

**Spontanverlauf der Varikose**  
**Ergebnisse der Bonner Venenstudien I und II und einer**  
**Literaturrecherche**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Caroline Christine Kern, geb. Kloos**

aus Düsseldorf

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. em. Eberhard Rabe
2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Pöttsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 08.08.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Für Paul und Carlotta



## Inhaltsverzeichnis

|           |                                                    |    |
|-----------|----------------------------------------------------|----|
|           | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                       | 6  |
| <b>1.</b> | <b>Deutsche Zusammenfassung</b>                    | 7  |
| 1.1       | Einleitung                                         | 7  |
| 1.2       | Material und Methoden                              | 9  |
| 1.3       | Ergebnisse                                         | 10 |
| 1.4       | Diskussion                                         | 14 |
| 1.5       | Zusammenfassung                                    | 15 |
| 1.6       | Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung | 16 |
| <b>2.</b> | <b>Veröffentlichung</b>                            | 20 |
|           | Abstract                                           | 20 |
|           | Introduction                                       | 21 |
|           | Materials and Methods                              | 21 |
|           | Results                                            | 22 |
|           | Discussion                                         | 23 |
|           | References                                         | 27 |
| <b>3.</b> | <b>Danksagung</b>                                  | 28 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                        |                                                                                                                                |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASA                    | American Society of Anesthesiologists                                                                                          |
| ASVAL                  | Ablation Sélective des Varices sous Anesthésie Locale                                                                          |
| BVS 1                  | Bonner Venenstudie 1 (2000 - 2002)                                                                                             |
| BVS 2                  | Bonner Venenstudie 2 (2006 - 2008)                                                                                             |
| CEAP - Klassifikation: | (C = Klinische Manifestation,<br>E = Ätiologische Faktoren,<br>A = Anatomische Verteilung,<br>P = pathologische Veränderungen) |
| C0                     | keine sichtbaren und tastbaren venösen Veränderungen                                                                           |
| C1                     | Teleangiektasien und retikuläre Varizen                                                                                        |
| C2                     | Varizen                                                                                                                        |
| C3                     | Ödem bedingt durch venöse Insuffizienz                                                                                         |
| C4                     | Hautveränderungen bedingt durch venöse Insuffizienz<br>(Pigment, Ekzem, Atrophie blanche, Dermatoliposklerose)                 |
| C5                     | abgeheiltes venöses Ulkus                                                                                                      |
| C6                     | aktives venöses Ulkus                                                                                                          |
| IMIBE                  | Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und<br>Epidemiologie, Universitätsmedizin Essen                                |
| NSV                    | Nicht - Saphena Vene                                                                                                           |
| NSVV                   | Nicht - Saphena Venen - Varikose                                                                                               |
| SFJ                    | Saphena magna - Krosse (Saphenofemoral junction)                                                                               |
| SPJ                    | Saphena parva - Krosse (Saphenopopliteal junction)                                                                             |
| SV                     | Saphena Vene                                                                                                                   |
| SVV                    | Saphena Venen – Varikose                                                                                                       |
| VSM                    | Vena saphena magna                                                                                                             |
| VSP                    | Vena saphena parva                                                                                                             |

# 1. Deutsche Zusammenfassung

## 1.1 Einleitung

Venenerkrankungen und die Resektion von Krampfadern sind bereits im 3. Jahrhundert (Antyllus: Über die Chirurgie) und im 7. Jahrhundert von Paulos von Aegina (6. Buch: Chirurgie) beschrieben worden (Temkin 1962). Genauere nicht invasive medizinische Untersuchungen wurden erst durch die Entwicklung der Sonographie in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts möglich. In der sogenannten Tübinger Studie (Fischer 1981) von 1979 hatten 15 % der Probanden eine ausgeprägte Beinvenenvarikose. Zu diesem Zeitpunkt wurde das Vorhandensein einer Venenerkrankung ausschließlich anhand eines Fragebogens sowie standardisierter photographischer Auswertung ermittelt. Bis zu Beginn des 21. Jahrhunderts gab es weitere Studien nur in den USA und Schottland (Edinburgh; Evans et al. 1999). Deshalb wurde in den Jahren 2000 bis 2002 zur Klärung von Inzidenz und Schweregrad von chronischen Venenkrankheiten bei Erwachsenen in Deutschland im Lebensalter zwischen 18 und 79 Jahren in Stadt und Landkreis Bonn eine Untersuchung an 3072 Probanden (response-Proportion 59 %), die BVS1 durchgeführt (Rabe et al. 2003; Pannier-Fischer et al. 2003). Mit einer Prävalenz von ca. 25 % in der Durchschnittsbevölkerung, mit deutlicher Zunahme bei älteren Menschen: Risiko bei 40-59-jährigen um das 2,7-fache (95 %-CI {1,4;5,1}) und bei über 60-jährigen um das 3,8-fache (95 % CI {2,0;7,0}) erhöht, gehören Venenerkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen überhaupt. Die Pathogenese der unkomplizierten VV ist bisher nicht vollständig geklärt und der natürliche Verlauf der Krankheit umstritten. Epidemiologische Daten können zur Identifizierung von Risikofaktoren für das Fortschreiten der Venenerkrankung wesentlich beitragen, deshalb erfolgte 2006 bis 2008 eine Nachuntersuchung derselben Studien-Population mit statistischer Evaluation der Ergebnisse (BVS 2, Rabe et al. 2012).

In der vorliegenden Arbeit wurde durch weitere Auswertung dieser Ergebnisse sowie einer Literaturrecherche folgenden Fragen nachgegangen:

1. Wie ist der Spontanverlauf venöser Venenerkrankungen der Beine?
2. Ist eine Varikose in einer NSV ein Risiko für eine SVV?
3. Ist eine Varikose der SV ein Risiko für eine NSVV?

Ziel dieser Arbeit war somit eine Aktualisierung des Wissensstandes über den Spontanverlauf der Beinvenenvarikose insbesondere in Abhängigkeit von vorbestehender SVV oder NSVV.

Neben der besonderen Berücksichtigung der erhobenen Studiendaten der Bonner Venenstudien 1 und 2 wurde dazu die neuere Literatur gesichtet.

## 1.2 Material und Methoden

Bei der zwischen dem 13. 11. 2000 und 15. 03. 2002 durchgeführten BVS 1 handelte es sich in erster Linie um eine deskriptive Untersuchung von Prävalenzen. Um relativ geringe Prävalenzen (es wurde angenommen, dass 1 - 2 % der Bevölkerung an einer fortgeschrittenen Venenerkrankung (Stadien C5 - C6 der CEAP-Klassifikation) leiden) mit einer hinreichend hohen statistischen Präzision (95 % Konfidenzintervall  $\pm$  0,5 % bei 2 % Prävalenz) beschreiben zu können, war eine Fallzahl von 3000 Probanden erforderlich. Um Aussagen über die Verteilung venöser Erkrankungen im ländlichen und städtischen Bereich treffen zu können war aus statistischer und epidemiologischer Sicht zudem eine Aufteilung dieser Population im Verhältnis 2 (Bonner Probanden) zu 1 (ländlicher Umkreis) angemessen.

Einschlusskriterien waren Lebensalter 18 - 79 Jahre (geschlechtsunspezifisch), deutsche Nationalität und ausreichendes Sprachverständnis, Wohnsitz in Bonn, Alter oder Wachtberg sowie ein schriftliches Einverständnis. Ausschlusskriterien waren Invalidität (Probanden mit Hemiparese, Beinamputation), schwerkranke und/ oder moribunde Probanden (ASA - Risikokategorie 4/ 5), Probanden mit inaktivierenden systemischen Erkrankungen. Die Stichprobenziehung wurde durch das IMIBE veranlasst. Insgesamt wurden 3.072 Probanden (56,1 % weiblich, 43,9 % männlich) untersucht, das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre.

Die BVS 2 begann am 01. 10. 2006 und endete am 30. 09. 2008. Dabei wurden 1.978 (Rücklaufquote 84,6 %) Probanden (24-84 Jahre, Durchschnittsalter 54,7 Jahre) der BVS 1 nachuntersucht.

Bei beiden Studien erhielten die Probanden einen standardisierten

dreiteiligen Fragebogen: Einen sozioökonomischen Teil, einen Teil zur Erfassung der Lebensqualität (SF-36) sowie einen spezifisch phlebologischen Teil (Anamnese, klinisches Bild, aktuelle Beschwerden, bisherige phlebologische Behandlungen).

