

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
(Direktor: Univ. Prof. Dr. med. M. Jünger)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Thema: Medizinische Kompression in der Therapie der chronisch venösen
Insuffizienz: Hämodynamik und klinische Wirksamkeit abhängig von
Anpressdruck und Länge des Kompressionsstrumpfes**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

2017

Vorgelegt von: Wolfgang Konschake
Geb. am 11. Juli 1989
in Greifswald

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Bauer
1. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Jünger
2. Gutachter: PD Dr. med. Eva Valesky
Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum O.0.65
Tag der Disputation: 04.10.2017

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Einleitung.....	6
Epidemiologie der Venenerkrankung	6
Physiologie des venösen Systems und Pathophysiology der CVI	6
Grundlagen der Kompressionstherapie.....	7
Ziel der Arbeit.....	9
Material und Methoden.....	10
Patientenkollektiv.....	10
Kompressionsmaterialien.....	10
Messung des Anpressdrucks	11
Dehnungsstreifenplethysmographie.....	11
Volumenmessungen	11
Tragekomfort	12
Klinische Besserung.....	12
Lebensqualität	12
Untersuchungsablauf.....	12
Statistik.....	13
Ergebnisse	13
Demographie	13
Anpressdruck	14
Dehnungsstreifenplethysmographie	14
Volumen.....	15
Tragekomfort	16
Klinische Besserung.....	16
Lebensqualität	16
Diskussion	16
Zusammenfassung.....	21
Literaturverzeichnis.....	23
Danksagung	25
Lebenslauf.....	26
Eidesstattliche Erklärung.....	27

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersverteilung des Probanden- und Patientenkollektivs	13
Tabelle 2: Mittelwerte des dynamischen Anpressdrucks in mmHg	14
Tabelle 3: Volumenänderungen von Ober-und Unterschenkel mit Image3D	15

Abkürzungsverzeichnis

CVI	Chronisch Venöse Insuffizienz
CEAP	Clinical condition, etiology, anatomic location, pathophysiology
RAL	Reichs-Ausschuss für Lieferbedingungen
GECS	Graduated elastic compression stocking
PECS	Progressive elastic compression stocking
VCSS	Venous clinical severity score
EF	Ejection fraction
VFI	Venous filling index

Einleitung

Epidemiologie der Venenerkrankung

Erkrankungen des venösen Systems haben ein hohes Auftreten in der Bevölkerung. Die größte epidemiologische Studie im Deutschen Raum ist die von 2000 bis 2002 gelaufene Bonner Venenstudie, in der 3072 Probanden und Probandinnen rekrutiert wurden¹. Veränderungen am venösen Gefäßsystem treten bei 90% der Durchschnittsbevölkerung auf. Deutlich mehr Frauen als Männer leiden laut der Studie an leichten Symptomen der chronischen Venenerkrankung. Bei späteren Stadien gleichen sich die Häufigkeiten an. Beinbeschwerden wie Schweregefühl, Juckreiz oder Schmerzen traten bei 49,1% der Männer und bei 62,1% der Frauen auf. Eine ältere Arbeit, die sich mit der Epidemiologie von Venenerkrankungen befasst, ist die Tübinger Studie². Beim Vergleich beider Studien wird man feststellen, dass die Prävalenz von Hauterkrankungen im zeitlichen Verlauf abgenommen hat. Klagen in der 1979 erhobenen Tübinger Studie noch 13% Probanden unter Hautveränderungen wie Ekzem oder Hyperpigmentierung, ist in der Bonner Studie ein Rückgang der trophischen Hautveränderungen auf 3,1% bei den Männern bzw. 2,7% bei den Frauen zu verzeichnen. Auch schwere Verläufe, die zu einem Ulcus führen, sind rückläufig. Venöse Ulcera kamen in der Tübinger Studie noch mit einer Häufigkeit von 2% vor und gingen in der Bonner Studie zurück auf 0,7%. Dem Venenleiden wird heute mehr Bedeutung geschenkt. Schon bei leichten Stadien werden konsequente Prophylaxe mittels Kompressionsmaterialien und Therapie angefangen und bewirken einen ständigen Rückgang der venösen Insuffizienz in der Bevölkerung. Auch die Zunahme an Forschung auf dem Gebiet der Phlebologie und die immer besser werdende Versorgungssituation tragen zu diesem Rückgang bei. Diese Arbeit versteht sich als einen Beitrag auf dem Gebiet der phlebologischen Forschung über die Wirkungen der medizinischen Kompressionstherapie.

Physiologie des venösen Systems und Pathophysiologie der CVI

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Physiologie im venösen System und Pathophysiologie der chronisch venösen Insuffizienz gegeben werden. Ursächlich für den Rückfluss des venösen Blutes von der Peripherie ist das Herz, welches als Druck-Saug-Pumpe einen hydrodynamischen Druck auf die Venen erzeugt. Das Eigengewicht des Blutes sorgt selber für einen hydrostatischen Druck und ist bedeutend, da sich 85% des Blutvolumens im Organismus im Niederdrucksystem befinden³. Nach dem Pascal'schem Gesetz ist der hydrostatische Druck maßgeblich von der Höhe abhängig. Beim liegenden Menschen findet sich am Sprunggelenk ein Druck von 8-15 mmHg, welcher im Stehen auf ein Vielfaches

ansteigt und durch Bewegung reduziert wird⁴. Venenklappen ermöglichen funktionell eine Aufteilung der hydrostatischen Blutsäule in viele einzelne Segmente, was eine Reduktion des Drucks ermöglicht. Auch sind Venenklappen daran beteiligt das Blut nur vom Ort des hohen zum niedrigen Druck fließt und nicht weiter nach peripher oder in oberflächliche Venen. Dem größten Anteil an venöser Abpumpleistung wird der Muskelpumpe zugesprochen. Muskelbäuche verkleinern durch Kontraktion den Venenquerschnitt. Funktionierende Venenklappen und Mechanismen venöses Blut abzupumpen sind essentiell, um einer chronischen Stauung der unteren Extremität entgegenzuwirken und das physiologische Gleichgewicht in der kapillären Endstrombahn aus Filtration und Reabsorption aufrecht zu erhalten. Kennzeichnend für eine chronisch venöse Insuffizienz ist der Verlust eines der beiden oder die Kombination beider dieser Systeme. Ist das Gleichgewicht aus Filtration und Reabsorption gestört und die Transportkapazität des lymphatischen Abflusses überschritten, kommt es zu vermehrter Flüssigkeitsretention im interstitiellen Gewebe bis hin zum Auswandern von Immunzellen aus dem gestörten Gewebe, die wiederum die Destruktionen der Venenwand bewirken. Erste hämodynamische Veränderungen sind bei einer CVI im kapillären Gefäßsystem vorrangig in der Gefäßanatomie (kapilläre Verdrehungen, Erweiterungen) zu erwarten⁵. Weiter kommt es zu kapillären Thrombosierungen und ischämisch bedingte Schäden wie Ulzeration, Atrophie und Nekrose. Je nach Klinik kann die CVI nach Widmer oder nach der neueren CEAP Klassifikation eingeteilt werden.

Grundlagen der Kompressionstherapie

Therapeutisch hat sich die medizinische Kompression als wirksam erwiesen, der venösen Stauung und Ödembildung im Rahmen einer chronisch venösen Insuffizienz entgegenzuwirken. Kompressionsstrümpfe haben gegenüber Kompressionsbinden den Vorteil, dass sie einen konstanten Druck ausüben, der Anpressdruck des Kompressionsverbandes hängt von der individuellen Vordehnung des Bindenmaterials und der Anzahl übereinander liegender Bindentouren ab, der Anpressdruck variiert somit interindividuell. Kompressionsstrümpfe stehen in verschiedenen Längen als Norm zur Verfügung. Gewählt werden alphabetisch aufsteigend nach proximal verschiedene Buchstabenkürzel vom kürzesten Wadenstrumpf (AD), über Halbschenkelstrumpf (AF), Schenkelstrumpf (AG) bis Strumpfhose (AT). Die RAL teilt den Anpressdruck der Strümpfe in verschiedene Kompressionsklassen ein. Der medizinische Kompressionsstrumpf entfaltet seine Wirkung über verschiedene Mechanismen. Die Funktion insuffizienter Venenklappen kann wiederhergestellt bzw. verbessert werden. Zum anderen wird der venöse Querschnitt reduziert⁶, wodurch der venöse Reflux reduziert oder beseitigt und damit der venöse

Rückstrom gefördert wird. Konsekutiv wird die Mikrozirkulation der Haut entlastet und die nutritive kapilläre Perfusion verbessert. Die bei CVI pathologisch erhöhte transkapilläre Filtration wird normalisiert bei gleichzeitig verbesserter Reabsorption. Gewebeödeme werden somit verringert. Die Funktion der venösen Wadenmuskel/Sprunggelenkpumpe erfährt durch das Widerlager des Kompressionsstrumpfes eine Stärkung: die venöse Abpumpleistung nimmt zu, der venöse Reflux ab. Die komprimierende Eigenschaft der Strümpfe auf die Gefäße ist sehr komplex und kann bis in die Zellbiologie verfolgt werden. Tight junctions, verantwortlich für die parazelluläre Gewebedurchlässigkeit, bilden sich vermehrt und unterbinden eine vermehrte Filtration ins Interstitium⁷. Die hier geschilderten Effekte medizinischer Kompression werden maßgeblich von dem Anpressdruck bestimmt. Der Druck ist im physikalischen Sinne Kraft pro Fläche $p = \frac{F}{A}$. Angewendet auf die Medizin bedeutet die Formel, dass der Anpressdruck abhängig ist vom Umfang des Beines. Hier gilt das Gesetz nach Laplace.

$$p \propto \frac{\sigma}{r}$$

p =Druck; σ =Spannung; r =Radius; \propto =proportional

Aus dem Gesetz wird erkenntlich, dass die Spannung eines Strumpfes am Bein direkt proportional ist zum Anpressdruck und umgekehrt. Mit dem Radius in diesem Gesetz wird der Umfang des Beines beschrieben. Da er im Nenner steht, ist er indirekt proportional zum Anpressdruck, was bedeutet, dass bei dünnen und schlanken Beinen viel einfacher ein hoher Anpressdruck ausgeübt wird als bei stämmigen. Die Spannung eines Strumpfes kann gesteigert werden, doch erhöht sich nicht der Anpressdruck, wenn gleichzeitig der Umfang des Beines zunimmt. Dieser Zusammenhang ist in der Medizin von elementarer Bedeutung. Für die Praxis angewendet auf die Anatomie eines Beines ergibt sich deshalb ein zentrales Paradigma in der Kompressionsstrumpftherapie: Da das Bein von distal nach proximal, vom Knöchel hin zum Knie an Umfang zunimmt, nimmt auch der Anpressdruck stetig ab. Der Strumpf hat distal den höchsten Anpressdruck, selbiger sinkt dann nach proximal. Da auch der hydrostatische Druck der Wassersäule des stehenden Menschen von proximal nach distal zunimmt, distal am höchsten ist, stellt die Konstruktion medizinischer RAL-Kompressionsstrümpfe einen von distal nach proximal abfallenden Anpressdruck, d.h. einen degressiven Druckgradienten, sicher. Der degressive Druckgradient unterstützt den Rückstrom venösen Blutes zum Herzen. In der Literatur wird ein Kompressionsstrumpf mit degressivem Anpressdruckverlauf als GECS (graduate elastic compression stocking)

bezeichnet. Die quantitative Erfassung des Rückstroms und der Hämodynamik im Bein gelingt heute durch die moderne Farbduplexsonographie. Vor ihrem verbreiteten Einsatz haben plethysmographische Verfahren dazu beigetragen die Pathophysiologie phlebologischer Erkrankungen zu verstehen, venösen Reflux zu quantifizieren und therapeutische Strategien zu evaluieren. Allen plethysmographischen Verfahren gemein ist, dass sie Volumenveränderungen indirekt messen. In den Extremitäten sind Volumenveränderungen immer gleichzusetzen mit einer Zu- oder Abnahme von Blutvolumen. Das Volumen anderer Gewebe wie Fett, Knochen und Muskel bleibt relativ konstant.

Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es die venöse Hämodynamik des Beines besser zu verstehen und den Einsatz von medizinischer Kompression zu optimieren. Hierfür wurden zwei prospektive randomisiert kontrollierte cross over Studien durchgeführt, um zum einen die Rolle des Anpressdrucks zu evaluieren als auch den Einfluss der Länge des Kompressionsstrumpfes zu überprüfen. Die ermittelten Daten stützen sich auf die Ergebnisse von drei publizierten Arbeiten^{8,9,10} auf die in dieser Abhandlung fortlaufend verwiesen wird.

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Insbesondere die hämodynamische Wirkung eines neuen Kompressionsstrumpfes mit inversem/progressivem Anpressdruckverlauf, in dieser Arbeit als PECS (**p**rogressive **e**lastic **c**ompression **s**ocking) bezeichnet, soll ermittelt und mit dem GECS verglichen werden. In jüngerer Zeit wurde eine im Vergleich zu GECS bessere venöse Drainage beschrieben, gepaart mit besserem Tragekomfort¹². Ein erhöhter Anpressdruck über der Wade wie beim PECS könnte vorteilhaft sein, da sich in Wadenmitte venöse Kapazitätsgefäß mit großem Volumen befinden. Ein in Wadenmitte erhöhter Anpressdruck könnte der venösen Poolbildung entgegen wirken. Die postulierte leichtere Anziehbarkeit des PECS im Vergleich zum GECS könnte die oft mangelnde Adhärenz der Patienten verbessern. Folglich sollen in dieser Arbeit der Anpressdruck, die venöse Hämodynamik, der Tragekomfort sowie die klinischen Effekte in Bezug auf Volumenveränderungen und klinischer Besserung anhand eines Scores vergleichend für GECS und PECS dargestellt werden.

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Von der Länge des medizinischen Kompressionsstrumpfes sind hämodynamische Wirkungen abhängig: Wenn insuffiziente venöse Segmente über eine längere Strecke

(z.B. Unter- und Oberschenkel) komprimiert werden, ist eine ausgeprägtere Funktionsverbesserung im Vergleich zu einer kurzstreckigen Kompression (z.B. des Unterschenkels) zu erwarten. Diese Hypothese wurde überprüft, indem die Länge des Unterzugstrumpfes eines Zweikomponentenkompressionsstrumpfes (Venotrain ® Ulcertec) variiert wurde.

Material und Methoden

Patientenkollektiv

Einschluss- und Ausschlusskriterien sind für die beiden Studien in den Arbeiten aufgeführt^{8,9,10}.

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Kompressionsstrümpfe mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (degressiver Anpressdruckverlauf GECS versus invers degressivem Anpressdruckverlauf PECS) 32 gesunde Probanden und 32 Patienten mit CEAP Stadium 3-5 wurde als Kohortengröße für die Untersuchung des PECS Strumpfes im Vergleich zum GECS Strumpf festgelegt.

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Einfluss der Kompressionsstrumpflänge auf die Wirkung und Wirksamkeit 19 Patienten mit im CEAP Stadium 3 – 6, also auch mit floridem Ulcus cruris, wurden in die Untersuchungen zu den Ulcertec Strümpfen eingeschlossen. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) wurde bei allen Studienteilnehmern mittels peripherem Pulsstatus sowie einem Bein/Arm-Druckindex (CBI) >0,8 ausgeschlossen. Eine Klappeninsuffizienz der Vena saphena magna oder der Vena saphena parva wurde mittels Duplexsonographie dokumentiert.

Kompressionsmaterialien

Im Folgenden sind die in den Studien verwendeten Kompressionsstrümpfe dargestellt:

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS) (Tab. 4⁹)

- Strumpftyp A - Medizinischer Unterschenkelkompressionsstrumpf nach RAL (Anpressdruck 23 mmHg – 32 mmHg), höchster Anpressdruck auf B1-Level (=ca. 12

cm proximal des Innenknöchels), Anpressdruck von distal nach proximal abfallend, hier als **GECS** bezeichnet.

- Strumpftyp B - Medizinischer Unterschenkelkompressionsstrumpf (Anpressdruck 23 mmHg – 32 mmHg) mit verändertem Verlauf des Anpressdruckes, höchster Anpressdruck auf C-Level (=größter Umfang Wade), Anpressdruck von distal nach proximal zunehmend, hier als **PECS** bezeichnet.

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit¹⁰

- Unterschenkelkompressionsstrumpf AD Venotrain® Ulcertec: AD Unterstrumpf, 12 mmHg + AD Überstrumpf, 25 mmHg, insgesamt 37 mmHg
- Oberschenkelkompressionsstrumpf Ulcertec AG 37: AG Unterstrumpf, 12 mmHg + AD Überstrumpf, 25 mmHg, insgesamt 37 mmHg
- Oberschenkelkompressionsstrumpf Ulcetec AG 45: AG Unterstrumpf, 20 mmHg + AD Überstrumpf, 25 mmHg, insgesamt 37 mmHg

Messung des Anpressdrucks

Die Messung des Anpressdrucks wurde in der Studie „Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)“ durchgeführt. Hierzu wurde dynamisch (im Liegen, Stehen, bei Bewegung) mittels luftgefüllten Sensoren der Anpressdruck des Strumpfes am Messpunkt B1 (12 cm proximal des Innenknöchels) und am Punkt C (maximaler Wadenumfang) gemessen^{8,9}.

Dehnungsstreifenplethysmographie

Dynamische Dehnungsstreifenplethysmographie wurde in beiden Studien durchgeführt, um die Abpumpleistung und den venösen Reflux zu quantifizieren. Die Ejektionsfraktion EF und der venöse Füllungsindex VFI wurden bestimmt (Abb.1, 2⁸, Konschake et al.¹⁰). Hierzu wurden Quecksilberdehnungsstreifen, um den Vorfuß gelegt während der Patient einen standardisierten Bewegungsablauf durchführt.

Volumenmessungen

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Für eine differenzierte Bewertung der Volumenveränderungen während einer Kompressionstherapie mit GECS und PECS kamen zwei Volumenmessungen zum Einsatz. Image3D® (Bauerfeind AG, Zeulenroda) wurde durchgeführt, um den

Unterschenkel und Oberschenkel zu messen, das Segment „distaler Unterschenkel und Fuß“ wurde wasserplethysmographisch bestimmt (Abb. 1-4⁹).

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Beim Tragen der Zweikomponenten-Strümpfe wurde für die Messung der Volumenveränderungen des Unter- und Oberschenkels das Bodytronic®600 (Bauerfeind AG, Zeulenroda) verwendet¹⁰. Dieses System ist eine Weiterentwicklung des Image3D® und hat den Vorteil einer präziseren Messung ohne spezielle Messstrümpfe und auf einer selbst rotierenden Drehscheibe.

Tragekomfort

Da von Vorteilen des PECS im Tragekomfort berichtet wurde und dieser vermutlich auch durch Änderung der Länge des Ulcertec Strumpfes beeinflusst ist, kam in beiden Studien ein spezieller selbstentwickelter Fragebogen zum Einsatz. Verschiedene Items wie Verrutschungen, Einschnürungen und die Anziehbarkeit der Strümpfe wurden nach jeder Tragephase abgefragt (Tab.3⁹, Riebe et al.⁸, Konschake et al.¹⁰).

