

1.4 Naturalförlopp

En hel del av naturalförloppsdiskussionen förekommer i olika avsnitt av föreliggande arbete och här ges endast en kort sammanfattning.

De flesta venösa tromboser debuterar i vadvener, ofta i muskelvener och inte sällan i klaffickor, där avflödet kan vara dåligt, åtminstone i situationer där vadmuskelpumpen är satt ur funktion. Emellertid kan tromboser starta i alla delar av vensystemet [19,26,83]. Ibland kan det finnas flera isolerade trombosor i samma ben. I en studie har multifokalt ursprung angivits förekomma i 22 procent [41]. Propagation kan ske såväl i proximal som i distal riktning. Vanligen sker dock en antegrad proximal tillväxt. Den totala trombosvolymen eller trombosbördan tycks större vid symtomatisk än vid asymtomatisk trombos [12,68].

Postoperativa trombosor utvecklas oftast relativt hastigt medan så kallade spontana trombosor kan utvecklas under längre tid. Bidragande till symtombilden med smärta och svullnad är det muskelödem som ibland utvecklas. Patienter med malign sjukdom har också mer extensiva trombosor än patienter utan malign sjukdom och terapieffekten är dessutom ofta mindre god [34]. Det är viktigt att uppfatta venös trombos som en dynamisk process med olika benägenhet för progress, trombolys och embolisering under olika faser av sjukdomsförloppet. Många trombosor genomgår spontan regress, särskilt distala. Med upprepade duplexundersökningar har man bättre möjlighet att följa ett förlopp av trombosjukdomen än man har med flebografi som svårligen låter sig upprepas mer än enstaka gånger [66,78].

Många trombosor uppstår i situationer av mer eller mindre fullständig immobilisering. En viktig faktor vid immobilisering är den minskade effekten av vadmuskelpumpen vilket bidrar till att blodet stagnerar i sinusoiderna i vadmuskulaturen [3,35,64]. Under anestesi och operation är denna ventömningdefekt uttalad [8,44]. Den relativa stasen enbart räcker antagligen inte för att starta den trombotiska processen utan

dessutom behövs en aktivering av koagulationssystemet och/eller en endotelkada. I många av de risksituationer, som beskrivs på andra ställen i denna skrift, föreligger i själva verket samverkande faktorer som initierar trombosbildningen.

Lys eller progress av trombosen?

Även det fibrinolytiska systemet aktiveras och trombosens utbredning beror bl a på balansen mellan koagulations- och fibrinolytisk aktivitet. Många vadtromboser tillväxer inte och kan också undergå spontan lys [35]. Det senare är t ex fallet vid peri- och postoperativ trombosuppkomst, där den stora majoriteten tromboser (80–85 procent) aldrig når knäleden, vilket är en frekvens som stämmer även för vadtromboser i andra situationer än kirurgi [30,35,47,60,69].

Obehandlade vadtromboser progredierar i cirka en fjärdedel av fallen och i denna serie var 86 procent av vadtromboser symtomgivande [48]. Obbehandlade vadtromboser i samband med knä- och höftplastik, vanligen asymtomatiska, ger mycket sällan upphov till kliniska bekymmer enligt vissa författare [65], medan andra menar att risk för lungembolism föreligger, även dödlig [70,71].

Ventrombosens lokalisation

I en nyligen utförd analys av 885 flebografiskt diagnostiserade tromboser engagerade 83 procent vadvenerna, 53 procent det femoropopliteala segmentet och 9 procent iliacavenerna [69]. Den vanligast engagerade enskilda venen var v fibularis (67 procent), vilket även noterades i en annan studie där duplex användes som diagnostisk metod [41]. Vänstersidiga tromboser dominerade, framför allt på iliakanivå, där kvoten vänster till höger var 2,4:1. Detta har förklarats med en viss kompression när vänster v iliaca passerar under den aortoiliakala bifurkationen innan den mynnar i vena cava. Denna vänstersidiga dominans är ännu starkare vid p-pillerinducerade tromboser [7] och alldeles särskilt uttalad vid graviditetstrombos [7,9,33].

