

3.3 Flebografi

Peter Kålebo

Introduktion

Flebografi som undersökning av det djupa vensystemet introducerades 1923 [8]. Metoden utgör fortfarande ”gold standard”, eller referensmetod, mot vilken jämförelser görs med andra test och metoder. Denna sammanställning rör enbart flebografi som förstahandsmetod vid misstanke om symtomatisk DVT eller som andrahandsmetod vid oklara eller obestämbara fynd efter noninvasiva test vid symtomatisk DVT [47,51]. Kortfattat redovisas flebografi vid misstanke om retrombos [24,27] och vid kliniska studier för klarläggande av asymtomatisk DVT [15,29].

Oberoende av indikation för flebografi krävs god kännedom om vensystemets anatomi och dess normalvarianter. Vidare är det nödvändigt att känna den djupa ventrombosens patologi. Flebografitekniken, diagnostiska kriterier, fallgropar, möjligheter, begränsningar, kontraindikationer, biverkningar och reliabilitet är andra viktiga faktorer vid utförande och bedömning av flebogram. Detta kapitel beskriver enbart flebografi av benet.

Anatomi

Vensystemet består av de djupa kärlen med stammarna och muskelvenerna (Figur 1), det ytliga vensystemet samt perforantvenerna. Klaffar finns i samtliga venavsnitt nedom ljumsken och minskar i antal i proximal riktning.

Tromboskaraktistika

Av de patienter som får en flebografiverifierad DVT-diagnos har 76–88 procent trombosor med proximal utbredning, dvs i eller ovanför v poplitea oberoende av fynd i vaden. De är oftast av ocklusiv natur

[16,50]. Endast en mindre andel, 12–24 procent av tromberna, är isolerade till vaden. Detta fynd står i kontrast till de asymtomatiska DVT-fynden i preventionsstudier, där majoriteten av tromberna är lokaliserade i vaden och är icke-ocklusiva [6,28,50].

Det är i allmänhet svårt att åldersbestämma en symtomgivande DVT men direkta tecken (se nedan) stödjer fyndet av en färsk DVT. Tecken på kronisk DVT är i allmänhet fynd av oregelbundna kärl med väggförändringar, rekanalisation, klaffdestruktioner och ockluderade segment med kollateralutveckling [35].

Teknik

I dag används i princip två metoder. Det som skiljer dem åt är om stas anbringas kring benet eller inte, kontrastmedelsvolymen och patientpositionen. Oberoende av metod så är målet att kontrastfylla det djupa vensystemet så komplett som möjligt samt att dokumentera detta med minst två bilder av respektive vensegment. Underbensvenerna bör dokumenteras med minst tre olika bilder pga svårigheter att friprojicera alla kärl. Dessa mål kan uppnås med respektive metod, dock med vissa begränsningar.

Den dominerande metoden [48,49] är en uppdatering av en svensk metod och är den i dag mest använda [20]. Patienten undersöks i 45–60° elevation från horisontalplanet, i allmänhet utan ockluderande stasslangar, samt med användande av relativt stor mängd modernt lågosmolärt, icke-joniskt kontrastmedel, cirka 100 mL, av koncentrationen 200–300 mg I/mL för att få optimal fyllnad av hela vensystemet i benet. Med genomlysningshjälp tas bilder från fotledsnivå till höftregionen, därefter tippas patienten till liggande, alternativt lätt sänkt huvudända, för god kontrastfyllnad och bilder av iliacasegmentet. Avvikelser kan finnas i ovanstående teknik, bl a kan vissa tilläggsmanövrar utnyttjas för att optimera kontrastfyllnadsgraden.

En alternativ teknik skiljer sig från ovanstående metod genom att stasslangar anbringas både vid ankel och knä [32,36]. Detta medför att patienten kan undersökas i mer liggande position och man undviker

störande yttlig venfyllnad. Mindre mängd kontrast används men nackdelen kan vara en inte optimal fyllnad av vensystemet.