Klinische Besserung

Die klinische Besserung der CVI wurde in der Studie „Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)“ untersucht. Die klinische Besserung durch Tragen von GECS und PECS wurde mit Hilfe des Venous Clinical Severity Scores (VCSS) bestimmt. (Tab.2⁹) Der Score wurde vor und nach jeder Tragephase berechnet und beinhaltet verschiedene Items wie Schmerzen, Ödem und Enzündung, die mit Hilfe von vier Qualitäten von 0 bis 3 Punkten bewertet werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie „Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit“ unter Therapie mit den Ulcertec Strümpfen mit dem Tübinger Lebensqualitätsfragebogen erhoben¹⁰. Er ist ein ausführliches Instrument, um das allgemeine Wohlbefinden bis hin zu den Ängsten und Sorgen im Alltag von CVI Patienten zu erfassen.

Untersuchungsablauf

Für alle Kompressionsstrümpfe in beiden Studien wurde eine Tragezeit von einer Woche festgelegt. Als Studienbein wurde das linke Bein definiert, im Falle einer CVI bds. wurde das Bein mit der höhergradigen CVI als Studienbein untersucht. Vor jeder Tragephase wurden die dehnungsplethysmographisch erhobenen Parameter und der Anpressdruck des GECS und des PECS bestimmt. Beinvolumina wurde bei jeder Visite gemessen. Am Ende der

Tragephase wurde von den Studienteilnehmern der Fragebogen zum Tragekomfort ausgefüllt. Den Tübinger Lebensqualitätsfragebogen erhielten die Patienten zu jeder Visite, ebenso wurde der VCSS zu jeder Visite neu berechnet. Zwischen den Tragephasen wurde eine Woche ohne Kompressionstherapie festgelegt (Abb. 5⁹; Abb. 1¹⁰). Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte randomisiert durch eine Liste eines unabhängigen Statistikers nach Erhalt eines positiven Ethikvotums.

Statistik

Die Computersoftware RStudio (RStudio Inc., Boston, USA) wurde für die Datenanalyse und statistischen Berechnungen benutzt. Mittelwerte und Standardabweichungen wurden berechnet und die Ergebnisse in Boxplots, Linien- und Balkendiagrammen visualisiert. Der gepaarte T-test wurde zur Darstellung individueller Einflüsse berechnet, für Vergleiche zwischen diesen Signifikanzniveaus wurden Varianzanalysen erstellt. Für alle Berechnungen und Vergleiche wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt^{8,9,10}.

Ergebnisse

Demographie

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Für die Gegenüberstellung von GECS und PECS wurden 33 gesunde Probanden und 33 Patienten mit CVI rekrutiert. Nach Ausschluss von 2 Teilnehmern auf Grund von Non-Compliance verblieben 19 männliche und 45 weibliche Teilnehmer in der Studie (Tab. 5⁹). Eine Altersverteilung ist hier angegeben:

Tabelle 1: Altersverteilung des Probanden- und Patientenkollektivs

Alter	Gesunde	Kranke
20-29	22	9
30-39	4	1
40-49	5	6
50-59	1	9
60-69	0	3
70-79	0	3
80-89	0	1
SUMME	32	

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Für die Untersuchung der Ulcertec Strümpfe wurden 19 Patienten mit CVI rekrutiert, drei Patienten wurden hier auf Grund mangelnder Compliance ausgeschlossen werden (Abb. 2¹⁰).

Anpressdruck

Der GECS erzielte distal am Punkt B1 einen höheren Anpressdruck als am Punkt C. Der PECS verhielt sich dazu gegenläufig (Abb. 3-4⁸). Insgesamt stimmen die in vivo Messwerte gut dem in vitro Herstellerangaben überein (Tab. 6⁹). Die dynamischen Anpressdruckwerte sind im Folgenden dargestellt:

Tabelle 2: Mittelwerte des dynamischen Anpressdrucks in mmHg

		Punkt B1	Punkt C
Liegen	GECS	27,17	20,17
	PECS	17,53	24,38
Stehen	GECS	27,25	19,61
	PECS	17,78	24,67
Zehen stand	GECS	27,11	20,14
	PECS	17,97	25,09

Dehnungsstreifenplethysmographie

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Die Analyse der Ejektionsfraktion EF stützt sich auf die Daten von 57 Teilnehmern, da es bei 7 Messungen zu technischen Problemen während der Zehenstandsübung kam. Insgesamt konnte mit GECS und PECS eine Zunahme von EF verzeichnet werden wie in den Messdaten erkennbar wird (Tabelle 1-2⁸). Die Zunahme von EF (%) war mit dem GECS verglichen mit dem PECS höher, $p=0,02$ (Abb. 5⁸). Beim Venous Filling Index (VFI) als Maß für den venösen Reflux konnte mit beiden Strümpfen eine signifikante Reduktion gemessen werden, $p<0,001$. Der Unterschied zwischen den beiden Strümpfen war hier nicht signifikant, $p>0,05$ (Abb. 6⁸).

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Auch mit allen Zweikomponenten-Strümpfen AD, AG37 und AG45 konnte eine Reduktion von VFI erzielt werden, $p<0,05$ (Tab. 5¹⁰). Die Reduktion des AD

Strumpfes lag im Mittel nicht signifikant niedriger als bei den Oberschenkelstrümpfen (Abb. 6¹⁰).

Volumen

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Wasserplethysmographisch konnte das Volumen des Fußes inklusive des distalen Unterschenkels in der Therapie mit GECS und PECS bestimmt werden. Im Mittel wirken sich die beiden Strümpfe positiv auf das Volumen aus, jedoch ist die Volumenabnahme des PECS in der Patientenkohorte nicht signifikant (Abb. 7⁹).

Bei der Volumenmessung des Unterschenkels mit Image3D konnte eine signifikante Reduktion mit GECS und PECS verzeichnet werden (Tab. 7-8⁹). Im Vergleich zeigten die beiden Strümpfen bei gesunden Probanden und Patienten ähnliche Reduktionen, $p>0,05$ (Abb. 6⁹). Außerdem konnte mit Image3D das Volumen des Oberschenkels gemessen werden. Die Messwerte sind hier vergleichend mit denen des Unterschenkels abgebildet:

Tabelle 3: Volumenänderungen von Ober- und Unterschenkel mit Image3D

		Oberschenkel		Unterschenkel	
		GECS	PECS	GECS	PECS
Gesunde	Mittelwert (V in ml)	9,7	-5,6	-37,5	-37,2
	Standardabweichung	118,7	99,5	90,3	66,8
Patienten	Mittelwert (V in ml)	30,94	24,1	-55,6	-41,6
	Standardabweichung	160,83	165,9	93,1	89,4

Beide Strümpfe führen bei gesunden Probanden zu einer Reduktion des Unterschenkelvolumens. Diese ist verbunden mit einem im Vergleich nicht signifikanten Einfluss auf den Oberschenkel. In der Patientenkohorte wird deutlich, dass die Reduktion des Unterschenkels eine Umverteilung in den Oberschenkel bewirkt.

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Auch mit den Ulcertec Strümpfen wurde das Volumen von Ober- und Unterschenkel bestimmt. Eine Reduktion des Oberschenkelvolumens konnte mit AG37 und AG45 gezeigt werden (Tabelle 2¹⁰). Die Abnahme des Oberschenkelvolumens durch den AG37 war schwach signifikant gegenüber der leichten Zunahme im Oberschenkel

durch den AD-Strumpf, $p<0,1$ (Abb.3¹⁰). Alle drei Strümpfe wirkten sich jedoch signifikant positiv auf den Unterschenkel aus (Tabelle 3¹⁰), die Reduktion des Unterschenkelvolumens war im Vergleich der drei Kompressionsstrümpfe AD, AG37 und AG45 nicht signifikant unterschiedlich (Abb.4¹⁰).

Tragekomfort

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Mit Hilfe von verschiedenen Ausprägungen (nicht vorhanden bis stark) konnten signifikant mehr Einschnürungen und Engegefühl mit dem GECS gezeigt werden. Der PECS war leichter anzuziehen, verrutschte jedoch auch leichter (Abb. 7⁸). Die Evaluation dieser Daten nach Häufigkeit des Auftretens ergibt, dass Einschnürungen, Engegefühl sowie Kribbeln des Beines signifikant öfter mit dem GECS auftraten (Abb. 9⁹), der PECS häufiger verrutschte und der GECS erschwert anziehbar war (Abb. 10⁹). Juckreiz, Wärmegefühl und andere Begleiterscheinungen der Kompressionstherapie waren nicht signifikant unterschiedlich.

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Der Fragebogen wurde auch für die Therapie mit den AD, AG37 und AG45 Ulcertec Strümpfen von den Patienten ausgefüllt. Mit allen 3 Strümpfen wurden nur wenige Begleiterscheinungen bemerkt (Abb. 9¹⁰).

Klinische Besserung

Mit Hilfe des VCSS konnte vor allem eine Abnahme des Ödems und der Schmerzen über die einwöchige Kompressionstherapie gezeigt werden, was zu einer Reduktion des Scores mit GECS und PECS führte (Abb. 8⁹). Diese Abnahme des Scores war mit dem GECS ausgeprägter.

Lebensqualität

Im Vergleich der Zweikomponentenstrümpfe AD, AG37 und AG45 konnte ein guter funktionaler Status bei allen Patienten dokumentiert werden. Die Patienten waren insgesamt wenig in ihrem Alltag beeinträchtigt und zeigten Zufriedenheit mit allen drei Strümpfen (Abb. 7-8¹⁰).

Diskussion

1. Wirkung und Wirksamkeit von Kompressionsstrümpfen mit unterschiedlichem Anpressdruckverlauf (GECS vs. PECS)

Für eine korrekte Beurteilung des neuen Strumpfkonzeptes mit inversem/progressivem Druckverlauf war es wichtig, den in vivo Anpressdruck des GECS und des PECS an einem distalen und einen proximalen Punkt zu verifizieren und den Anpressdruck möglichst genau zu messen. Nur so konnten korrekte Ergebnisse erhoben und die Wirkung der beiden Strümpfe abgeschätzt werden. Mit Blick auf die erhobenen Daten stimmten unsere Ergebnisse der in vivo Druckmessungen gut mit den in vitro Vorgaben überein. Einzelne Schwankungen gehen am ehesten auf die Durchführung der Messung zurück. Kleinste Änderungen und Abweichungen der Messstelle bewirken eine große Variabilität des gemessenen Anpressdrucks. Insbesondere die Messung des Anpressdrucks am Knöchel stellt allgemein eine Herausforderung dar, wodurch es zu Messabweichungen kommen kann: Strumpfhersteller testen den Anpressdruck an Holzmodellen, welche nur schwer die menschliche Knöchelregion genau abbilden¹¹. Die Sehnen vieler Muskeln setzen hier an und die Tibia mit dem Malleolus medialis als Knochenvorsprung und einer „Fossa retromalleolaris“ umgebend, senken die Reliabilität bei Messungen des Anpressdrucks im Bereich der B-Region.

Ein Schwerpunkt der Studie war die Untersuchung der venösen Hämodynamik mit GECS und PECS. Der Venendruck steigt im Stehen an und wird erst wieder durch Mobilisation reduziert. Bei Patienten mit einer Funktionsstörung im venösen System gelingt diese Abnahme des Venendrucks auf Grund von vermehrtem Reflux ungenügend. Medizinische Kompression reduziert den Querschnitt oberflächlicher und tiefer Venen, verkleinert dadurch den Venendruck und erzielt so hämodynamischen Effekte⁶. Diese Effekte wirken sich auch auf die Messmethodik der Dehnungsstreifenplethysmographie aus. Von Vorteilen des PECS gegenüber dem klassischen GECS wurde hier berichtet⁸. Es ist zu erwarten, dass mit Kompressionsstrumpf die Ejektionsfraktion steigt und der Venöse Füllungsindex sinkt. Im Stehen sollte weniger bzw. langsamer Blutvolumen ins venöse System transportiert werden. Während der Zehenstandsübungen wiederum sollte mehr Blut Richtung Herzen bewegt werden. Die Ergebnisse in dieser Studie in Bezug auf die venöse Abpumpleistung sprechen für eine Bestrumpfung mittels GECS, d.h. für den RAL-Kompressionsstrumpf mit degressivem Anpressdruckverlauf. Die Messdaten der hier präsentierten Studie, in die eine Patientenkohorte und eine Kohorte gesunder Probanden eingezogen waren, stehen in Gegensatz zu den Daten von Mosti^{12,13}.

Die Ergebnisse aus der Hämodynamik werden in dieser Studie gestützt durch die Daten der Volumenmessungen. Zusammenfassend zeigten GECS und PECS im Vergleich eine gleichwertige Volumenreduktion in der Probanden- und Patientenkohorte, $p>0,05$. Jedoch reduzierte der RAL-Kompressionsstrumpf GECS das Fussvolumen und auch das Unterschenkelvolumen sowohl in der Gruppe der gesunden Probanden als auch in der Gruppe der Patienten wirksamer. Die Volumenreduktion des Fußes und distalen Unterschenkels war hingegen mit dem PECS in der Patientenkohorte nicht signifikant. Die Daten sind dahingehend stimmig, als das der PECS in dieser Studie ebenfalls eine geringere Verbesserung der Abpumpleistung aufwies, $p<0,05$. Eine verbesserte Ejektionsfraktion als Maß für die venöse Abpumpleistung senkt den venösen Druck, reduziert den kapillären Flüssigkeitsaustritt und führt so langfristig zur Ödemreduktion. Eine verbesserte Hämodynamik führt somit auch zur klinischen Besserung. Die klinische Besserung zeigt sich auch anhand der Ergebnisse des Venous Clinical Severity Score. Hier sind die Daten kongruent und zeigen ebenfalls einen Vorteil für den GECS. Es ist jedoch auch wichtig, die Daten zu Tragekomfort und Begleiterscheinungen in die Bewertung der Kompressionsstrümpfe einzubeziehen. Wie von Riebe et al.⁹ diskutiert, geht eine niedrige Adhärenz der Patienten mit einer ausbleibenden Wirksamkeit der Kompressionstherapie einher. Ein fester Strumpf mit ausgeprägter nachgewiesener Verbesserung der Hämodynamik ist somit nur von nachhaltigem Nutzen, wenn der Patienten die guten hämodynamischen Wirkungen als spürbare Erleichterung seiner Beschwerden wahrnimmt. Nur dann wird der Kompressionsstrumpf verlässlich getragen. Erschwerte Anziehbarkeit und Begleiterscheinungen senken die Adhärenz. Der Kompressionsstrumpf mit inversem Anpressdruckverlauf PECS lässt sich leichter anziehen, diese Vorerfahrung anderer Studien konnte hier bestätigt werden. Insgesamt war sowohl der PECS als auch der GECS gut verträglich.

2. Einfluss der Länge eines Kompressionsstrumpfes auf Wirkung und Wirksamkeit

Mit Blick auf die Ergebnisse der beiden Unterschenkelkompressionstrümpfe GECS und PECS wird der positive Effekt auf die Entstauung des Unterschenkels deutlich. Die Volumenergebnisse am Oberschenkel während der Therapie mit einem AD Strumpf zeigen auch die Indikation für einen AG Strumpf. Für die Therapie der CVI kombiniert mit trophischen Hautschäden sind wirksame AD Zweikomponentenstrümpfe auf dem Markt¹⁰. Die hier dargestellten Daten zeigen eine signifikant verbesserte Entstauung des Unterschenkels durch leichte Kompression des

Oberschenkels durch den Unterstrumpf mit AG37. Da in allen drei Strümpfen der gleiche Oberstrumpf mit einheitlichem Druck zum Einsatz kam, sind die gezeigten Effekte nur auf den Unterstrumpf zurückzuführen. Der positive Effekt der AG Strümpfe auf die Ödemreduktion zeigt sich auch bei der Hämodynamik, wo der AG37 und der AG45 bessere (n.s.) Ergebnisse erzielten. Mit Blick auf den Tragekomfort konnte ausgeführt werden, dass dieser durch die Länge nicht beeinflusst wurde und auch die Zahlen des Tübinger Fragebogens zeigen eine gute Lebensqualität mit AD, AG37 und AG45.

Fazit

Zusammenfassend sprechen die hier präsentierten Daten über den Einfluss der Kompressionsstrumpflänge auf hämodynamische Wirkungen und auf Entödematisierung des Beines für die Anwendung der längeren Kompressionsstrümpfe, d.h. für die Verwendung von AG-Oberschenkelkompressionsstrümpfen. Missemfindungen am proximalen Unterschenkel, Hautirritationen im Bereich des Haftbandes können die Anwendung des Unterschenkelstrumpfes erschweren. Ein AG Strumpf hat den Vorteil der entstauenden Wirkung auch des Oberschenkels, ohne dass, wie hier dargestellt, der Tragekomfort negativ beeinflusst wird.

Abschließend soll auch an dieser Stelle der Einsatz des PECS diskutiert werden. Im Vergleich dieser Ergebnisse mit den Ergebnissen von Mosti et al.¹² können folgende Unterschiede im Studiendesign und in der Durchführung gefunden werden: 1. Einschluss von CVI Patienten ab CEAP Stadium C3 in dieser Studie versus ab C2; 2. Verwendung von Dehnungsstreifen aus Quecksilber anstelle von Indium-Gallium; 3. Verwendung von Kompressionsstrümpfen eines anderen Strumpfherstellers; 4. Platzierung der Messstreifen im Vorfußbereich. Mosti et al. wählten eine Stelle 5 cm distal der Patella und proximal des Strumpfes. Nach unseren nicht publizierten Erfahrungen sind Messungen der Ejektionsfraktion an diesem Messort nicht valide. Die Messstelle im Bereich des Vorfußes hingegen ist als distaler Punkt des Beines ein sensibler Ort für Volumenverschiebungen und zeigt früh Zeichen einer hämodynamischen Einschränkung des Beines.

Der klinische Nutzen des PECS und die Verbesserung der Hämodynamik wurden gezeigt. Die bessere Anziehbarkeit resultiert aus dem im Vergleich zum GECS größeren Strumpfumfang auf Höhe des Unterschenkelknöchels. Der größere Strumpfumfang des distalen Strumpfes lässt den Strumpf leichter über die Ferse gleiten. Der PECS-Strumpf wurde als allgemein nicht so eng empfunden wie der GECS. Dem steht die Neigung zum Verrutschen entgegen.

Diese Vorteile im Tragekomfort und einer damit einhergehenden besseren Compliance machen den PECS zu einer interessanten Alternative in der Kompressionstherapie. Ein möglicher Einsatz bei älteren Patienten mit reduzierter Muskelkraft oder Patienten mit leichten CVI Stadien erscheint denkbar.

Zusammenfassung

Ziel: Der Einfluss der Länge und des Anpressdrucks in der medizinischen Kompressionstherapie sollten untersucht werden.