Die nachfolgende ärztliche Untersuchung beurteilte standardisiert anhand der CEAP - Klassifikation und des CEAP - Scores (Allegra 2003; Eklöf 2004; Perrin 2016) den Beinbefund einschließlich einem duplex-sonographischen Screening des oberflächlichen und tiefen Beinvenensystems. Untersucht wurden dabei morphologische Veränderungen an den Ableitstellen Vena femoralis communis, Vena poplitea, Vena saphena magna, Vena saphena parva und der Vena tibialis posterior mit dem ESAOTE AU5 Harmonic im B-Mode mit 7,5 - 10 MHz (farbkodierte Duplexsonographie) und für den Doppler mit 7 MHz. Zusätzlich erfolgte eine standardisierte Fotodokumentation. Als Stammvarikose bzw. Saphenavarikose wurde eine refluxive Stammvene, mit oder ohne Schlängelung definiert.

Die Probanden wurden daraufhin in klinische Gruppen, entsprechend der CEAP-Klassifikation (C0 bis C6), eingestuft. Die Klassifikation erfolgte immer nach der höchsten Ausprägung, Voraussetzung waren ursächlich venöse Veränderungen (VV). Diese wurden definiert als CEAP größer gleich 2 und mindestens einer Veränderung der subkutanen Venen in der anatomischen und Primärursprung der ätiologischen Klassifikation. Die Definition der SVV war ein Reflux von mehr als 0,5 sec in der VSM oder VSP nach Valsalva- oder distalem Kompressions-/Dekompressions- Manöver und einer Dilatation von mindestens 0,3 cm mit oder ohne Schlängelung am stehenden Probanden, unabhängig von der Funktion der SFJ und SPJ. Die Definition der NSVV war ein Reflux von mehr als 0,5 sec in den Seitenästen der VSM, Venae saphena accessoriae oder NSVV nach Valsalva- oder distalem Kompressions-/Dekompressions- Manöver.

Die Datenanalyse per SAS (Version 9.4; SAS-Institute, Cary, North Carolina) zur Abschätzung des relativen Risikos mit 95 %-Konfidenzintervall der Assoziation zwischen NSVV und vorausgehender SVV (bzw. SVV und vorausgehender NSVV) erfolgte durch binominale logistische Regression.

Die bei PubMed durchgeführte Literaturrecherche umfasste den Veröffentlichungs-Zeitraum zwischen Januar 1952 und August 2022 mit den Schlüsselwörtern Varizen, natürlicher Verlauf, Reflux, Progression, Saphena-Insuffizienz.

### 1.3 Ergebnisse

Die BVS 1 bestätigte eine hohe Prävalenz chronischer Venenerkrankungen. So gaben 7,5 % der Probanden (Geschlechtsverteilung annähernd gleich) anamnestisch Unterschenkelektzeme an. 19 % der Männer und 37 % der Frauen gaben Krampfadern sowie 16 % der Männer und 42 % der Frauen gaben Beinschwellungen an. Insgesamt waren bei fast jedem vierten Probanden (22,9 %) bereits aufgrund einer Venenerkrankung Maßnahmen durchgeführt worden (14,6 % hatten Kompressionsstrümpfe verordnet bekommen und jeweils 6,9 % waren an den Venen operiert worden bzw. nahmen sogenannte Venenmedikamente ein). Duplexsonographisch zeigte sich bei 19,5 % der Probanden ein pathologischer Reflux im oberflächlichen Venensystem. Die Studiendaten der BVS 2 zeigten eine deutliche Progression der Venenerkrankungen: Lag zur Basisuntersuchung eine Varikose vor, so verschlechterte sich bei 28,6 % (n = 83) dieses Krankheitsbild hin zu einer CVI. Insgesamt 497 der 1978 Studienteilnehmer der BVS 2 (25,13 %) hatten eine Ausprägungsform von VV, 199 (40,04 %) aus dieser Gruppe hatten eine Kombination verschiedener Arten der VV, einschließlich SVV und NSVV. Diese Teilnehmer, wie auch solche ohne VV bei der Erstuntersuchung, waren nicht Gegenstand dieser Untersuchung. Vielmehr wurden die Teilnehmer, die bei der BVS1 eine isolierte NSVV oder isolierte SVV hatten, näher untersucht. Werden als Basis die vollständig nachuntersuchten Studienteilnehmern der BVS2 herangezogen, so betrug in BVS1 die Prävalenz einer NSVV ohne gleichzeitige SVV 8 % (133 von 1661) und die einer SVV ohne gleichzeitige NSVV 9,7 % (165 von 1693). Deren Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Tabelle 1 aufgeführt (Kern et al 2023).

**Tab. 1:** Charakteristika der Personen ohne SVV und ohne NSVV der Bonner Venen Studie 1 (BSV 1)

|                                    |        | <b>Keine SVV</b> | <b>Keine NSVV</b> |
|------------------------------------|--------|------------------|-------------------|
| <b>N</b>                           |        | <b>1661</b>      | <b>1693</b>       |
| Geschlecht                         | männl. | 756<br>(45,5 %)  | 770<br>(45,5 %)   |
|                                    | weibl. | 905<br>(54,5 %)  | 923<br>(54,5 %)   |
| Alter (Jahre)                      | 18-29  | 217<br>(13,1 %)  | 214<br>(12,6 %)   |
|                                    | 30-49  | 753<br>(45,3 %)  | 754<br>(44,5 %)   |
|                                    | 50-79  | 691<br>(41,6 %)  | 725<br>(42,8 %)   |
| SVV                                |        | 0                | 165<br>(9,7 %)    |
| NSVV                               |        | 133<br>(8,0 %)   | 0                 |
| SVV: Saphena Venen-Varikose        |        |                  |                   |
| NSVV: Nicht-Saphena Venen-Varikose |        |                  |                   |

Weiteres Ziel dieser Arbeit war nun, der Frage nachzugehen, ob eine isolierte NSVV ein Risiko für die Entwicklung einer SVV darstellt. Die Analyse der Daten der BVS2 mittels binominaler logistischer Regression ergab dabei ein um Alter und Geschlecht adjustiertes relatives Risiko von 2,44 (95 % CI: {1.64-3.64}) für die Entwicklung einer SVV bei isolierter NSVV zu Studienbeginn (BVS1) (Tabelle 2) (Kern et al. 2023).

**Tab. 2:** Binominale logistische Regression zur Analyse des Verhältnisses von NSVV zu Studienbeginn und Entwicklung einer SVV bei Nachuntersuchung: Bonner Venenstudie 2 (BVS 2)

|                                                                      | <b>N</b> | <b>n (SVV BVS2)</b> | <b>RR<sub>roh</sub> (95 % KI)</b> | <b>RR<sub>adj</sub> (95 % KI)</b> |
|----------------------------------------------------------------------|----------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| NSVV                                                                 | 131      | 26 (19,8 %)         | 2,77 (1,87-4,09)                  | 2,44 (1,64 - 3,64)                |
| No VV                                                                | 1492     | 107 (7,2 %)         | 1                                 | 1                                 |
| SVV: Saphena Venen-Varikose NSVV: Nicht-Saphena Venen-Varikose       |          |                     |                                   |                                   |
| VV: Varizen RR: relatives Risiko (Alters- und Geschlechtsadjustiert) |          |                     |                                   |                                   |

Zur Frage, ob auch eine isolierte NSVV ein Risiko für die Entwicklung einer SVV darstellt, wurden die Daten in gleicher Weise statistisch ausgewertet. Das adjustierte relative Risiko betrug für diese Subgruppe sogar 4,10 (95 % CI: {3.26 - 5.16}) (Tabelle 3) (Kern et al. 2023).

**Tab. 3:** Binominale logistische Regression zur Analyse des Verhältnisses von SVV zu Studienbeginn und Entwicklung einer NSVV bei Nachuntersuchung: Bonner Venenstudie 2 (BVS 2)

|                                                                      | N    | n (NSVV BVS2) | RR <sub>roh</sub> (95 % KI) | RR <sub>adj</sub> (95 % KI) |
|----------------------------------------------------------------------|------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|
| SVV                                                                  | 161  | 78 (48,4 %)   | 4,88 (3,92 - 6,09)          | 4,10 (3,26 - 5,16)          |
| No VV                                                                | 1492 | 148 (9,9 %)   | 1                           | 1                           |
| SVV: Saphena Venen-Varikose NSVV: Nicht-Saphena Venen-Varikose       |      |               |                             |                             |
| VV: Varizen RR: relatives Risiko (Alters- und Geschlechtsadjustiert) |      |               |                             |                             |

Diese Ergebnisse wurden mit Hilfe einer PubMed Recherche in Kontext zur bestehenden Literatur gesetzt. Dabei wurden bei insgesamt 697 Treffern nach Verfeinerung 209 Publikationen ausgewertet. Lediglich 10 Publikationen beinhalteten Originaldaten, die sich auf Varikose der Beinvenen bezogen.

