

## 1.2 Historik

---

Redan cirka 2 650 år före Kristi födelse beskrev den kinesiske läkaren Huan-Ti att blod som koagulerar inne i blodkärl gör att cirkulationen upphör [11]. Hippokrates var medveten om att blod utanför kroppen levrades på några minuter. Han beskrev såväl inre som yttre blödningar men kopplade inte blodets levringsförmåga till hemostas. Enligt den gamla svenska bondepraktikan med uppteckningar framför allt från 1600- och 1700-talen skulle man iaktta blodet efter åderlåtning för att kunna dra slutsatser om sjukdomar och rimligen var blodets levringsförmåga en viktig del av denna process: ”När du haver låtit blod så låt blodet så länge stå, tills det bliver kallt, skall du förstå, då kan du se blodens egenskap, och vad åderlåtandet haver för kraft” [1]. Malphigi beskrev fibrinnät (”fibræ”) i blod som levrar sig, och att blod måste röra sig för att förhindra koagulation [184]. Han beskrev också embolisering utan att då vara medveten om följderna. Att ”koagler” kunde stoppa blödningar från avskurna kärl beskrevs i början av 1700-talet av kirurgen Petit, som gjort sina iakttagelser i samband med amputationer [207].

Bensår och bensårsbehandling har varit en del av mänsklighetens historia och rimligen kan kroniska bensår av och till ha varit förorsakade av venös trombos. Bensvullnad är också ett välkänt fenomen som kan bero på trombos och vit flegmasi rapporterades förekomma i puerperiet. Orsaken diskuterades livligt och en tolkning som framfördes var en mjölkdeposition i benen, ”depots de lait” (”phlegmatia-lactea”). Uttrycket trombos användes för första gången av Galenos (130–200 a d). Den sannolikt äldsta beskrivningen av djup ventrombos har påträffats i ett franskt manuskript från 1200-talet med rapport och illustration av en patient med ensidig bensvullnad, behandlad av en kirurg i Paris [76]. Lungembolism som en konsekvens av trombos beskrevs troligen för första gången av Wiseman år 1676 [257].

År 1784 höll John Hunter ett föredrag i London, där han redogjorde för trombos och lungembolism. I ”Observations on the inflammation of the

internal coats of veins” beskrev han följande från en obduktion [134]:  
”I found the inflammation in the adhesive state: in some places the sides of the veins were adhering, and in others the inner surface of the veins was furred over with coagulable lymph (Thrombus) ... In all cases of inflammation where adhesions take place, they rise from an extravasation of coagulable lymph; but how that such adhesions should take place on the internal surface of veins, appear at first sight difficult to conceive, since it is most obvious, that the coagulable lymph thrown out by the exhalants on the internal surface of the vein ... Upon examining the arm of a man who had died at St George’s Hospital (efter åderlåtning), I found the veins, both below and above the orifice, in many places united by the adhesive inflammation. The vein near to the axilla had taken on suppuration, beyond which adhesions had not formed, and this had given a free passage for the matter into the circulation, of which most probably the patient died.” I arbetet ”Inflammation of the Veins” ansåg Arnott (citerad av Lee) att patienter med flebit vilka avled inte gjorde det pga att inflammationen nådde hjärtat utan fastmer därför att någon ”morbid” produkt nådde cirkulationen [163].

En primär inflammatorisk orsak till tromboser finns kvar i begreppet flebit, som oftast förekommer i uttrycket ytlig tromboflebit (Appendix II).

Engelsmannen Davis konkluderade 1822 på basen av fyra obduktioner att flegmasia alba berodde på obstruktion av benvenerna [67]. Han rekommenderade behandling med blodiglar. ”Of these a dozen or a dozen and a half should be forthwith applied to the groin, to the affected iliac region, and to the interior and superior part of the thigh”. Digitalis användes också i behandlingen men han påpekade att ”foxglove is a potent drug, and requires much caution and constant watching”.

Egeberg i Oslo spekulerade i det möjliga sambandet mellan bäcken-trombos och fatal lungembolism hos en ung kvinna som dog i puerperiet [84].

Den moderna uppfattningen av trombossjukdomen får tillskrivas den tyske patologen Rudolf Virchow som 1856 beskrev sina iakttagelser om

tromboser [255,256]. Något år senare beskrev han också kausalsambandet mellan trombos och det han kallade ”embolie”. ”Ganska konstant lagras nya koagler till trombens ände i skikt efter skikt, tromben bygger på sig i blodflödets riktning och tillväxer i form av en tjock cylinder och blir allt större. Dessa tillväxande tromber utgör den egentliga faran; tromber kan slitas loss och ge sekundärt stopp i avlägsna kärl. Strömmande blod kan slita loss större eller mindre partiklar. I lungartärerna kommer trombmassan att lokaliseras allt efter sin storlek. Stora trombdelar kommer att täppa till huvudartärer varvid asfyxi ögonblickligen inträder”.

Virchow beskrev olika typer trombos, delvis beroende på när de uppkom (Tabell 1), och samtidigt såg han på ett klarsynt sätt de patogenetiskt viktiga faktorer som sedermera har kommit att kallas Virchows triad (Tabell 2). Detta var en vidareutveckling av friherre Carl von Rokitskans uppfattning från 1852 att det fanns två typer av tromboser, dels sådana som var resultat av inflammation eller skada, dels sådana som berodde på primära förändringar i det cirkulerande blodet [11]. Användningen av begreppet Virchows triad härrör sig första gången till ett annat klassiskt verk från ungefär samma period, där den franske klinikern Armand Trousseau beskrev den kliniska bilden av flegmasia alba dolens och lungemboli [114,248]. Trousseau var den förste som kopplade samman förekomsten av malign sjukdom och djup venös trombos, ett samband som senare kommit att benämnas Trousseaus syndrom [115].

Redan 1859 beskrev Greifswaldkirurgen von Bardeleben trombos som en konsekvens av förlångsamt blodflöde och oregelbundenheter i kärlväggen [20]. Han iakttog också möjligheten att tromboser kunde rekanaliseras. Zahn gjorde en morfologisk klassifikation av tromboser i röda, vita och blandtromboser [261]. Röda bildades i stillastående blod och motsvarar alltså koagler, övriga i strömmande blod.

Mer detaljerade koagulationsfysiologiska aspekter på trombosuppkomst krävde kunskaper om det komplicerade hemostatiska systemet, och fibrin och trombocyter upptäcktes först på 1800-talet [16,33,79,224]. Att blod kunde koagulera var känt sedan länge men det var den skotske fysiologen Buchanan som experimentellt konkluderade att fibrinogen

interagerade med någon faktor i serum för att bilda fibrintrådar [47]. Han påvisade att hydrocelevätska koagulerade vid tillsats av färskt serum. De första försöken att rena fibrinogen gjordes av Olof Hammarsten från Uppsala (professor i medicinsk och fysiologisk kemi) [119]. Blod som tilläts vara i kontakt med en exponerad vävnadsyta koagulerade snabbare än om det omsorgsfullt tappades i en behållare [242]. Vikten av en vävnadsfaktor demonstrerades påtagligt när hjärnvävnadssuspension injicerades djurexperimentellt med omedelbar dödlig utgång pga intravasal koagulation [68].

Uppfattningen om trombocyternas roll som unika celler tillskrivs William Osler, som studerade råtttrombocyter [203]. Redan 1885 beskrev så Ebert och Schimmelbusch i Halle mikrocirkulatoriska studier av trombocyttaggregation och trombosbildning [82]. Trombocyternas förmåga att adherera till subendoteliala strukturer och deras roll i den primära hemostasen beskrevs framför allt av franskspråkiga forskare, bl a med användning av intravitalmikroskopi [40,121,131,132].

Att kärlväggsskador och stasförhållanden kunde bidra till trombosuppkomst var förhållandevis uppenbart, men att förändringarna i blodets egenskaper också hade betydelse blev kanske mer klart först när norrmannen Egeberg beskrev en familjär trombosförekomst som kunde förklaras av antitrombinbrist [85].

År 1909 användes för första gången begreppet trombofili för en medfödd eller förvärvad disposition att utveckla trombos, vilket ansågs bero på en brist på antitrombiner eller ett överskott på trombokinaser eller båda tillstånden i samverkan [190].

Trombos som posttraumatisk komplikation rapporterades första gången 1894 av von Strauch [259], men redan 1864 hade Azam beskrivit en patient med dödlig lungembolism efter tibiafraktur, där obduktion överraskande visade extensiv trombotisering i det frakturerade benet [15].

Vid en förfrågan till kirurger i USA stod det tidigt klart att de bedömde operationer i nedre delen i buken och gynekologisk kirurgi som risk-situationer för postoperativ trombos [56].

Gustav Petrén i Lund analyserade postoperativ dödlighet och fann ”The often unexpected and unforeseeable occurrence of death from pulmonary embolism, their increased number and our, in the main, helplessness to face them, both prophylactically and therapeutically, make pulmonary embolism the greatest crux of present day practical surgery” [208]. Även efter förhållandevis små ingrepp var dödlig lungembolism en dystert realitet [31].

Frykholm och Rössle kunde visa att trombosor i vadmuskelvener var förhållandevis vanliga och att trombosprocessen huvudsakligen progredierade i centripetal riktning [98,221].

