

Aus der orthopädischen Universitätsklinik
der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main
Ärztlicher Direktor
Professor Dr. med. Ludwig Zichner
Zentrum für Sauerstoffüberdrucktherapie,
Tauch- und Höhenmedizin

**Die Entstehung eines Beinödemes als Symptom einer Thrombose
unter den Bedingungen einer 12-Stunden Flugreise**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Lars Alexander Manderbach
aus
Nieder-Weisel

Frankfurt am Main 2004

Aus der orthopädischen Universitätsklinik
der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main
Ärztlicher Direktor
Professor Dr. med. Ludwig Zichner
Zentrum für Sauerstoffüberdrucktherapie,
Tauch- und Höhenmedizin

**Die Entstehung eines Beinödemes als Symptom einer Thrombose
unter den Bedingungen einer 12-Stunden Flugreise**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Lars Alexander Manderbach

aus
Nieder-Weisel

Frankfurt am Main 2004

Dekan: Herr Prof. Dr. med. J. Pfeilschifter
Referent: Herr Prof. Dr. med. D. Böhmer
Koreferent: Herr Prof. Dr. med. K.H. Usadel

Tag der mündlichen Prüfung: 14. November 2004

INHALT:

1. Abkürzungsverzeichnis
2. Einleitung
 - 2.1. Definition
 - 2.2. Historisches
 - 2.3. Pathophysiologie der Reisetrombose
 - 2.4. Fragestellung und Zielsetzung
3. Material und Methodik
 - 3.1. Probanden und Institutionen
 - 3.2. Versuchsaufbau und Verlauf
 - 3.3. Geräte
 - 3.3.1. Volumenmessung
 - 3.3.2. Duplexsonographie
 - 3.3.3. Druckkammer
 - 3.3.4. Luftfeuchtmessung
 - 3.3.5. Hämatokritmessung
 - 3.4. Datenerhebung, Statistik und Definitionen
4. Ergebnisse
 - 4.1. Probanden
 - 4.2. Duplexsonographie
 - 4.3. Stichprobenbeschreibung
 - 4.3.1. Umfang und Gruppenzugehörigkeit
 - 4.3.2. Alter und Geschlechterverteilung
 - 4.3.3. Körpermaße
 - 4.3.4. Trinkmenge
 - 4.4. Hämatokritwerte

4.5. Ergebnisse der Volumenbestimmung

4.5.1. Linkes Bein

4.5.2. Rechtes Bein

4.5.3. Linker Unterschenkel

4.5.4. Rechter Unterschenkel

4.5.5. Postthrombotisches Bein

5. Diskussion

5.1 Stand der Wissenschaft- bisherige Studien

5.2 Volumenänderung Ober- und Unterschenkel

5.3 Volumenänderung und Risikogruppenzugehörigkeit

5.4 Volumenänderung und Geschlecht

5.5 Volumenänderung und Alter

5.6 Volumenänderung und Hämatokrit

5.7 Volumenänderung und Trinkmenge

5.8. Volumenänderung und Body-Mass-Index

5.9. Duplexsonographie

6. Ausblick

7. Zusammenfassung

8. Literaturverzeichnis

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS:

| | |
|-----------------|---|
| TVT | Tiefe Beinvenenthrombose |
| VTE | Venöse Thromboembolie |
| pO ₂ | Arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| LE | Lungenembolie |
| APC- Resistenz | Angeborene Resistenz gegen das aktivierte Protein C |
| PTA | percutane transluminare Angioplastie |
| PTCA | percutane transluminare Coronarangioplastie |
| Hk | Hämatokrit |

2. EINLEITUNG

2.1. Definition:

Unter dem Begriff „Reisethrombose“ versteht man das Auftreten einer Thrombose des tiefen Venensystems der unteren Extremitäten mit oder ohne pulmonal-thrombotische Komplikationen während oder bis 4 Wochen nach einer länger als sechsstündigen Reise in vorwiegend sitzender Position bei Personen, die bei Reiseantritt keinen Hinweis auf eine akute venöse Thromboembolie aufwiesen.¹

Da das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE) sowohl für langdauernde Bus-, Schiffs- und Pkw-Reisen beschrieben ist², hat man sich in mehreren Konferenzen entschieden, den von Symington und Stack 1977 geprägten Begriff „Economy-Class“ oder „Business-Class-Syndrom“³ als Sonderform der Reisethrombose zu betrachten.^{1,4} Es sollte hiermit ein besonderes Augenmerk auf das spezielle Problem der geringen Sitzabstände im Flugzeug gelegt werden. Das Gleiche gilt für die Verwendung des Synonyms „Flugthrombose“.

2.2. Historisches:

Im Jahre 1940 wurde erstmals von dem englischen Gerichtsmediziner Simpson⁵ ein möglicher kausaler Zusammenhang zwischen TVT und langem Sitzen berichtet, er beschrieb insgesamt 21 Todesfälle durch VTE während oder nach deutschen Luftangriffen auf London im zweiten Weltkrieg. Die Lungenembolien (LE) traten nach stundenlangem Sitzen in verkrampfter Haltung in beengten Luftschutzkellern auf. Nach der Umsetzung Simpsons Forderung Liegekojen bereitzustellen, kam es zu einer drastischen Abnahme der beobachteten LE.

1954 veröffentlichte Homans⁶ als erster zwei Fälle von TVT, die nach einem 15-stündigen Flug auftraten, sowie zwei weitere nach mehrstündiger Autofahrt und einen nach einem langen Theaterbesuch.

2.3. Pathophysiologie der Reisetrombose

Die Vorstellungen zur Entstehung von Venenthrombosen beruhen in erster Linie auf der Virchow-Trias, charakterisiert durch Endothelläsion, Reduktion bzw. Stillstand des Blutflusses in den betreffenden venösen Blutgefäßen (Stase) und veränderter Blutviskosität mit Hyperkoagulabilität⁷.

Folgende Faktoren fördern die Entstehung eines venösen Unterschenkelödems, einem der ersten klinischen Symptome einer entstehenden Thrombose:

- Die Immobilisation und das verkrampfte Sitzen mit angewinkelten Beinen führen zum Wegfall der Muskelpumpe im Bereich der Beinvenen. Es kann durch Flussstillstand und die Erhöhung des hydrostatischen Druckes zur Volumenverschiebung von intravasal nach extravasal kommen, in der Folge zu einer lokalen Beeinflussung der lokalen Rheologie mit negativen Effekten auf die Gerinnbarkeit des Blutes.
- Bereits 1981 konnte May phlebographisch nachweisen, dass es durch die anhaltende starke Abwinklung des Kniegelenkes in den damals verwendeten Flugzeugsitzen zu einer Knickung der Vena poplitea⁸ und dadurch zu Strömungsveränderungen und Endothelläsionen mit Plättchen,- sowie Thrombinaggregation⁹ kommt.
- Ein weiterer exogener flugspezifischer Faktor ist durch die Bedingungen in der Flugzeugkabine gegeben. Durch den niedrigeren Luftdruck, entsprechend etwa 2400 Höhenmetern ist der Luftdruck in der Kabine im Vergleich zum Meeresspiegel von 760 mmHg auf 560 mmHg reduziert. Der Sauerstoffpartialdruck sinkt von 150 mmHg auf 114 mmHg ab²⁰. Es kommt dadurch zu einer Abnahme des arteriellen pO₂ um 20-30% auf 52-78mmHg. Bendz et al.stellen unter diesen Bedingungen eine signifikante Erhöhung der Marker für eine aktivierte Gerinnung fest¹⁰. Bärtsch et al widersprechen diesen Ergebnissen jedoch und können keine Aktivierung der Koagulation in ihren Höhenstudien feststellen^{11, 12}.

- Die alveoläre Hypoxie führt über den Euler-Liljestrand-Mechanismus durch reflektorische Konstriktion der präkapillaren Widerstandsgefäße zu einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Widerstandes¹³ und damit zum Anstieg des zentralen Venendruckes. Es entwickelt sich daraufhin ein interstitielles Ödem durch Umverteilung von intra- nach extravasal¹⁴.

Nachfolgende Bedingungen eines Langstreckenfluges und individuelle Faktoren werden als weitere mögliche Auslöser von VTE diskutiert:

- Bewegungsmangel
- Reduzierte Luftfeuchtigkeit kleiner als 10% in der Flugzeugkabine
- Individuelle zu Thrombosen disponierende Risikofaktoren

2.4. Fragestellung und Zielsetzung

Anhand der in der Literatur veröffentlichten Fallberichte und der retrospektiven Analysen zum Thema Reisethrombose ergeben sich keine einheitlichen, zum Teil sogar widersprüchliche Angaben zur Häufigkeit derartiger Ereignisse. Nach einer von Kesteven und Robinson¹⁵ im Jahre 2001 veröffentlichten Zusammenfassung sind in den vorangegangenen 10 Jahren mindestens 200 Fälle einer Reisethrombose nachweislich dokumentiert. Alle bekannten Studien können jedoch nicht die Frage beantworten, ob lange Reisen tatsächlich mit einem Thromboserisiko einhergehen, welches höher liegt als in der Normalbevölkerung. Dieses wird in Nordeuropa bezogen auf die Gesamtbevölkerung auf 1,6 bis 1,8 pro 1000 pro Jahr geschätzt^{16, 17}. Der aktuelle Wissensstand zum Thema Reisethrombose wird im WHO-Report⁴ folgendermaßen zusammengefasst:

„A link probably exists between air travel and venous thrombosis; such a link is likely to be small, and mainly affects passengers with additional risk factors for venous thromboembolism. The available evidence does not permit an estimation of the actual risk”

Mehrstündige Reisen, ob mit Bus, Bahn, Auto oder Flugzeug gehören zum Alltag vieler Menschen. Das Flugzeug zählt nach wie vor zu den beliebtesten Verkehrsmitteln, nicht nur im Urlaubs- sondern vor allem im Geschäftsverkehr. Im Jahre 2001 wurden etwa 1,5 Milliarden Flugpassagiere befördert¹⁸.

Durch das besondere mediale Interesse ist natürlich auch in der Bevölkerung eine gewisse Sensibilität bzw. Verunsicherung zum Thema Reisetrombose entstanden. Hier sei an den Fall einer 27 Jahre alten Frau, die unmittelbar nach dem Flug von Australien nach London an einer Lungenembolie verstarb erinnert¹⁹. Weniger bekannt ist die Tatsache, dass die Frau bereits vor dem Flug über Brustschmerzen klagte. In der Obduktion zeigte sich ein über 36 Stunden alter Embolus in der Lunge.

In der Folge leiten sich zum Teil erhebliche Konsequenzen ab. Aus forensischer Sicht droht eine Schadensersatzlawine auf die Fluggesellschaften loszurollen. Die Notwendigkeit physikalischer und medikamentöser Prophylaxe würde eindeutige Indikationskataloge erforderlich machen. Umfangreiche logistische Maßnahmen mit enormen finanziellen Mehrbelastungen würden folgen.

Viele bisher nicht eindeutig zu beantwortende Fragen sind offen:

- Besteht generell ein erhöhtes Risiko einer VTE bei einer Flugreise?
- Ist das Risiko einer VTE bei einer Flugreise im Vergleich zu bodengebundenen Reisen erhöht?
- Gibt es Faktoren die eine signifikante Risikoerhöhung bewirken?
- Wie groß ist das individuelle Risiko?
- Unter welchen Umständen ist welche Art der Prophylaxe zu empfehlen?
- Gibt es messbare Parameter die eine TVT ankündigen?

Ziel dieser Arbeit ist, mit der Untersuchung der Entstehung eines Ödems der unteren Extremität in Abhängigkeit von Alter, Risikogruppe und Geschlecht den Antworten zu diesen Fragen näher zu kommen.

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Probanden und Institutionen

Die Probanden wurden von der angiologischen Abteilung der Johann- Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, kommissarischer Leiter Priv. Doz. Dr. med. R. Bauersachs, ausgewählt.

Das Kollektiv von insgesamt 70 Probanden bestand aus 25 Probanden mit einer bekannten APC- Resistenz ohne Thromboseanamnese, 20 Probanden mit APC-Resistenz und einer Thrombose in der Anamnese, sowie einer gesunden Kontrollgruppe zu 25 Probanden.

Keiner der Probanden wurde mit Antikoagulantien behandelt, eine Eigenmedikation mit thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten war für die Zeit von 72 Stunden vor und bis nach Abschluss des Versuches untersagt. Eine frische Thrombose bzw. eine Blutumlaufstörung wurde vor dem Versuch durch einen Angiologen aus der Abteilung von Dr. Bauersachs duplexsonographisch ausgeschlossen.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und erfolgte nur nach entsprechender ausführlicher Aufklärung und schriftlichem Einverständnis. Die Probanden erhielten für die vollständige Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 150 Euro. Der Studienaufbau war von der Ethikkommission genehmigt, die Probanden wussten, dass sie die Studie zu jedem Zeitpunkt abbrechen konnten.

3.2. Versuchsaufbau und Verlauf:

Der Versuch wurde in insgesamt 6 Abschnitten von Mai bis Dezember 2002 durchgeführt. Es fanden sich jeweils 12 Probanden unterschiedlicher Risikogruppenzugehörigkeit um 7 Uhr im Zentrum für Sauerstoffüberdrucktherapie, Tauch- und Höhenmedizin an der Orthopädischen Universitätsklinik Frankfurt am Main Friedrichsheim 95 m ü.M.. ein. Die Gruppenzugehörigkeit erfolgte zufällig und war den Versuchsleitern nicht bekannt. Nachdem die Probanden mindestens 15 Minuten gegessen hatten, fand die optoelektronische Messung der Beinvolumina mittels Perometer® statt. Im Anschluss nahmen die Probanden in der entsprechend vorbereiteten Druckkammer Platz. Gegen 8 Uhr starteten die Unterdruckfahrten entsprechend dem in Abbildung 1 vorgegebenen Luftdruckprofil²⁰.

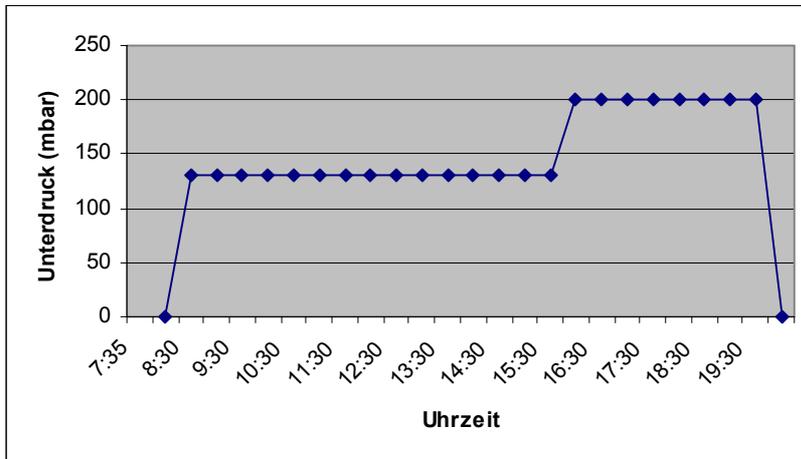


Abbildung 1

Dieses Profil entspricht den Druckverhältnissen in der Kabine eines Linienflugzeuges während eines Interkontinentalfluges.

Die in der Kammer angestrebte relative Luftfeuchtigkeit von weniger als 20% konnte nicht erreicht werden. Die außerhalb der Kammer herrschende hohe Luftfeuchtigkeit von bis zu 100% und die hohe Perspiratio insensibilis der jeweils 12 Probanden plus 1-2 Studienleitern in der kleinen Kammer machten dies technisch unmöglich. Mit der eingebauten Klimaanlage und dem zusätzlich nachgerüsteten Lufttrockner wurde eine relative Luftfeuchtigkeit von durchschnittlich 52% erreicht. (Abbildung 2). Die Durchschnittstemperatur betrug 22,5°C.

