

Aus dem Institut für klinische Molekularbiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**REKRUTIERUNG EINER GROSSEN PATIENTENKOHORTE
UND BERECHNUNG DER HERITABILITÄT
FÜR DIE AUSBILDUNG EINER VARIKOSIS DER UNTEREN EXTREMITÄTEN**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
PETRA PAULINE KRUSCHE
aus Weilburg/Lahn
Kiel 2010

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Susanna Nikolaus

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den: 16.06.2011

Gez.: Prof. Dr. med. Philip Rosenstiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Varikosis	1
1.1.1	Definition und Etymologie	1
1.1.2	Epidemiologie der Varikosis	1
1.1.3	Sozialmedizinische Bedeutung	3
1.1.4	Anatomie der Beinvenen	4
1.1.5	Physiologie und Pathophysiologie der Beinvenen	5
1.1.6	Einteilung der Varikosis	6
1.1.6.1	Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten	6
1.1.6.2	Einteilung nach der CEAP-Klassifikation	6
1.1.7	Klinische Bedeutung der Varikosis	8
1.1.8	Therapie der Varikosis	10
1.1.9	Pathogenese der Varikosis	11
1.1.10	Histologie und Histopathologie der Venenwand	12
1.2	Heritabilität	14
1.2.1	Definition der Heritabilität	14
1.2.2	Bedeutung der Heritabilität in der Populationsgenetik	15
2	Arbeitshypothese und Zielsetzung	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Fragebogen zur Phänotypisierung	17
3.2	Blutabnahmeset	17
3.3	Rekrutierung	17
3.4	Probenentnahme	18
3.5	Lagerung und Transport der Blutproben	18
3.6	Phänotypisierung	18
3.7	Datenerfassung	19
3.8	Berechnung der Heritabilität	19
4	Ergebnisse	21
4.1	Informationen zur Kohorte	21
4.1.1	Allgemeine Charakteristika der Kohorte	21
4.1.2	Klinische Einteilung der Probanden nach Schweregrad der Erkrankung	22
4.2	Daten zur Heritabilität	24
4.2.1	Heritabilität der Varikosis und der CEAP-Subgruppen	24
5	Diskussion	25
5.1	Kohorte	25
5.2	Heritabilität der Varikosis und der einzelnen C-Klassifikationsklassen	27
5.3	Bewertung der vorliegenden Studie	28

5.4	Ausblick	28
6	Zusammenfassung	29
7	Literatur	30
8	Anhang	35
8.1	Patienteninformation	35
8.2	Patientenaufklärung/Einwilligungserklärung	38
8.3	Patientenfragebogen	41
9	Danksagung	53
10	Lebenslauf	54

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-mass-Index [kg/m^2]
BVS	Bonner Venenstudie
Capio MEK	Capio Mosel-Eifel-Klinik
CEAP	Klassifikationsschema für Venenerkrankungen nach Kriterien; C = Klinische, E = Ätiologische, A = Anatomische, P = Pathophysiologische Kriterien
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Endothelium diamine tetraacetic acid (Ethylendiamintetraessigsäure)
GWAS	Genomweite Assoziationsstudie
h^2	Heritabilität (narrow sense) [%]
H^2	Heritabilität (broad sense) [%]
IMIS	Institut für Medizinische Informatik und Statistik
MHz	Megahertz
popgen	Populationsgenetisches Forschungsprojekt des Nationalen Genomforschungszentrums und des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
SOLAR	Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines
V.	Vena
Vv.	Venae
V_A	Additive genetische Varianz
V_D	Dominante genetische Varianz
V_G	Genetische Varianz
V_I	Epistatische genetische Varianz
V_P	Phänotypische Varianz

1 Einleitung

1.1 Varikosis

1.1.1 Definition und Etymologie

Varizen: »(lat. Varix Krampfader): sog. Krampfadern; unregelmäßig schlauchförmig oder ampullär-knotenförmig erweiterte und geschlängelte (oberflächliche) Venen.« [43]

Varikose: »(engl. varicosis): Ausgedehnte Bildung von Varizen, i. e. S. die Varikose der Beine (sog. Krampfaderleiden).« [43]

Das Wort »Krampf« hat sich aus dem althochdeutschen »kramph« = »krumm« entwickelt. Der Ausdruck Krampfader ist erst im 16. Jahrhundert entstanden und bezeichnete krankhaft erweiterte Venen, die krankhafte Zuckungen verursachen [41].

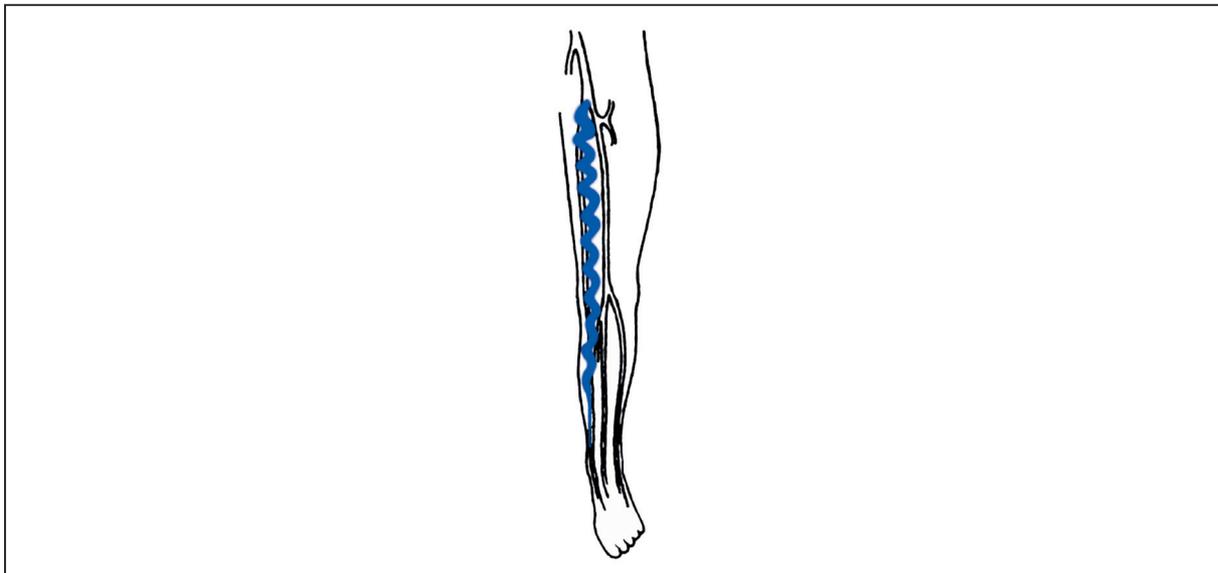


Abb. 1: Schematische Darstellung einer Krampfader.

1.1.2 Epidemiologie der Varikosis

Venenerkrankungen zeigen vor allem in den Industriestaaten westlicher Prägung eine hohe Prävalenz [21, 23, 46, 55]. Laut Bonner Venenstudie (BVS) (Abb. 2) [46] weisen nur 9,6 % der Erwachsenen keine sichtbaren Venenveränderungen (C_0) auf, leichte Venenveränderungen (C_1) werden bei 59 % der Untersuchten gefunden, während bei über 30 % medizinisch relevante Befunde (C_2 – C_6) vorliegen, die behandlungsbedürftig sind. Diese weite Verbreitung von Venenleiden wurde bereits 1978 im Rahmen der Tübinger Studie (TS) [23] festgestellt, lediglich bei den schwersten Ausprägungen $C_{5/6}$ ist eine rückläufige Tendenz zu erkennen. Die Varikosis gilt daher als eine typische Volkskrankheit.

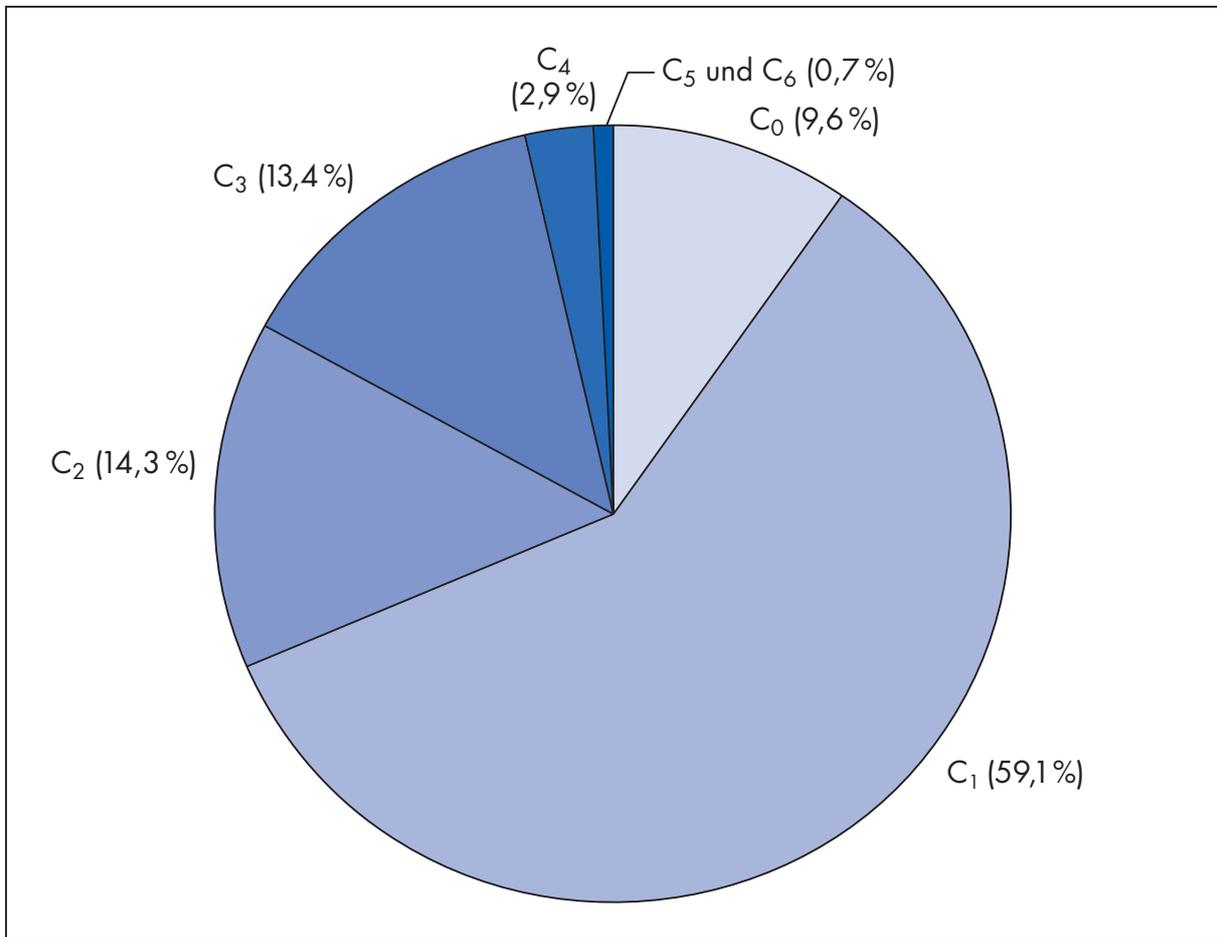


Abb. 2: Häufigkeit der klinischen Stadien von Venenveränderungen nach der CEAP-Klassifikation. C₀: Keine Zeichen einer venösen Veränderung. C₁: Teleangiektasien, retikuläre Venen. C₂: Varikosis. C₃: Ödem. C₄: Hautveränderungen. C₅ und C₆: Abgeheiltes bzw. aktives venöses Ulkus. Nach [46].

Bereits aus vorchristlicher Zeit sind Darstellungen von varikös veränderten Extremitäten (Abb. 3) und therapeutische Maßnahmen wie das Anstechen der Varizen zur Entlastung, das Verschmoren mit Glüheisen und chirurgische Behandlungsversuche überliefert. Somit handelt es sich bei der Varikosis nicht um eine typische Zivilisationserkrankung, gleichwohl die moderne Lebensweise und ihre Auswirkungen, zum Beispiel längeres Sitzen und Stehen [7, 18, 48] sowie Übergewicht [7, 23, 46, 48, 55] das Auftreten von Varizen begünstigen können. Andererseits leiden Menschen unter Krampfadern, die regelmäßig sportlich aktiv und normalgewichtig sind, so daß seit langem eine genetische Ursache für das Auftreten von Varizen vermutet wird [29]. Diese Vermutung wird bestärkt durch epidemiologische Studien, in denen häufig eine positive Familienanamnese bei Varizenträgern gefunden wurde [12, 14, 18, 23, 30, 36, 48, 55]. Weitere, bereits nachgewiesene Risikofaktoren zur Ausbildung von Varizen sind: höheres Lebensalter [7, 12, 14, 18, 21, 23, 30, 46, 55], weibliches Geschlecht [12, 14, 23, 30, 46] und Schwangerschaften [7, 12, 14, 18, 23, 46, 55]. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren und ihr Einfluß auf die Ausbildung einer Varikosis noch unklar.

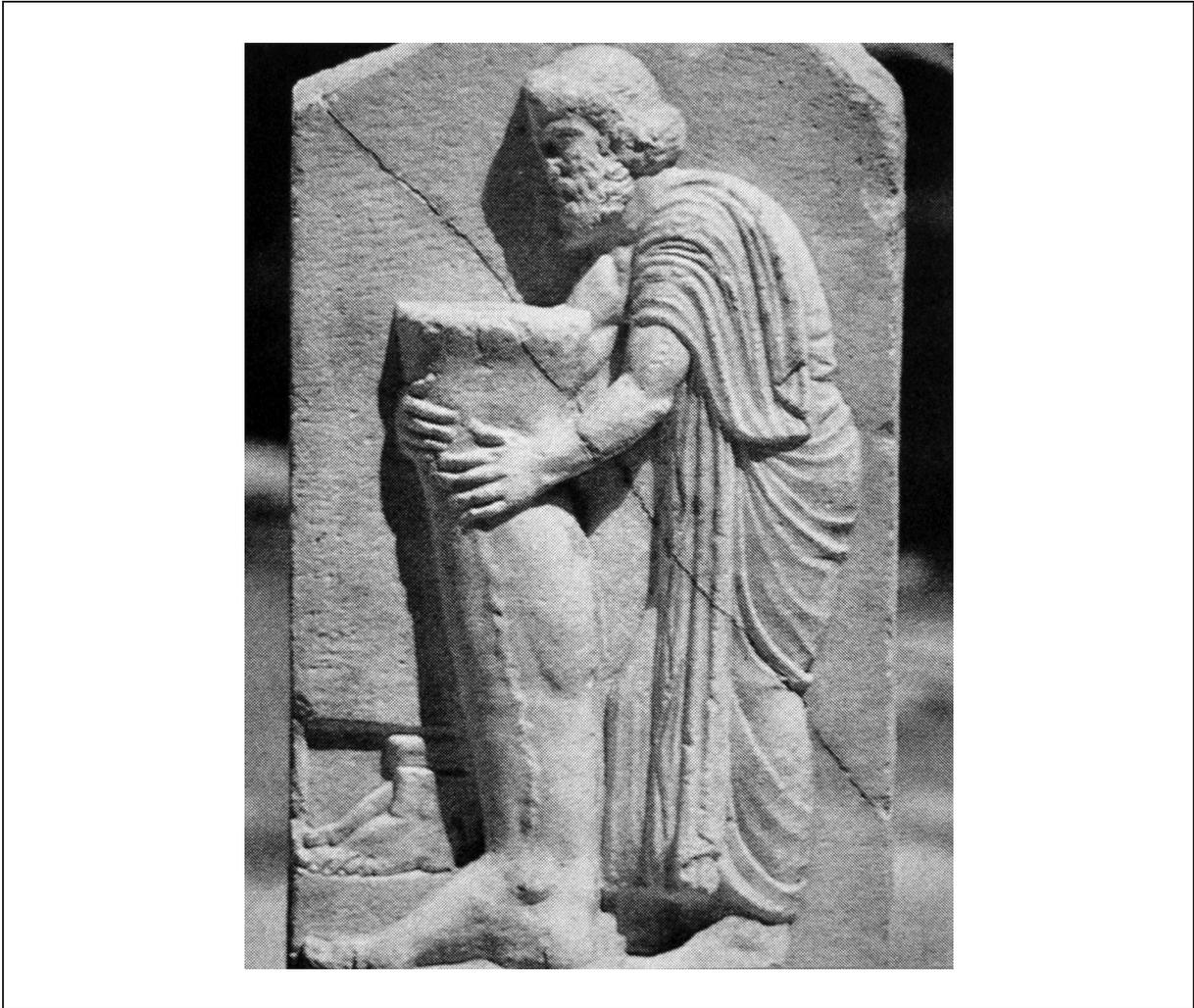


Abb. 3: Griechische Votivtafel, ca. 4. Jh. v. Chr., Archäologisches Nationalmuseum Athen.

1.1.3 Sozialmedizinische Bedeutung

Die von Venenleiden betroffenen Menschen geben in $> 50\%$ typische Stauungsbeschwerden an [18, 46, 55], und sie fühlen sich in ihrer Berufs- und Lebensqualität beeinträchtigt [3, 23]. Die körperliche Lebensqualität nimmt laut BVS [46] mit zunehmender Schwere der Erkrankung ab, während die Häufigkeit an Komplikationen wie Venenentzündungen, Thrombosen und *Ulcer cruris* steigt [12, 18, 23, 55].