Diagnostiska kriterier

DVT-diagnos kan ställas med direkta och indirekta tecken. Direkta tecken är det säkraste kriteriet på akut DVT, varvid man menar en konstant intraluminal fyllnadsdefekt påvisbar på minst två bilder [14, 19,57] (Figur 2 och 3). De indirekta tecknen (Figur 4), såsom utebliven kontrastfyllnad i djup ven och kollateraler, kan förvisso vara tecken på akut ocklusiv trombos. Emellertid är säkerheten vid användandet av indirekta tecken reducerad då andra tillstånd som t ex blödning, inflammation, rupturerad Bakercysta etc kan resultera i utebliven fyllnad av venerna med risk för falskt positiv diagnos [12,49]. Den gemensamma bakgrunden till bristande venfyllnad vid dessa tillstånd är att kärlen är komprimerade, till skillnad från de ockluderade kärlen vid trombos.

Felkällor

Adekvat flebografi förutsätter undersökning av hög kvalitet med väl visualiserbara och väldokumenterade vener samt en noggrann bedömning. Fel kan uppstå antingen i den tekniska proceduren och/eller vid bedömningen av bildmaterialet. Felen kan resultera i både falskt positiva och falskt negativa diagnoser. Merparten av felen härstammar från artefakter beskrivna enligt nedan.

Teknisk procedur

Inadekvat fyllnad av vener eller delar av vener är en viktig felkälla som både kan leda till falskt positiv diagnos om indirekta kriterier användes men även falskt negativ diagnos eftersom vissa vener riskeras att inte kontrastfyllas varvid eventuell tromb missas [34]. Orsaken till otillräcklig kontrastvenfyllnad kan vara patientberoende som muskelkontraktion [4], resttillstånd efter tidigare trombos eller extern venkompression av annan struktur [34]. Undersökarberoende faktorer till ofullständig kontrastfyllnad är otillräckligt injicerad kontrastvolym, felaktig ”timing”

vid bildtagning, stasslangar som orsakar ocklusion av underbensvenor [30,48] eller inadekvat nålläge [49].

Andra tekniska felkällor kan vara olika typer av flödesartefakter [35,49], inadekvat kontrastblandning och skiktningseffekter i kärlen [26], klaffrelaterade kontrastfyllnadsartefakter, accidentiellt injicerade luftbubblor och venturieffekt, dvs av kollabering av kärl pga turbulens och/eller flödesändring [34].

Fel i bedömningen

Det är välkänt att det finns en variabilitet mellan olika bedömare av samma flebogram. Avvikande bedömning om förekomst eller inte av akut symtomatisk DVT uppstår i cirka 10 procent mellan olika bedömare enligt en klassisk studie [42]. Ett flertal studier har med så kallad kappastatistik visat stor spridning av interobserver-variabilitet från 0,5 till 0,9, med ett ungefärligt medelvärde på cirka 0,7, dvs acceptabel överensstämmelse mellan olika bedömare [15,17,18,37,39,52]. God överensstämmelse kan dock fastställas vid mätning av intraobserver-variabilitet, dvs variationer hos samma bedömare där motsvarande kappavärden rapporterats ligga mellan 0,7–0,9 [15,37]. Flera faktorer kan bidra till variabilitet vid bedömningen. Varierande förmåga att uppfatta förändringar vid olika betingelser och tillfällen, både inom och mellan olika individer, kan vara en viktig förklaring till detta.

Anatomiska avvikelser kan ge problem vid bedömning av flebogrammen [25]. Dessa kan bestå i övertaliga kärlavsnitt t ex duplicerade eller triplicerade v femoralis superficialis vilket förekommer i upp till 30 procent [40]. Vidare kan vissa kärl saknas så att en gemensam stam ersätter vissa kärl t ex v femoralis communis ersätter v femoralis superficialis och profunda samt att de båda pariga vv tibialis posterior och vv fibularis är ersatta av två gemensamma stammar. Överprojektionseffekter [34,35] såsom tarmgas, benstrukturer, överlappande kärl kan orsaka ”pseudo-tromboser” som dock är variabla vid upprepad bildtagning.

Självfallet blir bedömningen beroende av erfarenhet, typ av metodologi och kvalitet på undersökningen. Förekomst av tidigare DVT, förekomst av andra sjukdomar som extensiv venös insufficiens med varicer. Typ av diagnostiska kriterier och deras tillämpning kan också påverka bedömningen [15,28,31,45].