## Prevention och behandling

En översiktlig beskrivning av trombosprofylaktiska metoder sett ur ett historiskt perspektiv finns i Tabell 3. Intresset för trombosprofylax har varit stort i Sverige och detta gäller framför allt bland kirurger och ortoped. KG Lennander, kirurgi professor i Uppsala vid förra sekelskiftet, poängterade vikten av generös vätsketillförsel för att upprätthålla en adekvat cirkulation och därmed förhindra postoperativ trombosutveckling [167]. Han rekommenderade också höjd fotända på 10–50 cm (”genom att lägga tråklossar under sängens fotända underlättas det venösa blodavflödet från extremiteterna till hjärtat”) och ”lätt elastisk kompression”. Tidig mobilisering diskuterades av flera författare omkring förra sekelskiftet, [34,156,215,216] föll delvis i glömska och togs upp igen som en viktig metod på 1940- och 1950-talen [17,37,60,103,141,175,199,253].

Intressant är Frykholms rekommendation från 1939 baserat på fyndet av vad- och plantarventrombosor vid obduktion, och han ansåg att den rationella metoden för trombosprofylax borde vara mekanisk [98]: ”Skall man genomföra rationell mekanisk profylax måste enligt min mening dagligen sjuksängens huvudända höjas och höjas så mycket, att patienten liksom kommer på glid i sängen och blir tvungen att aktivt taga spjörn mot fotbrädan för att hålla sig uppe. Hon skall bibringas ett kroppsläge, som så mycket som möjligt närmar sig den ställning i vilken

spontantromboser nästan aldrig uppstår, nämligen den vertikala kroppsställningen”.

Principen är här att stimulera vadmuskeltömningen och detta har sedermera använts i form av olika fotpedaler, pumpstövlar och elektrisk vadmuskulstimulering.

Risken med plantarventrombos beskrevs måleriskt av Erik Ask-Upmark, medicinprofessor i Uppsala, i hans *Bedside Medicine*: ”The plantar venous basin is the Sargasso sea where the eels of thrombosis are born” [12]. Han menade att sängläge medförde stas och eventuell trombos i fotsulevenerna med risk för embolisering till lungorna.

Sedan slutet av 1800-talet kände man till att injektion av så kallade peptoner (produkter som bl a framställdes genom nedbrytning från olika äggviteämnen) i hundar gjorde deras blod antikoagulerat [107,146,225]. Vidare hade fransmannen Maurice Doyon i Lyon under en rad av år intensivt ägnat sitt intresse åt antikoagulerande egenskaper i levervävnad, framför allt på hund, och han rapporterade hur han extraherat ”antithrombine” från levern men också från mjälte och pankreas. Han sammanfattade en lång rad arbeten och publikationer [81].

## Heparin

Historien om hur sedan heparin beskrevs har såväl vetenskapsteoretiska som mänskliga bottnar. Medicinkandidaten Jay McLean hade 1914 fått i uppgift av Howell vid Johns Hopkins School of Medicine att studera cephalins tromboplastiska effekter [189]. Under dessa studier noterade han en heparfosfatid som efter rening hade ”no thromboplastic action and in fact shows a marked power to inhibit the coagulation” [188]. Han skrev vidare, sannolikt efter påtryckning från Howell, att ”the anticoagulating action of this phosphatide is being studied and will be reported upon later”. Två år senare kom så en artikel av Howell och Holt om isolering av heparin från levern (hepar), [130] medan McLean ägnade sig åt undanskymd privatpraktik, sannolikt bitter och fundersam på det akademiska livets villkor [18,158]. Idén att använda

den kroppsegna produkten heparin som läkemedel mot trombos fanns redan tidigt men av olika skäl fungerade det inte [185].

Den kemiska strukturen av heparin klarades av Erik Jorpes i Stockholm, [143,144,145] ursprungligen från den åländska ön Kökar [35]. Holmgren och Wilander demonstrerade att heparin var lokaliserat i mastcellernas basofila granulae [125]. Den fortsatta kliniska utvecklingen är knuten till två andra framstående svenskar: Clarence Crafoord och Gunnar Bauer [24,39,58].

Crafoord [58,59] använde heparin postoperativt i terapeutisk dos för profylax med stor blödningsrisk och Murray i Toronto behandlade patienter ungefär samtidigt [197]. Redan Strömbäck [239] och senare De Takats [69] föreslog att små doser heparin skulle kunna användas för att förebygga venös tromboembolism, nämligen avsevärt mindre doser än vad som var nödvändigt för en adekvat behandling. Dessa tankar utvecklades sedermera av Sharnoff och medarbetare, som i en okontrollerad studie kunde påvisa en reducerande effekt på frekvensen dödliga lungembolier [230]. Bauer och medarbetare visade nackdelen med intramuskulära gluteala injektioner i form av dels lokala hematom, dels större heparinåtgång [25]. Intravenös eller subkutan injektion kom därefter att användas.

Brinkhous och medarbetare visade 1939 att heparin för sin antikoagulerande effekt behövde närvaron av ett plasmaprotein – en så kallad heparin kofaktor [43]. År 1968 renade och karakteriserade Abildgaard från Oslo heparin kofaktorn antitrombin, vilket var ett väsentligt bidrag till förståelsen av heparins verkningsmekanism [2]. Åtta år senare beskrev tre oberoende forskargrupper att endast omkring en tredjedel av heparinmolekylen hade affinitet till antitrombin med ansvar för den antikoagulerande effekten [10,138,159]. Den antitrombinbindande sekvensen beskrevs sedan som en unik pentasackarid [171,172] vilken senare har syntetiserats [52]. Dessa rapporter samt upptäckten av att små heparinmolekyler effektivt hämmade aktiverad faktor X hade avgörande betydelse för utvecklingen av lågmolekylära hepariner som läkemedel. Lågmolekylära hepariner kan framställas från råheparin med olika metoder (se mer om detta i Kapitel 2.1). Varje lågmolekylärt heparin

behandlas av läkemedelsmyndigheter som en unik substans med krav på egen dokumentation av effekt.

## Vitamin K-antagonister

Även utvecklingen av vitamin K-antagonister, närmare bestämt dikumarol eller AP (antiprotrombin), har stark svensk anknytning. Det gäller Jörgen Lehmanns arbete med framställning och klinisk utprovning av den aktiva substansen i ruttande sötklöver, [227] vilket enligt vad man sedan länge visste gav blödningar hos djur [48,49,177, 219,235]. En bonde från Wisconsin, Ed Carlson, fick Karl Paul Link att intressera sig för problemet med de blödande djuren, vilket ledde till att Link extraherade bishydroxycoumarin från klöver [176,177]. Upp-täckten av det fettlösliga vitamin K och dess fysiologiska roll belönades 1943 med nobelpriset, vilket delades av Henrik Dam från Köpenhamn och Edward Doisy från Saint Louis [64,77]. Dam hade i sina studier noterat att kycklingar på fettfri diet blödde och att detta kunde reverseras med tillförsel av alfalfa [62,63]. Dam kallade den nya substansen ”Koagulations-Vitamin”. Almquist och Stokstad gjorde likartade iakttagelser som Dam ungefär samtidigt som denne, dock utan att belönas med nobelpriset [6,7]. Almquist isolerade K-vitamin från alfalfa och bidrog också väsentligt till att bestämma K-vitamins natur [8].

Den kliniska utvecklingen av vitamin K-antagonister gick parallellt i USA och Sverige, men vederbörliga vetenskapliga kontakter förhindrades av andra världskriget. I november 1942 framlade Mayogruppen sin erfarenhet av behandling av 17 trombospatienter, och samma månad talade Lehmann på Läkaresällskapets riksstämma om sin erfarenhet, märkligt nog också av 17 fall [164,165,166]. Wisconsin Alumni Research Foundation stödde forskningen och syntesen av en annan vitamin K-antagonist som fick namnet wartarin [32]. År 1945 publicerade Sommar Bruzelius sitt stora trombosmaterial från Lund, där dikumarol hade kommit till användning [46]. Bland annat redogjordes för 148 opererade patienter som fått substansen i tromboemboliprofylaktiskt syfte. Denna forskning fortsattes av Stig Borgström och redovisades i hans gradualavhandling [37]. Frekvensen postoperativa letala lungembolier var 0,16 procent vid AP-profylax mot 0,49 procent i ett historiskt



jämförelsematerial. Storm kunde senare visa att den profylaktiska effekten ytterligare förbättrades om patienterna stod på antikoagulantia-behandling redan preoperativt [237].

De första lyckade behandlingsresultaten av kombinationen heparin och dikumarol rapporterades 1949 av Ball och Hughes [19].

## **Dextran**

Dextran är en svensk produkt som utvecklades av Grönwall och Ingelman som en biprodukt vid betsockerframställning [110,111]. Det introducerades 1947 som ett medel för plasmavolymersättning och har sedermera visat sig dels ge en perifer flödesförbättring, dels ha en antitrombotisk effekt [36]. Den antitrombotiska effekten påvisades experimentellt i en kombinerad stas- och traumamodell för venös trombos på kanin av Borgström och medarbetare [38] och för första gången på patienter av Koekenberg i en studie med klinisk trombosdiagnostik [153]. Den kliniska effekten kunde sedermera verifieras av Jansen [139]. Utvecklingen av lågmolekylärt dextran (Rheomacrodex, medelmolekylvikt på 40 000) med dess gynnsamma reologiska egenskaper har till stor del skett genom arbeten av Gelin och hans grupp i Göteborg [30,102].