Die durch Venenerkrankungen einschließlich Varikosis entstehenden Kosten für die ambulante und stationäre Behandlung sind erheblich [13, 44, 53] und stiegen in den alten Ländern der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 1980 bis 1990 von 437 auf 706 Mio. Euro [17] (Abb. 4). Nach den aktuellen Zahlen des statistischen Bundesamtes [44] beliefen sich die Gesamtkosten für Venenerkrankungen im Jahr 2002 auf 2410 Mio. Euro und 2006 auf 2176 Mio. Euro. Von dieser Summe entfielen allein auf die Behandlung der Varikosis 1015 Mio. Euro im Jahr 2002, und für 2006 wurde dieser Betrag auf 808 Mio. Euro geschätzt (Abb. 4). Die Einsparungen resul-

tieren vorwiegend aus der Senkung der Kosten für stationäre Leistungen aufgrund des Trends zur ambulanten Varizenoperation. Diese Tendenz wird sich voraussichtlich bei steigender Prävalenz der Varikosis im höheren Lebensalter und der zu erwartenden demographischen Entwicklung wieder umkehren, so daß weiterhin mit einer erheblichen volkswirtschaftlichen Bedeutung gerechnet werden muß.

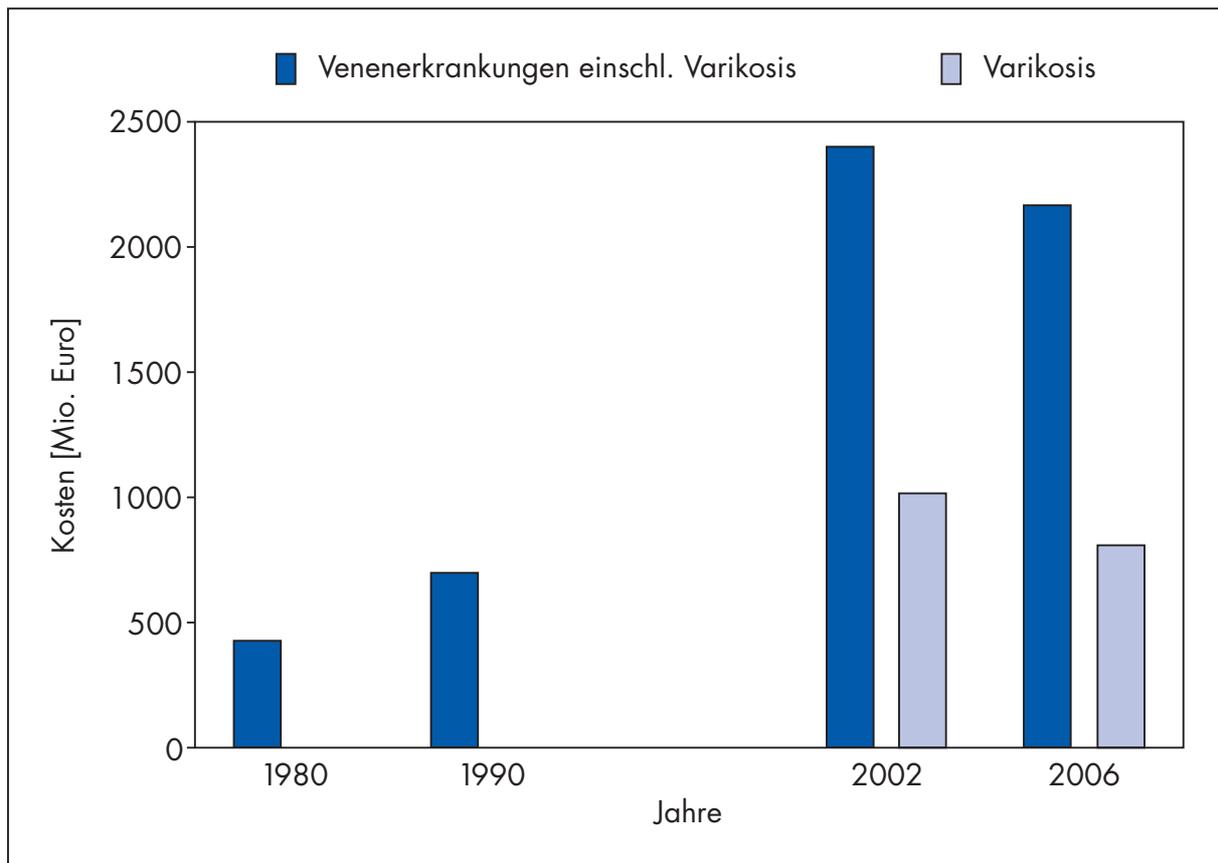


Abb. 4: Kosten von Venenerkrankungen für ambulante und stationäre Behandlung. Nach [17] (1980 und 1990) und [44] (2002 und 2006).

1.1.4 Anatomie der Beinvenen

Prinzipiell unterscheidet man oberflächliches (epifasziales, oberhalb der Muskelfaszie gelegenes) und tiefes (subfasziales, unterhalb der Muskelfaszie gelegenes) Venensystem. Die drei paarig angelegten tiefen Unterschenkelvenen vereinigen sich im Bereich der Kniekehle zur V. poplitea. Diese teilt sich im Verlauf des Oberschenkels zur V. femoralis superficialis und V. femoralis profunda, die am proximalen Oberschenkel zur V. femoralis communis konfluieren und oberhalb des Leistenbandes als V. iliaca communis bezeichnet wird. Die Hauptvenen des epifaszialen Systems (Stammvenen) drainieren das Blut von der Außenseite des Unterschenkels zur Kniekehle (V. saphena parva) und von der Innenseite zur Leiste (V. saphena magna). Perforansvenen stellen die Verbindung zwischen oberflächlichem und tiefem Venensystem dar. Zirka 90 % des venösen Blutvolumens befindet sich subfaszial, d. h. im tiefen Venensystem, und nur 10 % epi-

faszial, da bei physiologischen Druckverhältnissen das Blut via Perforansvenen von den oberflächlichen in die tiefen Venen geleitet wird.

1.1.5 Physiologie und Pathophysiologie der Beinvenen

Die Funktionen des Venensystems lassen sich in Bluttransport, Blutspeicherung und Thermoregulation unterteilen. Venen besitzen im Vergleich zu Arterien eine wesentlich dünnere Muskelschicht und damit eine hohe Dehnbarkeit (Niederdrucksystem), so daß ca. 85 % des gesamten Blutvolumens im Venensystem enthalten ist (Speicherfunktion). Damit bei aufrechter Körperhaltung ein gerichteter Blutfluß von der Peripherie zum Herzen hin gewährleistet ist (Transportfunktion), besitzen die Beinvenen Venenklappen (Abb. 5A), die das Absacken des Blutes bei aufrechter Körperhaltung verhindern. Weitere Mechanismen zur Unterstützung der venösen Blutströmung sind Muskel- und Gelenkpumpen, die arterio-venöse Kopplung und der Pump-/Saugmechanismus der Herzaktion sowie die Zwerchfellbewegung bei der Atmung (Abb. 5B).

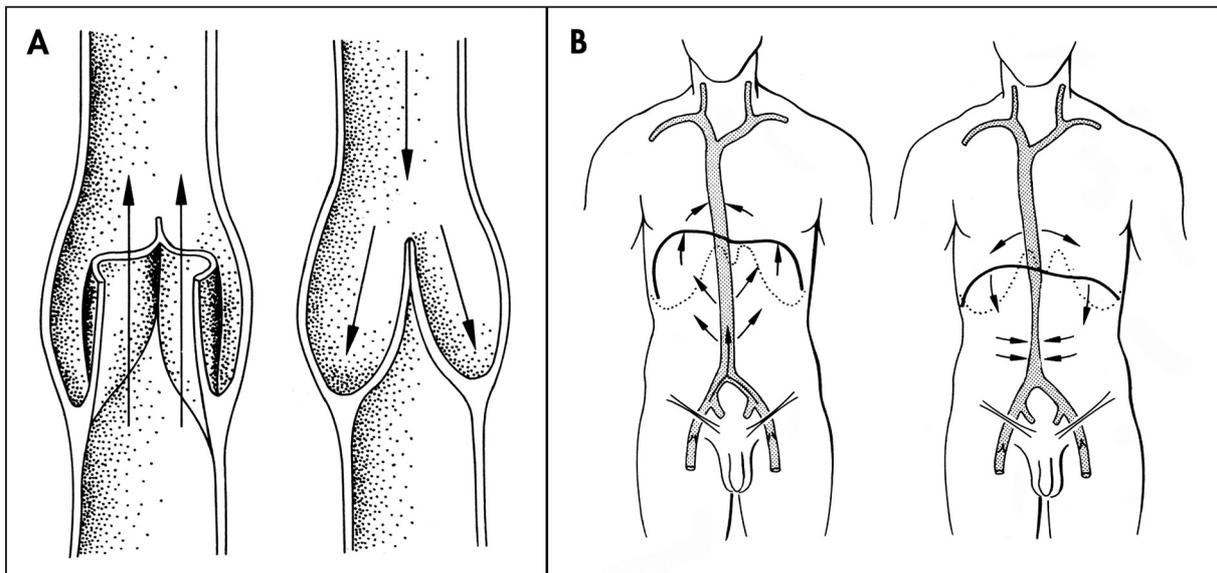


Abb. 5: Physiologie des Venensystems. A: Venenklappen: Bei herzwärts gerichtetem Venenfluß Öffnung der Klappen, bei Flußumkehr Klappenschluß. B: Zwerchfellbewegung: Bei Expiration Beschleunigung der Blutströmung unterhalb des Zwerchfells, bei tiefer Inspiration Strömungsverlangsamung bis zur Stase. Nach [39], mit freundlicher Genehmigung des Autors.

Bei einer Schädigung der Venenklappen durch Venenerweiterung (Varikosis) oder Klappenzerstörung (Thrombose) ist eine herzwärts gerichtete Blutströmung in den betroffenen Venenabschnitten nicht mehr möglich (Abb. 6). Die dadurch entstehende hämodynamische Störung führt zu einer Reduktion der Strömungsgeschwindigkeit und zu einem venösen Rückstau bis zur vollständigen Stase und schließlich zur Umkehr der Makrozirkulation. Die Muskel- und Gelenkpumpen sind dann ineffektiv. Der fehlende Druckabfall beim Gehen wird als »ambulatoische venöse Hypertonie« bezeichnet und hat Störungen der Mikrozirkulation zur Folge mit

den Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz, gekennzeichnet durch Ödeme und Hautveränderungen bis zu Ulcera cruris.

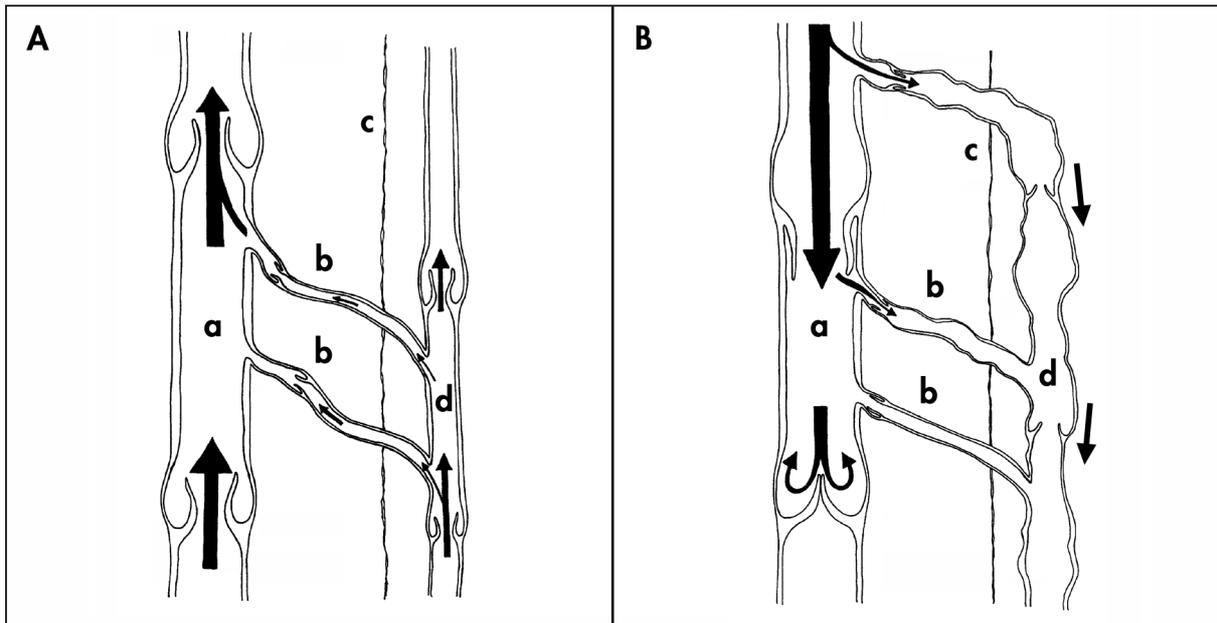


Abb. 6: Physiologische und pathologische Strömung in den Beinvenen. A: Physiologischer Blutfluß. B: Pathologischer Blutfluß. a: Tiefes Venensystem. b: Perforansvenen. c: Muskelfaszie. d: Oberflächliches (variköses (B)) Venensystem. Modifiziert nach [5].

1.1.6 Einteilung der Varikosis

1.1.6.1 Einteilung nach ätiologischen Gesichtspunkten

Prinzipiell werden zwei Arten der Varikosis unterschieden, die sich vor allem in ihrer Entstehungsweise unterscheiden: Die primäre Varikosis, die durch eine Venenwand- und Venenklappenschwäche der epifaszialen Venen charakterisiert ist, und die sekundäre Varikosis, die am häufigsten als Folge einer tiefen Beinvenenthrombose mit persistierender Venenlumeneinengung und/oder Zerstörung der Venenklappen auftritt. In beiden Fällen kommt es zu einer Umverteilung der Blutmenge aus dem tiefen in das oberflächliche Venensystem und damit zu einer sichtbaren Venenerweiterung, der Varikosis. In den meisten Fällen (ca. 70 %) handelt es sich um die primäre Varikosis, eine Erkrankung multifaktorieller Genese mit den bereits erwähnten Risikofaktoren (siehe 1.1.2).

1.1.6.2 Einteilung nach der CEAP-Klassifikation

Die Einteilung der Varikosis erfolgt heute wissenschaftlich korrekt nach der CEAP-Klassifikation, in der klinische (C), ätiologische (E), anatomische (A) und pathophysiologische Aspekte (P) einer Venenerkrankung exakt erfaßt werden (Tab. 1). Die CEAP-Klassifikation wurde 1994

Klinische Klassifizierung	
C ₀	Keine sichtbaren oder tastbaren Zeichen venöser Erkrankung
C ₁	Teleangiektasien oder retikuläre Venen
C ₂	Varizen
C ₃	Ödeme ohne Hautveränderungen
C _{4a}	Hautveränderungen (Pigment oder Ekzem)
C _{4b}	Hautveränderungen (Lipodermatosklerose oder Atrophie blanche)
C ₅	Abgeheiltes venöses Ulkus
C ₆	Aktives venöses Ulkus
S	Symptomatisch
A	Asymptomatisch
Ätiologische Klassifizierung	
E _c	Kongenital
E _p	Primär
E _s	Sekundär (Postthrombotisch)
E _n	Keine venöse Ursache feststellbar
Anatomische Klassifizierung	
A _s	Superfizielle, oberflächliche Venen
A _{s1}	Teleangiektasien oder retikuläre Venen
A _{s2}	V. saphena magna oberhalb des Knies
A _{s3}	V. saphena magna unterhalb des Knies
A _{s4}	V. saphena parva
A _{s5}	Nichtsaphenavarizen
A _d	Tiefe Venen (Deep veins)
A _{d6}	V. cava inferior
A _{d7}	V. iliaca communis
A _{d8}	V. iliaca interna
A _{d9}	V. iliaca externa
A _{d10}	Beckenvenen
A _{d11}	V. femoralis communis
A _{d12}	V. femoralis profunda
A _{d13}	V. femoralis superficialis
A _{d14}	V. poplitea
A _{d15}	Unterschenkelvenen
A _{d16}	Muskelvenen
A _p	Venae perforantes
A _{p17}	Oberschenkel
A _{p18}	Unterschenkel
Pathophysiologische Klassifizierung	
P _r	Reflux
P _o	Obstruktion
P _{r,o}	Reflux und Obstruktion
P _n	Keine venöse Pathophysiologie feststellbar

Tabelle 1: CEAP-Klassifikation für chronische Venenleiden. Nach [19].

durch ein internationales Komitee des amerikanischen Venenforums entwickelt und von der Gesellschaft für Gefäßchirurgie in die »Reporting Standards in Venous Diseases« übernommen [34, 42] und 2004 [19] ergänzt. Die Anwendung der CEAP-Klassifikation erlaubt eine detaillierte und umfangreiche Diagnosestellung und ist Voraussetzung für eine exakte Vergleichbarkeit von wissenschaftlichen Studien.

1.1.7 Klinische Bedeutung der Varikosis

Von kosmetischer Bedeutung sind störende Venenerweiterungen der Haut und Subkutis wie Teleangiektasien, Besenreiser und retikuläre Varizen (Abb. 7A). Hämodynamisch wirksam und damit medizinisch bedeutsam sind die Perforansvarikosis (Abb. 7B) und die Stammvarikosis der V. saphena parva (Abb. 7C) und magna (Abb. 7D) (Tab. 2). Von den Stammvenen ist die V. saphena magna weit häufiger als die V. saphena parva betroffen, etwa im Verhältnis 7 : 1 [45, 51].

