

Primary varicose veins*

Compression therapy

H. Partsch

Private practice, Vienna

Keywords

Varicose veins, compression stockings, venous pumping, oedema, leg-complaints

Summary

Background: Compression stockings are widely used in patients with varicose veins. **Methods:** Based on published literature three main points are discussed: 1. the rationale of compression therapy in primary varicose veins, 2. the prescription of compression stockings in daily practice, 3. studies required in the future. **Results:** The main objective of prescribing compression stockings for patients with varicose veins is to improve subjective leg complaints and to prevent swelling after sitting and standing. No convincing data are available concerning prevention of progression or of complications. In daily practice varicose veins are the most common indication to prescribe compression stockings. The compliance depends on the severity of the disorder and is rather poor in less severe stages. Long-term studies are needed to proof the cost-effectiveness of compression stockings concerning subjective symptoms and objective signs of varicose veins adjusted to their clinical severity. **Conclusion:** Compression stockings in primary varicose veins are able to improve leg complaints and to prevent swelling.

Schlüsselwörter

Varizen, Kompressionsstrümpfe, venöse Pumpe, Ödem, Beinbeschwerden

Zusammenfassung

Hintergrund: Kompressionsstrümpfe werden bei Patienten mit Krampfadern häufig verwendet. **Methoden:** Basierend auf veröffentlichter Literatur werden drei Punkte diskutiert: 1. das Rationale einer Kompressionstherapie bei primärer Varikose, 2. die Verordnung von Kompressionsstrümpfen in der täglichen Praxis, 3. erforderliche Studien in der Zukunft. **Ergebnisse:** Das wichtigste Behandlungsziel bei der Verordnung von Kompressionsstrümpfen für Patienten mit Krampfadern ist die Verbesserung von subjektiven Beinbeschwerden sowie die Verhinderung von Schwellungszuständen nach Sitzen und Stehen. Bezüglich der Verhinderung von Komplikationen oder eines Fortschreitens der Veränderungen liegen keine überzeugenden Daten vor. In der täglichen Praxis sind Krampfadern die häufigste Indikation für eine Verordnung von Kompressionsstrümpfen. Die Compliance hängt von der Schwere der Veränderungen ab und ist bei weniger ausgeprägten Formen gering. Langzeitstudien sind erforderlich, um die Kosteneffektivität von Kompressionsstrümpfen bezüglich subjektiver Beinbeschwerden und klinischer Symptome von Varizen entsprechend ihrem Ausprägungsgrad zu beweisen. **Schlussfolgerung:** Kompressionsstrümpfe vermögen bei primärer Varikose Beinbeschwerden zu lindern und einer Beinschwellung vorzubeugen.



Prof. Dr. Hugo Partsch, Wien

Varizen kann man

- operieren,
- sklerosieren,
- komprimieren oder
- ignorieren.

Im Einklang mit diesem simplifizierenden Konzept wird in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie zur Diagnostik und Therapie des Krampfadernleidens festgehalten, dass grundsätzlich in jedem Stadium der Erkrankung eine konservative Therapie möglich ist, wobei diese weder im Stande ist, Varizen zu beseitigen noch deren Entstehung zu verhindern (7). Im Folgenden sollen folgende Punkte diskutiert werden:

- Rationale einer Kompressionstherapie bei primären Varizen,
- Verordnung von Kompressionsmitteln in der Praxis,
- erforderliche Studien in der Zukunft.

Die Ausführungen beschränken sich auf die klinische Entität der unkomplizierten Varikose (CEAP C1 und C2) und schließen die Indikation der chronischen Veneninsuffizienz (CEAP C3-C6) sowie einer Kompression nach interventioneller Krampfadernbehandlung aus. Nachdem bei den Stadien C1 und C2 keine Verbände oder andere Kompressionsmittel zur Anwendung kommen, werden nur Kompressionsstrümpfe besprochen.