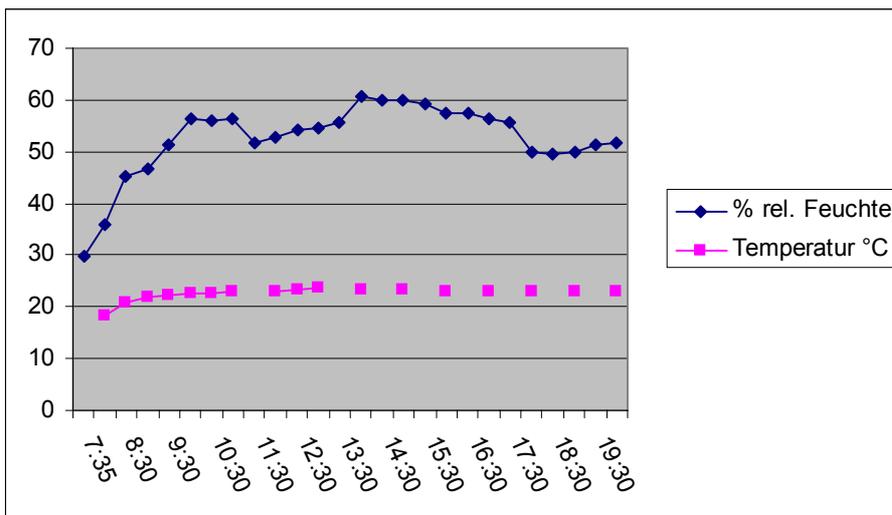


Abbildung 2

Die Probanden wurden angehalten während des gesamten Versuches den Sitzplatz lediglich für den Gang zur Toilette zu verlassen und sich ansonsten durch Lesen, Sprechen, Fernsehen und Ruhen bzw. Schlafen wie bei einem regulären Flug zu verhalten. Rauchen war nicht gestattet. Die Toilette stand im Vorraum der Druckkammer bereit. Es herrschten hier die gleichen Druckverhältnisse wie in der Hauptkammer. Es wurde je ein Frühstück, Mittag- und Abendessen serviert, es standen nichtalkoholische Getränke zur Verfügung, die Trinkmenge war nicht limitiert. Die Einnahme von Sedativa oder Tranquillantien war nicht gestattet. Zusätzlich wurden vor Beginn und nach 2,4,6,9,12 und 48 Stunden durch Blutabnahme folgende Laborparameter bestimmt: Klinische Chemie, kleines Blutbild sowie Gerinnungsparameter, die nicht Bestandteil dieser Arbeit sind, aber als individuelles Abbruchkriterium von Bedeutung waren.

Nach 12 Stunden Flugzeit herrschten in der Kammer wieder normale Druckverhältnisse. Es fand nun direkt aus der sitzenden Position heraus die zweite Volumenmessung beider Beine und danach die duplexsonographische Kontrolluntersuchung statt.

Die Probanden fanden sich innerhalb von 48 Stunden noch einmal zur klinisch-laborchemischen Kontrolle ein.

3.3 Geräte

3.3.1 Volumenmessung

Zur Erfassung eines entstehenden Beinödems diente das Perometer®, entwickelt von Prof. Fischbach an der bergischen Universität Wuppertal. Es handelt sich hierbei um ein optoelektronisches Messgerät, bei dem aus vielen einzelnen Beindurchmessern das Volumen

berechnet wird. Das Messprinzip zeigt Abbildung 3.

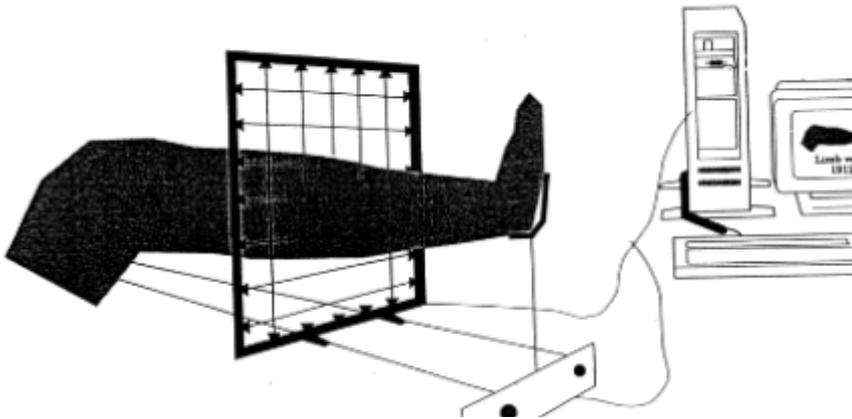


Abbildung 3

Dargestellt ist schematisch der Sensorrahmen mit dem im Querschnitt dargestellten Bein. Rechts und unterhalb des Beins trägt der Rahmen je eine Reihe von 240 Phototransistoren (Empfänger), die einen Abstand untereinander von 1,27mm aufweisen. Ihnen gegenüber ist die entsprechende Infrarotlicht emittierende Reihe von Halbleiterdioden (Sender) angeordnet. Die Sender- und Empfängerpaare bilden also 240 horizontale bzw. vertikale Lichtschranken. Die Anzahl der durch das Bein unterbrochenen Lichtschranken ergibt den entsprechenden Durchmesser. Der Sensorrahmen wird bei einer Messung auf einer zum Bein parallelen Schiene geführt. Hierbei werden alle 3,5mm die beiden Durchmesser bestimmt. Die Startmarke ist Bauart bedingt immer 118mm oberhalb der Fußsohle. Die Zielmarke ist individuell verschieden und limitiert sich in erster Linie durch die mögliche Abspreizung des nicht gemessenen Beins und der Größe des Sensorrahmens. Die gemessenen Durchmesser werden zusammen mit dem Abstand von der Startmarke erfasst und auf einem Rechner gespeichert. Aus dem horizontalen bzw. vertikalen Durchmesser wird die Fläche einer Ellipse berechnet. Dieser Flächeninhalt multipliziert mit der Schichtdicke ergibt das Volumen des Ellipsoids. Die Summe aller erfassten Ellipsoide zeigen das gemessene Beinvolumen an.

Potentielle Fehler dieser Messmethode sind individuelle Fehler wie die Rotation des Beins, die Beugung des Kniegelenkes sowie das Verwackeln.

Als methodischer Fehler treten bei dem Perometer® Fehler durch die Stufung der Beinvolumenscheiben und Fehler infolge der Abweichung der tatsächlichen Beinform von einer Ellipse auf. Der individuelle Fehler wurde durch die Bauart des Gerätes minimiert. Der

Fuß des horizontalen und damit maximal gestreckten Beins befand sich für die Messung in einer Schale senkrecht nach oben ausgerichtet. Somit war Rotation, Beugung und Bewegung nahezu ausgeschaltet. Zudem wurde die Messung stets dreimal wiederholt und zu einem Mittelwert verrechnet.

Im Vergleich zur Maßbandmethode ist der Stufungsfehler infolge der sehr feinen Stufung sehr klein. Er beträgt nur 0,3%²¹ und wird daher vernachlässigt.

Die Reliabilität dieser Messmethode wurde in einer Arbeit von Leduc²² untersucht:

Der Messfehler beträgt demnach im Vergleich zu einem PVC- Referenz- Zylinder 1,2%. Im Vergleich zur Plethysmographie einer autoptischen Probe beträgt die Messabweichung 1,1%.

Das Ergebnis einer neueren Untersuchung²³ zeigt bei normalen Extremitäten, einen Unterschied zur Plethysmographie von nur 0,3%.

3.3.2 Duplexsonographie

Die duplexsonographischen Untersuchungen der Probanden vor und unmittelbar nach dem Versuch wurden alle von dem gleichen Angiologen aus der Abteilung von Dr. Bauersachs durchgeführt. Untersucht wurden die folgenden Gefäße auf thrombotisches Material bei atemabhängigem Spontanfluss und bei vollständiger Komprimierbarkeit:

V. femoralis communis et superfacilis, V. poplitea, V. Saphena magna et parva

Tibiofibularer Konfluens, Vv. tibialis anterior et posterior , Vv. fibularis

Muskelvenen des M. soleus und des M. gastrocnemius

3.3.3 Druckkammer

Der Versuch wurde in einer Druckkammer Haux Quattro der Firma Haux durchgeführt. In der Kammer saßen die Probanden auf einer originalen Bestuhlung eines Lufthansa B747-400 Flugzeuges mit folgender Charakteristik:

- Sitzbreite 47,5cm
- Sitzschulterbreite 51cm
- Sitzabstand ca. 80cm
- Neigungswinkel 23°.

Während des Versuches wurde mit Hilfe des Haux- Medical- Monitoring Systems kontinuierlich der Partialdruck des Sauerstoffs und des Kohlendioxids und der prozentuale Volumenanteil des Sauerstoffs erfasst und protokolliert (Abbildung 4).

Abbildung 4

Der prozentuale Volumenanteil des Sauerstoffs beträgt während der Versuche konstant zwischen 20,3 und 21,6%.

3.3.4 Luftfeuchtmessung

Die Erfassung der relativen Luftfeuchtigkeit während des Versuches in der Druckkammer erfolgte mit einem Handmessgerät des Typs Qhygro-Temp 80 der Firma Merck Euro Lab. Die Messungen wurden alle 30 Minuten protokolliert.

3.3.5 Hämatokritmessung

Die Bestimmung des Hämatokrits wurde mit dem Gerät Sysmex 2000 SF-3000 durchgeführt.

3.4. Datenerhebung und Definitionen

Die je Proband erhobenen Angaben wurden zusammen mit der Patientenummer auf Fragebögen kodifiziert festgehalten, fortlaufend gesammelt, auf einen elektronischen Datenträger übertragen und gemeinsam mit den Messergebnissen der Volumetrie gespeichert. Nach Ausdruck und Korrektur wurde der Datensatz unter den verschiedenen, interessierenden Gesichtspunkten mit Hilfe analytischer und deskriptiver Statistik erschlossen. Hierfür wurden die statistischen Programme Excel und SPSS verwendet.

Bei 70 Probanden wurden folgende Merkmale erfasst:

Geschlecht männlich/ weiblich

Alter Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt wurde als Differenz von Geburts- und Untersuchungsjahr erfasst.

Die Altersverteilung war gleich in 4 Gruppen verteilt: 18-25 Jahre, 25-40 Jahre, 40-60 Jahre und 60-75 Jahre.

Risikogruppe Es wurde unterschieden zwischen 3 Risikogruppen:

- Probanden ohne eine TVT oder VTE in der Anamnese
- Probanden ohne eine TVT oder VTE in der Anamnese aber mit einer gesicherten APC- Resistenz

- Probanden mit einer gesicherten APC- Resistenz und einer oder mehreren TVT in der Anamnese

Andere Risikofaktoren wie KHK, Einnahme von Kontrazeptiva, Schwangerschaft, Arterielle Hypertonie blieben unberücksichtigt.

Trinkmenge Als Trinkmenge wurde die Menge Kaffee, Tee, Saft oder Wasser berücksichtigt, die die Probanden mittels Strichliste protokollierten. Unberücksichtigt blieb zusätzliches Volumen durch Essen und die Trinkmenge vor Versuchsbeginn.

Beinvolumen Das Beinvolumen wurde berechnet aus der Differenz der morgens und abends gemessenen Volumina. Der Messbereich erfolgte von 118mm oberhalb der Fußsohle bis zur maximal erreichbaren Höhe. Diese Höhe variiert sehr stark abhängig von Geschlecht, Alter und Hüftleiden. Sie lag mindestens 10cm oberhalb der Patella und reichte bis in die Leiste..

Unterschenkel-

volumen Das Volumen des Unterschenkels wurde berechnet aus der Differenz der morgens und abends gemessenen Volumina. Der Messbereich erfolgte von 118mm oberhalb der Fußsohle bis zur Patellaspitze.

4. ERGEBNISSE

4.1. Probanden

Zwei unter Klaustrophobie leidende Probanden mussten die Druckkammer bereits nach kurzer Zeit vorzeitig verlassen und aus der Studie ausgeschlossen werden. Die Probanden konnten nach Verlassen der Kammer und einer Beobachtungszeit beschwerdefrei nach Hause entlassen werden.

Bei einer Probandin entwickelte sich nach circa 8 Stunden eine leichte oberflächliche Entzündung der Einstichstelle der Braunüle im Bereich des Handrückens.

Bedauerlicherweise musste im Rahmen der Kontrolluntersuchung nach 36 Stunden, ein bis dahin klinisch und laborchemisch unauffälliger Proband aus der Gruppe „APC-Resistenz und Thrombose“ mit dem Verdacht einer TVT in die angiologische Abteilung der Johann-Wolfgang-Goethe- Universität Frankfurt stationär eingewiesen werden. Dort manifestierte sich im weiteren Verlauf eine Lungenembolie.

4.2. Duplexsonographie

Im Rahmen der durchgeführten Duplexsonographien vor und unmittelbar nach dem Versuch konnten keine Blutumlaufstörungen oder Strömungshindernisse festgestellt werden.

4.3. Stichprobenbeschreibung

4.3.1. Umfang und Gruppenzugehörigkeit

Die vorliegende Untersuchung basiert auf 72 Patienten. In zwei Fällen (2,8%) erfolgte ein Abbruch des Aufenthaltes in der Druckkammer, so dass 70 Patienten für die weitere Analyse verbleiben.

Die Zusammensetzung bezüglich der Gruppenzugehörigkeit war wie folgt: 25 Patienten (35,7%) waren gesund und gehörten der Kontrollgruppe an. Weitere 25 Patienten (35,7%) wiesen eine APC-Resistenz auf, ohne dass eine Thrombose aufgetreten war. In 20 Fällen (28,6%) hatten Patienten mit APC-Resistenz eine stattgehabte Thrombose.

Die Abbildung 5 demonstriert die Häufigkeitsverteilung bezüglich der Gruppenzugehörigkeit:

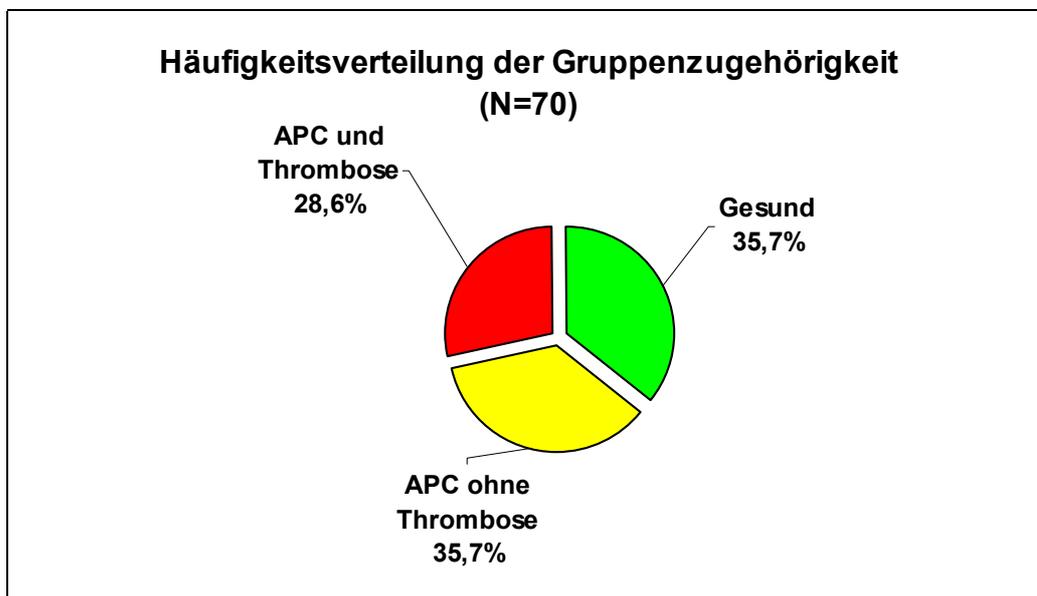


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung bezüglich der Gruppenzugehörigkeit

4.3.2. Alter und Geschlechterverteilung

Das männliche Geschlecht war leicht unterrepräsentiert, 31 (44,3%) der Probanden waren männlichen Geschlechts und 39 (55,7%) waren Frauen. Dabei zeigte sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang mit der Gruppenzugehörigkeit. In der Kontrollgruppe waren 56% Männer, in der Gruppe mit APC-Resistenz aber ohne Thrombose waren es dagegen nur 36% und in der Gruppe mit APC-Resistenz und Thrombose 40%. Im Chi-Quadrat-Test erwies sich dieser Unterschied aber als nicht statistisch signifikant ($p = 0,327$). Tabelle 1 zeigt die Geschlechterverteilung unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit:

Tabelle 1: Geschlechterverteilung unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit (Zeilen-%)

| Gruppe | | Geschlecht | | Gesamt |
|------------------------|---|------------|----------|--------|
| | | männlich | weiblich | |
| Gesunde Kontrollgruppe | N | 14 | 11 | 25 |
| | % | 56,0% | 44,0% | 100,0% |
| APC ohne Thrombose | N | 9 | 16 | 25 |
| | % | 36,0% | 64,0% | 100,0% |
| APC und Thrombose | N | 8 | 12 | 20 |
| | % | 40,0% | 60,0% | 100,0% |
| Gesamt | N | 31 | 39 | 70 |
| | % | 44,3% | 55,7% | 100,0% |

Anmerkung: Chi-Quadrat-Test $p = 0,327$

Bezüglich des Alters zeigte sich eine gleichmäßige Besetzung der Altersgruppen. 14 Patienten (20,0%) waren zwischen 18 und 25 Jahren alt, 20 (28,6%) zwischen 25 und 40 Jahren, ebenfalls 20 (28,6%) zwischen 40 und 60 Jahren und 16 Patienten (22,9%) waren zwischen 60 und 70 Jahre alt.