Erscheinungsformen	Anatomische Lokalisation	Medizinische Relevanz
Teleangiektasien/Pinsselfiguren/Besenreiser	Hautniveau	Kosmetisch
Retikuläre Varikosis	Subkutan	Kosmetisch
Stamm- und Astvarikosis	Epifaszial	Behandlungsbedürftig
Perforansvarikosis	Transfaszial	Behandlungsbedürftig
Tiefe Varikosis	Subfaszial	Behandlungsbedürftig

Tabelle 2: Klinische Einteilung der primären Varikosis.

Unbehandelt können als Folge der Stamm- und Perforansvarikosis die Symptome der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) mit typischen Stauungszeichen wie Ödemen (C₃) und Komplikationen mit Hautveränderungen (C₄), Entwicklung eines Ulcus cruris (C₅/C₆) (Abb. 8) sowie thromboembolische Erkrankungen und Blutungen hinzukommen. Weiterhin sind durch die jahrelange Druck- und Volumenbelastung schwerwiegende Veränderungen des tiefen Venensystems mit Dilatation und Klappeninsuffizienz möglich.

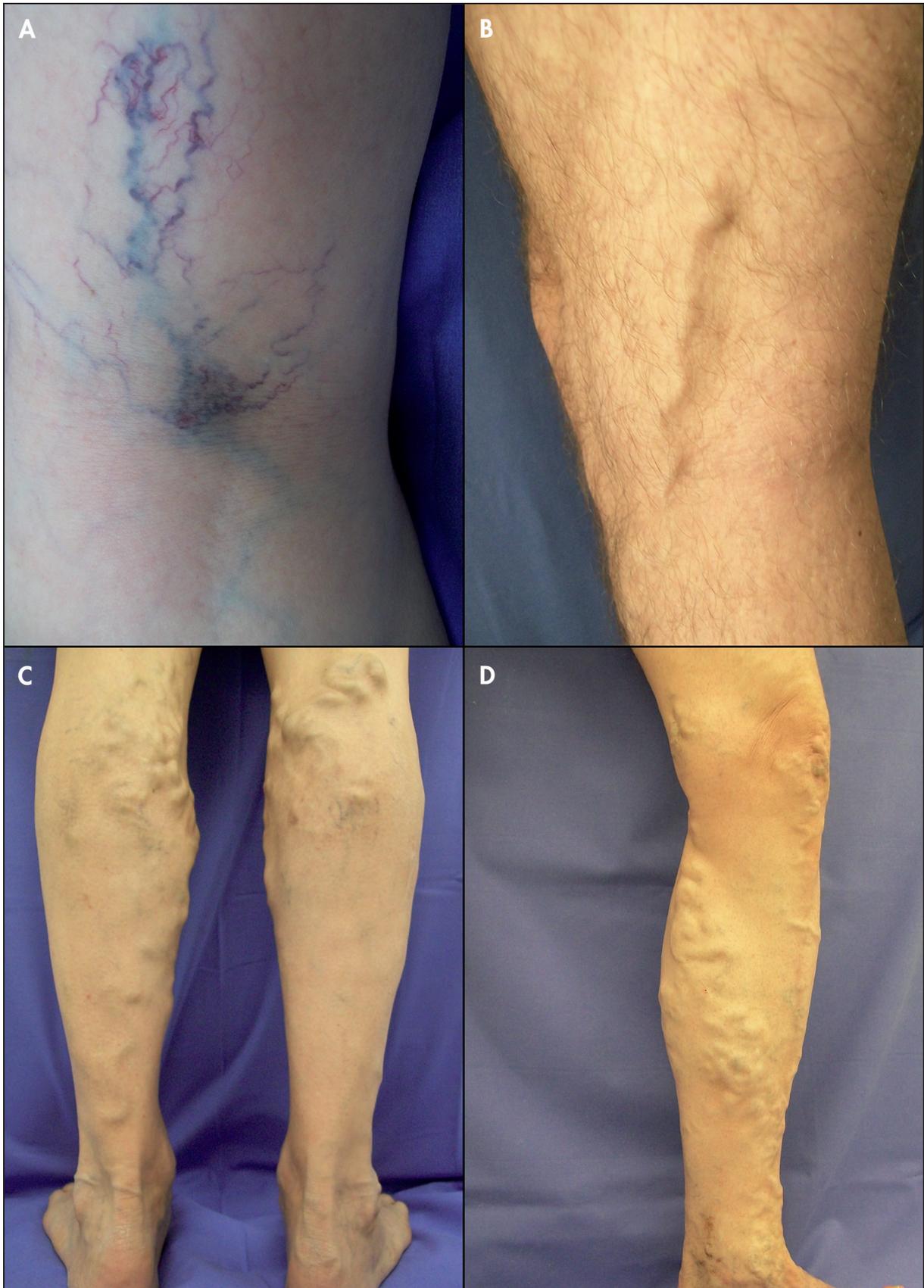


Abb. 7: Klinische Erscheinungsformen der Varikosis. A: Besenreiser, retikuläre Varikosis. B: Perforans-, Astvarikosis. C: Stammvarikosis der V. saphena parva. D: Stammvarikosis der V. saphena magna (Photographien: P. P. Krusche, Capiro Mosel-Eifel-Klinik).

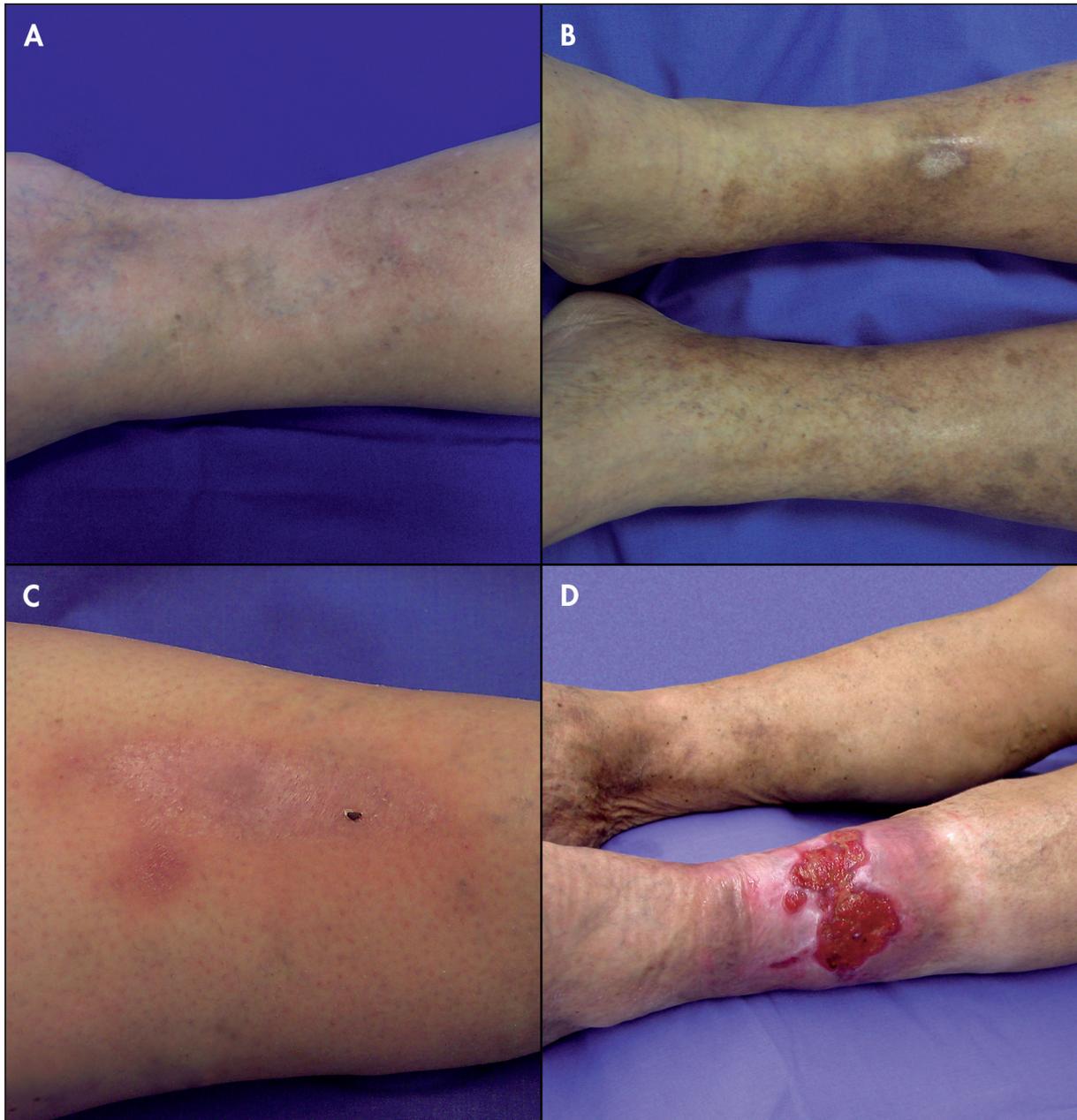


Abb. 8: Klinische Stadien der chronisch venösen Insuffizienz. A: Siderose, Dermatosklerose. B: Atrophie blanche, abgeheiltes Ulkus. C: Ekzem, beginnende Ulkusbildung. D: Ulcus cruris (Photographien: P. P. Krusche, Capio Mosel-Eifel-Klinik).

1.1.8 Therapie der Varikosis

Ziele der Behandlung sind die Normalisierung der Hämodynamik und damit die Verbesserung der Beschwerden sowie die Vermeidung von Komplikationen.

Die primäre Varikosis ist einer kurativen Behandlung gut zugänglich, während die sekundäre Varikosis im wesentlichen nur durch eine Kompressionstherapie am Fortschreiten gehindert werden kann.

Bei der primären Varikosis stehen mehrere varizenausschaltende Maßnahmen zur Verfügung:

- Sklerosierung (Besenreiser und kleinere Astvarizen)
- Operation (größere Astvarizen, Stammvarikosis)
- Endoluminale Verfahren = Laser, Radiowellen (Stammvarikosis)

Bei der Sklerosierung werden kosmetisch störende Varizen mittels Injektion eines Verödungsmittels beseitigt. Ziel der Varizenoperation und der endoluminalen Verfahren ist die Ausschaltung einer funktionell wirksamen Varikosis mit dem bestmöglichen kosmetischen Ergebnis. In den meisten Fällen kann dies in Lokalanästhesie – ohne das Risiko einer Allgemeinanästhesie – erfolgen.

Basistherapie aller Venenerkrankungen ist die bereits erwähnte Kompressionsbehandlung in Form eines Kompressionsstrumpfes oder -verbandes, adjuvant werden Phytopharmaka und alternative Verfahren (z. B. Blutegel) eingesetzt.

1.1.9 Pathogenese der Varikosis

Schon aus dem 18. Jahrhundert sind Überlegungen zur Pathogenese der Varikosis überliefert. Im Mittelpunkt stand der Zusammenhang zwischen Venenklappen und Varizenbildung. Unterschiedliche Aussagen gab es zu der Frage, ob die Wandektasie Folge oder Ursache der Klappeninsuffizienz ist. Letztendlich überwogen bereits um die Jahrhundertwende des 19./20. Jahrhunderts Meinungen, die die Venenwandschwäche als Ursache der Varizenbildung und die Klappeninsuffizienz als deren Folge bewerten.

»Die schwere Störung des Klappenschlusses gibt zwar in der Fortentwicklung der Phlebektasie einen ganz hervorragenden ätiologischen Faktor ab, doch ist die Insuffizienz schon als Folgeerscheinung der vorher eingetretenen Erweiterung, nicht aber als deren einleitende Ursache einzuschätzen.« (Nobl G. Der variköse Symptomenkomplex. Berlin: Urban & Schwarzenberg; 1910. Zitiert nach [29]). Bereits vorher formulierte Schambacher 1899 klar die bis heute gültigen pathogenetischen Vorstellungen mit Hinweis auf die erbliche Komponente der Varikosis: »Die Varizenbildung beruht auf einer angeborenen Venenschwäche infolge unregelmäßiger Ausbildung und Anordnung der dieselben konstitutionierenden Elemente ...« (Schambacher C. Ueber die Aetiologie der varicösen Venenerkrankung. Dtsch Zschr Chir 1899;53:575–602. Zitiert nach [29]).

Die erwähnten »konstitutionierenden Elemente« wurden in den folgenden Jahrhunderten näher untersucht. Die histologische Feinstruktur der Venenwand und deren Pathologie bei varikös veränderten Venen gab zunehmend Aufschluß über die pathogenetischen Ursachen der Varikosis.

1.1.10 Histologie und Histopathologie der Venenwand

Die gesunde Venenwand besteht aus drei Schichten (Abb. 9A):

- Innere Schicht (Intima = Endothelschicht/subendotheliale Schicht)
- Mittlere Schicht (Media = Muskelschicht)
- Äußere Schicht = Adventitia

Als typisches kollagenes Bindegewebe besteht die Venenwand zu 60–70 % aus Bausteinen der extrazellulären Matrix mit Strukturproteinen (Kollagen = 50 %, Elastin = 15 %, Fibrillin), Adhäsionsproteinen (Fibronectin, Laminin, Tenascin, Undulin) und Grundsubstanz (Proteoglykane = 1–2 %, Apatit).

Im Vergleich zur kräftigen Muskelschicht der Arterien ist die Muskelschicht der Venenwände weniger ausgeprägt und führt daher zu einer hohen Dehnbarkeit, die unterstützt wird durch die Strukturen der extrazellulären Matrix.

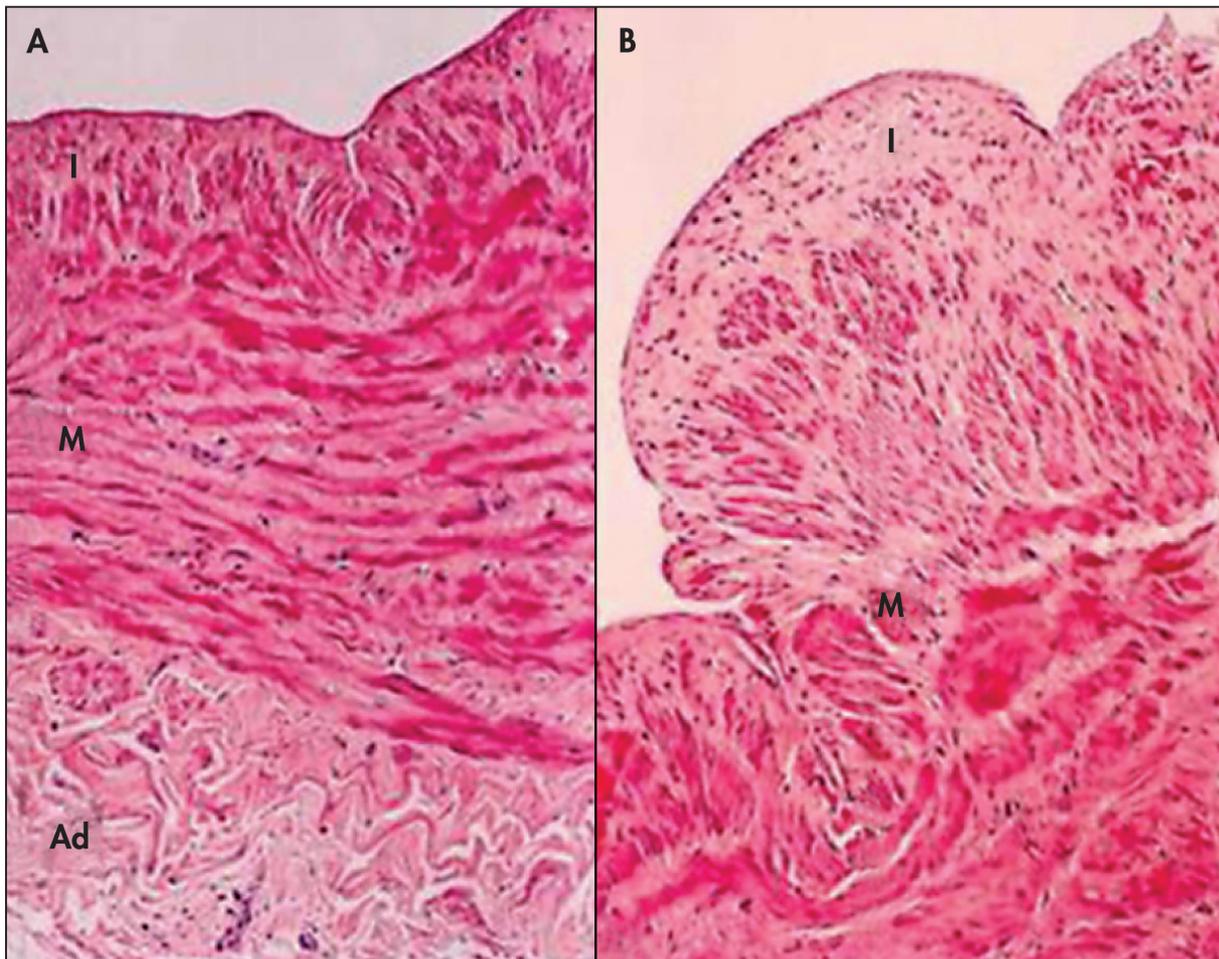


Abb. 9: Histologie der Venenwand. A: Normal. B: Varikös. I = Intima, M = Media, Ad = Adventitia (Mit freundlicher Genehmigung des Autors [20]).