Correspondence to:

Prof. Dr. Hugo Partsch
Baumeistergasse 85, 1160 Wien, Austria
Tel. +43/1/485 58 53, Fax +43/1/480 03 04
E-mail: Hugo.Partsch@meduniwien.ac.at

Primäre Varikose – Kompressionstherapie

Phlebologie 2010; 39: 133–137

Received: March 9, 2010

accepted: March 9, 2010

* Herrn Prof. Dr. W. Hach zum 80. Geburtstag

Kompressionstherapie bei primären Varizen

Angestrebt wird

- die Linderung subjektiver Beschwerden der Patienten,
- die Verbesserung der bei Varikose gestörten venösen Hämodynamik sowie
- das Fortschreiten der Krampfäden und
- eine Verhinderung von Komplikationen.

Subjektive Beschwerden bei Varizenpatienten

Schon Leo Widmer hat in seiner Baseler Studie gezeigt, dass 55% der Varizenpatienten über Beinbeschwerden klagen, aber 45% von Individuen ohne Krampfäden ähnliche Symptome beschreiben (28). Auch laut Bonner Venenstudie gab ungefähr jeder zweite Befragte Beinbeschwerden an (22).

Trotz mangelnder Spezifität der subjektiven Beschwerden konnte in einigen randomisierten Studien bei Patienten mit Besenreiser- und retikulären Varizen, aber auch bei Menschen ohne Venenveränderungen eine Verbesserung der Symptome durch leichte Kompressionsstrümpfe (10–15 mm Hg) gezeigt werden (14). Blätler und Mitarbeiter, die zwischen somatisch bedingten und emotionellen Beschwerden unterscheiden, konnten zeigen, dass bei einem Kollektiv von Berufstätigen Kompressionsstrümpfe mit einem Andruck von 15 mm Hg im Stande sind, vor allem die im Laufe eines Arbeitstages zunehmenden, somatischen Symptome zu reduzieren (2).

Bei Frauen mit Schwangerschaftsvarikose zeigte eine randomisiert kontrollierte Studie eine Besserung der subjektiven Symptome durch 25–32 mm Hg Strümpfe, nicht aber des objektiven Varizenbefundes (26). Auch eine neue Metaanalyse kommt zum Schluss, dass nach den vorliegenden Daten von 25 randomisierten kontrollierten Studien bei Patienten mit primärer Varikose die subjektiven Beschwerden, nicht aber eine Progredienz des Krampfädenleidens reduziert werden könnten (11).

Tab. 1 Unter standardisierten Kniebeugen hochgepumptes Blutvolumen in ml (expelled volume) bei 16 Patienten mit primärer Varikose ohne und mit Kompressionsstrümpfen (Fußvolumetrie, Mittelwerte und Standardabweichungen; Normalwerte: $18,56 \pm 5,33$ ml) (25).

| Strumpfklasse | Druck (mmHg) | |
|------------------|--------------|---------------------|
| I | 15–21 | $15,04 \pm 11,96$ |
| II | 23–32 | $16,23 \pm 10,82^*$ |
| III | 34–46 | $16,52 \pm 9,78^*$ |
| ohne Kompression | | $13,00 \pm 6,97$ |

*signifikant gegenüber ohne Kompression ($p < 0,05$)



Abb. 1 Magnetresonananz-Querschnitt in Höhe des größten Wadenumfangs bei einem Varizenpatienten im Stehen ohne (a) und mit Kompressionsstrumpf (b), der im untersuchten Beinsegment einen Andruck von 22 mmHg ausübte (Rosidal mobil®, Fa. Lohmann Rauscher): Man erkennt, dass der Strumpf die Konfiguration des Beinsegmentes von oval (a) zu kreisförmig ändert (b) und dass unter dem Strumpf die tiefen Venen – vor allem die Muskelsinus – wesentlich stärker eingeengt werden als die Varizen (links in den Bildern) (15).

Verbesserung der gestörten venösen Hämodynamik

In Varizen ist das Blutvolumen erhöht, die venöse Pumpleistung bei intaktem Muskel-Gelenksapparat aber nur mäßig eingeschränkt (3, 18). Simultane Untersuchungen mittels Fußvolumetrie und peripherer Venendruckmessung zeigten, dass im Vergleich zu Gesunden das hochgepumpte Blutvolumen (expelled volume) bei Varizenpatienten durchschnittlich um 33%, die ambulatoische venöse Hypertension aber nur um 21% eingeschränkt ist (18). Eindrucksvolle Verbesserungen des plethysmographisch gemessenen „expelled volume“ unter Kompressionsstrümpfen konnten in Abhängigkeit vom Kompressionsdruck nachgewiesen werden (19), wobei Patienten mit schweren Formen einer chronischen Veneninsuffizienz mehr profitierten als Krampfaderträger (20, 25).