Risken för embolisering från trombos

När som helst under trombosens livstid kan större eller mindre delar lossna pga hemodynamiska effekter, trombolys eller yttre trauma, och transporteras i cirkulationen för att fastna i lungorna i form av lungembolism. Denna kan vara dödlig. Av patienter med symtomatisk lungembolism avlider upp till 10 procent enligt vissa beräkningar, inom 1 timme efter symtomdebuten [6,85]. Omkring 5 procent har chock som debutsymtom [25]. Ekokardiografiska tecken på högerkammardysfunktion hos patient med lungembolism är förknippat med ökad dödlighet [24,76]. I en studie dog fem av 19 obehandlade patienter (26 procent) med lungembolism av ny lungembolism under en tvåveckorsuppföljning [4]. En liknande hög frekvens av progress rapporterades i en studie där symtomatiska DVT-patienter behandlades med ofraktionerat heparin i profylaktisk låg dos [29]. Även vadtromboser kan embolisera, och t o m vara dödande [16,26,60,72]. Risken för dödlig lungembolism ökar dock med proximal extension [59].

Tre kliniska problem är uppenbara när det gäller lungembolism. För det första kan den kliniska bilden variera från asymtomatisk till plötslig död. För det andra kan tillståndet simulera en rad andra akuta sjukdomstillstånd vilket gör diagnostiken särdeles svår [25]. Såväl postmortemstudier vilka påvisat ett samband mellan lungembolism och extremitetstrombos som prospektiva studier vilka visat att patienter med DVT löper risk för lungembolism gör att man bör betrakta DVT och lungembolism som olika stadier och manifestationer av samma sjukdom – venös tromboembolism [15,16,28,31,52,56,61,83]. Ett tredje problem är att upprepad embolisering kan leda till pulmonell hypertension. I vissa fall har dessa embolier gått o- eller feldiagnostiserade, och först när den pulmonella hypertensionen är ett faktum framgår det att patienten lider av kronisk venös tromboembolism.

I en studie av 162 konsekutiva nyupptäckta tromboser gjordes spiral-DT, vilken var lungembolipositiv hos 65 patienter (41 procent) [49]. Riskfaktorer för lungembolism vid manifest DVT var manligt kön och hjärtsjukdom. Alla patienter antikoagulerades och 53 spiral-DT-undersökningar kunde göras om efter 1 månad. I 48 (91 procent) fanns inga spår av lungemboliförekomst.

Rekanalisering av trombos

Om trombosen inte emboliserar eller undergår lys inkorporeras den i venväggen, genomgår en fibrotiseringprocess och organiseras och kan ibland rekanaliseras. Rekanaliseringprocessen kan gå snabbt. Sålunda påvisades i en studie att 53 procent hade rekanaliserats redan på 3 månader [37]. Liknande siffror har nyligen presenterats, men det fanns fortfarande en funktionell obstruktion mätt med pletysmografi [79]. Slutresultatet är destruerade klaffar och kliniskt, på sikt, utvecklingen av ett posttrombotiskt syndrom med venös insufficiens.

Försök att med ultraljudsutseende av en trombos prognostisera långtidsresultatet har inte varit framgångsrikt [67]. Vid utebliven rekanalisering utvecklas kollateralvener förbi det ockluderade partiet [11]. Om kollateralkapaciteten är otillräcklig kan en klinisk bild av venös claudicatio utvecklas, dvs smärta vid gång där besvären ofta lindras först med benet i högläge [17,18,75]. Antagligen är smärtorna sekundära till venös hypertension.

Trombosutbredning och posttrombotiskt syndrom

Ju längre tid som går desto gravare blir symtombilden i det posttrombotiska syndromet [2,46,62,86,87]. Med ökande duration efter en DVT stiger frekvensen venösa bensår [5,32]. Det finns emellertid också moderna studier som indikerar att de flesta posttrombotiska syndrom debuterar under de första åren och därefter uppnår en relativt stabil nivå [14,74].

Vad gäller trombosutbredningens betydelse för uppkomsten av det posttrombotiska syndromet är detta en delvis kontroversiell fråga, men även vadtromboser kan leda till posttrombotiskt symtom [14,23,27,42,45,80]. Många författare har pekat på popliteaklaffens viktiga roll i detta sammanhang [36,40,45,58,84]. Risken för posttrombotiskt syndrom är signifikant större om man initialt haft en venös trombos jämfört med om man haft en lungemboli [55]. Recidivtrombos ökar också risken för att utveckla ett posttrombotiskt syndrom [74].