Diagnostiska säkerheten med flebografi

Av naturliga skäl finns ingen studie som systematiskt validerar flebografiska fynd till patologiska fynd, vilket skulle kräva en jämförelse med obduktion. Det har hävdats att den diagnostiska träffsäkerheten (accuracy) för flebografi är cirka 95 procent och sannolikt närmare 100 procent vid extensiva utbredda tromboser [49]. Trots avsaknad av validerande studier anses flebografi med användning av direkta diagnostiska kriterier vara av hög tillförlitlighet. Med beprövad erfarenhet har direkta tecken på trombos befunnits mycket tillförlitliga medan indirekta tecken varit mindre tillförlitliga [49].

Värdet av en normal flebografi visades i en studie av 160 polikliniska patienter med kliniska symtom på DVT vid en tre månaders uppföljning [23]. Patienterna ombads efter normal flebografi uppsöka sjukhus vid förnyade kliniska symtom på DVT och alla uppföljdes efter tre månader med allmän hälsokontroll. Endast två av 160 (1,2 procent) insjuknade med konfirmerad DVT under uppföljningen. En motsvarande managementstudie på 133 polikliniska patienter med suspekt DVT visade vid en klinisk uppföljning fyra till tolv månader senare att enbart en patient (0,8 procent) hade insjuknat med verifierad DVT [46].

Man finner hög reproducerbarhet, överstigande 95 procent, för detektion av symtomatisk DVT vid två olika undersökningar på samma patient [30,53].

Begränsningar med flebografi

Inadekvata flebogram är oundvikliga och har flera orsaker såsom svårigheter att venpunktera pga uttalad svullnad, brist på kärl eller inflammation/infektion i foten. Ett inadekvat nålläge som inte fungerar

pga kärlruptur och extravasation är en annan orsak. Ytterligare orsaker är bristfällig eller ingen patientmedverkan samt ofullständig eller lågkvalitativ undersökning t ex pga oönskade patientreaktioner eller tekniskt haveri av apparatur. Andelen inadekvata flebogram varierar högst avsevärt beroende på undersökare och sjukhusberoende faktorer men rapporteras vara mellan cirka 3 och 12 procent [16,46,56].

En metodologisk begränsning med flebografi är att samtliga djupa vener inte alltid kan framställas. Antalet muskelvener varierar och därför råder en viss osäkerhet om alla blir adekvat kontrastfyllda. Val av rätt metod utan stas och undersökning i relativt vertikalt läge av underbenet innefattande sidobilder är det optimala sättet att framställa dessa vener [30,44]. Muskelvenerna i låret fylls i allmänhet dåligt vid flebografi. Vena femoralis profunda erhålls kontrastfylld i endast 18 till 28 procent och v iliaca interna fylls i allmänhet inte [30]. Med hjälp av valsalvamanöver kan man erhålla en viss proximal fyllnad [33,49].

Varningar och försiktighet

Försiktighet med flebografi tillrådes vid njurinsufficiens, tidigare allvarlig kontrastmedelsreaktion, och infektion vid punktionsstället. Vid metforminbehandling ska man följa aktuella rekommendationer [1]. Strålningsrisker vid graviditet belyses i Appendix III.

Risker vid flebografi

Riskerna vid flebografi med moderna kontrastmedel är små [36]. Allvarliga biverkningar såsom bronkospasm, hudnekros efter extravasation, anafylaktisk chock, manipulation med lungemboli som följd är alla extremt ovanliga komplikationer [36,54].

Den i litteraturen ofta citerade förekomsten av postflebografisk DVT kan tillskrivas bruket av den gamla sortens joniska, högosmolära kontrastmedel. Med dagens moderna kontrastmedel har ingen studie visat någon ökad risk för postflebografiska DVT [2,3,7,10,21,38]. I de studier, som hävdar att trombos uppkommit pga flebografi efter en initialt negativ undersökning, kan patienternas tillstånd i allmänhet

förklara dessa fynd. Med kvarvarande riskfaktorer för DVT, t ex protesoperation med kvarvarande trombogena stimuli efter utskrivning och immobilisering kan DVT mycket väl inträffa senare [9,43].