Wie schon zuvor für das Geschlecht demonstriert bestand im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang mit der Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,947$). Der Tabelle 2 ist die Altersverteilung unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit zu entnehmen.

Tabelle 2: Altersverteilung unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit (Zeilen-%)

| Gruppe | Alter [Jahre] | | | | Gesamt | |
|----------------|---------------|-------|-------|-------|--------|--------|
| | 18-25 | 25-40 | 40-60 | 60-70 | | |
| Gesunde | N | 6 | 6 | 6 | 7 | 25 |
| Kontrollgruppe | % | 24,0% | 24,0% | 24,0% | 28,0% | 100,0% |
| APC | N | 5 | 8 | 7 | 5 | 25 |
| ohne | % | 20,0% | 32,0% | 28,0% | 20,0% | 100,0% |
| Thrombose | | | | | | |
| APC | N | 3 | 6 | 7 | 4 | 20 |
| und Thrombose | % | 15,0% | 30,0% | 35,0% | 20,0% | 100,0% |
| Gesamt | N | 14 | 20 | 20 | 16 | 70 |
| | % | 20,0% | 28,6% | 28,6% | 22,9% | 100,0% |

Anmerkung: Chi-Quadrat-Test $p = 0,947$

4.3.3. Körpermaße

In jeweils 56 von 70 Fällen (80%) waren Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht der Probanden verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass Körpergröße und Körpergewicht normalverteilt waren ($p = 0,867$ bzw. $p = 0,872$).

Die Körpergröße betrug durchschnittlich 172,0 cm mit einer Standardabweichung von 10,0. Der Median betrug 170,5 cm und der Bereich erstreckte sich von 152 bis 198 cm. Das Körpergewicht betrug durchschnittlich 76,6 kg mit einer Standardabweichung von 15,3.

Der Bereich erstreckte sich von 43 bis zu 107 kg und der Median betrug 71,8 kg. Die

Tabelle 3 enthält eine Zusammenfassung der statistischen Kennwerte:

Tabelle 3: Körpergröße und das Körpergewicht

| Merkmal | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|--------------------|---|-------|------|-------|-------|-------|
| Körpergröße [cm] | 5 | 172,0 | 10,0 | 152,0 | 198,0 | 170,5 |
| | 6 | | | | | |
| Körpergewicht [kg] | 5 | 73,7 | 15,3 | 43,0 | 107,0 | 71,8 |
| | 6 | | | | | |

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Die Abbildungen 6 und 7 zeigen die Verteilung von Körpergröße und Körpergewicht. Bei beiden Merkmalen wird deutlich, dass durchaus von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

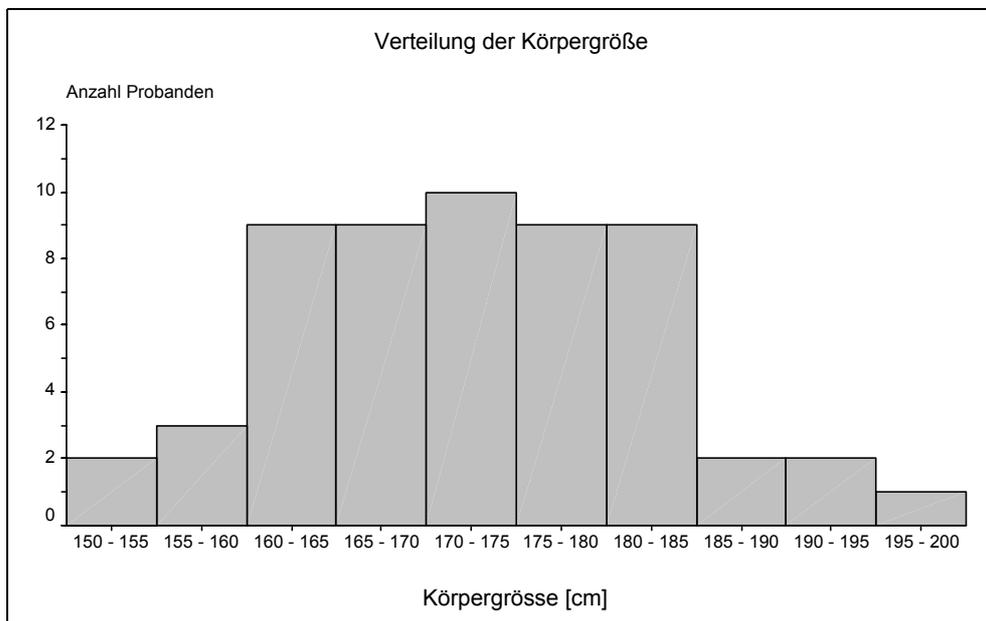


Abbildung 6: Verteilung der Körpergröße (N=56)

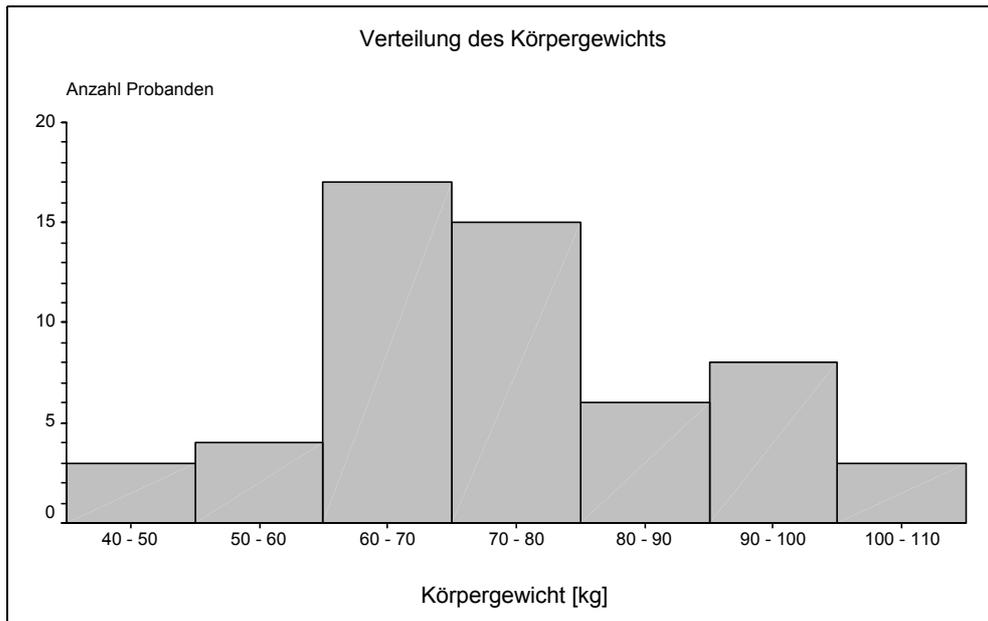


Abbildung 7: Verteilung des Körpergewichts (N=56)

Wie die Tabelle 4 verdeutlicht, bestanden in Bezug auf die Körpergröße keine relevanten Unterschiede zwischen Probanden aus der gesunden Kontrollgruppe, Probanden mit einer APC-Resistenz ohne Thrombose und Probanden mit einer APC-Resistenz einer stattgehabten Thrombose. Dementsprechend war das Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse nichtsignifikant ($p = 0,832$):

Tabelle 4: Die Körpergröße unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

| Merkmal | Körpergröße [cm] | | | | | |
|------------------|------------------|-------|------|-------|-------|-------|
| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
| Kontrollgruppe | 1 | 171,5 | 9,7 | 152,0 | 183,0 | 174,0 |
| | 5 | | | | | |
| APC ohne Thromb. | 2 | 173,0 | 10,1 | 153,0 | 198,0 | 174,0 |
| | 3 | | | | | |
| APC mit Thromb. | 1 | 171,2 | 10,6 | 156,0 | 192,0 | 169,0 |
| | 8 | | | | | |
| Gesamt | 5 | 172,0 | 10,0 | 152,0 | 198,0 | 170,5 |
| | 6 | | | | | |

Anmerkung: einfaktorielle Varianzanalyse: $p = 0,832$, Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Wie die Tabelle 5 zeigt, hatten Probanden aus der gesunden Kontrollgruppe durchschnittlich das geringste Körpergewicht, gefolgt von Probanden mit einer APC-Resistenz ohne Thrombose. Probanden mit einer APC-Resistenz und einer stattgehabten Thrombose wiesen das größte Körpergewicht auf. Allerdings war das Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse nur grenzwertig signifikant ($p = 0,060$):

Tabelle 5: Das Körpergewicht unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

| Merkmal | Körpergewicht [kg] | | | | | |
|------------------|--------------------|------|------|------|-------|------|
| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
| Kontrollgruppe | 1 | 67,1 | 14,9 | 43,0 | 98,0 | 65,0 |
| | 5 | | | | | |
| APC ohne Thromb. | 2 | 73,3 | 11,6 | 47,5 | 95,0 | 76,0 |
| | 3 | | | | | |
| APC mit Thromb. | 1 | 79,6 | 17,9 | 53,0 | 107,0 | 74,8 |
| | 8 | | | | | |
| Gesamt | 5 | 73,7 | 15,3 | 43,0 | 107,0 | 71,8 |
| | 6 | | | | | |

Anmerkung: einfaktorielle Varianzanalyse: $p = 0,060$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Aus Körpergröße und Körpergewicht wurde der Body-mass-index (BMI) berechnet. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass der Body-mass-index normalverteilt war ($p = 0,609$). Der BMI betrug durchschnittlich $24,8 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von $4,2$. Der Median betrug $24,8 \text{ kg/m}^2$, der Bereich erstreckte sich von $17,0$ bis $34,6 \text{ kg/m}^2$.

Die Abbildung 8 zeigt die Verteilung:

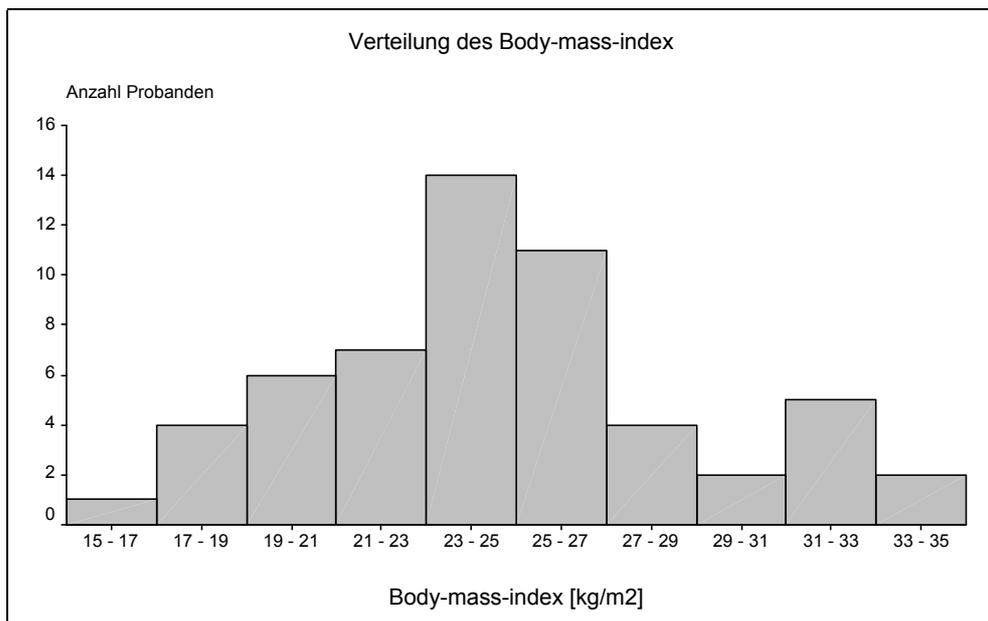


Abbildung 8: Verteilung des Body-mass-index

Die Tabelle 6 zeigt, dass Probanden mit APC-Resistenz und stattgehabter Thrombose durchschnittlich einen deutlich höheren BMI aufwiesen als Probanden mit APC-Resistenz ohne Thrombose und Probanden aus der gesunden Kontrollgruppe. In der einfaktoriellen Varianzanalyse war dies statistisch signifikant ($p = 0,009$).

Tabelle 6: Der Body-mass-index unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

| Merkmal | Body-mass-index [kg/m ²] | | | | | |
|------------------|--------------------------------------|------|-----|------|------|------|
| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
| Kontrollgruppe | 1 | 22,6 | 3,5 | 18,5 | 31,6 | 22,5 |
| | 5 | | | | | |
| APC ohne Thromb. | 2 | 24,5 | 3,7 | 17,0 | 31,2 | 24,9 |
| | 3 | | | | | |
| APC mit Thromb. | 1 | 27,0 | 4,5 | 20,0 | 34,6 | 26,2 |
| | 8 | | | | | |
| Gesamt | 5 | 24,8 | 4,2 | 17,0 | 34,6 | 24,8 |
| | 6 | | | | | |

Anmerkung: einfaktorielle Varianzanalyse: $p = 0,009$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Die Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Einteilung der Probanden hinsichtlich des Body-mass-index (Herold 2002) unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit. Es wird deutlich, dass 80% der Probanden der gesunden Kontrollgruppe einen normalen Body-mass-index unter 25 kg/m^2 hatten gegenüber nur 52,2% der Probanden aus der Gruppe mit APC-Resistenz ohne Thrombose und 44,4% der Probanden mit APC-Resistenz und stattgehabter Thrombose. Im Chi-Quadrat-Test waren diese Unterschiede statistisch signifikant ($p = 0,045$). Dementsprechend muss der Body-mass-index in der weiteren Analyse Berücksichtigung finden.