Die variköse Venenwand ist charakterisiert durch Wandumbauprozesse (»Remodeling«) mit Störung des Venenwandtonus (Abb. 9B). Bereits 1978 kam Straubesand [52] zu der Erkenntnis, daß glatte Muskelzellen und Proteoglykanmatrix im Mittelpunkt der Veränderungen stehen. Die Strukturveränderungen der extrazellulären Matrix sind laut Buddecke [9] charakterisiert durch Vermehrung des Kollagengehaltes bei gleichzeitiger Abnahme des Elastingehaltes mit Elastizitätsverlust und reduzierter Zugfestigkeit der Venenwand. Kirsch et al. [32] zeigten mit immunhistochemischen Methoden eine Expressionszunahme der Matrixproteine Kollagen IV, Laminin, Tenaskin, Undulin und Fibronectin in allen untersuchten Varizen im Vergleich zu normalen Venen. Dabei war die Venenwand häufig inhomogen verdickt. Elastische Fasern waren bei leichter Wandaffektion vermehrt, mit zunehmender Wandbeteiligung reduziert und fragmentiert, wodurch sich die Rigidität der Varizen gegenüber normalen Venen erklären läßt. Von den Veränderungen war auch die Venenwand unterhalb einer noch intakten Venenklappe betroffen. Damit wurde ein erneuter Beweis erbracht, daß nicht der Venenklappenschaden, sondern die Venenwandschwäche Ursache der Varizenbildung ist [33]. Auch Clarke et al. [15] zeigten mit duplexsonographischen und plethysmographischen Untersuchungen, daß die Veränderungen der elastischen Wandeigenschaften und nicht der Klappenschaden für die Ausbildung einer Varikosis verantwortlich sind.

Neben den beschriebenen Veränderungen der extrazellulären Matrix konnten Auffälligkeiten der glatten Muskelzellen nachgewiesen werden, z. B. deren Spaltung mit intrazytoplasmatischer Vakuolenbildung bei amorpher extrazellulärer Matrix [47]. Elsharawy et al. [20] beschrieben ähnliche Phänomene wie Formveränderungen der glatten Muskelzellen mit lysosomalen Vakuolen und Pseudopodien sowie Reduktion der elastischen Fasern mit Verlust des Gitternetzwerkes und daraus folgender Abnahme von Stärke und Elastizität der Venenwand. Sansilvestri-Morel et al. [50] fanden eine Abnahme von Kollagen III (eventuell auch Fibronectin) in glatten Muskelzellen von Varizen unter Beteiligung der Matrix-Metalloproteinase-3 als mögliche Ursache der veränderten mechanischen Wandeigenschaften der varikösen Venenwand. Untersuchungen von Knaapen et al. [35] ergaben eine Volumenzunahme der glatten Muskelzellen in varikösen Venen, assoziiert mit einer vermehrten Expression des Östrogenrezeptor β . Badier-Commander et al. [4] zeigten in einer umfangreichen Studie anhand von histologischen, immunhistochemischen und biochemischen Methoden eine ausgeprägte Heterogenität der varikösen Venenwand mit hypertrophen und atrophen Segmenten im Bereich der Media und Vermehrung der Vasa vasorum, Wandverdickungen der Intima sowie Veränderungen des extrazellulären Matrixstoffwechsels. Eine Schlüsselrolle bei den beschriebenen Veränderungen kommt möglicherweise der ebenfalls von Badier-Commander nachgewiesenen vermehrten Expression der Wachstumsfaktoren bFGF und TGF β 1 zu.

Als Hauptursache für die beschriebenen Venenwandveränderungen wird seit langem eine erbliche Prädisposition vermutet [29, 40]. Cario-Toumaniantz et al. [10] fanden eine vermehrte

Expression von Genen, die Strukturen der extrazellulären Matrix kodieren und an deren Umbau in der varikösen Venenwand beteiligt sind. Das parallele Auftreten von pathologischen Veränderungen der extrazellulären Matrix sowohl in der Haut als auch in der Venenwand von Varizen-trägern [49] deutet ebenfalls auf einen systemischen (genetischen) Defekt im Bindegewebe hin. Auch die Untersuchung von Androulakis et al. [2], in der ein gehäuftes Vorkommen von Varizen bei Patienten mit Ektasien der Koronararterien nachgewiesen wurde, spricht für einen generalisierten – möglicherweise genetischen – Defekt der Gefäßwand bei den betroffenen Patienten.

Bereits 1964 untersuchte Niermann [40] 64 Zwillingspaare mit Varikosis. Erbllichkeit wurde immer dann angenommen, wenn die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen deutlich höher war als bei zweieiigen Zwillingen, bei gleichem Konkordanzgrad wurden Umwelteinflüsse für die Ausprägung der Erkrankung verantwortlich gemacht. Für den varikösen Symptomenkomplex wurde ein hoher Konkordanzquotient von 84,2% bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu 39,3% bei zweieiigen Zwillingen ermittelt, der laut Niermann eindeutig auf die vorwiegende Erbllichkeit der Erkrankung hindeutet. Diese Vermutung wurde, wie bereits erwähnt, später durch epidemiologische Studien bestätigt, da bei Varizen-trägern sehr häufig eine positive Familienanamnese gefunden wurde. Der exakte wissenschaftliche Beweis der Erbllichkeit des Varizenleidens konnte jedoch bis heute noch nicht erbracht werden.

1.2 Heritabilität

1.2.1 Definition der Heritabilität

Heritabilität: »(zu lat. heres, heredis »Erbe«) die, -, Erblchkeitsgrad, der auf genetische Unterschiede zurückgehende Anteil der phänotypischen Variabilität. Der H.-Koeffizient ist ein anhand von Ähnlichkeitsanalysen ermitteltes Maß für die Heritabilität eines Merkmals und vor allem für die Auslesezüchtung von Bedeutung ...« [8].

Die Entwicklung des Begriffes Heritabilität verlief laut Bell [6] in drei Stufen: Anfang des 19. Jahrhunderts bedeutete Heritabilität die erbliche Übertragung von Charakter- oder körperlichen Eigenschaften. Später wurde nach Johannsen [31] in nichtgenetische, d. h. umweltbedingte, und genetische Einflüsse unterschieden (Johannsens Erbllichkeit). Dies entspricht der heutigen Definition von Heritabilität im weiteren Sinn (Broad sense heritability). 1936 wurde schließlich die moderne Definition der Heritabilität im engeren Sinn (Narrow sense heritability) entwickelt. Sie beschreibt das Verhältnis der additiven genetischen Varianz zu der phänotypischen Varianz in einer Population [37].

1.2.2 Bedeutung der Heritabilität in der Populationsgenetik

Die Heritabilität (h^2) ist also ein Maß für die Erbllichkeit von Eigenschaften, bei deren phänotypischer Ausbildung sowohl die Genetik als auch Umwelteinflüsse eine Rolle spielen [24, 37]. Insbesondere bei polygenetischen Erkrankungen mit einer kontinuierlichen Phänotypausprägung ist die Berechnung der h^2 von Bedeutung, um die einzelnen Risikofaktoren bezüglich ihres Einflusses zu evaluieren. Heritabilitäten werden durch die Verwendung von Stammbäumen oder Zwillingsstudien mittels Schätzung von Varianzkomponenten bestimmt. Die Schätzung der Heritabilität innerhalb der Populationen ist dabei abhängig von der Aufteilung der beobachteten phänotypischen Varianz (V_P) in die unbeobachtbare genetische Varianz (V_G) und in die auf Umweltfaktoren beruhende Varianz (V_E), d. h. $V_P = V_G + V_E$. Die Größe der genotypischen Varianz kann auf diese Weise bestimmt werden und zur Größe der phänotypischen Varianz in Beziehung gesetzt werden. Grundlage bildet die Definition der Heritabilität im weiteren Sinn als

$$H^2 \text{ (broad sense)} = V_G/V_P.$$

Dabei läßt sich der genotypische Wert (V_G) in additive (V_A), dominante (V_D) und epistatische genetische Einflüsse (V_I) unterteilen. Aus praktischen Gründen wird allerdings zumeist nur die Definition der Heritabilität im engeren Sinn als Quotient der Summe der additiven genetischen Faktoren und der Summe der phänotypischen Varianz verwendet:

$$h^2 \text{ (narrow sense)} = V_A/V_P.$$

Die Heritabilität gibt an, zu welchem Anteil Unterschiede im Phänotyp auf Unterschiede im Genotyp zurückzuführen sind. Sie sagt jedoch nichts über die Anzahl der beteiligten Gene oder deren Lokalisation aus. Weiterhin läßt sich aufgrund der h^2 einer Population nicht zwangsläufig auf die h^2 einer anderen Population schließen, da sowohl die Varianz der additiven und nicht-additiven genetischen Faktoren als auch die Varianz der Umweltfaktoren populationspezifisch sind [54].

2 Arbeitshypothese und Zielsetzung

Aufgrund der bisher vorliegenden Daten und Beobachtungen handelt es sich bei der Varikosis um eine Erkrankung multifaktorieller Genese. Neben einigen umweltbedingten Faktoren deuten das familiär gehäufte Auftreten der Erkrankung und histopathologische Veränderungen in der Venenwand auf eine nicht unerhebliche erbliche Komponente hin. Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, die genetische Disposition für die Ausbildung der Volkskrankheit Varikosis nachzuweisen.

Zu diesem Zweck mußte zunächst die Erbllichkeit der Varikosis wissenschaftlich bewiesen werden. Dieser Nachweis kann über die Berechnung der Heritabilität, die den relativen Einfluß der erblichen und der Umweltfaktoren auf die Ausprägung der individuellen Unterschiede bestimmt, erfolgen. Außerdem war es wichtig zu klären, ob eine Korrelation zwischen dem Schweregrad des Phänotyps der Krankheit und der Heritabilität des jeweiligen Subphänotyps besteht.

Zunächst sollte eine möglichst große Patientenkohorte mit ausgeprägtem Krankheitsbild rekrutiert werden. Anhand der durch Selbstauskunft der Probanden erhobenen Stammbäume sollte dann erstmals die Heritabilität der Varikosis durch eine Varianz-Komponenten-Analyse berechnet werden.

Die vorliegende Arbeit ist Teil des popgen-Biobank-Projektes »Genetische Ursachen der Ausbildung von Krampfadern (Varikosis)«. Ziel des gesamten Projektes ist es, die genetischen Ursachen der Varikosis zu erforschen und die dafür prädisponierenden Gene mittels einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) auf Basis einer Gen-Chip-Studie zu identifizieren. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellte, einen starken Phänotyp repräsentierende Patientenkohorte dient auch als Grundlage für eine Fall-Kontroll-Studie der geplanten genomweiten Assoziationsstudien. Die bei den teilnehmenden Probanden gewonnenen Blutproben sind Ausgangsmaterial für spätere DNS-Isolationen und Genotypisierungen.

Das popgen-Forschungsprojekt »Genetische Ursachen der Ausbildung von Krampfadern (Varikosis)« wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel genehmigt.

3 Material und Methoden

3.1 Fragebogen zur Phänotypisierung

Für die Phänotypisierung der Probanden wurde zunächst ein Fragebogen (Anhang, 8.3) entwickelt. Der vom Patienten zu beantwortende Teil bestand aus Fragen zu demographischen und personenbezogenen Daten sowie zur Anamnese von bisherigen Erkrankungen und – besonders ausführlich – zur speziellen Anamnese der Varikosis. Es folgte die genaue Erhebung der individuellen Stammbäume (Familienmitglieder ersten Grades, d. h. Eltern und Geschwister) in tabellarischer Form, die die Grundlage für die Berechnung der familiären Prädisposition bildeten. Zusätzlich wurden – wie bei allen popgen-Projekten – Angaben zu weiteren Krankheiten und deren Risikofaktoren erhoben. In einem separaten Abschnitt wurden alle Daten zur exakten Verifizierung des Phänotyps – nach den Kriterien der CEAP-Klassifikation – erfaßt. Der Fragebogen wurde dem Patienten mit zwei weiteren Dokumenten, der Patienteninformation (Anhang, 8.1) und der Patientenaufklärung/Einwilligungserklärung (Anhang, 8.2), ausgehändigt.

Die Patientenaufklärung beinhaltete Informationen zur Blutabnahme, zur Speicherung der personenbezogenen Daten sowie zu den Patientenrechten. Die Einwilligungserklärung mußte zusammen mit dem ausgefüllten Fragebogen unterschrieben zurückgegeben werden, wenn der Patient bereit war, an der Studie teilzunehmen. Ein Duplikat verblieb beim Patienten.

3.2 Blutabnahmeset

Das Blutentnahmeset bestand aus drei EDTA-Monovetten (à 9 ml) und einem Multiadapter (Firma Sarstedt Aktiengesellschaft & Co, 51588 Nümbrecht, Deutschland) sowie einem Butterfly des Vacutainersystems (Becton Dickinson Vacutainer Systems, 1 Becton Drive, Franklin Lakes, New Jersey, USA) zur Venenpunktion. Der Multiadapter ermöglichte die gleichzeitige Abnahme der Blutproben für das popgen-Projekt und für die postoperative Laborwertkontrolle, da unterschiedliche Blutabnahmesysteme verwendet wurden.

EDTA-Monovetten und Patientenfragebogen waren durch einen Barcode gekennzeichnet. Die Blutprobendaten wurden getrennt von den persönlichen Patientendaten gespeichert und durch eine fortlaufende Strichkodierung pseudonymisiert. Das Konzept zur Sammlung und Speicherung der Daten wurde vom Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz und der Ethikkommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein geprüft und genehmigt.

3.3 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte von Oktober 2005 bis Juli 2008 an einer Spezialklinik für Venenerkrankungen, der Catio Mosel-Eifel-Klinik in Bad Bertrich. Dort werden jährlich

ca. 4800 stationäre Varizenoperationen durchgeführt mit einem entsprechend hohen Patientenaufkommen. Alle rekrutierten Probanden hatten einen eindeutig medizinisch relevanten Phänotyp (überwiegend Stammvarikosis) und wurden operativ behandelt. Die stationäre Verweildauer betrug durchschnittlich 5 Tage. Die Probanden wurden schriftlich und in einem persönlichen Gespräch über das Studienprojekt informiert. Damit die Entscheidung nicht durch die präoperative Streßsituation beeinflußt wurde, erfolgte das Ansprechen der Probanden erst nach dem operativen Eingriff. Alle Probanden hatten ausreichend Zeit, sich über die Studie zu informieren und Fragen zu stellen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig.

Ausschlußkriterien für die Teilnahme an der Studie waren: Debilität oder Demenz, akut aufgetretene tiefe Venenthrombose, kongenitale (E_C) und ausschließlich kosmetisch bedeutsame Varizen (C_1).

3.4 Probenentnahme

Die Blutentnahme für das popgen-Projekt erforderte in der Regel keine zusätzliche Venenpunktion, da die Entnahme zeitgleich mit der routinemäßig erforderlichen Laborwertkontrolle vor der Entlassung des Probanden durchgeführt wurde. Es wurden mit einer Venenpunktion sowohl die postoperativen Kontrolllaborwerte als auch das Studienblut entnommen. Dabei wurde so vorgegangen, daß zuerst die postoperative Kontrolle entnommen wurde und zuletzt erst das Studienblut. Falls aus technischen Gründen die Blutentnahme abgebrochen werden mußte, konnte der Proband entscheiden, ob er allein für die Studie erneut punktiert werden wollte.

3.5 Lagerung und Transport der Blutproben

Die Blutproben wurden nach der Entnahme sofort (innerhalb von 15 Minuten) bei -20 °C tiefgefroren. Der Transport wurde in speziellen Tiefkühlwagen unter strenger Beachtung der Kühlkette (Trockeneis, -70 °C) in regelmäßigen Abständen nach Absprache mit Mitarbeitern der popgen-Biobank durchgeführt und bis zur DNS-Isolation weiterhin bei -70 °C aufbewahrt.

3.6 Phänotypisierung

Die Phänotypisierung der Probanden erfolgte wissenschaftlich exakt anhand der CEAP-Klassifikation nach klinischen (C), ätiologischen (E), anatomischen (A) und pathologischen (P) Gesichtspunkten.

Die Einteilung nach den klinischen Kriterien (C-Klassifizierung) wurde bei der körperlichen Untersuchung anhand der sicht- und tastbaren Varizen sowie der Symptome der chronisch venösen Insuffizienz vorgenommen. Bei Vorliegen mehrerer klinischer Zeichen erfolgte die Ein-

stufung in die höchste C-Klasse. Die ätiologische Einteilung (E-Klassifizierung) ergab sich aus anamnestischen Daten und der präoperativ erfolgten phlebologischen Untersuchung. Die Studienteilnehmer wurden fast ausschließlich wegen einer primären Varikosis behandelt. Die anatomische Klassifikation (A-Klassifizierung) ergab sich aus der Art und Lokalisation der Varikosis, d. h. aus der phlebologischen Diagnose im engeren Sinn. Zusätzlich zur offiziellen CEAP-Klassifikation wurde in unserer Studie auch die Rezidivvarikosis der Stammvenen V. saphena magna und parva registriert, da diese Probanden einen besonders starken Phänotyp repräsentieren. Die tiefen Venen wurden wegen ihrer nachgeordneten Bedeutung für unsere Studie nicht einzeln aufgeführt. Pathologische Befunde wurden unter »Tiefe Venen« registriert und nach ihrer Ursache in postthrombotisch oder varizenbedingt eingeteilt. Die phlebologische Diagnostik sowie die pathologische Klassifizierung (P) erfolgten mit der Farbduplexsonographie, einer Kombination aus bildgebendem Verfahren (B-Mode) und Dopplersonographie mit der 7,5-MHz-Sonde (Gerät: Hewlett Packard, Image point HX, 3000 Minuteman Road, Adover, Massachusetts 01810, USA). Mit der Duplexsonographie können pathologische Refluxes bei defekten Venenklappen dargestellt und die Morphologie des Venensystems beurteilt werden. Die Untersuchung ist heute Standard bei der präoperativen Diagnostik, insbesondere im Hinblick auf die topographische Darstellung der individuellen Anatomie des Patienten. Weiterhin wurde ein uni-/bidirektionales Dopplergerät zur präoperativen Markierung der Varizen benutzt. Die sonographischen Untersuchungen wurden in stehender Position durchgeführt. Eine Refluxdauer von > 2 Sekunden galt als pathologisch.