In insgesamt 4 Studien untersuchten Schultz-Ehrenburg et al. (2009) Schüler der Stadt Bochum. In der Bochum Studie 1 (BO1) wurden 740 Schüler (10 - 12 Jahre alt) untersucht. Dabei waren noch keine venösen Erkrankungen nachweisbar. Es folgten 3 weitere Untersuchungen, die letzte nach 20 Jahren. Während bei der BO 1 nur 2,5 % der Probanden dopplersonographisch nachweisbaren Reflux im Saphena-Gebiet hatten, nahm diese Zahl kontinuierlich bis auf 25 % zu. Ein präklinischer Reflux stellte ein 30 %iges Risiko zur Entwicklung einer Stammvarikose innerhalb von 4 Jahren dar.

In einer über 13 Jahre gehenden Verlaufsstudie (Edinburgh Vein Study) untersuchten Robertson et al. (2014) erstmals eine Population Erwachsener in einer Longitudinalstudie sonographisch. Sie konnten nachweisen, dass jeder venöse Reflux das Risiko der Entwicklung einer Varikose erhöht, dabei betrug die Inzidenz insgesamt 12,7 %, entsprechend 0,9 % pro Jahr. Mit 8,1 % ergab sich dabei für die großen Saphena-Venen die höchste Inzidenz. Grundsätzlich war ein nachgewiesener venöser

Reflux bei der Erstuntersuchung mit einer höheren Inzidenz neuer venöser Varizen bei der Nachuntersuchung verbunden. Ein Reflux in den oberflächlichen Unterschenkelvenen bei Erstuntersuchung erhöhte das Risiko der Progression im Verlauf auf mehr als das doppelte und korrelierte mit tiefem Reflux, Befall der SSV und Anzahl betroffener Segmente.

Die Untersuchungen von Labropoulos et al. (1997) führten den Autor zu dem Schluss, dass seine Ergebnisse gegen eine (bisher ausschließlich angenommene) retrograde Entwicklung venöser Insuffizienz sprechen. In einer weiteren Studie (Labropoulos et al. 1999) verglich er asymptomatische jüngere Erwachsene ohne VV mit altersgleichen (15-35 Jahre) Gruppen mit NSVV und mit VV. Da mit 68 % am häufigsten das Segment der GSV unterhalb der Knie und die SFJ nur in 32 % insuffizient war, schloss er daraus, dass venöser Reflux in jedem Beinbereich beginnen kann. Bernardini et al. (2010) untersuchten 99 Patienten mit venöser Insuffizienz oberflächlicher Beinvenen ohne Therapie über 4 Jahre und fanden hingegen, dass 94 % der Venen eine aufsteigende Progression zeigten und keine retrograde Entwicklung nachweisbar war. Engelhorn et al. (2012) untersuchten 92 Frauen (Durchschnittsalter 43 Jahre) und konnten im Verlauf ohne therapeutische Interventionen die Entwicklung von zunächst vorherrschendem segmentalem Reflux hin zu multisegmentalem Reflux beobachten. In einer 5-jährigen Follow-up-Studie mit Untersuchung der kontralateralen Beinextremitäten von 73 Patienten, die sich einer einseitigen VV-Operation unterzogen hatten wiesen Kostas et al. (2010) bei 38 (52 %) der untersuchten Gliedmaßen neue Refluxherde nach, von denen 30 sich nicht in direktem Verlauf mit den bereits bestehenden inkompetenten Venen befanden. Das Fortschreiten war bei 10 Beinen antegrad und bei 8 Beinen retrograd. Caggiati et al. (2006) verglichen eine Probandengruppen unter 30-jähriger mit einer Gruppe über 60-jähriger mit primärer venöser Insuffizienz. VR bestand hauptsächlich in Saphena-Seitenästen (25 %) und NSVV (36 %). Bei den Jüngeren bestand nur in 39 % ein Reflux in den SVV, bei den Älteren hingegen in 62 %. In einer prospektiven Studie mit 54 Patienten konnten Pittaluga et al. (2010) nachweisen, dass nach isolierter Phlebektomie Reflux und Durchmesser des GSV in der Folge vermindert waren. Von Abu-Own et al. (1994) wurden 190 Beine mit klinischer Diagnose einer VV duplexsonographisch untersucht. Dabei zeigten 63 (33 %) mit GSV-Reflux keine damit in Zusammenhang stehende sapheno-femorale Inkompetenz.

## 1.4 Diskussion

In der Vergangenheit, zurückreichend auf erste Aussagen aus dem 7. Jahrhundert (Paulus von Ägina, s. Caggiati (2006) wurde postuliert, dass die Insuffizienz der Saphena - Venen (insbesondere die Saphena Magna - Krosse) Ausgangspunkt für die Weiterentwicklung venöser Insuffizienzen darstellt. Noch 1962 wurde diese sogenannte „absteigende“ Theorie von Ludbrook et al. (1962) angenommen. 1967 veröffentlichte dann Fegan (1967) die Beobachtung, dass oberflächliche Venen sich im Erkrankungsverlauf durchaus „aufsteigend“ erweitern. Diese „aufsteigende“ Theorie wurde dann durch Duplex-Untersuchungen bekräftigt, die zeigten, dass distale venöse Insuffizienzen häufig auch ohne Reflux der Krossen auftreten. Hämodynamisch betrachtet, können Insuffizienzen venöser Seitenäste unabhängig von Reflux in der Saphena von größer Bedeutung sein (Pittaluga 2005, Chastanet 2013): Die Beseitigung solcher Seitenäste kann bereits zum Erliegen des Refluxes in den Saphena - Venen führen. Bimanns et al. konnten 2014 in einer prospektiven Studie nachweisen, dass bei Patienten mit Saphena - und gleichzeitiger Seitenast - Insuffizienz auch ohne Ligatur der Krossen (Méthode ASVAL) nach einem Jahr noch 50 % der Behandelten keine erneute venöse Insuffizienz entwickelt hatten.

Insgesamt gibt es nur wenige prospektive Studien über den natürlichen Verlauf der primären venösen Insuffizienz und deren Ursachen (Pittaluga 2010, Pannier 2012, 2015). Der klinischen Manifestation sichtbarer Varizen geht der (dopplersonographisch) nachweisbare Reflux voraus, die Insuffizienz kann sich dann sowohl „auf -“ als auch „absteigend“ weiterentwickeln (Abu-Own 1994, Bernardini 2010). Eine mögliche Erklärung für diese Variabilität kann die Pathologie der venösen Erkrankungen geben, die mit Strukturveränderungen der Venenwand an jeder Stelle beginnen kann, getriggert durch Entzündung bei genetischer Disposition sowie weiteren Faktoren wie Alter, hydrostatischer Druck, Body Mass Index, Einwirkdauer (Maurins 2008, Kostas 2010, Musil 2011, Lee 2015). Die BVS 2 zeigte, dass die Inzidenz sowohl der SVV als auch der NSVV im follow-up nach 6,6 Jahren bei einer vorbestehenden VV jeglicher Art deutlich erhöht ist. Eine SVV entwickelten nur 7,2 % der Probanden ohne VV bei Erstuntersuchung, jedoch 19,8 % der Probanden mit NSVV. Sowohl eine vorbestehende NSVV als auch eine SVV erhöhen deutlich das relative Risiko zur Entwicklung einer

SVV bzw. NSVV. Dies kann Ausdruck sein der stärkeren genetischen Disposition für das Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit VV. Unsere Ergebnisse stimmen gut mit den veröffentlichten Daten überein, die zeigen, dass VV und Reflux anfangs in jedem Segment des Venensystems auftreten und dann sowohl antegrad als auch retrograd fortschreiten können. Zwar wurde in neueren Publikationen die Rolle genetischer Faktoren als Ursache der Entwicklung und des Verlaufs der VV stärker betont, jedoch sind zur Untermauerung dieser These noch weitere klinische Verlaufsstudien erforderlich.

### 1.5 Zusammenfassung

Eine systematische Literaturrecherche bei PubMed bis August 2022 über Studien des natürlichen Verlaufs und der Progression venöser Insuffizienz der Beinvenen ergab zunächst 697, nach verfeinerter Eingrenzung 209 Treffer, von denen lediglich 10 Publikationen den Kriterien originaler Datenerhebungen bezüglich variköser Beinvenen genügten. Diese haben gezeigt, dass der Varikose der Beinvenen häufig ein dopplersonographisch nachweisbarer venöser Reflux um Jahre vorausgeht. Die Varikose bildet sich dann am häufigsten in distalen Anteilen der Beine aus und schreitet proximal fort. Jedoch kann grundsätzlich der Reflux in jedem Abschnitt des Venensystems auftreten und auch antegrad eine Varikose auslösen.