Tabelle 7: BMI-Kategorien unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit (Zeilen-%)

| Gruppe | | BMI-Kategorien | | |
|------------------------|---|------------------------------------|--|---|
| | | Normal ($<25 \text{ kg/m}^2$) | Adipositas I° ($25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$) | Adipositas II° ($30\text{-}40 \text{ kg/m}^2$) |
| Gesunde Kontrollgruppe | N | 12 | 2 | 1 |
| | % | 80,0% | 13,3% | 6,7% |
| APC ohne Thrombose | N | 12 | 10 | 1 |
| | % | 52,2% | 43,5% | 4,3% |
| APC und Thrombose | N | 8 | 5 | 5 |
| | % | 44,4% | 27,8% | 27,8% |
| Gesamt | N | 32 | 17 | 7 |
| | % | 57,1% | 30,4% | 12,5% |

Anmerkung: Chi-Quadrat-Test $p = 0,045$

4.3.5. Trinkmenge

In jeweils 68 von 70 Fällen (97,1%) waren Angaben zur Trinkmenge verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass die Trinkmenge als normalverteilt angesehen werden kann ($p = 0,391$). Die Abbildung 9 zeigt die Verteilung:

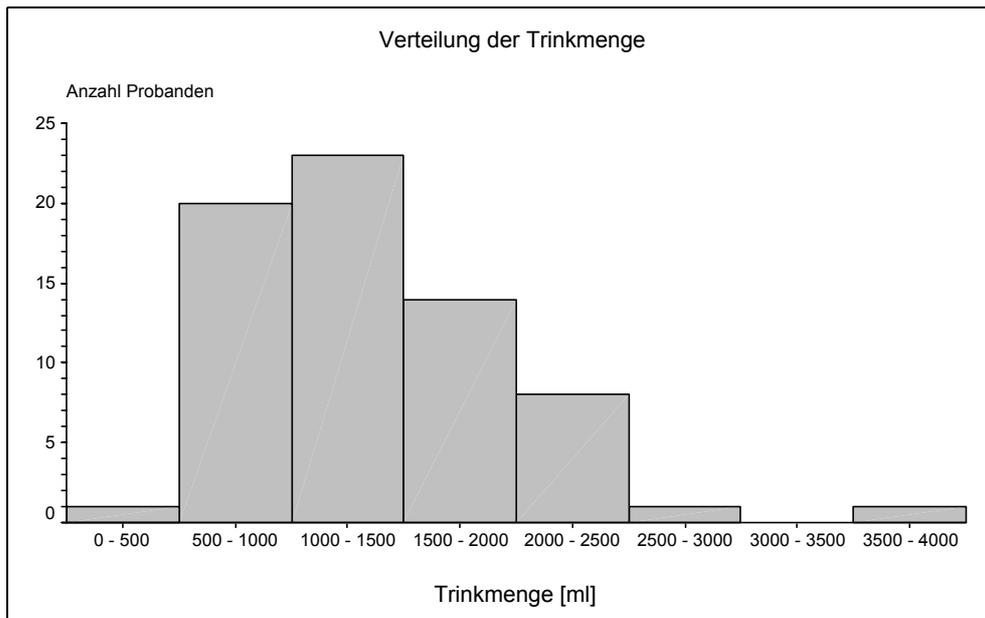


Abbildung 9: Verteilung der Trinkmenge

Die durchschnittliche Trinkmenge betrug 1300,0 ml bei einer Standardabweichung von 579,0 ml, der Bereich ging von 450 bis 3700 ml. Der Median betrug 1225 ml. In der Varianzanalyse zeigte sich, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auftraten ($p = 0,315$):

Tabelle 8: Die Trinkmenge unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

| Gruppe | Trinkmenge [ml] | | | | | |
|------------------|-----------------|--------|-------|-------|--------|--------|
| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
| Kontrollgruppe | 2 | 1154,2 | 495,4 | 450,0 | 2100,0 | 1000,0 |
| | 4 | | | | | |
| APC ohne Thromb. | 2 | 1376,0 | 659,6 | 600,0 | 3700,0 | 1300,0 |
| | 5 | | | | | |
| APC mit Thromb. | 1 | 1382,6 | 557,2 | 600,0 | 2800,0 | 1300,0 |
| | 9 | | | | | |
| Gesamt | 6 | 1299,6 | 579,0 | 450,0 | 3700,0 | 1225,0 |
| | 8 | | | | | |

Anmerkung: einfaktorielle Varianzanalyse: $p = 0,315$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

4.4. Hämatokritwerte

In jeweils 68 von 70 Fällen (97,1%) waren Angaben zum Hämatokrit-Wert zu Beginn des Druckkammeraufenthaltes und in 69 Fällen (98,6%) für die Untersuchung nach 12 Stunden verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass der Hämatokrit zu Beginn nicht als normalverteilt angesehen werden kann ($p = 0,017$). Nach 12 Stunden lag eine Normalverteilung vor ($p = 0,863$). Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die Verteilung der Hämatokrit-Werte zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

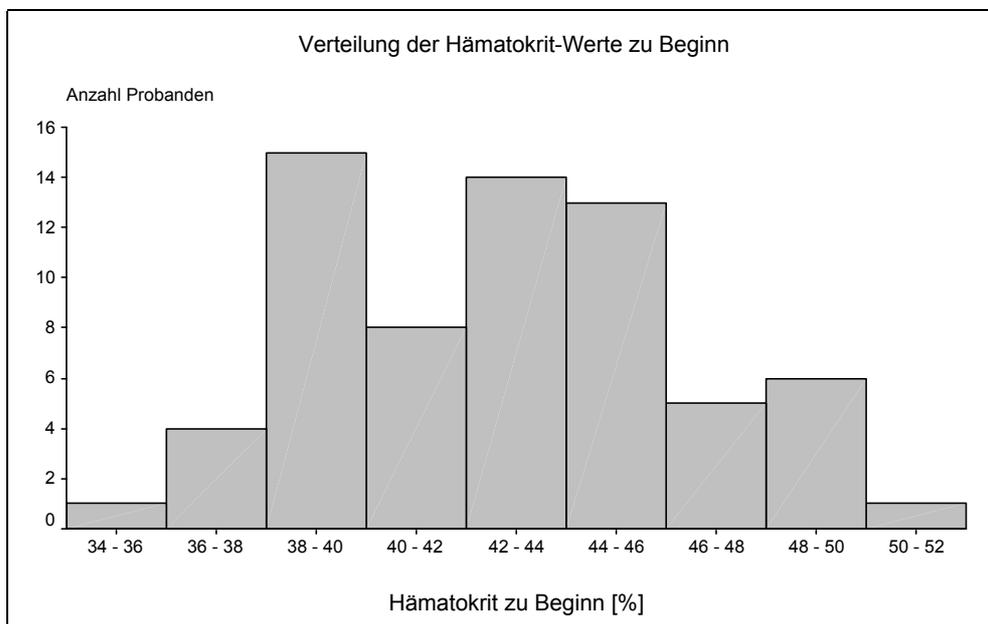


Abbildung 10: Verteilung der Hämatokrit-Werte zu Beginn (ohne Ausreißer)

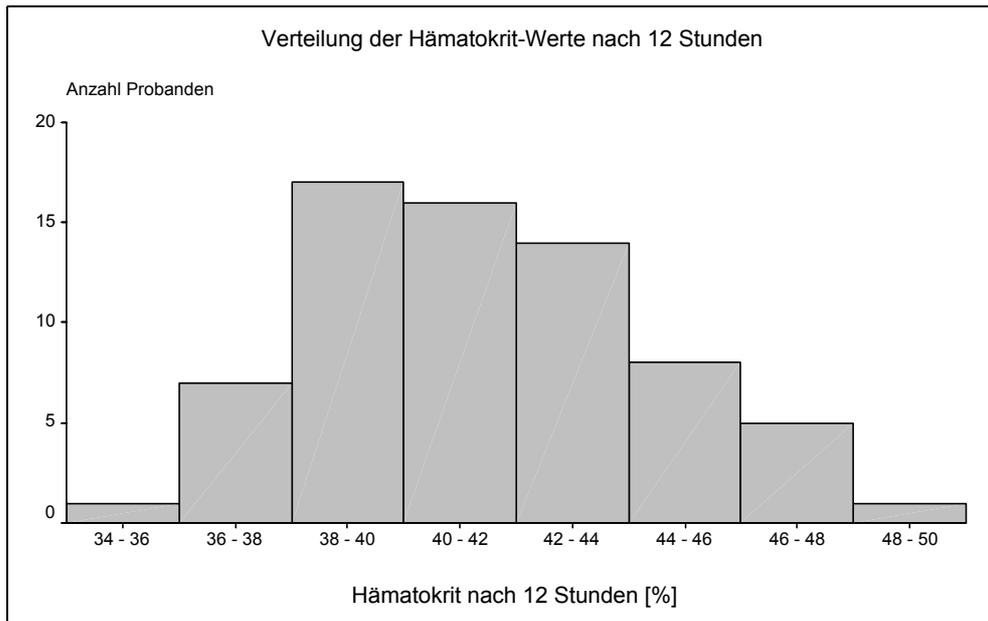


Abbildung 11: Verteilung der Hämatokrit-Werte nach 12 Stunden

Zu Beginn betrug der Hämatokrit durchschnittlich 43,6% mit einer Standardabweichung von 7,0 und einem Wertebereich von 35,8% bis 93,5%. Der Median betrug 42,8%. Nach 12 Stunden betrug der Hämatokrit durchschnittlich 41,3% mit einer Standardabweichung von 2,1 und einem Wertebereich von 34,8% bis 48,2%, während der Median nun 41,4% betrug. Dementsprechend verminderte sich der Hämatokrit-Wert um durchschnittlich 1,5%. Wegen der fehlenden Normalverteilung zu Beginn der Untersuchung mußte der nichtparametrische Wilcoxon-Test herangezogen werden. Dieser ergab, dass die Abnahme des Hämatokrit-Wertes statistisch hochsignifikant war ($p < 0,001$). In 54 Fällen war der Wert nach 12 Stunden kleiner als zu Beginn. Nur in 13 Fällen war es umgekehrt.

Die Tabelle 9 enthält die statistischen Kennwerte zum Verlauf des Hämatokrit.

Tabelle 9: Verlauf der Hämatokrit-Werte

| Merkmal | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|---|------|-----|------|------|------|
| Beginn ^{A)} | 6 | 43,6 | 7,0 | 35,8 | 50,5 | 42,8 |
| | 8 | | | | | |
| Nach 12 Stunden ^{A)} | 6 | 41,3 | 3,0 | 34,8 | 48,2 | 41,4 |
| | 9 | | | | | |
| Differenz | 6 | 1,5 | 2,1 | 6,1 | -3,0 | 1,3 |
| | 7 | | | | | |

Anmerkung: ^{A)} Wilcoxon-Test: $p < 0,001$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Bei separater Betrachtung der Gruppen zeigte sich, dass die Hkt-Werte in der gesunden Kontrollgruppe und bei Patienten mit APC-Resistenz ohne Thrombose signifikant abnahmen (Wilcoxon-Test: $p < 0,001$ bzw. $p = 0,002$). Auch bei Patienten mit APC-Resistenz und stattgehabter Thrombose fand sich eine Verminderung der Hkt-Werte, die jedoch nicht signifikant ausfiel ($p = 0,204$ im Wilcoxon-Test).

Wie der Kruskal-Wallis-Test zeigte, bestand weder zu Beginn der Untersuchung ($p = 0,778$) noch nach 12 Stunden ($p = 0,568$) ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen.

Tabelle 10 und Abbildung 12 zeigen den Verlauf der Hkt-Werte unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit.

Tabelle 10: Verlauf der Hämatokrit-Werte unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

| Merkmal | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|---|------|------|------|------|------|
| <i>Gesunde Kontrollgruppe</i> | | | | | | |
| Beginn ^{A)} | 2 | 43,4 | 3,8 | 36,9 | 49,2 | 44,1 |
| | 5 | | | | | |
| Nach 12 Stunden ^{A)} | 2 | 41,5 | 3,2 | 36,6 | 48,2 | 41,4 |
| | 5 | | | | | |
| <i>APC ohne Thrombose</i> | | | | | | |
| Beginn ^{B)} | 2 | 44,7 | 11,2 | 35,8 | 93,5 | 43,2 |
| | 3 | | | | | |
| Nach 12 Stunden ^{B)} | 2 | 40,7 | 2,9 | 34,8 | 47,1 | 41,1 |
| | 4 | | | | | |
| <i>APC mit Thrombose</i> | | | | | | |
| Beginn ^{C)} | 2 | 42,5 | 2,8 | 39,3 | 49,3 | 42,6 |
| | 0 | | | | | |
| Nach 12 Stunden ^{C)} | 2 | 41,9 | 2,8 | 38,4 | 47,6 | 41,8 |
| | 0 | | | | | |

Anmerkung: Wilcoxon-Test: ^{A)}p < 0,001 ^{B)}p = 0,002 ^{C)}p < 0,204

Kruskal-Wallis-Test: Beginn: p = 0,778; 12 Stunden: p = 0,568

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

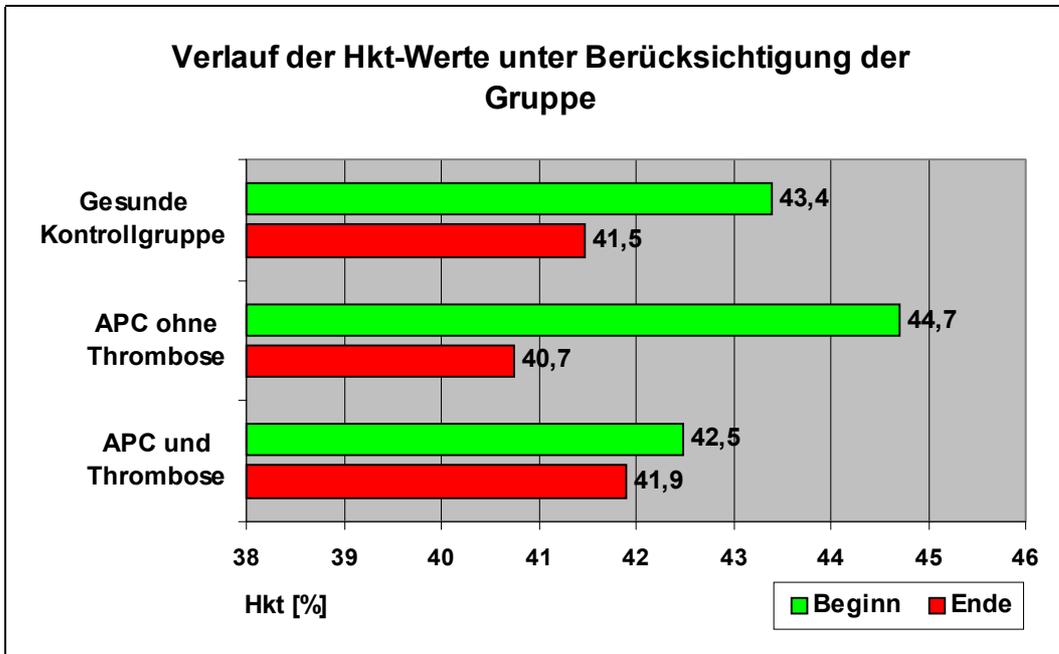


Abbildung 12: Verlauf der Hkt-Werte unter Berücksichtigung der Gruppenzugehörigkeit

4.5. Ergebnisse der Volumenbestimmung

4.5.1. Linkes Bein

In jeweils 69 von 70 Fällen (98,6%) waren Angaben zur Volumenbestimmung im linken Bein zu Beginn und Ende der Untersuchung verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass das Volumen zu Beginn und Ende der Untersuchung normalverteilt ist. ($p = 0,996$ bzw. $p = 1,000$).

Zu Beginn betrug das Volumen durchschnittlich 6070,1 ml mit einer Standardabweichung von 1531,4. Der Bereich ging von 2751 bis 9454,3 ml und der Median betrug 5956,0 ml.