Zur Funktionsdiagnostik wurde bei jedem Patienten eine Lichtreflexionsrheographie durchgeführt. Mit dieser Untersuchung wird das Ausmaß der hämodynamischen Störung erfaßt und deren Besserbarkeit nach simulierter Ausschaltung der Varikosis geprüft.

3.7 Datenerfassung

Die Datenerfassung wurde durch medizinische Doktoranden des popgen-Projektes »Genetische Ursachen der Ausbildung von Krampfadern (Varikosis)« unter Aufsicht von Dokumentaren durchgeführt. Für die Dateneingabe wurde ein Inhousetool der popgen-Biobank mit speziellen Eingabemasken benutzt. Es wurden über 200 verschiedene Angaben zum Phänotyp registriert.

3.8 Berechnung der Heritabilität

Die Berechnung der Heritabilität erfolgte mittels der speziellen Software SOLAR® [1] am Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Christian-Albrechts-Universität Kiel (IMIS) unter der Leitung von Herrn Dr. rer. nat. Andreas Wolf. Dafür wurden alle vollständig erhobenen Stammbäume mit den Phänotypdaten der untersuchten Indexpatienten und der weiteren erfaßten Familienmitgliedern ersten Grades (Selbstauskunft) verwendet. Die eigentliche Berech-

nung wurde mittels einer Varianz-Komponenten-Analyse durchgeführt. Diese basiert auf der Annahme, daß sich Verwandte eine bestimmte Anzahl von Genen »identical by descent« teilen und daher bei hinreichend hoher Heritabilität einen ähnlichen Phänotyp aufweisen. Die genetische Varianz wird dann dadurch geschätzt, daß die phänotypische Ähnlichkeit numerisch in Beziehung zum Verwandtschaftsgrad zwischen einzelnen Verwandten gesetzt wird. Die Heritabilität für die unterschiedlichen CEAP-Klassifikationen wurde ermittelt, indem die Indexpatienten bezüglich der Ausprägung der Varikosis in die jeweils höchste der klinischen Klassifikationen C₂, C₃, C₄ bis C₅/C₆ eingestuft wurden.

4 Ergebnisse

4.1 Informationen zur Kohorte

4.1.1 Allgemeine Charakteristika der Kohorte

Im Zeitraum von Oktober 2005 bis Juli 2008 wurden insgesamt 2701 Patienten der Capiro Mosel-Eifel-Klinik als Probanden in die Studie eingeschlossen, dies entspricht einer Beteiligung von ca. 90 % der rekrutierbaren Patienten. Die Kohorte wies folgende Merkmale auf (Tab. 3): Von den Probanden waren 70,5 % (1904) weiblichen und 29,5 % (797) männlichen Geschlechts. Der Altersdurchschnitt der Kohorte betrug 56,2 Jahre bei einer Standardabweichung von $\pm 11,1$ Jahren (Spannweite: 18–83 Jahre). Nach Geschlechtern getrennt wurde das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung mit $56,2 \pm 11,6$ Jahren (18–81 Jahre) für Männer und $56,1 \pm 11,9$ Jahren (21–83 Jahre) für Frauen berechnet. Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn betrug $32,6 \pm 12,2$ Jahre (5–72 Jahre), bei Männern $36,8 \pm 12,8$ Jahre (6–72 Jahre) und bei Frauen $30,8 \pm 11,3$ Jahre (5–72 Jahre). Weiterhin wurde der durchschnittliche BMI aller Probanden mit $26,8 \pm 4,7$ kg/m² (14–66 kg/m²) berechnet, für Männer mit $27,5 \pm 3,7$ kg/m² (20–53 kg/m²) und Frauen mit $26,6 \pm 5,0$ kg/m² (14–66 kg/m²).

Merkmale	Gesamt n = 2701 = 100 %	Männer n = 797 = 29,5 %	Frauen n = 1904 = 70,5 %
Alter [Jahre]	56,2 \pm 11,1 (18–83)	56,2 \pm 11,6 (18–81)	56,1 \pm 11,9 (21–83)
Alter bei Krankheitsbeginn [Jahre]	32,6 \pm 12,2 (5–72)	36,8 \pm 12,8 (6–72)	30,8 \pm 11,3 (5–72)
BMI [kg/m ²]	26,8 \pm 4,7 (14–66)	27,5 \pm 3,7 (20–53)	26,6 \pm 5,0 (14–66)

Tabelle 3: Merkmale der untersuchten Patienten mit Varikosis. Mittelwerte und Standardabweichung (Spannweite) der untersuchten Merkmale. BMI: Body-mass-Index.

Zusätzlich wurde für die 1904 Frauen die Information bezüglich vorausgegangener Schwangerschaften erhoben (Tab. 4). Insgesamt 87,2 % (1665) aller Frauen waren schon mindestens einmal und 65,8 % (1257) mindestens zweimal schwanger. Nur 3,0 % (59) der untersuchten Probandinnen hatten eine Mehrlingsgeburt.

Merkmale der weiblichen Patienten (n = 1904)	Anzahl	Prozent
Pat. mit Schwangerschaft(en) in der Anamnese	1665	87,2
Pat. mit mind. 2 Schwangerschaften in der Anamnese	1257	65,8
Pat. mit Mehrlingsgeburten in der Anamnese	59	3,0

Tabelle 4: Merkmale der untersuchten weiblichen Patienten mit Varikosis.

4.1.2 Klinische Einteilung der Probanden nach Schweregrad der Erkrankung

Alle untersuchten Patienten wurden anhand der stärksten Ausprägung ihrer klinischen Befunde in die CEAP-Klassifikationsklassen C_2 , C_3 , C_4 bzw. C_5/C_6 eingeteilt (Tab. 5). Alle Patienten hatten mindestens eine Varikosis (C_2), es wurden keine Probanden mit einem Befund von C_0 oder C_1 in die Studie aufgenommen.

Eine Varikosis ohne CVI (C_2) wiesen lediglich 16,6 % (448) der untersuchten Probanden auf, wobei bei Männern der Anteil bei 13,0 % (104) lag und bei Frauen bei 18,1 % (344). Symptome einer chronisch venösen Insuffizienz (C_3 bis C_6) zeigten 83,4 % der Probanden (2253), bei den Männern 87,0 % (693) und bei den Frauen 81,9 % (1560). Die mit einer CVI klassifizierten Probanden ließen sich in drei Untergruppen aufteilen. Probanden mit einer Ödembildung (C_3) machten 62,8 % (1698) aus, wobei bei Männern 54,1 % (431) und bei Frauen 66,5 % (1267) diesen Phänotyp aufwiesen. Die nächsthöhere Klassifikation C_4 (Hautveränderungen) war bei 16,3 % (441) der untersuchten Probanden gefunden worden, davon bei 27,4 % (218) der Männer und 11,7 % (223) der Frauen. Die beiden schwersten Ausprägungen der CVI, C_5 (abgeheiltes Ulkus) und C_6 (florides Ulkus), wurden aufgrund der geringen Anzahl in einer Gruppe zusammengefaßt. Insgesamt wurde dieser Befund bei 4,2 % (114) der untersuchten Probanden ermittelt, davon bei 5,5 % (44) des männlichen und 3,7 % (70) des weiblichen Geschlechts.

Die Merkmale Alter, Alter bei Krankheitsbeginn und BMI zeigten in Abhängigkeit vom C-Merkmal folgende Ergebnisse (Tab. 6): Das durchschnittliche Alter der C_2 -Patienten betrug $52,0 \pm 12,3$ Jahre (18–82 Jahre), der C_3 -Patienten $56,4 \pm 10,6$ Jahre (23–82 Jahre), der C_4 -Patienten $58,3 \pm 10,5$ Jahre (24–81 Jahre) und der C_5/C_6 -Patienten $60,9 \pm 10,4$ Jahre (33–83 Jahre). Zusammenfassend wurde für C_3 bis C_5/C_6 (CVI) ein Durchschnittsalter von $57,0 \pm 10,6$ Jahren (23–83 Jahre) ermittelt. Das durchschnittliche Alter bei Krankheitsbeginn wurde für C_2 -Patienten mit $35,8 \pm 11,6$ Jahren (5–72 Jahre), bei C_3 -Patienten mit $32,9 \pm 12,1$ Jahren (6–72 Jahre), bei C_4 -Patienten mit $33,2 \pm 12,7$ Jahren (10–72 Jahre) und bei C_5/C_6 -Patienten mit $30,7 \pm 10,8$ Jahren (14–71 Jahre) bestimmt. Für C_3 bis C_5/C_6 (CVI) wurde ein durchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn von $32,8 \pm 12,1$ Jahren (6–72 Jahre) ermittelt. Die Berechnung des durchschnittlichen BMI ergab folgende Werte: C_2 -Gruppe $25,6 \pm 4,5$ kg/m² (20–42 kg/m²), C_3 -Gruppe $26,5 \pm 4,5$ kg/m² (14–66 kg/m²), C_4 -Gruppe $28,3 \pm 4,8$ kg/m² (18–46 kg/m²), C_5/C_6 -Gruppe $29,6 \pm 5,2$ kg/m² (21–45 kg/m²) und zusammenfassend für die Gruppe CVI (C_3 bis C_5/C_6) $27,1 \pm 4,7$ kg/m² (14–66 kg/m²).

C-Merkmal	Gesamt [n] 2701	Gesamt [Prozent] 100	Männer [n] 797	Männer [Prozent] 29,5	Frauen [n] 1904	Frauen [Prozent] 70,5
C ₂	448	16,6	104	13,0	344	18,1
C ₃	1698	62,8	431	54,1	1267	66,5
C ₄	441	16,3	218	27,4	223	11,7
C ₅ /C ₆	114	4,2	44	5,5	70	3,7
CVI (C ₃ bis C ₆)	2253	83,4	693	87,0	1560	81,9

Tabelle 5: Prävalenz der C-Merkmale (C₂ bis C₆ nach CEAP-Klassifikation) der untersuchten Patienten mit Varikosis. CVI = Chronisch venöse Insuffizienz (C₃ bis C₆).

C-Merkmal	Alter bei Krankheitsbeginn [Jahre]	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]
C ₂	35,8 ± 11,6 (5-72)	52,0 ± 12,3 (18-82)	25,6 ± 4,5 (20-42)
C ₃	32,9 ± 12,1 (6-72)	56,4 ± 10,6 (23-82)	26,5 ± 4,5 (14-66)
C ₄	33,2 ± 12,7 (10-72)	58,3 ± 10,5 (24-81)	28,3 ± 4,8 (18-46)
C ₅ /C ₆	30,7 ± 10,8 (14-71)	60,9 ± 10,4 (33-83)	29,6 ± 5,2 (21-45)
CVI (C ₃ bis C ₆)	32,8 ± 12 (6-72)	57,0 ± 10,6 (23-83)	27,1 ± 4,7 (14-66)

Tabelle 6: C-Merkmale der untersuchten Patienten mit Varikosis nach CEAP-Klassifikation. Mittelwerte und Standardabweichung (Spannweite) der untersuchten Merkmale. CVI = Chronisch venöse Insuffizienz (C₃ bis C₆). BMI: Body-mass-Index.

4.2 Daten zur Heritabilität

4.2.1 Heritabilität der Varikosis und der CEAP-Subgruppen

Die Berechnung der Heritabilität der Varikosis ergab für alle analysierten 2701 Stammbäume einen Wert von $17,3 \pm 2,5\%$ ($p = 1,4 \cdot 10^{-13}$), es wurden 4033 Kernfamilien mit 16434 Individuen ausgewertet (Tab. 7). Bei C_2 -Probanden wurde die h^2 mit $18,5 \pm 6,0\%$ ($p = 7,3 \cdot 10^{-4}$) anhand von 662 Kernfamilien mit 2706 Individuen berechnet. Für die C_3 -Probanden wurde eine Heritabilität von $18,3 \pm 2,1\%$ ($p = 1,5 \cdot 10^{-9}$) anhand von 2539 Kernfamilien mit 10317 Individuen ermittelt. Bei Probanden mit C_4 betrug die Heritabilität $16,7 \pm 6,0\%$ ($p = 1,2 \cdot 10^{-3}$) mit 656 Kernfamilien mit 2702 Individuen. In der höchsten Klassifikationsgruppe (C_5/C_6), bestehend aus 174 Kernfamilien mit 701 Individuen, wurde eine Heritabilität von $9,2 \pm 11,3\%$ ($p = 0,192$, nicht signifikant) gefunden. Zusammenfassend wurde noch die Heritabilität für den CVI-Phänotyp (C_3 bis C_5/C_6) berechnet: $17,1 \pm 2,2\%$ ($p = 2,0 \cdot 10^{-49}$) anhand von 3369 Kernfamilien mit 13270 Individuen.

C-Merkmal	Kernfamilien	Anzahl Personen	Heritabilität (h^2) [%]	Standardabweichung von h^2 [%]	p-Wert
Alle Stammbäume (n = 2701)	4033	16434	17,3	$\pm 2,5$	$1,4 \cdot 10^{-13}$
C_2 (n = 448)	662	2706	18,5	$\pm 6,0$	$7,3 \cdot 10^{-4}$
C_3 (n = 1698)	2539	10317	18,3	$\pm 2,1$	$1,5 \cdot 10^{-9}$
C_4 (n = 441)	656	2702	16,7	$\pm 6,0$	$1,2 \cdot 10^{-3}$
C_5/C_6 (n = 114)	174	701	9,2	$\pm 11,3$	0,192
CVI (n = 2253)	3369	13720	17,1	$\pm 2,2$	$2,0 \cdot 10^{-49}$

Tabelle 7: Heritabilität der C-Merkmale nach CEAP-Klassifikation. CVI = Chronisch venöse Insuffizienz (C_3 bis C_6).

5 Diskussion

5.1 Kohorte

Bei den bisher durchgeführten epidemiologischen Untersuchungen, z. B. der Tübinger Studie [23], der Bonner Venenstudie [46] und den in Frankreich erhobenen Daten [11], handelte es sich um bevölkerungsrepräsentative Studien, deren Probanden per Zufallsstichprobe in einer definierten Region rekrutiert wurden. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen nur medizinisch behandlungsbedürftige Probanden (Patienten der Capiro Mosel-Eifel-Klinik) berücksichtigt. Die CEAP-Klassifikation wurde bei der Phänotypisierung der Probanden konsequent angewendet. Hiermit ist die exakte Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der neueren Studien [11, 46] gegeben.

Insgesamt wurden 2701 Probanden rekrutiert, eine der Bonner Venenstudie (BVS) vergleichbare Anzahl (3072 zufällig ausgewählte Personen), wohingegen die französischen Autoren lediglich 872 Personen untersuchten. Im Vergleich zur bevölkerungsrepräsentativen Bonner Venenstudie ergab sich bei unserer, an erkrankten Probanden durchgeführten Studie ein deutlich höherer Anteil von Frauen (Capiro MEK 70,5 %, BVS 56,1 %). Ein höheres Erkrankungsrisiko für Frauen wird jedoch auch in der BVS bestätigt: Hier gaben 36,6 % der weiblichen im Vergleich zu nur 19,3 % der männlichen Befragten an, eine Varikosis zu haben, und in der Vergangenheit hatten weit mehr Frauen (31,0 %) als Männer (12,7 %) venentherapeutische Maßnahmen durchführen lassen. Grund dafür könnte eine stärkere Prädisposition des weiblichen Geschlechts für die Ausbildung einer Varikosis sein oder eine höhere Bereitschaft von Frauen, sich deswegen medizinisch behandeln zu lassen [38], zumal Frauen häufiger unter typischen Stauungsbeschwerden und Komplikationen der Varikosis leiden [12, 46].

Der Vergleich des BMI zeigte keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern, beide lagen mit einem durchschnittlichen BMI von 26,8 kg/m² im Bereich der Übergewichtigkeit (Präadipositas, BMI 25 bis < 30 kg/m²). Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen [7, 23, 46, 48, 55], in denen Übergewichtigkeit als Kofaktor bei der Ausbildung einer Varikosis beobachtet wurde. Mit zunehmendem Schweregrad der varikösen Erkrankung wurde sowohl in der BVS als auch in unserer Studie eine Zunahme des BMI (Capiro MEK C₂ 25,6 kg/m² bis C₅/C₆ 29,6 kg/m² vs. BVS C₁ 25,7 kg/m² bis C₂ 27,3 kg/m²) gefunden.

In unserer Kohorte wurden nur Probanden mit medizinisch bedeutsamer Varikosis untersucht (C₂ bis C₆), ausgeschlossen waren Probanden mit den Phänotypen C₀ und C₁. Letztere stellten in der bevölkerungsrepräsentativen BVS den Hauptanteil der Probanden dar (68,7 %, davon C₀ 9,6 %, C₁ 59,1 %). Vergleichbare prozentuale Anteile fanden sich in beiden Studien für die CEAP-Klassifikation C₂ (BVS 14,3 %, Capiro MEK 16 %). Einen deutlich höheren Anteil an chronisch venöser Insuffizienz (C₃ bis C₅/C₆) zeigten erwartungsgemäß die Probanden der Capiro

MEK mit 83,4 %, während in der BVS nur 17 % Zeichen einer CVI aufwiesen. Dies war im Detail auf folgende Unterschiede in den C-Klassifikationen zurückzuführen: C₃-Probanden Capio MEK 62,8 % vs. BVS 13,4 %, C₄-Probanden Capio MEK 16,3 % vs. BVS 2,9 %, C₅/C₆-Probanden Capio MEK 4,2 % vs. BVS 0,7 %.