Die statistische Evaluation der Daten der BVS 2 bezüglich der eingangs genannter Fragestellungen konnte nun nachweisen, dass sowohl eine vorbestehende NSVV das Risiko der Entwicklung einer SVV im Nachbeobachtungszeitraum von 6,6 Jahren deutlich (Faktor 2,44), als auch eine vorbestehende SVV die Entwicklung einer NSVV im Verlauf sehr deutlich (Faktor 4,1) erhöhen.

## 1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Saphenous vein reflux without incompetence at the saphenofemoral junction. *Br J Surg* 1994;81,10:1452-1454.

Allegra C, Antignani PL, Bergan JJ, et al. The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003;37,1:129-131.

Bernardini E. Developement of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and haemodynamic data from a 9-year experience. 2010; 24:709-720.

Biemans AA, van den Bos RR, Hollestein LM, et al. The effect of single phlebectomies of a large varicose tributary on great saphenous vein reflux. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014; 2:179-187.

Caggiati A, Rosi C, Heyn R, et al. Age-related variations of varicose veins anatomy. *J Vasc Surg* 2006;44,6:1291-1295.

Chastanet S, Pittaluga P. Patterns of reflux in the great saphenous vein system. *Phlebology* 2013;28,1:39-46.

Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40,6:1248-1252.

Engelhorn CA, Manetti R, Baviera MM, et al. Progression of reflux patterns in saphenous veins of women with chronic venous valvular insufficiency. *Phlebology* 2012;27,1:25-32.

Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Comm Health* 1999; 53:149-153.

Fegan G. Varicose veins. Gorge Fegan, editor, Hereford: Berrington Press 1967.

Fischer H (Hrsg.) Venenleiden – Eine repräsentative Untersuchung in der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). München: Urban und Schwarzenberg 1981.

Kern C, Rabe E, Schuldt K, Kowall B, Stang A, Bock E, Lattimer C, Jöckel KH, Pannier F. Natural History of Varikose Veins of the Legs. *Phlebologie* 2023; 52:75-82.

Kostas TI, Ioannou CV, Drygiannakis I, et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J Vasc Surg* 2010;51,4:900-907.

Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K, et al. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg* 1997;26,5:736-742.

Labropoulos N, Kang SS, Mansour MA, et al. Primary superficial vein reflux with competent saphenous trunk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18:201-206.

Lee A, Robertson L. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3,1:18-26.

Ludbrook J, Beale G. Femoral venous valves in relation to varicose veins. *Lancet* 1962; 1:79-82.

Maurins U, Hoffmann BH, Löscher C, et al. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population-results from the Bonn Vein Study, Germany. *J Vasc Surg* 2008;48,3:680-687.

Musil D, Kaletova M, Herman J. Age, body mass index and severity of primary chronic venous disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011;155,4:367-371.

Pannier F, Rabe E. The relevance of the natural history of varicose veins and refunded care. *Phlebology* 2012;27,1:23-26.

Pannier F, Rabe E. Progression in venous pathology. *Phlebology* 2015;30,1:95-97.

Pannier-Fischer F, Rabe E. Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. *Hautarzt* 2003; 54:1037-1044.

Perrin M, Eklof B, VAN Rij A. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol* 2016;35,4:374-398.

Pittaluga P, Chastanet S, Locret T, et al. The effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40,1:122-128.

Pittaluga P, Rea B, Barbe R. Méthode ASVAL (Ablation Sélective des Varices sous Anesthésie Locale): principes et résultats préliminaires. *Phlébologie* 2005; 58:175-181.

Rabe E, Guex JJ, Puskas A, et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012;31,2:105-115.

Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, et al. Bonn Vein Study by the German Society of Phlebology – Epidemiological study to investigate the prevalence and severity of chronic venous disorders in the urban and rural residential populations. *Phlebologie* 2003;32,1:1-14.

Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, et al. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48,2:208-214.

Schultz-Ehrenburg U. Prospective epidemiological study on the beginning of varicose veins – Bochum Study I-IV. *Phlebologie* 2009; 38:17-25

Temkin O., Byzantine Medicine. Tradition and Empirism. *Dumbarton Oaks Papers* 1962; 16:97-115

## 2. Veröffentlichung

Original Article

 Thieme

### Natural History of Varicose Veins of the Legs

#### Spontanverlauf der Varikose am Bein

##### Authors

Caroline Kern<sup>1</sup>, Eberhard Rabe<sup>2</sup>, Katrin Schuldt<sup>3</sup>, Bernd Kowall<sup>3</sup>, Andreas Stang<sup>3</sup>, Eva Bock<sup>3</sup>, Christopher Lattimer<sup>4</sup>, Karl-Heinz Jöckel<sup>3</sup>, Felizitas Pannier<sup>5,6</sup>

##### Affiliations

- 1 Klinik für Allgemein-, Viszeral, Unfall- und Gefäßchirurgie und Orthopädie, Herz-Jesu Krankenhaus Dernbach
- 2 Dermatologie (Emeritus), Universität Bonn
- 3 Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), Universitätsmedizin Essen
- 4 Josef Pflug Vascular Laboratory, West London Vascular and Interventional Centre
- 5 Privatpraxis Phlebologie & Dermatologie, Bonn
- 6 Dermatologie, Universität Köln

##### Key words

varicose veins, progression, natural history, reflux, saphenous varicose veins

##### Schlüsselwörter

Varizen, Progression, natürlicher Verlauf, Reflux, Saphena-Insuffizienz

##### Bibliography

Phlebologie 2023; 52: 75–82

DOI 10.1055/a-1932-6334

ISSN 0939-978X

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

##### Correspondence

Caroline Kern  
Klinik für Allgemein-, Viszeral, Unfall- und Gefäßchirurgie und Orthopädie, Herz-Jesu Krankenhaus Dernbach, Südring 8, 56428 Dernbach, Deutschland  
c.kern@krankenhaus-dernbach.de

##### ABSTRACT

**Objective** To assess the natural history of saphenous and non-saphenous varicose veins using the results of the Bonn Vein Studies and data published in literature.

**Methods** We used the data of the Bonn Vein Studies (BVS) 1 and 2 to assess if preexisting non-saphenous varicose veins (NSVV) in persons who had no saphenous varicose veins (SVV) at baseline have an impact on the incidence of SVV during the follow-up of 6.6 years and vice versa. SVV were defined as tortuous or not-tortuous refluxing saphenous veins. The statistical evaluation was performed using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina). In addition, we per-

formed a review of publications concerning the natural history of varicose veins (VV) using PubMed.

**Results** In the BVS the overall incidence of SVV within the follow-up time of 6.6 years was 8.0 % (n = 133 of 1661; 95 % CI: 6.8–9.4). 7.2 % (n = 107 of 1492) without VV in BVS 1 and 19.8 % (n = 26) of patients with preexisting NSVV developed SVV. The relative risk for the development of SVV in patients with preexisting NSVV was 2.44 (95 % CI: 1.64–3.64) adjusted for age and sex. The overall incidence of NSVV was markedly higher with 13.3 % (n = 226 of 1661; 95 % CI: 11.8–15.1). During follow-up 148 patients (9.9 %) without VV in BVS 1 developed NSVV. 48.5 % (n = 78) of patients with preexisting SVV developed NSVV during follow-up. The relative risk for the development of NSVV in patients with preexisting SVV was 4.10 (95 % CI: 3.26–5.16), adjusted for age and sex.

In published studies the development of VV is preceded by venous reflux. Initial VV may develop at any segment and the results from literature suggest that the location of VV and reflux at the time of the investigation depends on age. In younger individuals more distal location are reported with an ascending progression in the majority but also descending progression is possible.

**Conclusions** Based on the results of the Bonn Vein Studies 1 and 2 we could demonstrate, that preexisting SVV increase the risk of developing NSVV and preexisting NSVV increase the risk of developing SVV in a similar way. Venous reflux may initially occur in any segment of the venous system and may progress in antegrade and/or retrograde fashion. In younger adults initial VV seem to be localized more often in distal parts of the legs with an antegrade progression over time.

##### ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel** Beurteilung der Entwicklung der Stammvenen und der Nicht-Saphena-Venen mithilfe der Ergebnisse der Bonner Venenstudien und in der Literatur veröffentlichter Daten.

**Methoden** Wir verwendeten Daten der Bonner Venenstudien (BVS) 1 und 2 zur Untersuchung, ob vorbestehende Nicht-Saphena-Varizen (NSVV) bei Probanden, die initial keine Saphena-Stammvarikose aufwiesen, im Follow-up von 6,6 Jahren einen Einfluss auf die Inzidenz von Saphena-Varizen (SVV) haben und umgekehrt. Eine refluxive Stammvene mit oder ohne Schlingelung wurde als Stammvarikose bzw. Saphena-Varikose definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software SAS-Version 9.4 (SAS-Institute, Cary, North Ca-

rolina). Darüber hinaus führten wir eine Literaturrecherche zum natürlichen Verlauf von Krampfadern (VV) mit PubMed durch.