Die ►Tabelle 1 zeigt einen Anstieg des mittels Fußvolumetrie gemessenen hochgepumpten Blutvolumens bei Varizenpatienten in Abhängigkeit von der verwendeten Kompressionsklasse (25). Eine signifikante Verbesserung der venösen Pumpleistung konnte bei Druckwerten von über 23 mmHg, nicht jedoch bei Drücken unter 21 mmHg nachgewiesen werden. Niedrigere Kompressionsklassen, die etwa in Frankreich den Großteil der Strumpfverschreibungen ausmachen, sind demnach wirksam, um abendliche Beinödeme zu verhindern, aber zu schwach, um eine hämodynamische Wirksamkeit im Gehen zu bewirken. Bei der Venendruckmessung konnten wir unter verschiedenen starken Kompressionsstrümpfen keine signifikante Verbesserung der venösen Pumpleistung in Form einer Reduktion der ambulatoischen venösen Hypertension nachweisen (17).

Diese scheinbar diskrepanten Befunde können damit erklärt werden, dass Volumen und Druck in den Beinvenen nicht linear korrelieren:

In aufrechter Körperhaltung ist die Veneneinengung durch Kompressionsstrümpfe im Bereich von 30 mmHg relativ gering (9, 13). Schon eine geringgradige Reduktion des venösen Grundvolumens führt zum Anstieg des hochgepumpten Blutvolumens.

Neue Befunde, die mittels MRI-Untersuchung im Liegen und im Stehen erhoben wurden, haben ergeben, dass bereits sehr geringe Drücke eines Kompressionsstrumpfes zu einer ausgeprägten Verformung des Weichteilmantels eines Beines führen können, welche mit schwer erklärbareren Effekten am Venensystem einhergehen (15). So hat es sich etwa gezeigt, dass ein Kompressionsstrumpf mit einem Druck von 22 mmHg im Stehen tiefe Venen und Muskelvenen sogar mehr einengen kann als oberflächliche Varizen (▶Abb. 1). Auch im Oberschenkelbereich können im Liegen schon sehr niedrige Kompressionsdrücke zu einer Einengung nicht nur von oberflächlichen, sondern auch von tiefen Venen führen (▶Abb. 2).

Praktische Bedeutung hat dieser Befund etwa bezüglich der Behauptung, dass Unterschenkel-Prophylaxestrümpfe gleich effektiv wären wie Schenkelstrümpfe. Auf Grund der gezeigten ausgeprägten Venen- einengung unter einem Schenkelstrumpf muss es bei unverändertem arteriellen Einstrom zu einem deutlichen Anstieg der venösen Strömungsgeschwindigkeit kommen, was die entscheidende Wirksamkeit eines Prophylaxestrumpfes ausmacht.

Verhinderung von Komplikationen

Varizenpatienten leiden mehr als venengesunde Probanden an einer abendlichen Schwellneigung der Beine.

Mehrere Untersucher konnten nachweisen, dass auch leichte Kompressionsstrümpfe das physiologische Anschwellen der Beine im Verlauf eines Berufsalltages in vorwiegend sitzender oder stehender Haltung reduzieren können (1, 2, 8, 16).

Mit einem Druck im Bereich um 20 mmHg kann ein abendliches Beinödem völlig verhindert werden (16).

Die Varikophlebitis kann als eine Komplikation des Krampfaderleidens angesehen werden. Möglicherweise haben Varizenpatienten auch ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer tiefen Beinvenenthrombose (24). Ob das Tragen von Kompressionsstrümpfen dieser Komplikation vorbeugen kann, ist nicht durch Studien gesichert. Die