Risken för recidiv

Har man en gång haft trombos är risken för recidiv påfallande hög (se Kapitel 1.6). I en multicenterstudie jämfördes sex veckors med sex månaders oral antikoagulation på 897 patienter [81]. Efter två års uppföljning sågs 80 recidiv i sexveckorsgruppen (18,5 procent) mot 43 i sexmånadersgruppen (9,5 procent). Risken för recidiv av tromboembolism tycks inte skilja sig åt mellan patienter vars första tromboembolism tillfälle var trombos eller lungembolism men risken att utveckla dödlig lungembolism vid recidivet är större om originalinsjukandet var embolism än om det var trombos [20]. Recidivrisken är högre om det initialt förelåg en proximal DVT än en distal [81]. Recidivrisken kvarstår under många år [74,82].

Att i dagens sjukvård studera ett ”sant” naturförlopp låter sig svårligen göras, då de allra flesta patienter med DVT får någon form av behandling. Emellertid kan tromboser progrediera även efter insatt behandling [39,50,53,77] och också embolisera [57]. Oberoende riskfaktorer för recidiverande tromboembolism under tre månaders antikoagulantia-behandling är cancer, kronisk kardiovaskulär sjukdom, kronisk lungsjukdom och ”annan kliniskt signifikant medicinsk sjukdom” [21]. Hos patienter med malign sjukdom är risken för symtomatiskt recidiv under behandlingen ungefär dubbelt så stor som hos patienter utan malignitet [1]. Det posttrombotiska syndromets prognos har till synes förbättrats i modern tid med olika insatta behandlingar [54]. Dock är även patienter med insatt så kallad adekvat behandling efter ett trombotillfälle utsatta för upprepade tillfällen av nya tromboemboliska händelser, vilket medför stort lidande för patienterna och höga kostnader för samhället [10,82].

Överlevnad efter ventrombos

Korttidsöverlevnaden efter DVT är sämre än hos en matchad kontrollbefolkning, framför allt beroende på patienter med malign sjukdom [13,38,43,73]. Detta påverkar överlevnaden framför allt första året. Patienter som inte har en onkologisk sjukdom har i allmänhet en god prognos avseende överlevnad.

Ett speciellt problem utgör de tromboser som uppkommer i anslutning till kirurgiska ingrepp eller andra risksituationer och som är asymtomatiska och upptäcks med någon form av uppföljningsdiagnostik, tidigare vanligen FUT, numer vanligen flebografi. De flesta är lokaliserade till vaden, debuterar intraoperativt och undergår spontan trombolys [22, 35,51,63].

Referenser

1. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
2. Akesson H, Brudin L, Dahlstrom JA, et al. Venous function assessed during a 5 year period after acute ilio-femoral venous thrombosis treated with anticoagulation. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:43-8.
3. Almén T, Nylander G. Serial phlebography of the normal leg during muscular contraction and relaxation. *Acta Radiol* 1962;57:264-8.
4. Barritt D, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;i:1309-12.
5. Bauer G. A roentgenological and clinical study of the sequelae of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1942;Suppl 74.
6. Bell WR, Simon TL. Current status of pulmonary thromboembolic disease: pathophysiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Am Heart J* 1982;103:239-62.
7. Bergqvist A, Bergqvist D, Hedner U. Oral contraceptives and venous thromboembolism. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:381-6.
8. Bergqvist D, Ljungner H, Nilsson M. Venous emptying from the calf. Methodologic report and effect of intermittent pneumatic compression. *Acta Chir Scand* 1982;148:669-73.
9. Bergqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:449-53.
10. Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, et al. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med* 1997;126:454-7.
11. Bergvall U, Hjelmstedt A. Recanalisation of deep venous thrombosis of the lower leg and thigh. A phlebographic study of fracture cases. *Acta Chir Scand* 1968;134:219-28.
12. Bjorgell O, Nilsson PE, Benoni G, Bergqvist D. Symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis after total hip replacement. Differences in phlebographic pattern, described by a scoring of the thrombotic burden. *Thromb Res* 2000;99:429-38.
13. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
14. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
15. Browse NL, Clemenson G, Croft DN. Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. *BMJ* 1974;1:603-4.
16. Browse NL, Thomas ML. Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974;1:258-9.