## **De första profylaxstudierna**

Den moderna profylaxeran kan sägas ha inletts 1959 då Sevitt och Gallagher publicerade en randomiserad studie över effekten av perorala vitamin K-antagonister på tromboemboliska komplikationer efter höftfrakturkirurgi [229]. Studien var gjord som en randomiserad prospektiv undersökning och utnyttjade objektiv diagnostik, nämligen obduktions-verifierade lungembolier. En sådan uppläggning framstår som ett oavvisligt krav när det gäller fortsatta studier av profylax mot postoperativ tromboembolism. I det följande refereras endast undantagsvis undersökningar där man inte använt objektiv metodik för att fastställa diagnosen tromboembolism eller där studien inte är kontrollerad.

## Behandling med kombinationen av heparin och warfarin

När det gäller behandling (Tabell 4) började man använda såväl heparin som orala antikoagulantia i form av vitamin K-antagonister på 1940- och 50-talen. Dock skulle det dröja ända till 1960 innan Barritt och Jordan publicerade en randomiserad studie som påvisade en signifikant effekt av kombinationen heparin och vitamin K-antagonister [21]. Även om studien ifrågasattes, bl a på etiska grunder, kom den att få stor genomslagskraft för trombosbehandling [137]. Studien måste avbrytas efter 35 patienter pga det slående resultatet med avsevärt högre dödlighet i gruppen som inte fick antikoagulantia. De studier som gjorts därefter har varit mer inriktade på att optimera behandlingseffekterna av antikoagulantia och analyseras i detalj på andra ställen i denna skrift. En historisk sammanfattning finns publicerad av Hirsh och Bates [124].

## Upptäckten av det fibrinolytiska systemet

I slutet av 1800-talet observerades att fibrinmängden minskade efter en flebotomi på hund beroende på storleken på och durationen efter flebotomin [66]. Fenomenet fick namnet fibrinolys. Yudin i Sovjet hade gjort iakttagelsen att blod från hastigt avlidna personer efter initial koagulation lyserade spontant [260]. I början av 1930-talet upptäckte Tillett och Garner att vissa stammar av hemolytiska streptokocker kunde lösa upp blodkoagler och streptokockfibrinolysin kunde karakteriseras [101,245]. Så småningom klarlade Christensen att streptolysin i själva verket aktiverade en "plasma lysing factor" och namnet streptokinas föreslogs och accepterades [53]. Utifrån dessa kunskaper skisserade han principen för det fibrinolytiska systemet med aktivering av inaktivt plasminogen (profibrinolysin) till aktivt proteolytiskt plasmin samt närvaron av antiplasminaktivitet i plasma. För den fortsatta kartläggningen av det fibrinolytiska systemets fysiologi hade forskningsresultat från Tage Astrups grupp vid Carlsbergs-institutet i Köpenhamn fundamental betydelse [13].

## Streptokinas

På 1940-talet blev man givetvis intresserad av att använda aktivering av det fibrinolytiska systemet för terapeutiskt bruk och Christensen

”renpreparerade” streptokinas för det ändamålet [54]. Första användningsområdet var att lysera blod och fibrin vid hemothorax [246]. År 1952 kunde Johnson och Tillett rapportera lys av experimentella tromber i öronvener på kanin [142]. Vid Lederles laboratorium arbetade man med rening av streptokinas och 1957 hade man ett system för human trombolys [231]. Under 1950-talet arbetade flera forskargrupper med karakterisering och rening av urokinas, vilket var kroppseget och också kom att användas kliniskt [212]. Denna aktivitet byggde på iakttagelsen att normal urin hade fibrinolytisk aktivitet [180]. Framtagandet av rekombinant vävnadsplasminogenaktivator (rt-PA) är knappast att räkna som medicinhistoria ännu och utvecklingen på trombolysområdet är mycket snabb [217].

## Trombinhämning

Ren trombinhämning har rönt stort intresse i och med att man kan syntetisera trombinhämmare med lovande kliniska resultat. Trombinhämning erhålls med hirudin, vilket är en av många aktiva substanser i blodiglarnas saliv (*Hirudo medicinalis*). Sekretionen från en blodigel kan förhindra koagulation in vitro av 50–100 mL humant blod [122]. Förutom hirudin innehåller blodigelsaliven en rad andra aktiva enzymer. Det latinska namnet (Linné 1758) antyder att blodiglar använts inom medicinen sedan länge och bl a har de brukats som alternativ till instrumentell åderlåtning, inte minst på kroppsdelar där koppning ansågs mindre lämpligt såsom ögon, gom, bröst, testiklar [244]. Den arabiske läkaren Avicennas Medicinska kanon liksom Galenos skrifter innehåller noggrann beskrivning av användning av blodiglar [109,204]. Ordet ”leech” kom i anglosaxiskt språkbruk t o m att användas synonymt med såväl ”physician” som ”surgeon” [196].

På 1930-talet rekommenderades blodiglar för att behandla trombos och förebygga lungembolism [181]. ”The leech ... will continue to suck until it becomes so heavy and distended with blood that it falls of. This generally requires from thirty to sixty minutes.” Blodiglarna används även i modern medicin, t ex att förebygga trombos vid mikrovaskulära anastomoser [243] och att behandla hematom [108].

I aktuell trombosforskning har rekombinant hirudin studerats liksom nya syntetiska lågmolekylära trombinhämmare [120].

### **Faktor Xa-hämmare, Faktor VIIa-hämmare**

Av speciellt teoretiskt intresse är utvecklingen av rena hämmare av aktiverad faktor X. En sådan har framställts från en fästing (*Ornithodoros moubata*) och finns nu i rekombinant form (TAP, tick anticoagulant peptide) [258]. En annan, antistasin, som också finns i rekombinant form framställdes ursprungligen från den mexikanska blodigeln *Haementeria officinalis* [202,249]. En faktor Xa-hämmare, som nu befinner sig i långt framskridna kliniska prövningar, är en syntetisk pentasackarid [123]. En intressant forskningslinje är utvecklingen av hämmare av komplexet faktor VIIa/vävnadsfaktor. En sådan har framställts från nematoden *Ancylostoma caninum* (Nematode Anticoagulant Peptide c2, NAPc2) och befinner sig nu i fas II kliniska prövningar [50,162,236].

### **Kirurgisk behandling**

Ur kirurgisk synvinkel kan det tyckas logiskt att bortförskaffa trombomaterial från den afficerade venen för att därmed lindra symtombilden, förhindra embolisering och förhoppningsvis också förebygga utvecklingen av ett posttrombotiskt syndrom. De första venösa trombektomierna beskrevs under 1900-talets första årtionden [27,71,97,169,170,179,223,226,250], men större serier publicerades långt senare, på 1950- och 1960-talen [41,42,70,83,94,118,182,183,205]. Efter publikationen av Fogarty's ballongkateter för arteriell embolektomi och trombektomi [90] tog det bara några år innan metoden också kom att utnyttjas för venös trombektomi [88,91,92,93]. Trots förenklad teknik medförde en långtidsanalys av Haller och Abrahams serie med en hög frekvens sen venös insufficiens att den initiala entusiasmen vändes till en mer negativ inställning och kanske också en mer realistisk [161]. Lansings rapport väckte en del diskussion, dels därför att endast en tredjedel av originalpatienterna hade efterundersökts, dels därför att Haller och Abrahams, som hade utfört ursprungsarbetet, aldrig kontaktades [86]. Åtminstone

en del av de dåliga resultaten kan förklaras av en hög frekvens retrombos [44,45,140,150,186]. En indikation att utföra venös trombektomi har varit att förhindra lungembolism, och ytterligare en anledning till att den initiala entusiasmen vändes i pessimism var rapporterna om lungembolisering i anslutning till trombektomiproceduren [74,129,152,186].

Venös trombektomi har i olika former använts sedan början av 1900-talet vilket resulterat i ett mycket stort antal artiklar. Så gott som alla publikationer bygger på retrospektiva analyser, ofta av små patientserier, och det finns endast en prospektiv randomiserad studie [211].

År 1908 försökte den tyske kirurgen Trendelenburg att genomföra pulmonell embolektomi [247]. Patienten dog emellertid och det blev Kirschner som 1924 utförde den första lyckade "Trendelenburg-operationen" [151]. Pulmonalisembolektomi har emellertid aldrig kommit att användas i någon större utsträckning.

År 1784 ligger John Hunter v femoralis i ett försök att begränsa en suppurativ venös trombos [133]. Långt senare på 1930-talet och 40-talen, föreslog Homans [126] och Allen [5] att ligatur av v femoralis skulle kunna förebygga lungembolism. Det framkom emellertid snart att distal venligatur inte var särskilt effektiv i detta avseende. Inte desto mindre användes metoden så sent som på 1980-talet på neurokirurgiska patienter, [240] och trots embolismrecidiv på 11 procent rekommenderades ligatur av v femoralis superficialis [178]. Som ett mer attraktivt alternativ föreslogs ligatur av vena cava, även om detta hade försökts tidigare av namnkunniga kirurger som Trendelenburg och Homans [9,198,200,201].

Ligatur av en stor ven framstod dock inte som särskilt tilltalande, och rapporter om ordentlig venös stas och bensår begränsade metoden [78]. Dessutom var cavaligatur ingen garanti mot lungembolisering genom grova kollateraler [4,89,113,206,209,213]. Som ett alternativ till ligatur utvecklades den så kallade Hunter-ballongen men denna gav också ocklusion av vena cava och dessutom kunde trombos utvecklas proximalt om ballongen [114,136,135].