Methoden: Der klassische Kompressionsstrumpf GECS (graduated elastic compression stocking) wurde verglichen mit einem Kompressionsstrumpf mit inversen/progressiven Druckverlauf, PECS (progressive elastic compression stocking). Anpressdruck, Hämodynamik mittels Dehnungstreifenplethysmographie, klinische Besserung mittels Volumenmessungen sowie der Tragekomfort der Strümpfe wurde erhoben. Die klinische Wirksamkeit wurde auch mit Hilfe des VCSS (Venous clinical severity score) geprüft. Für die Studie wurden die Daten von 32 gesunden Probanden und 32 Patienten mit einer CVI im CEAP Stadium C3 – C5 ausgewertet.

Eine zweite Studie wurde durchgeführt, in der die Länge und der Anpressdruck von speziellen Zweikomponenten-Strümpfen variiert wurden. Ein Unterschenkelkompressionsstrumpf, AD Venotrain® Ulcetec, Anpressdruck 37 mmHg, wurde verglichen mit einem Oberschenkelkompressionsstrumpf AG37 (Anpressdruck 37 mmHg) und einem weiteren Oberschenkelkompressionsstrumpf AG45 (Anpressdruck 45 mmHg). Der Oberstrumpf mit 25 mmHg war allen drei Strümpfen gemein. Verschieden waren die Länge und der Anpressdruck des Unterstrumpfes. Hämodynamik, klinische Besserung, Lebensqualität und Tragekomfort der drei Strümpfe wurden gemessen. Die Ergebnisse basieren auf den Daten von 16 Patienten mit einer CVI im Stadium C3 – C6. In beiden Studien wurden die Kompressionsstrümpfe je eine Woche getragen, gefolgt von einer Woche ohne Kompression, bis der Teilnehmer das nächste Prüfprodukt im crossover design testete.

Ergebnisse: Nachweis eines höheren Drucks im Bereich des Knöchels beim GECS verglichen mit einem höheren Druck im Bereich der Wade mit dem PECS. Bei der plethysmographischen Messung der Ejektionsfraktion ergab sich ein Vorteil für den GECS, $p<0,05$. Volumenreduktion mit GECS und PECS in zwei verschiedenen Methoden. Keine signifikanten Unterschiede in der Volumenreduktion des Unterschenkels zwischen GECS und PECS, jedoch war wasserplethysmographisch d.h. im Bereich von Fuss und distalem Unterschenkel die Reduktion in Bezug auf das Ausgangsvolumen in der Patientenkohorte nicht signifikant. Bessere Anziehbarkeit des PECS gegenüber dem GECS. Mit den AG Strümpfen konnten der Ober- und Unterschenkel entstaут werden. Mit AD Strümpfen: Volumenabnahme im Unterschenkel, aber Volumenzunahme im Oberschenkel.

Diskussion: Nachweis eines verbesserten Tragekomforts mit dem PECS und damit eine Alternative in der Kompressionstherapie. Der GECS zeigte bessere Hämodynamik und klinische Effekte besonders in der Patientenkollekte. In der zweiten Studie wurde der positive Einfluss von Oberschenkelkompressionsstrümpfen (AG) auf die klinische Wirksamkeit gegenüber Unterschenkelkompressionsstrümpfen (AD) gezeigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Rabe, E., Pannier-Fischer, F., Bromen, K., Schuldt, K., Stang, A., Poncar, C., ... & Jöckel, K. H. (2003). Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie*, 32(1), 1-14.
2. Biland, L. (1981). *Venenleiden: e. repräsentative Unters. in d. Bevölkerung d. Bundesrepublik Deutschland; (Tübinger Studie)*. H. Fischer (Ed.). Urban & Schwarzenberg.
3. Rabe, Eberhard; Caggiati, Alberto (2003): Grundlagen der Phlebologie. 3., erw. und vollst. überarb. Neuaufl. Köln: ViaVital-Verl.
4. Beecher, H. K., Field, M. E., & Krogh, A. (1936). The Effect of Walking on the Venous Pressure at the Ankle1. *Skandinavisches Archiv Für Physiologie*, 73(1), 133-141.
5. Klyszcz, T., Galler, S., Steins, A., Züder, D., Rassner, G., & Jünger, M. (1997). Einfluß einer Kompressionstherapie auf die Mikro-zirkulation der Haut bei Patienten mit chronischer Veneninsuffizienz (CVI). *Der Hautarzt*, 48(11), 806-811.
6. Partsch, B., & Partsch, H. (2005). Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *Journal of vascular surgery*, 42(4), 734-738.
7. Herouy, Y., Kahle, B., Idzko, M., Eberth, I., Norgauer, J., Pannier, F., ... & Bruckner-Tuderman, L. (2006). Tight junctions and compression therapy in chronic venous insufficiency. *International journal of molecular medicine*, 18(1), 215.
8. Riebe, H., Konschake, W., Haase, H., & Jünger, M. (2015). Interface pressure and venous drainage of two compression stocking types in healthy volunteers and in patients with hemodynamic disturbances of the legs. *Clinical hemorheology and microcirculation*, 61(2), 175-183.
9. Riebe, H., Konschake, W., Haase, H., & Jünger, M. (2016). Advantages and disadvantages of graduated and inverse graduated compression hosiery in patients with chronic venous insufficiency and healthy volunteers: A prospective, mono-centric, blinded, open randomised, controlled and cross-over trial. *Phlebology*, 0268355516682885.
10. Konschake, W., Riebe, H., Pediaditi, P., Haase, H., Jünger, M., & Lutze, S. (2016). Compression in the treatment of chronic venous insufficiency: Efficacy depending on the length of the stocking. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, (Preprint), 1-10.
11. Partsch, H., Clark, M., Bassez, S., BENIGNI, J. P., Becker, F., Blazek, V., ... & Jünger, M. (2006). Measurement of lower leg compression in vivo: recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness. *Dermatologic surgery*, 32(2), 224-233.
12. Mosti, G., & Partsch, H. (2011). Compression stockings with a negative pressure gradient have a more pronounced effect on venous pumping function than graduated elastic compression stockings. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42(2), 261-266.

13. Mosti, G., & Partsch, H. (2013). Occupational leg oedema is more reduced by antigraduated than by graduated stockings. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 45(5), 523-527.

Danksagung

Für meine Eltern, die mir meinen Werdegang ermöglichten und meiner Verlobten, die mir
Halt- und Rückhalt gibt.

Herrn Professor Jünger danke ich für gute Zusammenarbeit und stetige Förder- und
Forderung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Wolfgang Konschake

11. Juli 1989 in Greifswald geboren

ledig, keine Kinder

Schul- und Berufsausbildung

1996 - 2009

Schulische Laufbahn mit Erlangen der Hochschulreife am Schlossgymnasium Gützkow

2006 - 2007

Einjähriger Auslandsaufenthalt in Edinburgh, Schottland mit Erlangen der Hochschulreife an der Leith Academy

10/2010

Beginn des Medizinstudiums an der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald

2015 – 2016

Praktisches Jahr an der Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Innere Medizin, Klinik für Chirurgie und Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie im Klinikum Karlsburg, Herz- und Diabetes Zentrum und DRK Krankhaus Grimmen

12/2016

Abschluss des Medizinstudiums und ärztliche Approbation

Seit 01/2017

Weiterbildungsassistent in der Hautklinik der Universitätsmedizin Greifswald

Wolfgang Konschake Greifswald, den 24. März 2017

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Interface pressure and venous drainage of two compression stocking types in healthy volunteers and in patients with hemodynamic disturbances of the legs

Helene Riebe*, Wolfgang Konschake, Hermann Haase and Michael Jünger

Department of Dermatology, Universitätsmedizin Greifswald, Germany

Abstract. Standard of care in the therapy of chronic venous insufficiency (CVI) is the use of graduated elastic stockings (GECS). This paper is based on a prospective, mono-centric, open randomised, controlled and cross over study and discusses the hemodynamic effects of GECS and inverse graduated compression stockings (PECS) in 32 healthy volunteers and 32 patients with CVI and the consecutive impact on comfort. The application of stockings was performed sequentially, the allocation of the first stocking was randomized and double blind, wearing period for each stocking type about 7 days with one week of break between wearing periods. Measurements of the interface pressure were carried out by Picopress® (Microlab Elettronica, Italy) and the venous drainage were registered by strain gauge plethysmography. Mean interface pressure: GECS (level B1): 27.3 mmHg; GECS (level C): 19,6 mmHg; PECS (level B1): 17,8 mmHg; PECS (level C): 24,7 mmHg. Significant increase of EF and decrease of VFI by wearing both types of compression stockings, comparatively GESC resulted in a significantly greater improvement of EF than the PECS. PECS were significantly easier to don and put on compared to the GECS, the PECS tended to slip towards the foot more often.

Keywords: Chronic venous insufficiency, compression stockings, graduated elastic stockings, GECS, progressive pressure, PECS, interface pressure profile

1. Introduction

Compression therapy using compression stockings is an established part of non-invasive treatment of chronic venous insufficiency (CVI). Physical therapy with compression stockings is effective in improving pathological venous hemodynamics and prevents the progress of venous diseases, resulting in a reduction of the clinical symptoms of CVI [10, 12]. Standard of care is the use of graduated elastic stockings with a digressive pressure profile from distal to proximal (GECS). The theoretical background is to create a pressure profile of a circular compression that is inversely proportional to the radius of curvature of the leg [9]. The result is a pressure profile with a continuously decreasing pressure gradient from distal to proximal and causes an increase in the venous drainage from distal to proximal with simultaneous decrease of the venous reflux and a reduction of the leg volume. In contrast, several authors describe a new approach of compression therapy, using inverse graduated compression stockings (PECS). This progressive pressure system is based on providing a higher pressure over the calf than in the area of

*Corresponding author: Helene Riebe, Department of Dermatology, Universitätsmedizin Greifswald, Germany. Tel.: +49 3834866770; E-mail: helene.riebe@uni-greifswald.de.

the ankle, because the highest amount of blood pool is located in the middle-calf area and a higher pressure over the calf might reduce venous pooling capacity [7, 8]. Furthermore, it is postulated that these compression stockings are more comfortable and easier to put on due to the lower pressure in the ankle area. The resulting positive impact on the compliance has been well studied in sports applications and in patients with mild chronic venous insufficiency [3, 4].

The aim of this prospective, mono-centric, open randomised, controlled and cross over study is the comparative examination of the hemodynamic effects of GECS and PECS in both healthy volunteers and patients with chronic venous insufficiency and the consecutive impact on comfort and compliance.

2. Material and methods

2.1. Patients

Calculations with a significance level of 5% and a power of 80% showed the necessity of recruitment of 32 healthy volunteers and 32 patients with chronic venous insufficiency. After receiving an approval of the Ethics Commission, we initiated the recruitment of 19 male and 45 female subjects. Inclusion criterion for all 32 patients was the existence of a chronic venous insufficiency (CVI) with CEAP C3–C5 (C3 = 27 subjects, C4 = 5 subjects) based on the standard CEAP classification developed in 1988 [14]. A significant insufficiency of the great and the small saphenous vein had to be documented with duplex ultrasound and the detection of a venous reflux time >1 s during a Valsalva manoeuvre was considered to be pathological. In addition, a good mobility for executing the exercises required by the protocol should be ensured. Exclusion criteria were primarily systemic diseases such as diabetes mellitus, an uncompensated heart failure and other diseases that are associated with a tendency to edema. A peripheral arterial occlusion disease was excluded by detecting a normal pulse status (A. dorsalis pedis; A. tibialis posterior; A. radialis) followed by a regular Ankle-Brachial Index >0,8 (ABI).

2.2. Compression materials

Two different types of knee-length elastic compression stockings (Firma Bauerfeind, Zeulenroda, Germany) were used in a randomized order and the volume for the precise adjustment of the compression stockings was measured by Image3D system (Bauerfeind AG, Zeulenroda). Stocking type A: graduated elastic compression stocking (GECS), RAL tested, higher pressure exerted at level B1 (12 cm proximal to the inner ankle) and with a declining pressure from distal to proximal. Stocking type B: progressive elastic compression stocking (PECS), higher pressure exerted over the maximal calf circumference (level C) than in the area of the inner ankle (level B1).

2.3. Measurement of interface pressure

Dynamic interface pressure was measured by specific air-filled sensors placed at defined and reproducible sites of the lower leg (Picopress®, Microlab Elettronica, Italy). In every subject the measurements were carried out at the level B1 (12 cm proximal to the inner ankle) and level C (maximal calf circumference) during a standardized exercise program (1. situation = supine position, 2. situation = standing position, 3. situation = movement of ten tiptoes). The sensors registered every fluctuation of pressure during this exercise program and the transformed electronic signals were continuously recorded.

2.4. Strain gauge plethysmography

The function of the calf muscle pump and the venous drainage were determined by using mercury strain gauges (Gutmann, Compaktus Medizinelektronik, Germany) established by Whitney et al. [5, 11, 13]. Dynamic parameters like the ejection fraction (EF) and the venous filling index (VFI) were assessed following the examination procedure described by Christopoulos et al. [2]. Depending on the circumference, different strain gauges were used and placed at the middle of the foot. After calibration of the system in supine position the experimental intercourse was initiated by elevating the leg to empty the veins and consequently the minimal volume of the leg was documented. Thereafter the subject was asked to stand up and the leg volume increases by filling the veins. The finally registered maximal venous volume (VV) is described as the difference between empty and filled veins. The venous filling index (VFI) is defined as the quotient of 90% of venous filling (90%VV) and the time (VFT90), which is required for

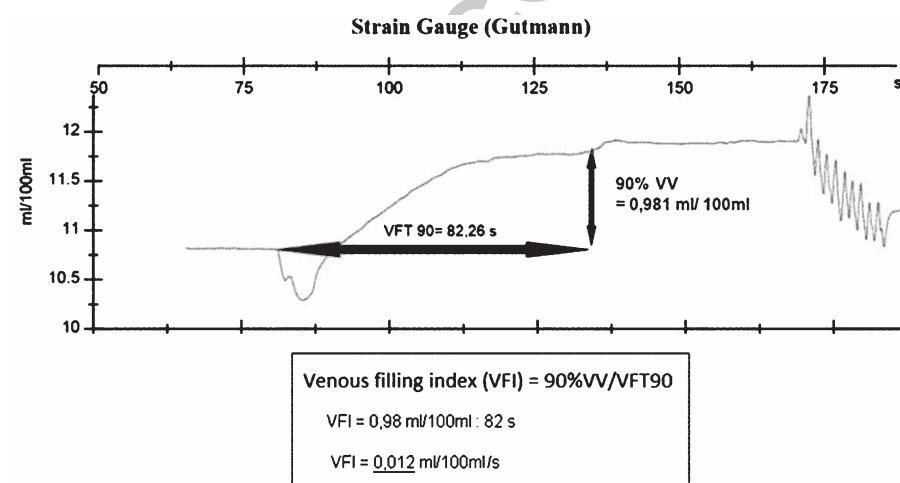


Fig. 1. Method to detect the venous filling index (VFI).

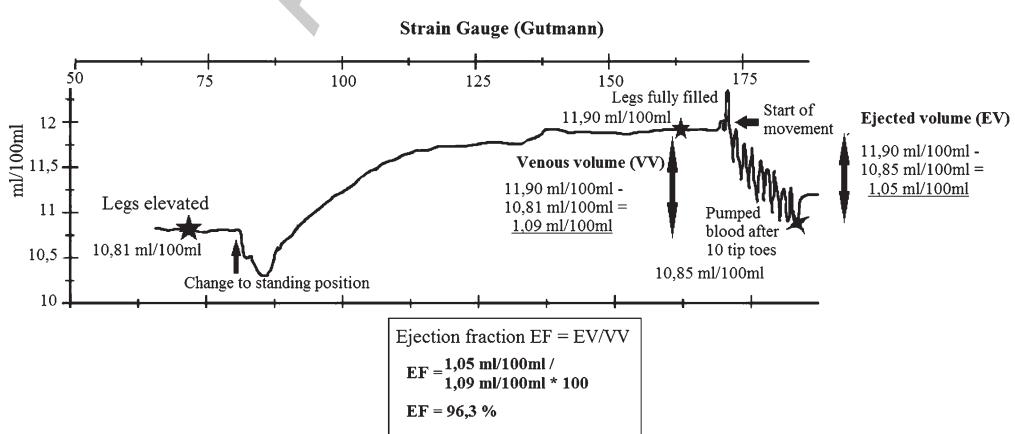


Fig. 2. Method to detect the venous ejection fraction (EF).

it ($VFI = 90\%VV/VFT90$), expressed in ml/100 ml/s (Fig. 1). To evaluate the venous drainage and the quality of venous pump function the measurement was completed by 10 tiptoe movements. The amount of blood that is pumped towards the heart by activating the calf muscle pump is represented as the expelled volume (EV). The Ejection fraction (EF) is defined as the quotient of $100 \times EV/VV$ expressed in % (Fig. 2).

2.5. Assessment of comfort

To assess the comfort of the two different stockings, we designed an appropriate questionnaire. Different items were included, e.g. strangling, slipping, ease of donning, adverse events and overall comfort. The subject was able to select 4 qualities for every item (0 = not present, 1 = low present, 2 = moderate present, 3 = highly present). The questionnaire was handed out directly after the subject completed the wearing period of each stocking.

2.6. Examination procedure

The application of stockings was performed sequentially and the allocation of the first stocking was randomized and double blind. We defined a wearing period of 7 days for each stocking type and established one week break between the 2 wearing periods. The measurements of the interface pressure and the venous drainage were carried out on every visit, values of strain gauge plethysmography were registered with and without wearing the compression stocking. Thus we performed a prospective, randomized controlled and cross-over study.

3. Results

Measuring the interface pressure, the GECS achieved a higher pressure at level B1 compared to level C. As expected, we obtained inverse results with the PECS – the highest pressure was measured at the calf, decreasing towards the distal leg. Measuring the interface pressure under dynamic conditions, highest pressure of both stocking systems was registered during the tiptoe movement. Pressure of the GECS varied from 15 mmHg at the calf level to 33 mmHg measured at level B1. Results of the PECS showed variations from 12 mmHg measured at the ankle to 33 mmHg at the calf. Mean pressure values measured of both stockings: GECS (level B1): 27.3 mmHg; GECS (level C): 19,6 mmHg; PECS (level B1): 17,8 mmHg; PECS (level C): 24,7 mmHg (Figs. 3 and 4).

Analysis and evaluation of the ejection fraction using strain-gauge plethysmography showed a total of seven measurements which had to be excluded due to technical reason while performing the tip toe movements. Consequently for all following interpretations the EF data of 27 healthy volunteers and 30 patients were used. EF before and while wearing both types of compression stockings showed an improvement of the pump function significantly in the group of healthy volunteers as well as in the group of patients, $p < 0,001$ (Tables 1 and 2). Comparatively the GESC resulted in a significantly greater improvement of EF than the PECS, $p = 0,02$ (for healthy volunteers: $p = 0,07$; for patients: $p = 0,01$). Delta-EF is defined as difference between EF with compression and EF without compression and showed a greater increase with the GECS (GECS: median 45,35%; PECS: median 23,38%, (Fig. 5).

