205). Insbesondere ältere Studien nahmen zudem keine Unterscheidung der Herzinsuffizienz nach heute anerkannten Kriterien vor und differenzierten nicht nach Herzinsuffizienz mit reduzierter und erhaltener Auswurfleistung (HF_rEF und HF_pEF).

Größere Studien zur Wirksamkeit und Anwendung antikoagulatorischer Therapien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, wie die HELAS-, WASH-, WATCH- und WAREF- Studie, ergaben jeweils kein erhöhtes Risiko für eine venöse Thromboembolie im Sinne einer TVT oder LE bei Patienten mit eingeschränkter Herzleistung. Basierend auf diesen Studienergebnissen empfiehlt die ESC in ihrer Leitlinie zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus auf eine routinemäßige medikamentöse Prophylaxe zu verzichten (204).

Im Gegensatz dazu ergaben Untersuchungen an Patienten, die sich aufgrund ihrer Herzinsuffizienz in stationärer Behandlung befanden, ein bis zu doppelt so hohes Risiko einer VTE (206) und eine Häufigkeit der VTE von 10 - 22% (204, 207). *Melgaard et al.* untersuchte kürzlich, ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens einer VTE bei Herzinsuffizienz gab. Über einen Beobachtungszeitraum von drei Jahren zeigte sich ein vermehrtes Auftreten der VTE bei weiblichen Patienten im Vergleich zu Männern (2% vs. 1,5%). Ursächlich für diesen Unterschied war insbesondere das vermehrte Auftreten einer Lungenembolie im ersten Jahr der Beobachtung bei weiblichen Teilnehmern (1,1%) im Vergleich zu den männlichen Patienten (0,8%). (208)

Mehrere Studien stellten fest, dass das höhere Risiko für das Auftreten einer VTE mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz assoziiert war (209-212). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist jedoch nur eingeschränkt möglich, da für die Einschätzung des Schweregrades unterschiedliche Merkmale zugrunde gelegt worden sind (NYHA-Stadium, LVEF, NT-proBNP-Level). In der MAGELLAN- Studie von *Mebazaa et al.*

wurde der Biomarker NT- proBNP zur Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz herangezogen. Es zeigte sich ein Anstieg des VTE- Risikos innerhalb von zehn Tagen nach Beginn einer stationären Therapie bei Personen, deren Werte oberhalb von 1906 pg/ml lagen im Vergleich zu Patienten mit geringeren Werten. NT- proBNP erwies sich damit als signifikanter Prädiktor für das VTE- Risiko bei Herzinsuffizienz- Patienten innerhalb dieses Zeitraumes (211). Auch innerhalb der ARIC- Studie konnte beobachtet werden, dass bei Personen mit höheren NT- proBNP- Werten oberhalb von 100 pg/ml im Vergleich zu Personen mit niedrigeren Werten unterhalb von 100 pg/ml eine VTE um das 1,6- fache häufiger auftrat. Zusätzlich zeigte sich, dass ein Anstieg der Konzentration von initial unter 100 pg/ml auf über 100 pg/ml innerhalb des Beobachtungszeitraumes von sechs Jahren zu einer Häufung der VTE um das 1,4- fache führte (212).

Die pathophysiologische Grundlage für den beobachteten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz und dem vermehrten Auftreten einer VTE wurde in erster Linie in der Theorie zur Thromboseentstehung nach Rudolf Virchow gesehen (204, 207, 211). Die „Virchow- Trias“ wurde bereits im vorigen Kapitel ausführlich beschrieben. Im Rahmen der Herzinsuffizienz zeigt sich die Dysfunktionalität des Endothels in einer verminderten Reaktion der Zellen auf den Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO). Dies wird bedingt durch Hypoxie, die Distension der Gefäße bei hoher Volumenbelastung sowie oxidativen Stress.

Die Hyperkoagulabilität des Blutes durch eine veränderte Blutzusammensetzung ergibt sich zum einen aus einer gesteigerten Thrombozytenaktivität. Diese wird angezeigt durch erhöhte Werte des von Willebrand- Faktors, des p- Selektins, beta- Thromboglobulins, PECAM- 1 und Fibrinogen sowie der vermehrten Interaktion zwischen Plättchen und Monozyten, die zur Bildung von Monozyten- Plättchen- Aggregaten (MPAs) führen. Zum anderen liegen bei der Herzinsuffizienz erhöhte Konzentrationen inflammatorischer Zytokine, wie IL- 1 und TNF α , vor, die ebenfalls eine vermehrte Thromboseneigung bewirken. Die gleichzeitig erniedrigte Aktivität der fibrinolytischen Enzyme t PA und PAI- 1 verstärken den hyperkoagulatorischen Zustand zusätzlich.

Die dritte Säule der Virchow- Trias beschreibt die Stase des Blutes als weiteren Faktor der Thromboseentstehung. Im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz bewirke die

reduzierte Kontraktilität, die Dilatation der Herzhöhlen und damit einhergehend die Volumenüberladung des venösen Systems einen verminderten Blutfluss (204, 207, 211).

Es stellte sich weiterhin in einer prospektiven Beobachtungsstudie heraus, dass Patienten mit einer TVT, die gleichzeitig an einer Herzinsuffizienz litten, im Vergleich zu Personen ohne Herzinsuffizienz älter und häufiger übergewichtig waren sowie vermehrt Komorbiditäten und Risikofaktoren für eine TVT aufwiesen. Zu den Komorbiditäten zählten insbesondere neurologische Erkrankungen, darunter Schlaganfälle (33% vs. 26%, $p= 0.0002$), akute Lungenerkrankungen, wie die Pneumonie (31% vs. 15%, $p < 0,0001$), ein akutes Koronarsyndrom (11% vs. 4%, $p < 0,0001$) und chronische Nierenerkrankungen. Durch diese Erkrankungen bedingt, aber auch unabhängig davon, zeigte sich bei der Patientengruppe mit Herzinsuffizienz eine Häufung von Risikofaktoren der Thromboseentstehung wie Immobilität (53% vs. 42%, $p < 0,0001$), akute Infektionen (33% vs. 27%, $p= 0,01$), COPD (29% vs. 12%, $p < 0,0001$). Darüber hinaus fiel auf, dass weniger als die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz, die eine TVT erlitten hatten, eine adäquate Thromboseprophylaxe erhielten. (213)

Vorhofflimmern (VHF)

Das Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung innerhalb der erwachsenen Bevölkerung. Die weltweite Anzahl an Patienten mit Herzinsuffizienz wurde im Jahr 2010 anhand eines systematischen Reviews von insgesamt 184 populationsbasierten Studien auf 33,5 Millionen geschätzt. Die ATRIA- Studie, eine US-amerikanische Querschnittsstudie aus dem Jahr 2001, ergab eine Prävalenz des VHF von 1% in der amerikanischen Normalbevölkerung (214). Für Europa stellte die Rotterdam- Studie aus dem Jahr 2006 eine Prävalenz von 5,5% innerhalb der Normalbevölkerung fest (215). Beide Studien konnten eine deutliche Zunahme des VHF mit steigendem Lebensalter erkennen (214, 215).

Der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines VHF und dem Auftreten einer VTE war in den vergangenen Jahren immer wieder Bestandteil von Studien. In den meisten dieser Untersuchungen stand das Risiko für eine Lungenembolie im Zusammenhang mit dem VHF im Mittelpunkt des Interesses. Ergebnisse zur Assoziation zwischen dem VHF und dem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose, als zweite

Entität der venösen Thromboembolie, können jedoch aus diesen Studien entnommen werden. (146, 216-218)

Sørensen et al. stellte in einer populationsbasierten Fall- Kontroll- Studie in Dänemark fest, dass in den ersten drei Monaten nach der Diagnose eines VHF das Risiko sowohl für eine isolierte Lungenembolie (OR 23,5; 95% CI 21,4 - 25,8) als auch für eine tiefe Beinvenenthrombose (OR 15,2; 95% CI 13,8 - 16,8) erhöht war. Im Anschluss daran sank das Risiko für beide Krankheiten auf etwa das 1,2- fache (OR 1,24 und OR 1,18) (216).

Die Ergebnisse der Tromsø- Studie aus dem Jahr 2015 bestätigten die Beobachtungen von *Sørensen et al.* Auch hier konnte eine kurzfristige Risikoerhöhung, diesmal über einen Zeitraum von sechs Monaten, für eine VTE bei Patienten nach der Erstdiagnose eines VHF beobachtet werden. Das Risiko für eine Lungenembolie war ebenfalls höher als das für eine tiefe Beinvenenthrombose (HR 11,17 vs. HR 6,01) und blieb auch nach dem halben Jahr um 80% (HR 1,83) erhöht im Vergleich zum Risiko für eine tiefe Beinvenenthrombose, welches sich dem Faktor 1 annäherte (HR 1,04) (146). Eine weitere Studie aus Taiwan zeigte darüber hinaus eine langfristig erhöhte Inzidenz einer tiefen Beinvenenthrombose bei Patienten mit einem VHF über einen Zeitraum von etwa vier Jahren von etwa 70% (HR 1,74) (218).

Weiterhin ergaben populationsbasierte Langzeituntersuchungen der Tromsø- Studie über etwa 16 Jahre hinweg einen ebenso umgekehrten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines VHF nach der Diagnose einer Lungenembolie oder tiefen Beinvenenthrombose. Das Risiko für das Auftreten eines VHF nach einer Lungenembolie war um das 1,8- fache (HR 1,78) und nach einer tiefe Beinvenenthrombose um das 1,5- fache (HR 1,51) gesteigert. Besonders ausgeprägt zeigte sich die Risikoerhöhung in den ersten sechs Monaten nach der Erstdiagnose der VTE um den Faktor vier (217). Im Anschluss sank das Risiko kontinuierlich ab, blieb aber über drei Jahre nach der Erstdiagnose der VTE signifikant erhöht. Es zeigte sich zudem eine Altersabhängigkeit der Risikoerhöhung für beide Entitäten der VTE. Unterhalb des 65. Lebensjahres war das Risiko ein VHF nach einer VTE zu entwickeln höher als im höheren Alter (HR 1,95 vs. HR 1,83) (217).

Bei Patienten mit einem VHF herrscht aufgrund der insuffizienten Kontraktion innerhalb der Vorhöfe eine Verlangsamung des Blutflusses. Dieser erzeugt einen erhöhten systemisch- venösen Druck aufgrund eines Rückstaus in das Niederdrucksystem, was

wiederum den Blutfluss dort verlangsamt und, wie bereits Virchow postulierte, zu einem erhöhten Thromboserisiko führt. Weiterhin konnten erhöhte Konzentrationen prokoagulatorischer Zytokine, wie Fibrinogen, D- Dimere, vWF und TF, bei Patienten mit VHF festgestellt werden (218, 219).

Aus epidemiologischen Studien ging zudem hervor, dass das VHF und die VTE zum Teil gleiche Risikofaktoren und Komorbiditäten aufwiesen. Zu diesen gehörten ein höheres Lebensalter (219), ein erhöhter BMI und Adipositas (220), Rauchen (220), sowie ein Diabetes mellitus, die chronische Herzinsuffizienz, ein Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (219).

In den zuvor genannten Studien konnte jeweils eine stärkere Assoziation zwischen einer isolierten Lungenembolie und dem VHF festgestellt werden im Vergleich zu einer tiefen Beinvenenthrombose und im Vergleich zum gleichzeitigen Auftreten einer Lungenembolie und einer TVT. Weiterhin hat sich herausgestellt, dass etwa bei 50% aller Lungenembolien, die im Zusammenhang mit einem VHF auftreten, der Nachweis einer gleichzeitig vorliegenden tiefen Beinvenenthrombose nicht gelingt (221). Darüber hinaus zeigten sich Unterschiede im Patientenprofil derjenigen Patienten mit einer isolierten Lungenembolie und derjenigen mit einer Lungenembolie und tiefen Beinvenenthrombose. Die isolierte Lungenembolie trat häufiger bei Patienten auf, die gleichzeitig an einem VHF litten (222). Dies lässt darauf schließen, dass die Ursache der Lungenembolie bei bestehendem VHF eher kardialer Genese in Form eines intrakardialen Thrombus war und nicht eine tiefe Beinvenenthrombose.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit kann als die Manifestation der Arteriosklerose in den peripheren Arterien betrachtet werden. Dabei sind die Arterien der unteren Extremität häufiger betroffen als die der oberen. Neben der Arteriosklerose kann der periphere arterielle Verschluss auch durch einen Embolus verursacht werden. Dieser Embolus kann kardialen Ursprungs sein oder arterio - arteriell aus einem Aneurysma der vorgeschalteten Gefäßabschnitte entspringen. Als weitere seltene Ursache sind Vaskulitiden, wie zum Beispiel die Thrombangiitis obliterans, zu nennen. (223)

Nach der KHK und dem Schlaganfall stellt die periphere arterielle Verschlusskrankheit die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung innerhalb der Bevölkerung dar. Weltweit waren im Jahr 2010 etwa 202 Millionen Menschen betroffen (224). In Deutschland wird die aktuelle Prävalenz auf 3 - 10% der Bevölkerung geschätzt mit Zunahme der Erkrankungshäufigkeit mit steigendem Lebensalter, etwa 20% aller Erkrankten sind 70 Jahre und älter. Darüber hinaus sind Männer vor allem in jüngeren Jahren häufiger betroffen als Frauen. (225, 226)

Die arteriosklerotisch bedingte Stenosierung bis hin zum Gefäßverschluss entwickelt sich über einen längeren Zeitraum und ermöglicht so die Bildung von Kollateralkreisläufen als Kompensationsmechanismus des Körpers zur Aufrechterhaltung der Durchblutung (223).

Die initiale Stenosierung der Arterien bewirkt zunächst einen Abfall des Perfusionsdruckes (223) und damit eine Verlangsamung des Blutflusses im sich anschließenden venösen Stromgebiet.

Da es sich bei der pAVK in den meisten Fällen um eine arteriosklerotisch bedingte Gefäßpathologie handelt, spielen die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren eine pathophysiologische Rolle. Insbesondere das Rauchen und ein Diabetes mellitus konnten in epidemiologischen Untersuchungen als Risikofaktoren identifiziert werden. Darüber hinaus zeigte sich ein altersabhängiger Effekt mit einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit mit steigendem Lebensalter. Ein arterieller Hypertonus sowie erhöhte Cholesterinwerte zeigten insgesamt einen weniger starken Effekt (227, 228).

Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen einer pAVK und einer VTE können zum jetzigen Zeitpunkt lediglich aus den Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Arteriosklerose und dem Auftreten einer VTE abgeleitet werden. Untersuchungen, die sich auf ein Patientenkollektiv mit pAVK beschränkten oder in denen die pAVK als alleiniger primärer Endpunkt gewählt wurde, existieren zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht.

Wie bereits im Kapitel über die Assoziation zwischen der Arteriosklerose und der VTE beschrieben, zeigten sich symptomatische arteriosklerotische Ereignisse und Verlaufsformen, zu denen die pAVK gezählt wurde, häufiger bei Personen mit einer VTE. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen oder zu Personen mit einer sekundären VTE waren insbesondere diejenigen Personen mit einer primären VTE betroffen (183, 188, 193). Die Worcester VTE- Studie ergab darüber hinaus, dass Patienten mit einer VTE

und zusätzlich einer positiven Anamnese für eine symptomatische arteriosklerotische Erkrankung, wie zum Beispiel die pAVK, einen komplizierteren stationären Krankheitsverlauf zeigten als Kontrollpersonen ohne Arteriosklerose. Darüber hinaus wiesen diese Personen mehr Komorbiditäten und Risikofaktoren, wie Immobilität, Herzinsuffizienz, chronische Nieren- und Lungenerkrankungen, auf als Kontrollpersonen ohne Hinweise auf eine symptomatische Arteriosklerose (195).

Die Ursachen für diese Zusammenhänge wurden ebenfalls bereits im Kapitel zur Arteriosklerose beschrieben. Ein multifaktorielles Geschehen aus dem Einfluss der gemeinsamen Risikofaktoren beider Erkrankungen sowie der Auswirkung von inflammatorischen Prozessen erscheint pathophysiologisch ausschlaggebend zu sein.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Laut *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) und der WHO versteht man unter der COPD eine Erkrankung der kleinen Atemwege und des Lungenparenchyms durch chronische Entzündungsprozesse. Es kommt zur Destruktion des Lungengewebes, zur Einengung der kleinen Atemwege und in deren Folge zur charakteristischen Einschränkung des Atemflusses und der mukoziliären Clearance, was wiederum zu persistierenden respiratorischen Symptomen wie Auswurf, Husten und Atemnot führt. (229) Zigaretten- Rauchen, sowohl aktiv als auch passiv, gilt als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer COPD. Darüber hinaus die Exposition gegenüber organischen und anorganischen Stäuben, Feinstaub und rezidivierende pulmonale Infektionen sind mit erhöhter Krankheitshäufigkeit assoziiert. Endogene Faktoren wie etwa der α_1 - Antitrypsinmangel oder die primäre Ziliendyskinesie spielen eine pathophysiologische Rolle insbesondere beim Auftreten der Erkrankung im jüngeren Alter. (229) Die GOLD geht von einer weltweiten Prävalenz der COPD von etwa 12% aus. Patienten mit einer COPD wiesen insgesamt eine hohe Mortalität auf. Weltweit starben etwa 3 Millionen Patienten, was 6% der gesamten Todesfälle ausmachte. Aktuell gilt die COPD als vierthäufigste Todesursache. Für das Jahr 2020 wird erwartet, dass sie bereits den dritten Platz unter den Todesursachen weltweit einnimmt. (229, 230) Akute Exazerbationen einer COPD mit Notwendigkeit der stationären Behandlung zeigten eine stationäre Mortalität zwischen 5 -10% und einen Anstieg auf über 20% im ersten Jahr nach der Entlassung (231).

Mehrere Untersuchungen stellten in diesem Zusammenhang fest, dass Patienten mit einer COPD vermehrt Komorbiditäten aufwiesen. Hier sind insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren, wie eine KHK (229, 232), Herzinsuffizienz (229, 232), VHF (229, 232), pAVK (229, 233), arterieller Hypertonus (229, 232), Diabetes mellitus (229, 232) und Rauchen (232), zu nennen.

Darüber hinaus ergab sich nach Analysen medizinischer Registerdaten ein erhöhtes Risiko für eine VTE innerhalb dieses Patientenkollektivs (232, 234-237), wobei das Risiko für eine Lungenembolie im Vergleich zu einer tiefen Beinvenenthrombose zum einen häufiger untersucht wurde und zum anderen im Vergleich höher ausfiel (235, 237). Die genannten Ergebnisse konnten anhand der Beobachtungen aus zwei populationsbasierten Studien, der Tromsø- Studie und der ARIC- Studie, bestätigt werden.

Die ARIC- Studie konnte nach Adjustierung für die Risikofaktoren der VTE ein etwa 35% höheres Risiko einer VTE für COPD- Patienten im Vergleich zu gesunden Personen feststellen (HR 1,35; 95% CI 1,08 - 1,68). Dies betraf sowohl primäre (HR 1,50; 95% CI 1,05 - 2,14) als auch sekundäre (HR 1,25; 95% CI 0,94 - 1,67) VTE- Ereignisse, zeigte sich allerdings für eine Lungenembolie höher als für eine tiefe Beinvenenthrombose und erreichte für die letztere keine Signifikanz (HR 1,49; 95% CI 1,09 - 2,05 vs. HR 1,20; 95% CI 0,87 - 1,65). Zudem konnte eine Zunahme des Risikos für eine VTE mit zunehmender bronchialer Obstruktion, gemessen anhand der Ein- Sekundenkapazität (FEV₁%), festgestellt werden. (238)

Die Tromsø- Studie stellte fest, dass Patienten mit einer höhergradigen COPD (GOLD- Stadium III und IV) ein 1,6- fach erhöhtes VTE- Risiko aufwiesen als gesunde Kontrollpersonen (HR 1,61; 95% CI 0,90 - 2,93). Eine lineare Zunahme des Risikos einer VTE vom Stadium I bis IV konnte jedoch nicht beobachtet werden. Es zeigte sich darüber hinaus im Gegensatz zur ARIC- Studie keine Assoziation zwischen der COPD und dem Auftreten einer primären VTE. Zusätzlich betrachtete die Tromsø- Studie den Einfluss einer zusätzlich auftretenden VTE auf das Mortalitätsrisiko der COPD- Patienten und konnte einen Anstieg um das Fünffache feststellen (HR 5,54; 95% CI 4,01 - 7,66). (231) *Kim et al.* stellte in einer Querschnittstudie aus dem Jahr 2014 weiterhin fest, dass COPD- Patienten, die eine VTE erlitten, im Durchschnitt älter waren, einen höheren BMI und

mehr Pack- Years aufwiesen, sowie eine geringere körperliche Belastbarkeit, gemessen mithilfe des „6- Minuten- Gehtests“, zeigten als die Vergleichspersonen ohne VTE (239).

Die Autoren sind sich darüber einig, dass die dargestellten Ergebnisse darauf schließen lassen, dass das Auftreten der genannten Komorbiditäten und Risikofaktoren bei COPD-Patienten eine der Ursachen für das vermehrte Auftreten der VTE im Krankheitsverlauf darstellte (231, 234, 238, 239). Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden bereits in den vorangegangenen Kapiteln erläutert. Darüber hinaus verwiesen mehrere Autoren auf den inflammatorischen Charakter der COPD und in diesem Zusammenhang auf eine durch die Inflammation bedingte Hyperkoagulabilität des Blutes (230, 238, 240) und Endotheldysfunktion (230). Zusätzlich zur allgemeinen Entzündungsreaktion verwies Le Mao et al. auf die Wirkung des Nikotins als Hauptrisikofaktor der COPD. Nikotin reduziere die Konzentration des Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 und erhöhe die Konzentration des Gerinnungsfaktor VIII, was den prothrombotischen Status zusätzlich verstärke (230).

2.4 Grundlagen der Sonographie

Im Rahmen der bildgebenden Diagnostik venöser Erkrankungen spielt die sonographische Untersuchung der entsprechenden Venen eine wichtige Rolle und hat invasive Prozeduren, wie die Phlebographie, weitestgehend abgelöst (241). Die aktuelle Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“ empfiehlt bei entsprechender klinischer Wahrscheinlichkeit die Kompressionssonographie der Beinvenen zur Sicherung der Diagnose einer TVT (242). Ebenso schlägt die Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie der Varikose“ die Duplexsonographie als bildgebende Untersuchung der Wahl zur detaillierten Erfassung der venösen Hämodynamik vor (243).

An dieser Stelle sollen die technischen Grundlagen der Sonographie skizziert werden. Dabei gilt das Interesse den im Rahmen der Studie angewandten sonographischen Methoden zur Beurteilung der tiefen Beinvenen. Für weitere Informationen zur sonographischen Gefäßdiagnostik sowie für detaillierte Grundlagen der Sonographie sei an dieser Stelle auf die einschlägige Literatur zu den entsprechenden Fragestellungen verwiesen.

Die Sonographie nutzt Ultraschallwellen, die ausgesandt und beim Auftreffen auf Gewebe in unterschiedlichem Maße reflektiert werden. Anhand der Laufzeit der reflektierten Schallwellen werden die Schichtstrukturen der Gewebe rekonstruiert. Bei der *Brightness- Mode- Sonographie* (engl. *brightness* = Helligkeit) oder auch *B- Mode- Sonographie* werden diese Informationen in Helligkeitsstufen übersetzt, sodass ein zweidimensionales Schwarz- Weiß- Bild entsteht, in dem jedes Gewebe einen spezifischen Grauwert besitzt. Die *B- Mode- Sonographie* ist eine häufig verwendete Methode und findet unter anderem im Rahmen der Gefäßdiagnostik Anwendung. Die Kompressionssonographie der Beinvenen zur Diagnostik einer Beinvenenthrombose ist nur ein Anwendungsbeispiel. (39)

Die Anwendung des Doppler- Effekts erhöht die Aussagekraft der Sonographie. Der Doppler- Effekt beschreibt eine vom Empfänger wahrgenommene Änderung der Frequenz bei einer Veränderung des Abstands zwischen Schallquelle und Empfänger. In der Medizin wird dieser verwendet, um Flussgeschwindigkeiten in Blutgefäßen darzustellen. (39) Die vom Sender ausgesandten Ultraschallwellen werden von den sich bewegenden Blutbestandteilen reflektiert. Der Empfänger nimmt eine Frequenzänderung der ursprünglichen Schallwellen wahr, die sich aufgrund der Bewegung der Blutzellen ergibt. Die Differenz zwischen ausgesendeter und empfangener Frequenz nennt man „Dopplerfrequenz“ oder „Dopplershift“. Je höher die Blutflussgeschwindigkeit, desto höher ist der „Dopplershift“. (39)

Man unterscheidet die *Continuous- Wave- Dopplersonographie* (cw- Dopplersonographie) von der *Pulsed- Wave- Dopplersonographie* (pw- Dopplersonographie). Bei der ersten Methode arbeiten Sender und Empfänger des Ultraschallsignals kontinuierlich, sodass die Detektion auch großer Strömungsgeschwindigkeiten möglich ist. Der pw- Doppler hingegen sendet einen Ultraschallimpuls aus und detektiert anschließend die ankommenden Echos aus einer zuvor definierten Messtiefe. Die Bestimmung der Messtiefe ist möglich, da die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Schallwellen im Körper mit ca. 1540 m/s konstant ist. Je nach Entfernung des reflektierenden Gewebes haben die Schallwellen unterschiedlich lange Laufzeiten. Der Empfänger wird in einem definierten Zeitfenster auf Empfang gestellt, sodass reflektierte Impulse nur aus einer bestimmten Messtiefe empfangen werden können. Man spricht vom *Sample Volume* oder „Dopplerfenster“. Nachdem das Echo des ersten Impulses registriert worden ist, wird ein neuer Impuls ausgesendet. Die

Frequenz der gesendeten Impulse ergibt sich somit aus der Laufzeit der Echos und wird als Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) bezeichnet. Je tiefer das zu untersuchende Gewebe (Reflektor) liegt, desto länger ist die Zeit bis zum Eintreffen des Echos und desto niedriger ist die PRF. Die pw- Dopplersonographie erlaubt damit im Gegensatz zur cw- Dopplersonographie eine präzise örtliche Signalauflösung. (39, 40)

Die Kombination der zweidimensionalen B- Mode- Sonographie mit dem Doppler- Effekt nennt man Duplex- Sonographie. Sie ermöglicht die Erfassung von „Strömungssignalen aus einem definierten Areal in einer bestimmten Tiefe“ (40). Mithilfe der Duplex- Sonographie erfolgt unter anderem die Lokalisation verengter Gefäßabschnitte.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Studienziele

Die Gutenberg Gesundheitsstudie ist eine monozentrische, populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie der Universitätsmedizin Mainz.

Im Fokus der Gutenberg Gesundheitsstudie steht die Verbesserung der Risikovorhersage für das Individuum bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen.

Nach einer zweijährigen Pilotphase mit Testuntersuchungen beginnend im April 2005 begann im April 2007 die erste Untersuchungsphase der Teilnehmer im Studienzentrum. Im Rahmen des insgesamt fünfstündigen Untersuchungsprogramms durchlief der Teilnehmer nach einer festgelegten Reihenfolge die einzelnen Untersuchungsstationen. Jede Einzeluntersuchung erfolgte nach Standard Operating Procedures (SOP) und einer entsprechenden Arbeitsanweisung für die Mitarbeiter. Die Erhebung der Daten zu Herz-Kreislauf- Erkrankungen, Tumorerkrankungen, Erkrankungen des Immunsystems, der Augen, der Psyche und des Stoffwechsels, wurden ergänzt durch die Erfassung von Umweltfaktoren, psychosozialen Faktoren und Charakteristika des Lebensstils. Mithilfe der laborchemischen und genetischen Parameter wurde zusätzlich eine Biomaterialdatenbank angelegt. Im Anschluss an die Untersuchungen fand ein ausführliches Gespräch über die Untersuchungsergebnisse mit einem Studienarzt statt und es wurde eine schriftliche Zusammenfassung für die Besprechung mit dem Haus- und/oder Facharzt ausgehändigt.

Zweieinhalb Jahre nach der Hauptuntersuchung fand die erste Nachuntersuchung der Teilnehmer ab Oktober 2009 in Form einer telefonischen Befragung zum aktuellen Gesundheitsstatus und möglichen gesundheitlichen Veränderungen statt.

Weitere zweieinhalb Jahre später, insgesamt fünf Jahre nach der ersten Hauptuntersuchung, erfolgte eine Verlaufsuntersuchung im Studienzentrum. Im Rahmen dieser fand erstmals die Untersuchung des Beinvenensystems unter anderem mithilfe sonographischer Beurteilung der Vena femoralis communis statt. Eine detaillierte Beschreibung zum Ablauf und zur Datenerhebung folgt in Kapitel 3.4.

Als primärer Endpunkt der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde der kardiale Tod bzw. der neu aufgetretene akute Myokardinfarkt definiert. Erkrankungen wie zum Beispiel ein

Apoplex, Diabetes mellitus oder eine Herzinsuffizienz bilden darüber hinaus sekundäre und tertiäre Endpunkte der Studie.

Im Fokus der Gutenberg Gesundheitsstudie steht eine verbesserte individualisierte Risikoabschätzung und Verlaufsbeurteilung der untersuchten Erkrankungen. Darüber hinaus liegt das Interesse auf der Etablierung und Bewertung von neuen diagnostischen Instrumenten zur Erfassung von klinischen und subklinischen Ausprägungen der genannten Erkrankungen.

3.2 Studienpopulation und Stichprobe

Als Zielregion für die Studienpopulation wurden die Stadt Mainz und der angrenzende Landkreis Mainz- Bingen festgelegt. Aus Daten der jeweiligen Einwohnermeldeämter wurde eine Zufallsstichprobe (N= 35.008) bestehend aus Männern und Frauen zwischen 35 und 74 Jahren gezogen. Entsprechend der Fallzahlberechnung für die primären Endpunkte wurden aus dieser Studienpopulation die notwendigen 15.010 Teilnehmer für die Teilnahme an der Studie rekrutiert. Es fand eine Stratifizierung jeweils zu gleichen Teilen für das Geschlecht, für den Wohnort (Stadt Mainz oder Landkreis Mainz- Bingen) und für die vier Altersdekaden statt. Innerhalb der Gesamtpopulation wurden repräsentative Teilstichproben generiert. Personen, die aufgrund unzureichender Deutschkenntnisse oder physischer und/ oder psychischer Einschränkungen außer Stande waren an der Studie teilzunehmen, wurden ausgeschlossen. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte beginnend im April 2007 bis April 2012 und sah eine schriftliche und/ oder telefonische Kontaktaufnahme, falls nötig auch mehrfach, durch das Studienbüro vor. Die Teilnahme fand in jedem Fall freiwillig statt. Teilnahmeverweigerungen wurden mithilfe einer strukturierten Befragung analysiert.

3.3 Ethische Aspekte und Datenschutz

Bei der Durchführung der Studie wurde auf die Einhaltung der Prinzipien der *Good Clinical Practice* (GCP) (244, 245), der *Good Epidemiological Practice* (GEP) (246) und der Deklaration von Helsinki (247) geachtet. Sämtliche Mitarbeiter unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht beziehungsweise der Verpflichtung zur Geheimhaltung nach

Artikel 42 EGStGB (Verpflichtungsgesetz). Zudem wurden die Verpflichtungen des Bundesdatenschutzes berücksichtigt. Das Landesdatenschutzgesetz von Rheinland-Pfalz liegt der Gutenberg Gesundheitsstudie zugrunde.

Vor Beginn der Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland- Pfalz und vom zuständigen Datenschutzbeauftragten der Universitätsklinik Mainz jeweils ein positives Votum für die Durchführung der Studie eingeholt.

Vor Studienbeginn erfolgte eine umfangreiche Aufklärung jedes Teilnehmers über die Studienteilnahme, die Datenweitergabe an das Krebsregister des Landes Rheinland-Pfalz, die Teilnahme an genetischen Untersuchungen, Biomaterialgewinnung, -aufarbeitung, -untersuchung und -weitergabe sowie über die Entbindung der Schweigepflicht des beteiligten Hausarztes. Zu den einzelnen Punkten wurde jeweils die schriftliche Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Jedem Teilnehmer wurde eine Studienidentifikationsnummer (*Gutenberg Health- Study- Identity* = GHSIDxxxx) und allen Laborproben davon unabhängige Laboridentifikationsnummern (*Gutenberg Health- Study- Laboridentity* = GHSLIDxxxx) zugeteilt. Alle Studiendaten wurden in unterschiedlichen Datenbanken und pseudonymisiert abgespeichert. Für die Publikation von Studienergebnissen wurden die Daten anonymisiert und aggregiert.

3.4 Studienablauf und Datenerhebung

Im Abstand von zweieinhalb Jahren (Beginn Oktober 2009 bis Oktober 2014) zur Eingangsuntersuchung fand die erste Follow- up- Evaluation der Teilnehmer statt. Im Rahmen dieser wurden Endpunkte erhoben und ein computerassistiertes Telefoninterview mit standardisierten Fragen durch Mitarbeiter der Gutenberg Gesundheitsstudie durchgeführt. Nach weiteren zweieinhalb Jahren (von April 2012 bis April 2017) fand eine zweite Nachuntersuchung der Teilnehmer statt, mit einer ausführlichen klinischen Untersuchung ähnlich der Eingangsuntersuchung.

Der vorliegenden Arbeit liegen die Daten der 5-Jahres- Nachuntersuchung sowie die Mortalitätsdaten nach durchschnittlich acht Jahren Nachbeobachtungszeit zugrunde. Der primäre Endpunkt dieser Untersuchung ist die Mortalität der Teilnehmer (*all cause*

mortality). Während eines insgesamt sechsstündigen Untersuchungsablaufs wurden eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt. Darüber hinaus verschiedene funktionelle Tests, Erhebung struktureller Daten und Gewinnung von Biomaterialproben. Erstmals fand in diesem Rahmen eine strukturierte Untersuchung des Beinvenensystems unter anderem mithilfe der Kompressionssonographie der Beinvenen statt. Alle Untersuchungen fanden im Studienzentrum statt nach jeweils standardisierten SOPs und wurden von geschulten Mitarbeitern durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten vorab eine detaillierte Infobroschüre sowie Hinweise zu notwendigen Vorbereitungen (Einhaltung einer Nahrungskarenz, Alkohol-, Nikotin- und Koffeinverzicht, Mitbringen einer Lesebrille und der aktuellen Medikamente).

Nach dem gesamten Untersuchungsablauf fand ein abschließendes Gespräch mit einem der Studienärzte über die Untersuchungsergebnisse statt. Eine schriftliche Zusammenfassung wurde ebenfalls für die Nachsorge beim Haus- oder Facharzt ausgehändigt.

3.4.1 Kompressionssonographie der tiefen Beinvenen

Zur Durchführung der Kompressionssonographie waren ausschließlich Mitarbeiter nach erfolgter Einweisung und unter Kenntnis der vorliegenden Standard Operating Procedures (SOP) ermächtigt. Die erfolgte Einweisung musste im Einweisungsprotokollbuch dokumentiert und durch Unterschriften der zuständigen Personen bestätigt worden sein. Ermächtigt zur Einweisung neuer Mitarbeiter waren alle eingewiesenen Personen, die eine mindestens dreimonatige Durchführung der Prozedur vorweisen konnten.

Die Kompressionssonographie der Beine wurde mit einem High- End Sonographiegerät, iU 22 der Firma Philips, mit einem 9 MHz Gefäßschallkopf durchgeführt. Die Teilnehmer wurden gebeten ihre Beine vollständig zu entkleiden und eine entspannte Position in Rückenlage auf der Untersuchungsliege einzunehmen. Während einer fünfminütigen Ruhephase wurde der Untersuchungsablauf erläutert. Anschließend erfolgte die Untersuchung zunächst am rechten dann am linken Bein.

Zum Auffinden der Vena femoralis communis wurde der Schallkopf auf Höhe des Leistenbandes aufgesetzt und die Vene oberhalb der Femoralisgabel aufgesucht. Um die

atemabhängige Reagibilität der Vene zu erfassen, wurde die Vene im Querschnitt dargestellt und während der tiefen Inspiration und Expiration des Teilnehmers eine Bildschleife ohne Kompression der Vene mittels B- Bild- Sonographie aufgezeichnet.

Durch Drehen des Schallkopfes erfolgte anschließend die Darstellung der Vene im Längsschnitt. Der PW- Doppler wurde in das Gefäßlumen eingelegt und so die Dynamik des venösen Flusses in Atemruhelage über 3 Atemzyklen (ca. 15s) erfasst. Dabei sollte der Teilnehmer möglichst mit geöffnetem Mund atmen.

Im Anschluss an die dynamischen Messungen wurden Standbilder der einzelnen Beinvenenabschnitte jeweils im Querschnitt und unter Kompression im B- Bild- Modus aufgenommen. Nacheinander erfolgte so die sonographische Darstellung der Vena femoralis communis direkt oberhalb der Femoralisgabel, der distalen Vena femoralis profunda direkt unterhalb der Femoralisgabel, sowie ihres medialen und proximalen Abschnittes und der Vena poplitea.

Für den Fall, dass bei der Kompression der Venenabschnitte ein intraluminaler Thrombus gesehen wurde, sollte dieser anhand einer Standbild- Aufnahme dokumentiert und im Längs- und Querschnitt vermessen werden. Gleichzeitig erfolgte die Überweisung des Teilnehmers zur angiologischen Kontrolluntersuchung in der Poliklinik der Universitätsmedizin oder bei einem niedergelassenen Angiologen noch am Untersuchungstag.

Mithilfe der Software Xcelera (Fa. Philips) fand eine digitale Speicherung der erhobenen Datensätze unter Angabe der zugehörigen GHSID des Teilnehmers auf einem zentralen Server statt.

3.4.2 Körperliche Untersuchung

Zur Ermittlung der Körpergröße legte der Teilnehmer vor Beginn der Untersuchung seine Kleidung bis auf die Unterwäsche ab und stellte sich mit dem Rücken zur Messlatte, Seca 220 (Fa. Seca, Deutschland), die Fersen und geschlossenen Füßen an die Wand, den Kopf waagrecht. Der Messschieber wurde vom Untersucher auf den Kopf des Teilnehmers abgesenkt bis dieser flach auflag. Der Teilnehmer trat zur Seite und die Körpergröße wurde millimetergenau durch den Untersucher abgelesen und im

elektronischen Datenerhebungsformular (*electronic Case Report Form* = eCRF) dokumentiert.

Mithilfe einer digitalen Personenwaage, Seca 709 (Fa. Seca, Deutschland), wurde das Körpergewicht des ebenfalls nur mit Unterwäsche bekleideten Teilnehmers ermittelt. Dieser stellte sich mit dem Rücken zur Wand mittig auf die Waage. Das Gewicht wurde hundertgrammgenau abgelesen und ins eCRF eingetragen.

Vor Beginn der Untersuchungen wurde täglich eine Funktionsprüfung der Waage, sowie die ordnungsgemäße Befestigung und korrekte Höhe der Messlatte überprüft.

Für die Erhebung des Ruheblutdrucks standen ein automatisches Blutdruckmessgerät, Omron 705CP-II (Fa. Omron, Japan) sowie Manschetten in unterschiedlichen Größen passend für verschiedene Oberarmumfänge (17- 22cm, 22-32cm, 32- 42cm) zur Verfügung. Zusätzlich waren ein Netzteil und Drucker mit Thermopapier, vier AA-Batterien, eine Stoppuhr (Oregon Scientific, Deutschland), ein Tischthermometer und ein Maßband vorhanden. Die jährliche technische Prüfung des Blutdruckmessgerätes erfolgte durch die medizintechnische Abteilung der Universitätsklinik. Tägliche Funktionsprüfungen wurden durch die Untersucher vor Beginn der Untersuchungen durchgeführt. Zur Messung des Ruheblutdruckes setzte sich der Studienteilnehmer mit entkleidetem Oberarm entspannt auf einen Stuhl. Der Arm sollte locker herabhängen und die Handflächen nach oben zeigen. Die Raumtemperatur betrug mindestens 22° Celsius. Mithilfe des Maßbandes wurde der Oberarmumfang ermittelt und die entsprechend passende Manschette ausgewählt und ca. 3 cm oberhalb der Ellenbeuge in Herzhöhe angelegt. Dabei wurde auf eine vollständige Entlüftung der Manschette geachtet und darauf, dass die Markierung über der Arteria brachialis lag. Nur der Untersucher konnte während der Messung die Anzeige des Blutdruckmessgerätes beobachten, dem Studienteilnehmer wurde der Messwert im Anschluss an die Untersuchung mitgeteilt. Der Messung ging eine fünfminütige Ruhephase voraus, die Messung fand an beiden Oberarmen statt. Trat eine Blutdruckdifferenz von ≥ 20 mmHg systolisch und/ oder ≥ 15 mmHg diastolisch zwischen den Seiten auf, so wurde die Messung zweimal am linken Arm nach insgesamt drei und sechs Minuten wiederholt. Die Messwerte wurden ausgedruckt und im persönlichen Studienordner abgeheftet. Alle Daten wurden im eCRF dokumentiert.

Die venöse Blutentnahme zur Gewinnung der Proben für die Biomaterialdatenbank erfolgte mithilfe des Safety- Multifly®- Sets in der Größe 20 Gauge und 200mm (Fa. Sarstedt, Deutschland). Es waren zudem mehrere Monovetten (2x Citrat, 7x EDTA, 5x Serum, 1x Lithium- Heparin, 1x Homocystein), drei Vacutainer® (CPT 8) mit Vacutainer® Adapter und Vacutainer® Einmalhalter (Fa. Becton Dickinson GmbH, Deutschland), ein Hausdesinfektionsspray, mehrere sterile Tupfer, ein Stauschlauch, ein Pflasterstreifen, ein Leukosilk- Klebestreifen und Einmalhandschuhe nötig. Die Monovetten wurden jeweils mit Etiketten versehen, auf denen die GHS-Laboridentifikationsnummer vermerkt war. Mithilfe des Laboranforderungsprogrammes Lauris der Universitätsmedizin Mainz wurden die entsprechenden Untersuchungen beauftragt und die Etiketten zusätzlich per Barcode- Scanner in das eCRF eingelesen. Die Venenpunktion und Entnahme der Proben erfolgte nach standardisierter Handlungsanweisung und nach den allgemeinen Hygienevorschriften zur peripheren Venenpunktion. In durchsichtigen Plastiktüten verpackt gelangten die gesamten Proben eines Teilnehmers in das Zentrallabor der Universitätsklinik Mainz und wurden dort im Rahmen der Routinediagnostik analysiert. Die Abholung der Proben aus dem Studienzentrum erfolgte stündlich durch das Laborpersonal.

3.4.3 Anamnestische Datenerhebung

Die Stammdaten eines jeden Studienteilnehmers wurden zu Beginn der Studie erhoben. Weitere anamnestische Daten wurden anhand verschiedener Fragebögen sowie eines standardisierten computerassistierten persönlichen Interviews abgefragt. Für die Durchführung des persönlichen Interviews standen im Studienzentrum ein Computer mit Monitor, Tastatur und Maus sowie die Interview- Software „Dateneingabe im online-Betrieb“ (DAIMON) zur Verfügung. Darüber hinaus ein Barcode- Scanner (Modell USB/KWB/RS232), eine laminierte Antwortkarte zur visuellen Unterstützung des Befragten bei der Beantwortung der Fragen und für den Fall technischer Ausfälle eine Papierversion des Interviews. Für die Qualitätskontrolle des standardisierten computerassistierten persönlichen Interviews war die Aufzeichnung des Interviews vorgesehen. Dazu wurde im Vorfeld das informierte Einverständnis des Teilnehmers eingeholt. Zur Gesprächsaufzeichnung standen der Digital Voice Recorder, Olympus WS 320M, (Fa. Olympus, Japan) und ein lärmdämpfendes Mikrofon, Olympus ME 12, (Fa. Olympus, Japan) mit Schnellladegerät und passendem Netzstecker, Olympus BU-90SE,

(Fa. Olympus, Japan) zur Verfügung. Die persönliche Studienidentifikationsnummer wurde per Barcode- Scanner eingelesen und die Gesprächsaufnahme für jeden Teilnehmer neu gestartet. Vor Beginn des Interviews klärte der Untersucher über die Aufzeichnung des Gesprächs und den Gesprächsablauf auf. Während der Befragung hatte nur der Untersucher Einsicht auf den Monitor. Das Gespräch fand aus datenschutzrechtlichen Gründen bei verschlossener Tür statt und lediglich der Teilnehmer und der Studienmitarbeiter befanden sich im Raum. Anhand des Namens und des Erscheinungsbildes des Studienteilnehmers notierte der Untersucher das Geschlecht. Die Befragung sollte möglichst neutral, wortlautgetreu und in ruhiger Sprechgeschwindigkeit durchgeführt werden. Um die Standardisierung zu gewährleisten, wurden zusätzliche Erläuterungen, Fragen, Meinungsäußerungen, suggestive Äußerungen und Unterbrechungen vermieden. Bei Verständnisproblemen gab die Software entsprechende Anweisungen, denen der Untersucher folgen konnte. Für häufig vorkommende Antworten existierten vorformulierte Antworten. Gegebenenfalls wurden am Ende des Interviews Kommentare ergänzt. Der Untersucher beendete die Befragung, indem er die Durchführung des Interviews bestätigte und über die Notwendigkeit einer ärztlichen Nachuntersuchung entschied. Die Ergebnisse wurden gespeichert und die Gesprächsaufzeichnung beendet.

Im Studienzentrum wurden den Teilnehmern zusätzlich Papierfragebögen ausgehändigt, die selbst auszufüllen waren. Die Studienmitarbeiter versahen diese zuvor mit dem Barcode und dem Untersuchungsdatum und standen für eventuelle Rückfragen zur Verfügung. Die Daten der Fragebögen wurden von zwei Mitarbeitern unabhängig voneinander in die Datenbank eingetragen, um mögliche Fehler zu minimieren.

Im Rahmen der Medikamentenanamnese wurden alle Medikamente erfasst, die innerhalb der letzten vier Wochen vom Teilnehmer eingenommen worden sind. Ein Studienmitarbeiter dokumentierte die Medikamente im eCRF, dazu wurden mitgebrachte Medikamentenpackungen mit dem vorhandenen Barcode- Scanner eingelesen. Die Dosierung, das Einnahmeintervall und die –dauer wurden notiert, ebenso ob es sich um eine ärztliche Verordnung oder eine Selbstmedikation handelte. Bei fehlenden Angaben erfolgte eine telefonische Nachfrage beim jeweiligen Haus- oder Facharzt. Alle Medikamente wurden zusätzlich nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem eingeordnet.

3.4.4 Auswertung der morphologischen und funktionellen Daten der Vena femoralis communis

Die Erhebung der Parameter aus den gespeicherten Datensätzen der Kompressionssonographie erfolgte nach einer für diesen Zweck erstellten Standardvorgehensweise (s. Anhang) durch unabhängige Untersucher. Nach einer theoretischen Einführung waren 50 Probeauswertungen für jede der insgesamt fünf auswertenden Personen vorgesehen. Ziel war es das Programm Xcelera (Fa. Philips GmbH, Deutschland) kennenzulernen und die Technik der Vermessung von sonographisch erhobenen Datensätzen einzuüben. Eine Kontrolle auf Richtigkeit dieser ersten Auswertungen erfolgte durch erfahrene Studienassistenten.

Sämtliche Befunde wurden im electronic Case Report Form (eCRF) dokumentiert und gespeichert.

Vor der Erhebung der Messparameter erhielten alle sonographisch erhobenen Bilder und Bildsequenzen eine Bewertung der Bildqualität im Schulnotensystem von Note 1 (sehr gut) bis Note 6 (ungenügend).

Im ersten Analyseschritt wurden die geometrischen Daten der Vena femoralis communis erfasst. Die in Schleife laufende Bildsequenz während der Ein- und Ausatmung wurde beim Erreichen des maximalen Venendurchmessers gestoppt und der maximale Umfang der Vene mithilfe eines Fadenkreuzes abgesteckt. Aus dem maximalen Umfang (cm) berechnete das Programm die maximale Querschnittsfläche (cm²) der Vene. Anschließend spielte man die Sequenz weiter ab, bis der minimale Venendurchmesser erreicht war, und steckte den minimalen Umfang (cm) in gleicher Weise ab, woraus das Programm die minimale Querschnittsfläche (cm²) der Vene berechnete.