## Cavafilter

För att förhindra lungembolism med bevarat cavaflöde utvecklades metoder för kirurgisk plicering och olika typer av cavaklämmor [72, 75,174,191,195,220,228,234]. Båda dessa metoder kräver dock ett kirurgiskt ingrepp och effekten har diskuterats och ifrågasatts [51,57,99, 155]. Insättning av cavaclips tycks behäftat med högre dödlighet och högre frekvens cavaocklusion än transvenösa filter [3].

I och med introduktion av transvenösa filter, numera med perkutan applikationsmöjlighet, har cavainterruption åter blivit intressant för att förhindra lungembolisering. Ett av de första utvecklades under 1960-talet och hade formen av ett omvänt paraply [193]. Filtret har nu historiskt intresse och existerar inte längre på marknaden pga högre frekvens cavaocklusion, hög frekvens recidiverande lungembolism och proximal migration [55,149].

## Diagnostik

Innan introduktionen av flebografi var man hänvisad till klinisk undersökning (Tabell 5). Svullnad, ödem och ömhet i vadera var därvid viktiga tecken. En del tecken har angetts vara mer specifika såsom ömhet i fotsulan eller vaden [262], ökad hudtemperatur [210], vadsmärtor vid dorsalflexion av foten [128], unilateral benssvullnad [65,187]. Med flebografi som referensmetod visade emellertid Knut Haeger från Malmö att den kliniska diagnostiken var mycket opålitlig [116,117]. Detta visade sig också gälla postoperativt [160,192]. Olika pletysmografiska metoder och termografi har prövats men används knappast längre pga bristande diagnostisk precision.

## Flebografi

Objektiv diagnostik av venös trombos kan sägas ha sin bakgrund i ett arbete från 1923 där artärer och vener på människa framställdes med hjälp av röntgen och strontiumbromid användes som kontrast [29]. Undersökningen var mycket smärtsam. Den första flebografiska framställningen av en trombos utfördes 1935 av Frimann-Dahl, men tekniken kom inte till större klinisk användning förrän efter Cid Dos Santos

publikation av över 100 patienter [80,96]. I Sverige och även internationellt kom Gunnar Bauers studier av flebografi och av heparinbehandling att ha stor betydelse för förståelsen av trombosjukdomen. Han utvecklade flebografitekniken och beskrev det venografiska utseendet såväl av trombos som av det posttrombotiska syndromet [22,23]. Han noterade också att 25–35 procent av patienter med klinisk misstanke på trombos hade normala flebogram. Den korrekta trombosdiagnosen var en viktig förutsättning för den av Bauer introducerade intermittenta behandlingen med heparin [26]. Ytterligare svenska studier som hade betydelse för flebografiutvecklingen publicerades under 1950-talet [105,106,112].

Flebografimetoden och dess för- och nackdelar redovisas i detalj i Kapitel 3.3. En omdiskuterad komplikation är kontrastmedelsinducerad trombos och det kan vara av historiskt intresse att veta att möjligheten beskrevs första gången av John Homans, namnet bakom Homans tecken som ett fynd vid trombos [127].

## **Fibrinogenupptagstest**

I speciella riskgrupper utan trombosprofylax, t ex postoperativt, bygger en stor del av vår kunskap avseende trombosförekomst, naturalförlopp, riskfaktorer och också profylaxeffekter på användning av det så kallade fibrinogenupptagstestet (FUT). Principen för detta test bygger på att radioaktivt märkt fibrinogen ( $^{125}\text{I}$ ) uppför sig som kroppseget fibrinogen under koagulationsprocessen och därför inkorporeras i en trombos som är under bildning, varvid man med extern detektering kan diagnostisera trombosen som en upptagsökning över benet.

FUT introducerades för kliniskt bruk 1965 [14] och populariserades av Vijay Kakkar 1972 [148]. En fördel är att man kan göra upprepade mätningar på en patient under en dryg vecka (durationen betingas av fibrinogenets halveringstid) och därmed följa patienter och studera när trombosen bildas. Emellertid utsöndras fritt  $^{125}\text{I}$  i njurarna och anhopas i urinblåsan, vilket gör att mätning över bäckenet är opålitlig. Fibrin bildas också i koagel varför förekomst av hematom är ytterligare en felkälla. Detta är orsaken till att testet har visat sig alltför osäkert vid ortopedisk kirurgi. Dessutom är metoden mycket känslig och

diagnostiserar även små tromboser, vilket lett till en diskussion om den kliniska relevansen av ett positivt test [28]. Problemet med FUT som diagnostisk metod har dock fått en oväntad lösning. Det har förbjudits i de flesta länder och <sup>125</sup>I-fibrinogen tillverkas därför inte längre. Orsaken är att fibrinogenpreparationen inte kan ske virusfritt och rädsla för blodsmitta har satt stopp för användningen. Något fall av HIV-infektion vilket har kunnat tillskrivas genomgången FUT har dock dessbättre inte rapporterats. På 1960-talet rapporterades dock ett par fall av hepatit, vilket medförde en rigorös kontroll av blodgivare för fibrinogenpreparation [157].

## Ultraljud

Strandness demonstrerade att Doppler ultraljud kunde användas för diagnostik av venösa sjukdomar 1967 [238], men det var egentligen inte förrän Talbots arbete 1982 om realtidsultraljud för venös diagnostik som en ny diagnostisk period [241] avseende venös trombossjukdom startade [87,168].

## Pulmonalisangiografi och skintigrafi

Adolf Lindblom kunde redan 1929 erhålla lungangiografibilder på kanin [173]. Egas Moniz införde tekniken på människa [194] med användning av Werner Forssmanns hjärkateteriseringsteknik [95]. Båda kom så småningom att tilldelas Nobelpriset i medicin, Moniz för beskrivningen av den frontala lobotomin som en psykiatrisk behandlingsmetod, Forssmann just för studier av hjärkateterisering. Robb och Steinberg utvecklade tekniken att visualisera lungcirkulationen [218]. Selektiv angiografi med placering av katetern i arteria pulmonalis beskrevs för första gången från Södersjukhuset i Stockholm av Gunnar Jönsson och medarbetare 1949 [147]. Den första diagnostiska patientserien kom först 1963 [254] och selektiv kontrastinjektion användes mer systematiskt av Sasahara [222]. Tekniken förbättrades avsevärt av Dalen och medarbetare [61], vilka också uppställde diagnostiska kriterier. Pulmonalisangiografi fick dock av olika skäl aldrig någon vid spridning, och därför gjordes ett stort framsteg när perfusionsskintigrafien introducerades 1964



[251]. För att ytterligare förbättra diagnostiken, när det visat sig att perfusionsskintigrafi hade en begränsad specificitet, utvecklades ventilationsskintigrafitekniken [73].

Under senaste decenniet har datortomografisk (DT) teknik börjat utnyttjas för lungembolidiagnostik. DT introducerades i diagnostisk radiologi 1973 [252]. År 1979 fick Godfrey Hounsfield och Allan Cormack Nobelpriset för utvecklingen av DT. De första generationerna av DT var långsamma med 3–4 snitt/minut. Alltför stora mängder kontrastmedel skulle krävas för att upprätthålla adekvat kontrastförstärkning av lungartärerna för LE-diagnostik under så lång tid. Trots detta kunde man tidigt rapportera om direkt visualisering av LE med DT [104,233]. Den svenske radiologen Walter Sinner var för övrigt den förste att 1978 beskriva DT-fynd i lungorna i samband med LE [232].

Den snabba utvecklingen av datorer och införandet av så kallad ”slip-ring”-teknik 1988, vilket tillät kontinuerlig rotation av röntgenrör/detektorer, och ett undersökningsbord, som också kunde röra sig kontinuerligt har resulterat i dagens så kallade spiral-DT [252]. Denna teknik har gjort det möjligt att undersöka lungorna på 20–30 sekunder. Den första rapporten där spiral-DT användes för diagnostik av akut LE publicerades 1992 [214]. Vid ”multislice”-DT avbildas flera snitt samtidigt och undersökningstiden förkortas till under 10 sekunder. Praktiskt taget alla patienter med misstänkt LE, som ofta har svårt att hålla andan under någon längre period, kan undersökas utan störande andningsrelaterade artefakter. Kontrastmängderna kan reduceras till gagn för patienter med nedsatt njurfunktion.

## **D-dimeranalys**

Olika nedbrytningsprodukter som uppkommer när fibrin lyseras har med varierande framgång använts i diagnostiska sammanhang. Målsättningen har givetvis varit att ställa diagnosen tromboembolism med ett ”enkelt” blodtest. Det har blivit framför allt det så kallade fragment D som kommit att ha ett diagnostiskt intresse [154]. Denna nedbrytningsprodukt består av två fragment D enheter kovalent bundna genom sina

$\gamma$ -kedjor [100,154]. Nivån av D-dimer kan mätas med erythrocyt-agglutination, enzymimmunoassay (ELISA) och latexagglutination. En utförlig diskussion av de olika D-dimertesterna finns i Kapitel 3.9.