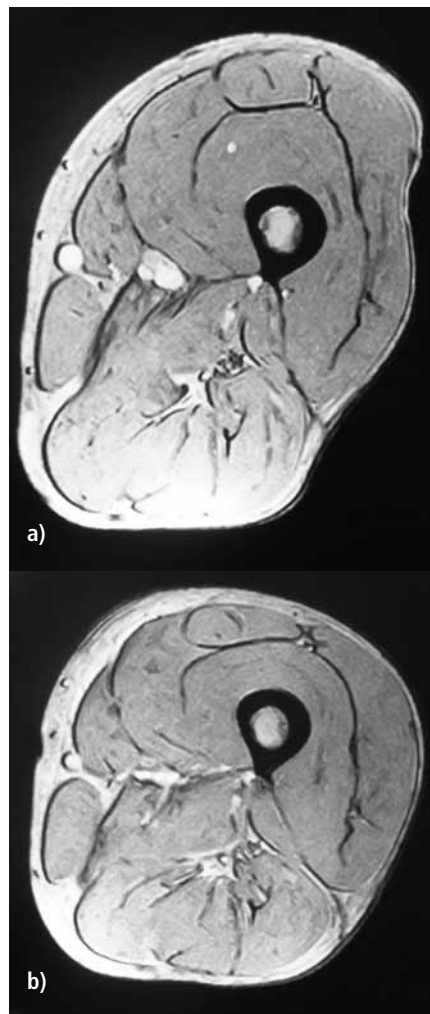


Abb. 2 Magnetresonananz-Querschnitt Mitte Oberschenkel bei einem Varizenpatienten im Liegen ohne (a) und mit Kompressionsstrumpf (b), der im untersuchten Segment einen Andruck von 6 mmHg ausübte (Struwa 35®, Fa. medi Bayreuth): Unter dem Strumpf (b) kommt es zu einer kreisförmigen Verformung des Oberschenkels mit deutlich erkennbarer Einengung der varikös erweiterten Saphena magna (links im Bild) sowie der tiefen Oberschenkelvenen.

Studien zur Wirksamkeit von Thromboseprophylaxestrümpfen geben diesbezüglich keine Auskunft.

Auch die Verhinderung einer Ausbreitung von Krampfadern sowie einer Progression in fortgeschrittene Stadien einer chronischen Veneninsuffizienz durch konsequentes Tragen von Kompressionsstrümpfen konnte bisher nicht klar gezeigt werden (11). In einer Nachuntersuchung der Probanden aus der Bonner Venenstudie fanden sich bei Patienten mit einer ur-

sprünglichen primären Varikose durchschnittlich 7–8 Jahre später (21) in

- 37,7% ein Ödem (C3),
- 13,9% Hautveränderungen (C4),
- jedoch in keinem Fall ein offenes Bein.

Bei Selektionierung schwerer Krampfaderformen ist die Prognose wesentlich ernster. So hat eine Nachuntersuchung von Probanden aus der Baseler Studie gezeigt, dass von 145 Personen, die bei der Erstuntersuchung als „relevante Varikose“ eingestuft wurden (10), 11 Jahre später

- 34% Hautveränderungen,
- 17% eine Phlebitis und
- 1% ein Ulkus entwickelt hatten.

Diese Zahlen erinnern an jene eines schweren postthrombotischen Syndroms nach proximaler Thrombose und legen nahe, dass ausgeprägte Varizen bzw. massive Reflux in den Saphenastämmen nicht nur mit Kompression, sondern durch aktive Therapie behandelt werden sollten (4). Hierbei handelt es sich um jene Patientengruppe, bei denen auch die Zufriedenheitsrate nach aktivem Vorgehen den höchsten Anstieg erwarten lässt.

Verordnung von Kompressionsmitteln in der Praxis

In der Bonner Venenstudie wurde erhoben, dass bei 14,6% der untersuchten Personen bereits Kompressionsstrümpfe verordnet worden waren, zirka dreimal häufiger bei Frauen als bei Männern (22). Nach einer detaillierten Analyse dieser Ergebnisse besaßen 7,3% bzw. 27,8% von C1- bzw. C2-Patienten Kompressionsstrümpfe (12). Im Gegensatz zu ausgeprägteren Stadien wurden diese während der letzten vier Wochen vor der Untersuchung aber nur selten getragen (in 1,9% bzw. 5,9%).

- 53,3% der Kompressionsstrumpfverschreibungen erfolgten wegen Varizen und
- in 74,6% wurde eine Besserung der Symptome angegeben.

Von den Patienten, welche die Strümpfe in den letzten vier Wochen vor der Befragung getragen hatten, wurden von 89,4% eine Tragedauer von über acht Stunden pro Tag

angegeben, 73% berichteten, sie würden die Strümpfe fünf Tage pro Woche oder länger tragen (12).