Für die funktionelle Beurteilung der Vena femoralis communis diente die mit PW- Doppler erfasste Flussgeschwindigkeit in Atemmittellage über drei Atemzüge hinweg. Es erfolgte die manuelle Messung der durchschnittlichen maximalen und minimalen Durchschnittsgeschwindigkeit. Dazu legte man das Fadenkreuz an den gemittelten Spitzenwert an. Zusätzlich wurde der Winkel dokumentiert, mit dem die PW-Dopplersonde im Gefäß lag.

Tabelle 2. Erhobene Parameter der sonographischen Venenprofilanalyse

Parameter der venösen Geometrie

- Maximaler Durchmesser [cm]
- Maximaler Umfang [cm]
- Maximale Querschnittsfläche [cm²]
- Minimaler Durchmesser [cm]
- Minimaler Umfang [cm]
- Minimale Querschnittsfläche [cm²]

Parameter des venösen Flussprofils

- Maximale Flussgeschwindigkeit [cm/s]
- Minimale Flussgeschwindigkeit [cm/s]

Winkel der pw- Dopplersonde im Gefäß

Die Tabelle listet alle Parameter auf, die im Rahmen der retrospektiven Auswertung der sonographisch erhobenen Venenanalyse jeweils für die Vena femoralis communis beider Körperseiten erhoben worden sind. Mithilfe des Analyseprogramms Xcelera (Fa. Philips GmbH, Deutschland) erfolgte die Vermessung des minimalen und maximalen venösen Umfangs, sowie der minimalen und maximalen venösen Flussgeschwindigkeit jeweils manuell durch die Auswerter. Der Durchmesser und Umfang der Venen wurden anschließend vom Analyseprogramm Xcelera (Fa. Philips GmbH, Deutschland) berechnet. Alle Messwerte, sowie der Winkel der pw- Dopplersonde im Gefäß wurden von den Auswertern in einen elektronischen Fragebogen eingetragen.

pw: pulsed waved

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Messung des Venenumfangs. Anhand der manuellen Vermessung errechnet das Computerprogramm zusätzlich die Fläche des Venen-Querschnitts. In der Abbildung 7 ist die Flusskurve des Blutes in Atemmittellage zu sehen.

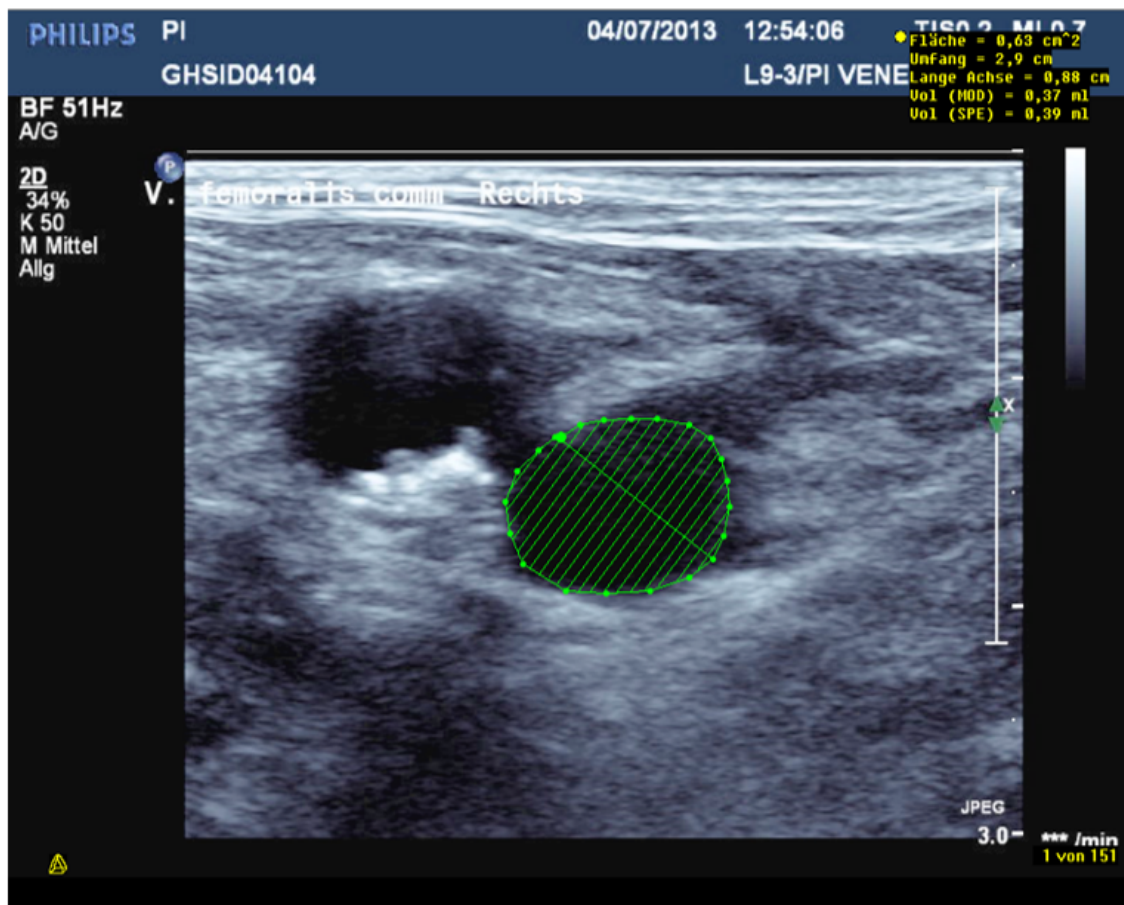


Abbildung 5. Minimaler Umfang der rechten Vena femoralis communis

Zu sehen ist das Originalbild einer retrospektiven Auswertung der sonographischen Venenanalyse mithilfe des Analyseprogramms Xcelera (Fa. Philips GmbH, Deutschland). Jedes Bild trägt die GHSID des jeweiligen Teilnehmers, sowie die Bezeichnung der untersuchten Vene und der Körperseite. Im ersten Schritt erfolgte die manuelle Vermessung des minimalen Venenumfanges.

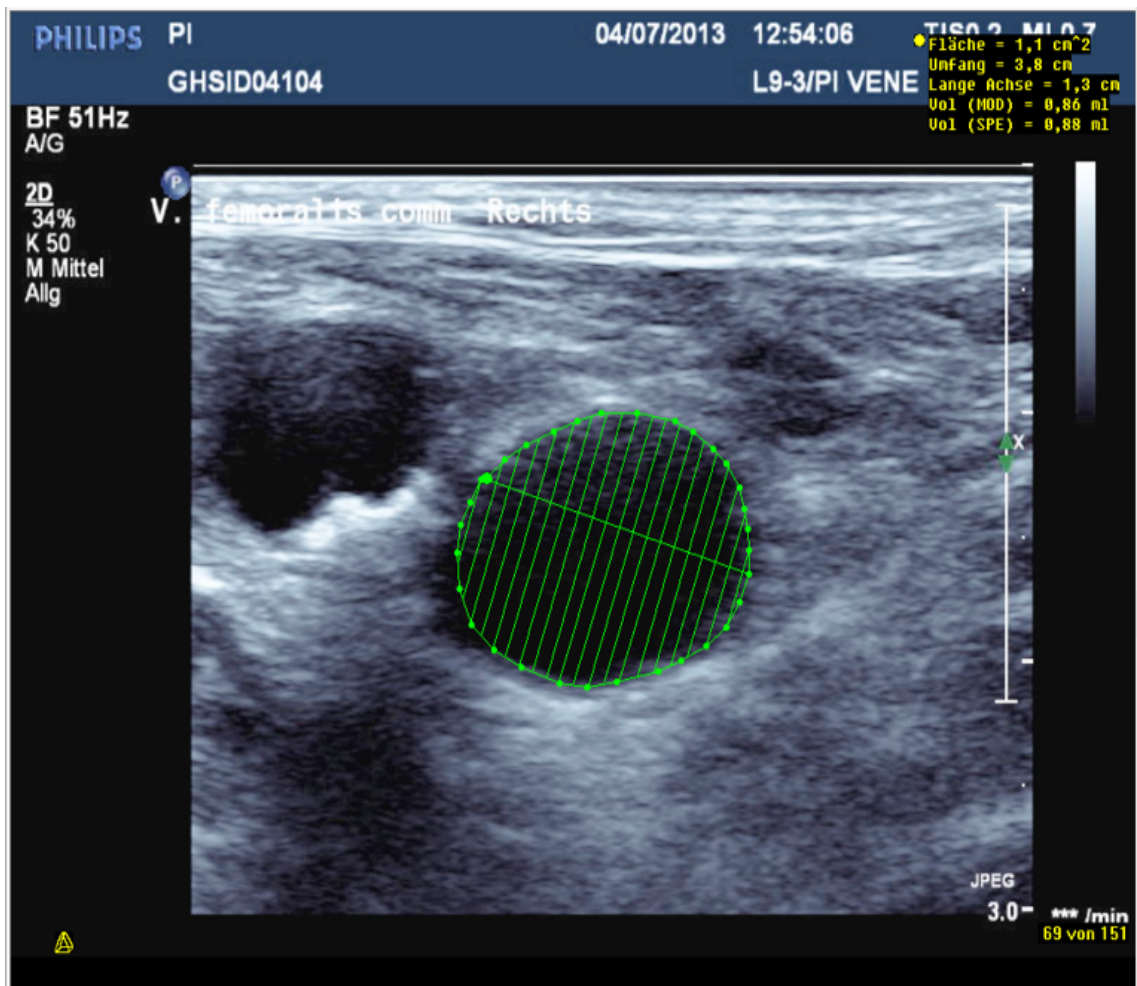


Abbildung 6. Maximaler Umfang der rechten Vena femoralis communis

Zu sehen ist das Originalbild einer retrospektiven Auswertung der sonographischen Venenanalyse mithilfe des Analyseprogramms Xcelera (Fa. Philips GmbH, Deutschland). Jedes Bild trägt die GHSID des jeweiligen Teilnehmers, sowie die Bezeichnung der untersuchten Vene und der Körperseite. Im zweiten Schritt erfolgte die manuelle Vermessung des maximalen Venenumfanges.

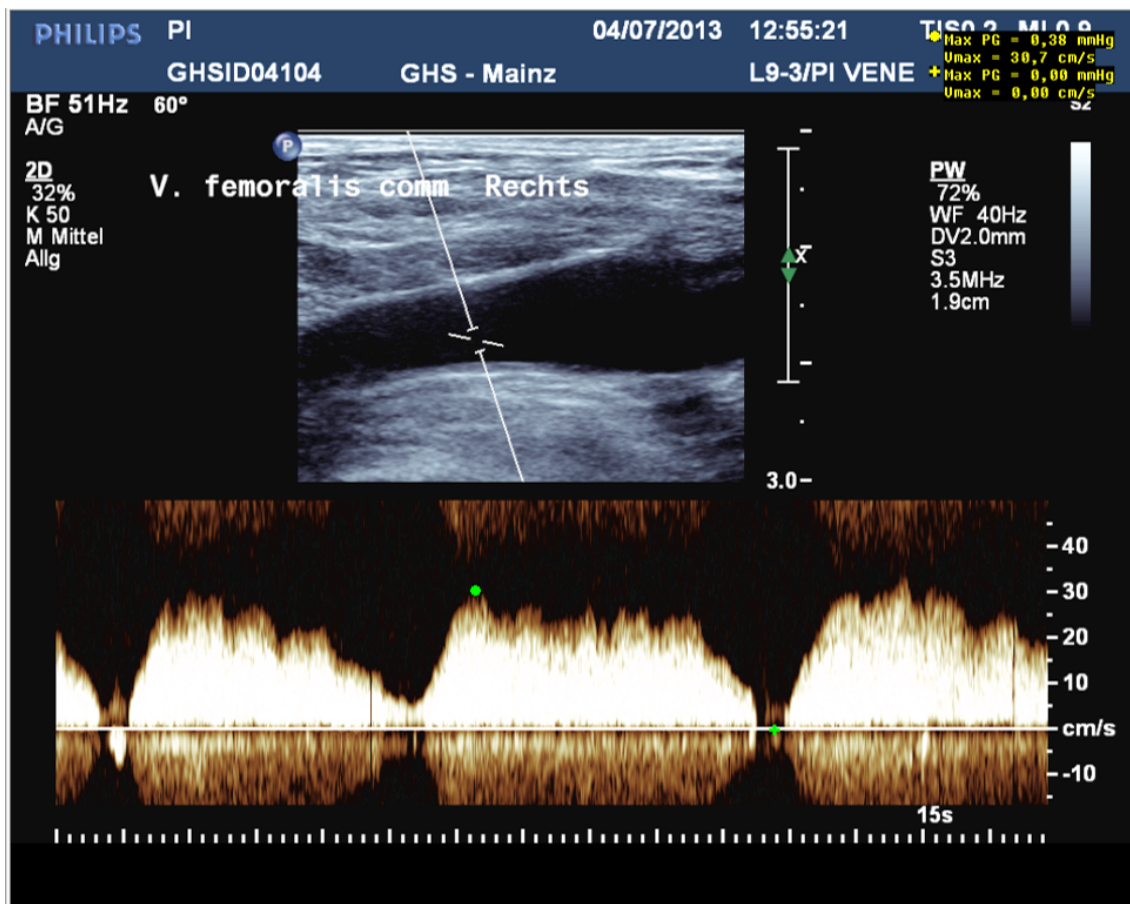


Abbildung 7. Flussgeschwindigkeit in Atemmittellage in der rechten Vena femoralis communis

Dieses Originalbild einer retrospektiven Auswertung der dopplersonographisch erhobenen Flussgeschwindigkeit innerhalb der Vena femoralis communis rechts zeigt die Bestimmung der maximalen und minimalen Flussgeschwindigkeit mithilfe zweier Messpunkte. Die Messpunkte wurden vom Auswerter jeweils manuell gesetzt. Im oberen rechten Bildbereich sind die Werte der jeweiligen Flussgeschwindigkeiten angegeben. Links oben ist der Wert des Winkels der pw- Dopplersonde abzulesen. Alle Werte wurden vom Auswerter im elektronischen Fragebogen notiert.

pw: pulsed waved

3.4.5 Qualitätskontrolle und Datenmanagement

Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Messwerte wurden im eCRF dokumentiert und auf einem zentralen Server gespeichert. Eine Plausibilitätsprüfung sowie eine Kontrolle auf Vollständigkeit gingen der Speicherung voraus.

Die Gruppe der unabhängigen Untersucher bestand aus insgesamt 5 Personen, davon 2 Doktoranden der Gutenberg Gesundheitsstudie und 3 Mitarbeitern des Studienzentrums. Um die Validität der Messergebnisse zu gewährleisten, wurden unter Aufsicht des zuständigen Statistikers sowohl ein Inter- als auch ein Intraobserververgleich durchgeführt. Für den Interobserververgleich befundeten die Untersucher jeweils 20 identische Datensätze und für den Intraobserververgleich jeweils 10 identische

Datensätze dreimal hintereinander mit zeitlichem Abstand von jeweils zwei bis drei Wochen. Nach Abschluss aller Messungen fand eine erneute Plausibilitätsprüfung statt. Datensätze, die den Kriterien der Prüfung nicht entsprachen, wurden zur Kontrolle und ggf. zur Nachmessung an die Untersucher zurückgegeben.

3.5 Statistische Analyse

3.5.1 Variablendefinition

Anhand der nachstehend aufgeführten Kriterien erfolgte die Definition der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt und/ oder Apoplex sowie Rauchen. Die Angaben zur Einordnung ergaben sich aus den anamnestisch erhobenen Daten und den objektiv ermittelten Messwerten im Untersuchungsablauf.

Ein Body Mass Index (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ definierte das Vorhandensein einer Adipositas. Grundlage der Berechnung waren die im Studienzentrum ermittelten anthropometrischen Maße Körpergewicht und Körpergröße. Ein Bluthochdruck wurde auf Grundlage anamnestischer Angaben sowie anhand der Einnahme von ärztlich verordneten antihypertensiven Medikamenten innerhalb der letzten zwei Wochen angenommen. Im Studienzentrum erhobene Werte des systolischen Blutdrucks von $\geq 140 \text{ mmHg}$ oder des diastolischen Blutdrucks von $\geq 90 \text{ mmHg}$ waren ebenfalls diagnosesichernd. Hier galt der Mittelwert aus der zweiten und dritten Blutdruckmessung in Ruhe. Ein Diabetes mellitus lag vor, wenn dieser nach Angaben des Teilnehmers ärztlich diagnostiziert worden war, wenn antidiabetische Medikamente eingenommen wurden oder bei einem HbA1c $\geq 6,5\%$. Eine Dyslipidämie galt als vorhanden, wenn sie bereits ärztlich festgestellt worden war oder Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels eingenommen wurden. Ebenso galt ein LDL/ HDL- Quotient von $>3,5$ und/ oder ein Triglyzerid- Gehalt von $\geq 150 \text{ mg/dl}$ in der durchgeführten Blutuntersuchung als Kriterium einer Dyslipidämie. Zu den Kriterien einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt galt ein aufgetretener Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei mindestens einer weiblichen Angehörigen ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr oder mindestens eines männlichen Angehörigen ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr. Im computerassistierten persönlichen Interview wurde der Nikotinkonsum erfragt. Bei Konsum von ≥ 1 Zigarette

pro Tag oder ≥ 7 Zigaretten pro Woche bestand definitionsgemäß ein aktiver Nikotinabusus. Zu den Nichtrauchern zählten sowohl Personen, die nie geraucht haben, als auch diejenigen mit einer Nikotinabstinenz von mindestens 6 Monaten.

Das Vorhandensein von kardiovaskulären Komorbiditäten wurde zum einen anhand anamnestischer Angaben der Teilnehmer im Rahmen des standardisierten persönlichen computerassistierten Interviews sowie der Medikamentenanamnese erfasst. Bei Bejahung der Frage nach Erkrankungen des arteriellen und/ oder venösen Gefäßsystems (Myokardinfarkt, Apoplex, pAVK, KHK, Beinvenenthrombose oder Lungenembolie, CVI), des Herzens (Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern), der Lunge (COPD), der Nieren (chronische Nierenerkrankung), der Leber (Leberfunktionsstörungen) und nach Krebserkrankungen lag die Variabel laut Definition vor. Bezüglich der Einschätzung einer CVI fand im Rahmen der Nachuntersuchung erstmals eine detaillierte Fotodokumentation der Beine statt. Auf Grundlage der Basisversion der revidierten CEAP- Klassifikation wurden die Teilnehmer je nach klinischer Ausprägung der venösen Veränderungen klassifiziert. Eine CVI bestand ab dem Stadium C3 bis einschließlich C6. Zusätzlich wurde im computerassistierten persönlichen Interview explizit nach subjektiven venösen Symptomen (Beinschmerzen, Wassereinlagerungen in den Beinen, Phlebitis, Krampfadern) und diese bei Bejahung der Frage nach mindesten einer der vier Beschwerden angenommen.

3.5.2 Statistische Methoden

Die statistische Analyse der Datensätze wurde mit der Statistik- Software R, Version 4.1.0 (2021-05-18), durchgeführt. Der statistischen Analysen ging die Erstellung eines statistischen Analyseplans voraus. Dieser Plan beinhaltete erklärende Hintergrundinformationen zum bisherigen Wissensstand über das venöse Flussprofil sowie über den Zusammenhang zwischen arteriellen und venösen Erkrankungen ebenso wie die Hauptfragestellung der geplanten Analyse. Darüber hinaus legte der Plan die detaillierte Definition aller verwendeten Variablen sowie der Analysemethoden zugrunde.

Die diskreten Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für die kontinuierlichen Variablen erfolgte sowohl die Angabe des Mittelwertes und dessen Standardabweichung als auch die des Medians, des 25%- und 75%- Quartils sowie der 5. und 95. Perzentile.

Die Ergebnisse der deskriptiven Analyse, also die Parameter der Geometrie und des Flussprofils der tiefen Beinvenen, wurden geschlechtsspezifisch und nach Altersdekaden stratifiziert jeweils für die rechte und linke Körperseite getrennt angegeben. Je nach Verteilung der Parameter erfolgte die Darstellung des Mittelwerts mit Standardabweichung, des Medians, des 25%- und 75%- Quartils oder der 5. und 95. Perzentile.

Unter Verwendung der Spearman- Rangkorrelation wurde die Ausprägung und die Art einer monotonen Beziehung zwischen den kontinuierlichen Variablen der rechten und linken Körperhälfte untereinander bestimmt.

Die Ableitung von Normwerten der venösen Parameter erfolgte mithilfe der Quantilsregression für die 5. und 95. Perzentile. Grundlage für die Bestimmung der Normwerte bildete die Referenzgruppe (N= 1.096), in der alle Teilnehmer des gesamten Analysekollektiv ohne Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, KHK und CVI sowie alle Nichtraucher zusammengefasst wurden. Alle übrigen Teilnehmer waren Teil der Non-Referenzgruppe (N= 2.624). Die graphische Darstellung der abgeleiteten Normwerte erfolgte in Form von Nomogrammen.

Zur Überprüfung möglicher Zusammenhänge zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten als unabhängige Variablen und den erhobenen Parametern des venösen Flussprofils als abhängige Variablen wurden uni- und multivariable Regressionsanalysen angewendet. In der multivariablen Regressionsanalyse fand die Adjustierung für das Geschlecht, das Lebensalter, die Körpergröße sowie für die kardiovaskulären Risikofaktoren und untersuchten Komorbiditäten statt. Zur Abschätzung des Effektes der einzelnen unabhängigen Variablen auf die Parameter des Flussprofils wurde jeweils der β - Schätzer mit dazugehörigem 95%- Konfidenzintervall angegeben.

Im Rahmen der Überlebenszeitanalyse fand zunächst die Auswertung der kumulativen Inzidenz aller Todesfälle jeder Ursache in Abhängigkeit von den venösen Parametern maximale Venenfläche, maximale venöse Flussgeschwindigkeit und maximale venöse Flussrate statt. Die Überprüfung möglicher Einflüsse der genannten venösen Parameter auf das Mortalitätsrisiko fand unter Anwendung der *Cox proportional hazard*- Regression statt. Um mögliche Störfaktoren auszuschließen, wurde für das Geschlecht, das Lebensalter, die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten adjustiert.

Grundlage für die Analyse der Überlebenszeiten bildeten die Daten zur Mortalität über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 8,14 Jahren ($\pm 1,22$ Jahre) bis einschließlich August 2021.

4 Ergebnisse

4.1 Verfügbarkeit der Daten

Für die vorliegende Analyse wurden die Daten der ersten Teilstichprobe des Gesamt-Studienkollektivs mit insgesamt 5.000 Teilnehmern zugrunde gelegt, die bei der ersten Nachuntersuchung fünf Jahre nach Beginn der Studie erhoben wurden. Die Untersuchung dieser Teilnehmer fand zwischen Mai 2012 und Oktober 2013 statt. Es lagen insgesamt 4.240 Datensätze der Kompressionssonographie zur retrospektiven Auswertung vor, die zwischen Juni 2015 und August 2016 stattfand. Bei 520 Untersuchungen konnten nur unvollständige Datensätze erhoben werden. Die Gründe hierfür reichen von technischen Problemen über organisatorische bis hin zu teilnehmerspezifischen Hindernissen, wie starke Adipositas, Schmerzen bei der Untersuchung, vorhandene Bypässe oder Thrombosen, die eine Komprimierbarkeit der Vene nicht möglich machten. Nach Abzug der unvollständigen Datensätze bestand die Analyse- Stichprobe aus insgesamt 3.720 Teilnehmern.

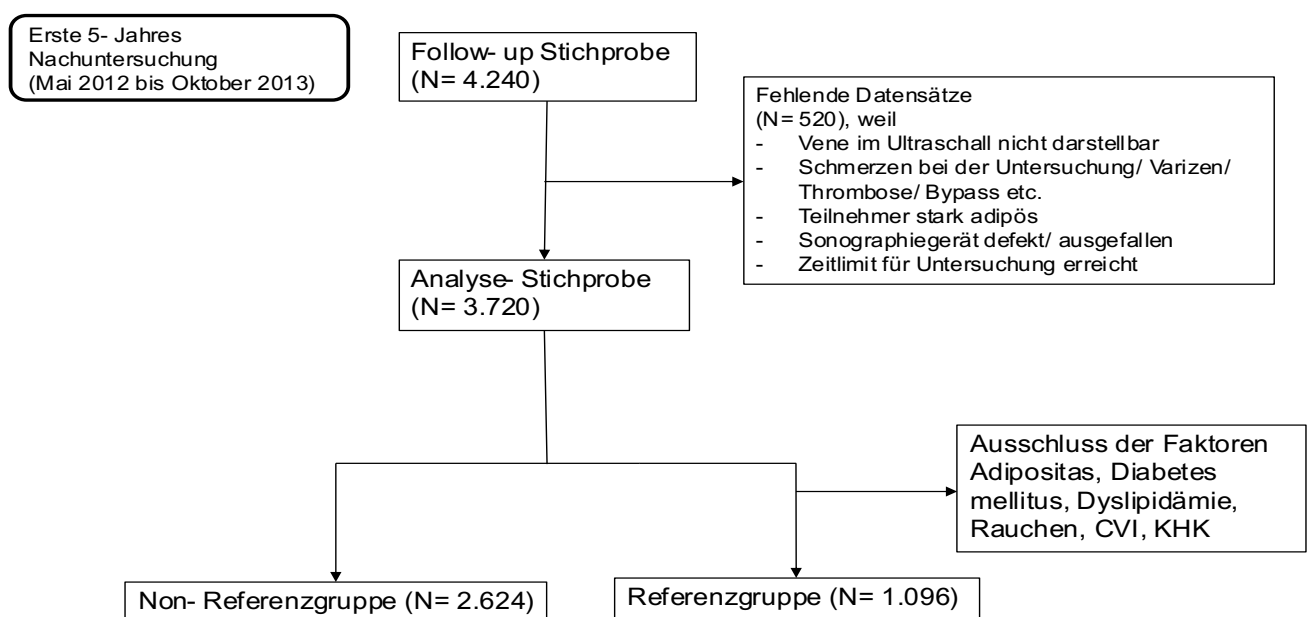


Abbildung 8. Flussdiagramm der Stichprobenziehung

Dargestellt ist der Ablauf der Stichprobenziehung für das im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Kollektiv der ersten 5- Jahres- Nachuntersuchung. N gibt jeweils die Stichprobengröße an. Insgesamt 1.096 Teilnehmern wiesen die Faktoren Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, chronisch venöse Insuffizienz (CVI) und koronare Herzkrankheit (KHK) nicht auf und wurden zu anschließenden Vergleichszwecken in einer Referenzgruppe zusammengefasst.

Es wurde eine Referenzgruppe mit Teilnehmern gebildet, bei denen die Faktoren Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, KHK und CVI zum Untersuchungszeitpunkt nicht vorlagen. Diese Referenzgruppe umfasste 1.096 Teilnehmer, die Non-Referenzgruppe bestand entsprechend aus 2.624 Teilnehmern.

Für die Auswertung wurden die Parameter „maximale venöse Querschnittsfläche“, „maximale venöse Flussgeschwindigkeit“ und „maximale venöse Flussrate“ der rechten Körperseite dargestellt. Die rechte Körperseite wurde im Vergleich zur linken häufiger im Untersuchungsablauf vermessen. Darüber hinaus zeigten die Sonographiebilder der rechten Körperseite eine bessere Qualität im Vergleich zur linken Seite. Die Bewertung der Bildqualität erfolgte subjektiv durch den jeweiligen Untersucher, es existierten keine festgelegten Kriterien zur Beurteilung. Bewertet wurden in erster Linie die Bildschärfe und die Vollständigkeit der Aufnahme. Die Bilder zur venösen Geometrie der rechten Körperseite wurden zu 78% mit der Schulnote eins bis drei bewertet, die Bilder der linken Seite erhielten zu 65% diese Bewertung (siehe Abbildungen 17 und 18 im Anhang). Diese Bilder dienten der Messung des minimalen und maximalen Venenumfangs und der minimalen und maximalen venösen Querschnittsfläche. Für die Bildqualität der venösen Flussgeschwindigkeit zur Messung der minimalen und maximalen venösen Flussgeschwindigkeit ergab sich eine geringere Differenz von 76% rechts zu 69% links (siehe Abbildungen 19 und 20 im Anhang). Die bessere Bildqualität auf der rechten Seite impliziert eine höhere Genauigkeit bei der Erhebung der Messwerte.

4.2 Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe

Entsprechend der Stratifizierung der drei Teilstichproben aus dem gesamten Kollektiv der Gutenberg- Gesundheitsstudie zeigte sich in der untersuchten Teilstichprobe eine homogene Geschlechterverteilung mit 48,6% Frauen und 51,4% Männern. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 60 Jahre. Eine Übersicht der geschlechtsspezifischen Merkmale innerhalb des Analyse- Kollektivs gibt Tabelle 3.

Unter den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren stellte die arterielle Hypertonie mit über 50% den häufigsten Risikofaktor innerhalb der Analyse- Stichprobe dar. Zwischen Männern und Frauen lag hier ein Unterschied von fast 10%, wobei Männer häufiger betroffen waren. Es folgte die Dyslipidämie als zweithäufigster Risikofaktor.

Hiervon waren weniger als jeder zweite Mann und etwa jede dritte Frau betroffen. Als dritthäufigste Risikofaktoren imponierten Adipositas und eine positive Familienanamnese für Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall. Beide Faktoren wurden jeweils bei etwa einem Viertel der Teilnehmer nachgewiesen und es zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern. Ebenso bestand bezüglich des Rauchens kein Geschlechtsunterschied. Mit jeweils etwa 15% kam Rauchen als Risikofaktor bei beiden Geschlechtern häufiger vor als ein Diabetes mellitus, der bei 13,4% der Männer und 8,5% der Frauen auffiel.

Als häufigste Komorbidität imponierte die chronisch venöse Insuffizienz bei beiden Geschlechtern und war bei über einem Drittel aller Teilnehmer vorhanden. Das Vorliegen einer aktuellen oder in der Vergangenheit liegenden Krebserkrankung konnte bei etwa halb so vielen Teilnehmern erhoben werden (12,6% der Männer, 13,5% der Frauen). Bei Männern war die koronare Herzkrankheit mit 8,3% die dritthäufigste Komorbidität, diese trat bei Frauen nur bei knapp 3% auf. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung und die venöse Thromboembolie zeigten sich bei Frauen als die dritthäufigsten Erkrankungen unter den untersuchten Komorbiditäten mit 7,6%, respektive 7,2%. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens wurden ebenso bei weiteren kardiovaskulären Komorbiditäten deutlich. Ein Myokardinfarkt in der Anamnese, ein Vorhofflimmern sowie chronische Nieren- und Lebererkrankungen kamen bei Männern etwa doppelt so häufig vor wie bei Frauen. Ebenso konnte ein höherer Anteil eines Schlaganfalls in der Anamnese und einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Männern beobachtet werden. Lediglich die Herzinsuffizienz trat bei beiden Geschlechtern mit 2,5% bei Männern und 2,4% bei Frauen gleich häufig auf.

Tabelle 3. Geschlechtsspezifische Charakteristika der Analyse- Stichprobe (N= 3.720)

	<u>Männer (N= 1.911)</u>	<u>Frauen (N= 1.809)</u>
Alter [Jahre]	60.4 (10.7)	59.5 (10.7)
BMI [kg/m ²]	27.8 (4.1)	27.0 (5.2)
Körpergröße [cm]	177 (7)	164 (7)
Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren % (n)		
Adipositas	25.6% (490/1911)	24.1% (436/1808)
Arterielle Hypertonie	58.3% (1113/1909)	49.3% (891/1807)
Diabetes mellitus	13.4% (252/1877)	8.5% (151/1773)
Dyslipidämie	41.2% (787/1911)	29.2% (528/1809)
Positive FA für MI/ Apoplex	23.2% (436/1879)	25.3% (453/1790)
Rauchen	15.7% (299/1906)	15.2% (274/1804)
Komorbiditäten % (n)		
Chronische Lebererkrankung	0.7% (14/1902)	1.7% (30/1805)
Chronische Nierenerkrankung	1.9% (37/1903)	1.2% (21/1805)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	6.5% (124/1909)	7.6% (138/1807)
Chronisch venöse Insuffizienz	36.1% (672/1863)	34.7% (615/1774)
Herzinsuffizienz	2.4% (46/1909)	2.5% (45/1807)
Koronare Herzerkrankung	8.2% (155/1893)	2.8% (50/1802)
Krebserkrankungen	12.6% (240/1909)	13.5% (244/1808)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	5.3% (100/1888)	4.8% (86/1783)
Venöse Thromboembolie	4.8% (89/1872)	7.2% (128/1785)
Vorhofflimmern	5.1% (98/1904)	2.5% (45/1802)
Zustand nach Apoplex	2.7% (51/1907)	1.7% (31/1807)
Zustand nach Myokardinfarkt	4.4% (84/1908)	1.8% (33/1804)

N gibt jeweils die Stichprobengröße an. Alter, BMI und Körpergröße sind jeweils als Mittelwerte angegeben, Risikofaktoren und Komorbiditäten als relative und absolute Häufigkeiten.

BMI: *Body Mass Index*; FA: *Familienanamnese*; MI: *Myokardinfarkt*

4.3 Verteilung der Parameter des venösen Flussprofils

Für die Darstellung des venösen Flussprofils wurden Werte zur venösen Geometrie und zum venösen Fluss bestimmt. Der jeweils minimale und maximale Wert des Umfangs [cm] und der Fläche [cm²] der Vene beschreiben die venöse Geometrie. Um geschlechtsspezifische Größenunterschiede besser vergleichen zu können, wurde ergänzend der maximale Messwert ins Verhältnis zum minimalen Wert gesetzt. Für die Beschreibung des venösen Flusses dienten die minimale und maximale Flussgeschwindigkeit [cm/s] sowie die Flussraten als Produkt aus Fläche und maximaler Flussgeschwindigkeit [cm³/s].

In der geschlechtsspezifischen Darstellung fielen höhere Messwerte der geometrischen Parameter bei Männern im Vergleich zu Frauen auf. Der minimale Umfang der Vene beim Mann lag im Durchschnitt bei 3,57 cm, bei Frauen lag der Wert bei 2,93 cm. Entsprechend verhielten sich die maximalen Werte, sie beliefen sich auf 4,56 cm bei Männern und 3,82 cm bei Frauen. Aus dem gemessenen Umfang der Vene berechnete das Programm Xcelera die Fläche der Vene. Die maximale Querschnittsfläche lag bei 1,63 cm² bei Männern und für Frauen bei 1,15 cm². Zur besseren Vergleichbarkeit der Größenunterschiede wurden die Verhältnisse aus dem jeweils maximalen Wert des Umfangs bzw. der Fläche zum jeweils minimalen Wert gebildet. Hier zeigte sich ein annähernd gleiches Verhältnis bei Männern und Frauen.

Die maximale Flussgeschwindigkeit des Venenflusses bei Frauen lag bei 21,40 cm/s, bei Männern war dieser mit 19,00 cm/s etwas geringer. Die minimale venöse Flussgeschwindigkeit nahm im Durchschnitt bei beiden Geschlechtern den Wert 0 cm/s an. Die venöse Flussrate als Produkt aus minimaler bzw. maximaler venöser Querschnittsfläche und der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit ergab höhere Werte für Männer im Vergleich zu Frauen (18,04 bzw. 29,92 cm³/s vs. 13,45 bzw. 23,16 cm³/s).

Tabelle 4. Geschlechtsspezifische Referenzwerte der Parameter der venösen Geometrie und des venösen Flussprofils der rechten Vena femoralis communis in der Analyse- Stichprobe (N= 3.720)

	Männer (N= 1.911)	Frauen (N= 1.809)
Parameter der venösen Geometrie		
Minimaler Umfang [cm]	3.57 (0.84)	2.93 (0.78)
Maximaler Umfang [cm]	4.56 (0.89)	3.82 (0.83)
Minimale Querschnittsfläche [cm ²]	0.99 (0.46)	0.68 (0.36)
Maximale Querschnittsfläche [cm ²]	1.63 (0.62)	1.15 (0.50)
max/min: Umfang	1.25 (1.16/1.39)	1.29 (1.18/1.44)
max/min: Fläche	1.60 (1.38/2.00)	1.69 (1.41/2.11)
Parameter des venösen Flussprofils		
Maximale Flussgeschwindigkeit [cm/s]	19.30 (14.50/25.88)	21.40 (15.70/29.00)
Minimale Flussgeschwindigkeit [cm/s]	0 (0/2.08)	0 (0/3.90)
Flussrate (min. Fläche*Vmax) [cm ³ /s]	18.04 (12.64/25.20)	13.45 (8.93/19.49)
Flussrate (max. Fläche*Vmax) [cm ³ /s]	29.92 (21.66/40.30)	23.16 (15.90/33.41)

N gibt jeweils die Stichprobengröße an. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Parameter mit ihrer Standardabweichung.

Maximal- und Minimalwerten des Umfangs und der Querschnittsfläche wurden ins Verhältnis zueinander gesetzt (max/min Umfang bzw. max/min Fläche). Das Produkt aus minimaler bzw. maximaler Querschnittsfläche und der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit ergibt die minimale bzw. maximale venöse Flussrate.

max: maximal; min: minimal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Zusätzlich zur geschlechtsspezifischen Darstellung der Parameter konnte in der altersspezifischen Aufstellung der Messwerte eine Veränderung der Parameter in Abhängigkeit von der Altersdekade erkannt werden. Dabei blieb der oben beschriebene Geschlechtereffekt weiter vorhanden.

Mit zunehmendem Alter stiegen die Werte für die Fläche der Vene an und die Flussgeschwindigkeit des venösen Flusses sank, ebenso wie die venöse Flussrate.

Tabelle 5. Altersspezifische Referenzwerte der Parameter der venösen Geometrie und des venösen Flussprofils der rechten Vena femoralis communis in der Analyse- Stichprobe (N=3.720)

Altersdekade [Jahre]	Männer (N= 1.911)				Frauen (N= 1.809)			
	40- 49	50- 59	60- 69	70- 80	40- 49	50- 59	60- 69	70- 80
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
Parameter der venösen Geometrie:								
Maximale Querschnittsfläche [cm ²]	1.49 (0.590)	1.57 (0.622)	1.68 (0.602)	1.75 (0.633)	1.06 (0.458)	1.14 (0.474)	1.19 (0.530)	1.22 (0.526)
Parameter des venösen Flussprofils:								
Maximale Flussgeschwindigkeit [cm/s]	24.5 (11.4)	23.7 (14.0)	21.4 (12.3)	19.1 (9.72)	29.4 (16.1)	26.0 (16.0)	22.5 (13.2)	21.0 (11.3)
Maximale Flussrate [cm ³ /s]	35.2 (20.8)	35.0 (22.5)	34.0 (19.1)	32.1 (17.6)	29.1 (15.8)	27.6 (16.9)	25.6 (18.1)	24.7 (14.3)

N gibt jeweils die Stichprobengröße an. Dargestellt sind die abgeleiteten Referenzwerte der maximalen Venenfläche, maximalen Venenflussgeschwindigkeit und der maximalen venösen Flussrate als Mittelwerte mit ihrer Standardabweichung jeweils für Männer und Frauen und pro Altersdekade.

SD: Standardabweichung

4.4 Normwerte des venösen Flussprofils

Da aus den Regressionsanalysen hervorging, dass die Körpergröße auch nach Adjustierung für diese auf alle Parameter des venösen Flussprofils einen signifikanten Einfluss hatte, wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der venösen Parameter innerhalb der Referenzgruppe auf die Körpergröße indexiert. Die abgebildeten Nomogramme (Abbildung 9 und 10) zeigen die 90. (grüne Fläche) und 95. (gelbe Fläche) Perzentile für die maximale venöse Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit.

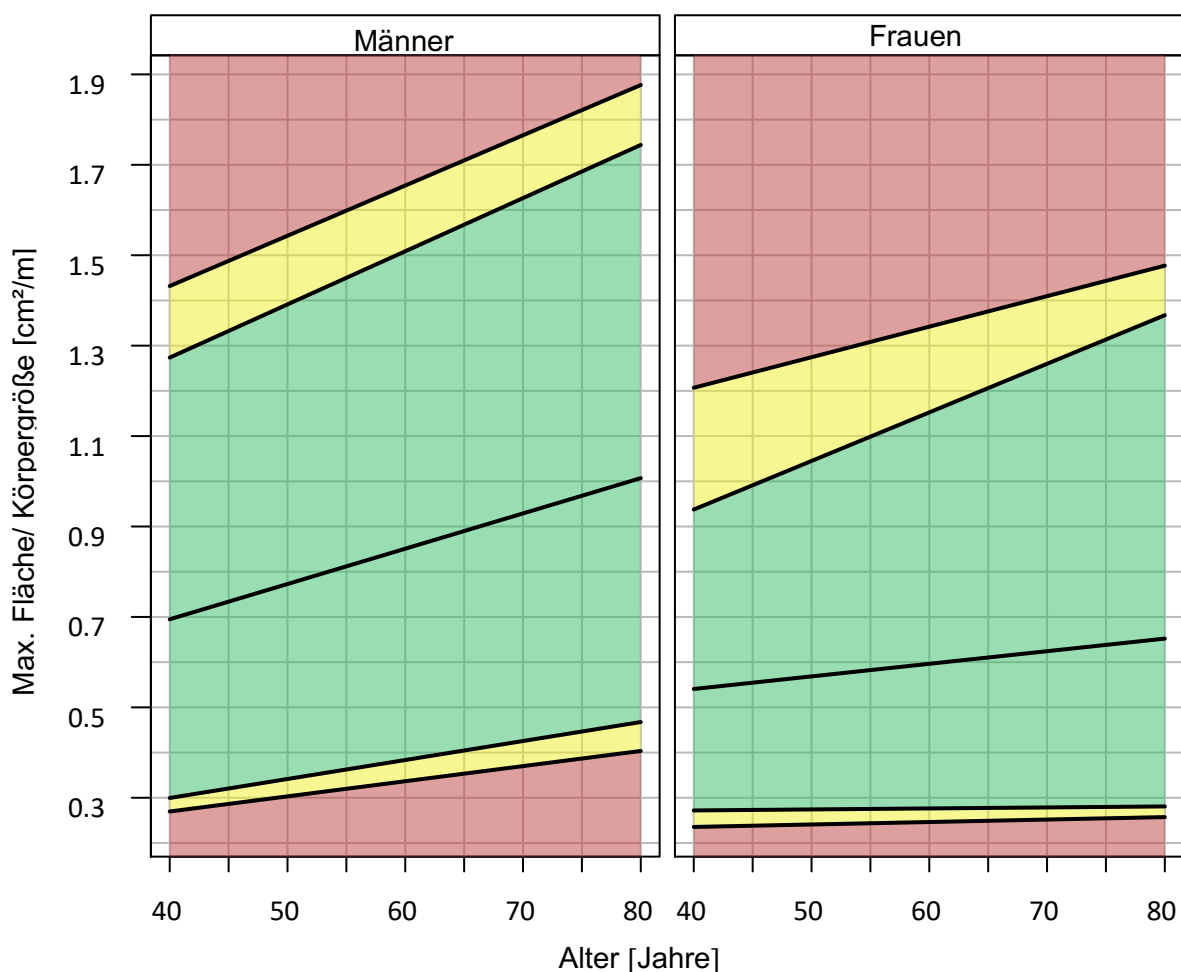


Abbildung 9. Alters- und geschlechtsspezifisches Nomogramm der Referenzgruppe (N= 1.096) für die max. Querschnittsfläche in der rechten Vena femoralis communis- 90./ 95. Perzentile, indexiert nach Körpergröße

Die Referenzgruppe bilden diejenigen Teilnehmer ohne die Risikofaktoren und Komorbiditäten Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, chronisch venöse Insuffizienz (CVI) und koronare Herzkrankheit (KHK). N bezeichnet die Stichprobengröße. Die grüne Fläche stellt die 90. Perzentile der Werte für die maximale venöse Fläche dar, die gelbe Fläche die 95. Perzentile und die rote Fläche die verbleibenden 5%. Die Referenzwerte der maximalen venösen Fläche wurden ins Verhältnis zur Körpergröße der Teilnehmer gesetzt, da diese immer einen Einfluss auf die Messwerte des Venenprofils zeigte. *max.:* maximal

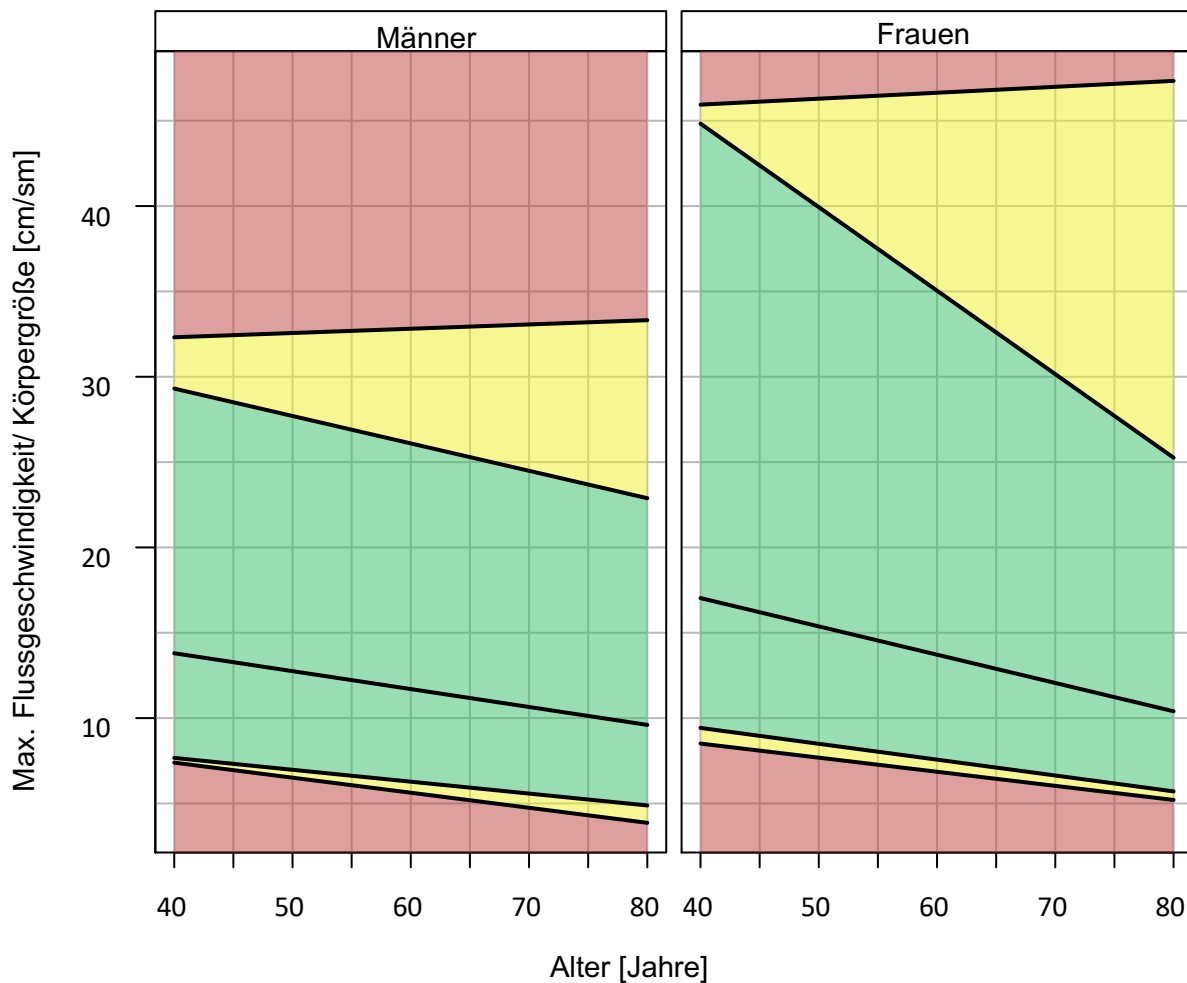


Abbildung 10. Alters- und geschlechtsspezifisches Nomogramm der Referenzgruppe für die maximale venöse Flussgeschwindigkeit in der rechten Vena femoralis communis- 90./ 95. Perzentile, indexiert nach Körpergröße

Die Referenzgruppe bilden diejenigen Teilnehmer ohne die Risikofaktoren und Komorbiditäten Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, chronisch venöse Insuffizienz (CVI) und koronare Herzkrankheit (KHK). *N* bezeichnet die Stichprobengröße. Die grüne Fläche stellt die 90. Perzentile der Werte für die maximale venöse Flussgeschwindigkeit dar, die gelbe Fläche die 95. Perzentile und die rote Fläche die verbleibenden 5%. Die Referenzwerte der maximalen venösen Querschnittsfläche wurden ins Verhältnis zur Körpergröße der Teilnehmer gesetzt, da diese immer einen Einfluss auf die Messwerte des Venenprofils zeigte. *max.:* maximal

4.5 Korrelationen zwischen den Parametern des venösen Flussprofils und den unabhängigen kardiovaskulären Einflussfaktoren

In der multivariaten linearen Regression konnten das Alter, die Körpergröße sowie die Risikofaktoren Adipositas, Dyslipidämie und Rauchen als unabhängige Einflussfaktoren auf die Parameter des venösen Flusses identifiziert werden. Aufgrund dieser Erkenntnis wurde die geschlechtsspezifische Korrelation der einzelnen venösen Parameter mit den genannten Faktoren anhand des Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizienten (*r*) für die kontinuierlichen Variablen analysiert. Diese wurden detaillierter anhand der Parameter

BMI und *Waist- to- Hip- Ratio* für die Adipositas sowie anhand der Unterteilung in *High Density Lipoprotein (HDL)*, *Low Density Lipoprotein (LDL)* und Triglyceride für die Dyslipidämie erfasst. Der Risikofaktor Rauchen ging als dichotome Variabel (ja/nein) nicht in die Korrelationsanalyse ein. Betrachtet man die geschlechtsspezifischen Korrelationen, so fällt auf, dass die Stärke der einzelnen Korrelationen insgesamt gering war. Bei beiden Geschlechtern bestanden die stärksten Korrelationen zwischen den Parametern „maximale venöse Querschnittsfläche“ und „maximale venöse Flussgeschwindigkeit“ mit den Variablen der Adipositas. Hier konnten insbesondere für den Faktor „BMI“ Effektstärken im mittleren Niveau nach *Cohen* (248) ermittelt werden. Die Korrelationen verhielten sich bezüglich der maximalen venösen Querschnittsfläche und maximalen venösen Flussgeschwindigkeit invers. BMI und WHR korrelierten positiv mit der maximalen venösen Querschnittsfläche aber negativ mit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit. Die Korrelationen der venösen Parameter mit den Variablen der Dyslipidämie waren überwiegend schwach. Männer und Frauen zeigten jedoch eine gegensätzliche Korrelation zwischen dem LDL und den venösen Parametern. Bei den Männern bestand eine schwache negative Korrelation mit der maximalen venösen Querschnittsfläche sowie eine schwach positive Korrelation mit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit, bei den Frauen verhielt sich diese Korrelation entsprechend umgekehrt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Geschlechtsspezifische Korrelation der Parameter des venösen Flussprofils der rechten Vena femoralis communis mit dem Alter, der Körpergröße, dem BMI, der WHR und den Fettstoffwechselmarkern (N= 3.720)

Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizient	Männer (N= 1.911)			Frauen (N= 1.809)		
	Max. Fläche [cm ²]	Max. Geschwindigkeit [cm/s]	Max. Flussrate [cm ³ /s]	Max. Fläche [cm ²]	Max. Geschwindigkeit [cm/s]	Max. Flussrate [cm ³ /s]
	r	r	r	r	r	r
Alter [Jahre]	0,16	-0,22	-0,05	0,11	-0,28	-0,14
Körpergröße [cm]	0,12	0,04	0,13	0,08	0,17	0,20
Adipositas						
BMI [kg/cm ²]	0,33	-0,34	-0,03	0,37	-0,31	0,03
WHR	0,24	-0,28	-0,06	0,15	-0,24	-0,08
Dyslipidämie						
HDL [mg/dl]	- 0,09	0,16	0,06	-0,16	0,19	0,02
LDL [mg/dl]	- 0,03	0,04	0,0	0,03	-0,08	-0,04
Triglyceride [mg/dl]	0,08	-0,20	-0,11	0,15	-0,26	-0,09

N bezeichnet die Stichprobengröße. Die Stärke der Korrelationen zwischen den Parameter sind jeweils anhand des Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizienten angegeben.
r: Spearman- Rangkorrelationskoeffizient; *BMI*: Body Mass Index; *WHR*: Waist- to- Hip- Ratio; *HDL*: high density lipoprotein; *LDL*: low density lipoprotein

Die Korrelationen der einzelnen Parameter der rechten zur linken Körperseite ergaben jeweils für Männer und Frauen nahezu identische Werte (siehe Tabelle 7 und 8) und weisen für die Parameter der venösen Geometrie (Umfang und Fläche) eine mittelstarke positive Korrelation auf. Erwartungsgemäß zeigt sich zwischen den Parametern der venösen Geometrie und des venösen Flusses ein negativer Zusammenhang. Ein größerer Venendurchmesser korreliert mit einer langsameren Flussgeschwindigkeit. Bei beiden Geschlechtern ist dieser Zusammenhang jedoch eher schwach ausgeprägt.