17. Christenson JT, Al-Hassan HK, Shawa NJ. Subcutaneous and intramuscular pressures in the post-phlebotic limb. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:137-41.
18. Cockett FB, Thomas ML, Negus D. Iliac vein compression. – Its relation to iliofemoral thrombosis and the post-thrombotic syndrome. *BMJ* 1967;2:14-9.
19. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993;153:2777-80.
20. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-62.
21. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-6.
22. Flanc C, Kakkar VV, Clarke MB. The detection of venous thrombosis of the legs using 125-I-labelled fibrinogen. *Br J Surg* 1968;55:742-7.
23. Giannoukas AD, Labropoulos N, Burke P, et al. Calf deep venous thrombosis: a review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:398-404.
24. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-11.
25. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93-104.
26. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand Suppl* 1977;478:1-120.
27. Heldal M, Seem E, Sandset PM, Abildgaard U. Deep vein thrombosis: a 7-year follow-up study. *J Intern Med* 1993;234:71-5.
28. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989;95:498-502.
29. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
30. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1985;102:21-8.
31. Hunter W, Sneed V, Robertson T, Snyder G. Thrombosis of deep veins of the leg: its clinical significance as exemplified by 351 autopsies. *Arch Intern Med* 1941;68:1-17.
32. Hojensgaard I. Sequelae of deep venous thrombosis in the lower limbs: follow-up of patients initially treated by conservative measures. *Angiology* 1952;3:42-7.

33. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. *Cardiovasc Surg* 1996; 4:777-82.
34. Kakkar AJ, Breddin H, Kakkar VV, Kadziok Z. Treatment of deep vein thrombosis in cancer: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Blood* 2000;96:449a.
35. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;2: 230-2.
36. Killewich LA, Martin R, Cramer M, et al. An objective assessment of the physiologic changes in the postthrombotic syndrome. *Arch Surg* 1985;120:424-6.
37. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE, Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989;9:89-97.
38. Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334: 682-7.
39. Krupski WC, Bass A, Dilley RB, et al. Propagation of deep venous thrombosis identified by duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 1990;12:467-74; discussion 74-5.
40. Labropoulos N, Delis K, Nicolaides AN, et al. The role of the distribution and anatomic extent of reflux in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 1996;23:504-10.
41. Labropoulos N, Webb KM, Kang SS, et al. Patterns and distribution of isolated calf deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:787-91.
42. Lagerstedt C, Olsson C-G, Fagher B, et al. Recurrence and late sequelae after first-time deep vein thrombosis: relationship to initial signs. *Phlebology* 1993;8: 62-7.
43. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334: 677-81.
44. Lindblad B, Bergqvist D, Efsing HO, et al. Changes in peripheral haemodynamics induced by dextran 70, dihydroergotamine, and their combination. A study using ultrasonic, serial phlebography, plethysmography and isotope clearance techniques. *VASA* 1984;13:165-70.
45. Lindhagen A, Bergqvist D, Hallbook T, Efsing HO. Venous function five to eight years after clinically suspected deep venous thrombosis. *Acta Med Scand* 1985;217: 389-95.
46. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, et al. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1986;4:436-42.
47. Lohr JM, Kerr TM, Lutter KS, et al. Lower extremity calf thrombosis: to treat or not to treat? *J Vasc Surg* 1991;14:618-23.
48. Lohr JM, James KV, Deshmukh RM, Hasselfeld KA, Allastair B, Karmody Award. Calf vein thrombi are not a benign finding. *Am J Surg* 1995;170:86-90.