**Ergebnisse** In der BVS betrug die Gesamtinzidenz von SVV innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 6,6 Jahren 8,0 % ( $n = 133$  von 1661; 95 %-KI 6,8–9,4). 7,2 % ( $n = 107$  von 1492) ohne VV bei BVS 1 und 19,8 % ( $n = 26$ ) der Patienten mit vorbestehender NSVV entwickelten eine SVV. Das relative Risiko für die Entwicklung einer SVV bei Patienten mit vorbestehender NSVV betrug 2,44 (95 %-KI 1,64–3,64), adjustiert nach Alter und Geschlecht. Die Gesamtinzidenz von NSVV war mit 13,3 % deutlich höher ( $n = 226$  von 1661; 95 %-KI 11,8–15,1). Während der Nachbeobachtung entwickelten 148 Patienten (9,9 %) ohne VV in BVS 1 NSVV. 48,5 % ( $n = 78$ ) der Patienten mit vorbestehender SVV entwickelten während der Nachbeobachtung NSVV. Das relative Risiko für die Entwicklung von NSVV bei Patienten mit vorbestehender SVV betrug 4,10 (95 %-KI 3,26–5,16), angepasst an Alter und Geschlecht.

In veröffentlichten Studien geht der Entwicklung einer VV ein venöser Reflux voraus. Die anfängliche VV kann sich in jedem Segment entwickeln, und die Ergebnisse aus der Literatur legen nahe, dass die Lokalisation von VV und Reflux zum Zeitpunkt der Untersuchung vom Alter abhängt. Bei jüngeren Personen wird über eine distalere Lokalisation mit einer aufsteigenden Progression in der Mehrzahl berichtet, aber auch eine absteigende Progression ist möglich.

**Schlussfolgerungen** Basierend auf den Ergebnissen der Bonner Venenstudien 1 und 2 konnten wir zeigen, dass vorbestehende SVV das Risiko für die Entwicklung von NSVV erhöhen und vorbestehende NSVV das Risiko für die Entwicklung von SVV in ähnlicher Weise erhöhen. Venöser Reflux kann anfänglich in jedem Abschnitt des Venensystems auftreten und kann antegrad und/oder retrograd fortschreiten. Bei jüngeren Erwachsenen scheinen anfängliche VV häufiger in distalen Teilen der Beine lokalisiert zu sein, mit einer antegraden Progression im Laufe der Zeit.

## Introduction

Varicose veins (VV) are among the most common pathologies in the adult population [1, 2, 3]. The prevalence of chronic venous disease (CVD) in the western population is about 25 % and increases with age [2, 3, 4]. The risk of CVD in patients between 40–59 years is 2,7-fold (95 %-CI: [1,4; 5,1]) and in patients older than 60 years 3,8-fold (95 %-CI: [2,0; 7,0]) higher than in the population below 40 years. Among symptoms and signs of CVD are pain and feeling of heaviness, oedema, skin changes and venous leg ulcers [5, 6, 7]. Despite the importance of VV the natural history of the disease is still controversial [8, 9] and the pathogenesis of uncomplicated VV is still not completely understood [10]. Epidemiologic data may help to identify the major risk factors for progression of venous disease. In the Bonn Vein Study 2 the incidence of VV was investigated in a population initially investigated 6.6 years earlier [11].

The aim of this paper is to update our knowledge of natural history of VV, with focus on progression depending on preexisting saphenous varicose veins (SVV) and non-saphenous varicose veins (NSVV), by reviewing the available recent literature and to add own results from the Bonn Vein Study 2.

## Methods

### Bonn Vein Study

The Bonn Vein Study 1 (BVS 1) was described in detail previously [2, 12]. In this population-based cross-sectional study 3072 participants (1722 (56.1 %) women, 1350 (43.9 %) men) aged 18–79 years (mean age 48 years) from a random sample of the general urban and rural population living in the city of Bonn and 2 surrounding townships were enrolled within 14 months from 2000 until 2001. In a 24 month follow-up trial (BVS 2) after 6.6 years from 2006 to 2008 the same study population (1978 individuals

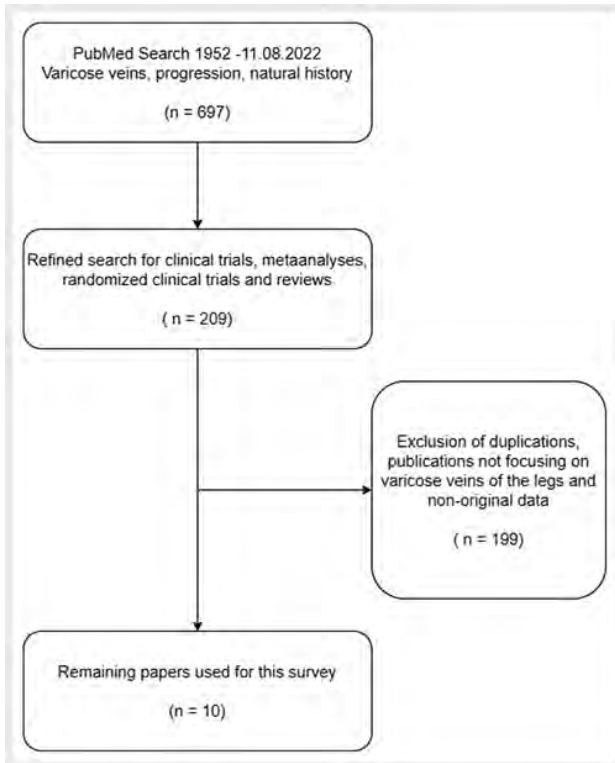
aged 24–84 years, mean 54.7 years, response rate 84,6 %) was re-examined. The statistical evaluation used the original data of BVS 1 and 2.

Venous findings of each patient were graded according to the CEAP classification (clinical manifestations (C), etiologic factors (E), anatomic distribution (A) and pathophysiologic findings (P)), using the highest C-class in each participant in assigning a class C0–C6 [7, 13]. VV were defined as: CEAP-classification C2–C6, at least one alteration of subcutaneous veins in the anatomical classification and primary origin in the etiological classification. SVV where defined as reflux of more than 0.5 sec in the great or small saphenous vein after Valsalva maneuver or distal compression/decompression maneuvers and dilatation of 0.3 cm or more with or without tortuosity in the standing position [7]. The sapheno-femoral and the sapheno-popliteal junction could be competent or incompetent. NSVV where defined as dilatation of 0.3 cm or more in the standing position and reflux of more than 0.5 sec in the tributaries of the saphenous veins, the accessory saphenous veins or in non-saphenous epifascial veins after Valsalva maneuver or distal compression/decompression maneuvers.

A literature search was performed in PubMed for papers published between 1<sup>st</sup> January 1952 and 11<sup>th</sup> August 2022 on progression and natural history of VV. Key search terms included “varicose veins”, “progression” and “natural history” (► Fig. 1).

### Statistics

We did log-binomial regression analyses to estimate crude and age-sex adjusted relative risks with 95 % confidence intervals for the association between NSVV and incident SVV (and SVV and incident NSVV, respectively). Analyses were performed with SAS (version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina).



► **Fig. 1** Flow diagram of relevant literature identified.