Tabelle 7. Geschlechtsspezifische Korrelation der Parameter der venösen Geometrie und des venösen Flusses der Vena femoralis communis– Rechte gegen linke Körperseite der Männer

Minimaler Umfang [cm] (R)	57	51	57	51	-27	-19	24	11
Maximaler Umfang [cm] (R)	51	58	51	59	-24	-16	22	20
Minimale Fläche [cm ²] (R)	57	50	58	51	-27	-19	24	11
Maximale Fläche [cm ²] (R)	50	58	51	59	-24	-16	22	20
Maximale Geschwindigkeit [cm/s] (R)	-29	-23	-30	-24	64	16	31	41
Minimale Geschwindigkeit [cm/s] (R)	-20	-20	-21	-20	14	28	6	-2
Flussrate (min. Fläche*Vmax) [cm ³ /s] (R)	29	28	30	29	27	5	50	46
Flussrate (max. Fläche*Vmax) [cm ³ /s] (R)	15	25	15	26	36	•	45	52
	Minimaler Umfang [cm] (L)	Maximaler Umfang [cm] (L)	Minimale Fläche [cm ²] (L)	Maximale Fläche [cm ²] (L)	Maximale Geschwindigkeit [cm/s] (L)	Minimale Geschwindigkeit [cm/s] (L)	Flussrate (min. Fläche*Vmax) [cm ³ /s] (L)	Flussrate (max. Fläche*Vmax) [cm ³ /s] (L)

Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der Vena femoralis communis anhand des Spearman- Rang- Korrelationskoeffizienten. R bezeichnet die rechte und L die linke Körperseite.

Tabelle 8. Geschlechtsspezifische Korrelation der Parameter der venösen Geometrie und des venösen Flusses der Vena femoralis communis- Rechte gegen linke Körperseite der Frauen

Minimaler Umfang [cm] (R)	54	54	56	54	-19	-20	30	22
Maximaler Umfang [cm] (R)	51	61	53	62	-17	-19	29	29
Minimale Fläche [cm ²] (R)	54	54	57	55	-19	-21	31	22
Maximale Fläche [cm ²] (R)	52	62	54	64	-18	-20	29	28
Maximale Geschwindigkeit [cm/s] (R)	-23	-21	-23	-21	58	19	28	35
Minimale Geschwindigkeit [cm/s] (R)	-23	-24	-24	-25	11	38	-11	-7
Flussrate (min. Fläche*Vmax) [cm ³] (R)	31	32	33	33	27	4	51	48
Flussrate (max. Fläche*Vmax) [cm ³] (R)	21	30	22	31	35	•	47	53
	Minimaler Umfang [cm] (L)	Maximaler Umfang [cm] (L)	Minimale Fläche [cm ²] (L)	Maximale Fläche [cm ²] (L)	Maximale Geschwindigkeit [cm/s] (L)	Minimale Geschwindigkeit [cm/s] (L)	Flussrate (min. Fläche*Vmax) [cm ³] (L)	Flussrate (max. Fläche*Vmax) [cm ³] (L)

Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der Vena femoralis communis anhand des Spearman- Rang- Korrelationskoeffizienten. R bezeichnet die rechte und L die linke Körperseite.

4.6 Untersuchung von klinischen Determinanten des venösen Flussprofils

Für die Evaluation der Einflussfaktoren auf das Venenprofil wurden die Parameter maximale venöse Querschnittsfläche und maximale venöse Flussgeschwindigkeit betrachtet. Die Ergebnisse der univariaten linearen Regressionen sind in Tabelle 9 und 11 zusammengefasst. Es wurden jeweils das Alter und die Körpergröße sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten untersucht. Zunächst wurden Einflussfaktoren im univariablen Modell ohne Adjustierung für mögliche weitere

Determinanten identifiziert. Um herauszufinden welche der Determinanten als unabhängige Einflussfaktoren auf das venöse Flussprofil einwirken, wurde im Anschluss in der multivariablen Regression für das Alter, die Körpergröße sowie für die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten adjustiert. Die Tabellen 10 und 12 fassen die Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse zusammen.

Determinanten der venösen Querschnittsfläche

Ohne Berücksichtigung der weiteren Einflussfaktoren zeigte sich stärker bei Männern als bei Frauen ein Anstieg der venösen Querschnittsfläche mit jedem zusätzlichen Lebensjahr (β - Schätzer Männer: 0,0976, β - Schätzer Frauen: 0,0563). Ebenso verhielt es sich mit dem Einfluss der Körpergröße (β - Schätzer Männer: 0,0698; β - Schätzer Frauen: 0,0481).

Mit Ausnahme einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt und/ oder Schlaganfall zeigten im univariaten Modell ohne Adjustierung für das Alter, die Körpergröße, die jeweils anderen kardiovaskulären Risikofaktoren und die Komorbiditäten alle kardiovaskulären Risikofaktoren einen signifikanten Einfluss auf die maximale venöse Querschnittsfläche. Während Rauchen zu einer Verringerung der maximalen venösen Querschnittsfläche führte, kam es unter dem Einfluss der jeweils anderen Faktoren zu einer Zunahme. Der Effekt von Übergewicht und arteriellem Hypertonus war bei Männern und Frauen mit etwa gleich stark ausgeprägt (β Adipositas Männer: 0,143; β Adipositas Frauen: 0,150; β arterieller Hypertonus Männer: 0,0522; β arterieller Hypertonus Frauen: 0,0490). Bei Diabetikern, Rauchern und Personen mit gestörtem Fettstoffwechsel war der Einfluss auf die maximale Venenfläche bei Männern jeweils stärker ausgeprägt (β Diabetes mellitus: 0,0472, β Rauchen: -0,0582 und β Dyslipidämie: 0,0428) als bei Frauen (β Diabetes mellitus: 0,0238, β Rauchen: -0,0376 und β Dyslipidämie: 0,0329).

Unter dem Einfluss einer chronisch venösen Insuffizienz und einer venösen Thromboembolie zeigte sich ohne Adjustierung für die weiteren Faktoren eine Zunahme der maximalen venösen Querschnittsfläche bei Frauen stärker als bei Männern (β CVI: 0,0768 und β VTE: 0,0444 respektive β CVI: 0,0659 und β VTE: 0,0269). Darüber hinaus wurde der maximale Querschnitt bei Männern durch das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit sowie eines Vorhofflimmerns beeinflusst (β KHK: 0,00203 und β VHF:

0,0342). Für Frauen ergaben sich die periphere arterielle Verschlusskrankheit und ein Myokardinfarkt in der Anamnese als Einflussfaktoren im univariaten Modell (β pAVK: 0,0359 und β Myokardinfarkt: 0,0285). Nach Adjustierung für das Alter, die Körpergröße sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten behielten das Lebensalter, die Körpergröße, Übergewicht und der Risikofaktor Rauchen signifikanten Einfluss auf die maximale venöse Querschnittsfläche. Wie bereits erwähnt gingen ein höheres Lebensalter, eine größere Körperlänge sowie Übergewicht mit einer Zunahme der Querschnittsfläche einher, während Rauchen zu einer Abnahme führte.

Tabelle 9. Geschlechtsspezifische univariate lineare Regression für die maximale Querschnittsfläche [cm²] der rechten V. fem. comm. (N=3.514)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]			
	Männer (N= 1.803)		Frauen (N= 1.711)	
	β-Schätzer [95%CI]	p-Wert	β-Schätzer [95%CI]	p-Wert
Alter [Jahre]	0.0976 [0.0701;0.125]	< 0.0001	0.0563 [0.0334;0.0793]	< 0.0001
Körpergröße [cm]	0.0698 [0.0421;0.0975]	< 0.0001	0.0481 [0.0251;0.0712]	< 0.0001
Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	0.143 [0.116;0.170]	< 0.0001	0.150 [0.128;0.172]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	0.0522 [0.0244;0.0800]	0.00023	0.0490 [0.0260;0.0721]	< 0.0001
Diabetes mellitus	0.0472 [0.0193;0.0752]	0.00091	0.0238 [0.000505;0.0471]	0.045
Dyslipidämie	0.0428 [0.0428;0.0150]	0.0025	0.0329 [0.00979;0.0559]	0.0052
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	-0.00677 [-0.0348;0.0212]	0.64	-0.0108 [- 0.0341;0.0125]	0.36
Rauchen	-0.0582 [-0.0860;-0.0304]	< 0.0001	-0.0376 [- 0.0607;-0.0146]	0.0014
Komorbiditäten				
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0.000857 [- 0.0270;0.0287]	0.95	0,0134 [- 0.00975;0.0365]	0.26
Chronisch venöse Insuffizienz	0.0659 [0.0379;0.0938]	< 0.0001	0.0768 [0.0536;0.0999]	< 0.0001
Herzinsuffizienz	-0.000579 [-0.0285;0.0273]	0.97	0.0140 [- 0.00916;0.0371]	0.24
Koronare Herzerkrankung	0.0300 [0.00203;0.0580]	0.036	0.0129 [- 0.0102;0.0359]	0.27
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.0170 [- 0.0111;0.0450]	0.24	0.0359 [0.0128;0.0590]	0.0023
Venöse Thromboembolien	0.0269 [-0.00110;0.0549]	0.060	0.0444 [0.0212;0.0677]	0.00018
Vorhofflimmern	0.0342 [0.00630;0.0621]	0.016	0,0180 [- 0.00512;0.0412]	0.13
Zustand nach Apoplex	0.0231 [- 0.00475;0.0509]	0.10	0.0100 [- 0.0131;0.0331]	0.40
Zustand nach Myokardinfarkt	0.0226 [- 0.00519;0.0504]	0.11	0.0285 [0.00537;0.0516]	0.016

N gibt die Stichprobengröße an. Dargestellt sind die Einflussfaktoren auf die maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis anhand des β – Schätzers und dessen 95%- Konfidenzintervalls. CI: Konfidenzintervall; V. fem. comm.: Vena femoralis communis

Tabelle 10. Geschlechtsspezifische multivariate lineare Regression für die maximale venöse Querschnittsfläche [cm²] der rechten Vena femoralis communis (N=3.514)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]			
	Männer (N = 1.803)		Frauen (N= 1.711)	
	β-Schätzer [95%CI]	p-Wert	β-Schätzer [95%CI]	p-Wert
Alter [Jahre]	0.0114 [0.00825;0.0145]	< 0.0001	0.00526 [0.00269;0.00782]	< 0.0001
Körpergröße [cm]	0.0175 [0.0132;0.0217]	< 0.0001	0.0128 [0.00916;0.0165]	< 0.0001
Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	0.307 [0.240;0.374]	< 0.0001	0.350 [0.293;0.406]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	0.0218 [-0.0373;0.0810]	0.47	-0.00243 [-0.0526;0.0477]	0.92
Diabetes mellitus	0.00585 [-0.0787;0.0904]	0.89	-0.0457 [-0.130;0.0391]	0.29
Dyslipidämie	0.0349 [-0.0235;0.0934]	0.24	0.0157 [-0.0373;0.0687]	0.56
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	-0.0101 [-0.0744;0.0542]	0.76	-0.0353 [-0.0872;0.0166]	0.18
Rauchen	-0.0791 [-0.155;-0.00310]	0.041	-0.0735 [-0.136;-0.0106]	0.022
Komorbiditäten				
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0.0125 [-0.101;0.126]	0.83	0.0496 [-0.0357;0.135]	0.25
Chronisch venöse Insuffizienz	-0.000571 [-0.0636;0.0625]	0.99	0.0467 [-0.00375;0.0971]	0.070
Herzinsuffizienz	-0.100 [-0.294;0.0930]	0.31	-0.0582 [-0.216;0.0996]	0.47
Koronare Herzerkrankung	-0.0578 [-0.182;0.0658]	0.36	-0.0936 [-0.252;0.0649]	0.25
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	-0.0134 [-0.141;0.114]	0.84	0.0669 [-0.0426;0.176]	0.23
Venöse Thromboembolie	0.0588 [-0.0739;0.191]	0.39	0.0743 [-0.0170;0.166]	0.11
Vorhofflimmern	0.0487 [-0.0830;0.180]	0.47	0.0316 [-0.120;0.183]	0.68
Zustand nach Apoplex	0.0847 [0.0947;0.264]	0.35	-0.0631 [-0.249;0.123]	0.51
Zustand nach Myokardinfarkt	0.0327 [-0.126;0.191]	0.69	0.0247 [-0.165;0.214]	0.80

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Einflussfaktoren auf die maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Adjustierung für das Lebensalter, die Körpergröße sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten anhand des β- Schätzers und dessen 95%- Konfidenzintervalls.
CI: Konfidenzintervall

Determinanten der venösen Flussgeschwindigkeit

Ohne Adjustierung für die Körpergröße sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten war das Lebensalter ein Einflussfaktor auf die maximale venöse Flussgeschwindigkeit. Mit Zunahme des Alters nahm die Flussgeschwindigkeit bei Frauen stärker als bei Männern ab (β : -0.120 und β : -0.0876). Ein gleichartiger Geschlechterunterschied zeigte sich beim Einfluss der Körpergröße auf die Flussgeschwindigkeit. Hier kam es jedoch mit Zunahme der Körpergröße zu einem Anstieg der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit (β : 0.0646 respektive β : 0.0199).

Wie sich schon bei der Betrachtung der venösen Querschnittsfläche zeigte, wurde auch die venöse Flussgeschwindigkeit durch alle kardiovaskulären Risikofaktoren außer der positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt und/ oder Schlaganfall beeinflusst. Durch den Einfluss des Rauchens kam es nur bei Männern zu einer Beschleunigung des Blutflusses in der Vene (β : 0.0223). Bei beiden Geschlechtern beeinflussten die kardiovaskulären Risikofaktoren Übergewicht, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Dyslipidämie die venöse Flussgeschwindigkeit im Sinne einer Verlangsamung. Der Effekt war bei Frauen mit arteriellem Hypertonus oder einer Dyslipidämie jeweils stärker ausgeprägt als bei Männern mit gleichem Risikoprofil (β arterieller Hypertonus Frauen: -0.0794; β Dyslipidämie Frauen: -0.0996; β arterieller Hypertonus Männer: -0.0616; β Dyslipidämie Männer: -0.0550).

Im univariaten Modell ohne Adjustierung für zusätzliche Einflussfaktoren ergab sich weiterhin ein signifikanter Effekt auf die venöse Flussgeschwindigkeit durch eine chronisch venöse Insuffizienz, eine koronare Herzkrankheit und die periphere arterielle Verschlusskrankheit. Bei Vorliegen dieser Erkrankungen wurde eine geringere maximale Flussgeschwindigkeit bei beiden Geschlechtern festgestellt. Für Frauen ergaben sich als weitere Einflussfaktoren mit gleichartigem Effekt die Herzinsuffizienz und die venöse Thromboembolie (β Herzinsuffizienz: -0.0303; β VTE: -0.0256). Bei Männern, die bereits einen Myokardinfarkt und/ oder Schlaganfall erlitten hatten, ging dieser Umstand ebenfalls mit einer Verlangsamung der venösen Flussgeschwindigkeit einher (β Z.n. MI: -0.0333; β Z.n. Apoplex: -0,0352).

Tabelle 11. Geschlechtsspezifische univariate lineare Regression für die max. ven. Flussgeschwindigkeit [cm/s] der rechten V. fem. comm. (N=3.514)

	Log (max. venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s])			
	Männer (N= 1.803)		Frauen (N= 1.711)	
	β-Schätzer [95%CI]	p-Wert	β-Schätzer [95%CI]	p-Wert
Alter [Jahre]	-0.0876 [-0.107;-0.0683]	< 0.0001	-0.120 [-0.140;-0.0993]	< 0.0001
Körpergröße [cm]	0.0199 [0.000233;0.0396]	0.047	0.0646 [0.0435;0.0856]	< 0.0001
Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	-0.108 [-0.127;-0.0887]	< 0.0001	-0.105 [-0.126;-0.0843]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	-0.0616 [-0.0811;-0.0421]	< 0.0001	-0.0794 [-0.100;-0.0585]	< 0.0001
Diabetes mellitus	-0.0584 [-0.0780;-0.0387]	< 0.0001	-0.0541 [-0.0754;-0.0327]	< 0.0001
Dyslipidämie	-0.0550 [-0.0745;-0.0355]	< 0.0001	-0.0996 [-0.120;-0.0788]	< 0.0001
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	0.00158 [-0.0182;0.0214]	0.88	-0.00696 [-0.0283;0.0144]	0.52
Rauchen	0.0223 [0.00264;0.0419]	0.026	0.00270 [-0.0185;0.0239]	0.80
Komorbiditäten				
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	-0.0104 [-0.0301;0.00926]	0.30	-0.0188 [-0.0400;0.00239]	0.082
Chronisch venöse Insuffizienz	-0.0461 [-0.0659;-0.0264]	< 0.0001	-0.0489 [-0.0703;-0.0276]	< 0.0001
Herzinsuffizienz	-0.0137 [-0.0333;0.00601]	0.17	-0.0303 [-0.0515;-0.00914]	0.0050
Koronare Herzerkrankung	-0.0465 [-0.0662;-0.0268]	< 0.0001	-0.0455 [-0.0667;-0.0244]	< 0.0001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	-0.0242 [-0.0440;-0.00451]	0.016	-0.0258 [-0.0471;-0.00447]	0.018
Venöse Thromboembolie	-0.00864 [-0.0285;0.0112]	0.39	-0.0256 [-0.0470;-0.00421]	0.019
Vorhofflimmern	-0.0191 [-0.0388;0.000571]	0.057	-0.0151 [-0.0364;0.00612]	0.16
Zustand nach Apoplex	-0.0352 [-0.0548;-0.0156]	0.00044	-0.00521 [-0.0264;0.0160]	0.63
Zustand nach Myokardinfarkt	-0.0333 [-0.0529;-0.0136]	0.00090	-0.0202 [-0.0414;0.00106]	0.063

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Einflussfaktoren auf die maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis anhand des β-Schätzers und dessen 95%- Konfidenzintervall. Für die Werte der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit wurde der Logarithmus gebildet. CI: Konfidenzintervall; V.fem. comm.: Vena femoralis communis, max.: maximale; ven.: venöse

Nach Adjustierung für das Alter, die Körpergröße, die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten blieb nur der signifikante Einfluss des Lebensalters, nicht aber der Körpergröße auf die venöse Flussgeschwindigkeit beider Geschlechter bestehen (β Alter Männer: -0.00719; β Alter Frauen: -0.00816). Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen behielten auch nach Adjustierung im multivariablen Modell jeweils signifikanten Einfluss auf die maximale venöse Flussgeschwindigkeit bei Männern und Frauen (β Adipositas Männer: -0.218; β Adipositas Frauen: -0,200; β Dyslipidämie Männer: -0.0561; β Dyslipidämie Frauen: -0.121). Die in der univariaten Analyse bestehenden Geschlechterunterschiede in Bezug auf einzelne Determinanten konnte nach Adjustierung im multivariaten Modell nicht länger nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der multivariablen Regressionsanalyse für die venöse Flussgeschwindigkeit sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

4.7 Altersabhängige und geschlechtsspezifische Normwerte des Venenprofils

Anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte für die venösen Parameter wurde deutlich, dass sich die Werte der venösen Geometrie (maximale venöse Querschnittsfläche) und die des venösen Flusses (maximale venöse Flussgeschwindigkeit und maximale venöse Flussrate) gegenläufig verhalten. Für die Darstellung der Prävalenzraten wurden aus diesem Grund für die maximale venöse Querschnittsfläche die Werte oberhalb der 95. Perzentile und für die maximale venöse Flussgeschwindigkeit und die maximale venöse Flussrate die Werte unterhalb der 5. Perzentile herangezogen. Zur detaillierteren Betrachtung dieser Zusammenhänge wurden in einem zweiten Schritt die Prävalenzraten für die Quartilen der beiden Parameter betrachtet. Für die Einteilung der Quartilen gilt aus oben genanntem Grund, dass die Werte der maximalen venösen Querschnittsfläche von der ersten zur vierten Quartile ansteigen, die Werte für die maximale venöse Flussgeschwindigkeit und Flussrate jedoch absteigen. Die erste Quartile entspricht also einer kleinen venösen Querschnittsfläche und einer hohen venösen Flussgeschwindigkeit beziehungsweise Flussrate.

Tabelle 12. Geschlechtsspezifische multivariate lineare Regression für die maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s] der rechten Vena femoralis communis (N=3.514)

	Log (maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s])			
	Männer (N= 1.803)		Frauen (N= 1.711)	
	β -Schätzer [95%CI]	p-Wert	β -Schätzer [95%CI]	p-Wert
Alter [Jahre]	-0.00719 [-0.00941;-0.00497]	< 0.0001	-0.00816 [-0.0105;-0.00581]	< 0.0001
Körpergröße [cm]	-0.00285 [-0.00585;0.000156]	0.063	0.00218 [-0.00119;0.00554]	0.21
Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Adipositas	-0.218 [-0.266;-0.171]	< 0.0001	-0.200 [-0.252;-0.148]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	-0.0400 [-0.0821;0.00211]	0.063	-0.0241 [-0.0702;0.0219]	0.30
Diabetes mellitus	-0.0510 [-0.111;0.00920]	0.097	-0.0465 [-0.124;0.0313]	0.24
Dyslipidämie	-0.0561 [-0.0977;-0.0145]	0.0083	-0.121 [-0.170;-0.0726]	< 0.0001
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	0.00919 [-0.0366;0.0550]	0.69	0.0162 [-0.0314;0.0639]	0.50
Rauchen	0.00186 [-0.0522;0.0559]	0.95	-0.0554 [-0.113;0.00238]	0.060
Komorbiditäten				
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	-0.0148 [-0.0958;0.0661]	0.72	-0.0322 [-0.110;0.0461]	0.42
Chronisch venöse Insuffizienz	0.0267 [-0.0182;0.0715]	0.24	0.00863 [-0.0377;0.0549]	0.71
Herzinsuffizienz	0.0246 [-0.113;0.162]	0.73	-0.0615 [-0.206;0.0834]	0.41
Koronare Herzerkrankung	-0.0217 [-0.110;0.0664]	0.63	-0.131 [-0.277;0.0144]	0.078
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	-0.0102 [-0.101;0.0806]	0.83	-0.00540 [-0.106;0.0952]	0.92
Venöse Thromboembolie	0.0174 [-0.0770;0.112]	0.72	-0.0134 [-0.0972;0.0704]	0.75
Vorhofflimmern	0.0336 [-0.0601;0.127]	0.48	-0.0142 [-0.153;0.125]	0.84
Zustand nach Apoplex	-0.0917 [-0.219;0.0360]	0.16	0.114 [-0.0571;0.284]	0.19
Zustand nach Myokardinfarkt	-0.00744 [-0.120;0.106]	0.90	0.145 [-0.0286;0.319]	0.10

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Einflussfaktoren auf die maximale venöse Flussgeschwindigkeit nach Adjustierung für das Lebensalter, die Körpergröße sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten anhand des β - Schätzers und dessen 95%- Konfidenzintervall. Für die Werte der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit wurde der Logarithmus gebildet. *CI: Konfidenzintervall*

4.7.1 Ableitung von Normwerten des Venenprofils in Assoziation zu den kardiovaskulären Risikofaktoren

Maximale venöse Querschnittsfläche

Insgesamt wird deutlich, dass eine maximale Venenfläche oberhalb der 95. Perzentile bei Frauen häufiger mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Risikofaktors verbunden war als dies bei Männern der Fall war. Als einziger kardiovaskulärer Risikofaktor war Übergewicht sowohl bei Männern als auch bei Frauen häufiger bei einer großen maximalen Querschnittsfläche. Lag diese oberhalb der 95. Perzentile, waren auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ Männer dreimal so häufig (PR 3.18; 95% CI: 2.12- 4.76) und Frauen viermal so häufig (3.81; 95% CI: 2.51- 5.77) adipös im Vergleich zu Teilnehmern mit einer kleineren Venenfläche. Frauen wiesen zusätzlich bei einer maximalen venösen Querschnittsfläche oberhalb der 95. Perzentile signifikant häufiger mit über 60% eine arterielle Hypertonie (PR 1.59; 95% CI: 1.04- 2.44) und mit über 70% eine Dyslipidämie (PR 1.73;95% CI: 1.14- 2.64) auf. (siehe Tabelle 13)

Tabelle 13. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren- Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis oberhalb der 95. Perzentile (N= 3.963)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]			
	Männer (N= 2.036)		Frauen (N=1.927)	
	PR [95% CI]	p- Wert	PR [95% CI]	p- Wert
Adipositas	3.18 [2.12; 4.76]	< 0.0001	3.81 [2.51; 5.77]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	1.53 [0.99; 2.38]	0.057	1.59 [1.04; 2.44]	0.034
Diabetes mellitus	1.59 [0.95; 2.66]	0.077	1.66 [0.90; 3.07]	0.10
Dyslipidämie	1.04 [0.69; 1.57]	0.87	1.73 [1.14; 2.64]	0.011
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	0.94 [0.57; 1.54]	0.80	0.75 [0.44; 1.26]	0.28
Rauchen	0.54 [0.26; 1.10]	0.089	0.59 [0.29; 1.20]	0.15

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis oberhalb der 95. Perzentile für die kardiovaskulären Risikofaktoren und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe. CI: Konfidenzintervall

Die oben beschriebene Konstellation bestätigte sich bei der Betrachtung der Prävalenzraten nach Quartilen der maximalen Querschnittsfläche. Beide Geschlechter zeigten hier eine kontinuierliche Zunahme des Anteils adipöser Teilnehmer von der zweiten bis zur vierten Quartile jeweils im Vergleich zur ersten. (siehe Tabelle 14 und 15)

Mit zunehmender Querschnittsfläche der Vene (Q4) nahm der Anteil an männlichen Hypertonikern (PR 1.16; 95% CI: 1.04- 1.29), Diabetikern (PR 1.67; 95% CI: 1.21- 2.30) und Personen mit Fettstoffwechselstörungen (PR 1.28; 95% CI: 1.11- 1.48) im Vergleich zu niedrigeren Werten innerhalb der Quartile 1 zu.

Tabelle 14. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren - Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Männer (N= 2.036)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Adipositas	1.58 [1.22;2.05]	0.00060	2.03 [1.58;2.62]	< 0.0001	2.74 [2.16;3.46]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	1.07 [0.96;1.19]	0.22	1.17 [1.05;1.30]	0.0057	1.16 [1.04;1.29]	0.0078
Diabetes mellitus	1.35 [0.96;1.88]	0.080	1.24 [0.87;1.78]	0.23	1.67 [1.21;2.30]	0.0020
Dyslipidämie	1.02 [0.88;1.20]	0.77	1.13 [0.97;1.32]	0.12	1.28 [1.11;1.48]	0.00074
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	0.95 [0.76;1.18]	0.62	0.93 [0.73;1.17]	0.54	0.95 [0.76;1.19]	0.67
Rauchen	0.93 [0.72;1.20]	0.57	0.67 [0.50;0.91]	0.011	0.60 [0.44;0.82]	0.0014

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Wie bereits bei der Betrachtung nach Perzentilen auffiel, zeigte sich bei Frauen ein signifikant vermehrtes Auftreten an arterieller Hypertonie (PR 1.29; 95% CI: 1.12- 1.47) und Fettstoffwechselstörungen (PR 1.26; 95% CI 1.02- 1.55) mit steigender Querschnittsfläche der Vene (Q4:Q1). (siehe Tabelle 15)

Tabelle 15. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren – Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Frauen (N= 1.927)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Adipositas	1.71 [1.24;2.35]	0.0011	2.87 [2.10;3.92]	< 0.0001	4.19 [3.14;5.60]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	1.06 [0.93;1.22]	0.37	1.22 [1.06;1.41]	0.0053	1.29 [1.12;1.47]	0.00023
Diabetes mellitus	1.23 [0.78;1.94]	0.37	1.81 [1.15;2.86]	0.011	1.44 [0.90;2.29]	0.13
Dyslipidämie	1.09 [0.89;1.34]	0.41	1.29 [1.04;1.60]	0.021	1.26 [1.02;1.55]	0.029
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	0.86 [0.70;1.06]	0.17	1.02 [0.81;1.27]	0.89	0.84 [0.67;1.06]	0.13
Rauchen	0.80 [0.61;1.04]	0.095	0.75 [0.55;1.02]	0.070	0.54 [0.39;0.75]	0.00031

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Frauen und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Darüber hinaus sank der Anteil an männlichen und weiblichen Rauchern bei zunehmender Querschnittsfläche der Vene um etwa 40% (PR 0.66; 95% CI: 0.44- 0.82 respektive PR 0.54; 95% CI: 0.39- 0.75). Bei einer positiven Familienanamnese für einen

Myokardinfarkt oder Schlaganfall ergaben sich keine signifikanten Assoziationen zur Größe der venösen Querschnittsfläche.

Maximale venöse Flussgeschwindigkeit

Lag die maximale venöse Flussgeschwindigkeit unterhalb der 5. Perzentile, zeigte sich bei beiden Geschlechtern insgesamt ein diskret vermindertes Auftreten der kardiovaskulären Risikofaktoren. Dieser Zusammenhang war lediglich für die Adipositas auf einem Niveau von $p < 0,0001$ signifikant für beide Geschlechter (PR 0.93; 95% CI 0.90- 0.96 respektive PR 0.94; 95% CI: 0.90- 0.97). Eine arterielle Hypertonie (PR 0.97; 95% CI: 0.95- 0.99), ein Diabetes mellitus (PR 0.88; 95% CI: 0.82- 0.94) und eine Dyslipidämie (PR 0.96; 95% CI: 0.93- 0.98) traten nur bei Frauen mit höherer venöser Flussgeschwindigkeit, also Werten unterhalb der 5. Perzentile, signifikant seltener auf im Vergleich zu Teilnehmerinnen, deren maximale venöse Flussgeschwindigkeit oberhalb der 5. Perzentile lag (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile (N= 3.963)

	Maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s]			
	Männer (N=2.036)		Frauen (N=1.927)	
	PR [95% CI]	p- Wert	PR [95% CI]	p- Wert
Adipositas	0.93 [0.90; 0.96]	< 0.0001	0.94 [0.90; 0.97]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	0.99 [0.97; 1.01]	0.36	0.97 [0.95; 0.99]	0.0033
Diabetes mellitus	0.97 [0.94; 1.01]	0.13	0.88 [0.82; 0.94]	0.00036
Dyslipidämie	0.99 [0.97; 1.01]	0.50	0.96 [0.93; 0.98]	0.0018
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	1.01 [0.98; 1.03]	0.66	0.98 [0.95; 1.00]	0.10
Rauchen	0.99 [0.96; 1.02]	0.51	1.00 [0.97; 1.03]	0.94

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile für die kardiovaskulären Risikofaktoren und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Die Betrachtung der Prävalenzraten nach Quartilen der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit bestätigten die oben beschriebenen Beobachtungen. Frauen wiesen bei niedrigerer venöser Flussgeschwindigkeit seltener eine Adipositas, einen arteriellen Hypertonus, einen Diabetes mellitus und eine Fettstoffwechselstörung auf im Vergleich zu höheren venösen Flussgeschwindigkeiten (Q4:Q1). Zusätzlich dazu zeigte sich bei dieser Betrachtung, dass bei Männern das Auftreten einer arteriellen Hypertonie (PR 0,71; 95% CI: 0.64- 0.80), eines Diabetes mellitus (PR 0.35; 95% CI: 0.24- 0.52) und einer Fettstoffwechselstörung (PR 0.63; 95% CI: 0.53- 0.74) signifikant häufiger war, wenn die Werte der venösen Flussgeschwindigkeit innerhalb der höchsten Quartile im Vergleich zur niedrigsten lagen, also wenn der Blutfluss langsamer war.

Tabelle 17. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Männer (N= 2.036)

	Maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Adipositas	0.74 [0.62;0.88]	0.00071	0.49 [0.40;0.61]	< 0.0001	0.28 [0.21;0.37]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	0.94 [0.86;1.03]	0.21	0.74 [0.67;0.83]	< 0.0001	0.71 [0.64;0.80]	< 0.0001
Diabetes mellitus	0.87 [0.66;1.15]	0.33	0.61 [0.44;0.84]	0.0022	0.35 [0.24;0.52]	< 0.0001
Dyslipidämie	1.04 [0.91;1.18]	0.55	0.80 [0.69;0.93]	0.0037	0.63 [0.53;0.74]	< 0.0001
Positive FA für MI oder Apoplex	0.83 [0.66;1.06]	0.13	0.95 [0.76;1.19]	0.66	1.00 [0.80;1.25]	0.98
Rauchen	1.20 [0.88;1.64]	0.25	1.29 [0.94;1.75]	0.11	1.43 [1.06;1.93]	0.018

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall; FA: Familienanamnese; MI: Myokardinfarkt

Für den Risikofaktor Rauchen ergab sich ein geschlechtsabhängiger Zusammenhang zur maximalen venösen Flussgeschwindigkeit. Der Anteil an männlichen Rauchern lag signifikant um fast 40% höher bei langsamerem Venenfluss im Vergleich zu schnelleren Fließgeschwindigkeiten (PR 1.43; 95% CI: 1.06- 1.93). (siehe Tabelle 17)

Tabelle 18. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen - Frauen (N=1.927)

	Maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Adipositas	0.70 [0.58;0.85]	0.00022	0.46 [0.37;0.58]	< 0.0001	0.34 [0.26;0.44]	< 0.0001
Arterielle Hypertonie	0.83 [0.74;0.94]	0.0022	0.79 [0.70;0.89]	0.00017	0.62 [0.53;0.71]	< 0.0001
Diabetes mellitus	0.52 [0.35;0.76]	0.00093	0.42 [0.27;0.65]	0.00010	0.39 [0.25;0.61]	< 0.0001
Dyslipidämie	0.82 [0.70;0.97]	0.022	0.59 [0.48;0.72]	< 0.0001	0.43 [0.34;0.54]	< 0.0001
Positive FA für MI oder Apoplex	1.03 [0.83;1.27]	0.82	0.91 [0.72;1.15]	0.42	0.97 [0.78;1.21]	0.79
Rauchen	1.02 [0.75;1.39]	0.89	0.97 [0.71;1.34]	0.87	1.18 [0.87;1.60]	0.28

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Frauen und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall; FA: Familienanamnese; MI: Myokardinfarkt

Maximale venöse Flussrate

Das Auftreten der kardiovaskulären Risikofaktoren in Abhängigkeit von der maximalen venösen Flussrate zeigte insgesamt gering ausgeprägte Unterschiede zwischen den Teilnehmern mit niedrigen maximalen Flussraten (unterhalb der 5. Perzentile) und denjenigen mit höheren Werten.

Tabelle 19. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren – Maximale venöse Flussrate der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile (N= 3.963)

	Maximale venöse Flussrate (max. Fläche * Vmax) [cm³/s]			
	Männer (N= 2.036)		Frauen (N= 1.927)	
	PR [95% CI]	p- Wert	PR [95% CI]	p- Wert
Adipositas	1.00 [0.98; 1.03]	0.74	0.99 [0.97; 1.02]	0.58
Arterielle Hypertonie	1.00 [0.98; 1.02]	0.73	0.97 [0.95; 0.99]	0.0066
Diabetes mellitus	1.00 [0.97; 1.03]	0.91	0.96 [0.91; 1.01]	0.11
Dyslipidämie	1.01 [0.99; 1.03]	0.18	0.97 [0.95; 1.00]	0.036
Positive FA für MI oder Apoplex	1.00 [0.98; 1.02]	0.96	0.99 [0.96; 1.01]	0.32
Rauchen	0.99 [0.96; 1.02]	0.57	0.99 [0.96; 1.02]	0.70

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile für die kardiovaskulären Risikofaktoren und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall; FA: Familienanamnese; MI: Myokardinfarkt

Die detailliertere Betrachtung der Werte nach Quartilen ergab für Männer eine signifikante Abnahme der Risikofaktoren Adipositas (PR 0.79; 95% CI: 0.63- 0.99), arterieller Hypertonus (PR 0.82; 95% CI: 0.74- 0.92), Diabetes mellitus (PR 0.71; 95% CI: 0.51- 0.99) und Dyslipidämie (PR 0.81; 95% CI: 0.69- 0.94) in der vierten Quartile im Vergleich zur ersten, also eine Abnahme dieser Risikofaktoren bei steigender venöser Flussrate. (siehe Tabelle 20)

Tabelle 20. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren – Maximale venöse Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Männer (N=2.036)

	Maximale venöse Flussrate (max. Fläche * Vmax) [cm ³ /s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Adipositas	0.97 [0.78;1.19]	0.74	0.96 [0.78;1.18]	0.71	0.79 [0.63;0.99]	0.037
Arterielle Hypertonie	0.91 [0.82;1.0]	0.057	0.93 [0.84;1.03]	0.18	0.82 [0.74;0.92]	0.00054
Diabetes mellitus	0.91 [0.68;1.24]	0.56	0.75 [0.54;1.04]	0.082	0.71 [0.51;0.99]	0.041
Dyslipidämie	0.95 [0.82;1.10]	0.49	0.92 [0.79;1.07]	0.27	0.81 [0.69;0.94]	0.0072
Positive FA für MI oder Apoplex	1.14 [0.91;1.42]	0.26	0.96 [0.76;1.22]	0.77	0.94 [0.74;1.20]	0.64
Rauchen	0.93 [0.70;1.24]	0.61	0.94 [0.71;1.26]	0.69	0.83 [0.62;1.12]	0.22

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Max.: maximale; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit; Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall; FA: Familienanamnese; MI: Myokardinfarkt

Bei Frauen mit niedrigerer maximaler Flussrate lag etwas seltener eine arterielle Hypertonie (PR 0.97; 95% CI: 0.95- 0.99) und eine Dyslipidämie (PR= 0.97; 95% CI: 0.95- 1.00) vor als bei Frauen mit höheren venösen Flussraten. Die Werte lagen jeweils auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$. (siehe Tabelle 19) Diese Beobachtung bestätigte sich durch die Betrachtung der Prävalenzraten nach Quartilen (siehe Tabelle 21). Hier fiel zusätzlich für Frauen eine signifikante und kontinuierliche Abnahme der Häufigkeit eines Diabetes mellitus mit steigender Quartile, also mit abnehmender venöser Flussrate, auf. Der Anteil an Diabetikerinnen halbierte sich von denjenigen mit einer geringen venösen Flussrate (Q4) im Vergleich zu denen mit einer hohen venösen Flussrate (Q1) (PR 0.50; 95% CI: 0.33- 0.77).

Tabelle 21. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Risikofaktoren - Maximale venöse Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Frauen (N= 1.927)

	Maximale venöse Flussrate (max. Fläche * Vmax) [cm³/s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Adipositas	0.99 [0.78;1.25]	0.91	0.99 [0.79;1.26]	0.97	1.13 [0.90;1.42]	0.28
Arterielle Hypertonie	0.83 [0.74;0.95]	0.0044	0.77 [0.68;0.88]	0.00010	0.84 [0.74;0.95]	0.0049
Diabetes mellitus	0.59 [0.39;0.88]	0.0099	0.52 [0.34;0.79]	0.0021	0.50 [0.33;0.77]	0.0015
Dyslipidämie	0.83 [0.69;1.00]	0.044	0.74 [0.61;0.89]	0.0020	0.61 [0.50;0.76]	< 0.0001
Positive Familienanamnese für Myokardinfarkt oder Apoplex	1.01 [0.81;1.25]	0.96	0.85 [0.68;1.07]	0.16	0.89 [0.71;1.12]	0.32
Rauchen	0.88 [0.65;1.19]	0.42	0.94 [0.70;1.26]	0.68	0.74 [0.54;1.02]	0.067

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Frauen und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit; Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

4.7.2 Ableitung von Normwerten des Venenprofils in Assoziation zu den kardiovaskulären Komorbiditäten

Maximale venöse Querschnittsfläche

Frauen, deren maximale Venenfläche oberhalb der 95. Perzentile lag, wiesen signifikant etwa dreimal so häufig eine chronische Lebererkrankung (PR 2.96; 95% CI: 1.16- 7.55) auf im Vergleich zu Teilnehmerinnen mit einer kleineren venösen Querschnittsfläche. Eine venöse Insuffizienz und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit waren jeweils etwa doppelt so häufig bei Frauen mit einer größeren Venenfläche (PR 1.88; 95% CI: 1.24- 2.86 respektive PR 2.22; 95% CI: 1.11- 4.47). Ein Vorhofflimmern hingegen zeigte sich bei Männern signifikant häufiger, wenn deren Werte für die maximale Venenfläche oberhalb der 95. Perzentile lagen (PR= 2,63; 95% CI: 1.45- 4.79). Für Frauen war dieser Effekt bezogen auf ein VHF nicht signifikant. Für beide Geschlechter verschwand die Signifikanz bezüglich des Auftretens eines VHF bei der Betrachtung der Prävalenzraten nach Quartilen.

Tabelle 22. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis oberhalb der 95. Perzentile (N=3.924)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]			
	Männer (N=2.015)		Frauen (N=1.909)	
	PR [95% CI]	p- Wert	PR [95% CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	0.00 [0.00; 0.00]	< 0.0001	2.96[1.16; 7.55]	0.023
Chronische Nierenerkrankung	0.58 [0.08; 4.05]	0.58	2.07 [0.55; 7.87]	0.28
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1.44 [0.71; 2.91]	0.31	1.27 [0.63; 2.58]	0.50
Chronisch venöse Insuffizienz	1.40 [0.93; 2.12]	0.11	1.88 [1.24; 2.86]	0.0029
Herzinsuffizienz	1.43 [0.47; 4.35]	0.53	1.45 [0.48; 4.42]	0.51
Koronare Herzerkrankung	1.12 [0.55; 2.28]	0.75	0.87 [0.22; 3.42]	0.84
Krebserkrankungen	0.79 [0.40; 1.56]	0.50	0.97 [0.52; 1.79]	0.91
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1.55[0.73; 3.26]	0.25	2.22 [1.11; 4.47]	0.025
Venöse Thromboembolie	1.24 [0.51; 2.97]	0.64	1.36 [0.67; 2.76]	0.39
Vorhofflimmern	2.63 [1.45; 4.79]	0.0015	1.45 [0.47; 4.40]	0.52
Zustand nach Apoplex	0.42 [0.06; 2.98]	0.39	1.40 [0.36; 5.43]	0.63
Zustand nach Myokardinfarkt	1.05 [0.39; 2.79]	0.93	1.99 [0.66; 5.97]	0.22

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis oberhalb der 95. Perzentile für die kardiovaskulären Komorbiditäten und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Im Gegensatz dazu fiel ein signifikanter und kontinuierlicher Anstieg einer CVI bei Männern mit steigender Quartile auf.

Eine COPD, eine Herzinsuffizienz, eine KHK, eine positive Anamnese für einen Myokardinfarkt und venöse Thromboembolien traten bei Männern nicht signifikant häufiger auf, wenn die maximale venöse Querschnittsfläche oberhalb der 95. Perzentile lag. Männer, deren Maximalwert der venösen Fläche in der obersten Quartile lag, zeigten eine signifikante Häufung einer KHK um den Faktor 1,5 im Vergleich zu Männern mit einer venösen Querschnittsfläche in der untersten Quartile.