For the evaluation of the venous filling index we were able to process all subjects' data because the registration of this static parameter measurement does not depend on the dynamic conditions we needed

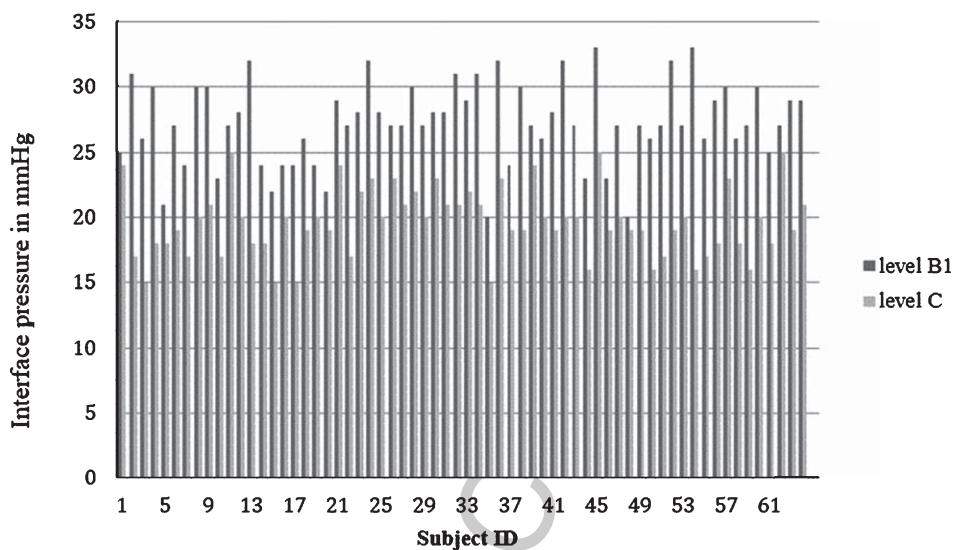


Fig. 3. Interface pressure of the GECS stocking.

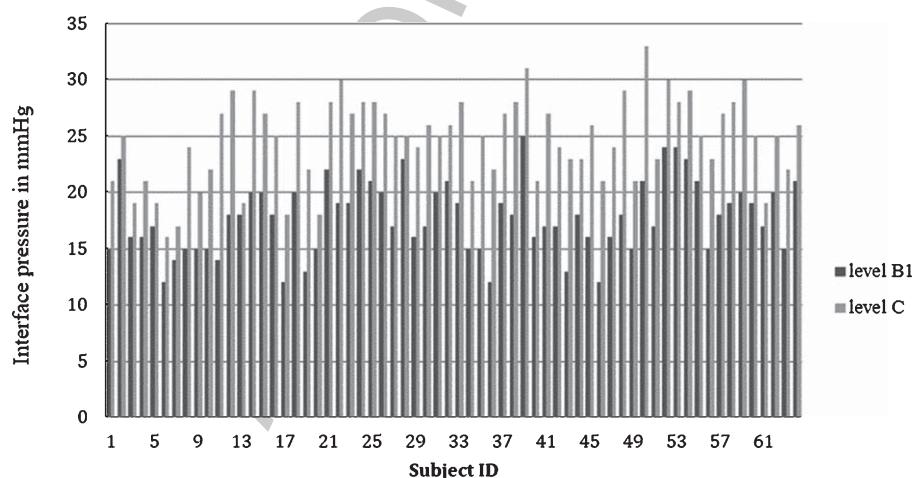


Fig. 4. Interface pressure of the PECS stocking.

for the registration of the EF. We have seen a reduction of blood volume per time in standing position with compression applied. To quantify the reduction, we calculated the difference of VFI with compression and VFI without compression to get Delta-VFI. Delta VFI showed a decrease with GECS of $-0,05/100 \text{ ml/s}$ versus PECS of $-0,03 \text{ ml}/100 \text{ ml/s}$ (Fig. 6). Significant difference between both stockings could not be found, $p > 0,05$. However there was a significant difference between the two cohorts, $p < 0,001$.

Beside the hemodynamic effects, the overall comfort of the GECS and PECS was assessed with a questionnaire. The subject was able to select 4 qualities for each item (0 = not present, 1 = low present, 2 = moderate present, 3 = highly present). Important qualities like strangling (GECS: 1,19 versus PECS: 0,80; $p < 0,05$) and tightness of the leg (GECS: 1,06 versus PECS: 0,48; $p < 0,001$) occurred significantly

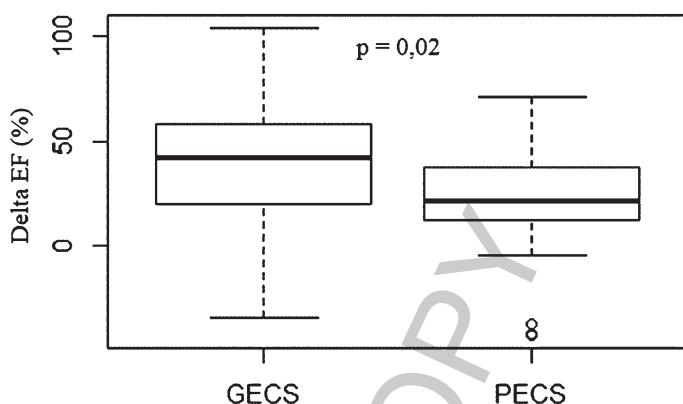


Fig. 5. Comparison of Delta EF by wearing GECS and PECS.

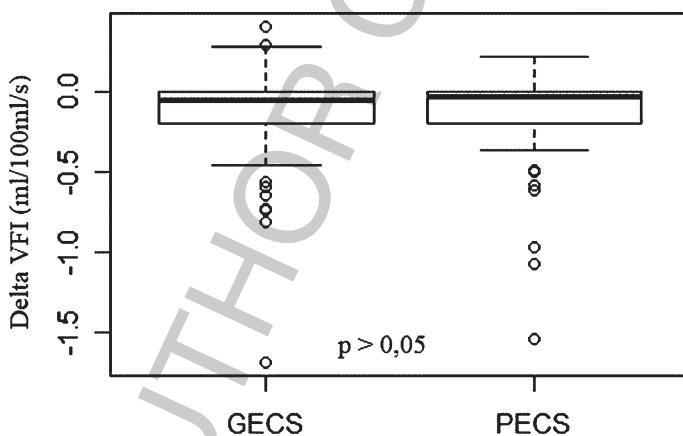


Fig. 6. Comparison of Delta VFI by wearing GECS and PECS.

more often with the GECS. On the other hand the PECS tended to slip towards the foot more often (GECS: 0,34 versus PECS: 1,47; $p < 0,001$). Another item was the ease of donning. PECS were significantly easier to don and put on compared to the GECS (GECS: 1,63, PECS: 0,58; $p < 0,001$) (Fig. 7).

4. Discussion

By definition, the GECS represents a compression stocking with a decreasing pressure gradient from the lower to the upper leg for creating an increase in venous drainage from distal to proximal. This standardized profile is based on the assumption that the highest pressure of the hydrostatic column is at the lowest point of the body and a drainage from distal to proximal can be ensured by the digressive pressure profile of a compression stocking. In this study we used GECS with a well-defined and theoretical interface pressure of 23–32 mmHg at level B and a reduced pressure profile by 20%–50% on level C. Looking at the *in vivo* results for the interface pressure at both levels, you can see that the GECS used corresponded to the specifications of compression stockings of Class 2. The PECS used is a compression

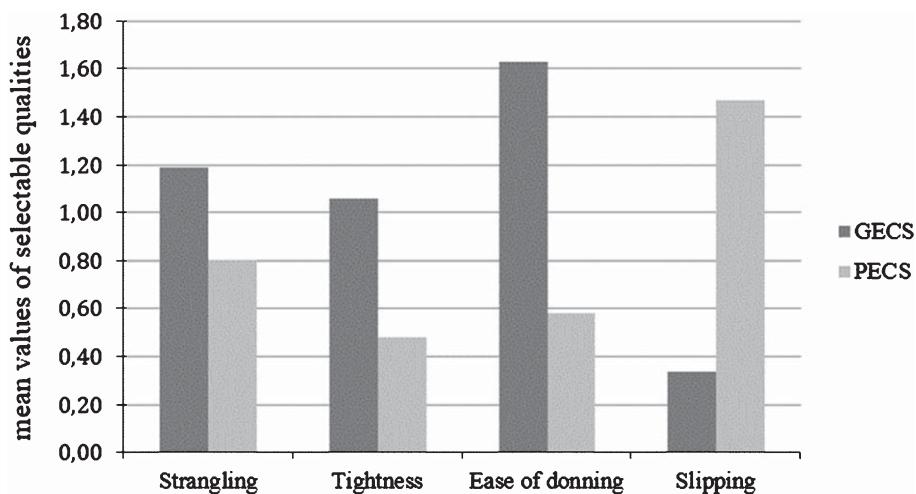


Fig. 7. Assessment of comfort wearing the GECS and PECS, mean values of the qualities for every item (0 = not present, 1 = low present, 2 = moderate present, 3 = highly present).

Table 1
EF without compression (=EF0)

	EF 0 - GECS (volunteers)	EF 0 - GECS (patients)	EF 0 - PECS (volunteers)	EF 0 - PECS (patients)
25% percentile	57,27	16,62	60,92	22,62
median	62,35	36,3	70,43	31,18
75% percentile	75,56	61,56	79,9	47,38

Table 2
EF without compression (=EF1) *

	EF 1 - GECS (volunteers)	EF 1 - GECS (patients)	EF 1 - PECS (volunteers)	EF 1 - PECS (patients)
25% percentile	85,78	73,42	76,28	43,18
median	97,41	89,48	93,72	68,92
75% percentile	111,8	105	110,1	89,93

stocking that does not belong to a defined compression class. The pressure profile is based on providing a higher compression pressure over the calf than in the area of the ankle and the *in vivo* results show a mean pressure value of 17,4 mmHg at level B1 and an increased pressure profile by 20%–50% on level C. The interface pressure under dynamic conditions showed variations of 5–10 mmHg and agrees with reported variations of the pressure during exercise of up to 15 mmHg by other authors [1]. Only by creating reproducible pressure profiles the results for EF and VFI can be evaluated and interpreted correctly. So based on these pressure values we could show a significant increase of EF and a decrease

* The heading of Table 2 was changed after publication

of VFI by wearing both types of compression stockings. These results represent the functionality of both stocking types looking at the venous drainage from distal to proximal, the concurrent decrease of the venous reflux and a reduction of the leg volume. By increasing the ejection fraction the GECS showed a slight superiority compared to the PECS ($p < 0,05$). This fact is divergent to the results of other research groups like Mosti et al. [7]. Possible influences causing the different values could be the positioning of the measuring probe (we used the middle of the foot), the variability in performing the walking exercises or the selection of the patient groups (we used CEAP C3 = 27 subjects, C4 = 5 subjects). For the interpretation of the EF values $>100\%$ some physiological aspects must be considered, which may occur during the examination procedure of the strain gauge plethysmography. Despite of the elevation of the legs the arterial inflow is maintained and additionally the arteriovenous precapillary sphincters open. In consequence leg elevation leads to an increased blood flow into the leg [6]. While standing the opposite occurs, the arteriovenous sphincters close and the arterial inflow into the foot and especially into the skin is reduced perceptibly (in the skin by 90%). Because of the pronounced reduction of the venous reservoir and the venous capacitance by using compression stockings, in standing position an insufficient filling of the venous reservoir occurs. During the subsequent movement (tip toes) the arterial inflow increases again, especially into the calf muscles and the muscles of the foot. At the same time a venous suction could arise from the calf muscles and leads to an increased removal of the blood pool out of the foot (from distal to proximal) expressed as a lumen reduction of the foot during the tip toe movement. As a result, a further increase of the EF with values $>100\%$ during movement may occur. The interaction of these factors should be taken into account for the interpretation of our results.

For practical implementation, our results demonstrate that the digressive pressure profile of graduated elastic stockings is effective and the application of GECS remain an important element in the standard therapy of CVI. However, the PECS also can find their special use in the therapy of venous disturbances, because they also increase the EF despite an offsetting pressure profile. Especially with regard to the wearing comfort, the PECS have distinct and significant advantages and our results are consistent with the statements of other reports [3, 7]. Despite of tending to slip towards the foot more often, our results demonstrate that PECS are easier to don and show less strangling and tightness of the leg compared to the GECS ($p < 0,001$). Coupled with the good results in the effectiveness of venous drainage, the better wearing comfort of the PECS could be a great advantage in terms of the expected patient compliance.

References

- [1] W. Blättler, B. Lun and F. Uhl, Determinants of pressure exerted by medical compression stockings, *Phlebologie* **5** (2007), 237–244.
- [2] D.G. Christopoulos, A.N. Nicolaides, G. Szendro, A.T. Irvine, M.L. Bull and H.H.G. Eastcott, Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg, *J Vasc Surg* **5** (1987), 148–159.
- [3] S. Couzan, C. Assante, S. Laporte, P. Mismetti and J.F. Pouget, Booster study: Comparative evaluation of a new concept of elastic stockings in mild venous insufficiency, *Presse Med* **38** (2009), 355e61.
- [4] C. Garreau, J.M. Pibourdin, C. Le Nguyen and M.R. Boisseau, Elastic compression in golf competition, *J Mal Vasc* **3** (2008), 250e1.
- [5] J. Gutmann, V. Kachel and G. Bründel, Vergleichende Messung mit neuen rheographischen und plethysmographischen Durchblutungsmeßgeräten, *Elektromed Sonderheft* (1969), 87–97.
- [6] M. Jünger, T. Klyszcz, M. Hahn and G. Rassner, Disturbed blood flow regulation in venous leg ulcers, *Int J Clin Exp Microcirc* **16** (1996), 259–265.
- [7] G. Mosti and H. Partsch, Compression stockings with a negative pressure gradient have more pronounced effect on venous pumping function than graduated elastic stockings, *Eur J Vasc Endovasc Surg* **42** (2011), 261–266.

- [8] G. Mosti and H. Partsch, High compression pressure over the calf is more effective than graduated compression in enhancing venous pump function, *Eur J Vasc Endovasc Surg* **44** (2012), 332–336.
- [9] H. Nüllen and T. Noppeneij, Kompressionstherapie - theoretische Grundlagen, *Phlebologie* **40** (2011), 3–8.
- [10] H. Partsch, Verbesserung der venösen Beinpumpe durch Kompressionsstrümpfe, *Swiss Med* **10** (1988), 27–31.
- [11] A. Steins, H.-M. Häfner, H. Bablich, G. Rassnerand and M. Jünger, Dynamische Venenfunktionstests auf dem Prüfstand, *Phlebologie* **31** (2002), 85–90.
- [12] C. Stöberl, S. Gabler and H. Partsch, Indikationsgerechte bestrumpfung – Messung der venösen Pumpfunktion, *VASA* **18** (1989), 35–39.
- [13] R.J. Whitney, The measurement of changes in human limb-volume by means of a mercury-in rubber strain gauge, *J Physiol* **10** (1949), 5.
- [14] H.S. Yuwono, Diagnosis and treatment in the management of chronic venous insufficiency, *Clin Hemorheol Microcirc* **23** (2000), 233–237.

Advantages and disadvantages of graduated and inverse graduated compression hosiery in patients with chronic venous insufficiency and healthy volunteers: A prospective, mono-centric, blinded, open randomised, controlled and cross-over trial

Helene Riebe, Wolfgang Konschake, Hermann Haase
and Michael Jünger

Abstract

Background: The therapeutic effectiveness of compression therapy depends on the selection of compression hosiery.

Objectives: To assess efficacy and tolerability of graduated elastic compression stockings (GECS) and inverse graduated elastic compression stockings (PECS).

Methods: Thirty-two healthy volunteers and thirty-two patients with chronic venous insufficiency were analysed; wear period: one week for each stocking type (randomised, blinded). Primary outcome: volume reduction of 'Lower leg' (Image3D®) and 'Distal leg and foot' (water plethysmography). Secondary outcomes: clinical symptoms of chronic venous insufficiency assessed by the Venous Clinical Severity Score, side effects and wear comfort in both groups.

Results: Volume of 'Lower leg': significant reduction in healthy volunteers (mean GECS: -37.5 mL, mean PECS: -37.2 mL) and in patients (mean GECS: -55.6 mL, mean PECS: -41.6 mL). Volume of 'Distal lower leg and foot': significant reduction in healthy volunteers (mean GECS: -27 mL, mean PECS: -16.7 mL), significant reduction in patients by GECS (mean: -43.4 mL), but non-significant reduction by PECS (mean: -22.6 mL). Clinical symptoms of chronic venous insufficiency were improved significantly better with GECS than with PECS, $p < 0.001$. GECS led to more painful constrictions, $p = 0.047$, PECS slipped down more often, $p < 0.001$.

Conclusion: GECS and PECS reduce volume of the segment 'Lower leg' in patients and healthy volunteers. Patients' volume of the 'Distal lower leg and foot', however, were diminished significantly only by GECS ($p = 0.0001$). Patients' complaints were improved by both GECS and PECS, and GECS were superior to PECS.

Keywords

Chronic venous insufficiency, graduated elastic compression stockings, inverse graduated elastic compression stockings, volume reduction, quality of life

Introduction

Compression therapy with compression stockings is well established in the prevention and management of chronic venous insufficiency (CVI).¹ Theories on the cause of primary varicose veins range from initial structural weakness within the vein wall, which leads to vein dilation, to valve incompetence and to pooling of the blood.² Venous reflux results in hypervolemia and hypertension of the veins particularly of the lower leg

Department of Dermatology, University of Greifswald, Greifswald, Germany

Corresponding author:

Helene Riebe, Department of Dermatology, University Medicine Greifswald, Ferdinand Sauerbruchstraße 1, Greifswald D-17475, Germany.

Email: helene.riebe@uni-greifswald.de

and foot and of skin capillaries of the toe.^{3–5} Leading indications for compression therapy are oedema, hyperpigmentation and ulcer.^{6,7} The clinical efficacy, however, depends on patients' adherence in terms of regular wear of prescribed compression materials. Several examinations have shown that compression stockings are often worn irregularly due to inaccurate fit and intolerances such as sweating or itching.^{8,9} Therefore, a good wear comfort is a precondition for therapeutic clinical effects in compression therapy. According to guidelines, graduated elastic compression stockings (GECS) with a decreasing pressure gradient from distal to proximal are prescribed.¹⁰ This graduated pressure drop results in an increase in venous drainage with reduction of symptoms like leg oedema and trophic skin changes.^{11,12} Another option is the use of so-called progressive elastic compression stockings (PECS), an inverse graduated compression type based on a pressure rise from ankle up to the midst of the lower leg to provide a higher interface pressure over the calf than at the ankle.^{13,14} The primary aim of this controlled trial was to assess the oedema reduction by GECS and PECS in comparison. As PECS exert its highest interface pressure at the midst of the lower leg, theoretically the inverse pressure gradient of PECS could induce venous congestion of the distal segment of the lower leg and of the foot. Therefore, two volume measurement methods were chosen here in order to differentiate effects to the volume of the segment 'Distal lower leg and foot' (midst of lower leg to the toes) from those to the volume of the segment 'Lower leg' (knee to the ankle). The impact of both compression types to the specific venous symptoms in patients with CVI was assessed by the Venous Clinical Severity Score (VCSS). Additionally, side effects and wear comfort in both patients with CVI and in healthy volunteers were documented.