49. Lopez-Beret P, Pinto JM, Romero A, et al. Systematic study of occult pulmonary thromboembolism in patients with deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001;33: 515-21.
50. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, et al. Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 1977;89:1018-29.
51. Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B. Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1991:125-30.
52. McLachlin J, Paterson J. Some basic observations on venous thrombosis and pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93:1-8.
53. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, et al. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1995;22: 558-67.
54. Milne AA, Ruckley CV. The clinical course of patients following extensive deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Surg* 1994;8: 56-9.
55. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, et al. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1249-56.
56. Monreal M, Rey-Joly Barroso C, Ruiz Manzano J, et al. Asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep vein thrombosis. Is it useful to take a lung scan to rule out this condition? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1989;30:104-7.
57. Monreal M, Lafoz E, Ruiz J, et al. Recurrent pulmonary embolism in patients treated because of acute venous thromboembolism: a prospective study. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:584-9.
58. Moore DJ, Himmel PD, Sumner DS. Distribution of venous valvular incompetence in patients with the postphlebotic syndrome. *J Vasc Surg* 1986;3:49-57.
59. Moreno-Cabral R, Kistner RL, Nordyke RA. Importance of calf vein thrombophlebitis. *Surgery* 1976;80:735-42.
60. Moser KM, LeMoine JR. Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? *Ann Intern Med* 1981;94: 439-44.
61. Moser KM, Fedullo PF, Litlejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271: 223-5.
62. Mudge M, Leinster SJ, Hughes LE. A prospective 10-year study of the post-thrombotic syndrome in a surgical population. *Ann R Coll Surg Engl* 1988;70: 249-52.
63. Nicolaidis AN, Kakkar VV, Field ES, Renney JT. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol* 1971;44:653-63.
64. Nicolaidis AN, Kakkar VV, Renney JT, et al. Myocardial infarction and deep-vein thrombosis. *BMJ* 1971;1:432-4.
65. Oishi CS, Grady-Benson JC, Otis SM, et al. The clinical course of distal deep venous thrombosis after total hip and total knee arthroplasty, as determined with

- duplex ultrasonography. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1658-63.
66. O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. The value of duplex ultrasound in the follow-up of acute calf vein thrombosis. *Int Angiol* 1997;16:142-6.
67. O'Shaughnessy AM, Fitzgerald DE. The value of computer analysis in predicting the long-term outcome of deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2000;19:308-13.
68. Ouriel K, Greenberg RK, Green RM, et al. A volumetric index for the quantification of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:1060-6.
69. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000;31:895-900.
70. Pellegrini VD, Jr., Langhans MJ, Totterman S, et al. Embolic complications of calf thrombosis following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8:449-57.
71. Pellegrini VD, Jr., Clement D, Lush-Ehmann C, et al. The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1996;27-40.
72. Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis. A wolf in sheep's clothing? *Arch Intern Med* 1988;148:2131-8.
73. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
74. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
75. Qvarfordt P, Eklof B, Ohlin P, et al. Intramuscular pressure, blood flow, and skeletal muscle metabolism in patients with venous claudication. *Surgery* 1984;95:191-5.
76. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479-87.
77. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G. Thrombolytic effect of streptokinase as evaluated by phlebography of deep venous thrombi of the leg. *Acta Chir Scand* 1970;136:173-80.
78. Rosfors S, Eriksson M, Leijd B, Nordstrom E. A prospective follow-up study of acute deep venous thrombosis using colour duplex ultrasound, phlebography and venous occlusion plethysmography. *Int Angiol* 1997;16:39-44.
79. Rosfors S, Norén A. Venous haemodynamics and morphology in relation to recanalisation and thrombus resolution in patients with proximal deep venous thrombosis. *Phlebology* 1999;14:33-8.
80. Saarinen J, Sisko T, Laurikka J, et al. Late sequelae of acute deep venous thrombosis: evaluation five and ten years after. *Phlebology* 1995;10:106-9.
81. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.

82. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:66-9.
83. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-89.
84. Shull KC, Nicolaidis AN, Fernandes e Fernandes J, et al. Significance of popliteal reflux in relation to ambulatory venous pressure and ulceration. *Arch Surg* 1979;114:1304-6.
85. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.
86. Strandness DE, Jr., Langlois Y, Cramer M, et al. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA* 1983;250:1289-92.
87. Widmer L, Brandenberg E, Widmer M-T. Late sequelae of deep venous thrombosis. *Int Angiol* 1982;1.