Nach 12 Stunden betrug das Volumen durchschnittlich 6199,6 ml mit einer Standardabweichung von 1548,7. Der Bereich ging von 2729,3 bis 9544,0 ml und der Median betrug 6137,0 ml. Dementsprechend nahm das Volumen im linken Bein um durchschnittlich 129,5 ml zu bei einer Standardabweichung von 122,9. Der t-Test ergab, dass die Volumenzunahme statistisch hochsignifikant war ($p < 0,001$), d.h. der Unterschied zwischen Beginn der Untersuchung und den Messwerten nach 12 Stunden war relevant. Die Tabelle 11 zeigt die entsprechenden statistischen Kennwerte:

Tabelle 11: Verlauf der Volumenbestimmung im linken Bein

| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| Beginn ^{A)} | 69 | 6070,1 | 1531,4 | 2751,0 | 9454,3 | 5956,0 |
| Nach 12 Stunden ^{A)} | 69 | 6199,6 | 1548,7 | 2729,3 | 9544,0 | 6137,0 |
| Differenz | 69 | 129,5 | 122,9 | -87,7 | 554,7 | 134,3 |

Anmerkung: ^{A)} t-Test: $p < 0,001$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Verteilung der Ergebnisse der Volumenbestimmung zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

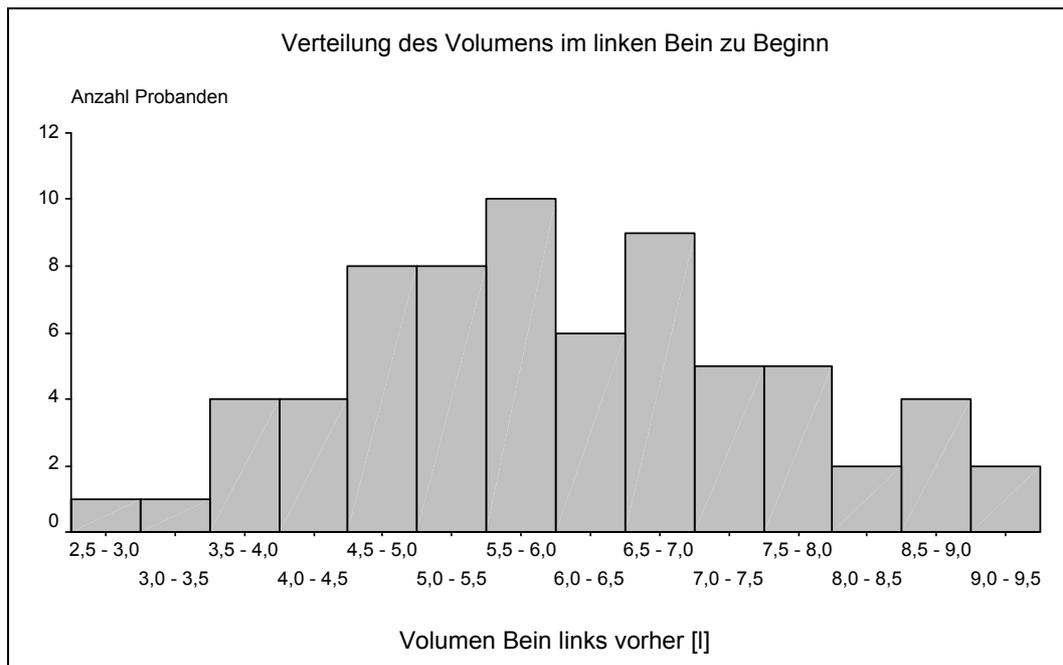


Abbildung 13: Verteilung des Volumens im linken Bein zu Beginn

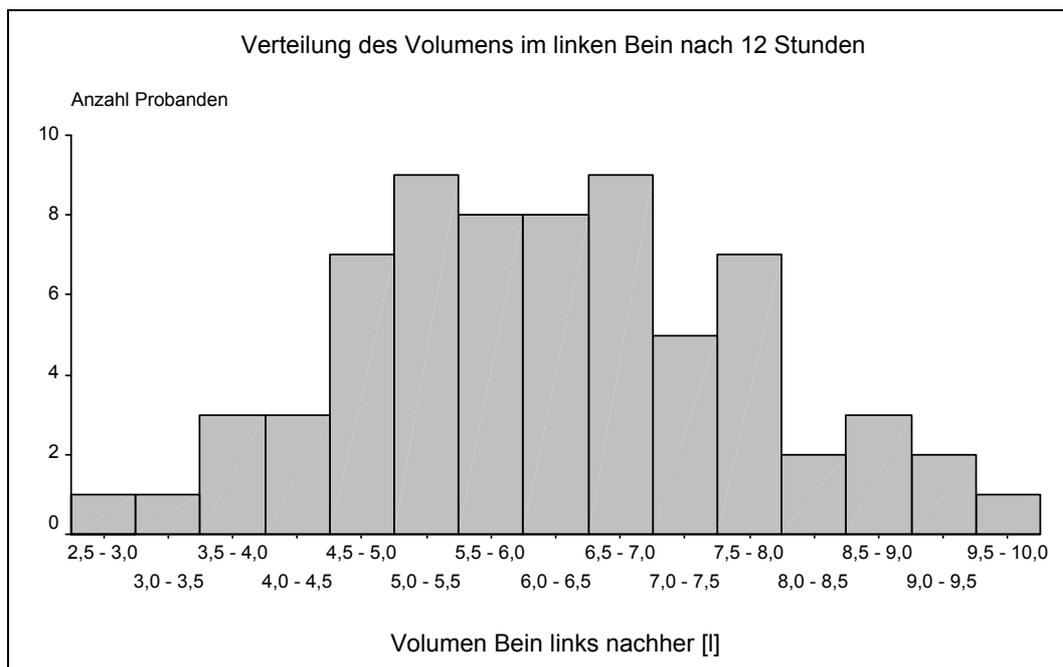


Abbildung 14: Verteilung des Volumens im linken Bein nach 12 Stunden

Zur Überprüfung der Einflüsse auf den Verlauf des Volumens im linken Bein wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen mit einem Meßwiederholungsfaktor durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Gruppenzugehörigkeit der Probanden, deren Geschlecht und Alter jeweils die Höhe der Beinvolumina zu Beginn der Untersuchung und nach 12 Stunden beeinflussten (Haupteffekt). Auf das Ausmaß der Volumenzunahme hatten diese Merkmale keinen Einfluß (Wechselwirkung mit dem Messwiederholungsfaktor). Der Tabelle 12 ist das Ergebnis der Varianzanalyse zu entnehmen:

Tabelle 12: Ergebnis der Varianzanalyse zum Verlauf des Volumens im linken Bein

| Variable | Signifikanz p als Haupteffekt | Signifikanz p für Wechselwirkung |
|----------------------|--------------------------------------|---|
| Messwiederholung | 0,000 | - |
| Gruppenzugehörigkeit | 0,044 | 0,545 |
| Geschlecht | 0,000 | 0,683 |
| Alter | 0,004 | 0,244 |

Anmerkung: Varianzanalyse mit Meßwiederholungsfaktor

Tabelle 13 und Abbildung 15 zeigen das Beinvolumen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit:

Tabelle 13: Verlauf des Volumens im linken Bein unter Berücksichtigung der Gruppe

| Gruppe | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|-------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| <i>Gesunde Kontrollgruppe</i> | Beginn | 25 | 5617,2 | 1595,3 | 2751,0 | 9454,3 | 5321,7 |
| | Ende | 25 | 5729,0 | 1625,4 | 2729,3 | 9544,0 | 5483,7 |
| | Differenz | 25 | 111,9 | 110,8 | -56,3 | 374,3 | 92,0 |
| <i>APC ohne Thrombose</i> | Beginn | 25 | 6233,7 | 1292,0 | 3513,3 | 8860,3 | 6085,7 |
| | Ende | 25 | 6380,6 | 1298,7 | 3510,3 | 8881,7 | 6266,3 |
| | Differenz | 25 | 146,9 | 143,6 | -61,7 | 554,7 | 117,0 |
| <i>APC und Thrombose</i> | Beginn | 19 | 6450,9 | 1662,8 | 3260,7 | 9007,7 | 6694,3 |
| | Ende | 19 | 6580,7 | 1668,4 | 3439,0 | 9343,0 | 6940,0 |
| | Differenz | 19 | 129,8 | 111,0 | -87,7 | 335,3 | 154,3 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Gruppe: $p = 0,044$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,545$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

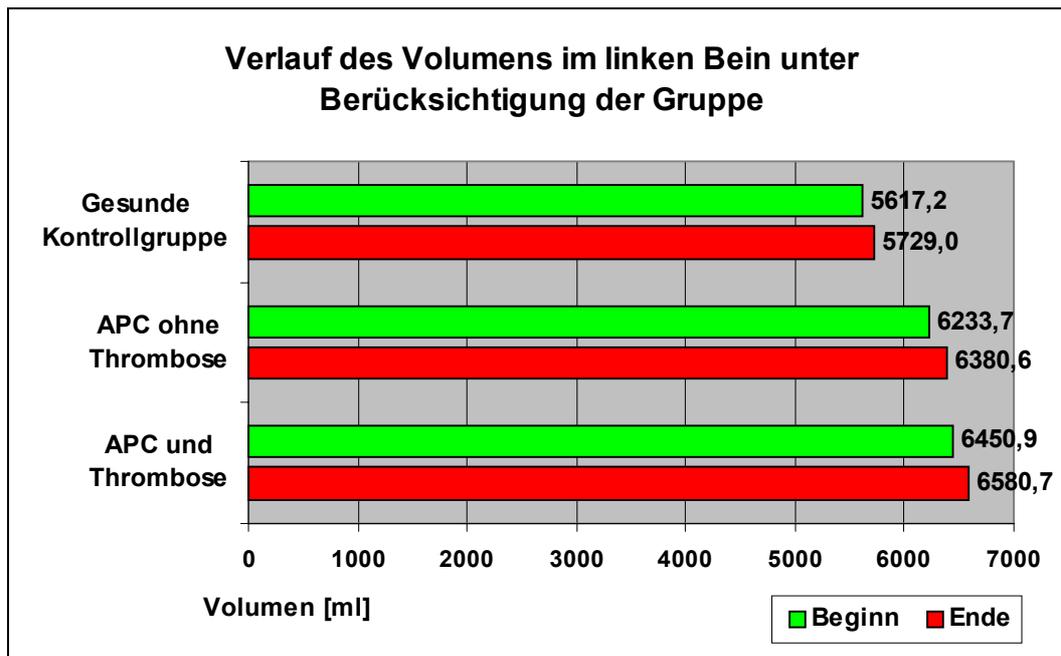


Abbildung 15: Verlauf des Volumens im linken Bein unter Berücksichtigung der Gruppe

Tabelle 14 zeigt den Verlauf des Beinvolumens in Abhängigkeit vom Geschlecht:

Tabelle 14: Verlauf des Volumens im linken Bein unter Berücksichtigung des Geschlechts

| Geschlecht | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|---------------|-----------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>Männer</i> | Beginn | 31 | 6746,5 | 1419,0 | 3580,3 | 9454,3 | 6676,7 |
| | Ende | 31 | 6883,2 | 1424,5 | 3731,7 | 9544,0 | 6913,3 |
| | Differenz | 31 | 136,6 | 121,6 | -87,7 | 374,3 | 149,0 |
| <i>Frauen</i> | Beginn | 38 | 5518,4 | 1407,6 | 2751,0 | 8860,3 | 5434,5 |
| | Ende | 38 | 5642,0 | 1432,5 | 2729,3 | 9053,0 | 5589,5 |
| | Differenz | 38 | 123,7 | 125,2 | -61,7 | 554,7 | 97,7 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Geschlecht: $p < 0,001$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,683$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Abschließend ist in Tabelle 15 der Verlauf des Beinvolumens in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den Altersgruppen wiedergegeben:

Tabelle 145: Verlauf des Volumens im linken Bein unter Berücksichtigung der Gruppe

| Alter | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------|-----------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 18-25 Jahre | Beginn | 14 | 5835,6 | 980,3 | 4030,3 | 7545,0 | 5852,8 |
| | Ende | 14 | 5951,4 | 1076,0 | 4003,0 | 7865,3 | 5917,0 |
| | Differenz | 14 | 115,8 | 121,0 | -43,7 | 320,3 | 88,3 |
| 25-40 Jahre | Beginn | 20 | 6770,4 | 1675,1 | 3584,3 | 9454,3 | 6877,7 |
| | Ende | 20 | 6862,3 | 1689,0 | 3584,3 | 9544,0 | 7084,0 |
| | Differenz | 20 | 92,0 | 123,4 | -61,7 | 347,7 | 67,2 |
| 40-60 Jahre | Beginn | 20 | 6218,4 | 1364,2 | 3580,3 | 8849,7 | 6097,3 |
| | Ende | 20 | 6389,7 | 1355,7 | 3731,7 | 9053,0 | 6226,7 |
| | Differenz | 20 | 171,3 | 134,3 | -87,7 | 554,7 | 153,8 |
| 60-70 Jahre | Beginn | 15 | 5157,8 | 1576,6 | 2751,0 | 8544,7 | 4996,0 |
| | Ende | 15 | 5294,3 | 1609,4 | 2729,3 | 8714,0 | 5066,0 |
| | Differenz | 15 | 136,6 | 99,1 | -56,3 | 286,0 | 150,7 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Alter: $p = 0,004$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,244$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

4.5.2. Rechtes Bein

In jeweils 69 von 70 Fällen (98,6%) waren Angaben zur Volumenbestimmung im rechten Bein zu Beginn und Ende der Untersuchung verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass das Volumen zu Beginn und Ende der Untersuchung als normalverteilt angesehen werden kann ($p = 0,874$ bzw. $p = 0,995$).

Zu Beginn betrug das Volumen durchschnittlich 6098,6 ml mit einer Standardabweichung von 1534,3. Der Bereich ging von 2783,3 bis 9491,0 ml und der Median betrug 6201,7 ml. Nach 12 Stunden betrug das Volumen durchschnittlich 6233,0 ml mit einer Standardabweichung von 1573,3. Der Bereich ging von 2790,0 bis 9761,3 ml und der Median betrug 6311,0 ml. Dementsprechend nahm das Volumen im rechten Bein um durchschnittlich 134,1 ml zu bei einer Standardabweichung von 153,8. Der t-Test ergab, dass die

Volumenzunahme hochsignifikant war ($p < 0,001$). Die Tabelle 16 zeigt die entsprechenden statistischen Kennwerte:

Tabelle 156: Verlauf der Volumenbestimmung im rechten Bein

| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| Beginn ^{A)} | 69 | 6098,9 | 1534,3 | 2783,3 | 9491,0 | 6201,7 |
| Nach 12 Stunden ^{A)} | 69 | 6233,0 | 1573,3 | 2790,0 | 9761,3 | 6311,0 |
| Differenz | 69 | 134,1 | 153,8 | -173,0 | 627,0 | 107,0 |

Anmerkung: ^{A)} t-Test: $p < 0,001$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Verteilung der Ergebnisse der Volumenbestimmung zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