Materials and methods

Study design

Both healthy volunteers and patients suffering from CVI were included into the cross-over study, and thus, the trial participants were divided into two investigation groups. The primary outcome was the volume reduction achieved by the two stocking types in the two investigation groups. The lower leg was divided into two measurement segments: 'Lower leg' (knee to ankle) and 'Distal lower leg and foot' (midst of lower leg to the toes). Secondary outcomes were the assessment of clinical symptoms by means of VCSS for patients with CVI and the evaluation of side effects and wear comfort in both investigation groups. A prospective, open randomised, double-blind, cross-over

trial with a test period for three weeks was performed. The study was conducted at the Department of Dermatology at the University of Greifswald, and an approval of the local ethics committee was given (internal registration number: BB 079/13) according to the principles of the Declaration of Helsinki. No changes after trial commencement were made with regard to course of the study and the use of compression hosiery.

Participants

All eligible participants were adults aged ≥ 18 with unrestricted mobility, and they all were enrolled by the same investigator. Patients were included into patients' cohort if they suffered from CVI in clinical stages CEAP C₃–C₄ according to the inclusion criteria of the CEAP classification system.¹⁵ Disturbed venous hemodynamic of great and/or small saphenous veins were defined with venous reflux time > 1 s during Valsalva, respectively, manual compression/decompression manoeuvre. In healthy volunteers, a physiological venous blood flow was demanded. Patients with proven reflux were enrolled from the Clinic of Dermatology in Greifswald. Healthy subjects in the population of Greifswald were collected by a notice. The exclusion criteria are given in Table 1.

Measurement of interface pressure

The interface pressure was measured by employees of the vascular lab in the clinic of Dermatology, trained and familiar with the technique. Two specific air-filled sensors (Picopress®, Microlab Elettronica, Italy) were placed 12 cm proximal to the inner ankle (B1) and at the maximal calf circumference (C). The interface pressure was measured and continuously recorded while the subject was in standing position (Figure 1).

Volumetric measurements

Volume changes of the lower leg and foot were examined by two methods in order to differentiate volume effects to the segment 'Lower leg' from those to the

Table 1. Exclusion criteria for both investigation groups.

Diseases that are associated with a tendency to oedema
Medication with possible influence to leg oedema
Diabetes mellitus
Uncompensated heart failure
Peripheral arterial occlusion disease with ABI < 0.8
Cerebrovascular diseases
Non-compliance

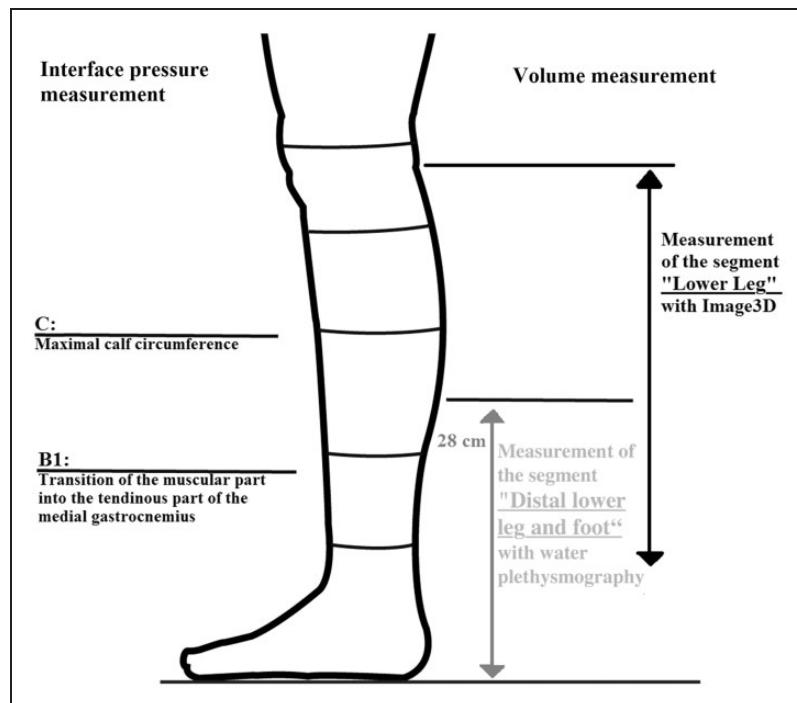


Figure 1. Interface pressure and volumetric measurements.



Figure 2. Measuring volume with the Image3D® system.

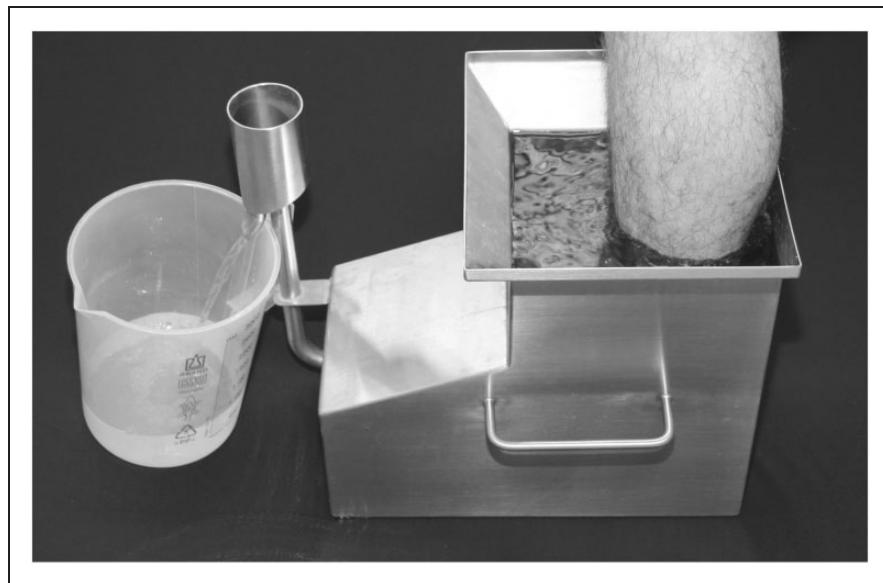


Figure 3. Measuring volume with water plethysmography.

segment 'Distal lower leg and foot'. Measurements were carried out by trained employees. The volume of the segment 'Lower leg' was measured with Image3D® (Figure 2), the volume of the distal segment 'Distal lower leg and foot' by means of water plethysmography (Figures 1 and 3).

Volume measurement of the segment 'Lower leg'. Quantifying the volume from the knee to the ankle the Image3D® system (Bauerfeind AG, Zeulenroda) was used. During the measurement, the subject wore special coloured stockings (interface pressure 5 mmHg) with a design of grid lines for the accurate reproduction of the leg contours. While turning on a rotary table, the subject held onto a frame construction, and 10 digital photos at defined points were taken from the subject. The photos were transmitted to a scan software, and using the grid lines on the special stockings, a 3D reconstruction with information about circumference, length and volume data was calculated^{16,17} (Figure 4).

Volume measurement of the segment 'Distal lower leg and foot'. The water plethysmography was used to determine the volume of the foot up to the mid-calf (28 cm above the sole of the foot).¹⁶ The method works by water displacement and operates on the principle of Archimedes. Therefore, the subject's leg is placed in a container filled with water of 30°C. To register the volume changes caused just by the water itself, the maximum variation of the water temperature was ±2°C. When inserting the leg into the container, the displaced water runs into a graduated measurement vessel. To determine the weight of the displaced water, the measuring system was gauged by weighing the measuring

vessel itself. The volume of the displaced water then was detected by measuring and weighing the vessel with the displaced water assuming that 1 L of water weighs 1 kg.

Assessment of clinical symptoms (VCSS)

The evaluation of severity and course of the disease in patients with CVI took place by using the VCSS.^{18,19} The score was completed at the beginning and in the end of the wearing period of each stocking type. Depending on the medical conditions of the subject, the score ranged from 0 to 3 per question (0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) (Table 2). For the data analysis, changes in the VCSS before and after the wearing period of each compression type were considered.

Assessment of side effects and wear comfort

To evaluate various comfort categories, an expedient questionnaire was used. The aim of the questionnaire was to depict side effects while wearing both compression hosiery and to detect differences in the wear comfort. Therefore, different items according to predetermined criteria were offered. Questions about slipping of the stockings and strenuous donning should complete the overall opinion about both compression hosiery (Table 3). The questionnaire was handed out directly after the subject completed the wear period of each stocking.

Protocol and procedure

All visits were performed by the same investigator and took place in the afternoon, with each participant

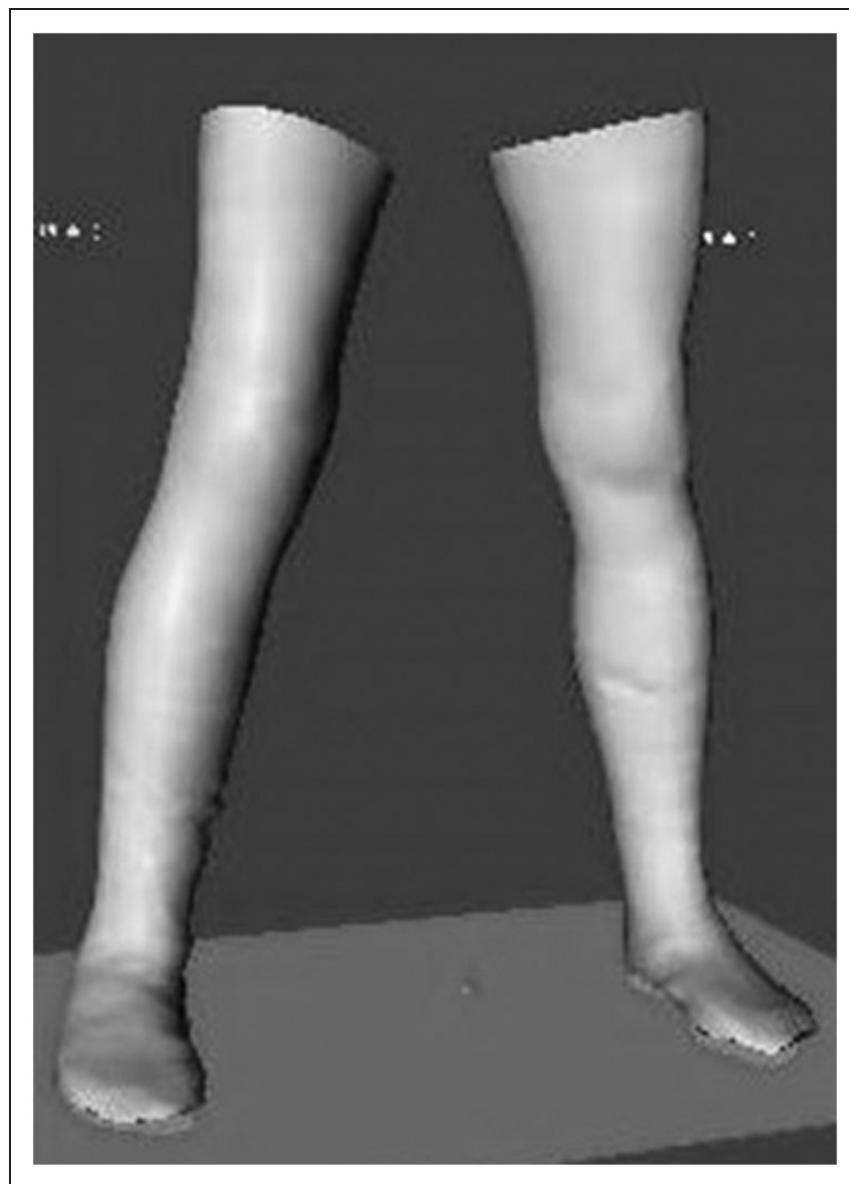


Figure 4. 3D reconstruction of the leg with the Image3D® system.

individually at the same day time, the left leg was measured. A wear period of seven days for each stocking type was defined. The stocking was worn at least 8 h/day, documented in a diary, not during the night. A one-week break without compression treatment was interposed between the two trial periods to ensure that the effects achieved by the first stocking did not influence the second trial period (Figure 5).

Baseline visit: inclusion and exclusion criteria were checked by medical history, clinical examination and duplex sonography. Measurements for the adjustment of the compression stockings were performed by means of Image3D® system.

Visit 1: All subjects lay down on a lounger for 10 min; thus, a coherent time for an even baseline is

maintained. After acclimatisation, they put on special grid line stockings for measurement while the Image3D® system was booted, and the container for the water displacement was filled. Subjects then were asked to enter the platform of the Image3D® measuring system and stand still while the testing was in process. Rotation on the platform lasted 20 s for every recording so results are comparable, and a constant time for possible fluid shifts is kept. After the end of Image3D® volume measurement, the water plethysmographic volume measurement started without delay, with the participant in standing position.

Each participant received a first pair of compression stockings (A or B) based on a computer-generated randomisation list performed by an independent

Table 2. Venous Clinical Severity Score (VCSS).^{8,9}

Attribute	Absent = 0	Mild = 1	Moderate = 2	Severe = 3
Pain	None	Occasional, not restricting activity or requiring analgesics	Daily, moderate activity limitation, occasional analgesics	Daily, severe limiting activities or requiring regular use of analgesics
Varicose veins ^a	None	Few, scattered: branch VVs	Multiple: GS varicose veins confined to calf or thigh	Extensive: Thigh and calf or GS and LS distribution
Venous oedema ^b	None	Evening ankle oedema only	Afternoon oedema, above ankle	Morning oedema above ankle and requiring activity change, elevation
Skin pigmentation ^c	None or focal, low intensity (tan)	Diffuse, but limited in area and old (brown)	Diffuse over most of gaiter distribution (lower 1/3) or recent pigmentation (purple)	Wider distribution (above lower 1/3) and recent pigmentation
Inflammation	None	Mild cellulitis, limited to marginal area around ulcer	Moderate cellulitis, involves most of gaiter area (lower 1/3)	Severe cellulitis (lower 1/3 and above) or significant venous eczema
Induration	None	Focal, circummalleolar (<5 cm)	Medial or lateral, less than lower third of leg	Entire lower third of leg or more
No. of active ulcers	0	1	2	>2
Active ulceration, duration ^d	None	<3 months	>3 months, <1 year	>1 year
Active ulceration, size	None	<2 cm diameter	2 - to 6-cm diameter	>6 cm diameter
Compressive therapy ^e	Not used or not compliant	Intermittent use of stockings	Wears elastic stockings most days	Full compliance: stockings + elevation

Score range: 0–30.

^aVaricose veins must be 4 mm diameter to qualify so that differentiation is ensured between C1 and C2 venous pathology.

^bPresumes venous origin by characteristics (e.g. brawny [not pitting or spongy] oedema), with significant effect of standing/limb elevation and/or other clinical evidence of venous ethiology (i.e. varicose veins, history of DVT). Oedema must be regular finding (e.g. daily occurrence). Occasional or mild oedema does not qualify.

^cFocal pigmentation over varicose veins does not qualify.

^dLargest dimension/diameter of largest ulcer.

^eSliding scale to adjust for background differences in use of compression therapy.

Table 3. List of questionnaire items for the assessment of comfort; four specified answer options for every item (0 = not present, 1 = low present, 2 = moderate present, 3 = highly present).

Items to ask for side effects

Skin dryness

Sweating

Itching

Items to describe wearing comfort

Cold sensations

Tingling

Feeling of warmth

Burning sensations

Restrictions on movement

Tightness

Constrictions

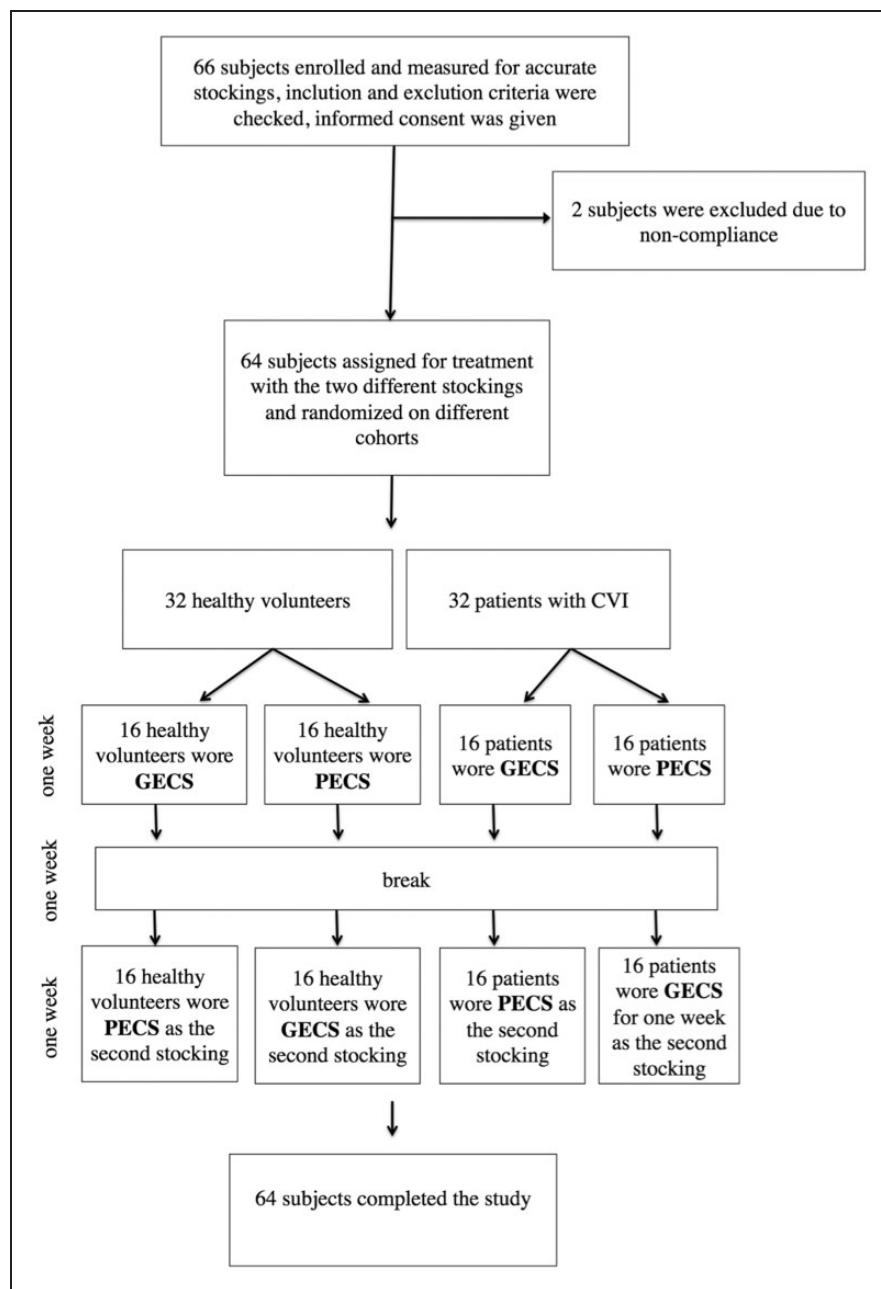
Slipping down

Strenuous donning

statistician. For randomisation, the free software ‘RStudio’ with its r-package blockrand (RStudio Inc., Boston, USA) was used. GECS and PECS resembled each other in appearance. The stockings were handed out to the study participants by a person, who was not involved into examination and evaluation; thus, every practical precaution was taken to perform the trial double-blinded. Every participant put on the stocking, and interface pressure was measured independently by a person not being involved in the other measuring routine. VCSS was determined in patients with CVI.