► **Table 1** Characteristics of persons without saphenous varicose veins and without non-saphenous varicose veins, respectively, at baseline: the Bonn Vein Study 1 (BVS 1).

|             |       | No SVV       | No NSVV      |
|-------------|-------|--------------|--------------|
| N           |       | 1661         | 1693         |
| Gender      | Men   | 756 (45.5 %) | 770 (45.5 %) |
|             | Women | 905 (54.5 %) | 923 (54.5 %) |
| Age (years) | 18–29 | 217 (13.1 %) | 214 (12.6 %) |
|             | 30–49 | 753 (45.3 %) | 754 (44.5 %) |
|             | 50–79 | 691 (41.6 %) | 725 (42.8 %) |
| SVV         |       | 0            | 165 (9.7 %)  |
| NSVV        |       | 133 (8.0 %)  | 0            |

SVV: saphenous varicose veins; NSVV: non-saphenous varicose veins

## Results

### Bonn Vein Studies

In the BVS2 497 of 1978 participants (25.13 %) had any kind of VV. A combination of different types of VV including SVV plus NSVV appeared in 199 (40.04 %) participants in the VV group. These

► **Table 2** Log binomial regression models analyzing the relationship between presence of NSVV at baseline and development of SVV at follow-up: the Bonn Vein Study 2 (BVS 2).

|       | N    | n (SVV at follow-up) | RR <sub>crude</sub> (95 % CI) | RR <sub>adj</sub> (95 % CI) <sup>a</sup> |
|-------|------|----------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| NSVV  | 131  | 26 (19.8 %)          | 2.77 (1.87–4.09)              | 2.44 (1.64–3.64)                         |
| No VV | 1492 | 107 (7.2 %)          | 1                             | 1                                        |

SVV: saphenous varicose veins; NSVV: non-saphenous varicose veins; VV: varicose veins; RR: relative risk adjusted for age and sex

► **Table 3** Log binomial regression models analyzing the relationship between presence of SVV at baseline and development of NSVV at follow-up: the Bonn Vein Study 2 (BVS 2).

|       | N    | n (NSVV at follow-up) | RR <sub>crude</sub> (95 % CI) | RR <sub>adj</sub> (95 % CI) <sup>a</sup> |
|-------|------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| SVV   | 161  | 78 (48.4 %)           | 4.88 (3.92–6.09)              | 4.10 (3.26–5.16)                         |
| No VV | 1492 | 148 (9.9 %)           | 1                             | 1                                        |

SVV: saphenous varicose veins; NSVV: non-saphenous varicose veins; VV: varicose veins; RR: relative risk adjusted for age and sex

combined types are not part of this paper. We also did not differentiate participants with no VV at the initial visit. 133 (26.76 %) participants had isolated NSVV and 165 (33.20 %) had isolated SVV. The gender and age distribution of those without SVV or NSVV are demonstrated in ► **Table 1**.

Based on those with a complete follow-up visit after 6.6 years, the prevalence of NSVV in BVS 1-participants without SVV was 8.0 % (133 of 1661). 9.7 % without NSVV had SVV (165 of 1693). 7.2 % (n = 107 of 1492) without VV in BVS 1 and 19.8 % (n = 26) of patients with preexisting isolated NSVV developed SVV (► **Table 2**). The relative risk for the development of additional SVV in patients with preexisting NSVV was 2.44 (95 % CI: 1.64–3.64) adjusted for age and gender (► **Table 2**). During follow-up 148 patients (9.9 %) without VV in BVS 1 developed NSVV (► **Table 3**). 48.5 % (n = 78) of patients with preexisting isolated SVV developed additional NSVV during follow-up. The relative risk for the development of additional NSVV in patients with preexisting SVV was 4.10 (95 % CI: 3.26–5.16), adjusted for age and sex (► **Table 3**).

### Literature review

The literature search produced 697 results initially. After refinement for clinical trials, metaanalyses, randomized clinical trials

and reviews a total of 209 publications remained (► **Fig. 1**). After excluding duplications, publications not focusing on varicose veins of the legs and non-original data a total of 10 papers remained suitable for our review (► **Table 4**).

To examine when and how VVs develop in healthy veins, Schultz-Ehrenburg et al. collected data from school children during the Bochum Study 1 (BO 1) [19]. The initial study consisted of 740 pupils aged 10–12 years. Since none of the children had VV of any kind during BO 1, the study permits evaluation of the participant's venous situation from birth on. The participants were examined again at three follow-up visits up to 20 years later (BO 2, 3 and 4) [19]. The manifestation of SVV was preceded by venous reflux (VR) in the same vein ( $p = 0.039$ ). The development of reflux started during puberty (BO 1: 10–12 years, 2.5%; BO 3: 18–20 years, 18.5%; BO 4: 29–32 years, 25%) and increased with age [19]. The majority of VR was not present from birth on, making it unlikely to be a consequence of congenital valve dysplasia. A preclinical reflux was found in the great saphenous veins (GSV) in 2.4% and in the SSV in 0.1%, all without visible varicose dilatation. A preclinical venous reflux represented a 30% risk (95% CI 13–53%) of developing truncal VV within four years [19]. Robertson et al. were the first to report on the incidence of VR in an adult population using duplex scanning in a longitudinal study [14]. In a 13.4-year follow-up of the Edinburgh Vein Study (EVS) the results showed that VR increased the risk of developing VV. The 13-year incidence of VR was 12.7%, equivalent to an annual incidence of 0.9%. The 13-year incidence of isolated superficial, isolated deep, and combined superficial and deep VR was 8.8%, 2.6% and 1.3%. The (GSV) in the lower thigh showed the highest incidence (8.1%). Venous reflux at baseline was associated with a higher incidence of new VV at follow-up [14].

In the same follow-up study of the EVS Lee et al. could show that in lower limbs with venous disease at baseline, superficial reflux was more than twice as likely leading to a venous disease progression compared to no reflux [22]. The risk was highest in combination with deep reflux (OR 2.57; 95% CI 1.55–4.25) and when located in the SSV (OR 4.73; 95% CI 1.37–16.39). Moreover, the risk of progression was related to the number of venous segments affected by reflux [22].

Labropoulos et al. determined the relationship between reflux and clinical progression of CVD in patients with delayed elective vein surgery [20]. 13 of 116 limbs (11.2%) in 90 patients had progression of clinical CEAP stage. In 7 of 13 (53.8%) new VR developed. In 14 limbs (12.1%), new sites of VR were found that were not in continuity with the existing incompetent sites. In 17 limbs (14.7%), VR extended from preexisting incompetent veins. VR extension occurred in antegrade fashion in 7, retrograde in 7 and in both directions in 3 patients. The authors concluded that this is evidence against the traditionally belief of retrograde development of reflux [20]. The most frequent anatomic locations affected by a change in this study were the saphenous veins and their tributaries. These results supported a previous study demonstrating that the GSV and its tributaries are the most prevalent sites of reflux, irrespective of their clinical stage [20].

In another study Labropoulos et al. compared asymptomatic young individuals without VV with individuals with dilated but non-varicose veins and individuals with VV. The age range in all

groups was similar between 15 and 35 years. The most frequently affected vein was the below-knee segment of the GSV (68%). The sapheno-femoral junction (SFJ) was incompetent in only 32% [9]. He concluded that saphenous reflux may start anywhere in the leg.

To test the hypothesis of an ascending development of reflux, Bernardini et al. followed 99 patients with primary superficial venous disease who refused treatment over a mean follow-up time of 4 years [16]. The prevalence of VR was more frequent along GSV and its tributaries (78 of 104; 75%) than NSVV. 94% of the veins showed a progression of insufficiency in the upward direction. No downward pattern of progression was found [16].

Engelhorn et al. investigated the evolution of saphenous VR based on ultrasound examinations almost 3 years apart in a relatively young (mean age 43 years) population of 92 women with early clinical stages of CVD (telangiectasias, reticular veins, VV) without any saphenous vein treatment [15]. VR prevalence was higher in the GSV (89% and 88%) than in the small saphenous veins (SSV) (24% and 30%) in the first and second examinations. From baseline to follow-up predominantly segmental reflux findings progressed towards multisegmental reflux. Isolated GSV segmental reflux decreased from 41% (76 of 184) to 28% (52 of 184), GSV multisegmental reflux increased from 26% (48/ 184) to 40% (73/ 184). The SFJ was involved in the minority of patients [15].

Kostas et al. examined the contralateral limb of 73 patients who underwent unilateral VV surgery in a 5-year follow-up study [18]. 48 new sites of reflux (superficial system 37 (77%); perforators 5 (11%); deep veins 6 (13%)) developed in 38 of the studied limbs (52%). 30 new sites of reflux were not in continuity with the preexisting incompetent veins. In 10 of these limbs reflux progression occurred in antegrade and in 8 in retrograde manner [18].

Caggiati et al. investigated 100 limbs in 82 patients aged <30 years and 238 limbs in 183 patients aged >60 years with primary VV [8]. In the younger participants VR was located mainly in saphenous tributaries (25%) and NSVV (36%). Reflux in the SVV was more frequent in the older group (62%) compared to the younger (39%) [8].

Pittaluga et al. demonstrated the effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein in a prospective study with 54 patients [23]. Reflux and diameter of the GSV were diminished after isolated phlebectomies [23].

Abu-Own et al. investigated 190 limbs with the clinical diagnosis of primary VV with duplex ultrasonography [21]. One-third (63 of 190; 33%) of limbs with GSV reflux did not show associated sapheno-femoral incompetence [21].