Diese Zahlen lassen auf eine großzügige Indikationsstellung bei der Verschreibung von Kompressionsstrümpfen schließen, wobei ein Großteil der Patienten von einer Verbesserung der subjektiven Beschwerden berichtet. Demgegenüber steht die mangelhafte Bereitschaft der Patienten, die verordneten Strümpfe konsequent zu tragen. Wie aus der Studie von Pannier et al. hervorgeht, ist die Compliance bei Patienten im CEAP-Stadium C4 zirka doppelt so hoch wie jene bei unkomplizierten Varizen (12).

Es kann vermutet werden, dass auch hier, ähnlich wie bei aktiver Therapie, Patienten mit „relevanten“ Varizen mehr profitieren als die wesentlich größere Zahl von Krampfaderträgern mit weniger ausgeprägten Formen.

Erforderliche Studien in der Zukunft

In zunehmendem Maße fordern die Geldgeber im Gesundheitssystem Beweise dafür, dass eine Therapieform „kosteneffizient“ ist.

Für die Kompressionstherapie, die vorwiegend auf Erfahrung beruht, sind entsprechende Beweise in verschiedenen Indikationsbereichen noch immer unzureichend (14).

Dies gilt besonders für wenig ausgeprägte Stadien venöser Störungen, die den Begriff einer venösen Erkrankung eigentlich nicht verdienen.

In diese zahlenmäßig sehr große Gruppe gehören Besenreiservarizen und wenig ausgeprägte Krampfädele, die sich aber mit der Zeit zu einem chronischen Venenleiden entwickeln können. So wurde etwa in der Bonner Nachuntersuchung (Bonn-II-Studie) gezeigt, dass ein Fortschreiten der klinischen Veränderungen in das Stadium mit Hautveränderungen (C4) bei Patienten mit Beteiligung der Saphenastämme fast fünfmal so häufig zu beobachten war wie bei Seitenastvarizen (21).

Als Voraussetzung für künftige Outcome-Studien ist zu fordern, dass die klinische Schwere des Ausgangszustandes über die lapidare Klassifizierung „Varikose (C2)“ hinausgehend klar definiert wird.

Der Aufwand und die Komplikationsmöglichkeiten der Behandlung sind mit dem subjektiven Zufriedenheitsgrad des Patienten und mit den objektiv erreichten Therapiezielen in Relation zu setzen.

Zur Beurteilung der subjektiven Patientenzufriedenheit stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung, die heute unter dem Begriff der PROMs (patient related outcome measures) zusammengefasst werden. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um Fragebogen zur Lebensqualität, für die allgemeine und spezifisch für venöse Leiden konzipierte Instrumente zur Verfügung stehen (5, 27).

Bezüglich des objektiven Fortschreitens von Varizen reicht die ausschließliche Verwendung des CEAP-Systems nicht aus. Es müssen zusätzlich Score-Systeme verwendet werden, die quantitative Veränderungen beurteilbar machen (27).

Im Fall einer Behandlung von Krampfaderpatienten mit Kompressionsstrümpfen wären Langzeituntersuchungen anzustreben, die im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Kompression durchzuführen wären. Beide Gruppen dürften im Beobachtungszeitraum keiner aktiven Varizentherapie unterzogen werden.

Dass derartige Studien prinzipiell möglich sind, haben Untersuchungen gezeigt, die nachweisen konnten, dass 3–5 Jahre nach proximaler Beinvenenthrombose die Rate eines postthrombotischen Syndroms durch das Tragen von Kompressionsstrümpfen um die Hälfte reduziert werden konnte. (6).

Ein bisher unlösbares Problem bei Studien mit Kompressionsstrümpfen ist die oft sehr mangelhafte Compliance der Patienten (12, 23). Noch immer findet sich ein erheblicher Teil von verordneten Strümpfen nicht am Bein, sondern im Nachtkästchen. Überlegungen, das Tragen von Kompressionsmitteln besser kontrollierbar zu machen, sind im Gange.