Visit 7: The procedure of volume measurements was similar to visit 1. All study participants filled out the questionnaire for wear comfort and side effects, and VCSS was calculated in patients with CVI.

Visit 14: The procedure of volume measurements was similar to visit 1. The second pair of stockings was distributed to the participants, and interface

**Figure 5.** Consort diagram.

CVI: chronic venous insufficiency; GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

pressured was measured. VCSS in all patients with CVI was calculated.

Visit 21: The procedure was similar to visit 7.

Compression materials

In a randomised order, two different types of knee-length elastic compression stockings were tested (Bauerfeind, Zeulenroda, Germany). Stocking type A: graduated elastic compression stocking (GECS), RAL

Table 4. In vitro values for the interface pressure of GECS and PECS.

	B point	C point
GECS	23–32 mmHg	50%–80% of the pressure profile of B point
PECS	15–20 mmHg	120%–150% of the pressure profile of B point

GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

(Reichs-Ausschuss für Lieferbedingungen, Sankt Augustin, Germany) tested, Compression class II – 23–32 mmHg, maximal interface pressure exerted at area of the ankle (defined as B point) with a declining pressure from distal to proximal. Stocking type B: PECS, maximal interface pressure (23–32 mmHg) exerted over the maximal calf circumference (defined as C point) (Table 4).

Data analysis and statistics

Calculation of the number needed to recruit for each cohort was based on the confidence data from the study of Mosti and Partsch.²⁰ For an alpha value (significance level) of 5% and a power of 80%, a cohort size of $n=32$ was calculated. Volume values (Image3D® and water plethysmography) were expressed using absolute values in mL and percentage change (Volume reductions = negative values; increase in volume = positive values). The mean value as well as the standard deviation were calculated for all volume changes. Significant influence of the two stockings on the subject's leg volume and significant volume effects of both stockings in the two cohorts were calculated with the paired t-test. Differences in the volumetric data between the two cohorts itself were tested by an analysis of variance. Results of the wear comfort questionnaire (both cohorts) and the changes of the VCSS (patients group) were illustrated by calculations of mean and median values. Testing for significant changes was carried out by using the Fisher's exact test. $P < 0.05$ was chosen to be statistically significant for all tests and comparisons.

Table 5. Study subjects.

	Subjects $n=64$
Sex	
Male	19 (30%)
Female	45 (70%)
Age in healthy volunteers	
Median	26
Median range years	21–50
Age in patients with CVI	
Median	49.5
Median range years	23–81
CVI in patients	
CEAP C3	27 (84%)
CEAP C4	5 (16%)

CVI: chronic venous insufficiency.

Results

Patient disposition and demographic

Thirty-three patients with CVI and 33 healthy volunteers were enrolled between November 2013 and February 2014 to this trial. Two subjects were excluded before starting the wear period due to incompliance. In consequence, a total of 45 female and 19 male subjects ($n=64$) were included (Table 5), and all of them finished the clinical trial (Figure 5). Especially in the patients group, more female subjects were recruited (group of healthy subjects: 13 male and 19 female, group of patients: 6 male and 26 female).

Measurement of interface pressure

The in vivo results of interface pressure are shown in Table 6, and the two stocking types GECS and PECS were confirmed to conform to manufacturer specifications.

Volume of lower leg

Both GECS and PECS diminished the volume of the lower leg. There was equal significant volume reduction in healthy volunteers (mean GECS: –37.5 mL, –1.5%; mean PECS: –37.2 mL, –1.5%) and in patients with CVI (mean GECS: –55.6 mL, –2.0%; mean PECS: –41.6 mL, –1.5%) (Tables 7 and 8). Between the volume reductions achieved by GECS and PECS, there was no significant difference (Figure 6).

Volume of distal lower leg and foot

Volume of distal lower leg and foot was reduced significantly in healthy volunteers wearing GECS (mean: –27 mL, –1.39%). PECS showed a less pronounced volume reduction compared to GECS (mean: –16.7 mL, –0.86%), n.s. Patients' distal lower leg and foot volume were diminished significantly only with GECS (mean: –43.4 mL, –1.99%, $p=0.0001$). By means of PECS, however, the reduction of patients'

Table 6. In vivo measuring results of the interface pressure with GECS and PECS.

	GECS		PECS	
	Level B1	Level C	Level B1	Level C
25% percentile	25.8	18.0	15.0	22.0
Median	27.0	19.5	18.0	25.0
75% percentile	30.0	21.0	20.0	28.0

GECS: graduated elastic compression stocking; PECS: progressive elastic compression stocking.

Table 7. Volume change achieved by GECS and PECS in patients with CVI.

	Volume change of distal lower leg and foot		Volume change of lower leg	
	GECS (n = 32)	PECS (n = 32)	GECS (n = 32)	PECS (n = 32)
95% confidence interval (mL)	-62.30 to -24.57	-48.96 to 3.78	-89.20 to -22.05	-73.81 to -9.31
Mean (mL)	-43.44	-22.59	-55.63	-41.56
Standard deviation (mL)	52.33	73.14	93.12	89.45

GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

Table 8. Volume change achieved by GECS and PECS in healthy volunteers.

	Volume change of distal lower leg and foot		Volume change of lower leg	
	GECS (n = 32)	PECS (n = 32)	GECS (n = 32)	PECS (n = 32)
95% confidence interval (mL)	-47.80 to -6.20	-27.97 to -5.47	-70.05 to -4.96	-61.28 to -13.09
Mean (mL)	-27.00	-16.72	-37.50	-37.19
Standard deviation (mL)	57.69	31.20	90.27	66.83

GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

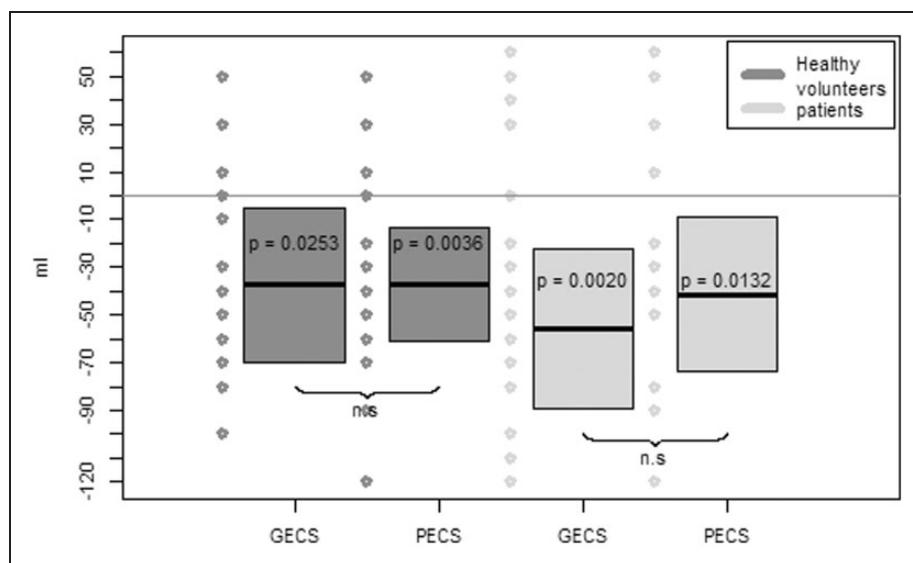


Figure 6. Volume change of the lower leg (95%-CI) achieved by GECS and PECS in healthy volunteers and patients with CVI. Each reduction was significant, $p < 0.05$ with equal change in each cohort (n.s.). GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

distal lower leg and foot volume did not reach the level of significance (mean: -22.6 mL , -0.94% , n.s.) (Table 7). Between the volume reductions achieved by GECS and PECS, there was no significant difference (Figure 7).

score for PECS: 3.9. The overall VCSS score decreased by -1.0 when GECS were worn and by -0.3 when PECS were worn. Both stocking types were clinically effective likewise, GECS more than PECS, $p < 0.001$ (Figure 8).

Clinical symptoms

The items ‘oedema’, ‘inflammation’ and ‘pain’ diminished during the one-week compression period significantly. Mean baseline score per subject for both stockings was 4.2; final score for GECS: 3.2 and final

Side effects and wear comfort

Compression therapy both by means of GECS and PECS was accompanied by undesired events likewise: sweating: GECS = 39.1%, PECS = 37.5%, $p = 1000$. Equal evaluation of itching (GECS = 45.3%,

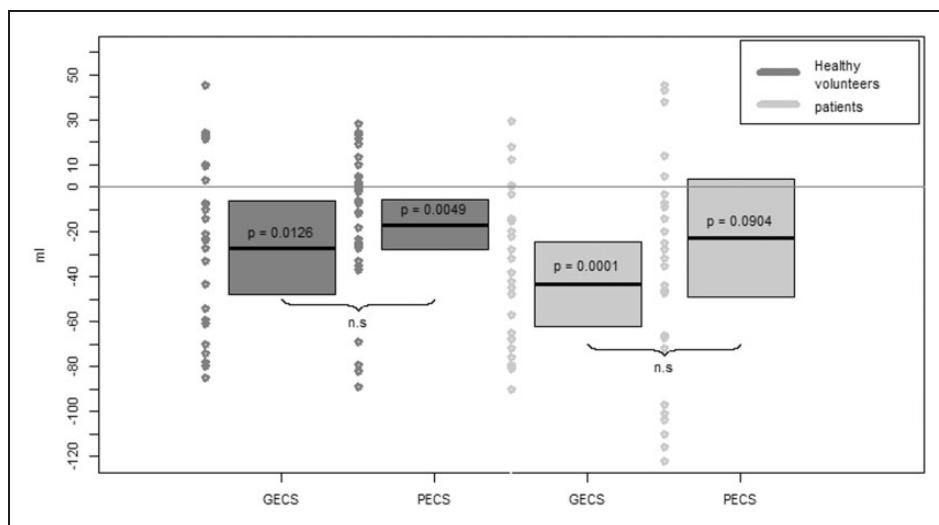


Figure 7. Volume change of the distal lower leg and foot (95%-CI) by GECS and PECS measured with water displacement. Only PECS in the patient cohort did not change significantly. Equal reductions in each cohort (n.s.).

GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

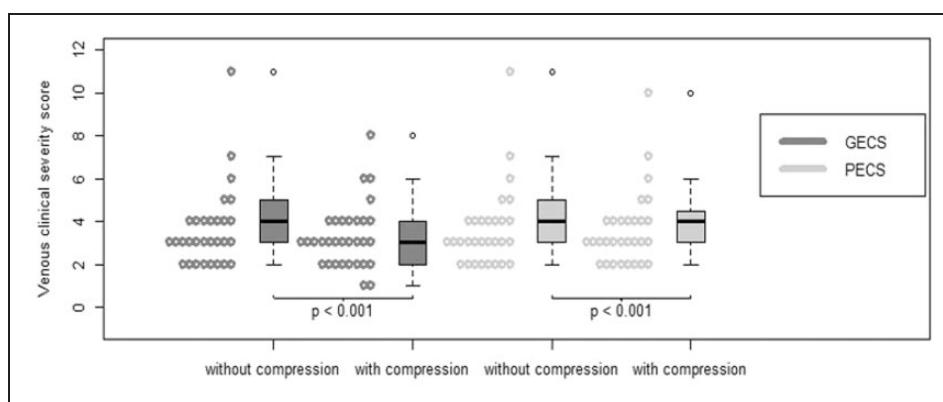


Figure 8. Comparison of the Venous Clinical Severity Score with GECS and PECS, maximum score: 24. Mean score of GECS and PECS without stocking was 4.2. Significant reduction with GECS (-1.0) to 3.2 and with PECS (-0.3) to 3.9. Reduction of GECS was significant compared to PECS.

GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

PECS = 43.8%, $p = 1000$) and skin dryness (GECS = 70.3%, PECS = 64.1%, $p = 0.573$) (Figure 9). Regarding the scale from 0 (not present) to 3 (highly present), the severity of the complaints was only in the lower part of the scale.

With regard to tightness (GECS: 70.3%; PECS: 40.6%, $p = 0.0001$) and tingling of the skin (GECS: 32.8%; PECS: 15.6%, $p = 0.038$), PECS performed better than GECS (Figure 9). GECS caused more frequently constrictions mostly in the dorsal ankle joint area, particularly painful ($p = 0.047$). Compared to PECS, the GECS were characterised by a significant higher difficulty in donning ('strenuous donning' GECS: 89.1%; PECS: 50.0%), PECS, however, slipped

down more often (GECS: 25.0%; PECS: 81.3%) (Figure 10).

Discussion

The primary outcome dealt with the topic whether PECS are equivalent to GECS with regard to the efficacy in volume reduction of the lower limb to enhance clinical leg oedema, for example, as part of the treatment of priority symptoms of CVI. Volume change was chosen as the primary outcome in this study, because the principle of an inverse pressure gradient, here represented by PECS with its highest interface pressure at midfoot of lower limb, implies the potential risk of venous

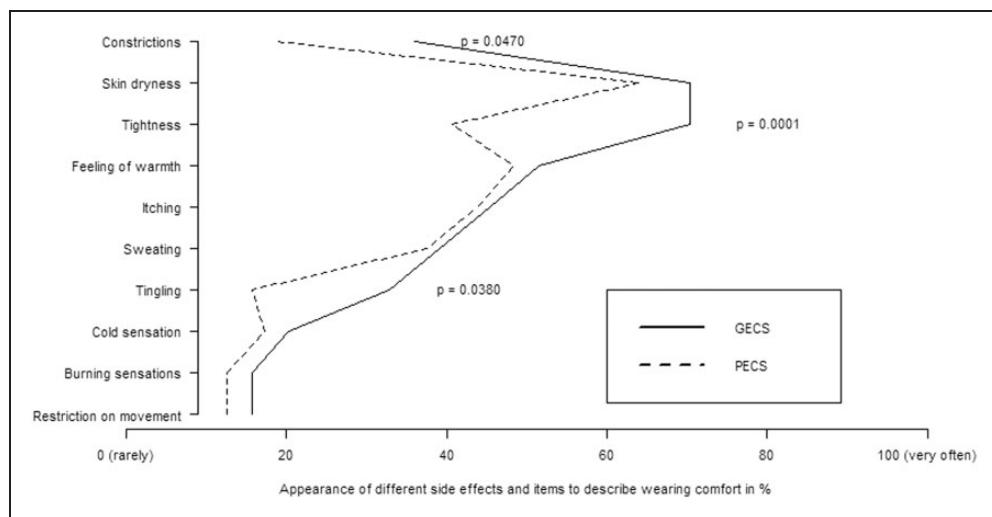


Figure 9. Side effects accompanied by GECS and PECS. Significant more painful constrictions were experienced with GECS. Similar appearance of itching, sweating and skin dryness with both stockings (n.s.).
GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

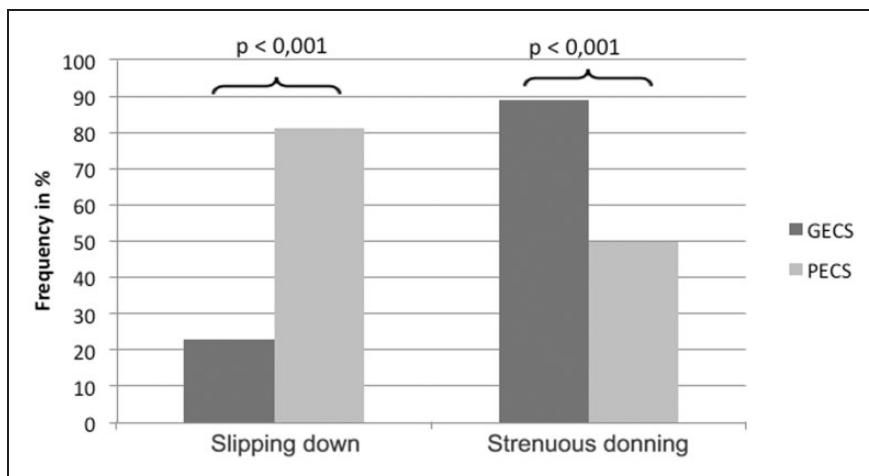


Figure 10. Frequency of 'slipping down' and 'strenuous donning' experienced with GECS and PECS. Slipping occurred more often with PECS.
GECS: graduated elastic compression stockings; PECS: progressive elastic compression stockings.

congestion distal to the site of maximal interface pressure. Therefore, the focus was a differentiated presentation of volume changes in the 'Lower leg' and in the 'Distal lower leg and foot'. The results of the segment 'Lower leg' indicate that there is no significant difference in the ability of volume reduction between both stocking types. A similar significant effect of GECS and PECS both in patients and in healthy subjects could be demonstrated. A reason for the effects of PECS could be provided by the investigation group of G. Mosti, who explained that this progressive pressure system is based on supplying a higher interface pressure over the calf than in the area of the ankle, because the highest

amount of blood pool is located in the middle-calf area and a higher pressure over the calf might reduce venous pooling capacity.²⁰ A volume reduction of the lower leg in healthy volunteers is also possible because of intermittently occurring leg oedema caused by a gravity induced extravasation of fluid and a consecutive fluid overload of the leg tissues in individuals without any venous disorders.^{21,22} For healthy volunteers who suffer from occupational leg oedema, other investigation groups have demonstrated a significantly higher reduction of the PECS compared to GECS and a compression therapy can also mitigate such nonspecific leg symptoms.^{12,23,24} Patients' distal lower leg and foot,

however, did not benefit from PECS as good as from GECS, their volume reduction did not reach the level of significance on contrary to GECS. The volume change of the segment 'Distal lower leg and foot' indicates that in patients the risk of blood congestion distal to the midst of lower leg has to be taken into account, when PECS are used. At the distal lower leg and foot, patients' oedema was significantly reduced only by means of GECS and it remains open, whether patients with oedema due to CVI will benefit from a compression stocking type with inverse pressure gradient like PECS.

As secondary outcomes, the alteration on clinical symptoms and the assessment of side effects and wear comfort were defined, because these parameters are important aspects for a sufficient long-term therapy. Regarding the influence of both stocking types on the clinical symptoms of the CVI, measured by the VCSS, the GECS proved to be more efficient compared to the PECS. Both GECS and PECS led to a significant reduction of the VCSS, but GECS reduced clinical symptoms of patients with CVI significantly more than the PECS. This result correlates well with the significant volume reduction the GECS induced in both investigation segments.