Tabelle 23. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Männer (N=2.015)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	1.06 [0.27;4.23]	0.93	0.98 [0.22;4.36]	0.98	0.90 [0.20;4.01]	0.89
Chronische Nierenerkrankung	1.06 [0.47;2.43]	0.88	0.95 [0.39;2.35]	0.91	0.76 [0.30;1.96]	0.57
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0.84 [0.53;1.35]	0.47	1.07 [0.67;1.70]	0.77	0.92 [0.57;1.47]	0.71
Chronisch venöse Insuffizienz	1.21 [1.01;1.45]	0.035	1.31 [1.10;1.58]	0.0033	1.48 [1.25;1.76]	< 0.0001
Herzinsuffizienz	0.88 [0.37;2.10]	0.77	2.16 [1.03;4.53]	0.041	0.88 [0.36;2.17]	0.78
Koronare Herzerkrankung	0.90 [0.57;1.42]	0.65	1.43 [0.93;2.19]	0.10	1.52 [1.01;2.30]	0.046
Krebserkrankungen	1.18 [0.85;1.62]	0.32	0.94 [0.66;1.35]	0.75	1.21 [0.87;1.68]	0.25
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.85 [0.50; 1.46]	0.56	0.86 [0.49; 1.52]	0.61	1.21 [0.73; 1.99]	0.46
Venöse Thromboembolie	0.80 [0.44; 1.45]	0.46	0.87 [0.47; 1.62]	0.66	1.55 [0.92; 2.60]	0.097
Vorhofflimmern	0.80 [0.44;1.47]	0.48	1.37 [0.80;2.37]	0.25	1.57 [0.94;2.63]	0.088
Zustand nach Apoplex	0.98 [0.42; 2.28]	0.95	1.69 [0.77; 3.67]	0.19	1.76 [0.83; 3.76]	0.14
Zustand nach Myokardinfarkt	1.31 [0.71;2.42]	0.38	1.32 [0.70;2.51]	0.39	1.75 [0.97;3.15]	0.062

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Komorbiditäten bei Männern und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Frauen mit einer maximalen Venenflächen in der zweiten und dritten Quartile, also mit einer größeren venösen Fläche, litten signifikant um etwa 75% häufiger an einer COPD als diejenigen mit Werten in der ersten Quartile (PR 1.74; 95% CI: 1.09- 2.78 respektive PR 1.76; 95 CI: 1.06- 2.94). Etwa doppelt so viele Männer mit Venenflächen innerhalb der dritten Quartile zeigten eine Herzinsuffizienz im Vergleich zu Personen mit kleinerer

Venenfläche (PR 2.16; 95% CI: 1.03- 4.53). Dieser Zusammenhang ist jedoch für die Werte der zweiten und vierten Quartile gegenläufig und nicht signifikant. Ein linearer Trend in der Zunahme des Auftretens einer KHK und eines stattgehabten Myokardinfarktes konnte bei beiden Geschlechtern beobachtet werden. Anderthalbmal so viele Männer mit größter Venenfläche (Q4) zeigten signifikant vermehrt eine koronare Herzerkrankung (PR 1.52; 95% CI: 1.01- 2.30). Frauen mit größter Venenfläche (Q4) hatten fast dreimal so häufig bereits einen Myokardinfarkt erlitten (PR 2.86; 95% CI: 1.03- 7.96). Die Häufungen waren jeweils signifikant auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Die Häufigkeit einer venösen Thromboembolie stieg bei Frauen linear auf das doppelte innerhalb der dritten Quartile (PR 1.98; 95% CI: 1.15- 3.43) und auf das 2,5- fache in der vierten Quartile (PR 2.49; 95% CI: 1.49- 4.14) verglichen mit der ersten Quartile an. Für Männer konnte keine signifikante Entwicklung in Bezug auf eine VTE festgestellt werden. Die geschlechtsspezifischen Prävalenzraten nach Quartilen sind den Tabellen 23 und 24 zu entnehmen.

Tabelle 24. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Frauen (N=1.909)

	Maximale venöse Querschnittsfläche [cm ²]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	3.75 [1.08;12.97]	0.037	0.88 [0.15; 5.25]	0.89	4.04 [1.14;14.39]	0.031
Chronische Nierenerkrankung	2.81 [0.59;13.47]	0.20	1.99 [0.33;11.82]	0.45	4.96 [1.08;22.83]	0.040
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1.74 [1.09;2.78]	0.020	1.76 [1.06;2.94]	0.029	1.38 [0.82;2.33]	0.22
Chronisch venöse Insuffizienz	1.19 [0.98;1.45]	0.079	1.48 [1.21;1.81]	0.00014	1.69 [1.40;2.04]	< 0.0001
Herzinsuffizienz	1.41 [0.60;3.32]	0.44	1.16 [0.42;3.16]	0.78	2.22 [0.96;5.12]	0.063
Koronare Herzerkrankung	1.10 [0.51;2.36]	0.82	1.20 [0.52;2.80]	0.67	1.41 [0.65;3.08]	0.38
Krebserkrankungen	1.07 [0.78;1.48]	0.67	1.16 [0.81;1.65]	0.41	1.18 [0.85;1.65]	0.33
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.76 [0.41; 1.42]	0.39	0.99 [0.52; 1.91]	0.98	1.79 [1.04; 3.07]	0.036
Venöse Thromboembolie	1.34 [0.78; 2.31]	0.29	1.98 [1.15; 3.43]	0.014	2.49 [1.49; 4.14]	0.00046
Vorhofflimmern	0.51 [0.20;1.31]	0.16	1.09 [0.46;2.60]	0.85	1.82 [0.87;3.81]	0.11
Zustand nach Apoplex	0.60 [0.21; 1.73]	0.35	1.16 [0.42; 3.16]	0.78	1.38 [0.55; 3.48]	0.49
Zustand nach Myokardinfarkt	1.45 [0.49;4.28]	0.51	1.58 [0.49;5.14]	0.45	2.86 [1.03;7.96]	0.044

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Risikofaktoren bei Frauen und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Maximale venöse Flussgeschwindigkeit

In Abhängigkeit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit zeigte sich für das Auftreten der Komorbiditäten ein gegensätzliches Bild zu den zuvor genannten Zusammenhängen zwischen der venösen Querschnittsfläche und den kardiovaskulären Erkrankungen. Männer, deren maximale venöse Flussgeschwindigkeit unterhalb der 5. Perzentile lag, litten signifikant häufiger an chronischen Lebererkrankungen (PR= 1,06; 95% CI: 1.04- 1.07) und seltener an einer chronisch venösen Insuffizienz (PR= 0,97; 95% CI: 0.95- 1.00) und koronaren Herzerkrankung (PR= 0,95; 0.90- 1.00). Es zeigten sich für Frauen gleichgerichtete Effekte jedoch ohne Signifikanz.

Mit abnehmender maximaler venöser Flussgeschwindigkeit konnte bei Männern signifikant seltener eine periphere arterielle Verschlusskrankheit und seltener eine positive Anamnese für einen bereits erlebten Schlaganfall oder Myokardinfarkt festgestellt werden. Im Vergleich zu einer hohen Flussgeschwindigkeit (Q1) halbierte sich der Anteil der Männer mit einer pAVK bei Abnahme der venösen Flussgeschwindigkeit (Q4) (PR 0.55; 95% CI: 0.31- 0.95): Ein Myokardinfarkt sowie ein Schlaganfall in der eigenen Anamnese war noch bei etwa einem Drittel (PR 0.36; 95% CI: 0.19- 0.69) respektive einem Fünftel (PR 0.20; 95% CI: 0.07- 0.57) der Männer mit niedrigerer (Q4) im Vergleich zu einer höheren venösen Flussgeschwindigkeit zu erheben

Tabelle 25. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile (N= 3.963)

	Maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s]			
	Männer (N=2.036)		Frauen (N=1.927)	
	PR [95% CI]	p- Wert	PR [95% CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	1.06 [1.04; 1.07]	< 0.0001	1.02 [0.96; 1.09]	0.53
Chronische Nierenerkrankung	0.94 [0.84; 1.05]	0.28	1.01 [0.91; 1.11]	0.89
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0.99 [0.95; 1.04]	0.82	1.00 [0.95; 1.04]	0.82
Chronisch venöse Insuffizienz	0.97 [0.95; 1.00]	0.031	0.98 [0.96; 1.01]	0.16
Herzinsuffizienz	1.03 [0.99; 1.08]	0.16	0.91 [0.81; 1.03]	0.13
Koronare Herzerkrankung	0.95 [0.90; 1.00]	0.049	0.91 [0.81; 1.01]	0.085
Krebserkrankungen	1.02 [1.00; 1.05]	0.097	0.99 [0.95; 1.02]	0.41
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.98 [0.93; 1.03]	0.45	1.00 [0.94; 1.05]	0.86
Venöse Thromboembolie	1.02 [0.98; 1.06]	0.32	1.01 [0.97; 1.05]	0.68
Vorhofflimmern	0.96 [0.90; 1.02]	0.17	0.94 [0.84; 1.04]	0.22
Zustand nach Apoplex	0.95 [0.87; 1.04]	0.27	0.92 [0.80; 1.05]	0.22
Zustand nach Myokardinfarkt	0.97 [0.90; 1.03]	0.29	0.89 [0.77; 1.03]	0.13

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile für die kardiovaskulären Komorbiditäten und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Eine koronare Herzerkrankung und die chronisch venöse Insuffizienz traten bei Männern und Frauen gleichermaßen signifikant seltener mit abnehmender venöser Flussgeschwindigkeit (Q4:Q1) auf (PR: 0.39; 95% CI: 0,25- 0.60 respektive PR 0.25; 95% CI: 0.10- 0.61). Bei Frauen reduzierte sich das Auftreten einer COPD, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung sowie einer venösen Thromboembolie auf etwa 50%, wenn die maximale venöse Flussgeschwindigkeit abnahm. Für diesen Zusammenhang

konnte jedoch kein durchgängiger Trend mit steigender Quartile verzeichnet werden. Die Tabellen 26 und 27 geben die detaillierte Darstellung der Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten für Männer und Frauen wieder.

Tabelle 26. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Männer (N=2.036)

	Maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankungen	0.59 [0.17;1.99]	0.39	0.16 [0.02;1.26]	0.081	0.30 [0.06;1.42]	0.13
Chronische Nierenerkrankungen	0.60 [0.24;1.50]	0.27	1.09 [0.49;2.40]	0.83	0.52 [0.20;1.37]	0.19
Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen	0.91 [0.57;1.44]	0.68	0.78 [0.48;1.27]	0.32	0.86 [0.54;1.37]	0.53
Chronisch venöse Insuffizienz	0.86 [0.74;1.01]	0.063	0.78 [0.66;0.92]	0.0038	0.68 [0.57;0.81]	< 0.0001
Herzinsuffizienz	1.62 [0.79;3.30]	0.18	0.81 [0.34;1.91]	0.63	0.52 [0.20;1.36]	0.18
Koronare Herzerkrankung	0.63 [0.44;0.92]	0.016	0.37 [0.24;0.59]	< 0.0001	0.39 [0.25;0.60]	< 0.0001
Krebserkrankungen	0.96 [0.70;1.33]	0.81	1.05 [0.76;1.44]	0.77	0.75 [0.53;1.06]	0.11
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.90 [0.56;1.45]	0.68	0.57 [0.33;1.00]	0.050	0.55 [0.31;0.95]	0.033
Venöse Thromboembolie	0.74 [0.42;1.30]	0.30	0.98 [0.58;1.66]	0.94	0.60 [0.33;1.09]	0.093
Vorhofflimmern	1.05 [0.64;1.73]	0.84	0.82 [0.48;1.40]	0.47	0.60 [0.34;1.09]	0.092
Zustand nach Apoplex	0.88 [0.47;1.63]	0.68	0.41 [0.18;0.92]	0.031	0.20 [0.07;0.57]	0.0027
Zustand nach Myokardinfarkt	0.63 [0.37;1.07]	0.090	0.54 [0.31;0.95]	0.034	0.36 [0.19;0.69]	0.0022

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Komorbiditäten bei Männern und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe. Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Tabelle 27. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Frauen (N=1.927)

	Maximale venöse Flussgeschwindigkeit [cm/s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankungen	0.22 [0.06;0.78]	0.018	0.65 [0.27;1.55]	0.33	0.47 [0.18;1.22]	0.12
Chronische Nierenerkrankungen	1.45 [0.41;5.09]	0.57	1.58 [0.45;5.56]	0.48	1.26 [0.34;4.68]	0.73
Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen	0.99 [0.66;1.48]	0.95	0.57 [0.35;0.94]	0.027	0.72 [0.46;1.13]	0.16
Chronisch venöse Insuffizienz	0.83 [0.70;0.98]	0.029	0.90 [0.76;1.06]	0.20	0.66 [0.54;0.80]	< 0.0001
Herzinsuffizienz	0.80 [0.41;1.57]	0.52	0.29 [0.11;0.78]	0.014	0.39 [0.17;0.93]	0.034
Koronare Herzerkrankung	0.56 [0.29;1.07]	0.078	0.26 [0.11;0.63]	0.0029	0.25 [0.10;0.61]	0.0022
Krebserkrankungen	0.87 [0.63;1.21]	0.42	0.93 [0.67;1.30]	0.69	1.03 [0.75;1.41]	0.87
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.66 [0.38;1.13]	0.13	0.55 [0.30;0.99]	0.046	0.58 [0.33;1.03]	0.063
Venöse Thromboembolie	0.77 [0.50;1.21]	0.26	0.93 [0.60;1.44]	0.75	0.53 [0.32;0.89]	0.016
Vorhofflimmern	0.58 [0.26;1.31]	0.19	0.90 [0.43;1.87]	0.78	0.54 [0.23;1.25]	0.15
Zustand nach Apoplex	1.07 [0.44;2.61]	0.88	0.58 [0.20;1.72]	0.33	0.79 [0.30;2.09]	0.63
Zustand nach Myokardinfarkt	0.72 [0.31;1.70]	0.46	0.44 [0.16;1.23]	0.12	0.59 [0.24;1.49]	0.27

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Komorbiditäten bei Frauen und deren 95%- Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

Q 1-4: Quartile 1-4; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Maximale venöse Flussrate

In Analogie zu dem Auftreten der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich bei den Komorbiditäten ebenfalls nur geringe Veränderungen der Prävalenzraten zwischen den Gruppen mit maximaler venösen Flussrate unter- und oberhalb der 5. Perzentile.

Tabelle 28. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Flussrate der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile (N= 3.963)

	Maximale venöse Flussrate (max. Fläche * Vmax) [cm³/s]			
	Männer (N= 2.036)		Frauen (N= 1.927)	
	PR [95% CI]	p- Wert	PR [95% CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	0.90 [0.73; 1.12]	0.34	1.02 [0.95; 1.09]	0.61
Chronische Nierenerkrankung	1.00 [0.92; 1.08]	0.91	1.05 [1.04; 1.06]	< 0.0001
Chronische obstruktive Lungenerkrankungen	0.98 [0.94; 1.03]	0.49	1.00 [0.96; 1.04]	0.96
Chronische venöse Insuffizienz	1.00 [0.98; 1.03]	0.67	0.98 [0.96; 1.01]	0.18
Herzinsuffizienz	1.01 [0.95; 1.07]	0.83	0.96 [0.87; 1.05]	0.36
Koronare Herzerkrankung	0.99 [0.95; 1.03]	0.60	0.95 [0.86; 1.04]	0.24
Krebserkrankungen	0.98 [0.95; 1.02]	0.38	1.01 [0.98; 1.04]	0.71
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.92 [0.86; 0.99]	0.028	0.97 [0.91; 1.03]	0.29
Venöse Thromboembolie	0.98 [0.93; 1.04]	0.50	1.00 [0.96; 1.04]	0.84
Vorhofflimmern	1.01 [0.97; 1.05]	0.64	0.98 [0.91; 1.06]	0.65
Zustand nach Apoplex	0.97 [0.89; 1.05]	0.45	0.95 [0.85; 1.07]	0.38
Zustand nach Myokardinfarkt	0.98 [0.92; 1.04]	0.43	0.99 [0.91; 1.08]	0.80

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis unterhalb der 5. Perzentile für die kardiovaskulären Komorbiditäten und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit kam signifikant seltener bei Männern mit maximaler venöser Flussrate unterhalb der 5. Perzentile vor. Frauen wiesen zu etwa 5% häufiger eine chronische Nierenerkrankung auf, wenn ihre maximale venöse Flussrate unterhalb der 5. Perzentile lag.

Tabelle 29. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Männer (N=2.036)

	Maximale venöse Flussrate (max. Fläche * Vmax) [cm ³ /s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	0.49 [0.12;1.97]	0.32	0.34 [0.07;1.67]	0.18	0.50 [0.13;1.99]	0.32
Chronische Nierenerkrankung	1.54 [0.67;3.52]	0.31	0.68 [0.24;1.89]	0.46	0.89 [0.35;2.28]	0.80
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0.88 [0.55;1.39]	0.57	0.76 [0.47;1.23]	0.27	0.80 [0.50;1.29]	0.36
Chronisch venöse Insuffizienz	0.96 [0.81;1.14]	0.66	0.96 [0.81;1.14]	0.62	0.96 [0.81;1.14]	0.64
Herzinsuffizienz	0.84 [0.39;1.81]	0.66	0.94 [0.45;1.98]	0.88	0.50 [0.20;1.23]	0.13
Koronare Herzerkrankung	0.88 [0.61;1.29]	0.52	0.68 [0.45;1.03]	0.071	0.45 [0.28;0.72]	0.00085
Krebserkrankungen	1.38 [0.99;1.91]	0.057	1.07 [0.75;1.53]	0.70	1.07 [0.75;1.53]	0.69
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.87 [0.51;1.49]	0.62	1.09 [0.65;1.81]	0.75	0.74 [0.42;1.30]	0.29
Venöse Thromboembolie	1.19 [0.67;2.12]	0.56	0.87 [0.46;1.63]	0.66	1.40 [0.80;2.44]	0.24
Vorhofflimmern	1.25 [0.73;2.13]	0.42	0.97 [0.55;1.72]	0.92	1.05 [0.60;1.83]	0.88
Zustand nach Apoplex	1.05 [0.53;2.10]	0.89	0.88 [0.42;1.83]	0.74	0.47 [0.19;1.13]	0.093
Zustand nach Myokardinfarkt	0.58 [0.32;1.04]	0.066	0.84 [0.50;1.42]	0.52	0.48 [0.26;0.90]	0.022

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Komorbiditäten bei Männern und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

Die Betrachtung der Prävalenzraten nach Quartilen für die maximale venöse Flussrate ergab insgesamt ebenfalls nur vereinzelt signifikante Veränderungen der einzelnen Erkrankungen. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen trat eine KHK signifikant häufiger bei denjenigen Personen auf, deren maximale venöse Flussrate in der vierten Quartile lagen im Vergleich zur ersten. Für alle anderen untersuchten Komorbiditäten konnte in dieser Betrachtung kein eindeutiger Trend eines möglichen Zusammenhanges festgestellt werden.

Tabelle 30. Geschlechtsspezifische Prävalenzraten der kardiovaskulären Komorbiditäten - Maximale venöse Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen – Frauen (N=1.927)

	Maximale venöse Flussrate (max. Fläche * Vmax) [cm³/s]					
	Q2:Q1		Q3:Q1		Q4:Q1	
	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert	PR [95%CI]	p- Wert
Chronische Lebererkrankung	1.50 [0.54;4.17]	0.44	1.34 [0.47;3.84]	0.58	1.17 [0.40;3.45]	0.78
Chronische Nierenerkrankung	8.98 [1.14;70.59]	0.037	4.03 [0.45;35.89]	0.21	7.02 [0.87;56.79]	0.068
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	0.90 [0.58;1.38]	0.62	0.73 [0.46;1.15]	0.18	0.83 [0.53;1.29]	0.40
Chronisch venöse Insuffizienz	0.84 [0.70;1.02]	0.076	1.00 [0.84;1.20]	0.96	1.04 [0.88;1.24]	0.63
Herzinsuffizienz	0.64 [0.28;1.46]	0.29	0.86 [0.40;1.84]	0.70	0.72 [0.32;1.59]	0.41
Koronare Herzerkrankung	0.73 [0.37;1.44]	0.36	0.52 [0.25;1.11]	0.093	0.37 [0.16;0.87]	0.022
Krebserkrankungen	0.95 [0.68;1.32]	0.75	0.89 [0.64;1.25]	0.50	1.03 [0.75;1.43]	0.84
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0.49 [0.25;0.97]	0.042	1.09 [0.63;1.87]	0.76	1.00 [0.58;1.74]	0.99
Venöse Thromboembolie	0.77 [0.45;1.30]	0.32	1.42 [0.90;2.22]	0.13	1.10 [0.69;1.78]	0.68
Vorhofflimmern	1.35 [0.63;2.92]	0.44	1.00 [0.44;2.29]	0.99	0.73 [0.29;1.79]	0.49
Zustand nach Apoplex	1.33 [0.46;3.80]	0.60	2.01 [0.76;5.31]	0.16	0.84 [0.26;2.72]	0.76
Zustand nach Myokardinfarkt	1.27 [0.48;3.39]	0.63	1.00 [0.35;2.83]	1.00	1.43 [0.55;3.72]	0.47

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Prävalenzraten der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis nach Quartilen für die kardiovaskulären Komorbiditäten bei Frauen und deren 95%-Konfidenzintervall in der Non- Referenzgruppe.

max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit; PR: prevalence ratio; CI: Konfidenzintervall

4.8 Mortalitätsanalyse

Die 3717 Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 8,14 Jahren ($\pm 1,22$) ab Beginn der Untersuchung im Jahr 2012 nachbeobachtet. Während dieser Zeit kam es innerhalb der Gesamtstichprobe zu 232 Todesfällen (6,2%) jeglicher Ursache, darunter 162 Männer und 70 Frauen. Die Sterberaten wurden quartalsweise über die Einwohnermeldeämter abgefragt.

Betrachtet man die Mortalität jedweder Ursache für die Gesamtstichprobe, so fällt eine erhöhte Sterblichkeit bei Teilnehmern mit einer größeren maximalen Venenquerschnittsfläche und bei denjenigen mit einer langsameren venösen Flussgeschwindigkeit auf (siehe Abbildungen 11 und 12). Die Unterschiede zwischen den Quartilen erreichen mit p-Werten jeweils unterhalb von 0,05 das Signifikanzniveau.

Für die Sterblichkeit in Abhängigkeit von der maximalen Venenquerschnittsfläche zeigt sich insbesondere für Messwerte im Bereich oberhalb der 75. Perzentile eine deutliche Zunahme der Sterblichkeit. Im mittleren Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile stellt sich der Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Sterblichkeit und den Werten für die maximale Venenquerschnittsfläche nicht eindeutig dar. Eine maximale Venenquerschnittsfläche innerhalb der zweiten Quartile (25.- 50. Perzentile) führt demnach zu einer etwas erhöhten Sterblichkeit als eine Venenquerschnittsfläche innerhalb der dritten Quartile (50.- 75. Perzentile).

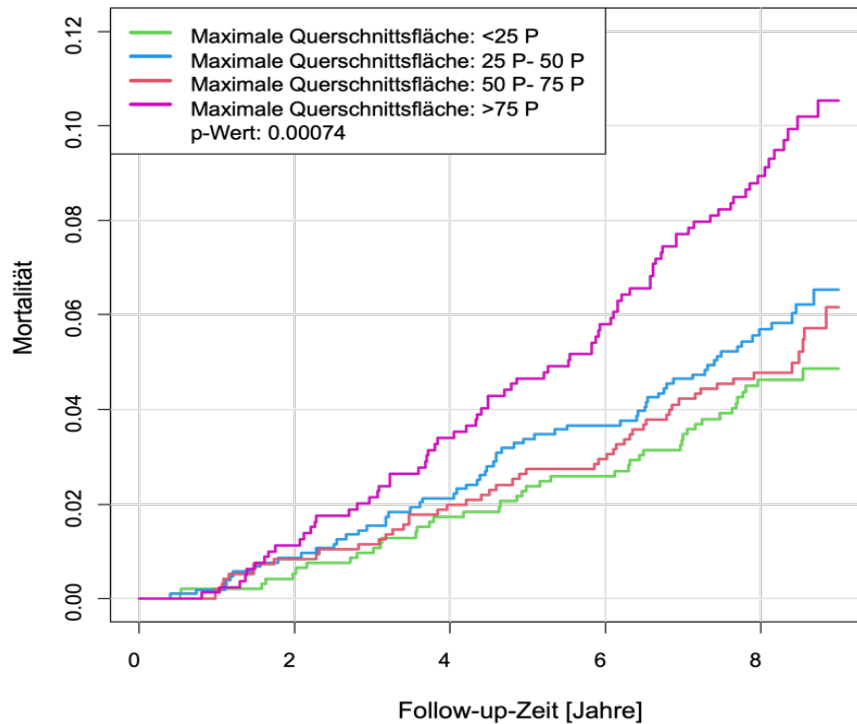


Abbildung 11. Mortalität in Abhängigkeit der maximalen Venenquerschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis in der gesamten Stichprobe (N= 3.717)

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität innerhalb der gesamten Stichprobe in Abhängigkeit von der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis. Die Messwerte der maximalen Venenquerschnittsfläche sind nach Quartilen gewichtet. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Ein eindeutiger Zusammenhang lässt sich ebenfalls bei der differenzierten Betrachtung der Sterblichkeit in Abhängigkeit von der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit für die Werte unterhalb der 50. Perzentile nicht erkennen. Hier zeigt sich die Sterblichkeit bei Teilnehmern mit Messwerten innerhalb der zweiten Quartile (25.- 50. Perzentile) geringer als bei denjenigen, deren Werte unterhalb der 25. Perzentile liegen.

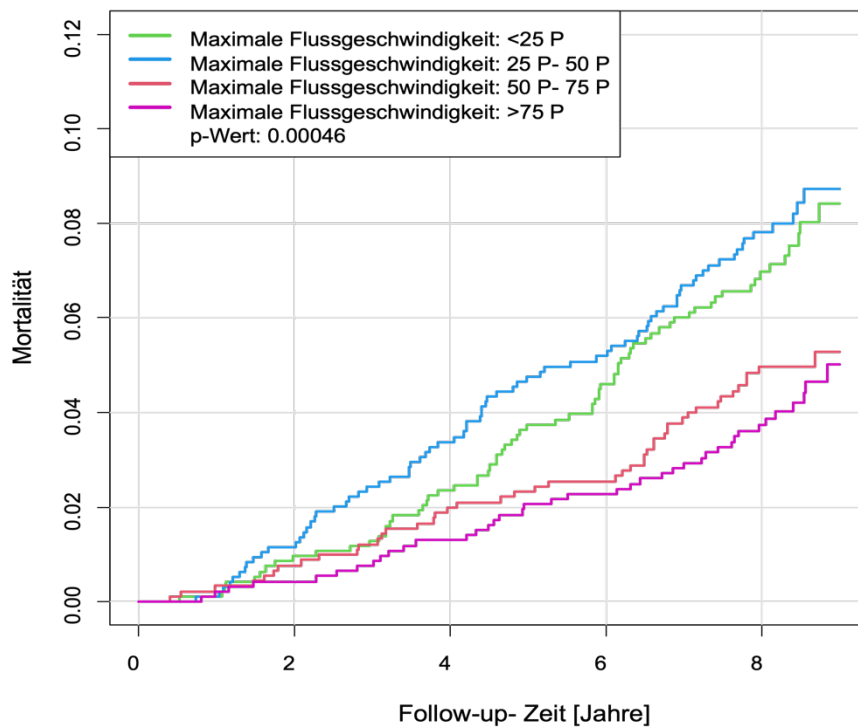


Abbildung 12. Mortalität in Abhängigkeit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis in der gesamten Stichprobe (N=3.717)

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität innerhalb der gesamten Stichprobe in Abhängigkeit von der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis. Die Messwerte der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit sind nach Quartilen gewichtet. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Ein Zusammenhang der Sterblichkeit jedweder Ursache mit der maximalen venösen Flussrate hingegen war insgesamt minimal ausgeprägt und zeigte auch keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Höhe der Messwerte (siehe Abbildung 13).

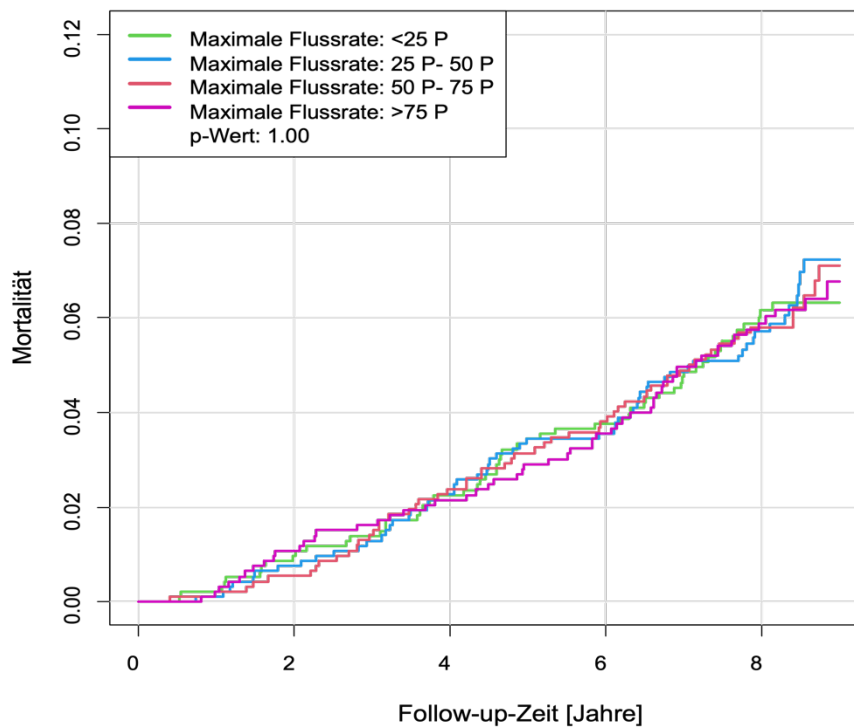


Abbildung 13. Mortalität in Abhängigkeit der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis in der gesamten Stichprobe (N=3.717)

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität innerhalb der gesamten Stichprobe in Abhängigkeit von der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis. Die Messwerte der maximalen venösen Flussrate sind nach Quartilen gewichtet. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Für die geschlechtsspezifische Betrachtung des Zusammenhanges zwischen der Mortalität und den venösen Parametern werden an dieser Stelle zur Verdeutlichung jeweils die Werte unterhalb und oberhalb der 75. Perzentile (Quartile 4 vs. Quartile 1-3) als Extremwerte dargestellt. Die differenzierten Darstellungen nach Quartilen finden sich im Anhang (Abbildungen 23 und 24).

Männer mit einer großen venösen Querschnittsfläche oberhalb der 75. Perzentile zeigen die höchste Mortalität. Der Unterschied zwischen den Mortalitätsdaten ist auf einem Niveau $p < 0,05$ signifikant. (siehe Abbildung 14) Dies entspricht dem Trend, der bereits für die Gesamtstichprobe beobachtet werden konnte. (siehe Abbildung 11) Der Unterschied zeigt sich innerhalb der weiblichen Studienstichprobe ebenfalls, jedoch ist dieser nicht signifikant. Frauen, deren venöse Querschnittsfläche oberhalb der 75. Perzentile liegt, haben ein höheres Risiko zu versterben als Frauen mit kleinerer venöser Querschnittsfläche unterhalb der 75. Perzentile. (siehe Abbildung 14)

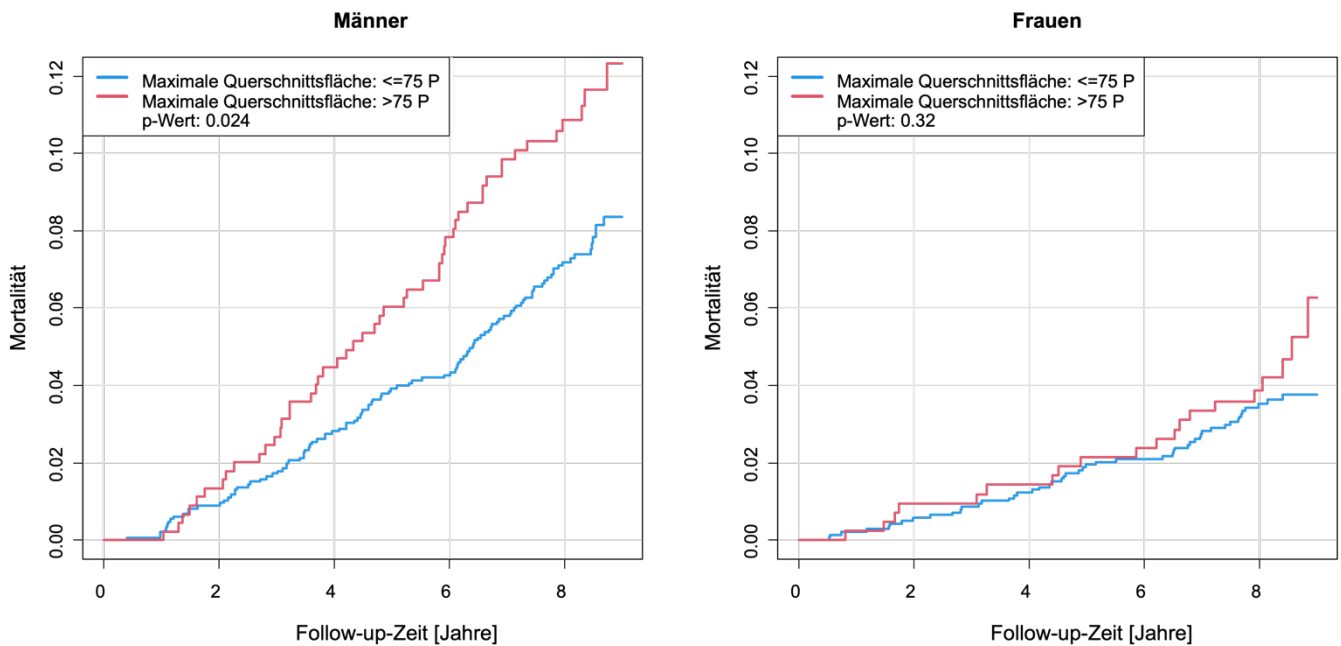


Abbildung 14. Mortalität von Männern (N=1.909) und Frauen (N=1.808) in Abhängigkeit der maximalen Venenquerschnittsfläche der rechten vena femoralis communis

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität von Männern und Frauen in Abhängigkeit der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis. Betrachtet werden die Messwerte oberhalb der 75. Perzentile gegenüber denen unterhalb der 75. Perzentile. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Ebenfalls deutlich wird der Anstieg der Mortalität von Männern bei Abnahme der venösen Flussgeschwindigkeit. (siehe Abbildung 15) Die Unterschiede zwischen den Messwerten oberhalb und unterhalb der 75. Perzentile sind signifikant und lassen den gleichen Trend wie für die Gesamtstichprobe erkennen. Für die weiblichen Teilnehmer zeigt sich die Abhängigkeit der Sterblichkeit von der venösen Flussgeschwindigkeit in gleicher Weise wie für die Männer, jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Der Unterschied zwischen der vierten Quartile und der ersten bis dritten Quartile ist darüber hinaus nicht signifikant. (siehe Abbildung 15) Der gleiche Trend zeigte sich bereits für die venöse Querschnittsfläche.

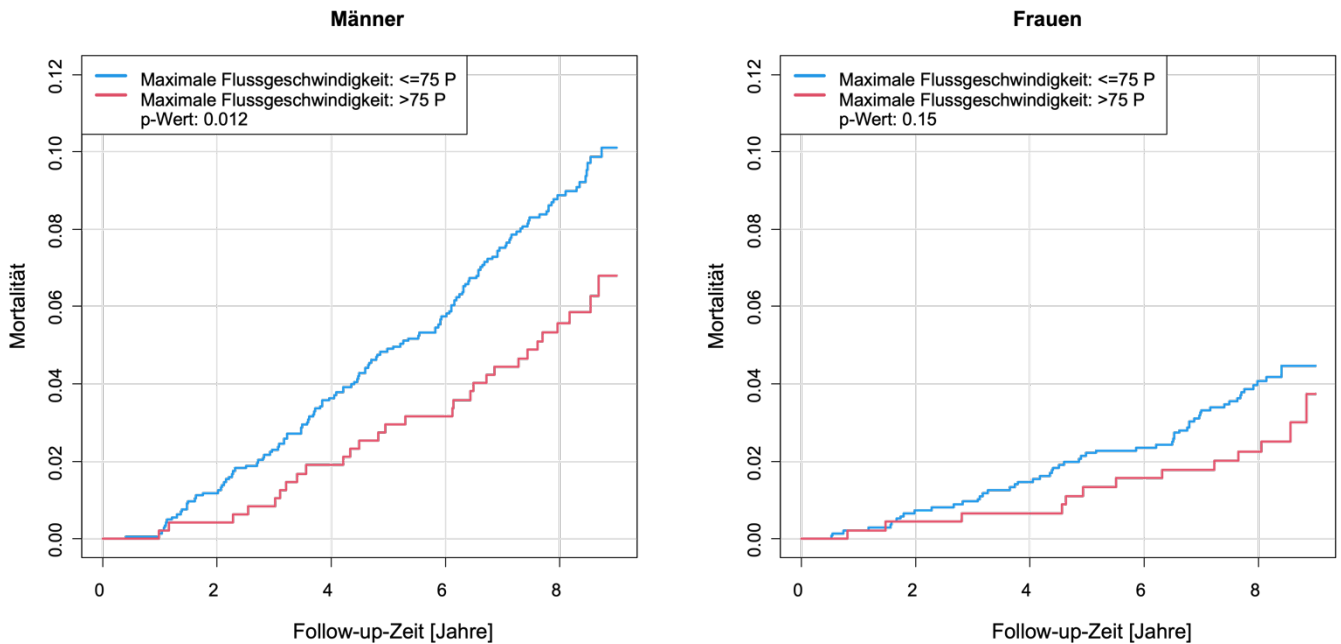


Abbildung 15. Mortalität von Männern (N=1.909) und Frauen (N=1.808) in Abhängigkeit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität von Männern und Frauen in Abhängigkeit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis. Betrachtet werden die Messwerte oberhalb der 75. Perzentile gegenüber denen unterhalb der 75. Perzentile. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Innerhalb der Gesamtstichprobe fiel auf, dass die venöse Flussrate wenig Einfluss auf die Mortalität der Teilnehmer ausübte.

Bezogen auf die männlichen Teilnehmer zeigt sich hingegen für die Messwerte unterhalb und oberhalb der 75. Perzentile ein deutlicher Unterschied der Sterblichkeit. Eine langsamere venöse Flussrate mit Werten unterhalb der 75. Perzentile geht mit einer erhöhten Sterblichkeit im Vergleich zu Werten oberhalb der 75. Perzentile einher. Dieser Unterschied ist signifikant. Im Gegensatz dazu findet sich bei den weiblichen Teilnehmern kein entsprechender Zusammenhang zwischen der Höhe der venösen Flussrate und dem Mortalitätsrisiko. (siehe Abbildung 16)

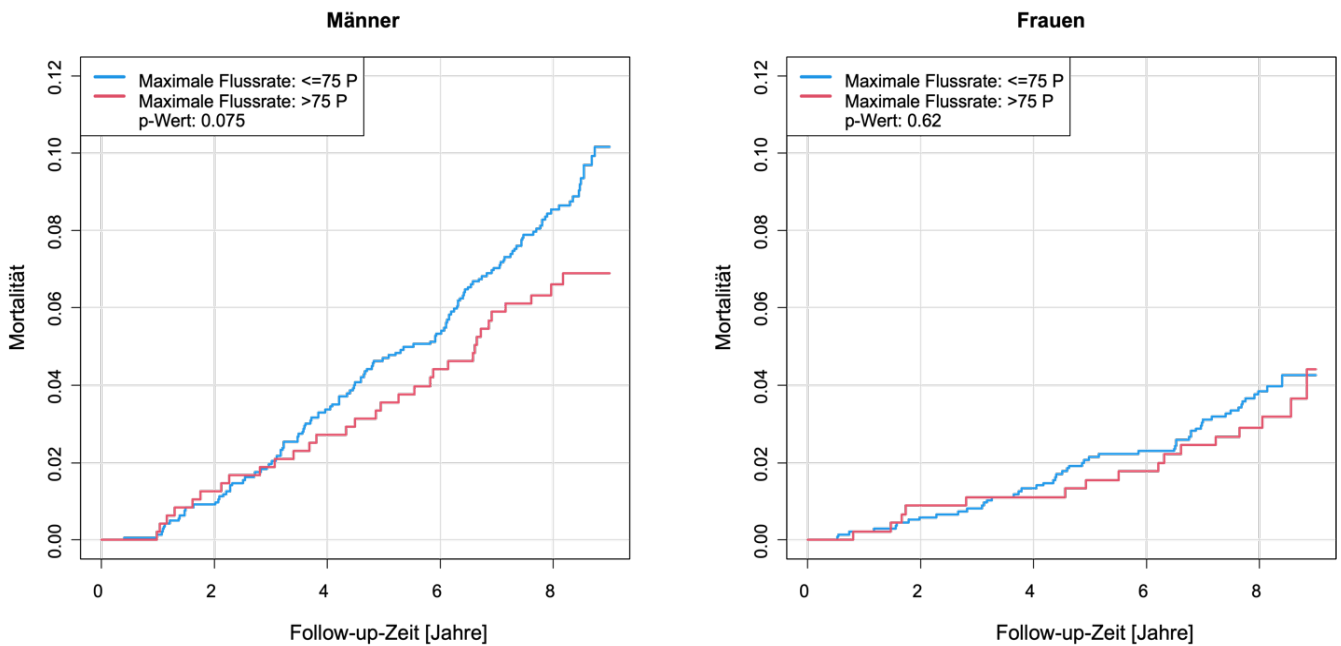


Abbildung 16. Mortalität von Männern (N=1.909) und Frauen (N=1.808) in Abhängigkeit von der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität von Männern und Frauen in Abhängigkeit von der maximalen venösen Flussrate der rechten Vena femoralis communis. Betrachtet werden die Messwerte oberhalb der 75. Perzentile gegenüber denen unterhalb der 75. Perzentile. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Um den Effekt der einzelnen Parameter auf die Überlebenszeit detailliert zu analysieren, wurden die Hazard Ratios der einzelnen Parameter gebildet. Im Modell 1 fand jeweils keine Adjustierung für mögliche Konfounder statt, im Modell 2 wurde für das Alter und das Geschlecht adjustiert. Dargestellt sind die Hazard Ratios für die Parameter als kontinuierliche Variablen pro Standardabweichung (siehe Tabelle 31) sowie für die Parameter der obersten Quartile (Q4) gegenüber der unteren Werte (Q1-3) pro Einheit, da es sich um eine dichotome Darstellung handelt.

Wie aus Tabelle 31 hervorgeht, stieg die Mortalität der Teilnehmer mit zunehmender Venenquerschnittsfläche pro Standardabweichung um etwa ein Viertel (HR 1,26; CI 1,12-1,42) auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,005$ im nicht-adjustierten Model an. Für die Abnahme der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit pro Standardabweichung ließ sich ein etwa gleich starker signifikanter Effekt im Model 1 feststellen (HR 0,76; CI 0,64-0,91). Für beide Parameter verschwand dieser Effekt jedoch nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht im Model 2 (HR 0,98; CI 0,85- 1,11 respektive HR 1,02; CI 0,87-1,18).

Tabelle 31. Überlebenszeitanalyse der venösen Parameter der rechten Vena femoralis communis(N= 3.717)

	Model 1 Keine Adjustierung		Model 2 Adjustierung für Alter und Geschlecht	
	HR _{per SD} [95% CI]	p- Wert	HR _{per SD} [95% CI]	p- Wert
Maximale Querschnittsfläche	1.26 [1.12- 1.42]	0.00013	0.98 [0.85- 1.11]	0.71
Maximale Flussgeschwindigkeit	0.76 [0.64- 0.91]	0.0022	1.02 [0.87- 1.18]	0.84
Maximale Flussrate	1.00 [0.88- 1.14]	0.95	1.01 [0.88- 1.15]	0.93

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt ist die jeweilige Hazard Ratio mit ihrem 95%- Konfidenzintervall für die venösen Parameter der rechten Vena femoralis communis pro Standardabweichung. Im Model 1 fand keine Adjustierung für mögliche Konfounder statt, im Model 2 wurde für das das Lebensalter und das Geschlecht adjustiert. Die maximale venöse Flussrate ergibt sich aus dem Produkt der maximalen venösen Querschnittsfläche und der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit.

HR: Hazard ratio; SD: Standardabweichung; CI: Konfidenzintervall

Bei der Betrachtung der Extremwerte (Q4 versus Q1-3) und ihres Einflusses auf die Mortalität der Teilnehmer zeigte sich ein gleichartiger Effekt. Ohne Adjustierung ließ sich eine signifikante Zunahme der Mortalität pro Messeinheit für die oberen 25% der Messwerte (Q4) im Vergleich zu den unteren 75% der Messwerte (Q1-3) beobachten (HR venöse Querschnittsfläche 1,86; CI: 1,41- 2,44 und HR venöse Flussgeschwindigkeit 0,61; CI: 0,43- 0,85). Dieser Effekt verschwand ebenfalls nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (HR venöse Fläche 1,16; CI: 0,87- 1,54 und HR venöse Flussgeschwindigkeit 0,99; CI: 0,70- 1,39).

Tabelle 32. Überlebenszeitanalyse der venösen Parameter der rechten Vena femoralis communis- Quartile 4 versus Quartile 1-3 (N= 3.717)

	Model 1 Keine Adjustierung		Model 2 Adjustiert für Alter und Geschlecht	
	HR [95% CI]	p- Wert	HR [95% CI]	p- Wert
Maximale Querschnittsfläche <i>per cm²</i>	1.86 [1.41- 2.44]	< 0.0001	1.16 [0.87- 1.54]	0.31
Maximale Flussgeschwindigkeit <i>per cm/s</i>	0.61 [0.43- 0.85]	0.0041	0.99 [0.70- 1.39]	0.94
Maximale Flussrate <i>per cm³/s</i>	0.98 [0.73- 1.32]	0.91	1.01 [0.75- 1.36]	0.97

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt ist die jeweilige Hazard Ratio mit ihrem 95%- Konfidenzintervall für die venösen Parameter der rechten Vena femoralis communis der Quartile 4 gegenüber der Quartilen 1-3 pro Einheit. Im Model 1 fand keine Adjustierung für mögliche Konfounder statt, im Model 2 wurde für das das Lebensalter und das Geschlecht adjustiert. HR: Hazard ratio; CI: Konfidenzintervall

Zusammenfassend zeigte sich, dass die maximale Venenquerschnittsfläche und die maximale Venenflussgeschwindigkeit Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko jedweder Ursache darstellen. Jedoch verschwand dieser Zusammenhang nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht, sodass die genannten Variablen diesen Effekt in erster Linie als Mediatoren vermitteln, statt eigenständige Prädiktoren für das Überleben darzustellen. Auf eine weitere Adjustierung für die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten wurde verzichtet, da anzunehmen war, dass dies keinen weiteren Erkenntnisgewinn brächte.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es erstmals das tiefe Beinvenensystem im Hinblick auf morphologische und funktionelle Aspekte innerhalb einer großen deutschen Bevölkerungsstichprobe zu untersuchen. Anhand der erhobenen Daten war es möglich, alters- und geschlechtsspezifische Normwerte und Charakteristika für das Venensystem abzuleiten. Zu den erhobenen Parametern zählten die Querschnittsfläche, die Flussgeschwindigkeit und Flussrate der Vena femoralis communis des rechten Beines.

Die Venenquerschnittsfläche und die venöse Flussrate der männlichen Teilnehmer waren jeweils größer als die der Frauen. Diese wiesen hingegen schnellere venöse Flussgeschwindigkeiten auf. Darüber hinaus zeigte sich mit zunehmendem Lebensalter eine Vergrößerung der Venenquerschnittsfläche bei gleichzeitiger Abnahme der venösen Flussgeschwindigkeit. Das Lebensalter und die Körpergröße beeinflussten als unabhängige Variablen sowohl die venöse Querschnittsfläche als auch die venöse Flussgeschwindigkeit. Zusätzlich nahmen die Risikofaktoren Adipositas und Rauchen Einfluss auf die venöse Querschnittsfläche. Dabei korrelierte der BMI als Messwert für die Adipositas in hohem Maße mit den venösen Parametern. Das Vorliegen einer Dyslipidämie wirkte sich darüber hinaus auf die venöse Flussgeschwindigkeit aus. Die untersuchten kardiovaskulären Komorbiditäten zeigten hingegen keinerlei Einfluss auf das venöse Flussprofil. Bezogen auf das Mortalitätsrisiko fungieren die venösen Parameter zwar als Risikomarker, jedoch scheint dieser Effekt vermittelt durch das Alter und das Geschlecht zu sein.