Retrombos

Diagnostiken av recidiverande trombos är oftast svår oavsett metod och den diagnostiska säkerheten vid flebografi är lägre än vid förstagångstrombos [22,27]. Efter en initial trombos finns oftast kärlförändringar med rekanalisation, klaffskador, permanenta kärlobstruktioner och kollateraler vilket försvårar bedömningen av ny DVT. Det enda säkra diagnostiska kriteriet på färsk trombos, dvs recidivtrombos, är påvisande av en konstant intraluminal fyllnadsdefekt på två bilder utöver de post-trombotiska förändringarna. Jämförelse med äldre flebografi är mycket värdefull. En flebografistudie kunde med användning av direkta tecken fastställa retrombos i cirka 2/3 av fallen medan resterande inte säkert kunde avgöras [24].

Flebografiskt scoringsystem av trombosutbredning

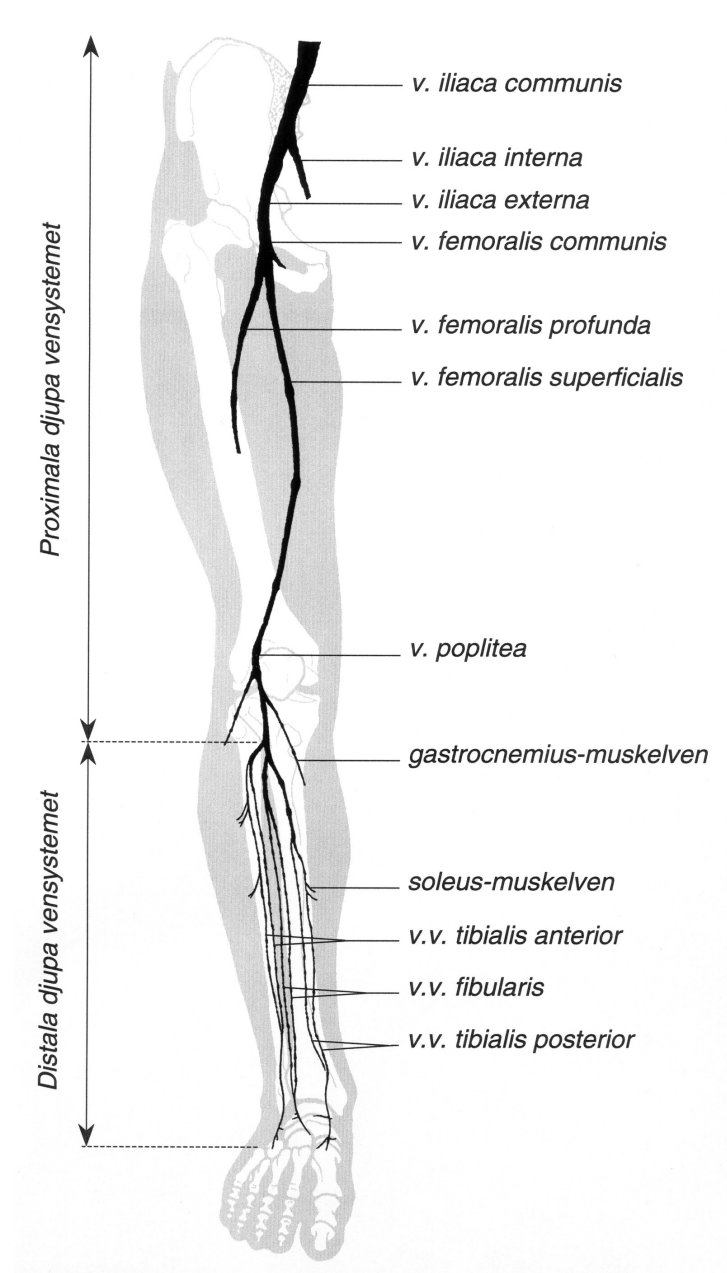
Vid bedömning av terapieffekt av manifest DVT och i forsknings-sammanhang för detaljerad bedömning av trombosomfattning, används oftast en semikvantitativ analys, ett så kallat scoringsystem [5,11,41]. Detta beskriver i poäng trombosbördan och avspeglar trombosens lokalisation, antal engagerade kärlavsnitt, relativ trombovolym och grad av oklusion. Fördelarna med detta är att på ett enklare sätt jämföra och på ett kvantitativt sätt uttrycka trombosutbredningen för att få uppfattning om utbredningen.