Patients' adherence and the therapeutic efficacy of a compression therapy are likely to be affected by side effects. Ziaja et al.²⁵ evaluated the non-compliance in patients with venous disorders wearing graduated compression stockings, and even in the advanced stages of CVI, they revealed a fraction of 21.6% that denied the recommendations for compression therapy. Other investigations by Raju et al.⁹ showed a remarkably low percentage of patients use their compression stockings every day (21%). In this trial, the selectable severity levels of side effects (0 = not present, 1 = low present, 2 = moderate present, 3 = highly present) indicate that all side effects were in the low range. In terms of expected effects like sweating, itching and skin dryness the differences between both compression stockings were not significant. The lower interface pressure of PECS compared to GECS at foot and ankle rendered possible a better wear comfort, significant less frequent side effects like tightness and tingling were occurred. PECS apparently buckled less than GECS in the dorsal flexure of the ankle. The inverse pressure gradient of PECS implies larger diameters of the distal stocking points which facilitate the donning remarkably. This better ranking of PECS in the assessment of comfort agrees with statements of previous trials.^{14,23} These previous trials have already shown that PECS are easier to put on, due to an in vivo measured lower pressure in the ankle area and this results in a positive impact on compliance in patients with mild CVI. Only in terms of 'slipping down', PECS showed a significant occurrence compared to GECS.^{14,20,26}

Limitations

The comparability of our results with those of other investigation groups like Mosti et al. is limited because of the distinct used compression hosiery with their non-identical manufacturing (Bauerfeind, Germany; Pierre Fabre, France) and the use of different measurement systems.²⁰ Also the population and selection bias has to be taken into account when analysing the results of the 64 subjects. Further the male/female ratio (19 male: 45 female) in this study has to be considered, as well as different activities of daily living in subjects and associated fluid shifts. The questionnaire to evaluate wear comfort was not validated. Therefore, changes and results on this are not necessarily significant.

Conclusion

GECS are effective concerning a significant volume reduction of lower limbs both in patients with CVI and in healthy volunteers. With regard to relief of clinical symptoms, GECS were more efficient than PECS. But the disadvantage is an inferior wearing comfort compared to PECS and the occurrence of significant side effects such as painful constrictions. PECS seem to be an alternative in the therapy of venous disturbances. Apart from the significant complaint 'slipping down', the benefit of these stockings results from an improved wear comfort compared to the GECS. Therefore, PECS could be of advantage particularly for patients with mild CVI and for patients with reduced muscular strength, impaired mobility of joints and for healthy subjects with a risk profile for the development of leg oedema.

Authors' Note

Helene Riebe and Wolfgang Konschake have contributed equally to this manuscript.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: Bauerfeind (Zeulenroda, Germany) provided the compression stockings.

References

1. Van Geest AJ, Franken CPM and Neumann HAM. Medical elastic compression stockings in the treatment of venous insufficiency. *Textil Skin* 2004; 31: 98–107.
2. Shingler S, Robertson L, Boghossian S, et al. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in

- patients without venous ulceration. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 12: CD008819.
3. Masuda EM, Arfvidsson B, Eklof B, et al. Direct venous pressure: role in the assessment of venous disease. In: Gloviczki P and Yao JS (eds) *Handbook of venous disorders*, 2nd ed. New York: Arnold, 2001, pp.140–145.
 4. Nicolaides AN and Zukowski AJ. The value of dynamic venous pressure measurements. *World J Surg* 1986; 10: 919–924.
 5. Jünger M, Steins A, Hahn M, et al. Microcirculatory dysfunction in chronic venous insufficiency (CVI). *Microcirculation* 2000; 7: 3–12.
 6. Neumann HA. Compression therapy with medical elastic stockings for venous diseases. *Dermatol Surg* 1998; 24: 765–770.
 7. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248–1252.
 8. Weidinger P. Kompressionsstrumpf – Hilfe oder Trauma – Patientenstatistik. In: Denk H and Dongen RJAM (eds) *Therapie der Venenerkrankungen*. Hameln: TM-Verlag, 1989, pp.131–134.
 9. Raju S, Hollis K and Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007; 21: 790–795.
 10. Eberhardt RT and Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398–2409.
 11. Jünger M and Sippel K. Kompressionstherapie bei chronischer venöser Insuffizienz. *Hautarzt* 2003; 54: 1045–1052.
 12. Amsler F and Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders – a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 366–372.
 13. Garreau C, Pibourdin JM, Nguyen Le C, et al. Elastic compression in golf competition. *Journal des maladies vasculaires* 2008; 33: 250–251.
 14. Couzan S, Assante C, Laporte S, et al. Booster study: comparative evaluation of a new concept of elastic stockings in mild venous insufficiency. *Press Med* 2009; 38: 355–361.
 15. American Venous Forum. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 437–441.
 16. Kauder S, Strölin A, Adamczyk A, et al. Image 3D zur Unterschenkelvolumenbestimmung im Vergleich mit der Wasserplethysmographie. *Phlebologie* 2011; 40: 337–342.
 17. Jünger M, Haase H, Ebert G, et al. Berührungslose Umfangsmessung der Beine. *MOT* 2006; 126: 41–43.
 18. Meissner MH, Natiello C and Nicholls SC. Performance characteristics of the Venous Clinical Severity Score. *J Vasc Surg* 2002; 36: 889–895.
 19. Rutherford RB, Padberg FT, Comerota AJ, et al. Venous severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1307–1312.
 20. Mosti G and Partsch H. Compression stockings with a negative pressure gradient have more pronounced effect on venous pumping function than graduated elastic stockings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011; 42: 261–266.
 21. Blaettler W, Kreis N, Lun B, et al. Leg symptoms of healthy people and their treatment with compression hosiery. *Phlebology* 2008; 23: 214–221.
 22. Andreozzi GM, Signorelli S, DiPino L, et al. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The ACIREALE project. *Minerva Cardioangiologica* 2000; 48: 277–285.
 23. Mosti G and Partsch H. Occupational leg edema is more reduced by antigraduated than by graduated stockings. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 45: 523–527.
 24. Partsch H, Winiger NJ and Lun B. Compression stockings reduce occupational leg swelling. *Derm Surg* 2004; 30: 737–743.
 25. Ziaja D, Kocetak P, Chudek J, et al. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology* 2011; 26: 353–360.
 26. Riebe H, Konschake W, Haase H, et al. Interface pressure and venous drainage of two compression stocking types in healthy volunteers and in patients with hemodynamic disturbances of the legs. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 61: 175–183.

Compression in the treatment of chronic venous insufficiency: Efficacy depending on the length of the stocking

Wolfgang Konschake*, Helene Riebe, P. Pediaditi, Hermann Haase, Michael Jünger and Stine Lutze

Department of Dermatology, Universitätsmedizin Greifswald, Germany

Abstract.

BACKGROUND: Below knee two-component compression stockings (AD) have revealed as effective for compression treatment of venous leg ulcers. Upto groin, thigh length stocking (AG) may enhance clinical effects, however wear comfort of these stocking may be affected.

OBJECTIVE: venous haemodynamic in relation to the length of compression stockings.

METHODS: A two-component AD stocking (37 mmHg) and two thigh length stockings (AG 37, with an interface pressure of 37 mmHg; AG 45, with an interface pressure of 45 mmHg) were tested by 16 patients with CVI. Leg volume changes and venous ejection fraction and venous filling index were measured, whilst quality of life and wear comfort were surveyed by questionnaires.

RESULTS: Volume of both the lower limb and the thigh was reduced by AG stockings, whereas AD stockings reduced only the volume of the lower limb and increased thigh volume. Venous hemodynamic, ejection fraction and filling index were improved by AG and AD stockings, AG, however, was superior to AD. Quality of life and comfort of the stockings was assessed as good for AG 37 mmHg, AG 45 mmHg and AD 37 mmHg.

CONCLUSIONS: Thigh length two component stockings (AG) were shown to be superior to below knee stocking (AD) with regard to volume reduction and venous hemodynamic, yet wear comfort was not impaired. These results imply that healing of trophic skin changes e.g. ulcers will be faster when thigh length two component stocking will be worn.

Keywords: Chronic venous insufficiency, compression stocking, two-component compression stocking, thigh length compression stocking, below knee compression stocking, venous ejection fraction, venous filling index, leg volume

1. Introduction

The use of medical compression has a long history, is effective and the only conservative targeted therapy for the treatment of chronic venous insufficiency (CVI). This disease is characterized by a damage of venous valves, which leads to hypertension in leg veins and dermal capillaries of the foot [7]. Different leg related symptoms, such as discomfort, pain or heavy legs, are often stated by the patients and are of relevance for treatment [4]. Further multiple secondary disorders associated with the increased capillary pressure and microvascular damage can be described, such as oedema and skin changes [3]. An ulceration of the leg can occur at the final stage and as the most severe manifestation. The frequency of venous leg ulcers, however, has decreased down to 0.7% [13]. Severe stages of CVI are avoided by improved care: surgical or chemical ablation of insufficient leg veins and consequent use of compression hosiery to abolish venous and capillary hypervolemia and hypertension. Compression counteracts venous stasis through improved vascular flow rate by minimizing the diameter of the

*Corresponding author: Wolfgang Konschake, Department of Dermatology, Universitätsmedizin Greifswald, Germany.
Tel.: +49 3834866770; E-mail: juenger@uni-greifswald.de.

veins. Successful application of compression in the treatment of venous ulcerations are reported [12]. Depending on the clinical stage, different versions of a compression stocking can be selected. Two-component compression stockings have shown to be effective for the healing of venous leg ulcers [1].

The interface pressure of a medical compression stocking determines the pressure that is exerted on the leg. Moreover, the length of the stocking can be altered to treat different stages of CVI. However this may affect the wear comfort of the stocking [5]. As the improvement of haemodynamics and the clinical efficiency of a two-component below knee stocking has already been shown [8], the clinical efficacy with regard to edema reduction and effects to venous hemodynamics of a thigh length compression stocking should be elucidated here. Therefor this study is conducted to compare the effect on haemodynamics, wear comfort and clinical efficacy of three different compression stockings in patients with CVI.

2. Material and methods

2.1. Study design

Each of the three compression stockings, AG 37 mmHg, AG 45 mmHg, AD 37 mmHg, was worn for one week, eight hours per day. Between these three wear periods, one week long lasting breaks without compression therapy were interposed. The first stocking is randomly assigned, followed by a screening that included anamneses, clinical examination, duplex ultrasound, checking of inclusion- and exclusion criteria (Table 1). Leg volume measurements occurred at the beginning and the end of the consecutive compression treatment periods. Venous hemodynamics without and with compression hosiery were measured at the beginning of the treatment periods. Quality of life and comfort of the stockings were investigated by questionnaires at the end of each compression treatment period (Fig. 1). The randomised controlled trial was approved by the Ethical Committee. The paper was written in accordance with the ethical guidelines of Clinical Hemorheology and Microcirculation [2].

2.2. Patients

Patients were asked for comorbidities, medication, occupational leg oedema, thrombosis, phlebitis, hereditary dispositions, subjective complaints, phlebological treatments and the use of already present compression therapy. Clinical examination included inspection for corona phlebectatica paraplanaris and trophic skin changes due to CVI like atrophy blanche, hyperpigmentation, induration. Peripheral arterial occlusive disease was excluded by a crurobrachial index >0.8. In addition an orientating status

Table 1
Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
CEAP: C3–C6	Peripheral arterial occlusive disease (PAOD)
Age: 18–85 years	Heart failure with dyspnea NYHA 4
Reflux and incompetence in the great or small saphenous veins	Medication with influence to edema (e.g. Diuretics) Non-compliance of the subject Limited mobility in the ankle joint (less the 5° of the Neutral Position) Comorbidities that influence the result of the study, especially diseases leading to increased edema Anamnestic indication for a liver or kidney disease

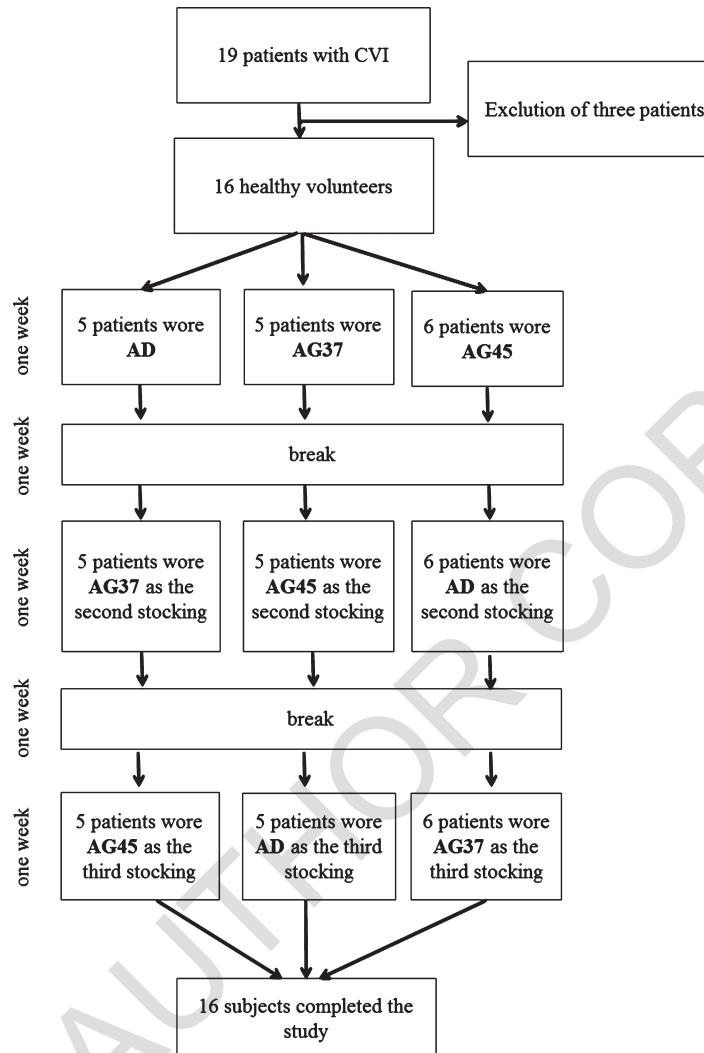


Fig. 1. Flow chart illustrating randomization and course of the study.

was documented to exclude other neurological, cardiac and orthopaedic diseases. By means of duplex ultrasound venous reflux of intra-, trans- and extrafascial leg veins were documented.

2.3. Compression materials

Three two-component stockings (Bauerfeind AG, Zeulenroda, Germany) consisting of an inner liner and an outer stocking, which are worn one on top of the other. Both components are worn during daytime, the inner liner also during the night. The following three two-component compression stockings were used in the trial:

- Below knee two-component stocking (AD, Venotrain® ulcerotec, Bauerfeind, Zeulenroda, Germany): liner (AD), 12 mmHg und outer stocking (AD) 25 mmHg, total interface pressure 37 mmHg

- Two-component AG stocking 45 (upto groin): AG liner stocking 20 mmHg und AD outer stocking 25 mmHg, total interface pressure 45 mmHg
- Two-component AG stocking 37 (upto groin): AG liner stocking 12 mmHg und AD outer stocking 25 mmHg, total interface pressure 37 mmHg

2.4. Volume

Measurement of the volume of the lower and upper leg took place with BODYTRONIC® 600 (Bauerfeind AG, Zeulenroda). It is a non-contact system with a rotating turntable that forms a virtual 3D model of the leg via projected beams of light that form a grid and are captured with a camera.

2.5. Plethysmography

Mercury strain gauge plethysmography was used to evaluate the effect of the stocking on the haemodynamic of the leg. Therefor a measuring routine described by Christopoulos et al. [6] and repeated by Riebe et al. [17] was followed to obtain the Ejection Fraction EF as a measure of the calf muscle pump and VFI to quantify the venous reflux. The system measures percental volume changes by calibrating the distension of the strain gauges, which are placed around the foot during testing.

2.6. Wear comfort and quality of life

Quality of life was measured using the TLQ-CVI [9]. It is a comprehensive questionnaire that contains a variety of aspects and items relevant to patients suffering from CVI. It is also a powerful measure to monitor compression therapy during a study. Adverse effects and wear comfort of the different stockings were recorded using a self-developed questionnaire. Donning of the stocking was evaluated (qualities: reasonable, high, too high) and difficulties in donning were logged (qualities: yes/no). Further a variety of complaints were obtained (qualities: 0 = not present, 1 = low present, 2 = moderate present, 3 = highly present) - cold sensations, tingling, itching, warmth, sweating, burning, pain, restrictions of movement, tightness, constrictions.

2.7. Data analysis and statics

Mean and median values including standard deviation and interquartile range were calculated. Box-plots were used to visualize volume changes and hemodynamic parameters. Line diagrams were chosen to illustrate the results of the questionnaires. A significance level of $p < 0.05$ was determined to show high significance. The Fisher's exact test and the Kruskal test were used for data analysis. All statistics were calculated with the free statistic software "R".

3. Results

Nineteen subjects were recruited to the study. An overall number of three was excluded due to noncompliance and on behalf of the patient. A whole of twelve female and four male subjects finished the study according to protocol. An oedema was seen in most of the patients (CEAP: C3 = 13; C5 = 1; C6 = 2). Mean age was 48, with the female participants being younger than the male (Fig. 2).

The below knew stocking (AD) induced a non-significant volume increase of the thigh (mean: +0.062 l). On contrary thigh volume was reduced by both thigh length AG stockings (Table 2). Volume reduction was most pronounced by AG37 (mean: -0.055 l, $p < 0.10$ compared to AD) (Fig. 3). The

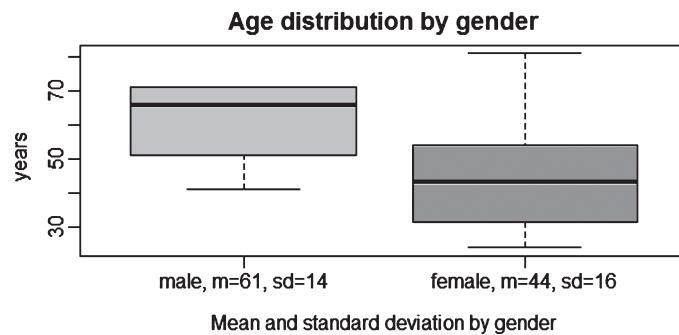


Fig. 2. Age distribution by gender.

Table 2
Volume change (in l) of the upper leg by compression¹

Stocking	mean	sd	median	IQR	p-value
AD	0.062	0.201	0.01	0.120	0.874
AG37	-0.055	0.091	-0.04	0.105	0.018
AG45	-0.035	0.134	-0.08	0.125	0.162

¹Volume reduction by the AG37 was significant compared to the volume increase by the AD, $p < 0.1$.