Literatur

1. Belczak CE, de Godoy JM, Ramos RN, de Oliveira MA, Belczak SQ, Caffaro RA. Rate of occupational leg swelling is greater in the morning than in the afternoon. *Phlebology* 2009; 24: 21–25.
2. Blättler W, Kreis N, Lun B, Winiger J, Amsler F. Leg symptoms of healthy people and their treatment with compression hosiery. *Phlebology* 2008; 23: 214–221.
3. Christopoulos DG, Nicolaides AN, Szendro G, Irvine AT, Bull ML, Eastcott HH. Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg. *J Vasc Surg* 1987; 5: 148–159.
4. Hach-Wunderle V, Hach W. Invasive therapeutic options in truncal varicosity of the great saphenous vein. *Vasa* 2006; 35: 157–166.
5. Kahn SR, M'lan CE, Lamping DL, Kurz X, Bérard A, Abenhaim LA; VEINES Study Group. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg* 2004; 39: 823–828.
6. Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Nicolaides AN, Geroulakos G. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006; 96: 441–445.
7. Kluess HG, Noppeney T, Gerlach H, Braunbeck W, Ehresmann U, Fischer R, Hermanns H-J, Langer C, Nüllen H, Salzmann G, Schimmelpfennig L. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens. ICD 10: 183.0, 183.1, 183.2, 183.9, Entwicklungsstufe S2. *Phlebologie* 2004; 33: 211–221.
8. Krijnen RM, de Boer EM, Adèr HJ, Bruynzeel DP. Venous insufficiency in male workers with a standing profession. Part 2: diurnal volume changes of the lower legs. *Dermatology* 1997; 194: 121–126.
9. Lord RS, Hamilton D. Graduated compression stockings (20–30 mmHg) do not compress leg veins in the standing position. *ANZ J Surg* 2004; 74: 581–585.
10. Morselli-Lanz B. Progrezien der Varikosis. Thesis, Universität Basel 1992.
11. Palfreyman SJ, Michaels JA. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009; 24 (Suppl 1): 13–33.
12. Pannier F, Hoffmann B, Stang A, Jöckel KH, Rabe E. Prevalence and acceptance of therapy with medical compression stockings. Results of the Bonn Vein Study. *Phlebologie* 2007; 36: 245–249.
13. Partsch B, Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg* 2005; 42: 734–738.
14. Partsch H, Flour M, Smith PC; International Compression Club. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *Int Angiol* 2008; 27: 193–219.
15. Partsch H, Mosti G. Narrowing of leg veins under compression demonstrated by magnetic resonance imaging (MRI). *Int Angiol* 2010 (in print).
16. Partsch H, Winiger J, Lun B. Compression stockings reduce occupational leg swelling. *Dermatol Surg* 2004; 30: 737–743.
17. Partsch H. Improving the venous pumping function in chronic venous insufficiency by compression.

- sion as dependent on pressure and material. *Vasa* 1984; 13: 58–64.
18. Partsch H. Plethysmographische Untersuchungen und Venendruckmessung. In: Weber J, May R: Funktionelle Phlebologie. Stuttgart: Thieme 1990; 201–212.
 19. Partsch H. Verbesserte Förderleistung der Wadenmuskelpumpe unter Kompressionsstrümpfen bei Varizen und venöser Insuffizienz. *Phlebol Proktol* 1978; 7: 58–66.
 20. Partsch H. Do we need firm compression stockings exerting high pressure? *Vasa* 1984; 13: 52–57.
 21. Rabe E, Pannier F, Ko A, Berboth G, Hoffmann, Hertel S. Incidence of Varicose Veins, CVI and Progression of the Disease In the Bonn Vein Study II American Venous Forum 22nd Annual Meeting; February 10–13, 2010; Amelia Island, Florida
 22. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar Ch, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel K-H. 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.
 23. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 790–795.
 24. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415–3420.
 25. Stöberl C, Gabler S, Partsch H. Indications-related use of stockings--measuring venous pump function. *Vasa* 1989; 18: 35–39.
 26. Thaler E, Huch R, Huch A, Zimmermann R. Compression stockings prophylaxis of emergent varicose veins in pregnancy: a prospective randomized controlled study. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 659–662.
 27. Vasquez MA, Munschauer CE. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology* 2008; 23: 259–275.
 28. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, da Silva A. Venen-Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Prospektive-epidemiologische Untersuchung. *Basler Studie I-III*. 1959–1978. Bern: Hans Huber 1981.