Bei der Altersverteilung zum Untersuchungszeitpunkt zeigte unsere Studie keinen wesentlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern (Männer 56,2 Jahre, Frauen 56,1 Jahre), somit handelte es sich bei der behandlungsbedürftigen Varikosis bei beiden Geschlechtern um eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Hiermit wurden die Ergebnisse früherer Studien [7, 12, 23, 46], in denen eine Zunahme der Prävalenz von Varizen mit fortschreitendem Lebensalter gefunden wurde, bestätigt. Darüber hinaus wurde in Übereinstimmung mit der BVS und der französischen Studie [11] nachgewiesen, daß die Schwere der Erkrankung (nach der CEAP-Klassifikation) im höheren Lebensalter zunimmt. In unserer Studie wurden zusätzlich geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet: Männer waren prozentual deutlich häufiger von den höheren C-Klassifikationsklassen betroffen: C₄ bei 27,4 % der Männer und nur 11,7 % der Frauen, C₅/C₆ bei 5,5 % der männlichen und 3,7 % der weiblichen Probanden. Zum gleichen Ergebnis kam auch Carpentier [12], der häufiger trophische Hautveränderungen bei Männern als bei Frauen (5,4 % vs. 2,8 %) festgestellt hat. Auch dies weist auf eine größere Bereitschaft der Frauen hin, sich medizinisch behandeln zu lassen, während Männer erst bei einer deutlich fortgeschrittenen Venenerkrankung ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.

In unserer Studie wurde erstmals das Alter bei Krankheitsbeginn (erstes Auftreten von Varizen) erfragt. Ein Vergleich mit anderen Studien war hierbei nicht möglich, da dieser wichtige Parameter bisher nicht untersucht wurde. Das Alter bei Erkrankungsbeginn unterschied sich deutlich zwischen den Geschlechtern (Männer 36,8 Jahre, Frauen 30,8 Jahre). Der frühere Erkrankungsbeginn bei Frauen kann vor allem durch hormonelle Faktoren erklärt werden, da die Wirkung der Östrogene auf die glatte Muskulatur der Gefäßwände und die Dehnbarkeit der Kollagenfasern seit langem bekannt ist [26]. Gestagene haben im Venensystem eine synergistische Wirkung und führen ebenfalls zu einer Abnahme des Venenwandtonus sowie einer Verschlechterung der venösen Hämodynamik [27]. Die hormonellen Einflüsse treten verstärkt bei Hormonsubstitution, besonders aber auch während Schwangerschaft(en) auf. Diese Einschätzung wurde durch die hohen Prozentzahlen der Frauen, die schon mindestens einmal (87,2 %) oder mehrmals (65,8 %) schwanger waren, bestätigt.

Das Alter bei Krankheitsbeginn zeigte eine negative Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung (nach CEAP-Klassifikation) zum Untersuchungszeitpunkt, d. h. je früher Zeichen der Erkrankung im Leben der Betroffenen auftraten, desto stärker war die Ausprägung der Erkrankung im weiteren Verlauf. Die Beziehung zwischen Alter bei Krankheitsbeginn und Schwere der Erkrankung weist auf eine genetische Grundlage der Varikosis hin, da bei frühem Auftreten der

Krankheit Umweltfaktoren aufgrund der kurzen Expositionsdauer eine geringere pathogenetische Bedeutung haben könnten.

Zusammenfassend zeigte unsere Kohorte im Vergleich zu den früher untersuchten Studienpopulationen nur Probanden mit stark ausgeprägter Varikosis. Die Ergebnisse sind hinsichtlich Altersverteilung sowie BMI mit den anderen Studien vergleichbar. Im Vergleich zu den bisher vorgelegten bevölkerungsrepräsentativen epidemiologischen Studien wies unsere Kohorte einen deutlich höheren Frauenanteil auf und bestätigte damit das höhere Erkrankungsrisiko des weiblichen Geschlechts. Als neuer Parameter wurde in unserer Studie erstmals das Alter bei Krankheitsbeginn ermittelt, mit dem Ergebnis eines deutlich früheren Einsetzens der Krankheitssymptome bei Frauen und bei Patienten mit besonders schwerer Ausprägung der Erkrankung.

5.2 Heritabilität der Varikosis und der einzelnen C-Klassifikationsklassen

Mit der vorliegenden Arbeit konnte zum ersten Mal die Heritabilität der Varikosis wissenschaftlich ermittelt werden. Schon in zahlreichen früheren Veröffentlichungen wurde vermutet, daß es sich bei der Varikosis um eine angeborene Venenwandschwäche handelt. Bisher konnte jedoch nur in der Arbeit von Niermann [40] deren Vererbbarkeit gezeigt werden, allerdings nur an einer kleinen Population von 75 eineiigen und 56 zweieiigen Zwillingen. Die große Anzahl der in unserer Untersuchung zur Schätzung der Heritabilität zur Verfügung stehenden Datensätze (2701 Stammbäume, 4033 Kernfamilien und 16434 Individuen) ermöglichte es, die Heritabilität der Varikosis ausgesprochen präzise mit $17,3 \pm 2,5\%$ zu berechnen. Die Heritabilität erwies sich zudem mit einem p-Wert von $1,35 \cdot 10^{-13}$ als statistisch hochsignifikant. Der vorliegende Schätzwert liegt im Bereich der Heritabilität von kardiovaskulären Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie (systolischer Blutdruck 15,0%) [16], ebenfalls einer Erkrankung multifaktorieller Genese. Die Genauigkeit unserer Berechnungen beruhte vor allem auf dem hohen Verwandtschaftsgrad (nur Verwandte ersten Grades) der analysierten Individuen sowie der großen Anzahl von Kernfamilien und nur zu einem geringeren Teil auf der Anzahl der Individuen pro Familie. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1996 von Falconer et al. beschrieben [22]. Bisher durchgeführte Studien wurden im Gegensatz zu unserer Untersuchung nur an einer relativ geringen Anzahl von Stammbäumen und Kernfamilien durchgeführt, z. B. bei 81 Kernfamilien mit kardiovaskulären Risikofaktoren [16].

Um den Zusammenhang zwischen Genetik und Schwere der Erkrankung festzustellen, wurde die Heritabilität für alle C-Klassifikationen einzeln berechnet. Dabei wurden nur geringe Unterschiede gefunden: $C_2 = 18,5 \pm 6,0\%$ ($p = 7,3 \cdot 10^{-4}$); $C_3 = 18,3 \pm 2,1\%$ ($p = 1,5 \cdot 10^{-9}$); $C_4 = 16,7 \pm 6,0\%$ ($p = 1,2 \cdot 10^{-3}$), lediglich die Heritabilität der C-Klassifikation C_5/C_6 wich mit nur $9,2 \pm 11,3\%$ ($p = 0,192$) deutlich ab. Sie war allerdings aufgrund einer sehr geringen Anzahl von Probanden auch statistisch nicht signifikant. Hochsignifikant war die Heritabilität bei den

Patienten mit CVI (C_3 bis C_5/C_6): $17,1 \pm 2,2\%$ ($p = 2,0 \cdot 10^{-49}$). Somit wiesen alle Phänotypen eine vergleichbar hohe Heritabilität auf. Dies deutet auf einen gleich hohen genetischen Einfluß auf die Ausprägung der C-Merkmale hin.

5.3 Bewertung der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie wird eine große Population mit ausschließlich behandlungsbedürftigen Probanden vorgestellt. Die hohe Signifikanz der für die analysierten Parameter erzielten Ergebnisse resultiert aus der großen Anzahl von Kernfamilien, die für deren Schätzung zur Verfügung stand. Einschränkend muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Angaben zu den Familienmitgliedern bzw. zu den Stammbäumen auf Selbstauskünften der Indexpatienten beruhen. Aufgrund der großen Anzahl der untersuchten Probanden und dem schweren Phänotyp der Krankheit in Verbindung mit einem hohen Leidensdruck und einer damit einhergehenden intensiven – auch intrafamiliären – Auseinandersetzung mit der Erkrankung gehen wir jedoch von einer gesicherten Datenlage aus.

Die Heritabilität ist immer abhängig von der jeweiligen Population und kann daher nicht auf andere Populationen übertragen werden [54]. Wir präsentieren in unserer Studie erstmalig die Berechnung der Heritabilität für eine medizinisch behandlungsbedürftige Varikosis von Patienten einer Fachklinik mit einem großen überregionalen Einzugsbereich. Aufgrund der nachgewiesenen Heritabilität stellen die Indexpatienten unserer Studie somit eine ideale Ausgangsbasis für die geplanten Genotypisierungsstudien dar.

5.4 Ausblick

Das Ziel des gesamten popgen-Biobank-Projektes Varikosis ist es, die genetischen Ursachen für die Ausbildung der Varikosis zu erforschen und die dafür prädisponierenden Gene mittels einer genomweiten Assoziationsstudie auf Basis einer Gen-Chip-Studie zu identifizieren. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit dem Aufbau einer idealen Patientenkohorte für eine Fall-Kontroll-Studie als Ausgangsbasis der sich anschließenden genomweiten Assoziationsstudien (GWAS). Insgesamt wurden 2701 Probanden mit einem stark ausgeprägten Phänotyp, d. h. einer therapiebedürftigen Varikosis, rekrutiert. Die Zahl von 2701 Fällen ist bei Vergleich zu derzeitigen aktuellen GWAS, wie z. B. Franke et al. [25] und Hofmann et al. [28], als wahrscheinlich ausreichend hinsichtlich der statistischen Aussagekraft zu bezeichnen. Bei der Zusammenstellung der Fall-Kontroll-Studie als Ausgangsbasis für eine erfolgreiche GWAS ist auf eine optimale Zusammensetzung der Fälle mit einer hohen Heritabilität zu achten, um einen möglichst großen Erfolg im Hinblick auf die Identifizierung einzelner krankheitsverursachender Gene zu erzielen. Mit einem solchen Erfolg wäre die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Therapie- und Prophylaxemöglichkeiten gegeben.

6 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Einfluß der Genetik bei der Volkskrankheit Varikosis zu beweisen. Im Zeitraum von Oktober 2005 bis Juli 2008 konnte eine große homogene, aus schweren Phänotypen bestehende Patientenkohorte rekrutiert werden.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte an der Fachklinik für Venenerkrankungen, der Capiro Mosel-Eifel-Klinik in Bad Bertrich. Zuerst wurde ein spezieller Fragebogen zur Erfassung der phänotypischen Parameter sowie der Stammbäume der Varikosispatienten zur Bestimmung der Heritabilität entwickelt. Die gesamte Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universitätsklinik Schleswig-Holstein genehmigt. Während der stationären Behandlung der Patienten wurden alle erforderlichen Phänotypdaten erhoben sowie Blut von insgesamt 2701 Studienprobanden als Ausgangsmaterial für spätere DNS-Isolationen bzw. -Genotypisierungen entnommen. Erstmals wurde die Heritabilität der Varikosis anhand der 2701 erhobenen Stammbäume der Indexpatienten durch eine Varianz-Komponenten-Analyse berechnet und die klinische Relevanz von Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, BMI) ermittelt. Die Heritabilität für die Ausprägung einer behandlungsbedürftigen Varikosis wurde mit 17,3 % ermittelt und ist somit mit der Heritabilität von kardiovaskulären Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie (systolischer Blutdruck 15,0 %) vergleichbar, ebenfalls einer Erkrankung multifaktorieller Genese.

Aufgrund der von uns erstmals durchgeführten wissenschaftlichen Berechnung der Heritabilität der Varikosis anhand einer großen Anzahl von Stammbäumen erkrankter Probanden wurde der eindeutige Nachweis einer genetischen Komponente bei der Krankheitsentstehung der Varikosis erbracht.

Die Identifikation einzelner krankheitsverursachender Gene soll in Zukunft im Rahmen des popgen-Forschungsprojektes »Genetische Ursachen der Ausbildung von Krampfadern (Varikosis)« mit Hilfe von Genotypisierungsstudien erfolgen. Zusammen mit den bereits existierenden Kontrollkohorten der Biobank popgen bildet die an der Capiro MEK rekrutierte Patientenkohorte eine ideale Ausgangsbasis für eine Fall-Kontroll-Studie der geplanten genomweiten Assoziationsstudien.

7 Literatur

1. Almasy L, Blangero J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1198–1211.
2. Androulakis AE, Katsaros AA, Kartalis AN, Stougiannos PN, Andrikopoulos GK, Triantafyllidi EI, Pantazis AA, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Varicose veins are common in patients with coronary artery ectasia. Just a coincidence or a systemic deficit of the vascular wall? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27(5):519–524.
3. Augustin M, Zschocke I, Vanscheidt W, Schöpf E. Lebensqualität bei chronischer Veneninsuffizienz. Der Freiburger Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Venenerkrankungen. *Dtsch Arztebl* 1999;96(30): A1971–A1973.
4. Badier-Commander C, Couvelard A, Henin D, Verbeuren T, Michel JB, Jacob MP. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study. *J Pathol* 2001;193(3):398–407.
5. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 2005;15(3):175–184.
6. Bell AE. Heritability in retrospect. *J Hered* 1977;68(5):297–300.
7. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 1988;4(2):96–101.
8. Brockhaus-Enzyklopädie in 30 Bänden. 21., völlig neu bearb. Aufl. Bd.12, HANF-HURR. Leipzig, Mannheim: Brockhaus; 2006. 340 p.
9. Buddecke E. Pathobiochemie der Venenwand. *Phlebologie* 1995;24:153–162.
10. Cario-Toumaniantz C, Boularan C, Schurgers LJ, Heymann MF, Le Cunff M, Léger J, Loirand G, Pacaud P. Identification of differentially expressed genes in human varicose veins: involvement of matrix gla protein in extracellular matrix remodeling. *J Vasc Res* 2007; 44(6):444–459.
11. Carpentier PH, Cornu-Thénard A, Uhl JF, Partsch H, Antignani PL; Société Française de Médecine Vasculaire; European Working Group on the Clinical Characterization of Venous Disorders. Appraisal of the information content of the C classes of CEAP clinical classifica-

- tion of chronic venous disorders: a multicenter evaluation of 872 patients. *J Vasc Surg* 2003; 37(4):827–833.
12. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Ponçot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004;40(4):650–659.
 13. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A. Epidemiology and costs of venous diseases in central Italy. The San Valentino Venous Disease Project. *Angiology* 1997;48(7):583–593.
 14. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30(6):674–680.
 15. Clarke GH, Vasdekis SN, Hobbs JT, Nicolaidis AN. Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins. *Surgery* 1992;111(4):402–408.
 16. de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Soler JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *BMC Med Genet* 2008;9:32.
 17. Dinkel R. Venenerkrankungen, ein kostenintensives Geschehen. Die Entwicklung der Krankheitskosten zwischen 1980 und 1990. *Phlebologie* 1997;26:164–168.
 18. Eberth-Willershausen W, Marshall M. Prevalence, risk factors and complications of peripheral venous diseases in the Munich population. *Hautarzt* 1984;35(2):68–77.
 19. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M, Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40(6):1248–1252.
 20. Elsharawy MA, Naim MM, Abdelmaguid EM, Al-Mulhim AA. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6(2): 219–224.

21. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(3):149–153.
22. Falconer DS, Mackay TFC. *Introduction to quantitative genetics*, 4th ed. Harlow, Essex: Longmans Green; 1996.
23. Fischer H, editor. *Venenleiden – Eine repräsentative Untersuchung in der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie)*. München: Urban und Schwarzenberg; 1981.
24. Fisher RA. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. *Trans R Soc Edinb* 1918;52:399–433.
25. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, Sventoraityte J, Nikolaus S, Mayr G, Domingues FS, Albrecht M, Nothnagel M, Ellinghaus D, Sina C, Onnie CM, Weersma RK, Stokkers PC, Wijmenga C, Gazouli M, Strachan D, McArdle WL, Vermeire S, Rutgeerts P, Rosenstiel P, Krawczak M, Vatn MH; IBSEN study group, Mathew CG, Schreiber S. Sequence variants in IL10, ARPC2 and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 2008;40(11):1319–1323.
26. Goodrich SM, Wood JE. Peripheral venous distensibility and velocity of venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:740–744.
27. Göretzlehner G, Simon E. Auswirkung der Sexualsteroiden auf die Gefäßwand. *Phlebologie* 1999;28(2):40–44.
28. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede KI, Schürmann M, Müller-Quernheim J, Krawczak M, Rosenstiel P, Schreiber S. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008;40(9):1103–1106.
29. Hohlbaum GG. Pathogenetische Theorien und chirurgische Therapie der Varizen im 19. und 20. Jahrhundert – Teil 1. *Phlebologie* 1998;27:138–146.
30. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology* 2003;54 Suppl 1:S19–S31.
31. Johannsen W. *Ueber Erbllichkeit in Populationen und in reinen Linien. Ein Beitrag zur Beleuchtung schwebender Selektionsfragen*. Jena: Gustav Fischer; 1903.