**Tabell 1** Trombosformer enligt Virchow 1856 [255].

- 
1. Marantisk trombos
  2. Kompressionstrombos
  3. Dilatationstrombos
  4. Traumatisk trombos
    - a) åderlätningstrombos
    - b) amputationstrombos
  5. Trombos hos nyfödda
  6. Puerperal trombos
  7. Sekundär trombos efter inflammation i venväggen.
- 

**Tabell 2** Virchows triad [255].

- 
1. Förändringar i blodkärlet och dess närmaste omgivning
  2. Förändringar i blodets levringsförmåga
  3. Förändringar i blodflödets egenskaper
- 

**Tabell 3** Trombosprofylaxens historia – en schematisk uppställning.

- 
- |      |   |
|------|---|
| 1900 | Tidig mobilisering  |
| 1940 | Tidig mobilisering  |
| 1940 | Heparin   |
| 1950 | Orala antikoagulantia (vitamin K-hämning)                   |
| 1960 | Dextran   |
| 1970 | Lågdosheparin   |
| 1980 | Lågdosheparin + dihydroergotamin (DHE)                      |
| 1985 | Lågmolekylärt heparin                                       |
| 1990 | Hirudiner   |
| 2000 | Trombin-hämmare, faktor Xa-hämmare (under klinisk prövning) |
-

**Tabell 4** Metoder för behandling av venös tromboembolism.

---

**Metoder att förhindra progress**

- heparin
- vitamin K-antagonister
- trombinhämmare

**Metoder att bortförskaffa tromboembolism**

- trombolys
- trombektomi
- embolektomi

**Metoder att förhindra embolisering**

- olika former för cavainterruption
- 

**Tabell 5** Diagnostiska metoder vid misstanke på venös tromboembolism.

---

**Trombosdiagnostik**

- Klinisk diagnostik
- Flebografi
- Fibrinogenupptagstest (FUT)
- Doppler ultraljud
- Termografi
- Pletysmografi

**Lungembolidiagnostik**

- Klinisk diagnostik
- Pulmonalisangiografi
- Spiral-DT
- Skintigrafi
- Ekokardiografi

**Biokemisk diagnostik**

- D-dimer
-

## Referenser

1. En liten bok som kallas Bonde-Practica eller Wädher-Book. Stockholm: Christoffers bokförlag; 1961.
2. Abildgaard U. Highly purified anti-thrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;21:89-91.
3. AbuRahma AF, Robinson PA, Boland JP, et al. Therapeutic and prophylactic vena caval interruption for pulmonary embolism: caval and venous insertion site patency. *Ann Vasc Surg* 1993;7:561-8.
4. Adams JT, Feingold BE, DeWeese JA. Comparative evaluation of ligation and partial interruption of the inferior vena cava. *Arch Surg* 1971;103:272-6.
5. Allen A, Linton R, Donaldson G. Thrombosis and embolism. *Ann Surg* 1943;118:728-33.
6. Almquist H, Stokstad E. Dietary haemorrhagic disease in chicks. *Nature* 1935;136:31.
7. Almquist HJ, Stokstad ELR. Factors influencing the incidence of dietary haemorrhagic disease in chicks. *J Nutr* 1936;12:329-35.
8. Almquist HJ. Chemical and physical studies on the antihemorrhagic vitamin. *J Biol Chem* 1937;117:517-23.
9. Amador E, Li TK, Crane C. Ligation of inferior vena cava for thromboembolism. Clinical and autopsy correlations in 119 cases. *JAMA* 1968;206:1758-60.
10. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin III and by gel filtration. *Thromb Res* 1976;9:575-83.
11. Anning I. The historical aspects of venous thrombosis. *Med Hist* 1957;1:28-37.
12. Ask-Upmark E. Bedside medicine. Selected topics: Almqvist & Wiksell; 1963.
13. Astrup T, Permin PM. Fibrinolysis in the animal organism. *Nature* 1947;159:681-2.
14. Atkins P, Hawkins LA. Detection of venous thrombosis in the legs. *Lancet* 1965;ii:1217-9.
15. Azam. De la morte subite par embolie pulmonaire dans les contusions et les fractures. *Gazette Hebdomad Med Chir* 1864;1:611.
16. Babington BG. Some considerations with respect to the blood founded on one or two very simple experiments on that fluid. *Med Chir Trans* 1830;16:293-319.
17. Backer-Grondahl N. The influence of "early rising" on the postoperative complications. *Acta Chir Scand* 1944;91:193.
18. Baird RJ. "Give us the tools...". The story of heparin – as told by sketches from the lives of William Howell, Jay McLean, Charles Best, and Gordon Murray. *J Vasc Surg* 1990;11:4-18.

19. Ball KP, Hughes HO. Venous thrombosis and anticoagulants. *BMJ* 1949;1: 560-5.
20. von Bardeleben A. Lehrbuch der Chirurgie und Operationslehre. Bd II. Berlin Reimer; 1859.
21. Barritt D, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309-12.
22. Bauer G. A venographic study of thrombo-embolic problems. *Acta Chir Scand* 1940;84: suppl 61.
23. Bauer G. A roentgenological and clinical study of the sequelae of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1942:Suppl.
24. Bauer G. Heparin as a therapeutic against thrombosis. *Acta Chir Scand* 1942; 86:267-86.
25. Bauer G, Bostrom H, Jorpes E, Kallner S. Intramuscular administration of heparin. *Acta Med Scand* 1950;136: 188-98.
26. Bauer G. The introduction of heparin therapy in cases of early thrombosis. *Circulation* 1959;19:108-9.
27. Bazy L. Thrombose de la veine axillaire droite (thrombo-phlébite dite "par effort"). Phlébotomie. Ablation des caillots. Suture de la veine. *Med Acad Chir* 1926;52: 529-33.
28. Becker J. Post-operative venous thrombosis. A clinical and experimental study with special reference to early diagnosis, prophylaxis, course and some haematological findings. *Acta Chir Scand Suppl* 1972;431:1-38.
29. Berberich J, Hirsch S. Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen am lebenden Menschen. *Klin Wochenschr* 1923;2:2226-8.
30. Bergentz S-E, Eiken O, Gelin L-E. Rheomacrodex in vascular surgery. *J Cardiovasc Res* 1963;4:388-92.
31. Bergquist B. Über die Häufigkeit der Thromboembolie nach Bruchoperationen. *Acta Chir Scand* 1938;81:555.
32. Bingham J, Meyer O, Pohle F. Studies on the hemorrhagic agent 3,3'-methylenebis (4-hydroxykcoumarin). I. Its effect on the prothrombin and coagulation time of the blood of dogs and humans. *Am J Med Sciences* 1941;202:563-78.
33. Bizzozero J. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Arch Path Anat Physiol Klin Med* 1882; 90:261-332.
34. Bjorkenheim EA. Early mobilization after laparotomy: *Nord Kir För 8:e möte*; 1909.
35. Blomback M. Erik Jorpes 1894-1973. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;33:11-6.
36. Bohmansson G. Dextran as substitute for plasma. *Nord Med Ass* 1947;23:126-31.
37. Borgstrom S. Investigation of the effect of dicumarol and early ambulation in the prevention of post-operative thromboembolism in a surgical material strongly disposed to thrombosis. *Acta Chir Scand* 1950;Suppl 150.

38. Borgstrom S, Gelin L-E, Zederfeldt B. The formation of vein thrombi following tissue injury. *Acta Chir Scand* 1959;Suppl 247.
39. Bottiger LE. The heparin story. In search of the early history of heparin. *Acta Med Scand* 1987;222:195-200.
40. Bounameaux Y, Roskam J. L'accollement des plaquettes aux fibres sous-endothéliales. *CR Soc Biol* 1959;153:865-7.
41. Bradham R, Buxton J. Thrombectomy for acute iliofemoral venous thrombosis. *Gynecol Obstet* 1964;119:1271-5.
42. Bradham R. Acute iliofemoral venous thrombosis. Treatment by thrombectomy and systemic heparinization. *J South Carolina Med Ass* 1965;61:335-9.
43. Brinkhous K, Smith H, Warner E, Seegers W. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol* 1939;125:683-7.
44. Brunner U. [Thrombectomy in ileofemoral venous thrombosis. Thrombectomy alone and in combination with fibrinolysis]. *Helv Chir Acta* 1971;38:57-72.
45. Brunner U, Wirth W. [Long-term results of thrombectomy in iliofemoral venous thrombosis. A clinico-radiological comparison]. *Schweiz Med Wochenschr* 1971;101:1327-34.
46. Bruzelius S. Dicoumarin in clinical use. Studies on its prophylactic and therapeutic value in the treatment of thromboembolism. *Acta Chir Scand* 1945;Suppl 100.
47. Buchanan A. On the coagulation of the blood and other fibriniferous liquids. Reprinted 1879-80. *London Med Gaz* 1845. Reprinted *J Physiol* 1845;2 (J Physiol):158-68.
48. Butt HR, Allen EV, Bollman JL. A preparation from spoiled sweet clover (3,3'-methylene-bis (4-hydroxycoumarin) which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: preliminary report of experimental and clinical studies: Mayo Clin; Proc Staff Meeting; 1941. Report No. 16.
49. Campbell HA, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941; 138:21-33.
50. Cappello M, Vlasuk GP, Bergum PW, et al. Ancylostoma caninum anticoagulant peptide: a hookworm-derived inhibitor of human coagulation factor Xa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:6152-6.
51. Carmichael JD, Edwards WS. Prophylactic inferior vena caval ligation. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:785-6.
52. Choay J, Petitou M, Lormeau JC, et al. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:492-9.
53. Christensen L. The mechanism of streptococcal fibrinolysis. *J Bacteriol* 1944; 47:471.
54. Christensen L. Protamine purification of streptokinase and effect of pH and temperature on reversible inactivation. *J Gen Physiol* 1947;30:465.