Till skillnad från äldre scoringsystem [5,41] som inte innefattade alla tromboser i djupa vensystemet utvecklades nyligen scoringsystemet [11] att även innefatta tromber i planta pedis, muskelvener, v femoralis profunda, v iliaca interna och v cava inferior. Nackdelarna med tidigare scoringsystem är bl a användning av även indirekta tecken på DVT vilket kan medföra viss osäkerhet i bedömningen [13]. Vidare är äldre system opraktiska i klinisk praxis och reliabiliteten mellan olika bedömare är osäker. Björgells scoringsystem är till skillnad från äldre

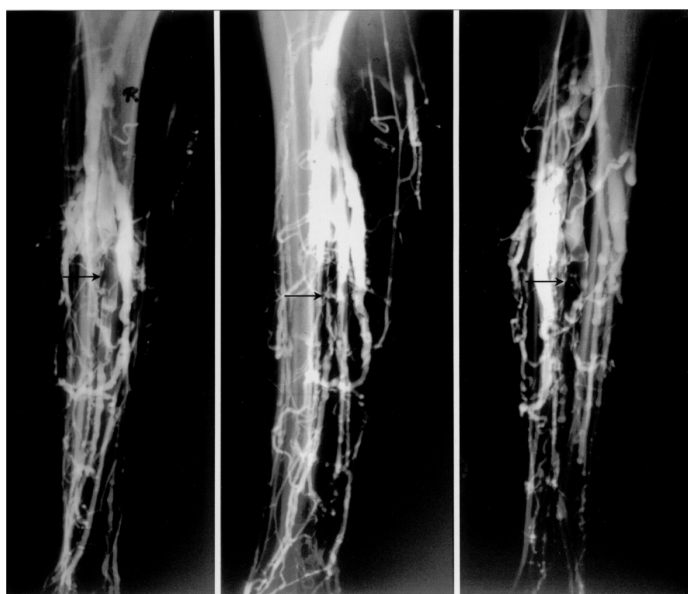
system inte styrt av indirekta trombostecken och poängbedömningen avsevärt förenklad där uppmätt trombosbörda har visat sig korrelera signifikant med flera kliniska kemiska laboratorieprov, t ex D-dimer [55].

Sammanfattning

Flebografi är, när moderna kontrastmedel används, en mycket bra metod med få risker och biverkningar. Den diagnostiska säkerheten är beroende av hög undersökningskvalitet, med välframställda vener respektive trombos, samt av mycket god erfarenhet hos bedömare. Variabiliteten i metoden beror på brister och felkällor i tekniken men också på variationer i tillämpningen av de diagnostiska kriterierna och i förmågan att särskilja artefakter från trombos. Metodens roll som referensmetod kan bara uppfyllas om hög bildkvalitet och bedömarerfarenhet finns.



Figur 1 Anatomi av djupa vensystemet.



Figur 2 Direkta tecken (pil) på fibularventrombos i underbenet dokumenterat på 3 olika projektioner.



Figur 3 Direkta tecken (pilar) på icke-occluderande floterande femoralventrombos detekterbar på två olika bilder.



Figur 4 Indirekta tecken på utbredd underbenstrombos.
Venöst avflöde enbart från v saphena magna.