32. Kirsch D, Schreiber J, Dienes HP, Böttger T, Junginger T. Alterations of the extracellular matrix of venous walls in varicose veins. *Vasa* 1999;28(2):95–99.
33. Kirsch D, Wahl W, Böttger T, Junginger T. Primary varicose veins – changes in the venous wall and elastic behavior. *Chirurg* 2000;71(3):300–305.
34. Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the »CEAP« classification. *Mayo Clin Proc* 1996;71(4):338–345.
35. Knaapen MW, Somers P, Bortier H, De Meyer GR, Kockx MM. Smooth muscle cell hypertrophy in varicose veins is associated with expression of estrogen receptor-beta. *J Vasc Res* 2005;42(1):8–12.
36. Lee AJ, Evans CJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol* 2003;56(2):171–179.
37. Lush JL. Intra-sire correlations or regressions of offspring on dam as a method of estimating heritability of characteristics. *J Anim Sci* 1940:293–301.
38. Madar G, Widmer LK, Zemp E, Maggs M. Varicose veins and chronic venous insufficiency disorder or disease? A critical epidemiological review. *Vasa* 1986;15(2):126–134.
39. Marshall M. *Praktische Phlebologie*. Berlin: Springer; 1987.
40. Niermann H. *Zwillingsdermatologie. Eine Studie über den Erblichkeitsgrad bei 89 Hautkrankheiten nach Untersuchung von 370 Zwillingspaaren*. Heidelberg: Springer; 1964.
41. Pfeifer W. *Etymologisches Wörterbuch des Deutschen*. 2nd ed. Berlin: Akademie Verlag; 1993. 726 p.
42. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995;21(4):635–645.
43. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 261. Auflage. Berlin: de Gruyter; 2007.
44. Rabe E, Bauersachs RM, Pannier F, List SM. *Venenerkrankungen der Beine*. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2009 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; H. 44).

45. Rabe E, editor. Grundlagen der Phlebologie. 3. erweiterte und vollständig überarbeitete Neuauflage. Köln: Viavital; 2003.
46. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel KH. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie – Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003; 32:1–14.
47. Renno WM, Saleh F, Wali M. A journey across the wall of varicose veins: what physicians do not often see with the naked eye. *Med Princ Pract* 2006;15(1):9–23.
48. Sadick NS. Predisposing factors of varicose and telangiectatic leg veins. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18(10):883–886.
49. Sansilvestri-Morel P, Fioretti F, Rupin A, Senni K, Fabiani JN, Godeau G, Verbeuren TJ. Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? *Clin Sci (Lond)* 2007;112(4):229–239.
50. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Jullien ND, Lembrez N, Mestries-Dubois P, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Decreased production of collagen Type III in cultured smooth muscle cells from varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3. *J Vasc Res* 2005;42(5):388–398.
51. Schulte KL, editor. Kappert – Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Bern: Verlag Hans Huber; 1998. 271 p.
52. Staubesand J. Matrixvesikel und Mediadysplasie; ein neues Konzept zur formalen Pathogenese der Varikose. *Phlebol Proktol* 1978;7:109–140.
53. Van den Oever R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem. *Int Angiol* 1998;17(3):161–167.
54. Visscher PM, Hill WG, Wray NR. Heritability in the genomics era – concepts and misconceptions. *Nat Rev Genet* 2008;9(4):255–266.
55. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, Da Silva A, editors. Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Prospektiv-epidemiologische Untersuchung. Baseler Studie I-III 1959–1978. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber; 1981.

8 Anhang

8.1 Patienteninformation



popgen, 1.Med.Klinik, UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Kiel Arnold-Heller-Str. 3 24105 Kiel



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein



Campus Kiel
1. Medizinische Klinik
MOSEL-EIFEL-KLINIK
Bad Bertrich

Forschungsprojekt **popgen**
Studienzentrale

Tel: 0431 / 597-3710
Fax: 0431 / 597-3730
E-Mail: info@popgen.de
Internet: www.popgen.de

An die Patientinnen und Patienten
der MOSEL-EIFEL-KLINIK

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir sind eine Forschungsgruppe am Universitätsklinikum in Kiel. Zur Zeit bauen wir eine bundesweit einmalige medizinische Datenbank auf. Wir sammeln Informationen über den Zusammenhang von Krankheiten und menschlichen Erbanlagen.

Gerade die weit verbreiteten Krankheiten wie Darmkrebs, Herzinfarkt, Asthma, chronische Darmentzündungen, Krampfadern oder Zahnfleischerkrankungen nehmen immer mehr zu. Wir wollen wissen, wie solche Krankheiten durch Veränderungen des genetischen Bauplanes eines Menschen mitverursacht werden. Mithilfe dieses neuen Wissens können solche Krankheiten in Zukunft besser und schneller diagnostiziert werden. Dadurch hoffen wir, zukünftig gefährdeten sowie bereits erkrankten Menschen frühzeitiger und besser helfen zu können.

Deshalb wenden wir uns heute an Sie.

Bitte helfen Sie uns, das Krampfadernleiden aufzuklären!

Wir möchten Sie einladen, an unserer Untersuchung teilzunehmen und bitten um eine Blutprobe und die Beantwortung eines Fragebogens.

Aus dem Blut wird die DNA (Erbsubstanz) gewonnen. Sie enthält die genetische Information eines Menschen. Wir vergleichen darin bestimmte Risikofaktoren für das Krampfadernleiden (so genannte Risikogene) mit uns vorliegenden Kontrolldaten von gesunden Menschen. So wird sich herausstellen, ob die Risikogene tatsächlich die Rolle spielen, die wir vermuten.

MEDIZINISCHE LEITUNG:

Dr. med. Susanna Nikolaus
Telefon: +49-431 / 597- 4118
Klin.Kooperationspartner:
Dr. med. Norbert Frings
Petra Krusche
Tel: +49-2674 / 940193

STUDIENZENTRALE:

Telefon +49-431 / 597- 3710
Telefax +49-431 / 597- 3730
Email: info@popgen.de
Internet: www.popgen.de

PROJEKTLEITUNG:

Dipl. soz. Huberta von Eberstein
Telefon +49-431 / 597- 3170
PROJEKTWISSENSCHAFTLER:
Dr. rer. nat. Andreas Fiebrig
Telefon: +49-431 / 597- 3882

Ihre Daten werden streng vertraulich behandelt. Die Mosel-Eifel-Klinik und das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein haben jahrzehntelange Erfahrung mit dem Schutz von Patientendaten. Die Forschungsergebnisse werden ohne Namen, nur mit einem Code versehen gespeichert. Da unser Projekt unter ärztlicher Leitung steht, unterliegen alle Mitarbeiter der ärztlichen Schweigepflicht. Zudem überwacht das unabhängige Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein unser Projekt zusammen mit der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel.

Warum ist die Erforschung des Krampfadelerleidens wichtig?

Das Krampfadelerleiden ist als Volkskrankheit zu bezeichnen, die, je nach Auswahl der Kriterien, bis zu 23% der Bevölkerung betrifft (Bonner Venenstudie von Prof. Rabe, 2003). Folgeerkrankungen der Varikosis sind häufig tiefe Beinvenenthrombosen und daraus resultierende Lungenarterienembolien. Die Kosten, die durch die Behandlung von Varikosis bzw. deren Folgeerkrankungen entstehen, belaufen sich für die Krankenkassen auf über 1 Milliarde Euro im Jahr (Angaben der Deutschen Venen-Liga e.V.). Die Erkrankung zeigt eine deutliche familiäre Häufung. Wenn die Ursachen für die Varikosis, an der immer mehr Menschen leiden, nicht gefunden werden, wird es keine bessere Therapie geben. Die in unserem Projekt gewonnenen Erkenntnisse über die Krankheitsursachen werden wir der Öffentlichkeit zugänglich machen, so dass sie allen Menschen nutzen. Daher wird dieses Forschungsprojekt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung finanziell gefördert.

Ihre Teilnahme wird uns sehr helfen!

Sollten Sie noch Fragen haben, wenden Sie sich bitte an uns. Sie erreichen unser Studienbüro in Kiel unter der Telefonnummer



0431/597-3710.

Mit freundlichen Grüßen

Handwritten signature of Dr. med. Susanna Nikolaus.

Dr. med. Susanna Nikolaus

Handwritten signature of Dr. rer. nat. Andreas Fiebig.

Dr. rer. nat. Andreas Fiebig

Handwritten signature of Dr. med. Norbert Frings.

Dr. med. Norbert Frings

Handwritten signature of Petra Krusche.

Petra Krusche



8.2 Patientenaufklärung/Einwilligungserklärung

UK
SH



Vorname:
Name:
Straße:
PLZ
Ort:

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein

→ **Campus Kiel**
1. Medizinische Klinik
Biobank **popgen**
Arnold-Heller-Str.3
24105 Kiel

Telefon +49-431 / 597- 3710
Telefax +49-431 / 597- 3730
Email: info@popgen.de
Internet: www.popgen.de

POPGEN-STUDIE: GENETISCHE URSACHEN DES KRAMPFADERLEIDENS (VARIKOSIS) Patientenaufklärung / Einwilligungserklärung

Wir führen an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel das Forschungsvorhaben **popgen** zur genetischen Veranlagung von weit verbreiteten Krankheiten durch. Untersucht werden dabei neben *chronischen Venenerkrankungen u.a. auch chronische entzündliche Darmerkrankungen, Reizdarm, Darmkrebs, Gallensteine, Erkrankungen der Herzkranzgefäße (KHK), entzündliche Erkrankungen des Zahnfleisches und des Zahnhalteapparates und einige neurologische Erkrankungen wie Krampfleiden und Morbus Parkinson (Schüttellähmung)*. Um unsere Forschungserkenntnisse überprüfen zu können, bitten wir Sie um die Einwilligung, Ihnen

30 ml peripher venöses Blut

entnehmen zu dürfen und die daran gewonnen genetischen Daten ebenso wie Ihre zusätzlichen Angaben auf dem beiliegenden Fragebogen ausschließlich zu den oben genannten Forschungszwecken zu speichern. Wir beabsichtigen, aus Ihrem Blut DNA (Erbsubstanz) zu gewinnen, um die genetische Veranlagung zu einer der oben genannten Erkrankungen zu überprüfen. Die dafür verantwortlichen Gene können sich überall im gesamten Erbgut befinden. Es werden jedoch nur die jeweils als relevant bekannten Gene untersucht.

Risiken der Blutentnahme:

Wie zu einer Routineblutentnahme werden Ihnen unter sterilen Bedingungen 30 ml Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Dazu ist die Punktion einer Vene notwendig. Die Risiken einer Blutentnahme sind: Lokale Infektion ("bakterielle Entzündung, Vereiterung"), Fehlpunktion der Vene und anschließende Ausbildung eines Blutergusses (Hämatom), sehr selten Fehlpunktion einer Schlagader, Schädigung eines Hautnervs mit der möglichen Folge dauerhafter Schmerzen und/oder bleibenden Funktionseinschränkungen. Alle oben genannten Risiken sind bei sachgemäßer Durchführung extrem selten.

Speicherung von Daten:

Ihre persönlichen Daten (Name, Vorname, Adresse, Geburtsdatum) werden getrennt von den Probanddaten gespeichert. Die Proben werden durch eine fortlaufende Strichkodierung pseudonymisiert. Die mit der Probe verbundenen Informationen (d.h. Angaben aus dem Fragebogen, Genotypen) sind nur über diese Kodierung abrufbar. Zur Qualitätskontrolle unserer Daten bitten wir Sie um die Genehmigung, vorhandene Patientenunterlagen einsehen zu dürfen. Für diese spezielle Situation entbinden Sie den behandelnden Arzt von der Schweigepflicht gegenüber verantwortlichen ärztlichen Mitarbeitern des Forschungsvorhabens.

Auf die Daten haben nur autorisierte Mitarbeiter des Forschungsprojektes Zugriff. Da das Projekt unter ärztlicher Leitung steht, unterliegen alle Mitarbeiter der ärztlichen Schweigepflicht. Eine Weitergabe Ihrer Daten an unberechtigte Dritte (insbesondere Arbeitgeber, Versicherungen) ist ausgeschlossen. Die Weitergabe von Proben und Informationen an wissenschaftliche Kooperationspartner erfolgt ohne Angaben zu Ihrer Person. Bei Beendigung der Forschungsaktivitäten (frühestens nach 20 Jahren) werden die Proben und die dazu gehörenden Daten vernichtet. Das Konzept zur Sammlung und Speicherung aller Daten wurde vom Unabhängigen Landeszentrum für Datenschutz Schleswig-Holstein (AZ LD4-16.1/03.001) und der Medizinischen Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (AZ A 156/03) geprüft und positiv bewertet.

Die Herausgabe einzelner persönlicher Untersuchungsergebnisse ist aus forschungsmethodischen Gründen nicht möglich. Durch diese Untersuchungen wird eine Vielzahl von genetischen Merkmalen getestet werden. Es ist der Zweck der Untersuchung, eine Risikoabschätzung für bestimmte genetische Erkrankungen in der „Durchschnittsbevölkerung“ zu erstellen. Dieses schließt eine persönliche Risikobewertung nicht ein. Es ist daher nicht zu erwarten, dass sich durch die Untersuchungen persönlichkeitsrelevante Erkenntnisse ergeben. Auf Ihren Wunsch informieren wir Sie gerne über den allgemeinen Fortgang des Forschungsprojektes. In diesem Fall würden wir Ihren Namen, Ihren Vornamen und Ihre Adresse gemäß den datenschutzrechtlichen Bestimmungen des Landes Schleswig Holstein in einer gesonderten Adressdatei speichern, um Ihnen einen Projektbericht zusenden zu können.

Patentrechte

Es kann sein, dass im Rahmen zukünftiger Forschungsergebnisse Patente entstehen, die auf Erkenntnissen basieren, die aus Ihren Proben gewonnen wurden. Solche Patente sind die Voraussetzung für die Entwicklung neuer Medikamente. In diesem Fall besteht kein individueller Patentanspruch, basierend auf Ihrem individuellen biologischen oder genetischen Material.

Widerruf

Die Teilnahme an diesen wissenschaftlichen Untersuchungen ist absolut freiwillig. Solange Ihre persönlichen Daten nicht gelöscht sind, kann Ihre Zustimmung jederzeit widerrufen werden. Daraus entstehen Ihnen keinerlei Nachteile. Gegebenenfalls bereits entnommene Proben werden dann unverzüglich vernichtet, und Ihre Daten werden umgehend gelöscht. Einen etwaigen Widerruf Ihrer Zustimmung richten Sie bitte schriftlich an die administrative Leitung **popgen**, 1. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, D- 24105 Kiel.

Weitere Fragen

Wünschen Sie ein weitergehendes, ausführliches Arztgespräch, so vereinbaren Sie bitte einen Termin unter 0431/597-3710.

Verantwortliche ärztliche Leitung

Dr. med. Susanna Nikolaus

Klinische Kooperationspartner

Dr. med. Norbert Frings, Arzt für Chirurgie- Gefäßchirurgie- Phlebologe
Petra Krusche, Ärztin für Physikalische und Rehabilitative Medizin- Phlebologin

Projektwissenschaftler

Dr. rer. nat. Andreas Fiebig

Administrative Leitung

Dipl. soz. Huberta von Eberstein

Ich willige in die Entnahme von 30 ml Blut und die Speicherung der in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten ein. Das Eigentum an diesem Material geht damit an das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein über.

Ich hatte ausreichend Zeit und Gelegenheit zur Entscheidung. Mir ist bekannt, dass durch eine Nicht-Teilnahme keinerlei Nachteile für mich entstehen können.

Ich erteile die Genehmigung zur Einsicht in vorhandene Patientenunterlagen in der Mosel-Eifel-Klinik durch den/die verantwortliche Studienarzt/-ärztin.

Ich weiß, dass ich meine Zustimmung jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Mir ist bekannt, dass ich zusätzliche Fragen in einem persönlichen Gespräch mit dem/der verantwortlichen Studienarzt/-ärztin klären kann.

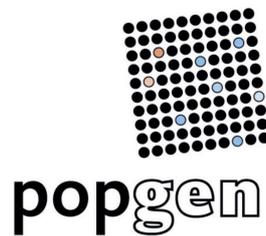
....., den 2009

Unterschrift:

8.3 Patientenfragebogen

Fragebogen zur Studie

Genetische Ursachen der Ausbildung von Krampfadern (Varikosis)



BARCODE
VAR

Herzlich willkommen! Wir freuen uns darüber, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Zu Beginn haben wir einige allgemeine Fragen zu Ihrer Person und Ihrer Herkunft, bzw. der Herkunft Ihrer Eltern.

1)	Heutiges Datum	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag	Monat	Jahr
2)	Geschlecht	<input type="checkbox"/> männlich		
		<input type="checkbox"/> weiblich		
3)	Geburtsdatum	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		Tag	Monat	Jahr
4)	Körpergröße (cm):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	Gewicht (kg):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
5)	Sind Sie in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
	Sind Sie in Schleswig-Holstein geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
	Wenn nicht in Schleswig-Holstein, in welchem Bundesland sind Sie dann geboren?			
	Bundesland: _____			
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land sind Sie dann geboren?			
	Land: _____			
6)	Wo sind Sie aufgewachsen?	<input type="checkbox"/> ländliche Gegend (Dorf)	<input type="checkbox"/> Stadt	
	Wo leben Sie heute?	<input type="checkbox"/> ländliche Gegend (Dorf)	<input type="checkbox"/> Stadt	
7)	Ist Ihr Vater in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
	Ist Ihr Vater in Schleswig-Holstein geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
	Wenn nicht in Schleswig-Holstein, in welchem Bundesland ist Ihr Vater dann geboren?			
	Bundesland: _____			
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihr Vater dann geboren?			
	Land: _____			
8)	Ist Ihre Mutter in Deutschland geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
	Ist Ihre Mutter in Schleswig-Holstein geboren?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	
	Wenn nicht in Schleswig-Holstein, in welchem Bundesland ist Ihre Mutter dann geboren?			
	Bundesland: _____			
	Wenn nicht in Deutschland, in welchem Land ist Ihre Mutter dann geboren?			
	Land: _____			

9) Wie schätzen Sie Ihre gegenwärtige körperliche Verfassung ein? <input type="checkbox"/> sehr gut <input type="checkbox"/> gut <input type="checkbox"/> weniger gut <input type="checkbox"/> schlecht
10) Falls Sie gesundheitliche Beschwerden haben, welche sind das?