55. Cimoehowski GE, Evans RH, Zarins CK, et al. Greenfield filter versus Mobin-Uddin umbrella: the continuing quest for the ideal method of vena caval interruption. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:358-65.
56. Cordier A. Phlebitis following abdominal and pelvic operations. *JAMA* 1905;45:1792.
57. Couch NP, Baldwin SS, Crane C. Mortality and morbidity rates after inferior vena caval clipping. *Surgery* 1975;77:106-12.
58. Crafoord C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 1937;79:407-26.
59. Crafoord C, Jorpes E. Heparin as a prophylactic against thrombosis. *JAMA* 1941;116:2831-5.
60. Dahl-Iversen E. Three years experience of postoperative thrombophlebitis and embolism in patients ambulant on the first postoperative day. *Nord Med* 1945;28:2085.
61. Dalen JE, Brooks HL, Johnson LW, et al. Pulmonary angiography in acute pulmonary embolism: indications, techniques, and results in 367 patients. *Am Heart J* 1971;81:175-85.
62. Dam H. Haemorrhages in chicks reared on artificial diets: a new deficiency disease. *Nature* 1934;133:909-10.
63. Dam H, Lewis L. The chemical concentration of vitamin K. *Biochem J* 1937;31:17-21.
64. Dam H. Vitamin K, its chemistry and physiology. *Adv Enzymol* 1942;2:285-324.
65. Damon A, McFarland RA. Differences in calf circumference as diagnostic guide to thrombophlebitis. *JAMA* 1953;153:622-5.
66. Dastre A. Fibrinolyse dans le sang. *Arch Norm Pathol* 1893;5:661.
67. Davis D. The proximate cause of phlegmacia dolens. *Medico-chirurgical Transactions* 1822;12:419-24.
68. de Blainville HMD. Injection de matière cérébrale dans les veins. *Gaz Med Paris* 1834;2:524.
69. De Takats G. Anticoagulants in surgery. *JAMA* 1950;142:527.
70. De Weese J. Thrombectomy for acute iliofemoral venous thrombosis. *J Cardiovasc Surg* 1964;5:703-12.
71. Delbet P. Oedème subaigu du membre supérieur. *Bull Soc Chir Paris* 1913;39:1001-2.
72. DeMeester T, Rutherford R, Blazek J. Plication of the inferior vena cava for thromboembolism. *Surgery* 1967;62:56-65.
73. DeNardo GL, Goodwin DA, Ravasini R, Dietrich PA. The ventilatory lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1970;282:1334-6.
74. Denck H. [Operative therapy: thrombectomy, umbrella filter, caval ligation (author's transl)]. *Langenbecks Arch Chir* 1977;345:381-8.

75. DeWeese M, Hunter D. A vena cava filter for the prevention of pulmonary embolism. *Bull Soc Int Chir* 1958;17:17.
76. Dexter L, Folch-Pi W. Venous thrombosis. An account of the first documented case. *JAMA* 1974;228:195-6.
77. Doisy E, Binkley S, Thager S. Vitamin K. *Chem Rev* 1941;28:477-517.
78. Donaldson MC, Wirthlin LS, Donaldson GA. Thirty-year experience with surgical interruption of the inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism. *Ann Surg* 1980;191:367-72.
79. Donné A. De l'origine des globules du sang, de leur mode de formation et leur fin. *CR Acad Sci (Paris)* 1842;14:366-8.
80. Dos Santos C. La Phlébographie directe. *J Int Chir* 1938;3:625-69.
81. Doyon M. Rapports du foie avec le coagulation du sang. *J Physiol Pathol* 1912; 14:229-40.
82. Ebert JC, Schimmelbusch C. Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. *Fortschr Med* 1885;3:379-89.
83. Edwards WH, Sawyers JL, Foster JH. Iliofemoral venous thrombosis. Reappraisal of thrombectomy. *Ann Surg* 1970;171: 961-70.
84. Egeberg CA. Sudden death in the puerperium. *Norsk Mag Laegevidenskab;* 1845.
85. Egeberg O. Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965;13:515-30.
86. Eklof B, Kamida C, Kistner R, Masuda E. Contemporary treatment of iliofemoral deep vein thrombosis. *Perspect Vasc Surg* 1999;11:1-27.
87. Elias A, Le Corff G, Bouvier JL, et al. Value of real time B mode ultrasound imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Int Angiol* 1987;6:175-82.
88. Eriksson I, Hierton T, Thoren L. Venous thrombectomy. *Acta Chir Scand* 1967;133:289-92.
89. Ferris EJ, Vittimberga J, Byrne JJ, et al. The inferior vena cava ligation and plication. A study of collateral routes. *Radiology* 1967;89:1-10.
90. Fogarty T, Cranley J, Krause R, et al. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 116:241-5.
91. Fogarty T, Krippaehne W. Catheter technique for venous thrombectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1965;121:362-4.
92. Fogarty TJ, Dennis D, Krippaehne WW. Surgical management of iliofemoral venous thrombosis. *Am J Surg* 1966;112:211-7.
93. Fogarty TJ, Hallin RW. Temporary caval occlusion during venous thrombectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1966;122: 1269-72.
94. Fontaine R, Tuchman L. The role of thrombectomy in deep venous thromboses. *Cardiovasc Surg* 1964;5:298-312.
95. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochschr* 1929;8: 2085-987.



96. Frimann-Dahl J. Postoperative Röntgenuntersuchungen. *Acta Chir Scand* 1935;76: suppl 36.
97. Frund H. Thrombektomie als Prophylaxe gegen Lungenembolie. *Zbl Chir* 1937; 64:1202-5.
98. Frykholm R. On the pathogenesis of venous thrombosis and mechanical prophylaxis. *Nord Med* 1939;4:3534-42.
99. Fuller CH, Willbanks OL. Incidental prophylactic inferior vena cava clipping. *Arch Surg* 1971;102:440-1.
100. Gaffney PJ, Brasher M. Subunit structure of the plasmin-induced degradation products of crosslinked fibrin. *Biochim Biophys Acta* 1973;295:308-13.
101. Garner R, Tillett W. Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. I. Isolation and characterization of fibrinolysis. *J Exp Med* 1934;60:239.
102. Gelin L-E, Ingelman B. Rheomacrodex – a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow. *Acta Chir Scand* 1961;122:294-302.
103. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg* 1957;45:209.
104. Godwin JD, Webb WR, Gamsu G, Ovenfors CO. Computed tomography of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 1980;135:691-5.
105. Greitz T. The technique of ascending phlebography of the lower extremity. *Acta Radiol* 1954;42:421-41.
106. Greitz T. Phlebography of the normal leg. *Acta Radiol* 1955;44:1-20.
107. Grosjean R. Recherches sur l'action physiologique de la propeptone et de la peptone. *Arch Biol* 1892;12:381-418.
108. Grossman MD, Karlovitz A. Lingual trauma: the use of medicinal leeches in the treatment of massive lingual hematoma. *J Trauma* 1998;44:1083-5.
109. Grunner OC. Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna incorporating a translation of the first book. London: Luzac & Co; 1930.
110. Gronwall A, Ingelmann B. Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei parenteraler Zufuhr. *Acta Physiol Scand* 1944;7:97-100.
111. Gronwall A, B I. Dextran as a substitute for plasma. *Nature* 1945;155:45.
112. Gullmo Å. On the technique of phlebography of the lower limb. *Acta Radiol* 1956;46:603-20.
113. Gurewich V, Thomas DP, Rabinov KR. Pulmonary embolism after ligation of the inferior vena cava. *N Engl J Med* 1966; 274:1350-4.
114. Hach W, Hach-Wunderle V. Medizinhistorische Betrachtungen über die Erforschung der Venenthrombose bis zum Ende des 19 Jahrhunderts. In: Encke A, Breddin K, editors. *Die venöse Thrombose. Prophylaxe und Therapie*. Stuttgart: Schattauer Stuttgart; 2000. p. 1-10.
115. Hach-Wunderle V, Hach W. Das Trousseau-Syndrom – eine medizinhistorische Betrachtung mit unvermindeter Aktualität. *Gefäßschirurg* 1998;4:50-4.

116. Haeger K. Den kliniska trombosdiagnostikens (o)tillförlitlighet. *Läkartidningen* 1965;62:1067.
117. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969;20:219-23.
118. Haller J, Abrahms B. Use of thrombectomy in the treatment of acute ilio-femoral venous thrombosis in forty-five patients. *Ann Surg* 1963;158:561-9.
119. Hammarsten O. Ueber das Fibrinogen. Erster Abschnitt. *Phflügers Arch Gesamt Physiol* 1879;19:563-622.
120. Harvey RP, Degryse E, Stefani L, et al. Cloning and expression of a cDNA coding for the anticoagulant hirudin from the bloodsucking leech, *Hirudo medicinalis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1084-8.
121. Hayem G. Sur le mechanisme de l'arrêt des hemorrhagies. *CR Acad Sci* 1882;95:18-21.
122. Heldt TJ. Allergy to leeches. *Henry Ford Hosp Med Bulletin* 1961;9:498.
123. Herbert JM, Herault JP, Bernat A, et al. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 1998;91:4197-205.
124. Hirsh J, Bates SM. Clinical trials that have influenced the treatment of venous thromboembolism: a historical perspective. *Ann Intern Med* 2001;134:409-17.
125. Holmgren H, Willander O. Beitrag zur Kenntniss der Chemie und Funktion der Ehrlichschen Mastzellen. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1937;42:242-78.
126. Homans J. Thrombosis of the deep veins of the lower leg causing pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1934;211:993-5.
127. Homans J. Thrombosis as a complication of venography. *JAMA* 1942;119:136.
128. Homans J. Diseases of the veins. *N Engl J Med* 1944;231:51-60.
129. Horsch S, Zehle A, Eisenhardt HJ, et al. [Surgical treatment of acute leg and pelvic thrombophlebitis]. *Med Klin* 1979;74:101-8.
130. Howell W, Holt E. Two new factors in blood coagulation – heparin and pro-antithrombin. *Am J Physiol* 1918;47:328-41.
131. Hugues J. Contribution a l'étude des facteurs vasculaires et sanguins dans l'hémostase spontanée. Dissertation.: Université de Liege, dissertation; 1953.
132. Hugues J. Accolement des plaquettes au collagène. *CR Soc Biol* 1960;154:866-8.
133. Hunter J. Observations on the inflammation of the internal coat of veins. *Trans Soc Improv Med Knowledge* 1784;2:18-29.
134. Hunter J. Observations on the inflammation of the internal coats of veins. *Transactions of the Society for the Improvement of Medical and Chirurgical Knowledge*. 1793;1:18-26.
135. Hunter JA, Sessions R, Buenger R. Experimental balloon obstruction of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1970;171:315-20.