Referenser

1. Metformin och intervaskulära röntgenkontrastmedel. Nationella riktlinjer 2001-03-16. Läkartidningen 2001;98: 1935-6.
2. AbuRahma AF, Powell M, Robinson PA. Prospective study of safety of lower extremity phlebography with nonionic contrast medium. Am J Surg 1996;171: 255-60.
3. Albrechtsson U, Olsson CG. Thrombosis after phlebography: a comparison of two contrast media. Cardiovasc Radiol 1979; 2:9-18.
4. Almén T, Nylander G. False signs of thrombosis in lower leg phlebography. Acta Radiol Diagn 1964;2:345-52.
5. Arnesen H, Heilo A, Jakobsen E, et al. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. Acta Med Scand 1978;203: 457-63.
6. Ascani A, Radicchia S, Parise P, et al. Distribution and occlusiveness of thrombi in patients with surveillance detected deep vein thrombosis after hip surgery. Thromb Haemost 1996;75:239-41.
7. Barnes CL, Nelson CL, McCowan TC. Preoperative venography. A risk factor for postoperative deep venous thrombosis in hip arthroplasty patients? Orthop Rev 1991;20:763-6.
8. Berberich J, Hirsch S. Die röntgen-
genographische Darstellung der Arterien
und Venen am lebenden Menschen. Klin
Wochenschr 1923;49:2226.
9. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O,
et al. Low-molecular-weight heparin
(enoxaparin) as prophylaxis against venous
thromboembolism after total hip replace-
ment. N Engl J Med 1996;335:696-700.
10. Bettman MA, Finkelstein J, Geller S.
The use of Iopamidol, a new nonionic
contrast agent, in lower limb phlebography.
Invest Radiol 1984;19:S225-S8.
11. Bjorgell O, Nilsson PE, Svensson PJ,
Bergqvist D. A new scoring system for the
detailed description of the distribution
and thrombotic burden in deep leg vein
thrombosis. Angiology 1999;50:179-87.
12. Bjorgell O, Nilsson PE, Jarenros H.
Isolated nonfilling of contrast in deep leg
vein segments seen on phlebography, and
a comparison with color Doppler ultra-
sound, to assess the incidence of deep leg
vein thrombosis. Angiology 2000;51:
451-61.
13. Bjorgell O, Nilsson PE, Jarenros H,
Nylander G. Scoring of extensive deep leg
vein thrombosis displayed as wide-spread
non-filling of contrast on phlebography.
A comparison with colour doppler ultra-
sonography. Acta Radiol 2000;41:605-11.
14. Borgstrom S, Greitz T,
van der Linden W, et al. Ascending
phlebography in fresh thrombosis of the
lower limb. Am J Roentgenol 1965;94:
207-12.
15. Borris LC, Lassen MR. Venography
in deep venous thrombosis: postoperative
screening of patients in prophylaxis studies.
Haemostasis 1993;23 Suppl 1:80-4.

16. 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.
17. Couson F, Bounameaux C, Didier D, et al. Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study. *Thromb Haemost* 1993;70:573-5.
18. de Valois JC, van Schaik CC, Verzijlbergen F, et al. Contrast venography: from gold standard to 'golden backup' in clinically suspected deep vein thrombosis. *Eur J Radiol* 1990;11:131-7.
19. DeWeese JA, Rogoff SM. Phlebographic patterns of acute deep venous thrombosis of the leg. *Surgery* 1963;53: 99-108.
20. Greitz T. The technique of ascending phlebography of the lower extremity. *Acta Radiol* 1954;42:421-41.
21. Hagen B. Systemische und lokale Reaktionen bei der Beinphlebographie unter besonderer Berücksichtigung postphlebographischer komplikationen. Randomisierte, prospektive, intraindividuelle Doppelblindstudie mit jodhaltigen Kontrastmitteln unterschiedlicher Osmolalität und Jodkonzentration. i. Mitteilung. *Radiologie* 1984;24:46-50.
22. Huisman MV, Beumont-Koopman MM. The diagnosis of recurrent deep-vein thrombosis. In: Hull R, Raskob G, Pineo G, editors. *Venous Thromboembolism. An evidence-based atlas*. Armonk, New York: Futura Publishing Co; 1996. p. 147-51.
23. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981;64:622-5.
24. Hull RD, Carter CJ, Jay RM, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 1983;67:901-6.
25. Kim D, Orron DE, Porter DH. Venographic anatomy, technique, and interpretation, Part 1. In: Kim D, Orron DE, editors. *Peripheral vascular imaging and intervention*. St Louis: Mosby Year Book Inc; 1992. p. 269-349.
26. Kjellberg SR. Die Mischungs- und Strömungsverhältnisse von Wasserlöslichen Kontrastmitteln bei Gefäß- und Herzuntersuchungen. *Acta Radiol* 1943;24: 433-54.
27. Koopman MM, Büller HR, ten Cate JW. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1995;25: 49-57.
28. Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol* 1990;31:259-63.
29. Kalebo P, Ekman S, Lindbratt S, et al. Percentage of inadequate phlebograms and observer agreement in thromboprophylactic multicenter trials using standardized methodology and central assessment. *Thromb Haemost* 1996;76:893-6.

30. Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Optimization of ascending phlebography of the leg for screening of deep vein thrombosis in thromboprophylactic trials. *Acta Radiol* 1997;38:320-6.
31. Kalebo P, Eriksson BI, Zachrisson BE. Central assessment of bilateral phlebograms in a major multicentre thromboprophylactic trial. Reasons for inadequate results. *Acta Radiol* 1999;40:29-32.
32. Lea Thomas M. Phlebography. *Arch Surg* 1972;104:145-51.
33. Lea Thomas M, Browse NL. Internal iliac vein thrombosis. *Acta Radiol Diagn* 1972;12:660-72.
34. Lea Thomas M, Carty H. The appearances of artefacts on lower limb phlebograms. *Clin Radiol* 1975;26:527-33.
35. Lea Thomas M. Phlebography of the lower limb. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982.
36. Lea Thomas M. Techniques of phlebography: A review. *Eur J Radiol* 1990;11:125-30.
37. Lea Thomas M, Chan TY, Wong WL. The phlebographic diagnosis of deep vein thrombosis – a study in observer variation. *Phlebology* 1991;6:99-102.
38. Lensing AW, Prandoni P, Buller HR, et al. Lower extremity venography with iohexol: results and complications. *Radiology* 1990;177:503-5.
39. Lensing AW, Buller HR, Prandoni P, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992;67:8-12.
40. Liu GC, Ferris EJ, Reifsteck JR, Baker ME. Effect of anatomic variations on deep venous thrombosis of the lower extremity. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:845-8.
41. 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.
42. McLachlan MS, Thomson JG, Taylor DW, et al. Observer variation in the interpretation of lower limb venograms. *AJR Am J Roentgenol* 1979;132:227-9.
43. McNally MA, Mollan RA. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:640-4.
44. Nylander G. Venography of the lower extremities. In: L. AH, editor. *Angiography*, 2nd ed. Boston: Little Brown and Co; 1971. p. 1251-71.
45. Nylander G. Comments on reason for conflicting results of venography. *Haemostasis* 1993;23 Suppl 1:85-8.
46. Pedersen LM, Lerche A, Jørgensen M, et al. Follow-up study of patients with clinically suspected deep venous thrombosis and a normal venogram. *J Intern Med* 1993;234:457-60.
47. Pini M, Marchini L, Giordano A. Diagnostic strategies in venous thromboembolism. *Haematologica* 1999;84:535-40.

48. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972;104:134-44.
49. Rabinov K, Paulin S. Venography of the lower extremities. In: Abrams HL, editor. *Abrams Angiography. Vascular and interventional radiology*, 3rd ed, vol 3. Boston: Little Brown and Company; 1983. p. 1877-921.
50. Rose SC, Zwiebel WJ, Miller FJ. Distribution of acute lower extremity deep venous thrombosis in symptomatic and asymptomatic patients: imaging implications. *J Ultrasound Med* 1994;13:243-50.
51. Rossi R, Agnelli G. Current role of venography in the diagnosis of deep-vein thrombosis. *Minerva Cardioangiol* 1998; 46:507-14.
52. Sauerbrei E, Thomson JG, McLachlan MS, Musial J. Observer variation in lower limb venography. *J Can Assoc Radiol* 1981;32:28-9.
53. Schmitt HE. [Possibilities and limitations of antegrade phlebography]. *Vasa* 1974;3:440-5.
54. Stokes KR. Complications of diagnostic venography. *Semin Interv Radiol* 1994; 11:102-6.
55. Strandberg K, Astermark J, Bjorgell O, et al. Complexes between activated protein C and protein C inhibitor measured with a new method: comparison of performance with other markers of hypercoagulability in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:1400-8.
56. van Beek EJ, ten Cate JW. The diagnosis of venous thromboembolism. An overview. In: Hull R, Raskob G, Pineo G, editors. *Venous thromboembolism. An evidence based atlas*. Armonk, New York: Futura Publishing Co; 1996. p. 93-9.
57. Zachrisson BE, Jansen H. Phlebographic signs in fresh postoperative venous thrombosis of the lower extremity. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1973;14:82-96.