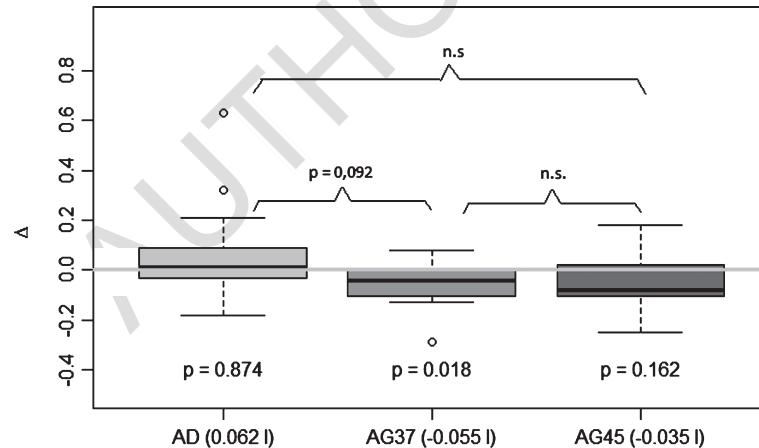


Fig. 3. Volume change (l) of the upper leg. Significant volume reduction by the thigh length stocking AG37 compared to the below knee stocking AD, $p < 0.1$.

volume of the lower limb was significantly reduced by the three stockings (Table 3, Fig. 4), AG37 was most effective.

Ejection Fraction was raised significantly by each stocking (Table 4, Fig. 5). Venous Filling Index (VFI) was reduced by each compression stocking (Table 5), most pronounced by AG45 (Fig. 6).

Besides the haemodynamic and clinical effects, wear comfort of the stockings was assessed and quality of life was monitored. Functional status was good in everyday life and the patients showed few complaints with either of the three stockings. Least complaints occurred with the AG37, n.s. (Fig. 7). In addition all subjects declared overall satisfaction (Fig. 8). In addition comfort of all three compression

Table 3
Volume change (in l) of the lower leg by compression²

Stocking	mean	sd	median	IQR	p-value
AD	-0.065	0.069	-0.06	0.065	0.001
AG37	-0.075	0.091	-0.10	0.105	0.003
AG45	-0.068	0.107	-0.06	0.085	0.014

²Significant volume reduction on the lower leg with all three compression stockings, $p < 0.05$.

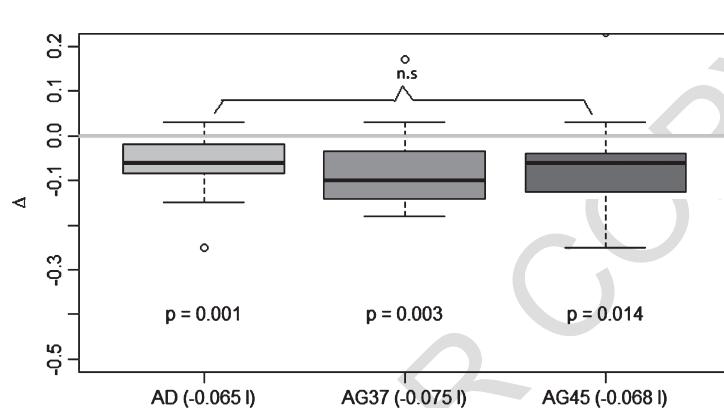


Fig. 4. Volume change (l) of the lower leg. Significant volume reduction by all compression stockings, $p < 0.05$.

Table 4
Change of EF (in %) by compression³

Stocking	mean	sd	median	IQR	p-value
AD	28.258	45.189	17.222	47.227	0.018
AG37	60.115	90.624	28.456	63.378	0.021
AG45	60.377	68.775	47.678	62.910	0.003

³Significant improvement of EF with all compression stockings, $p < 0.05$.

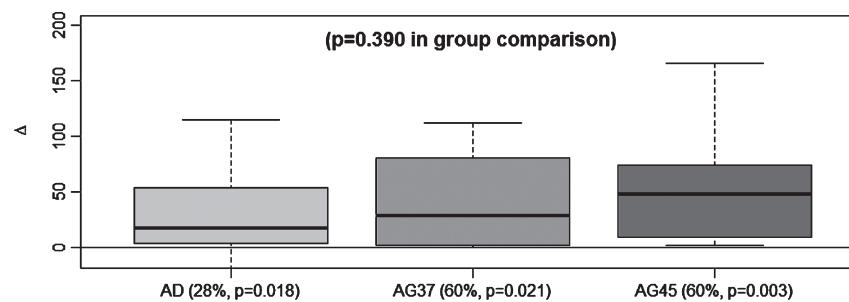


Fig. 5. Change of Ejection Fraction (%). Significant increase of EF with all stockings, $p < 0.05$.

stockings was assessed as good. The AD showed slight advantages, n.s. (Fig. 9), yet the donning of the stocking was not influenced. Only one of the sixteen subjects complained about a high time exposure in donning with all three stocking, no patient stated difficulties in donning.

Table 5
Change of VFI (in %/s) by compression⁴

Stocking	mean	sd	median	IQR	p-value
AD	-0.037	0.072	-0.007	0.030	0.037
AG37	-0.065	0.121	-0.014	0.076	0.045
AG45	-0.078	0.074	-0.059	0.077	0.001

⁴Significant reduction of VFI with all compression stockings, $p < 0.05$.

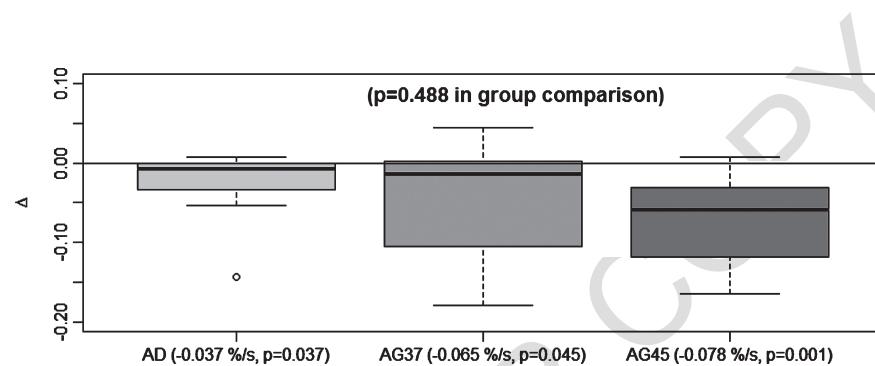


Fig. 6. Change of Venous Filling Index (%/s). Significant reduction of VFI with all stockings, $p < 0.05$.

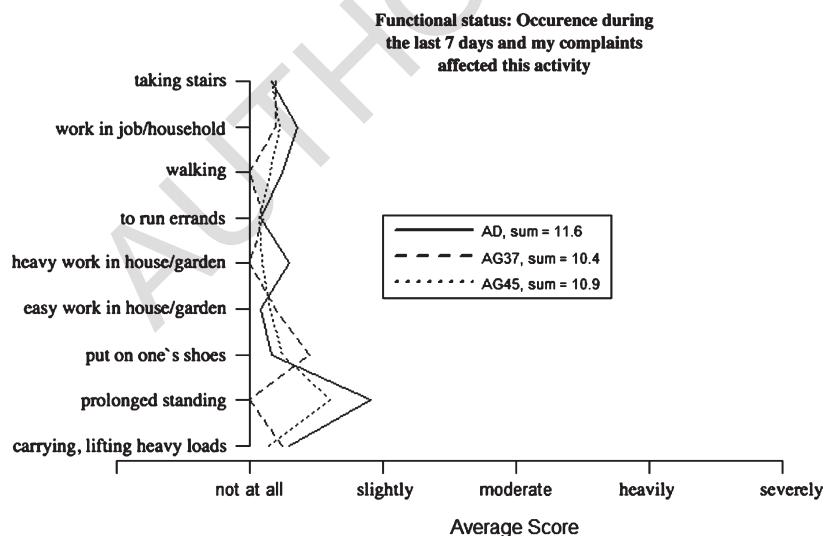


Fig. 7. Functional status over the last seven days. Only slight complaints occurred with all stockings.

4. Discussion

As venous pressure is maximal at the foot, compression stockings provide a degressive interface pressure profile with highest pressure at the distal lower limb, the interface pressure decreases towards the proximal leg segments. First clinical signs of chronic venous insufficiency concern the distal leg with reticular varicosis at the gaiter area (*Corona phlebectatica paraplanaris*) and edema formation of

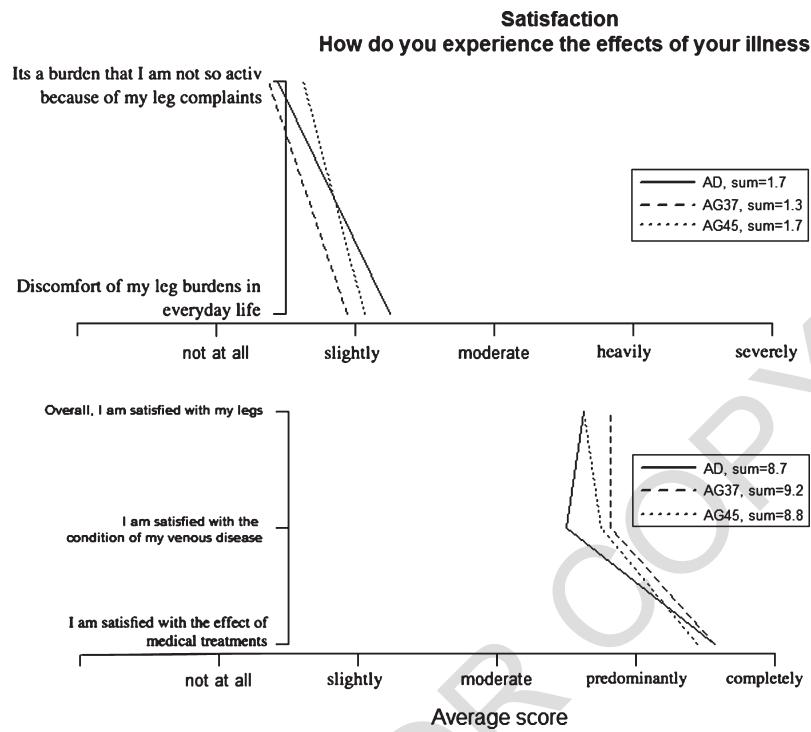


Fig. 8. Satisfaction over the last 7 days. Overall well-being occurred with all compression stockings.

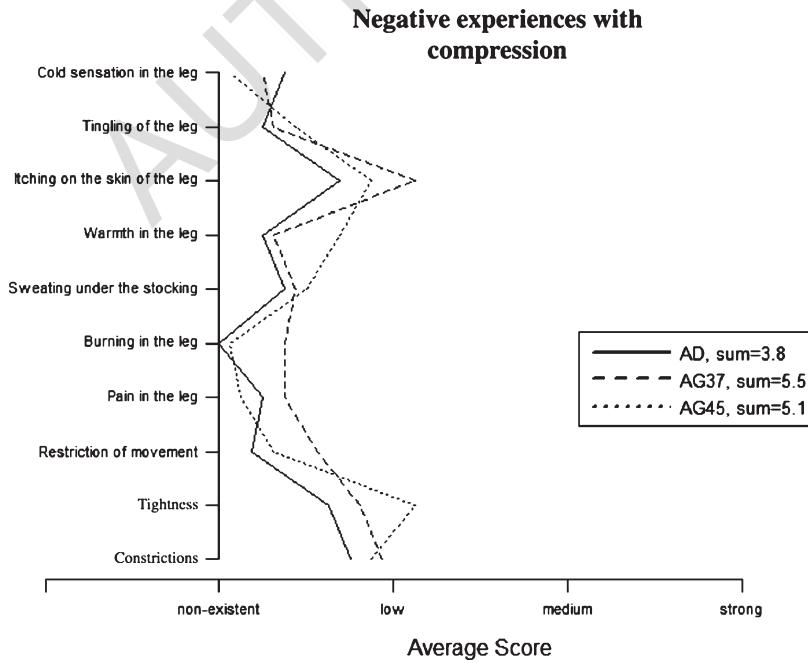


Fig. 9. Negative experiences with compression over the last 7 days. Wear comfort was evaluated good with all stockings.

the lower limb. Calf compression counteracts increased venous pressure and has proven as appropriate in mild stages of CVI. With progress of the CVI, the gaiter area remains a critical region for skin ischaemia due to disturbed skin microcirculation [7]. Therefore below knee stockings with particular skin tolerability (inner liner) and short stretch properties (outer stocking) were developed which have been shown to be clinically efficacious. As in severe CVI valves of thigh and popliteal veins are usually also incompetent, compression of thigh could enhance the positive effects of compression stockings.

The here displayed results show a positive haemodynamic effect and volume reductions on the lower limb by all three compression materials. Compression hosiery, here three types of two-component stockings, reduces leg volume which means leg oedema. This favourable effect of compression has been shown by a variety of authors with regard to haemodynamics [6, 10, 17] and for the volume [11, 15, 16]. An increase of volume of the thigh, however, occurred when the below knee stocking was worn. On contrary the two up to groin stockings showed a volume decrease also on the proximal leg at thigh level. This volume reduction of the thigh was achieved both by the 20 mmHg and by the 12 mmHg inner liner. This finding is consistent to Mosti et al. [11], who neither detected a more pronounced effect on leg volume and circumference with increasing pressure. Having the same interface pressure as the below knee stocking the thigh length stocking AG37 was superior with regard to volume reduction and to venous hemodynamic. Obviously compression is more effective when larger segments of the leg are included. This is maybe due to valve incompetence of femoral and popliteal veins, which is compensated by thigh compression and due to effects to the skin microcirculation with the better transportation and removal of fluid and dermal lymphatic drainage through an overall consisting pressure exerted on the whole leg.

The revealed findings are supported by the haemodynamic effects of the stocking on reflux and drainage. They all showed a significant increase in EF, as a measure of the calf muscle pump. The results are consistent with the clinical effects on the volume reduction as an improved venous drainage leads to oedema reduction in the long term. Both thigh length compression materials, whilst having a pronounced effect on the volume also lead to an enhancement of the venous pumping function. Ejection Fraction cannot be further enhanced with AG45, maybe due to the congestive effect. Venous Filling Index (VFI) as a measure of the venous reflux was decreased by the use of all compression stockings ($p < 0.05$). Median reduction was here most pronounced with the AG 45 which is consistent with Partsch et al. [14], who describe significant reduction of VFI only with higher pressure. Alongside those haemodynamic parameters and the clinical effect, it stayed unclear if the wear comfort, which influences patients' adherence, was impaired by thigh length compression stockings. Overall comfort was slightly (n.s.) better with the below knee stocking, patients' functional status, however, superior with the AG37 (n.s.). Further difficulties in donning and time required for donning were evaluated similarly for all three products.

A negative effect described by few patients of a two component stocking like the AD stocking is a volume increase in the distal thigh, which leads to miss sensations and pain. Occasionally the grip top of the stocking strangles the edematous skin. With the displayed data, a distinct efficacy of the two component AG stocking can be shown. This impact was realized with an interface pressure of only 6 mmHg in the knee area by the liner stocking of the AG37.

In conclusion it was demonstrated that the therapeutic effect of the classic below knee compression stocking can be improved by a thigh length model which has a significant effect on the volume reduction on the upper leg. Hemodynamic parameters showed to be further improved, whilst the wear comfort is not impaired. Patients' adherence to compression therapy can even be enhanced by up to groin compression stockings which prevent edema formation and discomfort at the thigh level which leads to a better general wellbeing by support of everyday life activities. On this account a better efficacy can also be expected with regard to healing of trophic skin changes e.g. ulcers.

References

- [1] F. Amsler, T. Willenberg and W. Blättler, In search of optimal compression therapy for venous leg ulcers: A meta-analysis of studies comparing diverse [corrected] bandages with specifically designed stockings, *J Vasc Surg* **50**(3) (2009), 668–674.
- [2] Anonymous, Ethical guidelines for publication in Clinical Hemorheology and Microcirculation: Update 2016, *Clin Hemorheol Microcirc* (2016). doi: 10.3233/CH-162058
- [3] A. Bollinger, A.J. Leu, U. Hoffmann and U.K. Franzbeck, Microvascular changes in venous disease: An update, *Angiology* **48**(1) (1997), 27–32.
- [4] A. Bradbury, C. Evans, P. Allan, A. Lee, C.V. Ruckley and F.G. Fowkes, What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey, *BMJ* **318**(7180) (1999), 353–356.
- [5] B. Byrne, Deep vein thrombosis prophylaxis: The effectiveness and implications of using below-knee or thigh-length graduated compression stockings, *Heart Lung J Crit Care* **30**(4) (2001), 277–284.
- [6] D.G. Christopoulos, A.N. Nicolaides, G. Szendro, A.T. Irvine, M.L. Bull and H.H. Eastcott, Air-plethysmography and the effect of elastic compression on venous hemodynamics of the leg, *J Vasc Surg* **5**(1) (1987), 148–159.
- [7] M. Jünger, M. Hahn, T. Klyszcz and A. Steins, Microangiopathy in the pathogenesis of chronic venous insufficiency, *Curr Probl Dermatol* **27** (1999), 124–129.
- [8] M. Jünger, U. Wollina, R. Kohnen and E. Rabe, Efficacy and tolerability of an ulcer compression stocking for therapy of chronic venous ulcer compared with a below-knee compression bandage: Results from a prospective, randomized, multicentre trial, *Curr Med Res Opin* **20**(10) (2004), 1613–1623.
- [9] T. Klyszcz, M. Jünger, S. Schanz, M. Janz, G. Rassner and R. Kohnen, Quality of life in chronic venous insufficiency (CVI), Results of a study with the newly developed Tübingen Questionnaire for measuring quality of life of patients with chronic venous insufficiency, *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb* **49**(5) (1998), 372–381.
- [10] G. Mosti and H. Partsch, Measuring venous pumping function by strain-gauge plethysmography, *Int Angiol J Int Union Angiol* **29**(5) (2010), 421–425.
- [11] G. Mosti, P. Picerni and H. Partsch, Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema, *Phlebol Venous Forum R Soc Med* **27**(6) (2012), 289–296.
- [12] E.A. Nelson, D.R. Harper, R.J. Prescott, B. Gibson, D. Brown and C.V. Ruckley, Prevention of recurrence of venous ulceration: Randomized controlled trial of class 2 and class 3 elastic compression, *J Vasc Surg* **44**(4) (2006), 803–808.
- [13] F. Pannier-Fischer and E. Rabe, Epidemiology of chronic venous diseases, *Hautarzt Z Für Dermatol Venerol Verwandte Geb* **54**(11) (2003), 1037–1044.
- [14] H. Partsch, G. Menzinger, B. Borst-Krafek and E. Groiss, Does thigh compression improve venous hemodynamics in chronic venous insufficiency? *J Vasc Surg* **36**(5) (2002), 948–952.
- [15] H. Partsch, J. Winiger and B. Lun, Compression stockings reduce occupational leg swelling, *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* **30**(5) (2004), 737–743; discussion 743.
- [16] S. Pierson, D. Pierson, R. Swallow and G. Johnson, Efficacy of graded elastic compression in the lower leg, *JAMA* **249**(2) (1983), 242–243.
- [17] H. Riebe, W. Konschake, H. Haase and M. Jünger, Interface pressure and venous drainage of two compression stocking types in healthy volunteers and in patients with hemodynamic disturbances of the legs, *Clin Hemorheol Microcirc* **61**(2) (2015), 175–183.