## Discussion

In the BVS 2 the overall incidence of SVV and NSVV after 6.6 years of follow-up is higher in a population which had any kind of VV before compared to a non-VV population. In the BVS the overall incidence of SVV within the follow-up time was 8.0% ( $n = 133$  of 1661; 95% CI: 6.8–9.4). 7.2% ( $n = 107$  of 1492) without VV in BVS 1 and 19.8% ( $n = 26$ ) of patients with preexisting NSVV developed SVV (► **Table 1**). Preexisting NSVV and preexisting SVV, both have an elevated relative risk for the development of SVV or NSVV

► **Table 4** Characteristics of all studies included in the review (CVD = Chronic venous disease, VV = Varicose veins, SV = Saphenous vein, SVR = Saphenous vein reflux, DU = Duplex ultrasound, VR = Venous reflux, SFJ = Sapheno – femoral junction, GSV = great saphenous vein).

| Authors                            | Study design                      | Follow up period | Objectives                                                         | Population |       |                 |        | Methods |                                                                                                             | Conclusions                                                                                          |
|------------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|------------|-------|-----------------|--------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    |                                   |                  |                                                                    | Patients   | Limbs | Age in years    | Gender |         |                                                                                                             |                                                                                                      |
|                                    |                                   |                  |                                                                    |            |       |                 | ♀      | ♂       |                                                                                                             |                                                                                                      |
| Robertson et al. 2014 [14]         | Prospective longitudinal study    | 13.4 years       | Epidemiology of VR in adult population                             | 880        | 1760  | 18–64           | 490    | 390     | Duplex scanning of deep and superficial vein systems to measure VR $\geq 0.5$ s                             | For every year of follow-up, 1 % of this adult population developed VR. VR increased the risk of VV. |
| Engelhorn et al. 2012 [15]         | prospective longitudinal study    | 33 months        | Progression of SVR patterns                                        | 92         | 184   | 23–77 (mean 43) | 92     | –       | Venous ultrasonography in lower extremities of women with CEAP clinical classes C1–2                        | Segmental GSV reflux progressed to GSV multisegmental VR                                             |
| Bernardini et al. 2010 [16]        | prospective study                 | 9 years          | Natural evolution of lower limb venous insufficiency               | 99         | 104   | mean 48.7       |        |         | DU examination on patients with primary superficial venous disease who refused treatment                    | Primary venous insufficiency begins at lower levels of the limbs and develops in antegrade manner    |
| Pittaluga et al. 2010 [17]         | Prospective longitudinal study    | 1 month          | Effect of phlebectomy on VR and diameter of GSV                    | 54         | 55    | 37–83 (mean 63) | 30     | 24      | Patients with GSV reflux were treated by phlebectomy. DU examination at inclusion and 1 month after surgery | Haemodynamics and diameter of SV can be improved by focusing on saphenous tributaries                |
| Kostas et al. 2010 [18]            | Prospective study                 | 5 years          | Characteristic s of CVD progression, correlation with risk factors | 73         | 73    | 24–78 (mean 48) | 69     | 4       | DU examination of limbs undergoing VV surgery and the contralateral asymptomatic limbs                      | In half of patients with unilateral VV, CVD developed in contralateral asymptomatic limb in 5 years  |
| Schultz-Ehrenburg et al. 2009 [19] | prospective epidemiological study | 20 years         | Presence of VR, VV, hemodynamics                                   | 740        | 1480  | 10–12           | 396    | 344     | Doppler, clinical evaluation, PPG, (Duplex in last follow-up)                                               | Reflux precedes VV, prevalence of VV increases with age                                              |

► **Table 4** (Continuation)

| Authors                      | Study design                       | Follow up period | Objectives                                                                      | Population                                    |       |                 |        |    | Methods                                                                                                                                                                        | Conclusions                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|-----------------|--------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                    |                  |                                                                                 | Patients                                      | Limbs | Age in years    | Gender |    |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |
|                              |                                    |                  |                                                                                 |                                               |       |                 | ♀      | ♂  |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |
| Caggiati et al. 2006 [8]     | cross sectional study              |                  | Development and progression of the varicose disease                             | Group A<br>82                                 | 100   | <30 (mean 26.9) | 71     | 11 | DU in 338 limbs with primary VV                                                                                                                                                | Varicose disease extends in antegrade fashion, spreading from the tributaries to the SVs                                                                                     |
|                              |                                    |                  |                                                                                 | Group B<br>183                                | 238   | >60 (mean 69.7) | 105    | 78 |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |
| Labropoulos et al. 2005 [20] | cross- sectional prospective study | 19 months        | Progression of CVD at patients with delayed elective vein surgery               | 90                                            | 116   | 23–81           | 59     | 31 | DU before and after vein surgery. Patients that did not undergo intervention at the time it was originally intended                                                            | Nearly one third of patients with VR had progression 6 months after the initial study                                                                                        |
| Labropoulos et al. 1997 [9]  | cross- sectional study             |                  | Origin of lower limb primary VR in asymptomatic young individuals               | Group A:<br>No sympto<br>tom s<br>48          | 80    | 15–35           |        |    | Proximal veins (above popliteal skin crease), superficial, perforator and deep, in the lower limb were examined in standing position, all distal veins in the sitting position | Primary VR can occur in any superficial or deep vein of lower limbs. Reflux appears to be a local or multifocal process in addition to or separate from a retrograde process |
|                              |                                    |                  |                                                                                 | Group B:<br>promine<br>nt but<br>non-VV<br>20 | 40    | 19–32           |        |    |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |
|                              |                                    |                  |                                                                                 | Group C:<br>primary<br>VV 50                  | 100   | 17–34           |        |    |                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                              |
| Abu-Own et al. 1994 [21]     |                                    |                  | Determine whether varicosities of the long SV occurred without SFJ incompetence | 167                                           | 263   | 41–57 (mean 48) | 130    | 37 | Color DU in patients with a clinical diagnosis of primary VV                                                                                                                   | Development of primary VV may be an ascending rather than a descending phenomenon. Long SVR often occurs in the presence of a competent SFJ                                  |

respectively (► **Table 2**). This may reflect the higher genetic predisposition for progression of the disease in VV patients.

Our findings correlate well with published data showing that reflux and VV may initially develop in any segment of the venous system of the legs and progress in an ascending or descending way [9].

Historically the saphenous vein and the SFJ was considered the initially incompetent structure from where the development of VV started [24]. According to Caggiati this theory dates to the seventh century and Paulus of Aegina [8]. The so-called “descending theory” in the evolution of VV was also later proposed by Ludbrook et al [25]. Consequently, the treatment concentrated on ligation of the saphenous vein [24] and on high ligation and stripping of the saphenous veins [26, 27, 28]. As early as 1870 Callender published his observation that VV may exist without saphenous incompetence [29]. These findings were later confirmed by others demonstrating that tortuous varicose veins may develop without saphenous incompetence in a high proportion of VV patients [30, 31, 32]. Fegan published an ascending dilatation of superficial veins in 1967 [33]. Duplex investigations in VV patients have supported the “ascending theory” of VV development demonstrating that VV are not automatically associated with saphenous or SFJ reflux [34, 35, 36]. To establish a classification of superficial VR, Pittaluga et al. investigated 2275 limbs of 1751 patients with echo-Doppler [17]. SFJ incompetence was correlated with older age [17]. Pittaluga and Chastanet have demonstrated that even in the presence of saphenous reflux tributary VV are hemodynamically of high importance [37]. Phlebectomy of tributaries alone may lead to compensation of saphenous veins with suspension of saphenous reflux [17, 37, 38]. In a recent prospective study in patients with a combination of saphenous and tributary incompetence treated according to ASVAL the authors could demonstrate that after one year half of the patients were still well compensated without recurrent VV [39]. Similar results were achieved by Zamboni et al. using the CHIVA method [40]. Raffetto and coworkers have pointed out the importance of vein wall changes and inflammation for the development of VV [41]. A few longitudinal studies have dealt with the natural history of primary CVD as well as with the factors contributing to progression of venous disease [20, 42].

Reflux precedes the clinical manifestation of clinical visible varicose veins [19]. The progression of reflux and VV is significant and may develop in an ascending or descending way [16, 21]. However, in the initial stages of the disease and in younger adults the published data suggest that a significant proportion of VV start in the lower legs and in single segments, ascending proximally and towards multisegmental involvement [8]. The reason for this variability may be that VV development starts with structural changes in the venous wall at any location triggered by inflammation [41]. In addition, extrinsic factors like aging, hydrostatic pressure and duration of these influencing factors add in propagation of the disease [12, 18, 22, 42]. This explains that in younger age and in initial disease VV and reflux develop from segmental towards multisegmental changes [8, 15].

In recent publications the role of genetic modifications for the development and progression of varicose veins have been discussed [43, 44, 45, 46, 47, 48]. Further clinical longitudinal studies are needed to confirm this concept.

## Conclusions

Preexisting SVV increase the risk of developing additional NSVV and preexisting NSVV increase the risk of developing additional SVV in a similar way. In published studies the development of VV is frequently preceded by venous reflux. Venous reflux may occur in any segment of the venous system and may progress in antegrade and/or retrograde fashion. In young adults initial VV seem to be localized more often in distal parts of the legs with an antegrade development but also descending progression is possible.

## Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

- [1] Rabe E, Guex JJ, Puskas A et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31: 105–115
- [2] Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K et al. Bonn Vein Study by the German Society of Phlebology – Epidemiological study to investigate the prevalence and severity of chronic venous disorders in the urban and rural residential populations. *Phlebologie* 2003; 32: 1–14
- [3] Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV et al. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Comm Health* 1999; 53: 149–153. doi:10.1136/jech.53.3.149
- [4] Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005; 15: 175–184. doi:10.1016/j.annepidem.2004.05.015
- [5] Perrin M, Eklof B, VAN Rij A. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *Int Angiol* 2016; 35: 374–398
- [6] Wrona M, Jöckel KH, Pannier F et al. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 50: 360–367
- [7] Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248–1252. doi:10.1016/j.jvs.2004.09.027
- [8] Caggiati A, Rosi C, Heyn R et al. Age-related variations of varicose veins anatomy. *J Vasc Surg* 2006; 44: 1291–1295. doi:10.1016/j.jvs.2006.07.040
- [9] Labropoulos N, Giannoukas AD, Delis K et al. Where does venous reflux start? *J Vasc Surg* 1997; 26: 736–742
- [10] Pannier F, Rabe E. Progression in venous pathology. *Phlebologie* 2015; 30: 95–97. doi:10.1177/0268355514568847
- [11] Pannier-Fischer F, Rabe E. Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. *Hautarzt* 2003; 54: 1037–1044. doi:10.1007/s00105-003-0616-0
- [12] Maurins U, Hoffmann BH, Lösch C et al. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population—results from the Bonn Vein Study, Germany. *J Vasc Surg* 2008; 48: 680–687
- [13] Allegra C, Antignani PL, Bergan JJ et al. The “C” of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 2003; 37: 129–131. doi:10.1067/mva.2003.47
- [14] Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ et al. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48: 20 8–14. doi:10.1016/j.ejvs.2014.05.017

- [15] Engelhorn CA, Manetti R, Baviera MM et al. Progression of reflux patterns in saphenous veins of women with chronic venous valvular insufficiency. *Phlebology* 2012; 27: 25–32
- [16] Bernardini E. Development of primary superficial venous insufficiency: the ascending theory. Observational and haemodynamic data from a 9-year experience. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 709–720
- [17] Pittaluga P, Chastanet S, Rea B et al. Classification of saphenous refluxes: implications for treatment. *Phlebology* 2008; 23: 2–9
- [18] Kostas TI, Ioannou CV, Drygiannakis I et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J Vasc Surg* 2010; 51: 900–907
- [19] Schultz-Ehrenburg U. Prospective epidemiological study on the beginning of varicose veins – Bochum Study I-IV. *Phlebologie* 2009; 38: 17–25
- [20] Labropoulos N, Leon L, Kwon S et al. Study of the venous reflux progression. *J Vasc Surg* 2005; 41: 291–295. doi:10.1016/j.jvs.2004.11.014
- [21] Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Saphenous vein reflux without incompetence at the saphenofemoral junction. *Br J Surg* 1994; 81: 1452–1454. doi:10.1002/bjs.1800811016
- [22] Lee A, Robertson L. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015; 3: 18–26
- [23] Pittaluga P, Chastanet S, Locret T et al. The effect of isolated phlebectomy on reflux and diameter of the great saphenous vein: a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 40: 122–128. doi:10.1016/j.ejvs.2010.03.031
- [24] Trendelenburg F. Über die Unterbindung der Vena Saphena Magna bei Unterschenkelvarizen. *Beitr Z Clin Chir* 1890; 7: 195
- [25] Ludbrook J, Beale G. Femoral venous valves in relation to varicose veins. *Lancet* 1962; 1: 79–82. doi:10.1016/s0140-6736(62)91724-5
- [26] Babcock WW. A new operation for the extirpation of varicose veins of the legs. *N Y Med J* 1907; 86: 153–156
- [27] Mayo CH. Treatment of varicose veins. *Surg Gynec Obstet* 1906; 2: 385–388
- [28] Hach W. Diagnosis and surgical methods in primary varicose veins. *Langenbecks Arch Chir* 1988 (Suppl. 2): 145–151
- [29] Callender GW. Diseases of the veins. In: Holmes T, editor. *System of surgery*. London: Parker and Bourn, 1862. Quoted by Browse NL, Burnand KG, Thomas ML: *Malattie delle vene*. Momento Medico 1992; 173.
- [30] Mc Pheeters HO, Rice CO. Varicose veins—the circulation and direction of venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 49: 29–35
- [31] Warwick W, Turner W. The rational treatment of varicose veins and varicocele. London: Faber & Faber; 1931: 47
- [32] Cotton LT. Varicose veins. Gross anatomy and development. *Br J Surg* 1961; 48: 589–598. doi:10.1002/bjs.18004821203
- [33] Fegan G. Varicose veins. In: Gorge F, (eds.) Hereford: Berrington Press; 1967
- [34] Labropoulos N, Kang SS, Mansour MA et al. Primary superficial vein reflux with competent saphenous trunk. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 201–206
- [35] Wong JKF, Duncan JL, Nichols DM. Whole-leg duplex mapping for varicose veins: observations on patterns of reflux in recurrent and primary legs, with clinical correlations. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 267–275. doi:10.1053/ejvs.2002.1830
- [36] Seidel A, Miranda F, Juliano Y et al. Prevalence of varicose veins and venous anatomy in patients without truncal saphenous reflux. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 387–390
- [37] Pittaluga P, Chastanet S, Rea B et al. Midterm results of the surgical treatment of varices by phlebectomy with conservation of a refluxing saphenous vein. *J Vasc Surg* 2009; 50: 107–118
- [38] Chastanet S, Pittaluga P. Patterns of reflux in the great saphenous vein system. *Phlebology* 2013; 28: 39–46. doi:10.1177/0268355513477021
- [39] Biemans AA, van den Bos RR, Hollestein LM et al. The effect of single phlebectomies of a large varicose tributary on great saphenous vein reflux. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014; 2: 179–187
- [40] Zamboni P, Giancesini S, Menegatti E et al. Great saphenous varicose vein surgery without saphenofemoral junction disconnection. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 820–825
- [41] Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol* 2014; 33: 212–221
- [42] Pannier F, Rabe E. The relevance of the natural history of varicose veins and refunded care. *Phlebology* 2012; 27: 23–26. doi:10.1258/phleb.2012.012s23
- [43] Musil D, Kaletova M, Herman J. Age, body mass index and severity of primary chronic venous disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155: 367–371. doi:10.5507/bp.2011.054
- [44] Labropoulos N. How Does Chronic Venous Disease Progress from the First Symptoms to the Advanced Stages? A Review. *Adv Ther* 2019; 36: S13–S19
- [45] Zhang J, Nie Q, Si C et al. Weighted Gene Co-expression Network Analysis for RNA-Sequencing Data of the Varicose Veins Transcriptome. *Front Physiol* 2019; 10: 278. doi:10.3389/fphys.2019.00278
- [46] Serralheiro P, Novais A, Cairão E et al. Variability of MMP/TIMP and TGF-β1 Receptors throughout the Clinical Progression of Chronic Venous Disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 6. doi:10.3390/ijms19010006
- [47] Yu Ch, Wang X, Hong Y et al. Expression profile of tRNA-derived fragments and their potential roles in human varicose veins. *Molecular Medicine Reports* 2019; 20: 3191–3201. doi:10.3892/mmr.2019.10544
- [48] Biranvand AS, Khosravi M, Esfandiari G et al. Associations between miR-661, miR-1202, lncRNA-HOTAIR, lncRNA-GASS and MMP9 in differentiated M2-macrophages of patients with varicose veins. *Int Angiol* 2018; 37: 451–456. doi:10.23736/S0392-9590.18.04022-1

### **3. Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei allen Menschen, die bei der Vollendung dieser Arbeit in jeglicher Form mitgewirkt haben.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Eberhard Rabe zunächst für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Seine maßgebliche Unterstützung, intensive Begleitung und Hilfestellung waren nicht selbstverständlich und weiß ich sehr zu schätzen.

Ich danke den Mitarbeiter/-innen des Institutes für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) der Universitätsmedizin Essen für die Durchsicht der statistischen Auswertung.

Ich danke den Mitarbeiter/-innen des Thieme Verlages für die unkomplizierte Abwicklung der Veröffentlichung meiner Arbeit.

Ich danke meinen Eltern für die Grundsteinlegung meines Werdeganges sowie ihre zielführende Motivation.