5.1 Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe

Innerhalb der Analyse- Stichprobe, die nach Abzug unvollständiger Datensätze aus 3.720 Teilnehmern bestand, war das Geschlechterverhältnis mit einem Frauenanteil von 48,6% nahezu ausgeglichen. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 60 Jahre ($\pm 10,7$). Im Gegensatz zu vielen anderen Studien fand innerhalb der Gutenberg Gesundheitsstudie ein systematisches Screening der Teilnehmer nach kardiovaskulären Risikofaktoren statt. Dies erfolgte zum einen durch Befragung der Teilnehmer und zum anderen durch Messung von Risikofaktoren zum Beispiel durch Analyse von Laborwerten

wie des HbA1c- Wertes als Parameter eines Diabetes mellitus oder der Fettstoffwechselfparameter zur Einordnung einer Dyslipidämie.

Der Vergleich anthropometrischer Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie mit den Daten des vom Statistischen Bundesamt im Jahr 2017 durchgeführten Mikrozensus zeigten eine hohe Übereinstimmung. Innerhalb des für die vorliegende Analyse zugrundeliegenden Kollektivs waren sowohl die Männer als auch die Frauen im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt etwa 1 mm kleiner (249). Männer wiesen im Durchschnitt einen BMI von 27,8 kg/m² und Frauen einen BMI von durchschnittlich 27,0 kg/m² auf. Dies entspricht laut WHO- Kriterien einem übergewichtigen aber noch nicht adipösen Kollektiv (250). Damit lag der BMI der Männer um 0,5 kg/m² und der der Frauen um 1,6 kg/m² höher als der bundesdeutsche Durchschnitt (249). Insgesamt waren 25,6% der Männer und 24,1% der Frauen im Analyse- Kollektiv adipös (BMI > 30 kg/m²). Diese Prävalenzen liegen deutlich über der Prävalenz der Adipositas in Gesamt- Deutschland sowie in Rheinland- Pfalz, wie sie im Jahr 2017 vom Robert Koch Institut als gepoolte Daten aus den bundesweiten Erhebungen der Gesundheitssurveys „Gesundheit in Deutschland (GEDA)“ der Jahre 2009, 2010 und 2012 veröffentlicht worden sind (251).

Im Kollektiv der Gutenberg Gesundheitsstudie zeigte sich bei der Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren die arterielle Hypertonie bei etwa jedem zweiten Teilnehmer und war damit insgesamt der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor. Im Vergleich mit dem bundesdeutschen Durchschnitt liegt der Anteil innerhalb des Kollektivs höher. Laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) lag der Anteil der Hypertoniker in Deutschland bei etwa einem Drittel der Bevölkerung. Männer waren mit 33,3% etwas häufiger betroffen als Frauen mit einem Anteil von 29,9% (252). Ein entsprechender Geschlechterunterschied konnte innerhalb der Gutenberg Gesundheitsstudie ebenfalls festgestellt werden. Möglicherweise kommt hier ein gewisser Selektionsbias bei der Rekrutierung der Teilnehmer zum Tragen. Personen, die bereits von einer arteriellen Hypertonie betroffen sind, und vor allem diejenigen, die bereits medikamentös behandelt werden, sind vermutlich eher geneigt an einer Studie zur Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen teilzunehmen. Die höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie innerhalb des Analyse- Kollektivs erklärt sich darüber hinaus aufgrund des Durchschnittsalters von 60 Jahren. Wie alle kardiovaskulären Risikofaktoren nimmt auch die arterielle Hypertonie mit steigendem Lebensalter zu. Die

Erhebungen der DEGS beziehen sich auf die Altersgruppe ab 18 Jahren und schließen damit deutlich mehr jüngere Personen ein.

Als zweithäufigster Risikofaktor folgte im Kollektiv der Gutenberg Gesundheitsstudie die Gruppe der Fettstoffwechselstörungen. Etwa 40% der Männer und knapp 30% der Frauen waren betroffen. Hier lagen im Vergleich zum bundesdeutschen Durchschnitt eine geringere Prävalenz und ein deutlicherer Geschlechterunterschied vor. Die DEGS1 stellte bei fast zwei Drittel der Bevölkerung eine ärztlich diagnostizierte Fettstoffwechselstörung fest. Das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgeglichen mit 65,7% betroffener Frauen und 64,5% betroffener Männer (252).

Eine positive Familienanamnese für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall lag bei etwa einem Viertel der Teilnehmer vor und war damit gleich häufig mit dem Anteil der Adipositas im Kollektiv.

Der Anteil der Raucher im Analyse- Kollektiv lag bei etwa 15% sowohl für Männer als auch für Frauen und damit insbesondere bezogen auf die Männer deutlich unter den im Mikrozensus 2017 erhobenen Daten. Hier war der Anteil männlicher Raucher im Alter zwischen 35 und 75 Jahren mit knapp 28% etwa doppelt so hoch. Der Frauenanteil in der gleichen Altersgruppe lag mit etwa 21% ebenfalls über dem in unserem Analyse-Kollektiv. (253) Nikotinkonsum zeugt insgesamt von einem negativeren Gesundheits- und Präventionsverhalten. Nichtraucher sind sehr wahrscheinlich stärker daran interessiert an medizinischen Studien teilzunehmen, insbesondere dann, wenn so umfangreiche gesundheitliche Testungen erfolgen, wie dies im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie der Fall ist. Ein Selektionsbias ist auch hier nicht auszuschließen.

Etwa bei jedem zehnten Teilnehmer innerhalb des untersuchten Kollektivs der Gutenberg Gesundheitsstudie war zum ersten Untersuchungszeitpunkt ein Diabetes mellitus bekannt oder wurde im Rahmen der Untersuchungen in der GHS festgestellt. Damit handelt es sich um den seltensten kardiovaskulären Risikofaktor im Kollektiv. Der Anteil an Diabetikern innerhalb der Stichprobe deckt sich damit mit den Ergebnissen des Bundesgesundheitsberichtes des Robert Koch Institutes aus dem Jahr 2015. Hier wurde eine Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren von etwa 7%, sowie der Anteil eines unerkannten Diabetes von etwa 2% festgestellt (254).

Die Erhebung der kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb des Analyse- Kollektivs fand auf der Grundlage der anamnestischen Angaben im computerassistierten persönlichen Interview statt. Für die vorliegende Analyse wurden die Erkrankungen als dichotome Variablen behandelt und auf eine weitere Unterteilung von Schweregraden oder Ausprägungen nach gängigen Klassifikationen verzichtet. Damit sind die Angaben der Teilnehmer zur Krankheitsgeschichte unter Umständen unvollständig und verzerrt. Eine gewisse Unterschätzung der tatsächlichen Erkrankungshäufigkeiten im Analyse-Kollektiv ist anzunehmen aufgrund von Teilnehmern, die seltener im Arztkontakt stehen und denen Erkrankungen unter Umständen noch nicht bekannt sind. Da es sich mit über 3.700 Teilnehmern jedoch um ein großes Kollektiv handelt, ist anzunehmen, dass dieser Effekt nur von geringer Tragweite ist.

Unter den kardiovaskulären Komorbiditäten war die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) am häufigsten innerhalb unserer Stichprobe vertreten. Mehr als jede dritte Person gab in der Befragung entsprechende Symptome an. Chronisch venöse Erkrankungen im Allgemeinen gehören innerhalb der Gesamtbevölkerung ebenfalls zu den häufigsten Erkrankungen. Unterschiedliche Klassifikationssysteme, die in der Vergangenheit oft uneinheitlich in epidemiologischen Studien verwendet worden sind, erschwerten die Erfassung der genauen Häufigkeitsverteilung von chronisch venösen Erkrankungen. Legt man die CEAP- Klassifikation zugrunde und betrachtet die Studien zur Epidemiologie der chronisch venösen Erkrankungen der letzten Jahre, zeigte sich mit 25% eine geringere Häufigkeit der CVI als in unserem Kollektiv (168). Auf die anamnestische Erhebung von Schweregraden einer CVI wurde für die vorliegende Analyse angesichts der unterschiedlichen Klassifikationssysteme verzichtet. Die weitere Datenauswertung wäre zu komplex geworden. An dieser Stelle sei auf weitere Arbeiten innerhalb der GHS verwiesen, deren Zielsetzung die detaillierte Erfassung der Prävalenz der CVI sowie die Analyse von Zusammenhängen mit dem kardiovaskulären Risikoprofil war. Im Rahmen dieser Analysen erfolgte die detaillierte Auswertung von für diesen Zweck erhobener Beinfotos der Teilnehmer anhand objektiver Kriterien. Entsprechende Daten lagen zum Zeitpunkt der Analyse für diese Arbeit noch nicht vor, sodass ein genauerer Vergleich der Häufigkeit der CVI, wie wir sie im Kollektiv der GHS vorgefunden haben, mit dem Auftreten der Erkrankung in der allgemeinen Bevölkerung schwerfällt.

Bei Männern fiel als zweithäufigste kardiovaskuläre Erkrankung die koronare Herzerkrankung (KHK) bei etwa 8% der Teilnehmer auf. Hier stellte sich ein recht

deutlicher Geschlechterunterschied heraus, Frauen waren nur zu etwa 3% betroffen. Daten der GEDA- Studie aus dem Jahr 2010 ergaben für beide Geschlechter eine höhere Prävalenz der KHK (10% der Männer, 7% der Frauen) (18).

Entsprechend häufiger berichteten Männer von einem Myokardinfarkt in der Anamnese als Frauen (4,4% vs. 1,8%). Damit lag die von uns erhobene Prävalenz des Myokardinfarktes beider Geschlechter jeweils etwas unterhalb der Lebenszeitprävalenz, wie sie in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) aus dem Jahr 2013 für Erwachsene im Alter zwischen 40 und 79 Jahren erhoben worden ist (Männer: 7% und Frauen: 2,5%) (255).

Auf die CVI als häufigste Begleiterkrankung folgten bei Frauen die venösen Thromboembolien (VTE) mit etwa 7% innerhalb der Stichprobe. Unter den weiteren nicht-kardiovaskulären Begleiterkrankungen, die im Rahmen der Untersuchungen anamnestisch erhoben wurden, lagen Krebserkrankungen mit 13% bei beiden Geschlechtern an erster Stelle, gefolgt von der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit etwa 7%. Die Verteilung der untersuchten Komorbiditäten entspricht weitgehend den Prävalenzen der Erkrankungen, wie sie im Bundesgesundheitsbericht des Robert Koch Institutes aus dem Jahr 2015 erhoben wurden (254).

Insgesamt betrachtet bildet das Analyse- Kollektiv die deutsche Normalbevölkerung adäquat ab, insbesondere auch weil die Studienstichprobe nach der deutschen Standardbevölkerung gewichtet wurde.

Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass die Gutenberg Gesundheitsstudie als populationsbasierte Analyse einer Verzerrung durch die Nicht- Teilnahme einzelner Probanden ausgesetzt ist (non- response- bias). Ebenso unterliegt das Kollektiv aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme einer gewissen Selbstselektion der Teilnehmer. Durch die im Vorfeld definierten Ausschlusskriterien nahmen an der Studie nur Personen teil, die deutsch sprachen und die körperlich sowie psychisch in der Lage waren das Studienzentrum zu erreichen. Aus diesem Grund ist das Studienkollektiv gegenüber der Normalbevölkerung ebenfalls verzerrt. Insgesamt kann jedoch von einem geringen Anteil der auf diese Weise ausgeschlossenen Personen ausgegangen werden. Darüber hinaus sind die Teilnehmer der Studie überwiegend europäischer Herkunft und weißer Hautfarbe, sodass eine allgemeine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Ethnien nicht möglich ist. Weiterhin ist zu bedenken, dass das durchschnittliche Lebensalter der

Studienstichprobe bei 60 Jahren ($\pm 10,7$) lag. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen nehmen mit zunehmendem Lebensalter zu. Eine Angabe der Prävalenz für Personen im höheren Lebensalter ist anhand unserer Daten aufgrund einer geringen Fallzahl dieser Personen demnach nur eingeschränkt möglich und eine gewisse Unterschätzung der Prävalenz für die Gesamtbevölkerung ist anzunehmen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es unter anderem mögliche Zusammenhänge zwischen dem venösen Flussprofil und den kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen zu identifizieren.

Darüber hinaus wurde das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen im Rahmen der beschriebenen Analyse lediglich anhand anamnestischer Daten erfasst. Die Angaben waren entsprechend abhängig von der Präzision der Teilnehmerangaben. Eine weiterführende Klassifizierung der Erkrankungen konnte anhand der anamnestischen Daten nicht stattfinden. Somit ist es nicht möglich Aussagen über den Zusammenhang von Veränderungen des Venensystems in Abhängigkeit vom Schweregrad einer Erkrankung zu treffen.

Körperliche Einschränkungen und das Erreichen des Zeitlimits für die sonographische Untersuchung führten bei einigen Probanden zur Erfassung unvollständiger Datensätze.

Dank der hohen Fallzahl von über 3700 untersuchten Teilnehmern kann für die Analysen insgesamt zum einen von einer ausreichend hohen Prävalenz der Risikofaktoren und Erkrankungen innerhalb des Kollektivs ausgegangen werden und zum anderen davon, dass die fehlenden Datensätze der sonographischen Untersuchung sowie möglicherweise lückenhafte Selbstangaben der Teilnehmer die Ergebnisse insgesamt wenig beeinflussen.

5.2 Referenzwerte und Determinanten des venösen Flussprofils

In einem ersten Schritt der Analysen ist es gelungen erstmals alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für die erhobenen Parameter der venösen Geometrie und des venösen Flusses abzuleiten. Es stellte sich heraus, dass die Venen von Männern im Durchschnitt einen größeren Umfang und daraus resultierend eine größere venöse Querschnittsfläche aufwiesen als die der Frauen. Die Maximalgeschwindigkeit des venösen Blutflusses war bei Frauen schneller als bei

Männern. Jedoch wiesen Männer wiederum eine höhere venöser Flussrate als Produkt aus Querschnittsfläche und Maximalgeschwindigkeit des Blutflusses auf. Mit zunehmendem Lebensalter vergrößerte sich bei beiden Geschlechtern ebenfalls die venöse Querschnittsfläche und die venöse Flussgeschwindigkeit sank ebenso wie die venöse Flussrate. Der inverse Zusammenhang zwischen der Größe der Venenquerschnittsfläche und der Schnelligkeit des Blutflusses erklärt sich physikalisch über das Hagen- Poiseuille- Gesetz, wonach sich die Stromstärke direkt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius ändert. Streng genommen gilt dieser Zusammenhang nur für laminare Strömungen, die im Blutgefäßsystem nur selten anzutreffen sind. Das Gesetz dient jedoch im Allgemeinen als gute Annäherung zur Abschätzung der Kreislaufphysiologie.

Frühere Sonographie-gestützte Erhebungen venöser Parameter konzentrierten sich im Gegensatz zur vorliegenden Analyse insbesondere auf die venöse Geometrie. Statt des Umfanges und der Venenfläche wurde jedoch der venöse Durchmesser der Vena femoralis communis erhoben (41, 256, 257). Die für die Erhebungen zugrundeliegenden Kollektive waren zum Teil deutlich kleiner mit Stichprobengrößen von 42 (256) bis etwa 2.400 (41) Teilnehmern. Die Teilnehmer wurden lediglich auf das Vorhandensein von akuten oder chronischen Venenerkrankungen hin untersucht, andere Komorbiditäten fanden keine weitere Beachtung (41, 256, 257). Darüber hinaus repräsentierten die zugrundeliegenden Studienkollektive im Gegensatz zum Kollektiv der GHS nicht die Normalbevölkerung. Sie setzten sich entweder nur aus gesunden Personen ohne Venenerkrankungen (257), aus postoperativen Patienten mit dem Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose (256) oder aus den Mitarbeitern einer amerikanischen Universität (41) zusammen. Die Untersuchung von *Fronek et al.* erhob zwar zusätzlich zum venösen Durchmesser Werte der venösen Flussgeschwindigkeit und der venösen Flussrate, dies jedoch in 15° Anti- Trendelenburg- Lagerung und innerhalb eines Kollektivs bestehend aus Mitarbeitern einer amerikanischen Universität, bei denen zuvor der Ausschluss von venösen Erkrankungen mithilfe von Anamnese, klinischer Untersuchung und Duplex-Sonographie erfolgt war. Beide Parameter des Venenflusses zeigten im Vergleich zu unserer Analyse deutlich geringere Werte, was bei der Lagerung der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht überrascht, immerhin muss das Blut gegen die Schwerkraft angepumpt werden. *Fronek et al.* erhob als geometrischen Parameter zwar den venösen Durchmesser und nicht den venösen Umfang oder die venöse Fläche,

allerdings stellte sich insgesamt ein gleichartiger Geschlechterunterschied sowie die Altersabhängigkeit der Messwerte wie in unseren Analysen dar. (41)

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung identifizierten das Lebensalter, die Körpergröße, sowie alle kardiovaskulären Risikofaktoren mit Ausnahme einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt als Einflussfaktoren auf die Größe der Venenquerschnittsfläche und die Flussgeschwindigkeit des Venenflusses bei Männern und Frauen. Die CVI fiel als einzige Erkrankung mit Einfluss auf beide venösen Parameter bei Männern und Frauen auf. Sie ist allerdings auch mit insgesamt etwa 35% die häufigste der untersuchten Begleiterkrankungen im Kollektiv, Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen (36,1% und 34,7%). Für die anderen Erkrankungen ergaben sich Unterschiede bezüglich ihrer Beeinflussung der Parameter oder zwischen den Geschlechtern. Eine VTE beeinflusste nur die venöse Fläche im Sinne einer Größenzunahme bei Männern und Frauen. Nach den physikalischen Gesetzmäßigkeiten wäre es plausibel, dass bei einem vergrößertem Venendurchmesser gleichzeitig die venöse Flussgeschwindigkeit abnimmt. Ein entsprechender Einfluss ging aus den Analysen jedoch nicht hervor. Bei bestehender KHK und/ oder pAVK hingegen erniedrigte sich bei Männern und Frauen nur die venöse Flussgeschwindigkeit ohne Veränderungen der venösen Fläche. Aus pathophysiologischer Sicht mag dieser Umstand mit einem insgesamt verlangsamten Blutfluss im gesamten Kreislaufsystem zusammenhängen. Beide Erkrankungen gehen mit arteriosklerotisch veränderten Gefäßen einher. Die Pulswelle der Systole kann von diesen veränderten Gefäßen nicht in normalem Maße weitertransportiert werden, sodass über die Gesamtlänge des Gefäßsystems die Blutflussgeschwindigkeit stärker nachlässt als im intakten Gefäßsystem. Darüber hinaus führt eine pAVK je nach Schweregrad zu einer tatsächlichen Minderdurchblutung des betroffenen Stromgebietes aufgrund von Stenosen oder sogar Gefäßverschlüssen. Die Bildung von Kollateralkreisläufen als Kompensationsmechanismus verlängert wiederum das Gefäßsystem, was gleichzeitig zur weiteren Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit führt, die sich in das venöse System auswirkt. Nur bei Männern nahmen ein VHF und die KHK Einfluss auf die venöse Fläche, bei Frauen die pAVK und ein stattgehabter Myokardinfarkt. Weitere Einflussfaktoren auf die venöse Flussgeschwindigkeit der Männer waren ein stattgehabter Myokardinfarkt oder Schlaganfall und auf die der Frauen eine Herzinsuffizienz und VTE.

Eine KHK, ein VHF und ein stattgehabter Myokardinfarkt und Schlaganfall traten im Kollektiv der GHS deutlich häufiger bei Männern als bei Frauen auf, was eine Erklärung für den Einfluss dieser Komorbiditäten auf einzelne Parameter nur bei Männern liefern würde. Gleichzeitig war eine VTE deutlich häufiger unter den Frauen vertreten, was diese These stützen würde. Eine Differenzierung der VTE in eine tiefe Beinvenenthrombose und eine Lungenarterienembolie fand jedoch nicht statt, wäre jedoch interessant unter der Annahme, dass Veränderungen der Venenflussparameter bei Auftreten einer TVT wahrscheinlicher sind als beim Auftreten einer Lungenarterienembolie, sofern dieser ätiologisch keine TVT zugrunde liegt. Weiterhin bleibt nach der zuvor geäußerten Annahme unklar, weshalb die bei Frauen ebenfalls seltener auftretenden Erkrankungen pAVK und stattgehabter Myokardinfarkt nur bei weiblichen Teilnehmern die venöse Fläche beeinflussen. Vielmehr bleibt anzunehmen, dass die oben beschriebene Einflussnahme durch die verschiedenen Komorbiditäten durch andere Faktoren bedingt wird. Aufgrund dieser Vermutung wurde in einem weiteren Schritt für das Lebensalter, die Körpergröße sowie für die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten adjustiert. Als unabhängige Einflussfaktoren auf die maximale Querschnittsfläche der Femoralvene bei Männern und Frauen blieben die Faktoren Lebensalter, Körpergröße, Adipositas und Rauchen bestehen. Dabei ist zu beachten, dass Rauchen als einziger der Faktoren zu einer Verkleinerung der maximalen Querschnittsfläche führte (siehe Tabelle 10 in Kapitel 4). Bezogen auf die maximale venöse Flussgeschwindigkeit zeigten sich nach gleichartiger Adjustierung als unabhängige Einflussfaktoren ebenfalls das Lebensalter und die Adipositas, sowie zusätzlich der Risikofaktor Dyslipidämie. Alle Faktoren führten zu einer Verlangsamung der venösen Flussgeschwindigkeit (siehe Tabelle 12 in Kapitel 4). Der Einfluss aller kardiovaskulären Komorbiditäten auf die Parameter des Venenprofils fiel weg. Diese Ergebnisse decken sich hierbei mit den Erkenntnissen von *Fronek et al.* (41), der ebenfalls den unabhängigen Einfluss des Lebensalters, der Körpergröße und der Adipositas (BMI) auf den Venendurchmesser sowie den Einfluss von Lebensalter und Adipositas auf die venöse Flussgeschwindigkeit feststellte. Im Unterscheid zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zeigte sich mit zunehmendem Lebensalter jedoch eine Abnahme der Venengröße, die von *Fronek et al.* als venöser Durchmesser erhoben wurde. (41)

In einer prospektiven Querschnittsstudie aus Düsseldorf und Essen von *Kröger et al.* (42) fand zwar auch die Beurteilung der Venengeometrie unter der Fragestellung nach dem

Einfluss des Lebensalters, des Geschlechts und einer Adipositas statt. Jedoch analysierte diese Forschungsgruppe im Gegensatz zur GHS das oberflächliche Venensystems (Vena saphena und Vena femoralis superficialis). Sie stellten für diese Venen lediglich bei Teilnehmern, die gleichzeitig adipös waren, eine Veränderung der Venengröße mit steigendem Lebensalter fest. Die Daten von *Kröger et al.* helfen für die Interpretation und Einordnung der Ergebnisse aus der GHS aufgrund der beschriebenen Unterschiede nicht weiter.

Mithilfe von geschlechtsspezifischen Korrelationsanalysen unter Anwendung des Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizienten (r) gelangen im Anschluss an die multivariaten Regressionsanalysen genauere Aussagen zum Zusammenhang der identifizierten Einflussfaktoren mit den Parametern des venösen Flussprofils. Betrachtet wurden für eine detailliertere Analyse der Adipositas sowohl der BMI als auch die Waist-to- Hip- Ratio (WHR), also das Verhältnis von Taillenumfang zu Hüftumfang. Die WHR wird als Maß für das abdominelle Fettgewebe einer Person angesehen und gilt als wichtiger Marker für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos einer erwachsenen Person (258). Von einigen Autoren wird diesem bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko eine dem BMI übergeordnete Aussagekraft zugesprochen (259). Eine WHR von über 0,9 bei Männern und über 0,8 bei Frauen gilt als Grenzwert für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (258).

In der Korrelationsanalyse zeigte sich eine etwas stärkere Korrelation zwischen dem BMI als Parameter für eine Adipositas und den Werten der maximalen venösen Fläche und Flussgeschwindigkeit im Vergleich zur WHR (siehe Tabelle 34 und 35 im Anhang). Dieser Unterscheid war insbesondere bezogen auf die venöse Fläche bei Frauen stark ausgeprägt. In Bezug auf die Beurteilung des venösen Flussprofils erscheint die Betrachtung des BMI einen höheren Stellenwert zu haben als die Erhebung der WHR.

Für die Dyslipidämie wurden Korrelationen jeweils zwischen den Konzentrationen des HDL, des LDL und der Triglyzeride im Blut mit den Parametern des venösen Flussprofils betrachtet. Diese waren jeweils schwach ausgeprägt. Die stärkste Korrelation ergab sich zwischen der Konzentration der Triglyzeride und den Werten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit. Für die Beurteilung des venösen Flussprofils scheint laut dieser Analyse die Triglyzerid- Konzentration die größte Aussagekraft zu besitzen.

5.3 Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe in Assoziation zum Venenprofil

Innerhalb des untersuchten Kollektivs waren diejenigen Frauen und Männer mit einer großen Venenfläche deutlich häufiger adipös als diejenigen mit kleineren Venenflächen. Dreimal mehr Männer und viermal mehr Frauen mit einer Venenfläche oberhalb der 95. Perzentile waren adipös im Vergleich zu den Teilnehmern mit Venenflächen unterhalb der 95. Perzentile. Unter allen Teilnehmern mit einer größeren Venenfläche stieg außerdem die Häufigkeit eines arteriellen Hypertonus und einer Dyslipidämie, sowie des Anteils männlicher Diabetiker. Gleichzeitig ging der Anteil an Rauchern deutlich zurück und lag um fast 40% niedriger bei Personen mit einer Venenfläche über der 95. Perzentile.

Es überrascht nicht, dass bei Personen mit einer schnelleren venösen Flussgeschwindigkeit die gleichen kardiovaskulären Risikofaktoren seltener anzutreffen waren. Männern und Frauen waren seltener adipös und der Anteil an Diabetikern und Hypertonikern sank ebenso wie die Häufigkeit einer Dyslipidämie. Dieses Phänomen war mit Ausnahme einzelner Risikofaktoren auch auf die maximale venöse Flussrate zu übertragen. Je höher diese war, umso seltener zeigten Frauen und Männer einen arteriellen Hypertonus und eine Dyslipidämie, Männer waren darüber hinaus seltener adipös und seltener Diabetiker.

Interessanterweise fallen von den sechs klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren hier genau die vier auf, die zusammen als Metabolisches Syndrom bekannt sind. Einschränkend muss dazu gesagt werden, dass in diesem Zusammenhang ein Diabetes mellitus Typ 2 beziehungsweise eine Glukosetoleranzstörung gemeint ist. Diesbezüglich fand für die vorliegende Analyse keine weiterführende Einteilung statt. Aufgrund des insgesamt häufigeren Auftretens eines Diabetes mellitus Typ 2, insbesondere in den älteren Bevölkerungsschichten, und der starken Assoziation mit Übergewicht kann auch für dieses Kollektiv mit einem Altersdurchschnitt von 60 Jahren davon ausgegangen werden, dass nur wenige Typ 1- Diabetiker in die oben genannten Beobachtungen eingehen. Der Großteil der Teilnehmer mit größeren Venenflächen und einem langsameren Fluss innerhalb der Vene entsprechen scheinbar dem, was man unter einem „typischen“ kardiovaskulären Risikopatienten versteht.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich einige der untersuchten kardiovaskulären Begleiterkrankungen ebenfalls in Abhängigkeit der Venenparameter im Kollektiv verteilen. So trat bei Personen mit einer größeren Venenfläche häufiger eine chronische Lebererkrankung und eine CVI auf. Männer litten häufiger an einer KHK, einem VHF und einer Herzinsuffizienz, Frauen hingegen an einer COPD, einer pAVK, einer VTE oder hatten häufiger bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Lag die gemessene venöse Flussgeschwindigkeit im oberen Bereich, traten bei beiden Geschlechtern seltener eine CVI, eine KHK oder eine pAVK auf. Männer hatten zudem seltener einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlebt und bei Frauen konnte seltener eine COPD oder eine VTE verzeichnet werden. Für Personen mit einer höheren venösen Flussrate konnten weniger deutliche Charakteristika identifiziert werden. Lediglich das seltenere Auftreten einer KHK bei beiden Geschlechtern und einer pAVK bei Männern ist im Einklang mit dem, was bereits für Personen mit schneller venöser Flussgeschwindigkeit festgestellt werden konnte. Darüber hinaus zeigten Frauen mit einer hohen venösen Flussrate seltener eine chronische Nierenerkrankung.

Insgesamt zeigte sich im Vergleich zur Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei den Komorbiditäten eine weniger klare Zuordnung zu den venösen Parametern und deutlichere Geschlechterunterschiede.

Insgesamt besteht für die Interpretation der Beobachtungen das Hauptproblem darin, dass keine Vergleichsmöglichkeit mit ähnlichen Erhebungen möglich sind und die Ergebnisse daher schwer einzuordnen und auf Validität zu prüfen sind. Einzelne Studien zur Venengeometrie wie die von *Fronek et al.* gingen nicht so weit und untersuchten die Zusammenhänge zu allen kardiovaskulären Risikofaktoren und zu weiteren Erkrankungen. Auch *Hertzberg et al.* und *Haenen et al.* konzentrierten sich auf die Vermessung der Venen. *Haenen et al.* rekrutierte zu diesem Zweck nur gesunde Personen. Für *Hertzberg et al.* war einzig die Frage nach einer akuten oder chronischen Beinvenenthrombose relevant und ging in die Beurteilung mit ein. Die vorliegende Analyse betrachtete als venöse Erkrankungen die CVI und die VTE. Zu bedenken ist, dass man unter einer VTE nicht nur eine Beinvenenthrombose, sondern unter anderem auch eine Lungenarterienembolie versteht. Nicht immer geht einer Lungenarterienembolie eine tiefe Beinvenenthrombose voraus, sodass nicht automatisch angenommen werden darf, dass alle Personen mit einer VTE Pathologien ihrer Beinvenen aufweisen, wie sie im Kollektiv von *Hertzberg et al.* bei chronischen

Beinvenenthrombosen vorkamen. Darüber hinaus wurde als Parameter der Venengröße der Venendurchmesser und nicht wie innerhalb der GHS die Fläche vermessen. Eine adäquate Vergleichbarkeit zwischen den Untersuchungen ist also nicht gegeben.

Einschränkend zu den vorliegenden Erhebungen muss gesagt werden, dass die Erfassung der Risikofaktoren und Komorbiditäten sehr allgemein erfolgte. Eine detaillierte Einteilung beispielsweise zu Schweregraden oder Ausprägungsformen wurde in den Analysen nicht berücksichtigt. Gleichzeitig hätte dies zu einer sehr komplexen Datenanalyse geführt, die den Rahmen dieser ersten Erfassung von Zusammenhängen zwischen dem venösen Flussprofil und den kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen überstiegen hätte.

5.4 Mortalität in Abhängigkeit vom venösen Flussprofil

Für die abschließende Mortalitätsanalyse bildeten die Beobachtungsdaten nach einer Follow-up- Zeit von durchschnittlich acht Jahren die Grundlage. Innerhalb dieses Zeitraumes ergaben sich erwartungsgemäß mehr Todesfälle im beobachteten Kollektiv verglichen mit den Zahlen nach etwa vier Jahren Nachbeobachtungszeit. Mögliche Effekte der venösen Parameter auf die Mortalität stellten sich daher deutlicher dar und die Aussagekraft der Analysen stieg entsprechend.

In einer ersten Analyse wurde der Einfluss der einzelnen venösen Parameter auf die Mortalität jedweder Ursache jeweils für das Gesamtkollektiv als auch geschlechtsspezifisch erhoben. Es zeigte sich bei der Betrachtung der Quartilen zunächst kein eindeutiger Trend für einen Zusammenhang zwischen den Messwerten der venösen Parameter und der Mortalität sowohl im Gesamtkollektiv als auch getrennt für die Geschlechter. Jedoch erschienen die Extremwerte der venösen Fläche und Flussgeschwindigkeit insbesondere bei den Männern einen stärkeren Effekt zu zeigen. Aus diesem Grund wurden für die Analysen die Werte der vierten Quartile jeweils den Werten der ersten bis dritten Quartile gegenübergestellt. Für die männlichen Teilnehmer wurde der Trend für einen Effekt der venösen Parameter auf die Mortalität daraufhin deutlicher. Eine größere venöse Fläche und eine geringere venöse Flussgeschwindigkeit waren bei Männern mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Für Frauen war dieser Zusammenhang weniger deutlich erkennbar und für beide Geschlechter ergab sich auch

nach dieser Analyse kein Hinweis auf einen Effekt der venösen Flussrate auf die Mortalität der Teilnehmer. Weiterhin zeigte sich in der detaillierteren Analyse der Überlebenszeiten anhand der Hazard Ratios der einzelnen venösen Parameter zunächst eine Zunahme der Mortalität mit steigender Venenfläche und abnehmender venöser Flussgeschwindigkeit pro Standardabweichung beziehungsweise beim Vergleich der oberen 25% der Werte zu den unteren 75%. Dieser Effekt verschwand jedoch, nachdem für das Alter und das Geschlecht adjustiert wurde.

Betrachtet man die Charakteristika des Studienkollektivs, so fällt auf, dass Männer im Vergleich zu Frauen deutlich häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Sie waren im Durchschnitt etwas adipöser und wiesen häufiger einen Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie und eine Dyslipidämie auf als Frauen. Gleichzeitig sah man bei Männern häufiger kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wie eine KHK und einen Myokardinfarkt in der Anamnese, sowie doppelt so häufig ein VHF als bei Frauen. Bedenkt man, dass kardiovaskuläre Erkrankungen zu den Haupttodesursachen unserer Gesellschaft gehören, so überrascht es nicht, dass sich in der univariaten Analyse die Zusammenhänge zwischen den Venenparametern und einer erhöhten Mortalität insbesondere für Männer herausstellen. In der anschließend durchgeführten Cox-Regressionsanalyse fiel jedoch der ohnehin gering ausgeprägte Einfluss der venösen Parameter auf die Mortalität der Teilnehmer vollständig weg. Vielmehr wurde deutlich, dass die Mortalität abhängig vom Alter, dem Geschlecht sowie dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren war. Auch dieses Ergebnis ist plausibel, betrachtet man es vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Unterschiede in der Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und damit zusammenhängenden Begleiterkrankungen bei Männern im Vergleich zu Frauen. Die Sterblichkeit der Männer lässt sich möglicherweise auf ihr negativeres kardiovaskuläres Risikoprofil zurückführen. Frauen haben im Durchschnitt eine allgemein höhere Lebenserwartung als Männer, sodass für sie der Einfluss des Alters auf die allgemeine Sterblichkeit entscheidend zu sein scheint.

In den vergangenen Jahren sind vermehrt geschlechtsspezifische Ausprägungen verschiedener Erkrankungen beschrieben worden. Ein in der breiten Bevölkerung bekanntes Beispiel ist der Myokardinfarkt. Frauen zeigen häufig eine andere Symptomatik als Männer. Diese Erkenntnis führte in der Folge zu einer besseren Diagnostik und zeitgerechten Therapie des Myokardinfarktes bei Frauen und damit zu einer besseren Prognose. Nachdem die vorliegenden Auswertungen ebenfalls

Geschlechterunterschiede des Venenprofils und insbesondere der Mortalität in Abhängigkeit der Venenparameter aufgezeigt haben, erscheint es plausibel, dass die Analyse des Venenprofils möglicherweise einen größeren Benefit in der Risikovorhersage kardiovaskulärer Erkrankungen für Männer als für Frauen haben kann. Detailliertere geschlechtsspezifische Analysen sind hierzu nötig und hätten den Rahmen der vorliegenden Arbeit überstiegen. Während die CVI, klassifiziert nach dem CEAP-System, in vorangegangenen Untersuchungen innerhalb des GHS- Kollektivs als unabhängiger Prädiktor der allgemeinen Mortalität identifiziert werden konnte (169), lässt sich an dieser Stelle für die untersuchten venösen Messgrößen festhalten, dass diese im Rahmen der durchgeführten Analysen als Risikomarker in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko aber auch auf die allgemeine Sterblichkeit einer Person eine wichtige Bedeutung erlangt haben. Beim Vergleich mit der CEAP- Klassifikation muss selbstverständlich bedacht werden, dass es sich hierbei, anders als bei den Venenparametern, um ein bereits etabliertes Klassifikationssystem handelt. Weiterführende Untersuchungen wären notwendig, um die erhobenen Venenparameter in ein Klassifikationssystem für Pathologien des tiefen Venensystems einzubinden.

5.5 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext

Im Rahmen der beschriebenen Analysen fanden bisher erstmalige Datenerhebungen zur Morphologie und Dynamik des tiefen Venensystems innerhalb eines populationsbasierten Studiendesigns statt. Die Stichprobe wurde aus einer bevölkerungsrepräsentativen Zufallsstichprobe über die Einwohnermeldeämter der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz- Bingen generiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Zusammensetzung des Kollektivs nach der deutschen Standardbevölkerung gewichtet wurde, um erstmals Messwerte und Prävalenzen für diese darstellen zu können. Die Analysen verfügen über eine hohe Teststärke aufgrund der großen Population. Diese wird im Verlauf der Studie durch die Auswertung der weiteren Teilkollektive noch verbessert. Vergleichbare Studien, die sich mit den Zusammenhängen zwischen den kardiovaskulären Erkrankungen sowie Risikofaktoren und dem tiefen Venensystem innerhalb der Normalbevölkerung beschäftigen, existieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Vielmehr bietet die aktuelle Literatur Erkenntnisse zu Assoziationen zwischen dem Vorhandensein von pathologischen Veränderungen des tiefen Venensystems in Form von venösen Thromboembolien und den kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen. Die Erkenntnisse schließen die bisher vorhandene Wissenslücke zu Grundlagen der Morphologie und Dynamik des tiefen Venensystems und ergänzen gleichzeitig die Daten zum Zusammenhang zwischen der CVI als oberflächliche Venenpathologie und den kardiovaskulären Erkrankungen (169). Damit liefern sie einen wichtigen Beitrag zur weiteren Erforschung möglicher Zusammenhänge zwischen der (Patho-) Physiologie des venösen und arteriellen Gefäßsystems. Im Folgenden werden die kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen im Hinblick auf ihre Assoziationen mit venösen Thromboembolien betrachtet und insbesondere der Zugewinn der erhobenen Daten in diesem Kontext diskutiert.

Lebensalter

Eine ältere populationsbasierte amerikanische Studie aus dem Jahr 1991 beschrieb bereits ein vermehrtes Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei hospitalisierten Personen mit steigendem Lebensalter (58). Unklar sind die genauen Gründe des Krankenhausaufenthaltes ebenso wie die begleitenden Risikofaktoren dieser Personen. Die Tatsache, dass die Studie nur hospitalisierte Personen einschloss, schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse insofern ein, als dass sie nicht übertragbar auf weitere Personenkreise ist. Ältere Personen haben aufgrund ihrer häufig vorhandene Multimorbidität ein höheres Risiko für Krankenseinweisungen und zu komplikationsreicheren Verläufen, was die Ergebnisse der Studie verzerren kann.

Innerhalb der prospektiven bevölkerungsbasierten LITE- Studie (59) aus Amerika wurden knapp 20.000 Teilnehmer über einen Zeitraum von etwa 8 Jahren hinweg beobachtet. Ausführliche Datenerhebungen zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen wurden durchgeführt ebenso wie umfangreiche Blutuntersuchungen zur Detektion von Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus. Das Hauptinteresse der Studie lag darin, die Inzidenz einer VTE innerhalb der untersuchten Bevölkerungsstichprobe zu evaluieren und den Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen zu überprüfen. Die Zusammensetzung der Stichprobe erfolgte dabei gewichtet nach der amerikanischen Standardbevölkerung. Das

Team um *Tsai et al.* konnte eine Zunahme der VTE- Häufigkeit mit steigendem Lebensalter feststellen mit einer zwei- bis siebenfach höheren Inzidenz für Personen über 55 Jahren im Vergleich zu der jüngeren Altersgruppe. Im adjustierten Modell blieb das Lebensalter ein unabhängiger Einflussfaktor auf die Entwicklung einer VTE.

Mit gleichartigem Studiendesign und ähnlicher Herangehensweise suchte das Team der norwegischen Tromsø- Studie (45) ebenfalls nach möglichen Zusammenhängen zwischen dem Auftreten einer VTE und den kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen. Auch hier zeigte sich eine deutliche Zunahme der VTE- Inzidenz mit steigendem Lebensalter. Es ist anzumerken, dass das Studienkollektiv der LITE- Studie im Vergleich zur Tromsø- Studie älter ist (Durchschnittsalter: 59 Jahre versus 45 Jahre) und die VTE- Fälle im gesamten Kollektiv in der LITE- Studie mit 215 Ereignissen geringer ausfallen als in der Tromsø- Studie mit 327 Fällen.

Erkenntnisse aus Analysen der *Emerging Risk Factors Collaboration (ERFC)*, einem Zusammenschluss aus über 130 populationsbasierten Studien aus über 30 Ländern, und der UK- Biodatenbank (60) bestätigten die Ergebnisse der bereits genannten Studien. Im Gesamtkollektiv nahm die VTE- Häufigkeit mit steigendem Lebensalter deutlich zu, pro Lebensdekade um das zwei- bis zweieinhalbfach. Es lagen insgesamt über 1 Million Daten von Teilnehmern der unterschiedlichen Studien zugrunde. Diese Teilnehmer wiesen zum Untersuchungsbeginn keine kardiovaskulären Erkrankungen oder eine VTE in ihrer Krankengeschichte auf. Darunter fielen die KHK, andere Herzerkrankungen, ein Schlaganfall, eine transitorisch ischämische Attacke, eine pAVK, ein kardiochirurgischer Eingriff, eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine Lungenembolie. Das Durchschnittsalter der Personen lag etwas über dem 50. Lebensjahr.

Die Gründe für ein vermehrtes Auftreten einer VTE im höheren Alter sind vielfältig und ein Zusammenspiel der einzelnen Faktoren erscheint plausibel. Personen in höherem Lebensalter weisen häufig eine höhere Rate an Begleiterkrankungen auf, die wiederum zu vermehrten Krankenhausaufenthalten und zu einer insgesamt abnehmenden Mobilität der älteren Personen führt. So fasst es *Engbers et al.* (61) in einem Review zusammen. Immobilität gilt laut Virchow- Trias als eine der drei Hauptursachen für die Entstehung von Thrombosen unter anderem, weil sie zu einer Verlangsamung des Blutflusses in den Venen führt. Der Blutfluss Richtung Herz wird hauptsächlich durch die Aktivität der Wadenmuskelpumpe angetrieben (68, 69), die selbstverständlich bei zunehmender

Immobilität inaktiver ist. Die Messungen am ruhig liegenden Probanden, wie sie im Rahmen der GHS durchgeführt wurden, stellten eine Abnahme der venösen Flussgeschwindigkeit mit zunehmendem Lebensalter fest. Dies kann als Korrelat für die inaktivere Wadenmuskelpumpe und für einen daraus resultierenden venösen Rückstau gesehen werden. Da die Messungen jedoch am ruhig liegenden Probanden durchgeführt wurden, kam die Wirkung der Muskelpumpe weniger zum Tragen. Gleichzeitig stellte sich allerdings auch eine Größenzunahme der Venenfläche bei älteren Teilnehmern heraus. Auf eine anhaltende Volumenbelastung durch einen Rückstau des Blutes antworten venöse Gefäße mit einer Erweiterung, die bei nachlassender Elastizität im Alter nur unvollständig reversibel ist bei nachlassender Blutfüllung.

Eine im höheren Lebensalter häufig auftretende Erkrankung ist die Herzinsuffizienz. Im untersuchten Kollektiv liegt die Häufigkeit dieser insgesamt bei 2,4% und entspricht damit der geschätzten Prävalenz innerhalb der Allgemeinbevölkerung, die bei den unter 70-Jährigen bei 2-3% liegt. Eine deutliche Zunahme auf 10- 20% wird für die 70- 80-Jährigen beschrieben. (260) Pathophysiologisch kommt es im Rahmen der Herzinsuffizienz zu einer vermehrten Natrium- und Wasserretention in der Niere aufgrund einer gesteigerten Aldosteronproduktion in der Nebennierenrinde. Dies führt insgesamt zu einer Zunahme des Körperwassers. Dies äußert sich symptomatisch durch eine gesteigerte Ödembildung und pulmonale Stauung jeweils als Ausdruck der vermehrten Flüssigkeitsansammlung im Interstitium. Gleichzeitig ist es plausibel, dass in diesem Zusammenhang das Blutvolumen der Betroffenen ebenfalls ansteigt und unsere Beobachtungen einer Zunahme der Venenfläche und Abnahme der venösen Flussgeschwindigkeit mit steigendem Lebensalter das morphologische Korrelat darstellen.

Darüber hinaus wurde eine altersabhängige Veränderung der Venenwände und der Venenklappen beschrieben. Eine Zunahme der Kollageneinlagerungen bewirkte eine Abnahme der Dehnbarkeit und Elastizität der Venenwände und eine Verdickung der Venenklappen, deren Schlussfähigkeit darunter leide (61). Dies kann zu einer Zunahme des venösen Blutvolumens aufgrund eines venösen Rückstaus führen, der sich als verlangsamte venöse Flussgeschwindigkeit auch unter Ruhebedingungen messen lässt. Gleichzeitig bewirkt die Zunahme des Blutvolumens eine Vergrößerung der maximalen Querschnittsfläche, sodass es sich hierbei um ein objektivierbares Phänomen dieser altersphysiologischen Veränderungen handelt. Zusätzlich fanden sich im Blut älterer

Personen höhere Konzentrationen prokoagulatorischer Faktoren (65, 66). Blut, das eine höhere Koagulationsbereitschaft aufweist, ist potenziell visköser und damit in seinen Fließeigenschaften eingeschränkt, wodurch sich eine Verlangsamung des Blutflusses ebenfalls erklären lässt. Die Hyperkoagulabilität des Blutes im höheren Lebensalter wurde darüber hinaus in verschiedenen Untersuchungen zum Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose im höheren Lebensalter als einer der Hauptrisikofaktoren für den beobachteten Zusammenhang gesehen (45, 58, 60, 67).

Insgesamt kann die Abnahme der venösen Flussgeschwindigkeit und die gleichzeitige Zunahme der venösen Querschnittsfläche als objektivierbares Korrelat für die vielseitigen altersbedingten Veränderungen im tiefen Venensystem angesehen werden.

Körpergröße

Sowohl Männer als auch Frauen wiesen mit zunehmender Körpergröße eine Zunahme der venösen Querschnittsfläche auf. Dieser Zusammenhang erscheint einerseits plausibel aufgrund der Beobachtungen von *Meissner* und *Recek et al.*, die herausfanden, dass sich der hydrostatische Druck der Blutsäule pro Zentimeter Entfernung zum rechten Vorhof zwischen 0,77 mmHg und 0,80 mmHg erhöhte (4, 8) und damit bei größeren Personen zu einem insgesamt höheren Druck im Venensystem der unteren Extremitäten führen kann. Dieser erhöhte Druck wiederum erschwert den venösen Rückstrom und führt damit zu einer vermehrten Volumenbelastung und stärkeren Dehnung der Venen (76). Andererseits erscheint dies für die von uns durchgeführten Messungen von geringer Auswirkung zu sein, da die Messungen der venösen Querschnittsfläche jeweils in liegender Position durchgeführt wurden und die hydrostatischen Kräfte der Blutsäule in diesem Fall vernachlässigt werden können. Möglicherweise ist der beobachtete Zusammenhang zwischen Körpergröße und Größe der venösen Querschnittsfläche, wie er auch von *Fronek et al.* bestätigt werden konnte (41), weniger ein pathophysiologischer Umstand als vielmehr den physiologischen Anforderungen geschuldet. So besteht ein Zusammenhang zwischen der Körpergröße des Menschen und dem vorhandenen Blutvolumen, wie bereits 1962 von *Nadler et. al.* postuliert (261). Um dieses größere Volumen zu transportieren und zu speichern sind entsprechend größere Blutleiter notwendig. Zu dieser Überlegung passt, dass die Analysen der GHS die Körpergröße einer Person als unabhängigen Einflussfaktor auf die venösen Parameter identifiziert haben. Aus diesem Grund wurden die alters- und geschlechtsspezifischen Nomogramme

der venösen Parameter für die Referenzgruppe in Abhängigkeit von der Körpergröße erstellt.