136. Hunter JA, DeLaria GA. Hunter vena cava balloon: rationale and results. *J Vasc Surg* 1984;1:491-7.
137. Hunter RB, Walker W. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism (letter). *Lancet* 1960;ii:206.
138. Hook M, Bjork I, Hopwood J, Lindahl U. Anticoagulant activity of heparin: separation of high-activity and low-activity heparin species by affinity chromatography on immobilized anti-thrombin. *FEBS Lett* 1976;66:90-3.
139. Jansen H. Postoperative thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during operation with a special study of the venous flow pattern in the lower extremities. *Acta Chir Scand Suppl* 1972;427:1-73.
140. Johansson E, Nordlander S, Zetterquist S. Venous thrombectomy in the lower extremity – clinical phlebographic and plethysmographic evaluation of early and late results. *Acta Chir Scand* 1973; 139:511-6.
141. Johansson S, Holmdahl S. On thromboembolism. A summary from a 20 year period. *Nord Med* 1945;25:524.
142. Johnson A, Tillett W. Lysis in rabbits of intravascular blood clots by streptococcal fibrinolytic system (streptokinase). *J Exp Med* 1952;95:449.
143. Jorpes E. The chemistry of heparin. *Biochem J* 1935;29:1817-.
144. Jorpes E. Das Heparin – eine Chondroitinpolyschwefelsäure. *Naturwissenschaften* 1935;23:196-7.
145. Jorpes E. On heparin, its chemical nature and properties. *Acta Med Scand* 1936;88:427-33.
146. Jorpes E. The early history of heparin. *Ann N Y Acad Sci* 1964;115:392-8.
147. Jonsson G, Brodén B, Karnell J. Selective angiocardiology. *Acta Radiol* 1949;32:486-97.
148. Kakkar V. The diagnosis of deep vein thrombosis using the <sup>125</sup>I fibrinogen test. *Arch Surg* 1972;104:152-9.
149. Kanter B, Moser KM. The Greenfield vena cava filter. *Chest* 1988;93:170-5.
150. Karp RB, Wylie EJ. Recurrent thrombosis after iliofemoral venous thrombectomy. *Surg Forum* 1966;17:147.
151. Kirschner M. Ein durch die Trendelenburgsche Operation geheilten Fall von Embolia der Art. pulmonalis. *Arch Klin Chir* 1924;133:312-59.
152. Kitainik E, Siano Quiros R. Thrombectomy and caval interruption. Indications and results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1972;13:440-5.
153. Koekenberg L. Experimental use of macrodex as a prophylaxis against post-operative thromboembolism. *Exp Med Amst* 1961;40:123.
154. Kopec M, Teisseyre E, Dudek-Wojciechowska G. Studies on "double D" fragment from stabilized bovine fibrin. *Thromb Res* 1973;2:283-6.
155. Korwin SM, Callow AD, Rosenthal D, et al. Prophylactic interruption of the

- inferior vena cava: immediate and long-term hemodynamic effects. Arch Surg 1979;114:1037-40.
156. Kümmel H. Abkürzung des Heilungsverlaufs laparotomierter durch frühzeitiges Aufstehen. Verh Dtsch Ges Chir 1908;1.
157. Laiwah AC, Goudie RB, Goldberg DM, et al. Australia antigen in west of Scotland and north of England. Lancet 1970;2:121-3.
158. Lam CR. The strange story of Jay McLean, the discoverer of heparin. Henry Ford Hosp Med J 1985;33:18-23.
159. Lam LH, Silbert JE, Rosenberg RD. The separation of active and inactive forms of heparin. Biochem Biophys Res Commun 1976;69:570-7.
160. Lambie JM, Mahaffy RG, Barber DC, et al. Diagnostic accuracy in venous thrombosis. BMJ 1970;2:142-3.
161. Lansing AM, Davis WM. Five-year follow-up study of iliofemoral venous thrombectomy. Ann Surg 1968;168:620-8.
162. Lee A, Agnelli G, Buller H, et al. Dose-response study of recombinant factor VIIa/tissue factor inhibitor recombinant nematode anticoagulant protein c2 in prevention of postoperative venous thromboembolism in patients undergoing total knee replacement. Circulation 2001; 104:74-8.
163. Lee H. The surgical treatment of certain cases of acute inflammation of the veins. Medical Times a Gazette 1865; 1:530-6.
164. Lehmann J. A trial of curative and prophylactic treatment of thrombosis with a peroral agent (3,3'-methylene-di [4-hydroxy-coumarin]). Svensk Läkartidning 1942;39:73-99.
165. Lehmann J. Hypoprothombinaemia produced by methylene-bis-(hydroxy-coumarin). Its use in thrombosis. Lancet 1942;1:318-20.
166. Lehmann J. Thrombosis: Treatment and prevention in the methylene – bis (hydroxycoumarin). Lancet 1943;1:611-3.
167. Lennander KG. Über die Möglichkeit Thrombose in den Venen der unteren Extremitäten nach Operation zu verhüten nach denen längeres Still-liegen nötig ist. Zblatt Chir 1899;20:553-9.
168. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. N Engl J Med 1989;320:342-5.
169. Leriche R. Traitment chirurgical des suites éloignées des phlébites et des grands oedèmes non médicaux des membres inférieurs. Bull med Soc Nat Chir 1927; 53:187-95.
170. Leriche R, Geisendorf W. Resultats d'une thrombectomie precoce avec resection veineuse dans une phlebite grave des deux membres inferieur. Press Med 1939; 47:1239.
171. Lindahl U, Backstrom G, Hook M, et al. Structure of the antithrombin-binding site in heparin. Proc Natl Acad Sci U S A 1979;76:3198-202.
172. Lindahl U, Backstrom G, Thunberg L, Leder IG. Evidence for a 3-O-sulfated D-glucosamine residue in the antithrombin-binding sequence of heparin. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77:6551-5.

173. Lindblom A. A roentgenologic study of distribution of blood in the rabbit lung during treatment with artificial pneumothorax. *Acta Radiol* 1928;9:147-54.
174. Lindenauer SM. Prophylactic staple plication of the inferior vena cava. *Arch Surg* 1973;107:669-75.
175. Lindvall S. Three years experience with early postoperative mobilization. *Nord Med* 1946;29:345.
176. Link KP. The anticoagulant from spoiled sweet clover hay. *Harvey Lect* 1943-44;39:162-216.
177. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation* 1959;19:97-107.
178. Louagie Y, Van Ruysevelt P, el Hammouti F, et al. Ligation of the superficial femoral vein in prevention of pulmonary embolism: an old fashion procedure? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1990;31:416-23.
179. Lawen A. Über Thrombektomie bei Venenthrombose und Arterienkrampf. *Zentralbl Chir* 1937;64:961-8.
180. Macfarlane RG, Pilling J. Fibrinolytic activity of normal urine. *Nature* 1947;159:779.
181. Mahorner H, Ochsner A. The use of leeches in the treatment of phlebitis and the prevention of pulmonary embolism. *Ann Surg* 1933;98:408-21.
182. Mahorner H. New management for thrombosis of deep veins of extremities. *Am Surg* 1954;20:487-98.
183. Mahorner H, Catleberry J, Coleman W. Attempts to restore function in major vein which are the site of massive thrombosis. *Ann Surg* 1957;146:510-22.
184. Malphigi M. A treatise of cardiac polyps, Engelsk översättning av J.M. Forester. London, Uppsala: In Opera Umna, Almqvist & Wiksell; 1686, 1962.
185. Mason E. Blood coagulation. The production and prevention of thrombosis and pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 1924;39:421-8.
186. Mavor GE, Galloway JM. Iliofemoral venous thrombosis. Pathological considerations and surgical management. *Br J Surg* 1969;56:45-59.
187. McLachlin J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg* 1962;85:738-44.
188. McLean J. The thromboplastic effect of cephalin. *Am J Physiol* 1916;41:250-70.
189. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation* 1959;19:75-9.
190. Mendel F. Über "Thrombophilie" und das Frühaufstehen der Wöchnerinnen und Laparatomierten. *Münch Med Wochenschr* 1909;51:2149-55.
191. Miles RM. Prevention of pulmonary embolism by the use of a plastic vena caval clip. *Ann Surg* 1966;163:192-8.
192. Milne RM, Gunn AA, Griffiths JM, Ruckley CX. Postoperative deep venous thrombosis. A comparison of diagnostic techniques. *Lancet* 1971;2:445-7.