Im Folgenden werden Ihnen Fragen zu Ihrer Erkrankung Krampfadern (Varikosis) gestellt:

11) Haben Sie sichtbare Krampfadern? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, wann traten die ersten Anzeichen dafür auf? Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>
12) Hatten Sie jemals eine tiefe Beinvenen-Thrombose (Blutgerinnsel)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
13) Hatten Sie jemals eine Lungen-Embolie? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
14) Hatten Sie jemals eine Venenentzündung? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
15) Nehmen Sie Medikamente zur Blutverdünnung ein? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Marcumar oder ähnliche Medikamente <input type="checkbox"/> Aspirin oder ähnliche Medikamente <input type="checkbox"/> Sonstige Medikamente

16) Hatten Sie schon schwere Operationen?

- ja
- nein

Wenn mehr als einmal, wann zum letzten Mal?

Jahr:

Wie häufig insgesamt?

Anzahl:

17) Waren Sie schon einmal schwanger?

- ja
- nein

Wenn ja, wann zum ersten Mal?

Jahr:

Wenn mehr als einmal, wann zum letzten Mal?

Jahr:

Wie häufig insgesamt?

Anzahl:

Hatten Sie schon einmal eine Mehrlingsschwangerschaft?

- nein
- ja, Anzahl:

18) Nehmen Sie die Hormone?

- nein
- ja, Anti-Baby-Pille
- ja, Wechseljahrhormone
- ja, andere: _____

19) Haben Sie Fettstoffwechselstörungen?

- ja
- nein

20) Tragen Sie regelmäßig Kompressionsstrümpfe?

- ja
- nein

21) Leiden Sie unter Schweregefühl oder Spannungsgefühl der Beine?

- ja
- nein

22) Haben Sie vor allem abends auftretende Beinschwellungen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
23) Leiden Sie unter Ekzemen an den Beinen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
24) Haben Sie Schmerzen nach längerem Stehen oder Sitzen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
25) Haben Sie Schmerzen nach längerem Gehen? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
26) Leiden Sie unter Juckreiz der Beine? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
27) Leiden Sie häufig unter Wärme- bzw. Hitzegefühl der Beine? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
28) Haben Sie Fuß- oder Wadenkrämpfe? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
29) Ihre berufliche Tätigkeit ist überwiegend verbunden mit <input type="checkbox"/> Stehen <input type="checkbox"/> Sitzen <input type="checkbox"/> sich abwechselnder körperlicher Belastung <input type="checkbox"/> körperlicher Schwerarbeit
30) Treiben Sie Sport, wenn ja welchen regelmäßig? <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Wandern & Walking <input type="checkbox"/> Joggen <input type="checkbox"/> Schwimmen <input type="checkbox"/> Skilanglauf <input type="checkbox"/> Skiabfahrt <input type="checkbox"/> Gymnastik <input type="checkbox"/> Krafttraining <input type="checkbox"/> Ballsportarten <input type="checkbox"/> Sonstiges: _____

Die nächsten Fragen beschäftigen sich mit weiteren wichtigen Informationen zu Ihren Krampfadern:

31) Um Ihr Leiden zu lindern wurden folgende therapeutische Maßnahmen vorgenommen:

- eine Operation
- Verödung / Laser
- Kompressionsstrumpf oder Verband
- andere: _____
- keine

32) Leiden Ihre Eltern, Ihre Geschwister oder Ihre Kinder **unter Krampfadern (Varikosis)**? Bitte kreuzen Sie in der folgenden Tabelle an (x), wie viele Geschwister und / oder Kinder Sie haben und wer davon verstorben ist. Geben Sie das jetzige Alter an bzw. das Alter zum Todeszeitpunkt. Bitte tragen Sie ein, wer aus Ihrer Familie ebenfalls **unter Krampfadern (Varikosis)** leidet.
Auch wenn keiner Ihrer Familienangehörigen unter Krampfadern leidet, füllen Sie bitte den dickumrandeten Teil der Tabelle aus.

Familienangehörige/r			jetziges Alter bzw. Alter bei Todeszeitpunkt	leidet unter Krampfadern
	Haben / hatten Sie ...	verstorben		
Mutter	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Vater	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Bruder 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Bruder 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Bruder 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Schwester 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Schwester 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Schwester 3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Tochter 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Tochter 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Sohn 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Sohn 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Haben Sie weitere Kinder oder Geschwister, und wer leidet unter Krampfadern?

33) Im Folgenden geht es um die exakte medizinische Beurteilung Ihrer Krampfadem:

(Vom Arzt auszufüllen!)

Klassifikations- gruppe	C = Klinische Zeichen	Rechtes Bein	Linkes Bein	Beide Beine
C ₀	Keine sichtbaren oder tastbaren Zeichen einer Venenerkrankung			
C ₁	Besenreiser, retikuläre Varizen, Corona phlebectatica			
C ₂	Varizen			
C ₃	Ödeme ohne Hautveränderungen			
C ₄	Hautveränderungen			
	- Ekzem			
	- Siderose			
	- Dermatoliposklerose			
	- Hypodermatitis			
C ₅	Abgeheiltes Ulkus			
C ₆	Florides Ulkus			
E = Ätiologie				
E _C	Kongenital			
E _P	Primär			
E _S	Sekundär			
A = Anatomische Lokalisation				
A _S	Superfizial (oberflächliche Venen)			
A _{S1}	Besenreiser / retikuläre Varizen			
A _{S2}	V. saphena magna - Oberschenkel			
A _{S2R}	Crossenrezidiv V. saphena magna			
A _{S2NA}	Neo-Angiogenese			
A _{S3}	V. saphena magna - Unterschenkel			
A _{S4}	V. saphena parva			

Klassifikations- gruppe	C = Klinische Zeichen	Rechtes Bein	Linkes Bein	Beide Beine
A _{S4R}	Crossenrezidiv V. saphena parva			
A _{S5}	Seitenäste			
A _D	Deep (tiefe Venen)			
A _{DV}	varizenbedingt			
A _{DP}	postthrombotisch			
A _P	Perforansvenen			
A _{P17}	Perforansvenen Oberschenkel			
A _{P18}	Perforansvenen Unterschenkel			
P = Pathologische Klassifikation				
P _R	Reflux			
P _O	Obstruktion			
P _{RO}	Reflux und Obstruktion			

Nun kommen wir zu anderen weit verbreiteten Krankheiten:

34) Ist Ihr Blutzuckerspiegel erhöht? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> ich weiß nicht <input type="checkbox"/> nein <i>Wenn nein, bitte weiter mit Frage 39.</i>
35) Ist bei Ihnen eine Zuckerkrankheit (Diabetes) von einem Arzt diagnostiziert worden? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
36) Welcher Diabetes-Typ liegt nach Ihrem Wissen vor? <input type="checkbox"/> „Jugendlicher Diabetes“ (Typ 1) <input type="checkbox"/> „Altersdiabetes“ (Typ 2) <input type="checkbox"/> sonstiger Diabetes (z.B. Diabetes nach Bauchspeicheldrüsenentzündung, Schwangerschaftsdiabetes) <input type="checkbox"/> ich weiß nicht
37) Geben Sie bitte an, wann Ihre Diabetes- Erkrankung festgestellt wurde. Jahr: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> oder damaliges Alter: <input type="text"/> <input type="text"/>

38) Wie wird Ihre Blutzuckerkrankheit behandelt? <input type="checkbox"/> nur mit Tabletten <input type="checkbox"/> nur mit Insulin (Spritzen) <input type="checkbox"/> mit Insulin und Tabletten <input type="checkbox"/> nur über eine angemessene Ernährung <input type="checkbox"/> keine Behandlung								
39) Leiden Sie an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (M. Crohn, Colitis ulcerosa, Colitis intermediata)? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ich weiß nicht								
40) Hatten Sie von einem Arzt festgestellte Gallensteine? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein								
41) Wurde bei Ihnen ein Nierenleiden festgestellt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, nehmen Sie regelmäßig an einem Dialyse-Programm (Blutwäsche) teil? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein								
42) Ist bei Ihnen eine Krebserkrankung festgestellt worden? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Wenn ja, um welche handelt es sich: <table><tr><td><input type="checkbox"/> Brustkrebs</td><td><input type="checkbox"/> Magenkrebs</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Lungenkrebs</td><td><input type="checkbox"/> Hautkrebs</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Prostatakrebs</td><td><input type="checkbox"/> Blutkrebs</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Darmkrebs</td><td><input type="checkbox"/> Sonstige, welche: _____</td></tr></table>	<input type="checkbox"/> Brustkrebs	<input type="checkbox"/> Magenkrebs	<input type="checkbox"/> Lungenkrebs	<input type="checkbox"/> Hautkrebs	<input type="checkbox"/> Prostatakrebs	<input type="checkbox"/> Blutkrebs	<input type="checkbox"/> Darmkrebs	<input type="checkbox"/> Sonstige, welche: _____
<input type="checkbox"/> Brustkrebs	<input type="checkbox"/> Magenkrebs							
<input type="checkbox"/> Lungenkrebs	<input type="checkbox"/> Hautkrebs							
<input type="checkbox"/> Prostatakrebs	<input type="checkbox"/> Blutkrebs							
<input type="checkbox"/> Darmkrebs	<input type="checkbox"/> Sonstige, welche: _____							
43) Sind Sie an einem Krampfleiden (Epilepsie) erkrankt? <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein								

<p>44) Besteht bei Ihnen eine von einem Arzt festgestellte Atemwegserkrankung?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja<input type="checkbox"/> nein <p>Wenn ja, um welche handelt es sich?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> chronische Bronchitis<input type="checkbox"/> Asthma<input type="checkbox"/> Sarkoidose (Morbus Boeck)<input type="checkbox"/> sonstige, welche: _____
<p>45) Hat ein Arzt bei Ihnen eine der folgenden Hautkrankheiten festgestellt?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Neurodermitis (atopisches Ekzem, Milchschorf)<input type="checkbox"/> Schuppenflechte (Psoriasis)<input type="checkbox"/> sonstige, welche: _____<input type="checkbox"/> keine
<p>46) Wie häufig haben Sie in den letzten 2 Jahren im Durchschnitt Alkohol getrunken?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Mehr als 1–2 mal pro Woche<input type="checkbox"/> 1–2 mal pro Woche<input type="checkbox"/> seltener als 1 mal pro Woche<input type="checkbox"/> nie
<p>47) Haben Sie in Ihrem Leben über einen längeren Zeitraum (mehr als 2 Jahre) mindestens 5 Zigaretten pro Tag geraucht?</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> ja<input type="checkbox"/> nein

Herzlichen Dank für Ihre Mitwirkung!

Bitte beachten Sie auch die nächste Seite.

Wir haben noch einige abschließende Fragen an Sie:

Wir können Ihnen leider keine persönlichen Untersuchungsergebnisse mitteilen.

*Aufgrund vieler Rückfragen von Patienten führen wir jedoch eine separate Adressendatei für die Zusendung **allgemeiner** Informationen zum Fortgang des Projektes. Wünschen Sie die Zusendung per E-Mail, geben Sie bitte Ihre E-Mail Adresse an.*

Möchten Sie weiter über die allgemeinen Ergebnisse der Studie auf dem Laufenden gehalten werden? Wenn ja, werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse aufbewahren, um Sie über die neuesten Fortschritte zu informieren. Diese Daten werden natürlich getrennt von Ihren persönlichen Untersuchungsdaten gespeichert.

- ja, ich möchte weiter informiert werden
- nein, ich möchte nicht weiter informiert werden

E-Mail- Adresse: _____

In Zukunft werden Folgestudien zu dieser Untersuchung durchgeführt. Wir würden uns freuen, wenn auch Sie wieder daran teilnehmen. In diesem Fall werden wir Ihren Namen und Ihre Adresse getrennt von Ihren Studiendaten für eine erneute Kontaktaufnahme zu Beginn der Folgestudie speichern.

Sind Sie bereit, an einer Folgestudie teilzunehmen?

- ja
- nein

*Haben Sie Fragen, wenden Sie sich bitte an das **popgen** -Team (Tel.: 0431/597-3710). Sie können uns auch eine E-mail schicken: info@popgen.de*

Nochmals vielen Dank! Und alles Gutes für Sie!


Ihr **popgen** Forschungsteam

9 Danksagung

Mein Dank gilt insbesondere meiner Doktormutter, Frau Priv.-Doz. Dr. med. S. Nikolaus, für die Überlassung des Themas und Herrn Prof. Dr. med. S. Schreiber für die Möglichkeit, im Rahmen des popgen-Projektes an seinem Institut promovieren zu können.

Für die intensive Betreuung sowie fachliche und motivierende Unterstützung während der Erstellung der Arbeit bedanke ich mich bei dem wissenschaftlichen Projektleiter, Herrn Dr. rer. nat. A. Fiebig.

Meinem Chef, Herrn Dr. med. N. Frings, Chefarzt der Capio Mosel-Eifel-Klinik, danke ich vielmals für die vielfältige fachliche und organisatorische Unterstützung bei der Projektdurchführung, insbesondere bei der Rekrutierung der Patienten unserer Klinik.

Vom Institut für medizinische Informatik und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, danke ich Herrn Dr. rer. nat. A. Wolf für die technische Hilfe bei der Berechnung der Heritabilität und Herrn Prof. Dr. rer. nat. M. Krawczak für seine hilfreiche Beratung und Mitarbeit an der Publikation.

Den Mitarbeiterinnen der popgen-Biobank, insbesondere Frau Dipl.-Soz. H. von Eberstein, Frau B. Timm und Frau Dr. C. Höll danke ich für die technische Unterstützung bei der elektronischen Datenverwaltung der Patientenfragebögen, vor allem während der Patientenrekrutierungsphase.

Mein Dank gilt auch dem Pflegepersonal und den Kollegen der Capio Mosel-Eifel-Klinik, die mich bei der Projektdurchführung unterstützt haben.

Insbesondere danke ich allen Patienten, die mit Interesse und Geduld während ihrer stationären Behandlung an der Studie teilgenommen haben.

Meinen Eltern danke ich posthum und bedauere sehr, daß beide die Fertigstellung dieser Arbeit nicht mehr erleben konnten.

Danken möchte ich auch meinem Ehemann, Herrn S. Aulich, für seine geduldige und hilfreiche kritische Begleitung sowie die Unterstützung bei der Erstellung des Typoskriptes.

10 Lebenslauf

- 27.05.1953 Geboren in Weilburg/Lahn
- 1960–1964 Grundschule in Weilburg und Hannover
- 1964–1972 Besuch der Wilhelm-Raabe-Schule in Hannover, Abschluß Abitur
- 1972–1975 Krankenpflegeausbildung an der Krankenpflegeschule des Robert-Koch-Krankenhauses in Gehrden, Abschluß Staatsexamen
- 1975–1978 Krankenschwester an der Medizinischen Klinik des Robert-Koch-Krankenhauses, Leitung einer Pflegegruppe
- 1978–1978 Unterrichtsassistentin an der Krankenpflegeschule des Städtischen Krankenhauses in Geesthacht
- 1978–1979 Lehrgang »Leitung und Unterricht an Krankenpflegesschulen« im Fortbildungszentrum für Berufe im Gesundheitswesen des Berufsbildungswerkes des DGB in Hamburg
- 1979–1981 Krankenschwester in der Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin des Agnes-Karll-Krankenhauses in Laatzen
- 1981–1987 Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität in Gießen
- 27.11.1987 Erteilung der Approbation als Ärztin
- 1988–1990 Assistenzärztin in der Mosel-Eifel-Klinik, Fachklinik für Venenerkrankungen in Bad Bertrich
- 1990–1991 Assistenzärztin in der Klinik am Hellweg, orthopädische Rehabilitationsklinik in Bad Sassendorf
- 1992–1995 Assistenzärztin in der Kurklinik Mühlenweg, internistische Rehabilitationsklinik in Erwitte/Bad Westernkotten
- 1995–1999 Assistenzärztin in der phlebologischen Praxis D. Kubelka in Koblenz

- 2000–2005 Niedergelassene Ärztin für Physikalische und Rehabilitative Medizin und freie Mitarbeit in der Capio Mosel-Eifel-Klinik, Bad Bertrich
- Seit 01/2006 Angestellte Ärztin in der Capio Mosel-Eifel-Klinik, Bad Bertrich
- August 1996 Anerkennung als Fachärztin für Physikalische und Rehabilitative Medizin
- Juli 1997 Genehmigung zum Führen der Zusatzbezeichnung Phlebologie
- Publikationen Krusche PP, Lauven PM, Frings N. Infiltrationsanästhesie bei Varizenstripping. Phlebologie 1995;24:48–51
- Fiebig A, Krusche P, Wolf A, Krawczak M, Timm B, Nikolaus S, Frings N, Schreiber S. Heritability of chronic venous disease. Hum Genet 2010;127(6): 669–674.
- Vorträge 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie, September 1994, Recklinghausen
- Fortbildungswoche für Praktische Phlebologie, Juni 1995, Berlin
- 2005–2010 Erstellung der vorliegenden Arbeit