Sowohl Untersuchungen der LITE- Studie (73) als auch die Auswertung einer Meta-Analyse (75), die unter anderem die LITE- Studie miteinschloss, ergaben einen positiven Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VTE und der Körpergröße einer Person. Größere Menschen wiesen häufiger eine VTE auf als kleinere Personen. Dieser Umstand wurde zum einen auf den höheren hydrostatischen Druck und damit verbundene höheres Risiko für Venenwandschäden aufgrund der höheren Volumenbelastung zurückgeführt (76). Laut Virchow- Trias sind Gefäßwandschäden eine Ursache für die Entstehung von Thrombosen. Zum anderen zeigten sich in den Venen größerer Menschen aufgrund ihrer Länge mehr Venenklappen (77). In den Taschen der Venenklappen herrscht ein langsamerer und turbulenter Fluss, der das Risiko einer Thromboseentstehung begünstigt (77). Es ist anzunehmen, dass die erhöhte Thromboseneigung größerer Personen aus einem Zusammenspiel dieser Faktoren resultiert.

Inwieweit unsere Ergebnisse zur Venengröße und zum Venenfluss in Abhängigkeit der Körpergröße valide sind, lässt sich aufgrund fehlender Vergleichsstudien nur unzureichend beurteilen. Somit fällt auch die Einordnung der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse in den pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Körpergröße und VTE- Risiko zum aktuellen Zeitpunkt entsprechend schwer.

Adipositas

Adipöse Teilnehmer wiesen in den Messungen der GHS, ebenso wie in den Untersuchungen von *Fronek et al.* (41) und bezogen auf ältere Menschen auch in den Untersuchungen von *Kröger et al.* (42), eine größere venöse Fläche bzw. einen größeren Venendurchmesser auf als nicht- adipöse Personen. Es stellte sich im Rahmen der GHS darüber hinaus ein verlangsamter maximaler Blutfluss innerhalb der Vene bei adipösen Personen heraus. Dieser Umstand ist zum einen zurückzuführen auf die Beobachtung, dass der venöse Druck bei adipösen Personen über dem von normalgewichtigen Personen liegt (98). Ein adipöser Ernährungszustand ist mit einem erhöhten intraabdominellen Druck verbunden. Dieser setzt sich auf die unteren Extremitäten fort und kann dort zu einem erhöhten venösen Druck führen. Ein erhöhter venöser Druck behindert wiederum den venösen Rückfluss, was sich anhand eines langsamen Blutflusses zeigt. Bestätigung findet diese These durch frühere sonographische

Untersuchungen der Beinvenen. *Van Rij* und *Willenberg et al.* registrierten in ihrem Studienkollektiv einen größeren Venendurchmesser und erhöhten venösen Druck, sowie gleichzeitig eine verlangsamte venöse Flussgeschwindigkeit bei adipösen Personen im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden (98, 99). Innerhalb des GHS-Studienkollektivs wurde mithilfe der Sonographie die venöse Fläche und wie *van Rij* und *Willenberg et al.* die venöse Flussgeschwindigkeit ermittelt. Die Daten der vorliegenden Untersuchungen decken sich mit den Beobachtungen von *van Rij* und *Willenberg et al.*

Insbesondere in liegender Position, wie bei den Messungen der GHS, ist eine mechanische Abflussstörung des venösen Blutes über die großen Beckenvenen plausibel und mitverantwortlich für den erhöhten venösen Druck. Aus diesem resultierten eine verminderte Blutflussgeschwindigkeit sowie eine Vergrößerung der venösen Querschnittsfläche. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Adipositas eine Zunahme prokoagulatorischer Faktoren im Blut nachgewiesen. Wie bereits weiter oben beschrieben, kann dieser hyperkoagulatorische Status des Blutes die Fließeigenschaften negativ im Sinne einer Verlangsamung des Blutstromes aufgrund einer erhöhter Blutviskosität beeinflussen.

Aus epidemiologischen Studien ließ sich ein höheres Risiko für eine VTE bei übergewichtigen Personen im Vergleich zu denjenigen mit Normalgewicht feststellen (59, 60, 82-91). Das erhöhte Risiko bezog sich sowohl auf ein Erstereignis einer VTE als auch auf ein Rezidiv nach Absetzen der antikoagulatorischen Therapie. Darüber hinaus erschien eine Adipositas als zusätzlicher Risikofaktor für Personen, die an einer angeborenen Thrombophilie (97) leiden, ebenso wie für Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen (91). Die Beobachtungen einer vergrößerten Querschnittsfläche und verlangsamten Blutflussgeschwindigkeit liefern zusammen mit dem Aspekt der Hyperkoagulabilität des Blutes eine Erklärung für das in verschiedenen Studien beobachtete vermehrte Auftreten einer venösen Thromboembolie bei adipösen Personen (31, 59, 60, 82-91).

Insgesamt unterstützen alle genannten Beobachtungen zu morphologischen Aspekten der Beinvenen adipöser Personen ein mechanisches Erklärungsmodell der Thromboseentstehung. Der erhöhte intraabdominelle Druck stellt aufgrund des konsekutiv erhöhten venösen Druckes in den Beinvenen ein Abflusshindernis dar und bedingt damit einen Stau des venösen Blutes, der wiederum eine Thrombose begünstigt.

Rauchen

Ob und inwieweit der Raucherstatus einer Person Einfluss auf dessen Thromboserisiko hat, konnte bislang durch die vorhandenen Studien nicht eindeutig geklärt werden. Es existieren viele epidemiologische Studien, die keinen Zusammenhang zwischen dem Raucherstatus und dem VTE- Risiko einer Person nachweisen konnten (31, 45, 59). Im Gegensatz dazu sahen andere Autoren eine Risikoerhöhung von bis zu 50% bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (86, 87). Darüber hinaus ließen weitere Untersuchungen eine Dosisabhängigkeit des Risikoanstieges für eine VTE erkennen (134, 135). Ebenso wie eine Adipositas wirkte das Zigarettenrauchen als additiver Faktor auf das VTE- Risiko bei Personen mit einer angeborenen Thrombophilie (136) und bei Frauen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva (97).

Rauchen steht im Zusammenhang mit der Aktivierung inflammatorischer Signalwege im Körper und damit einhergehend mit einem prokoagulatorischen Status (139). Langfristig wird der NF- κ B- Signalweg aktiviert, der eine vermehrte Rekrutierung von Leukozyten und eine daraus resultierende Erhöhung der inflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-6 und CRP. (139) Als akute Folge des Nikotinkonsums konnte eine Erhöhung der Thrombozyten und Koagulationsfaktoren im Blut festgestellt werden, was aufgrund einer vermehrten Thromboxan A₂- Bildung und verminderten Prostazyklin- Synthese zu einem Anstieg der Plättchenaggregation führte. (139) Die beschriebenen Zusammenhänge sind zunächst für das arterielle Gefäßsystem erforscht und beschrieben worden. Inwiefern diese Prozesse auf die venösen Gefäße übertragbar sind, ist noch nicht geklärt. Es erscheint jedoch plausibel anzunehmen, dass die Wirkung der Koagulationsfaktoren und die vermehrte Plättchenaggregation ebenso im venösen Blut zum Tragen kommen. Im Unterschied zum arteriellen System herrscht hier ein deutlich langsamerer Blutfluss, was die genannten Prozesse sogar noch unterstützt. Gehen wir davon aus, dass die durch Nikotinkonsum verursachten prokoagulatorischen Prozesse auch im venösen Gefäßsystem stattfinden, wäre als morphologisches Korrelat ein verlangsamter Blutfluss zu erwarten, da die vermehrte Konzentration von Gerinnungsfaktoren eine Zunahme der Blutviskosität verursacht. Die vorliegenden sonographischen Messungen der venösen Blutflussgeschwindigkeit konnten diesbezüglich jedoch keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu Nichtrauchern erkennen lassen. Ein unabhängiger Einfluss des Rauchens auf die venöse Flussgeschwindigkeit blieb nach Adjustierung für das Alter, die Körpergröße sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten aus.

Darüber hinaus zeigte sich im untersuchten Studienkollektiv die venöse Fläche bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern verkleinert. Rauchen übt einen vasokonstriktorisches Effekt auf arterielle Gefäße aus, was einen Aspekt des erhöhten kardiovaskulären Risikos des Rauchens darstellt. Als Ursachen gelten unter anderem die Aktivierung des sympathischen Nervensystems (262) und die verminderte Freisetzung des vasodilatatorischen Stickstoffmonoxids (263). Es ist denkbar, dass über diese Mechanismen ebenfalls eine venöse Vasokonstriktion verursacht werden kann, die in der Folge die von uns beobachtete Verminderung der venösen Querschnittsfläche verursacht. Vergleichbare Ergebnisse zum Zusammenhang der venösen Fläche und dem Raucherstatus einer Person fehlen bislang. Wie bereits erwähnt, herrscht bislang Uneinigkeit über den Einfluss des Rauchens als Risikofaktor für eine VTE, sodass die beschriebenen Beobachtungen zu den morphologischen Besonderheiten des Beinvenensystems von Rauchern erst nach Klärung dieses Zusammenhanges bewertet werden können.

Dyslipidämie

Im Unterschied zum Rauchen zeigte der Risikofaktor Dyslipidämie einen signifikanten Einfluss auf die venöse Flussgeschwindigkeit, nicht jedoch auf die venöse Querschnittsfläche. Im Gegensatz zu Personen ohne eine Fettstoffwechselstörung war die maximale venöse Flussgeschwindigkeit bei diesen Teilnehmern geringer. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang kann analog zu einer Hyperkoagulabilität die höhere Viskosität des Blutes, diesmal aufgrund einer höheren Konzentration an Blutfetten, sein. *Danesh et al.* zeigte anhand einer Meta-Analyse, dass sowohl die Konzentration des HDL als auch des LDL und der Triglyzeride Einfluss auf die Viskosität des Blutes nahmen (22, 264). Darüber hinaus zeigte sich eine signifikante Senkung der Blutviskosität bei Patienten mit einer Hypercholesterinämie, nachdem eine LDL-Apherese durchgeführt worden war (265, 266). Die Konzentration der Triglyzeride korrelierte innerhalb der vorliegenden Analysen stärker mit den Werten der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit im Vergleich zu den Konzentrationen des HDL und LDL. Diese Beobachtung passt zu dem von *Rosenson et al.* beschriebenen positiven Zusammenhang zwischen einer Hypertriglyzeridämie und einer erhöhten Blutviskosität (22), wenn wir davon ausgehen, dass die verlangsamte venöse Flussgeschwindigkeit durch die erhöhte Viskosität verursacht wird.

Ein Zusammenhang zwischen einer Dyslipidämie und dem erhöhten Risiko für eine VTE konnte in den meisten epidemiologischen Studien nicht nachgewiesen werden unabhängig davon, welche Parameter des Fettstoffwechsels betrachtet wurden (45, 59, 87, 109, 110, 127). Lediglich in der Meta- Analyse von *Agno et al.* zeigten sich bei Personen mit einer VTE höhere Nüchternwerte der Triglyzeridkonzentration (31). Darüber hinaus erwies sich in mehreren Studien eine höhere Konzentration des HDL-Cholesterins als protektiv gegen eine VTE, ebenso wie gegenüber anderen kardiovaskulären Erkrankungen (31, 86). Um auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Pathologien des venösen und arteriellen Gefäßsystems rückschließen zu können, tragen die genannten Studien nur wenig bei. Für das kardiovaskuläre Risiko einer Person ist insbesondere die LDL- Konzentration als Risikomarker von Bedeutung. Keine der genannten Studien betrachtet diese isoliert beziehungsweise kann keine der Studien einen positiven Zusammenhang zum VTE- Risiko herstellen. Die Ergebnisse der ARIC- Studie (86), die bei einer erhöhten Konzentration des HDL von über 40 mg/dl einen protektiven Effekt bezüglich einer VTE beschrieb, deuten in diesem Zusammenhang auf mögliche Parallelen zwischen den Risikofaktoren für arterielle und venöse Pathologien. Erhöhte HDL- Konzentrationen werden mit einer Risikoreduktion für Arteriosklerose in Verbindung gebracht.

Demgegenüber sprechen die Ergebnisse einer französischen Fall- Kontroll- Studie (129) für mögliche Verbindungen zwischen den Pathologien des arteriellen und venösen Systems. Bei etwa 460 Personen mit einem erstmaligen VTE- Ereignis und ihren nach Alter und Geschlecht passenden Kontrollpersonen wurde im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes das Lipidprofil bestimmt. Es stellte sich unter anderem ein erhöhtes VTE- Risiko bei männlichen Teilnehmern ohne begleitende lipidsenkende Therapie heraus. Für Frauen konnte dies nicht beobachtet werden, ebenso wenig wie für Personen, die Statine oder Fibrate zur Lipidsenkung einnahmen. Das Kollektiv dieser Fall- Kontroll- Studie war im Durchschnitt 73 Jahre alt. Für jüngere Männer unter 55 Jahren konnte *Deguchi et al.* (130) in einer weiteren, jedoch deutlich kleineren Fall- Kontroll- Studie diese Ergebnisse bestätigen. Darüber hinaus sprechen die Erkenntnisse einer Meta- Analyse von *Zaccardi et al.* (132) sowie die Ergebnisse der JUPITER- Studie (37) ebenfalls für einen positiven Zusammenhang zwischen dem VTE- Risiko und dem Lipidprofil einer Person und für mögliche Parallelen zwischen Pathologien im arteriellen und venösen System. Eine Statintherapie im Allgemeinen (132) beziehungsweise die

Therapie mit dem Wirkstoff Rosuvastatin im Speziellen (37) ging mit einer Risikoreduktion für eine VTE einher und zeigte im Fall des Rosuvastatins zusätzlich eine verringerte Konzentration des Thrombins sowie eine erhöhte Konzentration des Protein C, was einem antikoagulatorischen Zustand entspricht.

Positive Familienanamnese für MI/Apoplex

Inwiefern das VTE- Risiko einer Person durch eine positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall mitverantwortlich ist, haben zwei große populationsbasierte Studien aus Norwegen untersucht. Innerhalb der HUNT- 2- Studie (110) fiel ein häufigeres Auftreten einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei Personen mit einer VTE im Vergleich zu denen ohne auf. Den 515 Personen mit VTE- Ereignis wurden insgesamt 1.505 Kontrollpersonen gegenübergestellt, um den beschriebenen Zusammenhang abzuleiten. Das Durchschnittsalter des Kollektivs lag bei 66 Jahren. Das Auftreten eines Myokardinfarktes oder Schlaganfalls bei einem Familienangehörigen ersten Grades steigt potenziell mit zunehmendem Lebensalter, sodass dieser Risikofaktor möglicherweise überdurchschnittlich häufig im Studienkollektiv vertreten war und das Ergebnis so zugunsten des positiven Zusammenhanges verzerrt ist. Zum anderen stellte sich innerhalb der Tromsø- Studie (45) eine Risikoerhöhung für eine VTE heraus. Eine tiefe Beinvenenthrombose trat bei etwa zwei Drittel der Teilnehmer auf, also deutlich häufiger als eine Lungenembolie. Die positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall bei einem Familienangehörigen ersten Grades vor dem 60. Lebensjahr blieb nach Adjustierung für die weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren als unabhängiger Einflussfaktor bestehen. Eine ergänzende Analyse der Tromsø- Studie (147) zu dem genannten Zusammenhang stellte fest, dass das VTE- Risiko nach Adjustierung für das Alter und das Geschlecht noch 32% über dem von Personen ohne entsprechende Familienanamnese lag. Nach zusätzlicher Adjustierung für die weiteren modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren sank das Risiko nur um 5%, sodass die Forscher als Grund für den genannten Zusammenhang eine genetische Komponente vermuten. Gleichzeitig sahen sie einen Anstieg des VTE- Risikos mit zunehmender Anzahl an Familienangehörigen mit entsprechender Anamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Diesen Überlegungen gegenüber stehen die Ergebnisse einer schwedischen Forschergruppe (149), die eine geringgradige Risikoerhöhung von 3% für

eine VTE bei Kindern feststellte, deren Eltern in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten. Ein VTE- Ereignis in der Anamnese der Eltern bedingte wiederum kein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt bei deren Kindern. Um von einer gemeinsamen genetischen Veranlagung für beide Krankheitsentitäten zu sprechen, falle die Risikosteigerung mit 3% zu gering aus. Hier seien vielmehr die gleichartigen Umgebungsfaktoren ursächlich. Den wichtigen Einfluss des sozioökonomischen Status und des damit verbundenen Krankheits- und Präventionsverhaltens auf die Entstehung von Krankheiten innerhalb von Familien postulierten auch Siegrist et al. (152) und Lampert et al. (153). Demnach sei ein niedriger sozioökonomischer Status häufig mit einem niedrigeren Maß an positivem Gesundheits- und Präventionsverhalten assoziiert. Dieses Verhalten wird (un-) bewusst innerhalb der Familie weitergegeben, sozusagen vererbt, und führt dazu, dass vor allem modifizierbare Risikofaktoren, wie Adipositas, Bewegungsmangel, Nikotinkonsum, gehäuft innerhalb einer Familie auftreten. Für die KHK beziehungsweise einen Myokardinfarkt (150) als auch für die Entstehung eines ischämischen oder nicht- ischämischen Schlaganfalles (151) konnten in der jüngeren Vergangenheit verschiedene genetische Variationen identifiziert werden, die ein erhöhtes familiäres Auftreten dieser Erkrankungen erklären. Mögliche Zusammenhänge mit venösen Pathologien wurden bislang noch nicht untersucht. Die Erkenntnisse bieten jedoch einen möglichen Ansatzpunkt, die Gründe für den insbesondere in der Tromsø-(45) und HUNT-2- (110) Studie beobachteten positiven Zusammenhang zwischen einer VTE und der positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu eruieren.

Aus den Analysen der GHS geht hervor, dass die positive Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach Adjustierung für das Alter, das Geschlecht und die kardiovaskulären Risikofaktoren kein unabhängiger Einflussfaktor auf die venösen Parameter ist. In Bezug auf die beschriebenen positiven Zusammenhänge zwischen dem VTE- Risiko und der positiven Familienanamnese wäre anzunehmen, dass die Venenfläche vergrößert und/oder die venöse Flussgeschwindigkeit verlangsamt wäre. Beides würde pathogenetisch zu dem erhöhten VTE- Risiko, wie in der Tromsø-(45) und HUNT-2-(110) Studie beschrieben, passen. Ein Myokardinfarkt oder ein Schlaganfall sind jeweils klinische Manifestationen einer meist länger bestehenden Arteriosklerose. Personen, die ein solches Ereignis innerhalb ihrer Familie miterlebt haben oder davon wissen, entwickeln unter Umständen eine größere Sensibilität für das eigene

kardiovaskuläre Risikoprofil. Möglicherweise suchen diese Menschen bereits in jüngerem Lebensalter einen Arzt auf, um mögliche kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie einen arteriellen Hypertonus, zu erkennen und bei Bedarf therapieren zu lassen. Eine frühzeitige adäquate Therapie führt zu einer langsameren Progression beziehungsweise zur Eliminierung der Risikofaktoren. Nachdem der Einfluss einzelner Risikofaktoren auf das venöse Flussprofil erkannt worden ist, ist es denkbar, dass der positive Therapieeffekt sich auch auf das venöse System auswirkt. Die negativen Auswirkungen der kardiovaskulären Risikofaktoren auf das venöse System sind entsprechend bei Personen, die sich aufgrund des Wissens um ihre familiäre Vorbelastung bereits frühzeitig in ärztliche Behandlung begeben oder selbstständig an der Reduktion ihrer Risikofaktoren arbeiten, ebenfalls reduziert. Dieser Umstand mag ursächlich dafür sein, dass keine signifikanten Veränderungen der Venenparameter bei Teilnehmern mit einer positiven Familienanamnese für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall identifiziert werden konnten. Personen mit derartig positivem Gesundheits- und Präventionsverhalten sind in der Regel eher geneigt an medizinischen Studien teilzunehmen, sodass sich der beschriebene Effekt im untersuchten Kollektiv niederschlägt, gleichzeitig aber unter Umständen nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die im Rahmen der GHS untersuchten kardiovaskulären Begleiterkrankungen zeigten sich nicht als unabhängige Einflussfaktoren auf die venösen Parameter, nachdem zusätzlich für diese Erkrankungen adjustiert wurde.

Jedoch konnte festgestellt werden, dass gewisse Vorerkrankungen je nach Ausprägung der Venenparameter unterschiedlich und mit deutlichen Geschlechterunterschieden verteilt waren. Die von uns untersuchten Begleiterkrankungen werden im Folgenden diesbezüglich detaillierter erörtert.

Nach einer tiefen Beinvenenthrombose kommt es im Rahmen der Heilung zum einen zum Umbau des Thrombusmaterials mit dem Ziel der Rekanalisation des Gefäßes. (157) Der fibrinolytische Abbau des Thrombus gelingt dabei nicht immer vollständig, was zu einer bleibenden Abflussstörung mit der Entwicklung einer venösen Hypertension führt. Gleichzeitig wird durch die fibrinolytischen Abbauprozesse auch zum Teil gesundes

Gewebe abgebaut, hiervon sind unter anderem die Venenklappen betroffen. Es kommt zur venösen Insuffizienz mit Reflux des Blutes, was die venöse Hypertension noch verstärkt. (161) Im Rahmen dieser Prozesse spielen inflammatorische Zellen und Zytokine eine wichtige Rolle. Es kommt im Verlauf zum Eindringen von Leukozyten in die Gefäßwand und zu Remodeling- Prozessen des betroffenen Gefäßes (157, 162). Im Fall der venösen Gefäße konnte man im Tiermodell eine Zunahme der glatten Muskelzellen sowie eine vermehrte Kollageneinlagerung (Kollagen Typ I) in die Gefäßwand beobachten, was zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit führte (163). Der vollständige Verschluss des venösen Gefäßes durch einen Thrombus führt zur Stase des Blutes, was die Blut- Konzentration des Gewebe- Plasminogen- Aktivators (tPA) lokal erhöht und zur vermehrten Bildung des Kollagen Typ I führt (161). Gleichzeitig konnte im Tiermodell eine gesteigerte Aktivität der Matrix- Metalloproteinase- 9 (MMP-9) gemessen werden. Diese führt zur Fibrosierung der Venenwand und damit ebenfalls zum Verlust der venösen Elastizität. (164) Es zeigte sich in einer ultrasonographischen Verlaufsbeobachtung von Personen nach einer TVT im Vergleich zu gesunden Probanden, dass die Venenwände nach einer Thrombose verdickt waren. Die Zunahme war stärker ausgeprägt bei proximalen als bei distalen Venen. (165) Innerhalb einer Fall- Kontroll- Studie, bei der die Venen von Personen mit und ohne eine TVT verglichen wurden, zeigten Venen nach einer TVT einen geringeren Durchmesser und ihre Fähigkeit zur Aufnahme größerer Volumina durch Dehnung war deutlich eingeschränkt. (166)

Nachdem innerhalb der vorliegenden Analyse festgestellt werden konnte, dass insbesondere Frauen mit großen Venenflächen und geringen venösen Flussgeschwindigkeiten häufiger eine VTE in der Anamnese aufwiesen, scheint dies im Gegensatz zu den beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen zu stehen. Jedoch ist es wichtig zu bedenken, dass sich die Messungen allein auf die Vena femoralis beziehen und die Werte und Veränderungen nicht automatisch auf die übrigen tiefen Beinvenen übertragbar sind. Anamnestisch wurde die Lokalisation der tiefen Beinvenenthrombose bei den Betroffenen nicht explizit erfragt. Darüber hinaus wurden unter einer VTE sowohl die tiefe Beinvenenthrombose als auch die Lungenembolie zusammengefasst. Die genaue Genese einer Lungenembolie wurde ebenfalls nicht erfragt. Da nicht immer eine tiefe Beinvenenthrombose zugrunde liegt, sind Veränderungen im tiefen Beinvenensystem nicht obligat.

Weiterhin können auf der Grundlage der hier beschriebenen Untersuchungen selbstverständlich keine Aussagen zur Kausalität der beobachteten Veränderungen treffen. Dass bei Frauen mit einer größeren Venenfläche häufiger eine VTE verzeichnet wurde, kann sowohl Ursache als auch Folge des VTE- Ereignisses sein. Möglicherweise bestand bereits vor Auftreten der VTE eine vergrößerte Venenfläche und spielt damit eine pathophysiologische Rolle. Gleiches gilt für die schnellere venöse Flussgeschwindigkeit, die mit einer Abnahme der VTE- Häufigkeit assoziiert war. Da gleichartige Zusammenhänge für Männer nicht nachweisen werden konnten, liegt die Vermutung nahe, dass die genannten Veränderungen bei Frauen durch hormonelle Einflüsse mitverursacht sein können. Um dies genauer zu evaluieren, müsste eine detaillierte Analyse des Zusammenhanges in Abhängigkeit des Alters erfolgen, um den prä- und postmenopausalen Zustand der Frauen zu berücksichtigen.

Dass sich Erkrankungen des tiefen Beinvenensystems auf die Struktur und Funktion der tiefen Venen auswirken können, ist nicht überraschend. Doch auch Pathologien des oberflächlichen Beinvenensystems nehmen Einfluss auf Vorgänge in den tiefen Venen. Aufgrund der Verbindung beider Venensysteme über die Perforansvenen ist dies ebenfalls nachvollziehbar.

In mehreren Beobachtungsstudien, darunter auch die GHS (169-176), konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose und dem Vorliegen einer chronisch venösen Insuffizienz in Form von Varizen festgestellt werden. Die zunehmende Volumenbelastung des Beinvenensystems bei vorliegenden Varizen, die vom oberflächlichen in das tiefe Beinvenensystem weitergegeben wird, bedingt einen erhöhten venösen Druck. Im Tiermodell konnten in diesem Fall höhere Konzentrationen an Makrophagen, Monozyten, Neutrophilen, Lymphozyten und Matrix-Metalloproteinasen in den Taschen der Venenklappen gemessen werden. (177) Darüber hinaus scheinen der Anstieg inflammatorischer und prothrombotischer Marker sowie die zunehmende Adhäsionsbereitschaft der Leukozyten, wie sie bei Vorliegen einer chronisch venösen Erkrankung festgestellt werden konnten, die Entstehung von Thrombosen zu begünstigen. (178, 179) Schließlich verlangsamt sich bei erhöhter Volumenbelastung des Venensystems der Blutfluss, was ebenfalls ein erhöhtes Thromboserisiko bedingt, wie bereits Virchow postulierte. (180, 181)

In diesem Zusammenhang konnte die vorliegende Untersuchung feststellen, dass Frauen mit großer Venenfläche etwa doppelt so häufig eine CVI aufwiesen, für Männer war dieser Zusammenhang ebenfalls zu sehen, jedoch nicht signifikant. Eine höhere venöse Flussgeschwindigkeit war wiederum nur bei Männern mit einem gering ausgeprägten Rückgang der CVI assoziiert im Vergleich zu langsameren venösen Flussgeschwindigkeiten. Dieser Zusammenhang lag bei Frauen jedoch nicht vor. Die Beobachtungen können als Korrelat der pathophysiologischen Veränderungen, wie sie bei einer CVI zu erwarten sind, gesehen werden. Die vermehrte Volumenbelastung erweitert zunächst die oberflächlichen Venen, was sich schließlich bei Fortschreiten der Erkrankung auch in die tiefen Venen fortsetzt. Dass dieser Zusammenhang jedoch nur für Frauen signifikant ist, lässt vermuten, dass neben einer vorliegenden CVI weitere Faktoren zu der beobachteten Vergrößerung der Venen führen. Auch die Erkenntnis, dass die CVI nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die weiteren Erkrankungen kein unabhängiger Einflussfaktor auf die Venenparameter ist, unterstützt diese These.

Die vorliegenden Ergebnisse spiegeln bislang keine allgemeingültigen Veränderungen der tiefen Venen nach einer VTE oder bei vorliegender CVI wider. Ein unabhängiger Einfluss der beiden Krankheitsentitäten auf die gemessenen Venenparameter blieb aus und die Zusammenhänge zwischen den Venenparametern und einer VTE oder CVI waren darüber hinaus zwischen den Geschlechtern unterschiedlich verteilt. Dass sich detektierbare Veränderungen innerhalb der Vena femoralis communis im Zusammenhang mit dem Auftreten oder Vorhandensein einer VTE oder CVI zeigen, wäre hingegen nicht überraschend gewesen. Insbesondere nachdem verschiedene zelluläre und molekulare Prozesse identifiziert werden konnten, die im Rahmen dieser Erkrankungen zu Schäden und Veränderungen der Beinvenen im Allgemeinen führen können. Diese Erkenntnisse werfen gleichzeitig die Frage auf, ob derartige Prozesse neben dem Venensystem auch das arterielle Gefäßsystem beeinflussen können oder ob die Vorgänge möglicherweise vergleichbar mit den Entstehungsprozessen arterieller Thromben sind.

Dass es Überschneidungen oder sogar Gemeinsamkeiten zwischen thrombotischen Erkrankungen der Venen und Arterien, hier in Form der Arteriosklerose, zu geben scheint, legen zwei Fall- Kontroll- Studien nahe. Untersucht wurden jeweils Personen mit und ohne vorausgegangene TVT auf das Vorhandensein subklinischer Marker der

Arteriosklerose in Form von arteriosklerotischen Plaques in den Halsschlagadern (34) und Femoralarterien (182), sowie in Form der Intima- Media- Dicke der Radialarterie (182). Alle untersuchten Personen hatten zum Untersuchungszeitpunkt keine klinische Manifestation der Arteriosklerose in Form einer KHK oder eines Myokardinfarktes. Personen mit einer primären TVT in der Anamnese wiesen signifikant mehr Plaques in den Karotiden auf als diejenigen Personen mit einer sekundären TVT oder ohne vorausgegangene TVT (34), ebenso mehr Plaques in den Femoralarterien (182) und eine Zunahme der Intima- Media- Dicke (182). Demgegenüber stehen hingegen die Ergebnisse der LITE- Studie (185, 186) und der Tromsø- Studie (187), deren Ergebnisse jeweils keinen Hinweis auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer subklinischen Arteriosklerose und dem Auftreten einer VTE liefern.

Darüber hinaus zeigten sich auch klinische Manifestationen der Arteriosklerose in Form eines akuten Myokardinfarktes oder ischämischen Schlaganfalls gehäuft bei Personen mit gleichzeitiger VTE in der Anamnese. (188-194). Das Risiko war nach idiopathischer VTE höher als nach einer sekundären VTE (189-194) und laut der Tromsø- Studie stärker erhöht nach einer Lungenembolie im Vergleich zu einer isolierten Beinvenenthrombose insbesondere im ersten Jahr (192). Der deutlichere Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und idiopathischen VTE- Ereignissen lässt vermuten, dass die Pathogenese auf gleichartige Risikofaktoren und/ oder Begleiterkrankungen zurückzuführen ist. Hier spielen unter anderem ein höheres Lebensalter, Übergewicht, der Raucherstatus ebenso wie manifeste Herz- Kreislaufkrankungen wie zum Beispiel die Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle.

Betrachtet man den Zusammenhang in umgekehrter Weise, also das Auftreten einer VTE nach einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall, so fällt auf, dass die Risikoerhöhung für eine VTE häufig nur temporär vorhanden war. (192, 196, 199) Diese Beobachtung legt nahe, dass transiente Risikofaktoren wie Immobilität oder Hospitalisierung für den Effekt verantwortlich sind.

Studien, die als primären Endpunkt explizit die pAVK zugrunde legen, um den Zusammenhang zwischen einer manifesten Arteriosklerose und einer VTE zu untersuchen, existieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Da es sich bei der Arteriosklerose in der Regel um eine systemische Erkrankung handelt, kann davon ausgegangen werden, dass auch die pAVK ähnlich wie die anderen Manifestationen gehäuft bei

Personen mit einer VTE auftritt (183, 188, 193). Die vermehrte Plaquebildung in den Femoralarterien bei Personen mit einer VTE lassen dies ebenfalls vermuten. (182)

Aus den vorliegenden Analysen geht hervor, dass alle klinischen Manifestationen der Arteriosklerose (KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall, pAVK) keinen unabhängigen Einfluss auf die Venenparameter Querschnittsfläche und Flussgeschwindigkeit haben. Der Einfluss dieser Faktoren fiel nach Adjustierung für die kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten weg, was die Bedeutung der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen als Konfounder in diesem Zusammenhang verdeutlicht. Diese Erkenntnis passt also zu den Ergebnissen der verschiedenen Fall- Kontroll- Studien, die eine stärkere Assoziation zwischen idiopathischen VTE- Ereignissen und arteriosklerotischen Manifestationen erkannten und dies ebenfalls auf den Einfluss gemeinsamer Risikofaktoren zurückführten.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Frauen mit einer größeren venösen Fläche häufiger bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten und etwa doppelt so häufig unter einer pAVK litten. Für Männer gab es bezogen auf die venöse Fläche keine eindeutigen Assoziationen mit arteriosklerotischen Erkrankungen. Stattdessen sah man hier bei schnellerem Venenfluss seltener eine KHK, seltener einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese und seltener eine pAVK.

Wie bereits bei den venösen Erkrankungen beobachtet, scheinen auch bezüglich der arteriosklerotischen Erkrankungen die Veränderungen der Venenfläche eher bei Frauen und Veränderungen der Venenflussgeschwindigkeit eher bei Männern Hinweise auf Begleiterkrankungen geben zu können. Auch hier gilt, wie bereits bei den venösen Erkrankungen bemerkt, dass keine Aussagen zur Kausalität der Zusammenhänge getroffen werden können.

Als weitere (kardiovaskuläre) Begleiterkrankungen gingen die Herzinsuffizienz, das Vorhofflimmern und die COPD in unsere Auswertungen mit ein.

Herzinsuffizienz- Patienten wiesen in mehreren Studien kein allgemein erhöhtes Risiko für eine VTE auf. Die Leitlinie zur Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Sinusrhythmus empfiehlt daher keine routinemäßige medikamentöse Thromboseprophylaxe. (204) Patienten, die jedoch aufgrund ihrer Herzinsuffizienz in stationärer Behandlung befanden, wiesen etwa eine Verdopplung ihres VTE- Risikos auf

im Vergleich zu nicht hospitalisierten Herzinsuffizienz- Patienten. (206) Insgesamt erlitten 10- 22% der Patienten eine VTE im Zusammenhang mit einem stationären Aufenthalt. (204, 207) Weitere Untersuchungen von *Melgaard et al.* (208) ergaben einen geringgradigen Geschlechterunterschied zugunsten der Frauen, der in erster Linie auf das vermehrte Auftreten einer Lungenembolie bei Frauen im ersten Jahr nach der Hospitalisierung zurückzuführen war. (208)

Des Weiteren stellte sich ein schweregradabhängiges Risiko für eine VTE heraus. Leider sind die Studien hierzu aufgrund unterschiedlicher Schweregradeinteilungen der Herzinsuffizienz nur eingeschränkt vergleichbar. Die MAGELLAN- (211) sowie die ARIC-Studie (212) legten zur Einstufung des Schweregrades die Konzentration des NT-proBNP zugrunde. Bei stationär behandelten Patienten stieg das VTE- Risiko innerhalb von zehn Tagen ab einer Konzentration von 1906 pg/ml und mehr signifikant an. (211) Innerhalb der ARIC- Studie lag der Grenzwert mit 100 pg/ml deutlich niedriger. Personen oberhalb des Grenzwertes waren um das 1,6- fache häufiger von einer VTE betroffen als Personen mit niedrigeren Werten. (212)

Pathophysiologisch erfüllt die Herzinsuffizienz alle drei Säulen der Virchow- Trias. Zum einen verursacht das Zusammenspiel aus Hypoxie, oxidativem Stress und Volumenbelastung des venösen Systems mit daraus resultierender Distension der Gefäße eine Dysfunktionalität des Endothels, die sich in einer verminderten Reaktion des Endothels auf den Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) zeigt. Weiterhin herrscht eine Hyperkoagulabilität des Blutes mit gesteigerter Thrombozytenaktivität vor, sowie eine verminderte Konzentration der fibrinolytischen Enzyme t- PA und PAI-1. Der gleichzeitig inflammatorische Status mit erhöhten Konzentrationen von IL-1 und TNF- α verstärkt die Neigung zur Thrombosebildung zusätzlich. Schließlich bewirkt die aus der verminderten Kontraktionsleistung des Herzens und der Dilatation der Herzhöhlen resultierende Volumenüberlastung des venösen Systems durch Rückstau des Blutes vor dem Herzen eine Verlangsamung des Blutflusses (204, 207, 211), was der dritten Säule der Virchow-Trias entspricht. Darüber hinaus geht aus einer prospektiven Beobachtungsstudie hervor, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz, die eine TVT erlitten haben, häufiger Begleiterkrankungen wie einen Schlaganfall, eine Pneumonie, ein akutes Koronarsyndrom und chronische Nierenerkrankungen aufwiesen. Gleichzeitig sind diese Patienten älter, häufiger übergewichtig und immobiler. Darüber hinaus erhielten sie in weniger als 50% der Fälle eine adäquate Thromboseprophylaxe im Rahmen eines

stationären Aufenthaltes. (213) Somit ergibt sich das erhöhte VTE- Risiko dieser Patientengruppe aus dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren.

Die Hypothese einer multifaktoriellen Genese und Risikoerhöhung wird durch unsere Ergebnisse zum Einfluss der Herzinsuffizienz auf die Venenparameter unterstützt. Die hier beschriebenen Untersuchungen zeigten zunächst im univariaten Regressionsmodell einen Einfluss der Herzinsuffizienz auf die venöse Flussgeschwindigkeit bei Frauen, dieser Einfluss fiel jedoch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen weg. Eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz und den Venenparametern konnte lediglich bei Frauen beobachtet werden. Bei schneller Venenflussgeschwindigkeit wiesen weibliche Studienteilnehmer seltener eine Herzinsuffizienz auf. Dieser Geschlechterunterschied lässt erneut annehmen, dass Faktoren wie hormonelle Unterschiede zwischen Männern und Frauen für Veränderungen im Venensystem mitverantwortlich sind.

Zusammenhänge zwischen einem VHF und dem Auftreten einer VTE sind insbesondere im Hinblick auf das Auftreten einer Lungenembolie evaluiert worden, einige Studien geben allerdings auch Hinweise auf Zusammenhänge mit dem Auftreten einer TVT. So konnten eine dänische populationsbasierte Fall- Kontroll- Studie (216) sowie die Tromsø-Studie (146) einen kurzfristigen Anstieg sowohl einer Lungenembolie als auch in geringerem Maße einer TVT über drei (216) beziehungsweise sechs (146) Monate nach der Erstdiagnose eines VHF beobachten. Im Gegensatz zu den anderen genannten Erkrankungen erfordert die Diagnose VHF den unmittelbaren Beginn einer thromboembolischen Prophylaxe entweder mit einem Vitamin K- Antagonisten oder mit einem der direkten oralen Antikoagulantien, den Thrombin- oder Faktor- Xa- Inhibitoren. Somit deutet die Abnahme des VTE- Risikos nach der Erstdiagnose des VHF auf einen wichtigen Therapieerfolg hin, würde allerdings bei weiterer Beobachtungsdauer die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen dem VHF und einer VTE verfälschen.

Im Rahmen der Tromsø- Studie (217) wurde über einen Beobachtungszeitraum von etwa 16 Jahren zusätzlich der umgekehrte Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VTE und der Diagnose VHF evaluiert. Insbesondere in den ersten sechs Monaten nach dem VTE- Ereignis stieg die Rate an VHF um das Vierfache an, nach einer Lungenembolie stärker als nach einer TVT, um danach langsam wieder abzusinken. In Analogie zu den Pathomechanismen der Herzinsuffizienz kommt es auch beim VHF zu einem Rückstau

des Blutes aufgrund einer verminderten Kontraktilität der Vorhöfe. Die Folgen sind eine Verlangsamung des Blutes und die Volumenüberlastung des venösen Systems, was beides Faktoren der Thromboseentstehung darstellt. Gleichzeitig bilden sich häufig innerhalb der Vorhöfe Thromben aufgrund ihrer insuffizienten Entleerung. Kardioembolische Ereignisse gehören häufig zu den ersten Signalen eines VHF und manifestieren sich als ischämischer Schlaganfall oder TIA, als Nieren-, Milz- oder Mesenterialinfarkt. Eine Lungenarterienembolie aufgrund dieser Genese ist ebenfalls denkbar, wenngleich nicht die klassische Manifestation eines intrakardialen Thrombus, da diese vermehrt im linken Vorhof entstehen. Der Nachweis einer gleichzeitig zur Lungenembolie vorliegenden TVT gelang jedoch nur bei etwa 50% der Patienten mit VHF (222), sodass die kardiale Ursache der Lungenembolie bei Patienten mit gleichzeitig bestehendem VHF offensichtlich relativ häufig anzunehmen ist und im Rahmen der Behandlung dieser Patienten unbedingt berücksichtigt werden muss. Wie ebenfalls bereits bei der Herzinsuffizienz festgestellt, finden sich im Blut von Patienten mit VHF ebenfalls erhöhte Konzentrationen prokoagulatorischer Faktoren, wie Fibrinogen, D-Dimere, vWF und TF. (218, 219)

Darüber hinaus stellen epidemiologische Studien die Bedeutung gleicher Risikofaktoren wie ein höheres Lebensalter (219), ein höheres Körpergewicht beziehungsweise eine Adipositas (220), Rauchen (220), Diabetes mellitus (219), chronische Herzinsuffizienz (219), Schlaganfall (219) und pAVK (219) heraus. Erneut spiegelt sich dieser Aspekt auch in den vorliegenden Analysen wider. Das VHF verlor seinen Einfluss auf die venösen Parameter, nachdem für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Begleiterkrankungen adjustiert wurde und bestärkt damit die Hypothese der geteilten Risikofaktoren. Darüber hinaus sah man eine deutliche Häufung des VHF bei Männern, deren maximale Venenfläche über der 95. Perzentile lag. Ein Zusammenhang mit der venösen Flussgeschwindigkeit besteht hingegen nicht, ebenso wenig konnte eine Assoziation bei Frauen festgestellt werden. Es erscheint widersprüchlich gegenüber den bisher beobachteten Zusammenhängen zwischen dem Auftreten von Begleiterkrankungen und den venösen Parametern, dass im Fall des VHF bei Männern eine Assoziation zur venösen Fläche und nicht wie bei den anderen Erkrankungen zum venösen Fluss besteht. Geht man davon aus, dass die Größenzunahme der Venen eine Folge des bestehenden VHF mit Volumenbelastung des Niederdrucksystems darstellt, so wäre es denkbar, dass sich der Geschlechterunterschied aus einer verzögerten

Diagnose des VHF bei Männern ergibt. Während Frauen häufig sensibler für körperliche Symptome sind, zu denen bei Vorliegen eines VHF unter Umständen ein „Herzstolpern“ zählen könnte, reagieren Männer oft gelassener auf derartige Symptome, was eine adäquate Therapie verzögern kann und mögliche Folgeerscheinungen begünstigt.

Die COPD als chronische Lungenerkrankung ist für die vorliegenden Analysen ebenfalls von Interesse, da sie, wie mehrfach beschrieben wurde, häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren vergesellschaftet ist. Beschrieben sind das gleichzeitige Auftreten einer KHK, einer Herzinsuffizienz, eines VHF, einer pAVK, eines arteriellen Hypertonus, eines Diabetes mellitus (229, 232) sowie des Rauchens (232). Die Auswertung medizinischer Registerdaten ergab ein vermehrtes Auftreten einer VTE bei diesen Patienten, wobei eine Lungenembolie häufiger als eine TVT auftrat (235, 237). Ebenso ergaben die Daten der ARIC- Studie nach Adjustierung für die Risikofaktoren einer VTE ein um etwa ein Drittel höheres Risiko für eine VTE bei COPD- Patienten. Das Risiko nahm mit Zunahme der bronchialen Obstruktion, gemessen anhand der Ein-Sekundenkapazität ($FEV_1\%$), zu. (238) Ein gleichartiger Trend ergab sich auch in der Tromsø- Studie (239), in der für die höhergradige COPD- Stadien GOLD III und IV eine deutliche Erhöhung des VTE- Risikos verzeichnet werden konnte. Im Unterschied zur ARIC- Studie war hier nur das Risiko für eine sekundäre VTE erhöht, nicht jedoch für eine primäre (239). Weiterhin führten die Forscher in Tromsø Mortalitätsanalysen durch und erkannten einen fünffachen Anstieg der Mortalität von COPD- Patienten mit gleichzeitiger VTE. (231) Mitverursachend für das schlechte Outcome sowie für das erhöhte Risiko für eine VTE der COPD- Patienten mit VTE ist sicherlich die Tatsache, dass diese Patienten im Durchschnitt älter waren, einen höheren BMI aufwiesen, anamnestisch von mehr Pack- Years berichteten und eine geringere körperliche Belastbarkeit, gemessen mithilfe des 6- Minuten- Gehtests, zeigten als Vergleichspersonen ohne eine VTE. (239) Neben den genannten Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der COPD- Patienten, die als Ursache für das erhöhte VTE- Risiko gesehen werden können, ist zu bedenken, dass es sich bei der COPD ebenfalls um eine inflammatorische Erkrankung handelt, die eine Hyperkoagulabilität des Blutes (230, 238, 240) und eine Endotheldysfunktion (230) verursacht. Darüber hinaus vermittelt Nikotin eine Reduktion des Plasminogen Aktivator Inhibitor 1 und eine Erhöhung der Gerinnungsfaktor VIII, was zusammen betrachtet den prothrombotischen Status verstärkt (230).

In den beschriebenen Untersuchungen sah man, dass die COPD keinen Einfluss auf die venöse Geometrie und Dynamik nahm. Bereits in der univariaten Regressionsanalyse zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der Parameter in Abhängigkeit einer COPD. Zusätzlich dazu konnte keine Assoziation mit der Ausprägung der venösen Parameter und einem gehäuften beziehungsweise reduziertem Auftreten der COPD festgestellt werden. Die Ergebnisse unterstützen damit die Überlegung einiger Autoren, dass nicht die COPD allein, sondern das Zusammenspiel mit häufig zugrundeliegenden Begleiterkrankungen und Risikofaktoren das erhöhte VTE- Risiko und die vermehrte Sterblichkeit vermittelt.

Insgesamt sah man, dass im Unterschied zu einigen kardiovaskulären Risikofaktoren der Einfluss aller kardiovaskulären Begleiterkrankungen nach Adjustierung im multivariablen Modell wegfiel. Damit lässt sich festhalten, dass für keine der untersuchten Erkrankungen ein isolierter Effekt auf die Parameter des venösen Systems nachweisbar war. Auch die Prävalenzraten der Erkrankungen in Assoziation zu Veränderungen der Venenparameter ergaben keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich möglicher Zusammenhänge zwischen manifesten Erkrankungen und den Venenparametern.

Die Intention im Rahmen der durchgeführten Analysen war es unter anderem herauszufinden, ob sich Vorhersagen bezüglich des individuellen Risikoprofils bezogen auf venöse und arterielle Erkrankungen einer Person anhand von veränderten Venenparametern ableiten lassen. An dieser Stelle muss festgehalten werden, dass die beobachteten Zusammenhänge keine Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Kausalität geben können und daher nicht nachvollziehbar ist, ob die Veränderungen Ursache oder Folge der gleichzeitig bestehenden kardiovaskulären Erkrankung sind. Die Analysen ergaben, dass einzelne Erkrankungen jeweils nur für Männer oder Frauen assoziiert waren mit Veränderungen eines der untersuchten Parameter. Somit scheinen pauschale Bewertungen in Abhängigkeit der Erkrankungen nicht möglich. Vielmehr zeigt sich, dass Geschlechterunterschiede auch im Hinblick auf mögliche Interaktionen zwischen dem venösen und arteriellen Gefäßsystem offensichtlich berücksichtigt werden müssen. Derartige geschlechtsspezifische Ansätze sind bereits im Zusammenhang mit vielen arteriosklerotischen Erkrankungen, insbesondere dem akuten Koronarsyndrom, bekannt und etabliert.

5.6 Methodenkritik

Die sonographische Untersuchung der Beinvenen erfolgte in einem eigens für die Studie angelegten Studienzentrum und im Rahmen eines standardisierten Untersuchungsablaufs nach den im Methodenteil erwähnten SOPs. Nacheinander wurden die Vena femoralis communis, die Vena femoralis und die Vena poplitea beider Beine, beginnend auf der rechten Seite, untersucht. Angelehnt war der Untersuchungsablauf an die Empfehlungen zur Durchführung der Kompressionssonographie der interdisziplinären S2- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie aus dem Jahr 2006 (267) sowie der Neufassung aus dem Jahr 2015 (242).