193. Mobin-Uddin K, McLean R, Bolooki H, Jude JR. Caval interruption for prevention of pulmonary embolism. Long-term results of a new method. *Arch Surg* 1969;99:711-5.
194. Moniz E, de Carvalho L, Lina A. Angiopneumographie. *Presse Med* 1931; 39:996-9.
195. Moretz W, Rhode C, Shepherd M. Prevention of pulmonary embolism by partial occlusion of the inferior vena cava. *Am Surg* 1959;25:617.
196. Mory RN, Mindell D, Bloom DA. The leech and the physician: biology, etymology, and medical practice with *Hirudinea medicinalis*. *World J Surg* 2000; 24:878-83.
197. Murray DWG, Jaques LB, Perrett TS, Best CH. Heparin and the thrombosis of veins following injury. *Surgery* 1937;2: 163-87.
198. Nabseth DC, Moran JM. Reassessment of the role of inferior-vena-cava ligation in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1965;273:1250-3.
199. Ochsner A, De Bakey M. Therapy of phlebothrombosis and thrombophlebitis. *Arch Surg* 1940;40:208.
200. Ochsner A, DeBakey M. Intravenous clotting and its sequelae. *Surgery* 1943;14: 679-83.
201. Ochsner A, Ochsner JL, Sanders HS. Prevention of pulmonary embolism by caval ligation. *Ann Surg* 1970;171:923-38.
202. Ohta N, Brush M, Jacobs JW. Interaction of antistasin-related peptides with factor Xa: identification of a core inhibitory sequence. *Thromb Haemost* 1994;72:825-30.
203. Osler W. An account of certain organisms occurring in the liquor saanguinis. *Proc R Soc* 1874;22:391-8.
204. Owen C. A history of blood coagulation. Rochester, Minnesota: Mayo Foundation for Medical Evaluation and Research; 2001.
205. Palma EC. Early thrombectomy in phlebothrombosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1968;9:161-9.
206. Parrish EH, Adams JT, Pories WJ, et al. Pulmonary emboli following vena caval ligation. *Arch Surg* 1968;97:899-909.
207. Petit J. Dissertation sur la manière d'arrêter le sang dans les hémorrhagies. *Mem Acad Roy Sci* 1731;1:85-102.
208. Petré G. On the causes of post-operative deaths. *Ann Surg* 1930;92:1.
209. Piccone VA, Jr., Vidal E, Yarnoz M, et al. The late results of caval ligation. *Surgery* 1970;68:980-98.
210. Pilcher R. Postoperative thrombosis and embolism. *Lancet* 1939;ii:629-30.
211. Plate G, Einarsson E, Ohlin P, et al. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1984;1:867-76.
212. Ploug J, Kjeldgaard N. Urokinase, an activator of plasminogen from human urine. I. Isolation and properties. *Biochim Biophys Acta* 1957;24:283-8.

213. Pollack EW, Webber MM, Wolfman EF, Jr. Inferior vena cava interruption: a new indication? *Arch Surg* 1975;110:1008-11.
214. Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique – comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185:381-7.
215. Richardson MH. On certain unavoidable calamities following surgical operations. *Boston Med Surg J* 1904;151:583.
216. Ries E. Some radical changes in the after treatment of cheliotomy cases. *JAMA* 1899;33:454.
217. Rijken DC, Collen D. Purification and characterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem* 1981;256:7035-41.
218. Robb GP, Steinberg I. A practical method of visualization of the chambers of the heart, the pulmonary circulation and the great vessels in man. *J Clin Invest* 1938;17:507.
219. Roderick L. The pathology of sweet clover disease in cattle. *J Am Vet Med Ass* 1929;27:314-26.
220. Rosenthal D, Cossman D, Matsumoto G, Callow AD. Prophylactic interruption of the inferior vena cava. A retrospective evaluation. *Am J Surg* 1979;137:389-93.
221. Rossle R. Über die Bedeutung und Entstehung der Wadenvenenthrombosen. *Virch Arch* 1937;300:180.
222. Sasahara A, Skin M, Simon M, Littmann D. Pulmonary angiography in the diagnosis of thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1964;270:1075-81.
223. Schlepelmann E. Demonstration eines Patienten mit Thrombose der linken Vena subclavia seltener Aetiologie. *Münch Med Wochschr* 1910;57:244-2445.
224. Schmidt AG. Die Lehre von der fermentativen Gerinnungserscheinungen in der eiweissartigen thierischen Körperflüssigkeiten: Dorpat Matthiesen; 1877.
225. Schmidt-Mülheim A. Beiträge zur Kenntnis des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. *Arch Anat Physiol* 1880:33-56.
226. Schnitzler J. Über die chirurgische Behandlung der Varicen nebst Bemerkungen zur postoperativen Phlebitis. *Wien Med Wochschr* 1911;61:241-5.
227. Schofield FW. A brief account of a disease in cattle simulating hemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover. *Can Vet Rec* 1922;3:74-8.
228. Sensenig DM. Late results of plication of the inferior vena cava with staples. An experimental study. *Am J Surg* 1970;119:423-6.
229. Sevitt S, Gallagher N. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. *Lancet* 1959;2:981-5.
230. Sharnoff J, Kars H, Mistica B. A plan of heparinization of the surgical patients to prevent postoperative thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1962;115:72.

231. Sherry S, Fletcher A, Alkjaersig N, Smyrniotis F. An approach to intravascular fibrinolysis in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1957;20:288.
232. Sinner WN. Computed tomographic patterns of pulmonary thromboembolism and infarction. *J Comput Assist Tomogr* 1978;2:395-9.
233. Sinner WN. Computed tomography of pulmonary thromboembolism. *Eur J Radiol* 1982;2:8-13.
234. Spencer P. Plication of the vena cava for pulmonary embolism. *Surgery* 1967;62:388-92.
235. Stahmann MA, Hübner CF, Link KP. Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. V. Identification and synthesis of the hemorrhagic agent. *J Biol Chem* 1941;138:513-27.
236. Stassens P, Bergum PW, Gansemans Y, et al. Anticoagulant repertoire of the hookworm *Ancylostoma caninum*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:2149-54.
237. Storm O. Anticoagulant protection in surgery. *Thromb Diath Haemorrh* 1958;2:484.
238. Strandness DE, Jr., Schultz RD, Sumner DS, Rushmer RF. Ultrasonic flow detection. A useful technic in the evaluation of peripheral vascular disease. *Am J Surg* 1967;113:311-20.
239. Stromback J. Några synpunkter på trombosetiologi och trombosprofylax. *Nord Med* 1942;13:522-3.
240. Swann KW, Black PM, Baker MF. Management of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism on a neurosurgical service. *J Neurosurg* 1986;64:563-7.
241. Talbot SR. Use of real-time imaging in identifying deep venous obstruction: a preliminary report. *Bruit* 1982;6:41-2.
242. Thackrah CT. An inquiry into the nature and properties of the blood. In. London: Cox; 1819.
243. Thearle MJ. Leeches in medicine. *Aust N Z J Surg* 1998;68:292-5.
244. Thomas R. A treatise on domestic medicine, revised by Hosack D. New York: Collins; 1922.
245. Tillett W, Garner R. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med* 1933;58:485.
246. Tillett W, Sherry S. The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal deoxyribonuclease on fibrinous, purulent and sanguineous pleural exudations. *J Clin Invest* 1949;28:173.
247. Trendelenburg F. Über die operative Behandlung der Embolie der Lungenarterie. *Arch Klin Chir* 1908;86:686-700.
248. Trousseau A. Phlegmasia dolens. *Clinique Medicale de l'Hotel-Dieu de Paris* 1865;3:490-515.
249. Tuszyński GP, Gasic TB, Gasic GJ. Isolation and characterization of antistasin. An inhibitor of metastasis and coagulation. *J Biol Chem* 1987;262:9718-23.
250. Unger K. Diagnose prämonitorischer Lungenembolien und Ausräumung vom Iliakalthromben. *Beitr Klin Chir* 1939;169:513-56.



251. Wagner HN, Sabiston DC, McAfer JG. Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *N Engl J Med* 1964;271:377-84.
252. van Rossum AB, Bongaerts AHH, Woodard PK. Helical computed tomography and pulmonary thrombembolism. In: Ouwerkerk M, van Beek EJR, ten Cate JW, editors. *Pulmonary embolism*. London: Blackwell Science; 1999. p. 192-225.
253. Westerborn A. Thrombi and emboli at early ambulation and mobilization. *Nord Med* 1946;29:347.
254. Williams J, Wilcox W. Pulmonary embolism: roentgenographic and angiographic considerations. *Am J Roentgen* 1963;89:333.
255. Virchow R. Phlogose und Thrombose im Gefäßsystem. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicina*. Berlin: Hirschwald 1856;III:458-635.
256. Virchow R. *Cellular pathology*. London: John Churchill; 1860.
257. Wiseman R. *Several Chirurgical treatises*. London: Norton and Macock; 1676.
258. Vlasuk GP. Structural and functional characterization of tick anticoagulant peptide (TAP): a potent and selective inhibitor of blood coagulation factor Xa. *Thromb Haemost* 1993;70:212-6.
259. von Strauch M. Über Venenthrombose der unteren Extremitäten nach Koliotomien bei Beckenhochlagerung und Aether-narkose. *Zentralbl Gynekol* 1894;18:304.
260. Yudin S. Transfusion of cadaver blood. *JAMA* 1936;106:997.
261. Zahn F. Untersuchungen über Thrombose. *Arch Path Anat Physiol Klin Med* 1875;62:61-124.
262. Owre A. Studies of the clinic and etiology of post-operative thrombosis. *Acta Chir Scand* 1929;65; suppl 13.