Die Ultraschalluntersuchung im Allgemeinen stellt als nicht- invasive Methode, die ohne Strahlenbelastung auskommt, ein schonendes bildgebendes Diagnostikverfahren dar.

Um eine hohe Qualität der Untersuchungsergebnisse zu erreichen ist unter anderem die Wahl eines geeigneten Sonographiegerätes entscheidend. Dieses muss darüber hinaus in regelmäßigen Abständen einer technischen Wartung zugeführt werden, um fehlerhafte Untersuchungsbefunde aufgrund technischer Einschränkungen auszuschließen. Für die Untersuchung im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie stand ein High- End- Ultraschallgerät (iU22) der Firma Philips mit einem 9 MHz Gefäßschallkopf zur Verfügung. Dieses verfügte sowohl über die Möglichkeit der zweidimensionalen B- Mode- Diagnostik als auch des PW- Dopplers. Der Einsatz beider Methoden wird in der aktuellen Literatur für die diagnostische Kompressionssonographie der Beinvenen empfohlen (242). Die Sendefrequenz der Schallkopfes sollte für die Diagnostik der tiefen Beinvenen zwischen 4 MHz und 7,5 MHz liegen, für oberflächlicher liegende Venen zwischen 7,5 MHz und 10 MHz (268, 269). Für die Untersuchung im Studienzentrum fiel die Entscheidung auf einen 9 MHz Gefäßschallkopf, um der anatomischen Vielfältigkeit der Studienteilnehmer bestmöglich gerecht zu werden, ohne Veränderungen der technischen Einstellungen zwischen den einzelnen Untersuchungen vornehmen zu müssen. Die Wartung des Sonographiegerätes erfolgte in jährlichen Abständen durch die Herstellerfirma. Eine tägliche Kontrolle der Funktionsfähigkeit des Gerätes vor Durchführung der einzelnen Untersuchungen erfolgte durch die eingewiesenen Studienmitarbeiter. Trotz der regelmäßig durchgeführten technischen Überprüfung des Gerätes kam es immer wieder zu Defekten und damit zu Ausfällen der Untersuchungen.

Diese sind Teil der insgesamt 520 fehlenden Datensätze innerhalb der gesamten Stichprobe mit initial 4.240 Teilnehmern.

Neben den technischen Voraussetzungen nimmt der durchführende Untersucher selbst einen Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse und muss als nicht- kalkulierbare Fehlerquelle im Zusammenhang mit der Datenerhebung gesehen werden. Trotz strukturierter Einweisung in die angewandte Methode durch erfahrene Studienmitarbeiter unterliegt das Erlernen der praktischen Anwendung der Ultraschalluntersuchung einer individuellen Lernkurve. Qualitative Unterschiede der Datenerhebung zwischen den einzelnen Untersuchern können daher nicht ausgeschlossen werden. Mit zunehmender Erfahrung des einzelnen Untersuchers in der Anwendung der Methode kann von einer Verbesserung der Durchführung ausgegangen werden (270). Daher absolvierte jeder neue Untersucher zunächst einige Probeuntersuchungen, die von erfahrenen Mitarbeitern kontrolliert und bei Bedarf diskutiert wurden, um mögliche Fehlerquellen direkt zu eliminieren. Vorteilhaft ist in diesem Zusammenhang zu sehen, dass der Untersuchungsablauf überschaubar und die angewandte Technik der Kompressionssonographie unter der Voraussetzung eines anatomisch- medizinischen Grundwissens relativ einfach erlernbar ist. Darüber hinaus gibt die im Methodenteil beschriebene SOP eine klare Arbeitsanweisung für ein strukturiertes, einheitliches Vorgehen bei der Untersuchung.

Für eine aussagekräftige Ultraschalluntersuchung spielen des Weiteren die Kooperationsfähigkeit sowie die Anatomie oder bestehende Vorerkrankungen der untersuchten Person eine wichtige Rolle. Teilnehmerspezifische Gründe für einen Abbruch der Untersuchung waren zum Beispiel starke Schmerzen durch die Kompression während der Untersuchung, eine stark ausgeprägte Adipositas, die das Auffinden einzelner Venenabschnitte unmöglich machte, sowie bereits vorhandene Varizen oder einliegendes Bypassmaterial. Die Gründe für eine unvollständige Datenerhebung wurden von den Studienmitarbeitern jeweils dokumentiert.

Bei der Auswertung der erhobenen Datensätze fiel insgesamt eine etwas bessere Bildqualität der Aufnahmen des rechten Beines im Vergleich zum linken Bein auf. Zusätzlich waren die Untersuchungen des rechten Beines insgesamt vollständiger als die der linken Seite. Es ist denkbar, dass die Gründe hierfür unter anderem im Aufbau der Untersuchungsstation zu sehen sind. Laut SOP führte der Studienmitarbeiter die

Untersuchung stets von der rechten Körperseite des Teilnehmers durch. Das rechte Bein ist aus dieser Position heraus einfacher zugänglich als das linke, was insgesamt zu besseren Aufnahmen dieser Seite geführt haben kann. Darüber hinaus mag das Zeitlimit der Untersuchungsstation die Qualität und die Vollständigkeit der Aufnahmen beeinflusst haben. Das rechte Bein wurde jeweils zuerst untersucht. Für die Untersuchung der linken Seite blieb so bei einzelnen Untersuchungen möglicherweise weniger Zeit, sodass die Untersuchung entweder nicht vollständig oder nur unter Einbußen der Qualität beendet werden konnte. Ein Zeitlimit pro Bein wäre in diesem Zusammenhang denkbar, um das linke Bein quantitativ und qualitativ besser zu erfassen. Ebenfalls zu bedenken ist ein Ablauf des Zeitlimits aufgrund mangelnder Expertise des Studienmitarbeiters in Bezug auf die Untersuchung sowie teilnehmerspezifische Hindernisse, die einen reibungslosen Untersuchungsablauf verhinderten. Unter Studienbedingungen sind Maßnahmen zur Standardisierung der angewandten Methode jedoch unumgänglich, damit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet bleibt.

Die Datenauswertung der erhobenen Ultraschalldaten erfolgte retrospektiv durch unabhängige Untersucher, die nicht in die Ultraschalluntersuchungen der Beinvenen involviert waren. Sie wurden von erfahrenen Studienmitarbeitern entsprechend geschult und arbeiteten nach dem im Methodenteil beschriebenen Manual. Um eine größtmögliche Übereinstimmung der Messtätigkeit der einzelnen Untersucher zu gewährleisten, wurden zunächst bis zu 50 Probeauswertungen von jeder auswertenden Person durchgeführt und anschließend von der leitenden Studienmitarbeiterin auf die korrekte Durchführung der Messtechnik hin kontrolliert. Darüber hinaus fanden unter Aufsicht des Statistikers Inter- und Intraobserververgleiche der Messungen statt, die eine gute Übereinstimmung der Messtätigkeit bestätigten. Trotz dieser Maßnahmen bleibt wie schon bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchung zu bedenken, dass die Erhebung der Messdaten einer gewissen Subjektivität der Auswerter unterliegt. Dies betraf insbesondere die Bewertung der Bildqualität zu Beginn jeder Messung, die wiederum Einfluss auf die anschließende Erhebung der Daten nahm. Jedoch machte sich auch in Bezug auf die Datenerhebung ein gewisser Lerneffekt bemerkbar, der zu einer Präzisierung der Messdaten im Verlauf der Datenauswertung führte. Aufgrund der insgesamt hohen Fallzahl des Analysekollektivs ($N = 4\,270$) kann davon ausgegangen werden, dass diese Unterschiede zwischen den Auswertungen zu Beginn und im Verlauf einen insgesamt geringen Effekt auf die Validität der erhobenen Datenmenge haben.

Die Anwendung der Kompressionssonographie inklusive der detaillierten Erfassung der erhobenen Messparameter im Rahmen klinischer Forschung dieser Größenordnung ist nach dem Stand der aktuell vorliegenden Literatur einmalig, sodass entsprechende Vergleiche zum Vorgehen bisher fehlen. Im klinischen Alltag ist die Kompressionssonographie bereits eine gängige Untersuchungsmethode und hat im Rahmen der phlebologischen Diagnostik in den letzten Jahren hohen Stellenwert erreicht. Die bis dahin übliche invasive Phlebographie wurde durch die Sonographie der Venen weitgehend abgelöst (40, 242).

Im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie konnte die Anwendung der Kompressionssonographie erstmals als standardisierte Untersuchung innerhalb eines wissenschaftlichen Forschungssettings etabliert werden. Trotz einzelner genannter Einschränkungen zeigte sich insgesamt eine zuverlässige Anwendbarkeit der Methode im Rahmen populationsbasierter Fragestellungen. Es ist zu erwarten, dass mit der Untersuchung der weiteren Teilstichproben der GHS die Validität und Qualität der Methode steigt.

Die Darstellung der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte der venösen Parameter beziehen sich jeweils auf die Werte des rechten Beines. Zum einen zeigten die Datensätze der rechten Seite insgesamt eine bessere subjektiv beurteilte Bildqualität der sonographischen Aufnahmen, wodurch eine exaktere Vermessung der Vena femoralis communis möglich war und eine höhere Genauigkeit der Referenzwerte versprach. Gleichzeitig sah man anhand des Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizienten, dass die Messwerte der Parameter der rechten und linken Seite untereinander bei beiden Geschlechtern eine hohe Korrelation zeigten, sodass insgesamt von einer hohen Übereinstimmung der jeweiligen Werte des rechten und linken Beines ausgegangen werden kann (siehe Tabelle 7 und 8 in Kapitel 4).

Die rechte Körperseite wurde im Vergleich zur linken häufiger im Untersuchungsablauf vermessen. Darüber hinaus zeigten die Sonographiebilder der rechten Körperseite eine bessere Qualität im Vergleich zur linken Seite. Die Bilder zur venösen Geometrie der rechten Körperseite wurden zu 78% mit der Schulnote eins bis drei bewertet, die Bilder der linken Seite erhielten zu 65% diese Bewertung (siehe Abbildungen 17 und 18 im Anhang). Für die Bildqualität der venösen Flussgeschwindigkeit ergab sich eine geringere Differenz von 76% rechts zu 69% links (siehe Abbildungen 19 und 20 im

Anhang). Die bessere Bildqualität auf der rechten Seite impliziert eine höhere Genauigkeit bei der Erhebung der Messwerte.

Die Durchführung der sonographischen Evaluation der Beinvenen sowie die anschließende Erhebung der Messdaten erfordert eine gewisse praktische Übung durch den Untersucher. Die anfänglichen Erhebungen und Auswertungen sind aufgrund dessen möglicherweise von schlechterer Qualität als die folgenden, was allerdings aufgrund der hohen Fallzahl innerhalb des Kollektivs von insgesamt geringer Bedeutung für die Gesamtergebnisse ist.

Im Rahmen der standardisierten Untersuchung war es nicht möglich alle Umgebungsfaktoren, die einen möglichen Einfluss auf die Messwerte des Venensystems nehmen können, zu kontrollieren. Dies betrifft zum Beispiel die Umgebungstemperatur während der Ultraschalluntersuchung, die sich allein aufgrund des Wechsels der Jahreszeiten veränderte. Es ist bekannt, dass diese einen Einfluss auf die Vasomotorik nimmt und insbesondere Venen in wärmerer Umgebung zu einer Vasodilatation neigen.

Aufgrund der insgesamt hohen Fallzahl des Studienkollektivs kann allerdings von einem insgesamt geringen Einfluss der genannten Einschränkungen auf das Gesamtergebnis ausgegangen werden.

5.7 Schlussfolgerung und Ausblick

Die im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie erhobenen Daten und daraus abgeleiteten Referenzwerte für das venöse Flussprofil sind das Ergebnis einer detaillierten und groß angelegten Datenerhebung innerhalb eines für die Normalbevölkerung repräsentativen Studienkollektivs. Damit weisen die dargestellten Ergebnisse eine hohe Validität auf, die allerdings weiter gesteigert werden kann, sobald die Datenanalyse der weiteren Teilstichproben der GHS ebenfalls vorliegt.

Dank der vorliegenden detaillierten Analyse im Kontext einer großen populationsbasierten Studie liegen erstmalig valide alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte des tiefen Beinvenensystems vor. Darüber hinaus konnten anhand der umfassenden Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten der Teilnehmer die Einflüsse dieser auf das Venensystem der Beine identifiziert werden.

Die vorgestellten Ergebnisse liefern die Grundlage für weitere Untersuchungen des tiefen Venensystems. Fragen im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen arteriellen und venösen Erkrankungen, die die Wissenschaft innerhalb der letzten Jahre vermehrt beschäftigt haben, können anhand eines fundierteren Wissens über das Venensystem zukünftig detaillierter analysiert werden.

Als verbindendes Element zwischen den Pathologien der zwei Kreislaufsysteme kristallisiert sich zunehmend der Einfluss inflammatorischer Prozesse heraus. Diese bedingen über Veränderungen der Hämostase Pathologien sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem.

Die sonographische Evaluation des tiefen Beinvenensystems konnte im Rahmen der GHS innerhalb eines großen Studienkollektivs etabliert werden. Es zeigte sich insgesamt eine gute Anwendbarkeit der Methode, die bei entsprechenden anatomisch-medizinischen Grundkenntnissen schnell erlernbar ist. Es ist grundsätzlich vorstellbar, dass die vorgestellte Methode zur Beurteilung des tiefen Beinvenensystems im Rahmen der präventiven Medizin ihre Anwendung im klinischen Alltag findet. Es bleibt hierbei jedoch zu bedenken, dass sonographische Untersuchungen heutzutage in vielen klinischen Disziplinen zwar zur gängigen Basisdiagnostik gehören, eine flächendeckende Verfügbarkeit hochwertiger Ultraschallgeräte und deren Einsatz trotzdem nicht angenommen werden kann. Hohe Anschaffungs- und Wartungskosten sowie eingeschränkte Möglichkeiten zur Abrechnung bestimmter Untersuchungen erschweren insbesondere niedergelassenen Ärzten den Einsatz der Sonographie im praktischen Alltag.

Dort wo der Einsatz der Sonographie jedoch gewährleistet ist, können anhand der in den vorliegenden Analysen abgeleiteten Referenzwerte individuell erhobene Messwerte einzelner Personen eingeordnet und interpretiert werden. Zusätzlich ist es gelungen den Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten auf das tiefe Beinvenensystem zu identifizieren. Es ist denkbar, dass insbesondere diese Erkenntnisse dazu dienen können die Messwerte des venösen Beinvenensystems als Prädiktoren für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Komorbiditäten nutzbar zu machen. Möglicherweise finden sie langfristig gesehen Einzug in bereits vorhandene oder neu-etablierte Risikoscores zur Evaluation des individuellen kardiovaskulären Risikos. Vor dem Hintergrund zunehmender Erkenntnisse zu geschlechtsspezifischen

Krankheitsausprägungen und Risikofaktoren legen die hier beschriebenen Analysen diesen Geschlechtereffekt auch für die Venenflussanalyse nahe und sollten zukünftig in weiterführenden Studien berücksichtigt werden. Darüber hinaus stellt sich im Rahmen der präventiven Medizin die Frage, inwieweit die Parameter des tiefen Beinvenensystems mit subklinischen Markern kardiovaskulärer Erkrankungen, wie zum Beispiel der Intima-Media- Dicke oder der arteriellen Steifigkeit, im Zusammenhang stehen. Entsprechende Analysen hätten den Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch überzogen und sollten als eigenständige Themen die Grundlage weiterer Arbeiten darstellen.

6 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind nach wie vor die Haupttodesursache in Deutschland. Lange Zeit galten Erkrankungen des arteriellen und venösen Gefäßsystems als zwei unterschiedlich und voneinander unabhängige Entitäten. Seit einigen Jahren existiert zunehmend Evidenz für die Annahme eines Zusammenhangs zwischen arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen. Dies wird einerseits im Vorhandensein gemeinsamer Risikofaktoren gesehen. So konnte beispielsweise die Adipositas als klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor sowohl für die Entstehung arterieller als auch venöser thromboembolischer Ereignisse, wie dem Myokardinfarkt oder der tiefen Beinvenenthrombose, als Risikofaktor identifiziert werden. Andererseits erscheinen pathogenetische Gemeinsamkeiten als Verbindung plausibel. Sowohl bei kardiovaskulären Erkrankungen wie der Herzinsuffizienz als auch bei venösen Erkrankungen wie der tiefen Beinvenenthrombose oder der chronisch venösen Insuffizienz kommt es zu Inflammationsreaktionen, die wiederum Einfluss auf das gesamte Gefäßsystem nehmen und entsprechende Wechselwirkungen vermitteln können. In diesem Kontext galt das wissenschaftliche Interesse der vergangenen Jahre in erster Linie Untersuchungen von Kollektiven mit bereits klinisch manifesten Erkrankungen. Es fehlten Daten zu Assoziationen zwischen den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen sowie Veränderungen im venösen Gefäßsystem innerhalb einer für die Normalbevölkerung repräsentativen Stichprobe. Daten zu Morphologie und Dynamik des tiefen Beinvenensystems, die die Grundlage für weitergehende Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen arteriellen und venösen Gefäßerkrankungen bilden können, waren unzureichend vorhanden. Für die vorliegende Arbeit wurden Daten von systematisch durchgeführten Ultraschalluntersuchungen der tiefen Beinvenen retrospektiv ausgewertet. Die Untersuchungen fanden im Rahmen der bevölkerungsbasierten Gutenberg Gesundheitsstudie in einem eigens dafür eingerichteten Studienzentrum statt. Dabei bildeten die Stichprobengröße und ihre Repräsentanz für die Normalbevölkerung ebenso wie die Etablierung der systematisch durchgeführten Ultraschalluntersuchungen innerhalb eines klinischen Forschungsprojektes Alleinstellungsmerkmale dieser Datenerhebung im Kontext der aktuellen Literatur. Es gelang erstmals systematisch alters- und geschlechtsspezifische Daten zum tiefen Beinvenensystem einer für die Normalbevölkerung repräsentativen Stichprobe zu erheben. Mit steigendem Lebensalter nahm die maximale venöse

Querschnittsfläche bei gleichzeitig abnehmender maximaler venöser Flussgeschwindigkeit zu. Dies galt für beide Geschlechter gleichermaßen. Insgesamt hatten Frauen im untersuchten Kollektiv kleinere maximale venöse Querschnittsflächen und eine höhere maximale Venenflussgeschwindigkeit als gleichaltrige Männer. Mithilfe umfangreicher Regressionsanalysen konnten die Körpergröße, der Ernährungszustand, der Raucherstatus und der Fettstoffwechsel einer Person als unabhängige Risikofaktoren auf die Morphologie und Dynamik des tiefen Beinvenensystems ermittelt werden. Größere Menschen wiesen größere Maximalwerte der venösen Querschnittsfläche und gleichzeitig niedrigere Maximalwerte der venösen Flussgeschwindigkeit auf. Adipöse Personen zeigten ebenfalls größere maximale venöse Querschnittsflächen, wohingegen Raucher kleinere Maximalwerte aufwiesen. Das Vorliegen einer Dyslipidämie zeigte sich mit geringeren maximalen venösen Flussgeschwindigkeiten assoziiert. Die abschließend durchgeführten Mortalitätsanalysen ergaben schließlich, dass sehr hohe maximale Venenquerschnittsflächen und sehr niedrige maximale Venenflussgeschwindigkeiten mit einer höheren Mortalität innerhalb der Stichprobe einhergingen. Dieser Effekt war für Männer deutlicher zu beobachten als für Frauen. Nach Adjustierung zeigte sich dieser Zusammenhang jedoch in erster Linie alters- und geschlechtsvermittelt, sowie abhängig vom Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die vorgestellten Daten zum Beinvenenprofil könnten in diesem Zusammenhang als Prognosemarker für die Mortalität innerhalb der Bevölkerung verwendet werden. Ob und inwieweit die Morphologie und das Flussprofil der tiefen Beinvenen als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen fungieren kann, muss in weiterführenden Studien gezeigt werden. Gleichzeitig ergibt sich die Möglichkeit nach Assoziationen zwischen den Veränderungen des tiefen Venensystems und subklinischen Markern der Arteriosklerose, wie zum Beispiel der Intima-Media-Dicke und der arteriellen Steifigkeit, zu suchen und damit die Zusammenhänge zwischen venösen und arteriellen Gefäßpathologien weiter aufzuklären. Die in dieser Arbeit vorgestellten erstmalig systematisch erhobenen Messwerte bilden hierfür eine stabile Grundlage. Daten zum Venenprofil einer Person könnten in Abhängigkeit weiterführender Forschungsergebnisse zukünftig als Screening-Parameter die bereits bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren ergänzen und damit die Abschätzung des individuellen, insbesondere auch geschlechterspezifischen Risikos für Herz- Kreislauf- Erkrankungen verbessern.

7 Literaturverzeichnis

1. Hochauf S, Sternitzky R, Schellong SM. [Structure and function of the peripheral venous system]. *Herz*. 2007;32(1):3-9.
2. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem*. 5., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart 2018.
3. Moneta GL, Bedford G, Beach K, Strandness DE. Duplex ultrasound assessment of venous diameters, peak velocities and flow patterns. *J Vasc Surg*. 1988;8(3):286-91.
4. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, Gloviczki P, Lohr JM, Lurie F, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg*. 2007;46 Suppl S:4s-24s.
5. Black CM. Anatomy and physiology of the lower-extremity deep and superficial veins. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17(2):68-73.
6. Meissner MH. Lower extremity venous anatomy. *Semin Intervent Radiol*. 2005;22(3):147-56.
7. Haas A, Schürholz T, Reuter DA. Perioperative medikamentöse Kreislaufunterstützung in der täglichen Routine. *Der Anaesthetist*. 2020;69(11):781-92.
8. Recek C. Calf pump activity influencing venous hemodynamics in the lower extremity. *Int J Angiol*. 2013;22(1):23-30.
9. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*. 2008;359(9):938-49.
10. Heinrich PCHL, Georg; Petrides, Petro E.; Müller, Mathias; Graeve, Lutz. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
11. Diamond SL. Systems Analysis of Thrombus Formation. *Circ Res*. 2016;118(9):1348-62.
12. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood*. 2008;112(1):19-27.
13. Turpie AG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis--pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2011;105(4):586-96.
14. Kleingris M-Cea. *Coagulation an the vessel wall in thrombosis and atherosclerosis*. 2011.
15. Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter. 2007;261. Aufl. .
16. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European heart journal*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
17. Riva N, Donadini MP, Ageno W. Epidemiology and pathophysiology of venous thromboembolism: similarities with atherothrombosis and the role of inflammation. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1176-83.
18. Deutschland RKI/USB. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Gesundheit in Deutschland 2015*.
19. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383(9921):999-1008.
20. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *European heart journal*. 2014;35(42):2950-9.

21. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica*. 2010;95(2):270-5.
22. Rosenson RS, Shott S, Tangney CC. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson: triglycerides and blood viscosity. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):433-9.
23. Lopez JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res*. 2009;123 Suppl 4:S30-4.
24. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):387-91.
25. Aleman MM, Walton BL, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and red blood cells in venous thrombosis. *Thromb Res*. 2014;133 Suppl 1:S38-40.
26. Tziakas DN, Chalikias G, Pavlaki M, Kareli D, Gogiraju R, Hubert A, et al. Lysed Erythrocyte Membranes Promote Vascular Calcification. *Circulation*. 2019;139(17):2032-48.
27. Castoldi E, Brugge JM, Nicolaes GA, Girelli D, Tans G, Rosing J. Impaired APC cofactor activity of factor V plays a major role in the APC resistance associated with the factor V Leiden (R506Q) and R2 (H1299R) mutations. *Blood*. 2004;103(11):4173-9.
28. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost*. 2015;114(5):885-9.
29. Agnelli G, Becattini C. Venous thromboembolism and atherosclerosis: common denominators or different diseases? *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1886-90.
30. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-32.
31. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117(1):93-102.
32. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, Rossi L, Marchiori A, Piccioli A, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica*. 1997;82(4):423-8.
33. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost*. 2006;4(4):734-42.
34. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. 2003;348(15):1435-41.
35. 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.
36. Lowe GD. Common risk factors for both arterial and venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2008;140(5):488-95.
37. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1851-61.
38. Albert MA, Stagg J, Chew P, Ridker PM, Investigators P. The pravastatin inflammation CRP evaluation (PRINCE): rationale and design. *Am Heart J*. 2001;141(6):893-8.

39. Schäberle W. *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: therapieorientierter Leitfaden und Atlas*: Springer-Verlag; 2015.
40. Muller-Lisse UL, Muller-Lisse GU, Holzknicht N, Reiser M. [Ultrasonography of veins]. *Radiologe*. 1998;38(7):560-9.
41. Fronck A, Criqui MH, Denenberg J, Langer RD. Common femoral vein dimensions and hemodynamics including Valsalva response as a function of sex, age, and ethnicity in a population study. *J Vasc Surg*. 2001;33(5):1050-6.
42. Kroger K, Ose C, Rudofsky G, Roesener J, Weiland D, Hirche H. Peripheral veins: influence of gender, body mass index, age and varicose veins on cross-sectional area. *Vasc Med*. 2003;8(4):249-55.
43. Roach RE, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost*. 2014;12(10):1593-600.
44. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-9.
45. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, Hansen JB. Family history of myocardial infarction is an independent risk factor for venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(11):1851-7.
46. Roach RE, Lijfering WM, Rosendaal FR, Cannegieter SC, le Cessie S. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis: paradox explained. *Circulation*. 2014;129(1):51-6.
47. Bleker SM, Coppens M, Middeldorp S. Sex, thrombosis and inherited thrombophilia. *Blood Rev*. 2014;28(3):123-33.
48. Middeldorp S, Meijers JC, van den Ende AE, van Enk A, Bouma BN, Tans G, et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: a cross-over study. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):4-8.
49. Tans G, Curvers J, Middeldorp S, Thomassen MC, Meijers JC, Prins MH, et al. A randomized cross-over study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):15-21.
50. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost*. 2000;84(1):9-14.
51. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
52. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2012;156(3):366-73.
53. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):632-7.
54. Barco S, Nijkeuter M, Middeldorp S. Pregnancy and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(5):549-58.

55. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16(2):153-68.
56. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Drongelen J, Spaanderman ME. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):177-87.
57. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2025-33.
58. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med*. 1991;151(5):933-8.
59. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med*. 2002;162(10):1182-9.
60. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, Pennells L, Willeit P, Burgess S, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):163-73.
61. Engbers MJ, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *J Thromb Haemost*. 2010;8(10):2105-12.
62. de Almeida A, Ribeiro TP, de Medeiros IA. Aging: Molecular Pathways and Implications on the Cardiovascular System. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7941563.
63. Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1802-9.
64. Bochenek ML, Schutz E, Schafer K. Endothelial cell senescence and thrombosis: Ageing clots. *Thromb Res*. 2016;147:36-45.
65. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. *Crit Care Med*. 2010;38(2 Suppl):S3-9.
66. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood*. 2007;110(9):3097-101.
67. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Tracy RP, Aleksic N, et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). *Am J Med*. 2002;113(8):636-42.
68. Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;46(3):451-6.
69. Olsen H, Lanne T. Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol*. 1998;275(3):H878-86.
70. Braekkan SK, Borch KH, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Hansen JB. Body height and risk of venous thromboembolism: The Tromso Study. *Am J Epidemiol*. 2010;171(10):1109-15.
71. Severinsen MT, Johnsen SP, Tjonneland A, Overvad K, Dethlefsen C, Kristensen SR. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Eur J Intern Med*. 2010;21(4):268-72.

72. Borch KH, Nyegaard C, Hansen JB, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Joint effects of obesity and body height on the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1439-44.
73. Lutsey PL, Cushman M, Heckbert SR, Tang W, Folsom AR. Longer legs are associated with greater risk of incident venous thromboembolism independent of total body height. *The Longitudinal Study of Thromboembolism Etiology (LITE). Thromb Haemost.* 2011;106(1):113-20.
74. Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Body height, mobility, and risk of first and recurrent venous thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):548-54.
75. Roetker NS, Armasu SM, Pankow JS, Lutsey PL, Tang W, Rosenberg MA, et al. Taller height as a risk factor for venous thromboembolism: a Mendelian randomization meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1334-43.
76. Kugler C, Strunk M, Rudofsky G. Venous pressure dynamics of the healthy human leg. Role of muscle activity, joint mobility and anthropometric factors. *J Vasc Res.* 2001;38(1):20-9.
77. Karino T, Motomiya M. Flow through a venous valve and its implication for thrombus formation. *Thromb Res.* 1984;36(3):245-57.
78. Thelen J, Kirsch N, Hoebel J. *Gesundheit in Europa-Daten des Gesundheitsmonitorings der EU.* 2012.
79. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama.* 2014;311(8):806-14.
80. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
81. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet.* 2005;366(9497):1640-9.
82. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Stormer J, et al. Abdominal obesity is essential for the risk of venous thromboembolism in the metabolic syndrome: the Tromso study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):739-45.
83. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR, Jr., Rosamond WD, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost.* 2009;7(5):746-51.
84. Kabrhel C, Varraso R, Goldhaber SZ, Rimm EB, Camargo CA. Prospective study of BMI and the risk of pulmonary embolism in women. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17(11):2040-6.
85. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation.* 2009;120(19):1850-7.
86. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost.* 2012;108(3):508-15.
87. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2010;121(17):1896-903.
88. Lutsey PL, Virnig BA, Durham SB, Steffen LM, Hirsch AT, Jacobs DR, Jr., et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health.* 2010;100(8):1506-13.

89. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med.* 1999;159(16):1886-90.
90. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med.* 2005;118(9):978-80.
91. Pomp ER, le Cessie S, Rosendaal FR, Doggen CJ. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. *Br J Haematol.* 2007;139(2):289-96.
92. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, Hirschl M, Minar E, Wagner O, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1678-83.
93. Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, Gil J, Vaya A, Maldonado L. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005;34(1):6-12.
94. Delluc A, Mottier D, Le Gal G, Oger E, Lacut K. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost.* 2009;7(4):728-9.
95. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
96. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
97. Severinsen MT, Overvad K, Johnsen SP, Dethlefsen C, Madsen PH, Tjønneland A, et al. Genetic susceptibility, smoking, obesity and risk of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2010;149(2):273-9.
98. van Rij AM, De Alwis CS, Jiang P, Christie RA, Hill GB, Dutton SJ, et al. Obesity and impaired venous function. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(6):739-44.
99. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. *J Vasc Surg.* 2010;52(3):664-8.
100. Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood.* 2013;122(20):3415-22.
101. Yang G, De Staercke C, Hooper WC. The effects of obesity on venous thromboembolism: A review. *Open J Prev Med.* 2012;2(4):499-509.
102. Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1046-54.
103. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):437-44.
104. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444(7121):875-80.
105. 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. *Hypertension.* 2018;71(6):e13-e115.

106. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2018;39(33):3021-104.
107. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
108. Folsom AR, Lutsey PL, Nambi V, deFilippi CR, Heckbert SR, Cushman M, et al. Troponin T, NT-proBNP, and venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Vasc Med*. 2014;19(1):33-41.
109. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Naess I, Allison MA, Bos WJ, Braekkan SK, et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation*. 2017;135(1):7-16.
110. Quist-Paulsen P, Naess IA, Cannegieter SC, Romundstad PR, Christiansen SC, Rosendaal FR, et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). *Haematologica*. 2010;95(1):119-25.
111. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7(7 Pt 2):7s-12s.
112. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers JC, Hoekstra JB. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1663-9.
113. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*. 2001;15(1):44-54.
114. Bai J, Ding X, Du X, Zhao X, Wang Z, Ma Z. Diabetes is associated with increased risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;135(1):90-5.
115. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *Jama*. 1997;277(8):642-5.
116. Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, Girolami B, Noventa F, Simioni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med*. 1994;154(2):164-8.
117. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1914-8.
118. Heit JA, Leibson CL, Ashrani AA, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Is diabetes mellitus an independent risk factor for venous thromboembolism?: a population-based case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(9):1399-405.
119. Bell EJ, Selvin E, Lutsey PL, Nambi V, Cushman M, Folsom AR. Glycemia (hemoglobin A1c) and incident venous thromboembolism in the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Vasc Med*. 2013;18(5):245-50.
120. Gariani K, Mavranakas T, Combescure C, Perrier A, Marti C. Is diabetes mellitus a risk factor for venous thromboembolism? A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2016;28:52-8.
121. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):661-7.

122. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
123. Carroll MD, Kit BK, Lacher DA, Yoon SS. Total and high-density lipoprotein cholesterol in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*. 2013(132):1-8.
124. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, Frikke-Schmidt R, Barbalic M, Jensen MK, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*. 2012;380(9841):572-80.
125. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
126. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2311-6.
127. Chamberlain AM, Folsom AR, Heckbert SR, Rosamond WD, Cushman M. High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Blood*. 2008;112(7):2675-80.
128. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*. 2017;38(32):2459-72.
129. Delluc A, Malecot JM, Kerspern H, Nowak E, Carre JL, Mottier D, et al. Lipid parameters, lipid lowering drugs and the risk of venous thromboembolism. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):184-8.
130. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation*. 2005;112(6):893-9.
131. van Schouwenburg IM, Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Muntinghe FL, Dullaart RP, Kluin-Nelemans HC, et al. Lipid levels do not influence the risk of venous thromboembolism. Results of a population-based cohort study. *Thromb Haemost*. 2012;108(5):923-9.
132. Zaccardi F, Kunutsor SK, Seidu S, Davies MJ, Khunti K. Is the lower risk of venous thromboembolism with statins related to low-density-lipoprotein reduction? A network meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2018;271:223-31.
133. Lampert T, von der Lippe E, Müters S. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):802-8.
134. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost*. 2009;7(8):1297-303.
135. Cheng YJ, Liu ZH, Yao FJ, Zeng WT, Zheng DD, Dong YG, et al. Current and former smoking and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001515.

136. Pomp ER, Rosendaal FR, Doggen CJ. Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol.* 2008;83(2):97-102.
137. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(10):2068-74.
138. Lee KW, Lip GY. Effects of lifestyle on hemostasis, fibrinolysis, and platelet reactivity: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003;163(19):2368-92.
139. Al Rifai M, DeFilippis AP, McEvoy JW, Hall ME, Acien AN, Jones MR, et al. The relationship between smoking intensity and subclinical cardiovascular injury: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2017;258:119-30.
140. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation.* 2001;104(4):393-8.
141. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *European heart journal.* 2002;23(21):1655-63.
142. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama.* 2004;291(18):2204-11.
143. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, et al. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010;96(24):1985-9.
144. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1081-6.
145. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(9):1213-23.
146. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Lochen ML, Mathiesen EB, Njolstad I, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):10-6.
147. Lind C, Enga KF, Mathiesen EB, Njolstad I, Braekkan SK, Hansen JB. Family history of myocardial infarction and cause-specific risk of myocardial infarction and venous thromboembolism: the Tromso Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(5):684-91.
148. Ye Z, Liu EH, Higgins JP, Keavney BD, Lowe GD, Collins R, et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: meta-analysis of 66,155 cases and 91,307 controls. *Lancet.* 2006;367(9511):651-8.
149. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Venous thromboembolism does not share strong familial susceptibility with coronary heart disease: a nationwide family study in Sweden. *European heart journal.* 2011;32(22):2800-5.
150. Dandona S, Roberts R. The role of genetic risk factors in coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(5):479.
151. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95.

152. Siegrist K. Sozioökonomischer Status und Gesundheitsverhalten. *PiD-Psychotherapie im Dialog*. 2008;9(04):382-6.
153. Lampert T, Kroll LE, von der Lippe E, Müters S, Stolzenberg H. Sozioökonomischer Status und Gesundheit. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):814-21.
154. Pedersen LR, Frestad D, Michelsen MM, Mygind ND, Rasmussen H, Suhrs HE, et al. Risk Factors for Myocardial Infarction in Women and Men: A Review of the Current Literature. *Curr Pharm Des*. 2016;22(25):3835-52.
155. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
156. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
157. Winter MP, Scherthaner GH, Lang IM. Chronic complications of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(8):1531-40.
158. Barco S, Corti M, Trincherio A, Picchi C, Ambaglio C, Konstantinides SV, et al. Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1436-42.
159. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):255-63.
160. Galanaud JP, Monreal M, Kahn SR. Epidemiology of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res*. 2018;164:100-9.
161. Yin M, Tian S, Huang X, Huang Y, Jiang M. Role and mechanism of tissue plasminogen activator in venous wall fibrosis remodeling after deep venous thrombosis via the glycogen synthase kinase-3 beta signaling pathway. *J Surg Res*. 2013;184(2):1182-95.
162. Rabinovich A, Kahn SR. The postthrombotic syndrome: current evidence and future challenges. *J Thromb Haemost*. 2017;15(2):230-41.
163. Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg*. 2011;53(2):500-9.
164. Deatrick KB, Obi A, Luke CE, Elflin MA, Sood V, Upchurch GR, Jr., et al. Matrix metalloproteinase-9 deletion is associated with decreased mid-term vein wall fibrosis in experimental stasis DVT. *Thromb Res*. 2013;132(3):360-6.
165. Chandrashekar A, Garry J, Gasparis A, Labropoulos N. Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic postthrombotic changes. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1989-93.
166. Molnar AA, Apor A, Kristof V, Nadasy GL, Preda I, Huttl K, et al. Generalized changes in venous distensibility in postthrombotic patients. *Thromb Res*. 2006;117(6):639-45.
167. Raffetto JD, Khalil RA. Mechanisms of varicose vein formation: valve dysfunction and wall dilation. *Phlebology*. 2008;23(2):85-98.
168. Rabe E, Berboth G, Pannier F. [Epidemiology of chronic venous diseases]. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(9-10):260-3.
169. 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;42(40):4157-65.

170. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Hu S, Hsiao YC, Chang SW, et al. Association of Varicose Veins With Incident Venous Thromboembolism and Peripheral Artery Disease. *Jama*. 2018;319(8):807-17.
171. Engbers MJ, Karasu A, Blom JW, Cushman M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A. Clinical features of venous insufficiency and the risk of venous thrombosis in older people. *Br J Haematol*. 2015;171(3):417-23.
172. Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM, et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*. 1983;74(6):1023-8.
173. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):809-15.
174. Huerta C, Johansson S, Wallander MA, Garcia Rodriguez LA. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):935-43.
175. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Venous thromboembolism and varicose veins share familial susceptibility: a nationwide family study in Sweden. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4).
176. Muller-Buhl U, Leutgeb R, Engeser P, Achankeng EN, Szecsenyi J, Laux G. Varicose veins are a risk factor for deep venous thrombosis in general practice patients. *Vasa*. 2012;41(5):360-5.
177. Piazza G. Varicose veins. *Circulation*. 2014;130(7):582-7.
178. Poredos P, Spirkoska A, Rucigaj T, Fareed J, Jezovnik MK. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(2):250-6.
179. Bergan JJ, Schmid-Schonbein GW, Smith PD, Nicolaidis AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006;355(5):488-98.
180. Brooks EG, Trotman W, Wadsworth MP, Taatjes DJ, Evans MF, Ittleman FP, et al. Valves of the deep venous system: an overlooked risk factor. *Blood*. 2009;114(6):1276-9.
181. Atta HM. Varicose veins: role of mechanotransduction of venous hypertension. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:538627.
182. Jezovnik MK, Poredos P, Lusa L. Idiopathic venous thrombosis is associated with preclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(3):304-11.
183. Milan M, Vedovetto V, Bilora F, Pesavento R, Prandoni P. Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study. *Thromb Res*. 2014;134(5):1028-31.
184. Bilora F, Boccioletti V, Petrobelli F, Girolami A. Atherosclerosis and secondary deep vein thrombosis: a difficult correlation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003;9(2):121-4.
185. van der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'Meara ES, Reich LM, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1903-8.
186. Reich LM, Folsom AR, Key NS, Boland LL, Heckbert SR, Rosamond WD, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2006;4(9):1909-13.
187. Hald EM, Lijfering WM, Mathiesen EB, Johnsen SH, Lochen ML, Njolstad I, et al. Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(1):226-30.

188. Bova C, Marchiori A, Noto A, Rossi V, Daniele F, Santoro C, et al. Incidence of arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. A retrospective cohort study. *Thromb Haemost.* 2006;96(2):132-6.
189. Becattini C, Vedovati MC, Ageno W, Dentali F, Agnelli G. Incidence of arterial cardiovascular events after venous thromboembolism: a systematic review and a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):891-7.
190. Klok FA, Mos IC, Broek L, Tamsma JT, Rosendaal FR, de Roos A, et al. Risk of arterial cardiovascular events in patients after pulmonary embolism. *Blood.* 2009;114(8):1484-8.
191. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, Alter DA. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost.* 2008;6(9):1507-13.
192. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007;370(9601):1773-9.
193. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sorensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1891-6.
194. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *European heart journal.* 2005;26(1):77-83.
195. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011;106(6):1095-102.
196. Rinde LB, Lind C, Smabrekke B, Njolstad I, Mathiesen EB, Wilsgaard T, et al. Impact of incident myocardial infarction on the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1183-91.
197. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res.* 2007;119(3):265-74.
198. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001;32(1):262-7.
199. Rinde LB, Smabrekke B, Mathiesen EB, Lochen ML, Njolstad I, Hald EM, et al. Ischemic Stroke and Risk of Venous Thromboembolism in the General Population: The Tromso Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11).
200. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):105-18.
201. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with prior stroke. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(1):43-9.
202. Takano K, Yamaguchi T, Kato H, Omae T. Activation of coagulation in acute cardioembolic stroke. *Stroke.* 1991;22(1):12-6.
203. Fisher M, Francis R. Altered coagulation in cerebral ischemia. Platelet, thrombin, and plasmin activity. *Arch Neurol.* 1990;47(10):1075-9.
204. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, et al. Thrombo-embolism 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. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(7):681-95.
205. Zhu R, Hu Y, Tang L. Reduced cardiac function and risk of venous thromboembolism in Asian countries. *Thromb J.* 2017;15:12.

206. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(6):793-5.
207. Kim JH, Shah P, Tantry US, Gurbel PA. Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13(6):319-28.
208. Melgaard L, Nielsen PB, Overvad TF, Skjoth F, Lip GYH, Larsen TB. Sex differences in risk of incident venous thromboembolism in heart failure patients. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(1):101-9.
209. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in heart failure: preventable deaths during and after hospitalization. *Am J Med.* 2011;124(3):252-9.
210. Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(8):810-6.
211. Mebazaa A, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2014;130(5):410-8.
212. Folsom AR, Lutsey PL, Heckbert SR, Poudel K, Basu S, Hoogeveen RC, et al. Longitudinal increases in blood biomarkers of inflammation or cardiovascular disease and the incidence of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1964-72.
213. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Heart failure in patients with deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2008;101(7):1056-9.
214. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama.* 2001;285(18):2370-5.
215. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European heart journal.* 2006;27(8):949-53.
216. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation.* 2011;124(13):1435-41.
217. Hald EM, Enga KF, Lochen ML, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(1):e000483.
218. Wang CC, Lin CL, Wang GJ, Chang CT, Sung FC, Kao CH. Atrial fibrillation associated with increased risk of venous thromboembolism. A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2015;113(1):185-92.
219. Shariff N, Aleem A, Singh M, Y ZL, S JS. AF and Venous Thromboembolism - Pathophysiology, Risk Assessment and CHADS-VASc score. *J Atr Fibrillation.* 2012;5(3):649.
220. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017;120(9):1501-17.
221. Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, Cushman M, Chen LY, Michos ED, et al. Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):670-9.

222. Keller K, Prochaska JH, Coldewey M, Gobel S, Ullmann A, Junger C, et al. History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2015;136(5):899-906.
223. Espinola-Klein C. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Epidemiologie, Pathophysiologie. SpringerReference Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert. 2015:1-5.
224. 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.* 2013;382(9901):1329-40.
225. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Zemmrich CS, Ruemenapf G. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease - a comprehensive update 2016. *Vasa.* 2017;46(2):79-86.
226. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal.* 2011;32(22):2851-906.
227. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *Bmj.* 2018;360:j5842.
228. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
229. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017;49(3).
230. Le Mao R, Tromeur C, Bazire A, Gouillou M, Guegan M, Lacut K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in COPD patients: results from a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2017;50(1).
231. Borvik T, Braekkan SK, Enga K, Schirmer H, Brodin EE, Melbye H, et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur Respir J.* 2016;47(2):473-81.
232. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(8):631-9.
233. Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, Franssen FM, Glaser S, Holle R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):189-97.
234. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RF. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res.* 2003;112(4):203-7.
235. Schneider C, Bothner U, Jick SS, Meier CR. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(4):253-60.
236. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E, Jr., et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease,

- Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16(1):63-70.
237. Bertolotti L, Quenet S, Mismetti P, Hernandez L, Martin-Villasclaras JJ, Tolosa C, et al. Clinical presentation and outcome of venous thromboembolism in COPD. *Eur Respir J.* 2012;39(4):862-8.
 238. Kubota Y, London SJ, Cushman M, Chamberlain AM, Rosamond WD, Heckbert SR, et al. Lung function, respiratory symptoms and venous thromboembolism risk: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2394-401.
 239. Kim V, Goel N, Gangar J, Zhao H, Ciccolella DE, Silverman EK, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(2):239-49.
 240. Morgan AD, Herrett E, De Stavola BL, Smeeth L, Quint JK. COPD disease severity and the risk of venous thromboembolic events: a matched case-control study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:899-908.
 241. Lee DK, Ahn KS, Kang CH, Cho SB. Ultrasonography of the lower extremity veins: anatomy and basic approach. *Ultrasonography.* 2017;36(2):120-30.
 242. Hach- Wunderle VK, S.; Riess, H.; Wildberger, J.E.; Gerlach, H.; Noppeney, Th.; Schellong, S.; Dt. Gesellschaft für Angiologie und Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. S2k- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. 2015.
 243. Pannier F, Noppeney T, Alm J, Breu F, Bruning G, Flessenkämper I, et al. S2k- Leitlinie Diagnostik und Therapie der Varikose. AWMF online. 2019;3.
 244. Justiz Bf. Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen 2004 [updated 14.04.2019]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/GCP-V.pdf>.
 245. EMA. INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2) 2016 [updated 14.04.2019]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-clinical-practice>.
 246. Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE, Brunger M, Buttmann-Schweiger N, Hardt J, et al. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(3):301-17.
 247. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013;310(20):2191-4.
 248. Cohen J. Statistical power analysis. *Current directions in psychological science.* 1992;1(3):98-101.
 249. Deutschland SB. Gesundheitswesen - Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Wiesbaden, Deutschland: Statistisches Bundesamt Deutschland; 2017.
 250. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
 251. Diederichs C, Neuhauser H, Kroll L, Lange C, Mensink G, Dornquast C, et al. [Regional differences in the prevalence of cardiovascular risk factors in men and women in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2017;60(2):151-62.

252. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):795-801.
253. Deutschland SB. *Gesundheitswesen - Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung*. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt Deutschland; 2017 2017.
254. Institut R-K-. 2015.
255. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):650-5.
256. Hertzberg BS, Kliewer MA, DeLong DM, Lalouche KJ, Paulson EK, Frederick MG, et al. Sonographic assessment of lower limb vein diameters: implications for the diagnosis and characterization of deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(5):1253-7.
257. Haenen JH, van Langen H, Janssen MC, Wollersheim H, van't hof MA, van Asten WN, et al. Venous duplex scanning of the leg: range, variability and reproducibility. *Clin Sci (Lond)*. 1999;96(3):271-7.
258. Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *European Journal Of Clinical Nutrition*. 2009;64:16.
259. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(7):646-53.
260. Fischer D, Dettmer-Flügge A, Thiesemann R, Gogol M. Chronische Herzinsuffizienz im Alter. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2011;44(3):158-65.
261. Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962;51(2):224-32.
262. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998;98(6):528-34.
263. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation*. 2001;104(16):1905-10.
264. Danesh J, Collins R, Peto R, Lowe GD. Haematocrit, viscosity, erythrocyte sedimentation rate: meta-analyses of prospective studies of coronary heart disease. *European heart journal*. 2000;21(7):515-20.
265. Moriarty PM, Gibson CA, Kensey KR, Hogenauer W. Effect of low-density lipoprotein cholesterol apheresis on blood viscosity. *Am J Cardiol*. 2004;93(8):1044-6.
266. Rubba P, Iannuzzi A, Postiglione A, Scarpato N, Montefusco S, Gnasso A, et al. Hemodynamic changes in the peripheral circulation after repeat low density lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1990;81(2):610-6.

267. Hach-Wunderle V. Diagnostik und Therapie der Bein-und Beckenvenenthrombose—die interdisziplinäre S2-Leitlinie. *Gefäßchirurgie*. 2006;11(1):18-21.
268. Hamper UM, DeJong MR, Scoutt LM. Ultrasound evaluation of the lower extremity veins. *Radiol Clin North Am*. 2007;45(3):525-47, ix.
269. Schäberle W. Periphere Venen. *Ultraschall in der Gefäßdiagnostik: Therapieorientierter Leitfaden und Atlas*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. p. 165-257.
270. Heese F, Görg C. Diagnostische Wertigkeit einer internistischen Referenzsonographie (DEGUM-Stufe 3). *Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound*. 2006;27(03):220-4.

8 Anhang

Tabelle 33. Klinische Klassen der CEAP Klassifikation (168)

C	Klinische Klassifikation
C0	Keine klinischen Zeichen einer Venenkrankheit
C1	Teleangiektasien, retikuläre Venen
C2	Varikose
C3	Ödem
C4a	Pigmentation, Ekzem
C4b	Dermatoliposklerose, Atrophie blanche
C5	Abgeheiltes Ulcus
C6	Aktives Ulcus

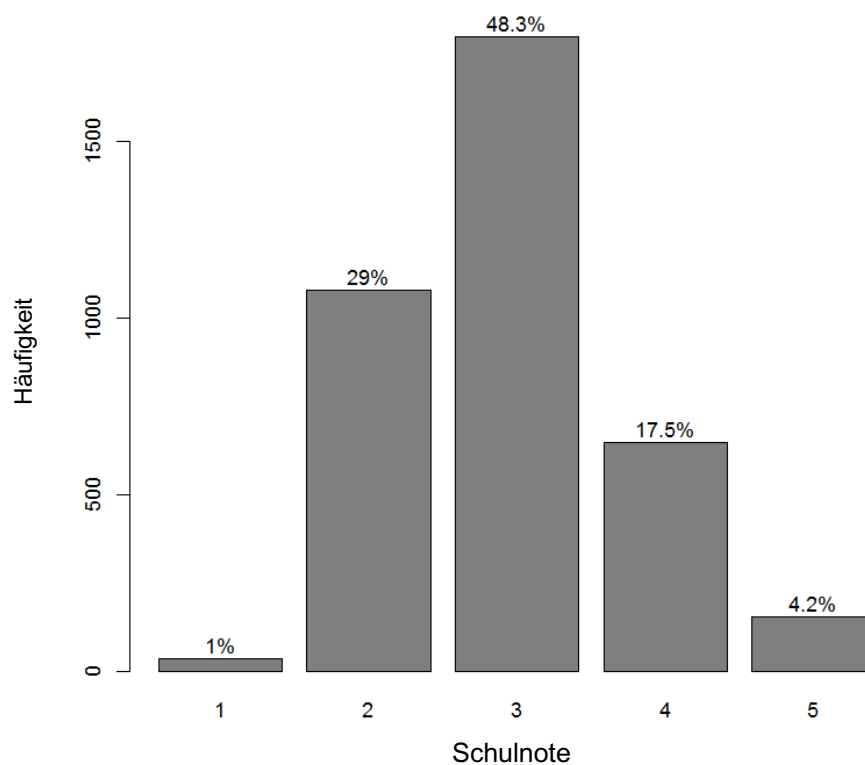


Abbildung 17. Bildqualität - Venöse Geometrie der rechten Vena femoralis communis (N= 3.718)

Dargestellt ist die Bewertung der Bildqualität der Sonographiebilder zur Beurteilung der venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis durch die Auswerter. Die Benotung erfolgte im Schulnotensystem (1= sehr gut,

2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend) und ist relativen Häufigkeiten angegeben. N bezeichnet die Stichprobengröße.

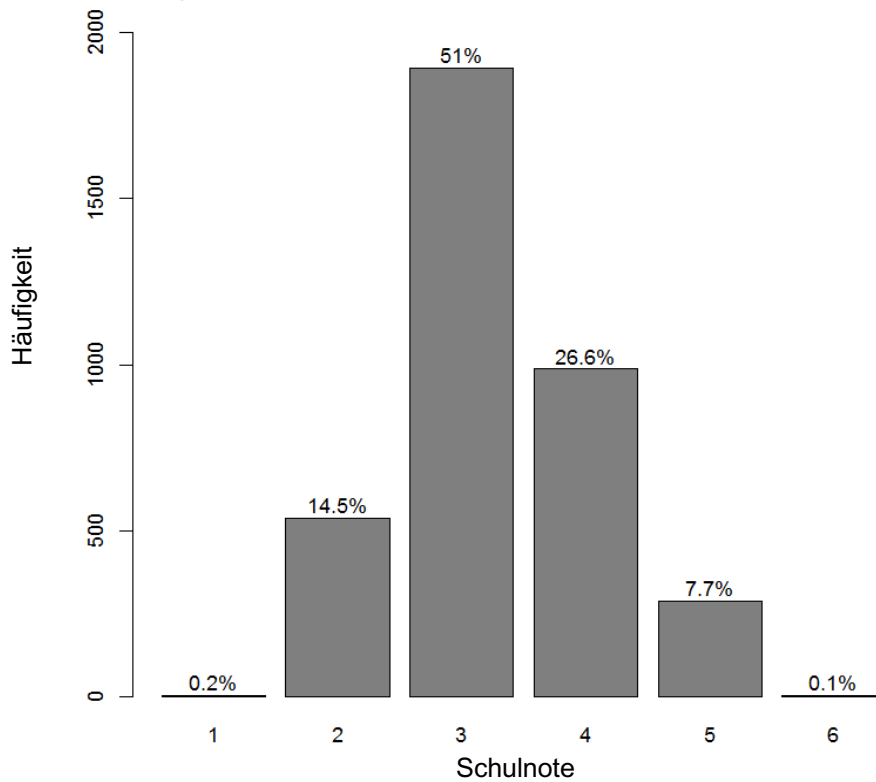


Abbildung 18. Bildqualität - Venöse Geometrie der linken Vena femoralis communis (N= 3.717)

Dargestellt ist die Bewertung der Bildqualität der Sonographiebilder zur Beurteilung der venösen Querschnittsfläche der linken Vena femoralis communis durch die Auswerter. Die Benotung erfolgte im Schulnotensystem (1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend) und ist relativen Häufigkeiten angegeben. N bezeichnet die Stichprobengröße.

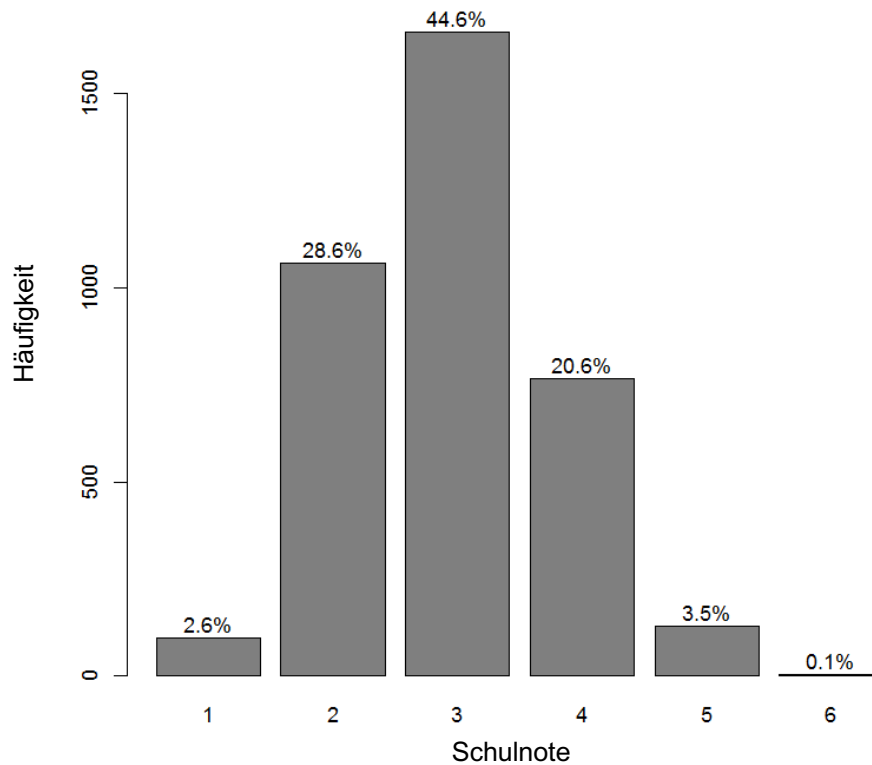


Abbildung 19. Bildqualität - Venöser Fluss der rechten Vena femoralis communis (N= 3.718)

Dargestellt ist die Bewertung der Bildqualität der Sonographiebilder zur Beurteilung des venösen Flusses der rechten Vena femoralis communis durch die Auswerter. Die Benotung erfolgte im Schulnotensystem (1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend) und ist relativen Häufigkeiten angegeben. N bezeichnet die Stichprobengröße.

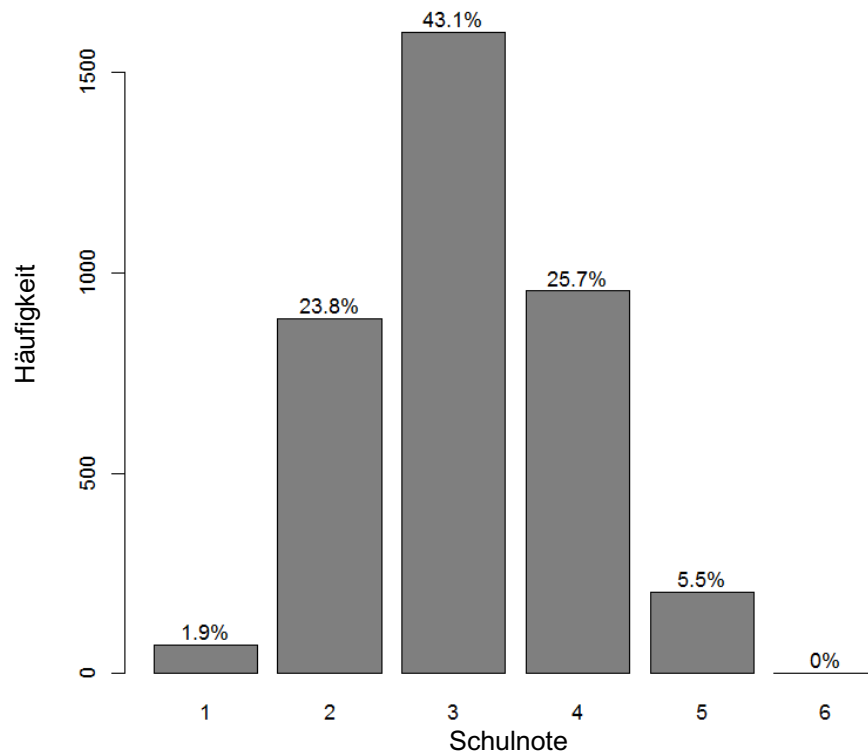


Abbildung 20. Bildqualität - Venöser Fluss linken Vena femoralis communis (N= 3.715)

Dargestellt ist die Bewertung der Bildqualität der Sonographiebilder zur Beurteilung des venösen Flusses der linken Vena femoralis communis durch die Auswerter. Die Benotung erfolgte im Schulnotensystem (1= sehr gut, 2= gut, 3= befriedigend, 4= ausreichend, 5= mangelhaft, 6= ungenügend) und ist relativen Häufigkeiten angegeben. N bezeichnet die Stichprobengröße.

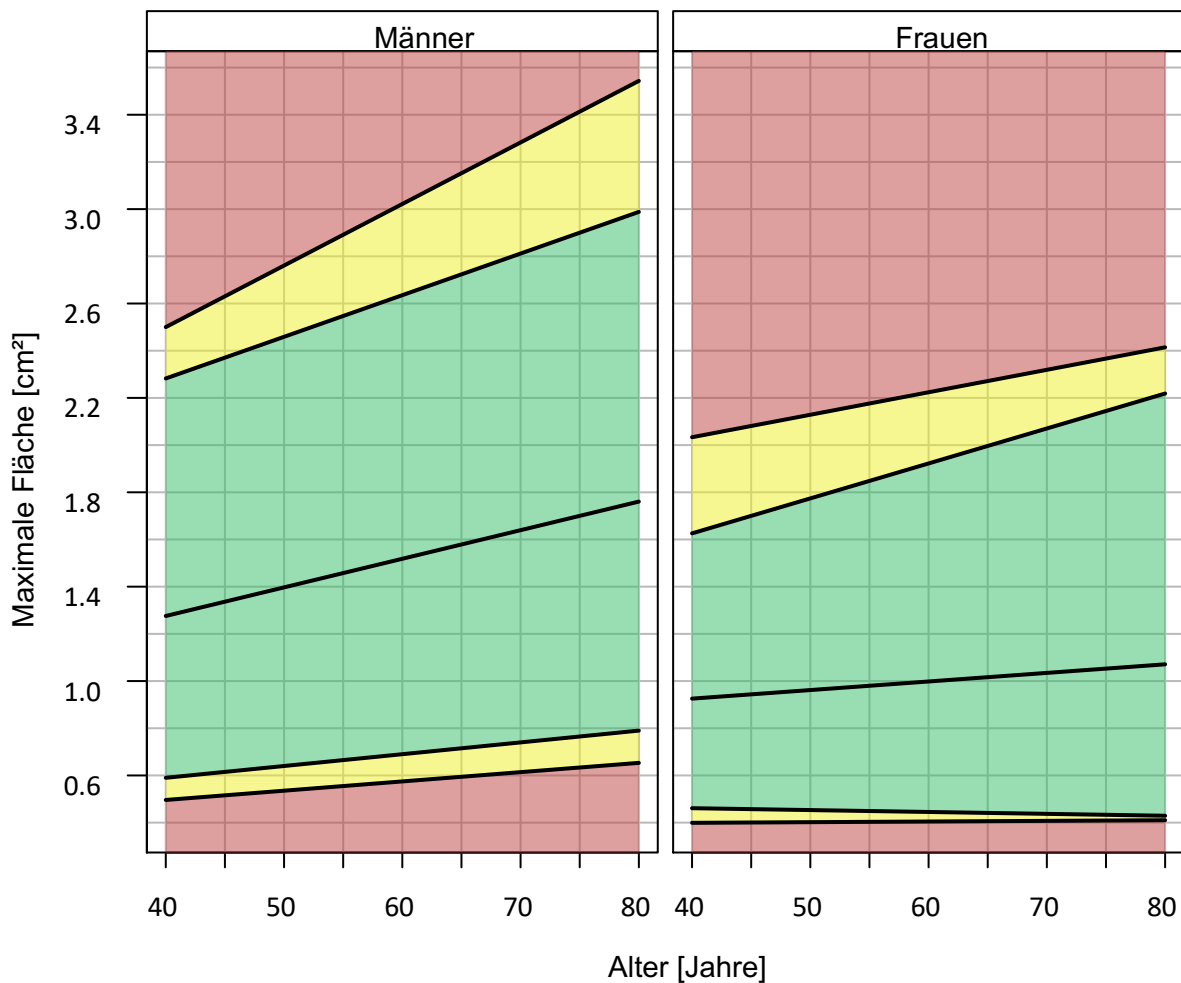


Abbildung 21. Nomogramm der Referenzgruppe (N= 1.096) - Maximale venöse Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis, 90./ 95. Perzentile, alters- und geschlechtsspezifisch

Dargestellt ist die Verteilung der Referenzwerte der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis innerhalb der Referenzgruppe. Die Referenzgruppe bilden diejenigen Teilnehmer ohne die Risikofaktoren und Komorbiditäten Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, CVI und KHK. Die grüne Fläche stellt die 90. Perzentile der Werte für die maximale venöse Fläche dar, die gelbe Fläche die 95. Perzentile und die rote Fläche die verbleibenden 5%. N bezeichnet die Stichprobengröße.

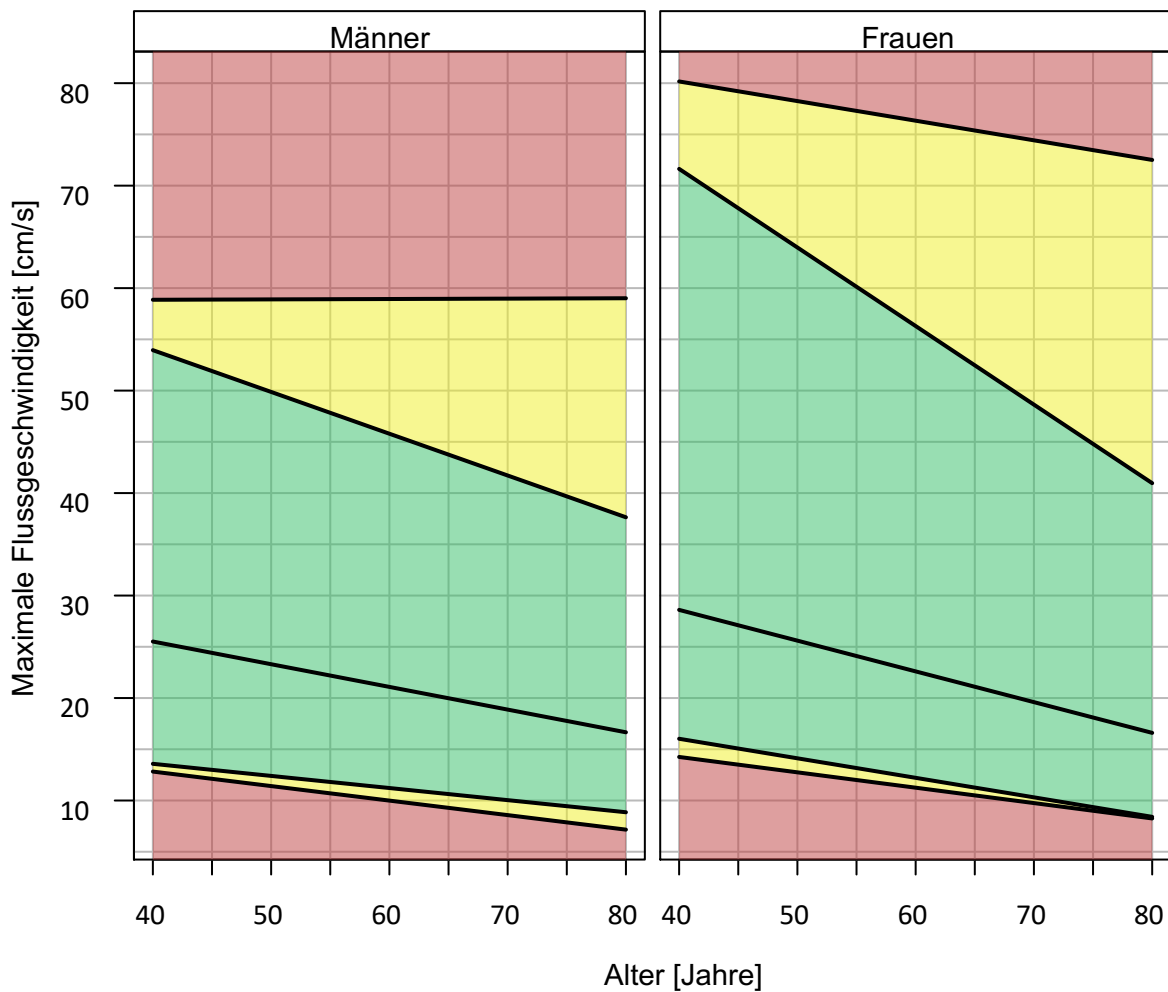


Abbildung 22. Nomogramm der Referenzgruppe (N= 1.096) - Maximale venöse Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis, 90./ 95. Perzentile, alters- und geschlechtsspezifisch

Dargestellt ist die Verteilung der Referenzwerte der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis innerhalb der Referenzgruppe. Die Referenzgruppe bilden diejenigen Teilnehmer ohne die Risikofaktoren und Komorbiditäten Adipositas, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Rauchen, CVI und KHK. Die grüne Fläche stellt die 90. Perzentile der Werte für die maximale venöse Querschnittsfläche dar, die gelbe Fläche die 95. Perzentile und die rote Fläche die verbleibenden 5%. N bezeichnet die Stichprobengröße

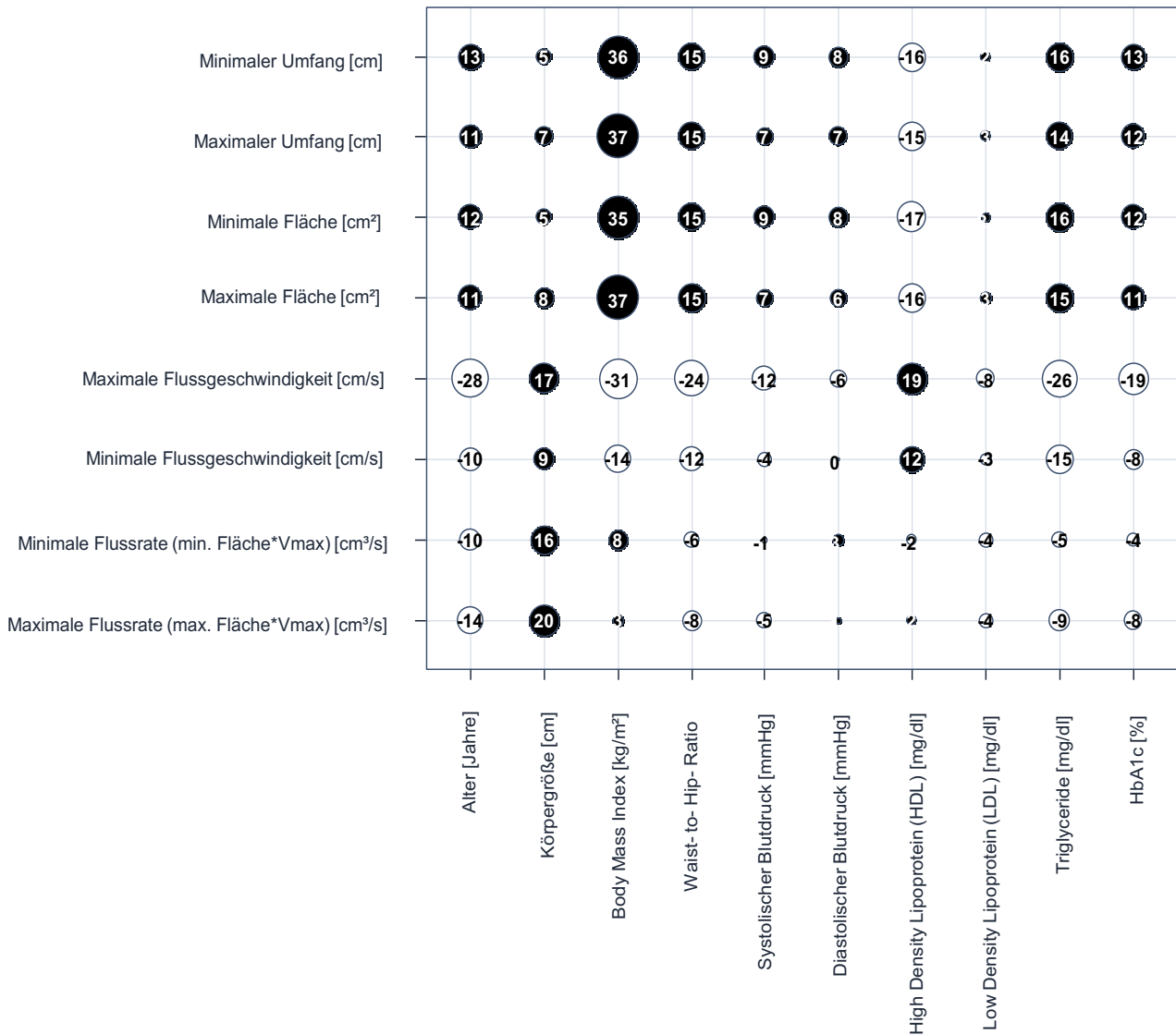
Tabelle 34. Geschlechtsspezifische Korrelation der Parameter des venösen Flussprofils der rechten Vena femoralis communis mit dem Alter, der Körpergröße, dem Body Mass Index, der Waist-to-Hip- Ratio und den kardiovaskulären Risikofaktoren – Männer (N= 1.911)

Minimaler Umfang [cm]	21	4	40	32	6	2	-13	-6	12	19
Maximaler Umfang [cm]	17	11	33	25	4	2	-9	-3	8	10
Minimale Fläche [cm ²]	21	4	39	32	5	2	-13	-6	12	18
Maximale Fläche [cm ²]	16	12	33	24	3	2	-9	-3	8	9
Maximale Flussgeschwindigkeit [cm/s]	-22	4	-34	-28	-3	-3	16	4	-20	-16
Minimale Flussgeschwindigkeit [cm/s]	-8	2	-11	-11	0	-3	6	2	-8	-6
Minimale Flussrate (min. Fläche*Vmax) [cm ³ /s]	4	7	9	6	4	2	3	-3	5	3
Maximale Flussrate (max. Fläche*Vmax) [cm ³ /s]	-5	13	-3	-6	2	-1	6	0	-11	-7
	Alter [Jahre]	Körpergröße [cm]	Body Mass Index [kg/m ²]	Waist- to- Hip- Ratio	Systolischer Blutdruck [mmHg]	Diastolischer Blutdruck [mmHg]	High Density Lipoprotein (HDL) [mg/dl]	Low Density Lipoprotein (LDL) [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]	HbA1c [%]

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der rechten Vena femoralis communis und dem Lebensalter, der Körpergröße, sowie Parametern der Adipositas, des Blutdruckes, des Fett- und Blutzuckerstoffwechsels bei Männern anhand des Spearman- Rang-Korrelationskoeffizienten.

Min.: minimal; max.: maximale; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

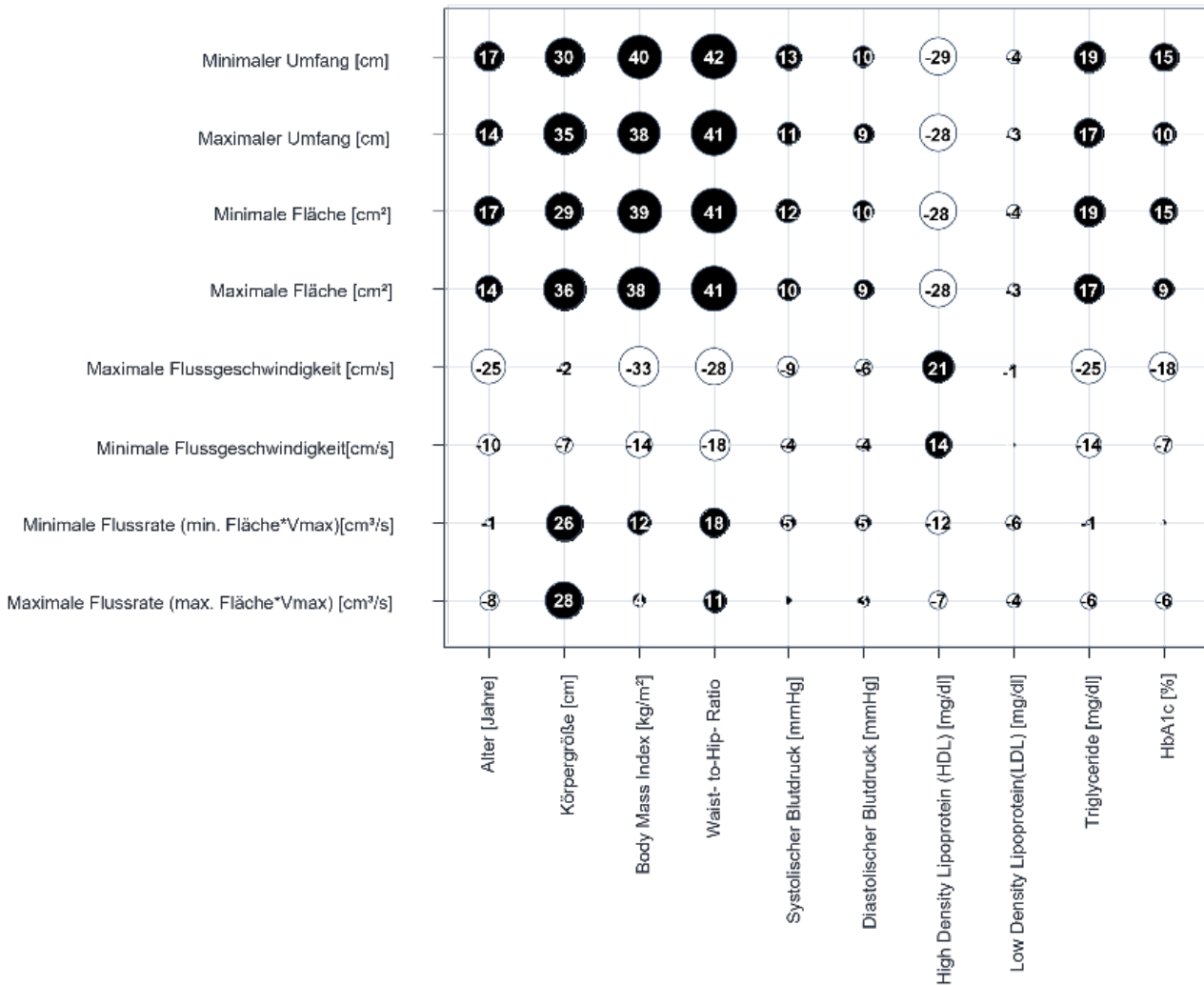
Tabelle 35. Geschlechtsspezifische Korrelation der Parameter des venösen Flussprofils der rechten Vena femoralis communis mit dem Alter, der Körpergröße, dem Body Mass Index, der Waist-to-Hip- Ratio und den kardiovaskulären Risikofaktoren – Frauen (N=1.809)



N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der rechten Vena femoralis communis und dem Lebensalter, der Körpergröße, sowie Parametern der Adipositas, des Blutdruckes, des Fett- und Blutzuckerstoffwechsels bei Frauen anhand des Spearman- Rang-Korrelationskoeffizienten.

Min.: minimal; max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

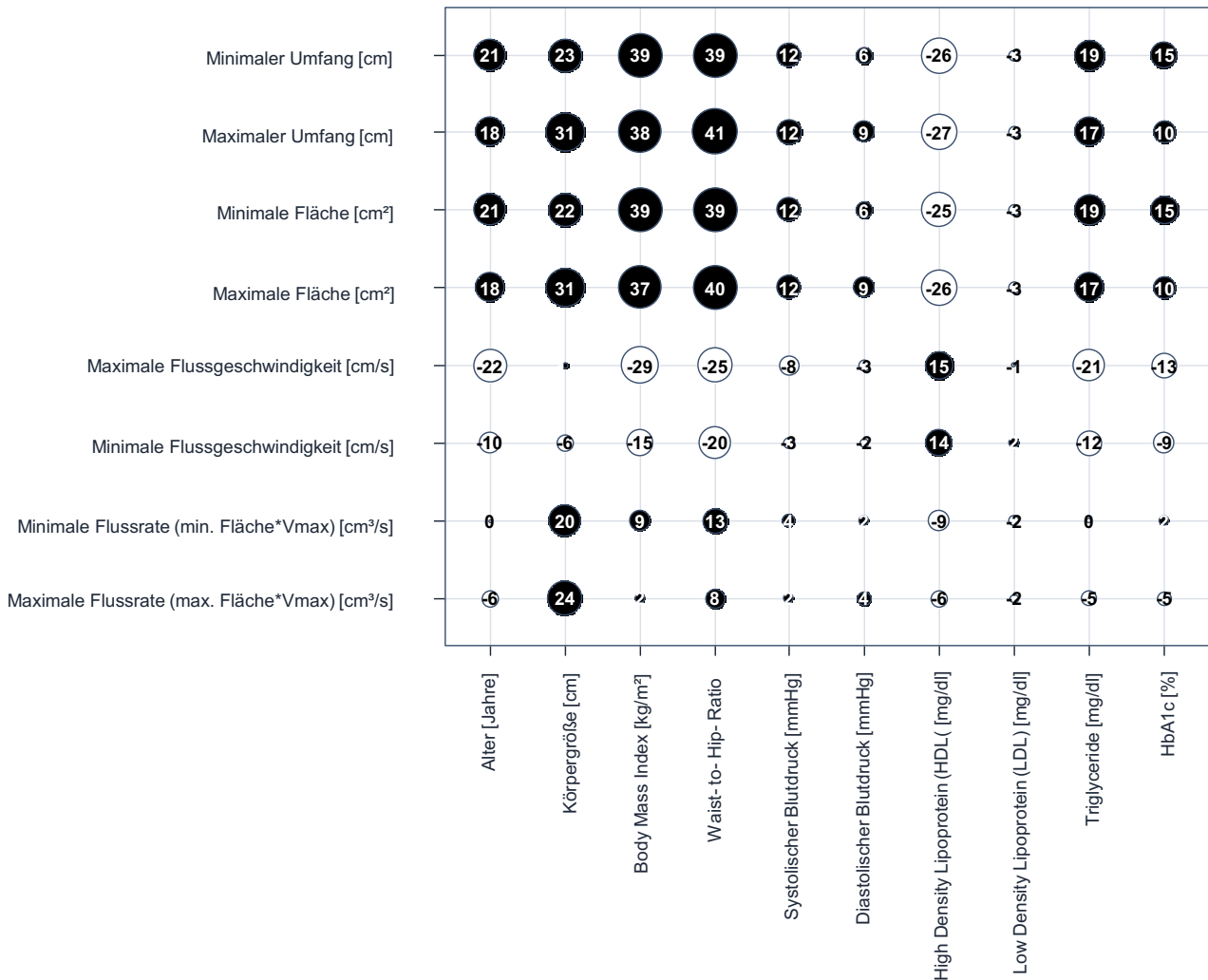
Tabelle 36. Korrelation der Parameter des venösen Flussprofils der rechten Vena femoralis communis mit den kardiovaskulären Risikofaktoren - gesamtes Kollektiv (N= 3.720)



N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der rechten Vena femoralis communis und dem Lebensalter, der Körpergröße, sowie Parametern der Adipositas, des Blutdruckes, des Fett- und Blutzuckerstoffwechsels innerhalb der gesamten Stichprobe anhand des Spearman- Rang- Korrelationskoeffizienten.

Min.: minimal; max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Tabelle 37. Korrelation der Parameter des venösen Flussprofils der linken Vena femoralis communis mit den kardiovaskulären Risikofaktoren - gesamtes Kollektiv (N= 3.720)



N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der linken Vena femoralis communis und dem Lebensalter, der Körpergröße, der Körpergröße, sowie Parametern der Adipositas, des Blutdruckes, des Fett- und Blutzuckerstoffwechsels innerhalb der gesamten Stichprobe anhand des Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten.

Min.: minimal; max.: maximal; Vmax: maximale Flussgeschwindigkeit

Tabelle 38. Korrelation der Parameter des venösen Flussprofils rechten und linken Vena femoralis communis mit den kardiovaskulären Risikofaktoren - gesamtes Kollektiv (N= 3.720)

Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizient	Rechte Körperseite			Linke Körperseite		
	Max. Fläche [cm ²]	Max. Geschwindigkeit [cm/s]	Max. Flussrate [cm ³ /s]	Max. Fläche [cm ²]	Max. Geschwindigkeit [cm/s]	Max. Flussrate [cm ³ /s]
	r	r	r	r	r	r
Alter [Jahre]	0,14	-0,25	-0,08	0,18	-0,22	-0,06
Körpergröße [cm]	0,36	-0,02	0,28	0,31	0,01	0,24
Adipositas						
BMI [kg/cm ²]	0,38	-0,33	0,04	0,37	-0,29	0,02
WHR	0,41	-0,28	0,11	0,40	-0,25	0,08
Dyslipidämie						
HDL [mg/dl]	-0,28	0,21	-0,07	-0,26	0,15	-0,06
LDL [mg/dl]	-0,03	-0,01	-0,04	-0,03	-0,01	-0,02
Triglyceride [mg/dl]	0,17	-0,25	-0,06	0,17	-0,21	-0,05

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der rechten und linken Vena femoralis communis und dem Lebensalter, der Körpergröße, sowie Parametern der Adipositas, des Blutdruckes, des Fett- und Blutzuckerstoffwechsels innerhalb der gesamten Stichprobe anhand des Spearman- Rang- Korrelationskoeffizienten.

Max.: maximale; BMI: Body Mass Index; WHR: Waist-to-Hip- Ratio; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein

Tabelle 39. Geschlechtsspezifische Korrelation der Parameter der venösen Geometrie und des venösen Flusses der rechten und linken Vena femoralis communis untereinander (N= 3.709)

Spearman- Rang- Korrelations- Koeffizient	Männer (N=1.911)			Frauen (N= 1.809)		
	Max. Fläche (R) [cm ²]	Max. Geschwindigkeit (R) [cm/s]	Max. Flussrate (R) [cm ³ /s]	Max. Fläche (R) [cm ²]	Max. Geschwindigkeit (R) [cm/s]	Max. Flussrate (R) [cm ³ /s]
	r	r	r	r	r	r
Max. Fläche [cm ²] (L)	0,59	-0,24	0,26	0,64	-0,21	0,31
Max. Geschwindigkeit [cm/s] (L)	-0,24	0,64	0,36	-0,18	0,58	0,35
Max. Flussrate [cm ³ /s] (L)	0,20	0,41	0,52	0,28	0,35	0,53

N bezeichnet die Stichprobengröße. Dargestellt sind die Korrelationsstärken zwischen den erhobenen Parametern der Venenanalyse der rechten und linken Vena femoralis communis anhand des Spearman- Rang-Korrelationskoeffizienten.

Max.: maximal; R: rechte Körperseite; L: linke Körperseite

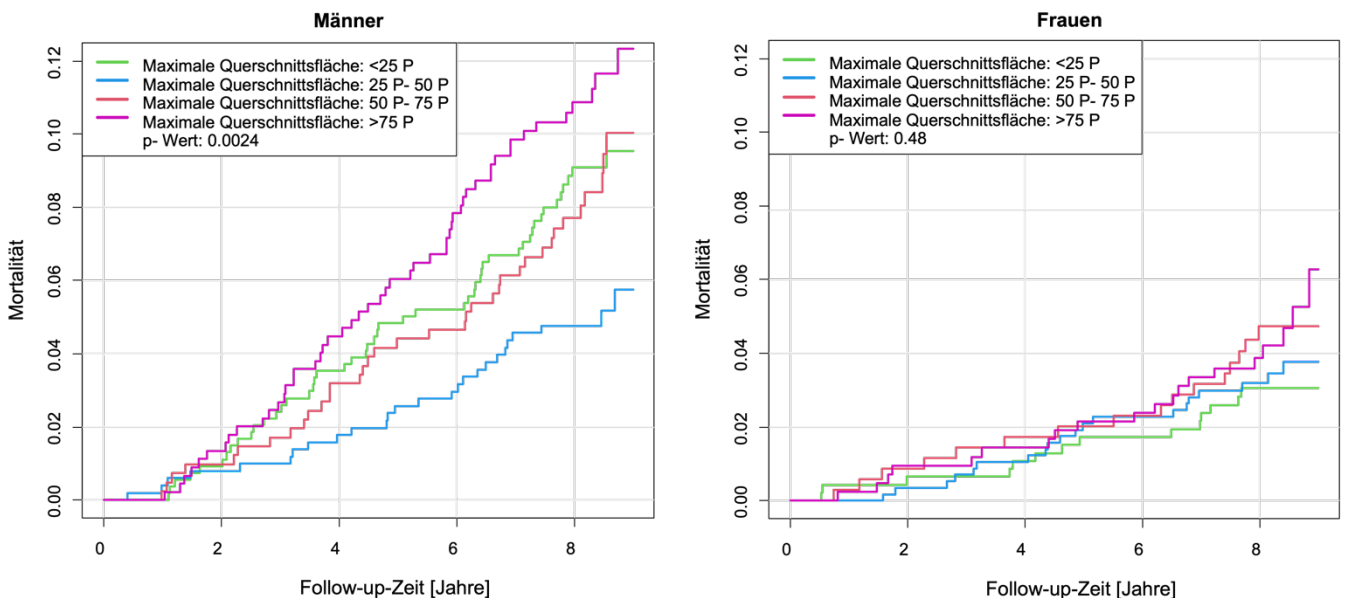


Abbildung 23. Mortalität der Sterblichkeit von Männern (N= 1 909) und Frauen (N=1.808) in Abhängigkeit der maximalen Venenquerschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität von Männern und Frauen in Abhängigkeit der maximalen venösen Querschnittsfläche der rechten Vena femoralis communis. Die Messwerte der maximalen Venenfläche sind nach Quartilen gewichtet. N bezeichnet die Stichprobengröße.

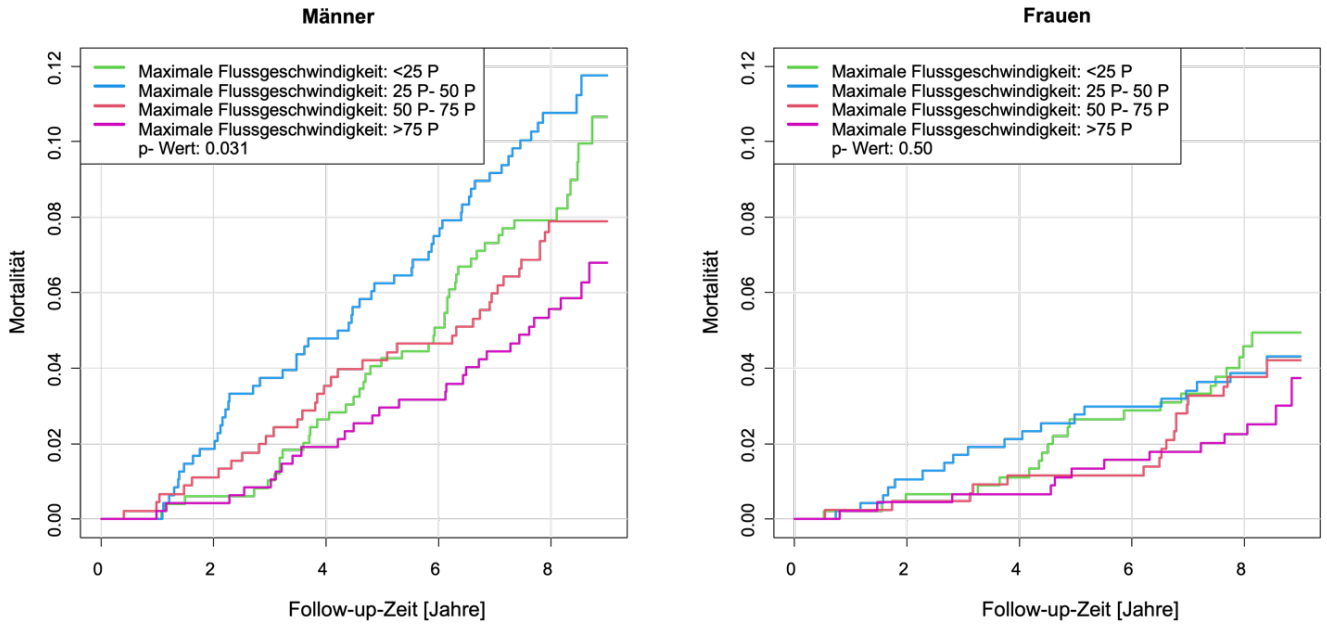


Abbildung 24. Mortalität der Sterblichkeit von Männern (N=1.909) und Frauen (N=1.808) in Abhängigkeit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis

Dargestellt ist die Entwicklung der Mortalität von Männern und Frauen in Abhängigkeit der maximalen venösen Flussgeschwindigkeit der rechten Vena femoralis communis. Die Messwerte der maximalen Venenquerschnittsfläche sind nach Quartilen gewichtet. N bezeichnet die Stichprobengröße.

Danksagung

Während der Arbeit für die vorliegende Dissertation durfte ich die Unterstützung zahlreicher Personen erfahren, bei denen ich mich an dieser Stelle gerne bedanken möchte.

Herrn Univ. Prof. Dr. med. Philipp Wild, M.sc. danke ich für die Überlassung dieses spannenden Dissertationsthemas im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie und für die Begutachtung der Arbeit. Ebenso danke ich Herrn Univ. Prof. Tommaso Gori für die Begutachtung meiner Dissertationsschrift.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Jürgen Prochaska für seine motivierende und engagierte Betreuung meiner Dissertation.

Für die kompetente Unterstützung im Rahmen der statistischen Analyse danke ich Herrn Andreas Schulz sehr herzlich.

Dem Team des Datenmanagements der Gutenberg Gesundheitsstudie gilt ebenso mein herzlicher Dank für die hilfreiche und unterstützende Zusammenarbeit.

Die Durchführung der Untersuchungen im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie bildet die Grundlage aller weiterführenden wissenschaftlichen Arbeiten. Daher möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Studie für ihren Einsatz und die freundschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Ebenso gilt mein Dank allen Teilnehmern der Gutenberg Gesundheitsstudie, deren freiwilliges Engagement eine Studie dieser Art erst ermöglichen.

Meinem Mann Sören danke ich für seine großartige Unterstützung, seine stetige Motivation und das große Verständnis für alles während der Zeit des Studiums und der Arbeit an der Dissertation.

Ein besonderer Dank gilt unseren Töchtern Amélie und Ida, die eine große Motivation für den Endspurt der Promotion in mir weckten.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern dafür, dass sie mich in meinem gesamten Werdegang bestärkt und unterstützt haben.

Meinen Freunden danke ich für die treuen Freundschaften während der letzten Jahre, die stets einen großen Rückhalt für mich bedeuteten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Birth, geb. Plöger
Vorname	Judith
Geburtstag	06.12.1988
Geburtsort	Lemgo
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch- reformiert

Schulische Ausbildung

1996 – 1999	Grundschule Heiden
1999 – 2008	Gymnasium der Stadt Lage Schulabschluss: Abitur
2008 – 2011	Krankenpflegeschule Herford/ Lippe Staatsexamen der Gesundheits- und Krankenpflege

Studium

2012 – 2018	Johannes Gutenberg- Universität Mainz Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/14, Note 1,5 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 04/2017, Note 3 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 05/2018; Note 2
-------------	--

Famulaturen/ Praktisches Jahr

03/2015	Famulatur Unfallchirurgie/ Orthopädie Schwerpunkt Notfallambulanz Klinikum der Johannes Gutenberg- Universität Mainz
09/2015	Famulatur Innere Medizin

Schwerpunkt Kardiologie

Katholisches Klinikum Mainz

03/2016

Famulatur Allgemeinmedizin/ hausärztliche Versorgung

08/2016

Famulatur Anästhesie/ Intensivmedizin

Klinikum der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

05/2017 – 04/2018

Praktisches Jahr

Klinikum der Johannes Gutenberg- Universität Mainz

1. Tertial: Innere Medizin

Schwerpunkte: Nephrologie und Kardiologie

2. Tertial: Wahlfach Anästhesie und Intensivmedizin

Schwerpunkte: Intensivmedizin, Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie, Gynäkologie, Kinderchirurgie, Herz- Thorax- Gefäßchirurgie

3. Tertial Chirurgie

Schwerpunkte: Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie, Kinderchirurgie, Unfallchirurgie/ Orthopädie, Neurochirurgie

Berufliche Tätigkeiten

10/2011 – 04/2012

Klinikum Lippe GmbH

Gesundheits- und Krankenpflegerin in der Anästhesie

05/2014 – 12/2016

Katholisches Klinikum Mainz

Gesundheits- und Krankenpflegerin in der Pneumologie

09/2018 – 02/2020

St. Augustinus Krankenhaus Düren- Lendersdorf

Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin

03/2020 bis heute

Klinikum Lippe GmbH

Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesie, Intensiv-,
Notfall- und Schmerzmedizin

Promotion

Seit 2015

„Untersuchung des venösen Flussprofils des tiefen Beinvenensystems in einer Bevölkerungsstichprobe sowie der Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen“

Klinikum der Johannes Gutenberg- Universität

Präventive Kardiologie und Medizinische Prävention

- Centrum für Thrombose und Hämostase -

Doktorvater: Univ.- Prof. Dr. med. Philipp Wild, M.sc