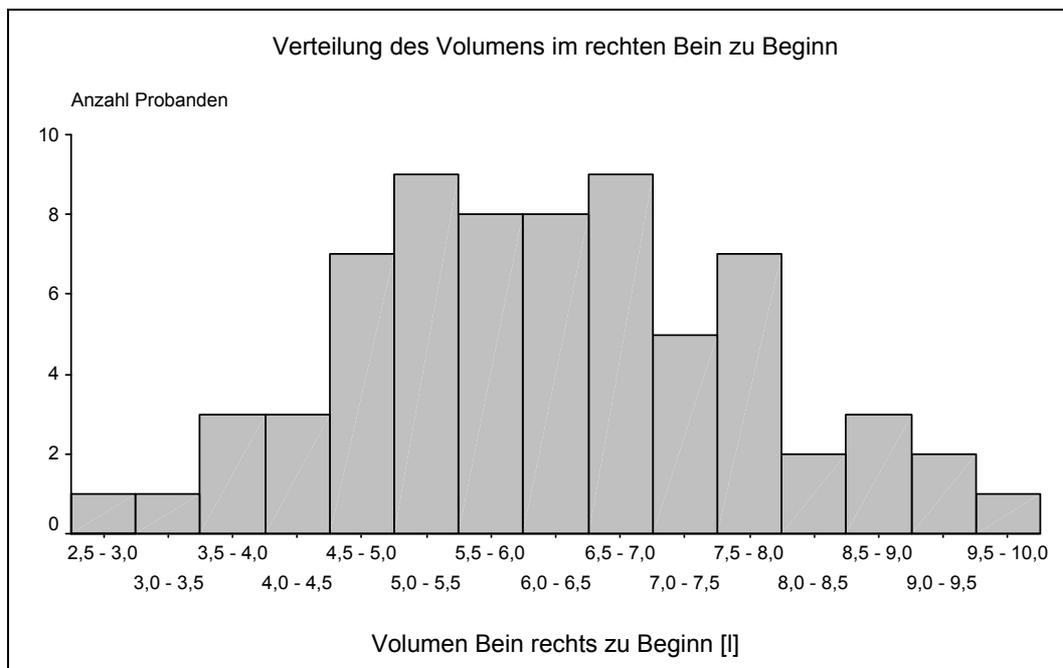


Abbildung 16: Verteilung des Volumens im rechten Bein zu Beginn

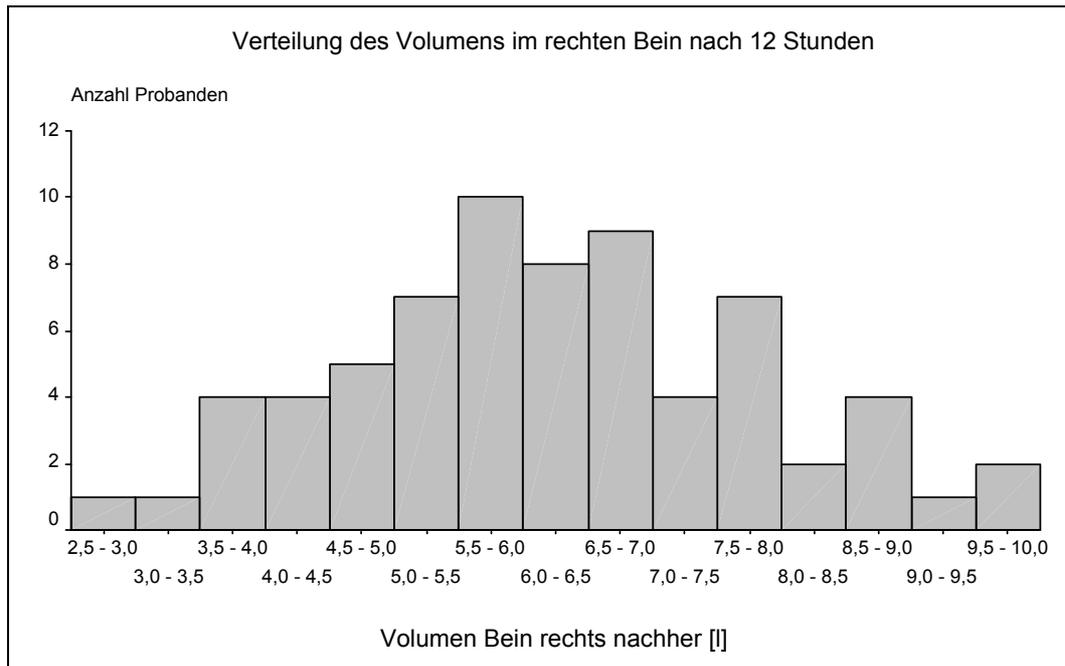


Abbildung 17: Verteilung des Volumens im rechten Bein nach 12 Stunden

Zur Überprüfung der Einflüsse auf den Verlauf des Volumens im rechten Bein wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen mit einem Meßwiederholungsfaktor durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Gruppenzugehörigkeit der Probanden, deren Geschlecht und Alter jeweils die Höhe der Beinvolumina zu Beginn der Untersuchung und nach 12 Stunden beeinflussten (Haupteffekt). Auf das Ausmaß der Volumenzunahme hatten diese Merkmale keinen Einfluß (Wechselwirkung mit dem Messwiederholungsfaktor). Der Tabelle 17 ist das Ergebnis der Varianzanalyse zu entnehmen:

Tabelle 167: Ergebnis der Varianzanalyse zum Verlauf des Volumens im rechten Bein

| Variable | Signifikanz p als Haupteffekt | Signifikanz p für Wechselwirkung |
|----------------------|--------------------------------------|---|
| Messwiederholung | 0,000 | - |
| Gruppenzugehörigkeit | 0,042 | 0,811 |
| Geschlecht | 0,000 | 0,396 |
| Alter | 0,003 | 0,081 |

Anmerkung: Varianzanalyse mit Meßwiederholungsfaktor

Tabelle 18 und Abbildung 18 zeigen das Beinvolumen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit:

Tabelle 178: Verlauf des Volumens im rechten Bein unter Berücksichtigung der Gruppe

| Gruppe | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|-------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| <i>Gesunde Kontrollgruppe</i> | Beginn | 25 | 5635,5 | 1582,4 | 2783,3 | 9491,0 | 5542,7 |
| | Ende | 25 | 5759,1 | 1655,3 | 2790,0 | 9761,3 | 5565,3 |
| | Differenz | 25 | 123,6 | 173,1 | -39,0 | 627,0 | 53,0 |
| <i>APC ohne Thrombose</i> | Beginn | 25 | 6263,2 | 1311,0 | 3426,7 | 8669,0 | 6218,0 |
| | Ende | 25 | 6405,9 | 1321,8 | 3501,3 | 8676,0 | 6408,7 |
| | Differenz | 25 | 142,7 | 150,8 | -117,3 | 521,0 | 127,3 |
| <i>APC und Thrombose</i> | Beginn | 19 | 6492,5 | 1662,5 | 3193,7 | 9367,0 | 6549,0 |
| | Ende | 19 | 6629,2 | 1687,9 | 3345,3 | 9585,0 | 6811,7 |
| | Differenz | 19 | 136,6 | 137,0 | -173,0 | 340,7 | 143,7 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Gruppe: $p = 0,042$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,811$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

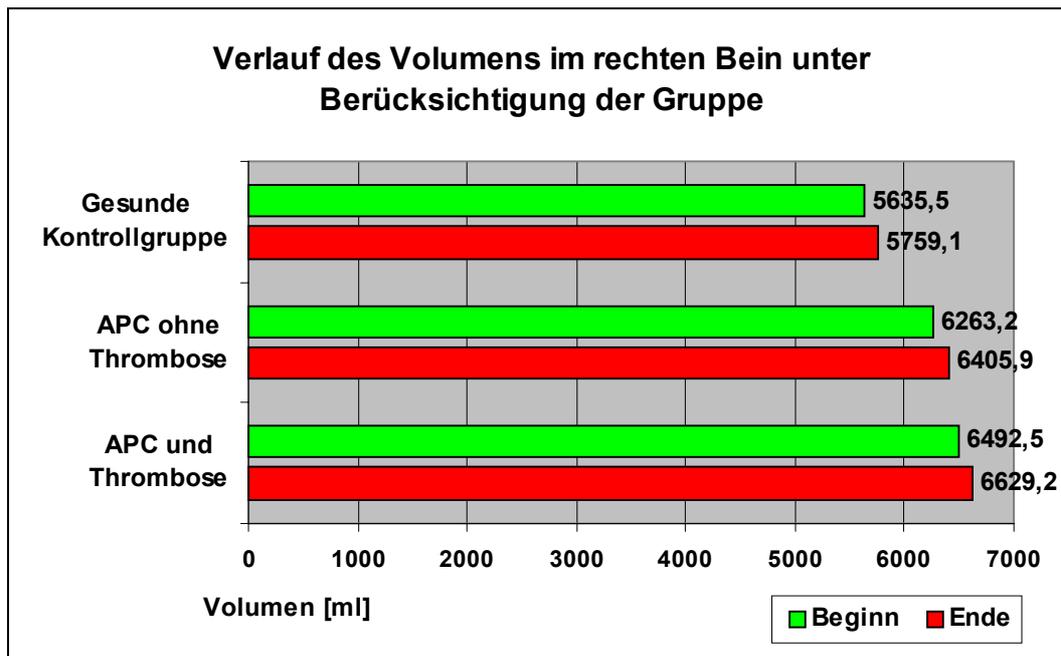


Abbildung 18: Verlauf des Volumens im rechten Bein unter Berücksichtigung der Gruppe

Tabelle 19 zeigt den Verlauf des Beinvolumens in Abhängigkeit vom Geschlecht:

Tabelle 189: Verlauf des Volumens im rechten Bein unter Berücksichtigung des Geschlechts

| Geschlecht | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|---------------|-----------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>Männer</i> | Beginn | 31 | 6762,2 | 1468,7 | 3610,0 | 9491,0 | 6825,3 |
| | Ende | 31 | 6918,5 | 1492,2 | 3810,7 | 9761,3 | 6836,3 |
| | Differenz | 31 | 156,3 | 171,7 | -173,0 | 627,0 | 125,0 |
| <i>Frauen</i> | Beginn | 38 | 5557,9 | 1381,4 | 2783,3 | 8845,3 | 5552,8 |
| | Ende | 38 | 5673,8 | 1424,5 | 2790,0 | 9176,0 | 5633,3 |
| | Differenz | 38 | 116,0 | 137,1 | -117,3 | 521,0 | 106,8 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Geschlecht: $p < 0,001$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,396$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Abschließend ist in Tabelle 20 der Verlauf des Beinvolumens in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den Altersgruppen wiedergegeben:

Tabelle 20: Verlauf des Volumens im rechten Bein unter Berücksichtigung der Gruppe

| Alter | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|--------------------|-----------|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>18-25 Jahre</i> | Beginn | 14 | 5923,6 | 989,0 | 4226,7 | 7885,7 | 5965,8 |
| | Ende | 14 | 6005,3 | 1046,4 | 4197,0 | 7895,7 | 6037,3 |
| | Differenz | 14 | 81,7 | 113,6 | -39,0 | 302,3 | 28,7 |
| <i>25-40 Jahre</i> | Beginn | 20 | 6819,3 | 1701,0 | 3610,0 | 9491,0 | 6914,5 |
| | Ende | 20 | 6904,1 | 1725,3 | 3596,0 | 9761,3 | 7005,7 |
| | Differenz | 20 | 84,8 | 143,7 | -173,0 | 413,0 | 49,5 |
| <i>40-60 Jahre</i> | Beginn | 20 | 6234,2 | 1317,1 | 3610,0 | 8845,3 | 6322,2 |
| | Ende | 20 | 6426,4 | 1358,1 | 3810,7 | 9176,0 | 6463,7 |
| | Differenz | 20 | 192,2 | 175,8 | -26,7 | 627,0 | 148,2 |
| <i>60-70 Jahre</i> | Beginn | 15 | 5121,8 | 1556,9 | 2783,3 | 8321,3 | 5059,3 |
| | Ende | 15 | 5293,1 | 1663,8 | 2790,0 | 8676,0 | 5114,7 |
| | Differenz | 15 | 171,3 | 142,6 | 6,7 | 514,0 | 151,7 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Alter: $p = 0,002$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,081$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

4.5.3. Linker Unterschenkel

In allen 70 Fällen waren Angaben zur Volumenbestimmung im linken Unterschenkel zu Beginn und Ende der Untersuchung verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass das Volumen zu Beginn und Ende der Untersuchung als normalverteilt angesehen werden kann ($p = 0,672$ bzw. $p = 0,779$).

Zu Beginn betrug das Volumen durchschnittlich 3167,6 ml mit einer Standardabweichung von 677,2. Der Bereich ging von 1738,3 bis 4644,3 ml und der Median betrug 3140,5 ml.

Nach 12 Stunden betrug das Volumen durchschnittlich 3287,1 ml mit einer Standardabweichung von 703,0. Der Bereich ging von 1918,0 bis 4770,7 ml und der Median betrug 3278,0 ml. Dementsprechend nahm das Volumen im linken Unterschenkel um durchschnittlich 119,5 ml zu bei einer Standardabweichung von 67,0. Der t-Test ergab, dass die Volumenzunahme statistisch hochsignifikant war ($p < 0,001$). Die Tabelle 21 zeigt die entsprechenden statistischen Kennwerte:

Tabelle 191: Verlauf der Volumenbestimmung im linken Unterschenkel

| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|----|--------|-------|--------|--------|--------|
| Beginn ^{A)} | 70 | 3167,6 | 677,2 | 1738,3 | 4644,3 | 3140,5 |
| Nach 12 Stunden ^{A)} | 70 | 3287,1 | 703,0 | 1918,0 | 4770,7 | 3278,0 |
| Differenz | 70 | 119,5 | 67,0 | -16,7 | 266,0 | 118,8 |

Anmerkung: ^{A)} t-Test: $p < 0,001$ Statist. Kennwerte:
MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Verteilung der Ergebnisse der Volumenbestimmung zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

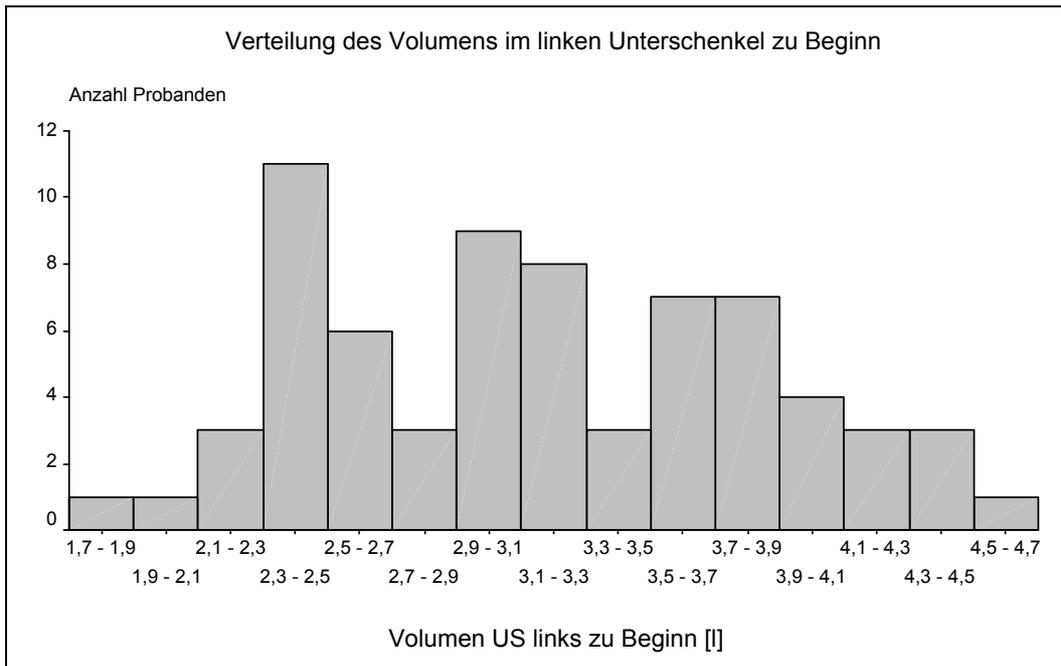


Abbildung 19: Verteilung des Volumens im linken Unterschenkel zu Beginn

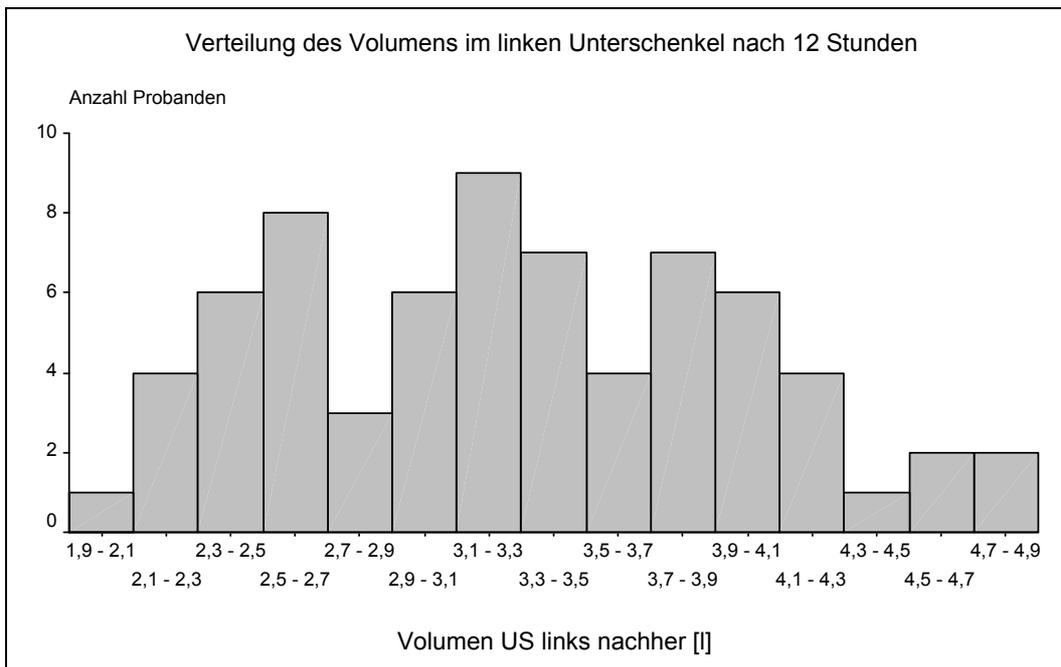


Abbildung 20: Verteilung des Volumens im linken Unterschenkel nach 12 Stunden

Zur Überprüfung der Einflüsse auf den Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen mit einem Meßwiederholungsfaktor durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Geschlechtszugehörigkeit der Probanden die Höhe der Unterschenkelvolumina zu Beginn der Untersuchung und nach 12 Stunden signifikant beeinflusste. Ohne entsprechenden Einfluss waren die Gruppenzugehörigkeit der Probanden und deren Alter. Auf das Ausmaß der Volumenzunahme hatte keines der Merkmale keinen Einfluß. Der Tabelle 22 ist das Ergebnis der Varianzanalyse zu entnehmen:

Tabelle 202: Ergebnis der Varianzanalyse zum Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel

| Variable | Signifikanz p als Haupteffekt | Signifikanz p für Wechselwirkung |
|----------------------|--------------------------------------|---|
| Messwiederholung | 0,000 | - |
| Gruppenzugehörigkeit | 0,148 | 0,104 |
| Geschlecht | 0,000 | 0,571 |
| Alter | 0,076 | 0,378 |

Anmerkung: Varianzanalyse mit Meßwiederholungsfaktor

Tabelle 23 und Abbildung 21 zeigen das linke Unterschenkelvolumen in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit:

Tabelle 23: Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel unter Berücksichtigung der Gruppe

| Gruppe | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|-------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| <i>Gesunde Kontrollgruppe</i> | Beginn | 25 | 3030,5 | 622,7 | 2096,0 | 3965,7 | 2984,0 |
| | Ende | 25 | 3126,3 | 668,1 | 2156,3 | 4144,0 | 3120,7 |
| | Differenz | 25 | 95,8 | 64,9 | -16,7 | 196,7 | 93,3 |
| <i>APC ohne Thrombose</i> | Beginn | 25 | 3268,3 | 646,9 | 2401,7 | 4644,3 | 3076,3 |
| | Ende | 25 | 3399,5 | 671,4 | 2482,0 | 4770,7 | 3274,7 |
| | Differenz | 25 | 131,2 | 65,0 | 8,3 | 266,0 | 126,3 |
| <i>APC und Thrombose</i> | Beginn | 20 | 3213,1 | 779,0 | 1738,3 | 4439,7 | 3220,7 |
| | Ende | 20 | 3347,7 | 779,1 | 1918,0 | 4665,3 | 3331,8 |
| | Differenz | 20 | 134,6 | 67,1 | -2,7 | 241,7 | 123,2 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Gruppe: $p = 0,148$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,104$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

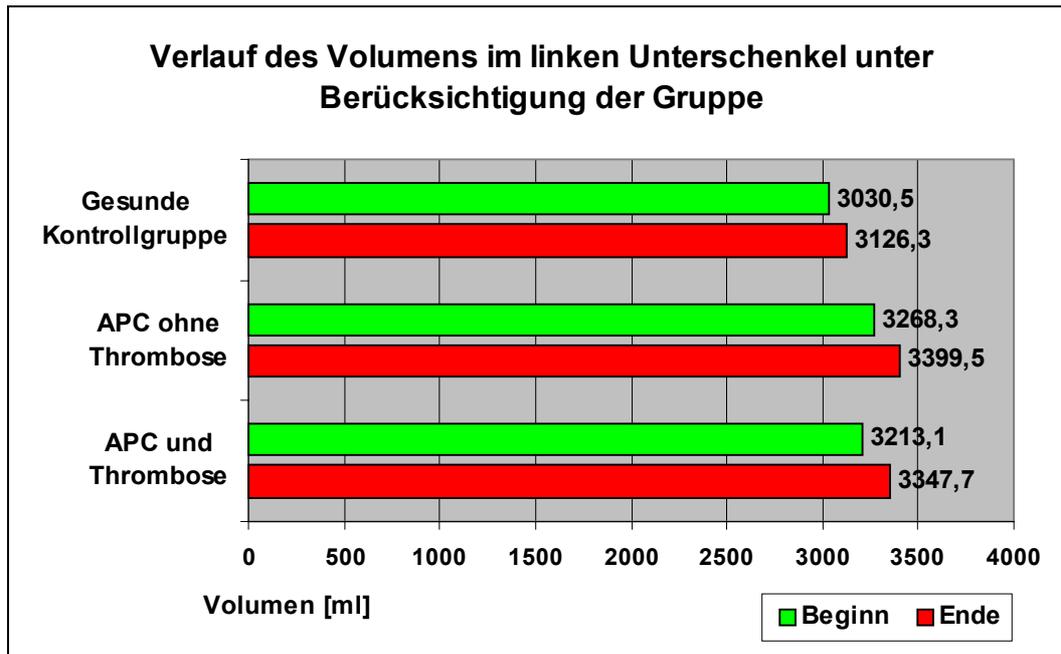


Abbildung 21: Verlauf des Volumens im linken US unter Berücksichtigung der Gruppe

Tabelle 24 zeigt den Verlauf des linken Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit vom Geschlecht:

Tabelle 214: Verlauf des Volumens im linken US unter Berücksichtigung des Geschlechts

| Geschlecht | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|---------------|-----------|----|--------|-------|--------|--------|--------|
| <i>Männer</i> | Beginn | 31 | 3479,6 | 632,4 | 2352,7 | 4644,3 | 3616,0 |
| | Ende | 31 | 3602,6 | 647,3 | 2409,0 | 4770,7 | 3769,3 |
| | Differenz | 31 | 123,0 | 61,5 | -2,7 | 241,7 | 123,7 |
| <i>Frauen</i> | Beginn | 39 | 2919,5 | 611,9 | 1738,3 | 4490,3 | 2929,3 |
| | Ende | 39 | 3036,4 | 648,8 | 1918,0 | 4756,3 | 3031,7 |
| | Differenz | 39 | 116,8 | 71,7 | -16,7 | 266,0 | 115,7 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Geschlecht: $p < 0,001$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,571$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Abschließend ist in Tabelle 25 der Verlauf des Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den Altersgruppen wiedergegeben:

Tabelle 225: Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel unter Berücksichtigung der Gruppe

| Alter | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------|-----------|----|--------|-------|--------|--------|--------|
| 18-25 Jahre | Beginn | 14 | 2779,8 | 483,2 | 2096,0 | 3655,0 | 2729,2 |
| | Ende | 14 | 2872,1 | 537,1 | 2158,0 | 3843,0 | 2770,8 |
| | Differenz | 14 | 92,3 | 73,1 | -16,7 | 215,3 | 81,0 |
| 25-40 Jahre | Beginn | 20 | 3236,6 | 700,2 | 2154,5 | 4490,3 | 3232,3 |
| | Ende | 20 | 3354,7 | 732,0 | 2159,7 | 4756,3 | 3331,8 |
| | Differenz | 20 | 118,1 | 69,7 | 5,2 | 266,0 | 98,7 |
| 40-60 Jahre | Beginn | 20 | 3418,3 | 566,6 | 2497,0 | 4439,7 | 3503,3 |
| | Ende | 20 | 3557,0 | 572,5 | 2620,7 | 4665,3 | 3648,8 |
| | Differenz | 20 | 138,7 | 54,4 | 37,7 | 236,7 | 129,4 |
| 60-70 Jahre | Beginn | 16 | 3107,1 | 803,3 | 1738,3 | 4644,3 | 2930,5 |
| | Ende | 16 | 3228,3 | 813,5 | 1918,0 | 4770,7 | 3154,3 |
| | Differenz | 16 | 121,2 | 70,2 | -2,7 | 234,7 | 126,0 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Alter: $p = 0,076$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,378$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Zur Überprüfung der Einflüsse auf den Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel wurde zusätzlich eine mehrfaktorielle Kovarianzanalyse mit einem Meßwiederholungsfaktor durchgeführt. Kovarianten waren die Trinkmenge und der Body-mass-index. Es zeigte sich, dass in diesem Modell keine der Einflußvariablen eine statistisch signifikante Relation zum Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel zeigte.

Tabelle 26: Ergebnis der Varianzanalyse zum Verlauf des Volumens im linken Unterschenkel

| Variable | Art | Signifikanz p |
|-----------------|-----------|---------------|
| Body-mass-index | Kovariate | 0,56 |
| Trinkmenge | Kovariate | 0,752 |

Anmerkung: Kovarianzanalyse mit einem Meßwiederholungsfaktor

4.5.4 Rechter Unterschenkel

In allen 70 Fällen waren Angaben zur Volumenbestimmung im rechten Unterschenkel zu Beginn und Ende der Untersuchung verfügbar. Im Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest zeigte sich, dass das Volumen zu Beginn und Ende der Untersuchung als normalverteilt angesehen werden kann ($p = 0,632$ bzw. $p = 0,577$).

Zu Beginn betrug das Volumen durchschnittlich 3191,8 ml mit einer Standardabweichung von 686,4. Der Bereich ging von 1703,7 bis 4575,7 ml und der Median betrug 3058,3 ml.

Nach 12 Stunden betrug das Volumen durchschnittlich 3308,9 ml mit einer Standardabweichung von 725,0. Der Bereich ging von 1899,0 bis 4900,0 ml und der Median betrug 3261,3 ml. Dementsprechend nahm das Volumen im rechten Unterschenkel um durchschnittlich 117,0 ml zu bei einer Standardabweichung von 81,8. Der t-Test ergab, dass die Volumenzunahme hochsignifikant war ($p < 0,001$).

Die Tabelle 27 zeigt die entsprechenden statistischen Kennwerte:

Tabelle 237: Verlauf der Volumenbestimmung im rechten Unterschenkel

| | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|----|--------|-------|--------|--------|--------|
| Beginn ^{A)} | 70 | 3191,8 | 686,4 | 1703,7 | 4575,7 | 3058,3 |
| Nach 12 Stunden ^{A)} | 70 | 3308,9 | 725,0 | 1899,0 | 4900,0 | 3261,3 |
| Differenz | 70 | 117,0 | 81,8 | -22,7 | 324,3 | 104,3 |

Anmerkung: ^{A)} t-Test: $p < 0,001$ Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die Verteilung der Ergebnisse der Volumenbestimmung zu den beiden Untersuchungszeitpunkten.

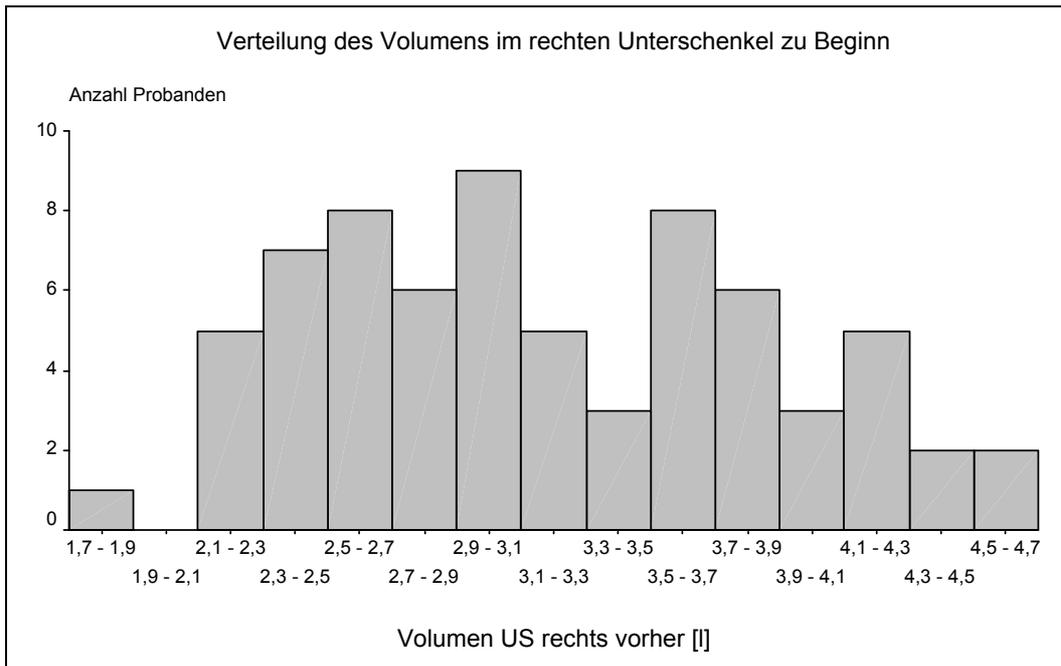


Abbildung 22: Verteilung des Volumens im rechten Unterschenkel zu Beginn

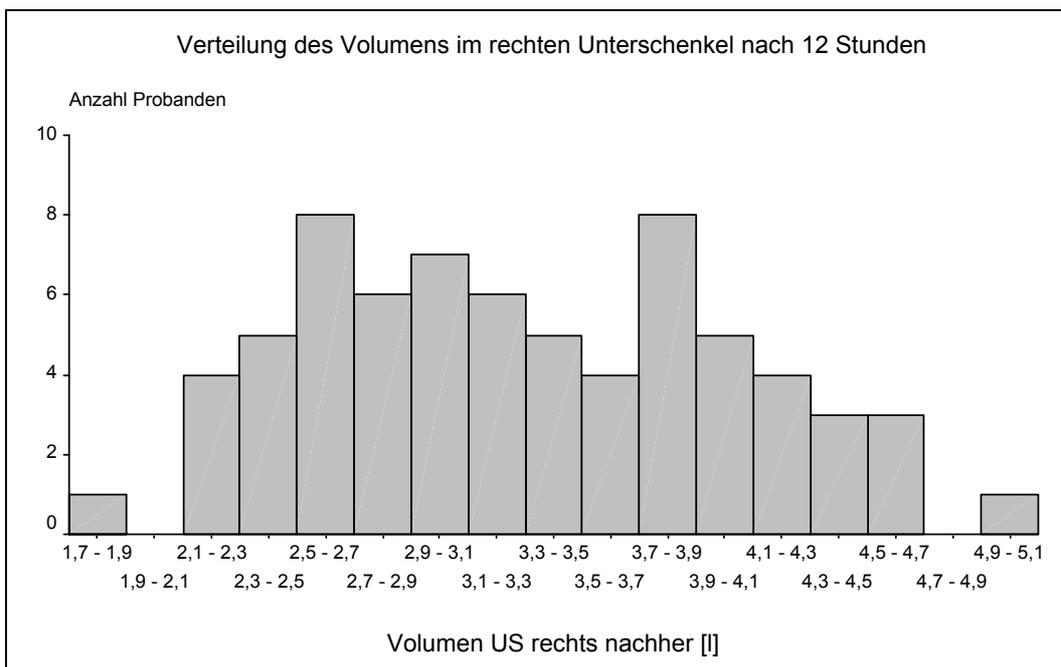


Abbildung 233: Verteilung des Volumens im rechten Unterschenkel nach 12 Stunden

Zur Überprüfung der Einflüsse auf den Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel wurden mehrfaktorielle Varianzanalysen mit einem Meßwiederholungsfaktor durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Geschlechtszugehörigkeit der Probanden die Höhe der Unterschenkelvolumina zu Beginn der Untersuchung und nach 12 Stunden signifikant beeinflusste. Ohne entsprechenden Einfluss waren die Gruppenzugehörigkeit der Probanden und deren Alter. Auf das Ausmaß der Volumenzunahme hatte keines der Merkmale einen Einfluß. Der Tabelle 28 ist das Ergebnis der Varianzanalyse zu entnehmen:

Tabelle 248: Ergebnis der Varianzanalyse zum Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel

| Variable | Signifikanz p als Haupteffekt | Signifikanz p für Wechselwirkung |
|----------------------|--------------------------------------|---|
| Messwiederholung | 0,000 | - |
| Gruppenzugehörigkeit | 0,175 | 0,182 |
| Geschlecht | 0,000 | 0,137 |
| Alter | 0,087 | 0,164 |

Anmerkung: Varianzanalyse mit Meßwiederholungsfaktor

Tabelle 29 und Abbildung 24 zeigen den Verlauf des rechten Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit:

Tabelle 259: Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel unter Berücksichtigung der Gruppe

| Gruppe | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------------------------|-------------|----------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|
| <i>Gesunde Kontrollgruppe</i> | Beginn | 25 | 3050,5 | 652,0 | 2154,3 | 4115,7 | 3024,3 |
| | Ende | 25 | 3146,3 | 709,3 | 2183,0 | 4199,7 | 3073,0 |
| | Differenz | 25 | 95,8 | 92,5 | -22,7 | 321,7 | 72,0 |
| <i>APC ohne Thrombose</i> | Beginn | 25 | 3288,7 | 637,6 | 2419,7 | 4575,7 | 3062,0 |
| | Ende | 25 | 3413,7 | 676,2 | 2481,3 | 4900,0 | 3281,0 |
| | Differenz | 25 | 125,0 | 75,7 | -8,7 | 324,3 | 114,3 |
| <i>APC und Thrombose</i> | Beginn | 20 | 3247,3 | 786,6 | 1703,7 | 4506,0 | 3232,7 |
| | Ende | 20 | 3381,0 | 800,6 | 1899,0 | 4564,7 | 3390,3 |
| | Differenz | 20 | 133,7 | 72,7 | -8,0 | 266,7 | 137,5 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Gruppe: $p = 0,175$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,182$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

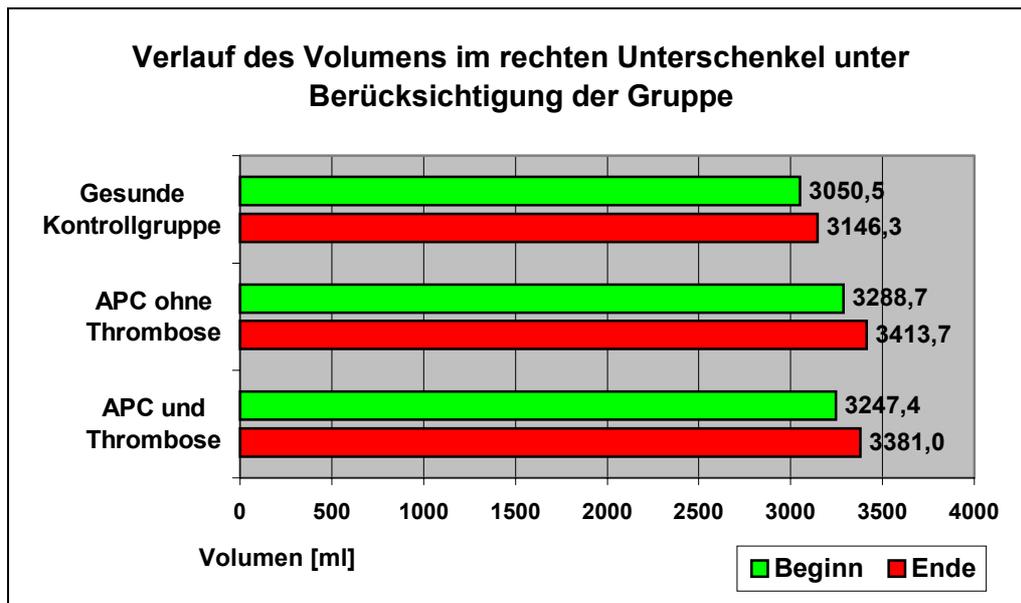


Abbildung 24: Verlauf des Volumens im rechten US unter Berücksichtigung der Gruppe

Tabelle 30 zeigt den Verlauf des rechten Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit vom Geschlecht:

Tabelle 30: Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel unter Berücksichtigung des Geschlechts

| Geschlecht | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|---------------|-----------|----|--------|-------|--------|--------|--------|
| <i>Männer</i> | Beginn | 31 | 3494,1 | 635,3 | 2288,3 | 4506,0 | 3622,0 |
| | Ende | 31 | 3626,6 | 673,8 | 2349,0 | 4596,3 | 3788,3 |
| | Differenz | 31 | 132,4 | 86,8 | -8,7 | 321,7 | 121,7 |
| <i>Frauen</i> | Beginn | 39 | 2951,6 | 634,9 | 1703,7 | 4575,7 | 2864,0 |
| | Ende | 39 | 3056,4 | 669,5 | 1899,0 | 4900,0 | 2979,0 |
| | Differenz | 39 | 104,8 | 76,5 | -22,7 | 324,3 | 101,0 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Geschlecht: $p < 0,001$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,137$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

Abschließend ist in Tabelle 31 der Verlauf des rechten Unterschenkelvolumens in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den Altersgruppen wiedergegeben:

Tabelle 31: Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel unter Berücksichtigung der Gruppe

| Alter | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|-------------|-----------|----|--------|-------|--------|--------|--------|
| 18-25 Jahre | Beginn | 14 | 2823,2 | 479,1 | 2178,0 | 3594,0 | 2801,0 |
| | Ende | 14 | 2895,6 | 525,1 | 2183,0 | 3722,0 | 2846,8 |
| | Differenz | 14 | 72,3 | 67,7 | -22,7 | 205,7 | 62,3 |
| 25-40 Jahre | Beginn | 20 | 3292,6 | 737,4 | 2198,5 | 4575,7 | 3150,3 |
| | Ende | 20 | 3409,9 | 784,3 | 2190,7 | 4900,0 | 3270,0 |
| | Differenz | 20 | 117,3 | 83,8 | -7,8 | 324,3 | 104,3 |
| 40-60 Jahre | Beginn | 20 | 3436,8 | 549,3 | 2484,0 | 4300,7 | 3540,8 |
| | Ende | 20 | 3565,4 | 556,6 | 2637,3 | 4479,7 | 3723,0 |
| | Differenz | 20 | 128,7 | 80,3 | -8,7 | 321,7 | 121,7 |
| 60-70 Jahre | Beginn | 16 | 3082,3 | 815,1 | 1703,7 | 4395,0 | 2926,3 |
| | Ende | 16 | 3223,5 | 859,4 | 1899,0 | 4596,3 | 3031,5 |
| | Differenz | 16 | 141,3 | 84,2 | 35,0 | 306,0 | 130,3 |

Anmerkung: Messwiederholungs-Varianzanalyse

Haupteffekt Alter: $p = 0,087$ Volumenänderung: $p < 0,001$ Wechselwirkung: $p = 0,164$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. – Median

Zur Überprüfung der Einflüsse auf den Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel wurde zusätzlich eine mehrfaktorielle Kovarianzanalyse mit einem Meßwiederholungsfaktor durchgeführt. Kovariaten waren die Trinkmenge, der Body-mass-index. Es zeigte sich, dass in diesem Modell keine der Einflußvariablen eine statistisch signifikante Relation zum Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel zeigte.

Tabelle 32: Ergebnis der Varianzanalyse zum Verlauf des Volumens im rechten Unterschenkel

| Variable | Art | Signifikanz p |
|-----------------|-----------|---------------|
| Body-mass-index | Kovariate | 0,869 |
| Trinkmenge | Kovariate | 0,723 |

Anmerkung: Kovarianzanalyse mit einem Meßwiederholungsfaktor

4.5.5 Postthrombotisches Bein

Von den insgesamt 20 Probanden mit einer Thrombose in der Anamnese hatten 5 Probanden eine Thrombose in den Armen. Von den anderen 15 ereignete sich das thrombotische Ereignis bei 9 Probanden im linken Unterschenkel und bei 5 Probanden im rechten Unterschenkel. Ein Proband erlitt bereits zwei Thrombosen, die letzte im rechten Unterschenkel, drei Jahre zuvor ereignete sich eine Thrombose im linken Unterschenkel.

Zu Beginn betrug das Volumen des postthrombotischen Unterschenkels durchschnittlich 3315,12ml mit einer Standardabweichung von 847,38. Der Bereich ging von 1738,33 bis 4439,67 ml und der Median betrug 3495,5 ml. Nach 12 Stunden betrug das Volumen durchschnittlich 3468,51 ml mit einer Standardabweichung von 857,51. Der Bereich ging von 1918 bis 4665,33ml und der Median betrug 3631,67 ml. Dementsprechend nahm das Volumen im postthrombotischen Bein um durchschnittlich 153,39 ml zu bei einer Standardabweichung von 10,13. Im Vergleich hierzu nahm das Unterschenkelvolumen der Gegenseite um durchschnittlich 115,4ml zu bei einer Standardabweichung von -24,64. Der t-Test ergab, dass die Volumenzunahme in beiden Fällen signifikant war ($p < 0,001$).

Tabelle 33: Verlauf des Volumens im postthrombotischen Bein im Vergleich zur Gegenseite

| Gruppe | Zeit | N | MW | SD | Min | Max | Med. |
|--------------------------------|-----------|----|---------|--------|---------|---------|---------|
| <i>Postthrombotisches Bein</i> | Beginn | 15 | 3315,12 | 847,38 | 1738,33 | 4439,67 | 3495,50 |
| | Ende | 15 | 3468,51 | 857,51 | 1918,00 | 4665,33 | 3631,67 |
| | Differenz | 15 | 153,39 | 10,13 | 179,67 | 225,67 | 156,00 |
| <i>Gegenseite</i> | Beginn | 15 | 3318,93 | 846,32 | 1703,67 | 4506,00 | 3246,00 |
| | Ende | 15 | 3434,33 | 821,67 | 1899,00 | 4564,67 | 3355,67 |
| | Differenz | 15 | 115,40 | -24,64 | 195,33 | 58,67 | 117,33 |

Anmerkung: t-Test: $p < 0.001$

Statist. Kennwerte:

MW - Mittelwert, SD - Standardabweichung, Min - Minimum, Max - Maximum, Med. - Median

5. DISKUSSION

5.1. Stand der Wissenschaft - bisherige Studien

Seit dem ersten Bericht zweier beobachteter Reisetrombosen von Homan⁶ 1954, wurden bis heute etwa 250 Fälle einer TVT im Zusammenhang mit einer Flugreise veröffentlicht. Die Beinvenenthrombose mit der Folge einer tödlichen Lungenembolie neben ischämischen Herzerkrankungen hat sich als zweithäufigste Todesursache während eines Fluges herausgestellt²⁴. Die wichtigsten größeren retrospektiven Studien der nachweislich dokumentierten Reisetrombosen aus den Jahren 1990-2000 können die Frage nach einem erhöhten Thromboserisiko nicht beantworten.

Die Ergebnisse der verschiedenen Fall- Kontroll- Studien sind sehr unterschiedlich, zum Teil sogar widersprüchlich. In der Studie von Ferrari²⁹ wiesen Patienten mit einer Thrombose in 24,4% anamnestisch eine kürzlich vorangegangene Flugreise auf, wobei die mittlere Flugdauer hier 5,7 Stunden betrug. In einer stationär behandelten Vergleichsgruppe ohne Thrombose ging bei nur in 5,7% der Patienten eine Flugreise voraus. In der Siriusstudie von Samama³⁰ betrug die analogen Zahlen mit Grippepatienten als Vergleichsgruppe 12,6% und 6,3%. Die Ergebnisse der oft zitierten Arbeit von Kraaijenhaagen³¹ werden in der Literatur in Frage gestellt. Hauptkritikpunkte sind in erster Linie eine nicht repräsentative Kontrollgruppe²⁵, eine zu geringe Fallzahl^{26,27} sowie die Einbeziehung kurzer Flüge ab 3 Stunden²⁷. Bezeichnenderweise hat dieselbe Arbeitsgruppe kürzlich einen Zusammenhang zwischen Langstreckenreisen und LE beschrieben²⁸. Eine Gegenüberstellung der bisher veröffentlichten großen Studien verdeutlicht die Diskrepanz:

Tabelle 34:

| | Ferrari ²⁹ | | Samama ³⁰ | | Kraaijenhaagen ³¹ | |
|------------------|-----------------------|-----------|----------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | Fall | Kontrolle | Fall | Kontrolle | Fall | Kontrolle |
| Anzahl | 160 | 160 | 494 | 494 | 186 | 602 |
| Mittl. Alter | 65 | 66 | 59 | 58 | 64 | 61 |
| Davon Reisen | 24,4% | 7,5% | 12,6% | 6,3% | 4,8% | 7,1% |
| Davon Flugreisen | 5,6% | - | - | - | 2,2% | 2,2% |
| Odds Ratio | 3,98 | | 2,35 | | 0,7% | |

Diese drei bekannten Fall- Kontroll- Studien ergaben völlig unterschiedliche Ergebnisse: Von einer hochsignifikanten Häufung der Flugreisethrombose, um den Faktor 2,4-4 bis zum Fehlen jeglichen Zusammenhangs.

Zahlreiche Studien haben die möglichen Risikofaktoren einer Reisetrombose untersucht^{32, 33, 34, 35}.

Verschiedene probandenabhängige und umgebungsabhängige Untersuchungen wurden als potentielle Risikofaktoren geprüft. Als umgebungsabhängige Variable wurden die Immobilisation, die Sitzposition, der Luftdruck, relative Hypoxie, niedrige Luftfeuchtigkeit und Dehydratation berücksichtigt. Als probandenbezogene veränderliche Größe wurden unter anderem Übergewicht, zurückliegende Operationen, Rauchen, Alter über 40 Jahren Schwangerschaft und angeborene Hyperkoagulopathie berücksichtigt.. Als Risikofaktoren konnten bisher lediglich die Dehydratation und die relative Hypoxie experimentell bewiesen werden.^{35, 36}.

Nach Analyse der Daten der zivilen Luftfahrtbehörde wurden in den Jahren 1990-2000 27 Fälle von VTE berichtet. Daraus errechnet sich eine Inzidenz von etwa 0,2 pro 1000 in einem Jahr³⁷. Hiervon hatten 16 (59%) der Betroffenen gut dokumentierte Risikofaktoren, wie vorausgegangene Operationen oder Unfälle und stehen damit nicht im direkten Zusammenhang mit der Flugreise. Post mortem Studien beweisen, dass 50% der TVT asymptomatisch verlaufen³⁸. Es ist also mit einer hohen Dunkelziffer zu rechnen, mit Reisenden ohne Beschwerden, plus solche, die Beschwerden haben, sich aber nicht in ärztliche Behandlung begeben.

5.2. Volumenänderung von Ober- und Unterschenkel

Bei der Untersuchung der Beinvolumina haben wir zwischen den Werten der Unterschenkel und des maximal messbaren Bereichs des Beines unterschieden. Die Messergebnisse zeigten eine nahezu gleiche signifikante Volumenzunahme in beiden Beinen von links 129,5ml und rechts 134,1ml. Wie schon im Versuchsaufbau beschrieben, variierte hier der zu messende Bereich durch individuelle Probleme. Hier konnte z.B. eine Probandin wegen einer stark ausgeprägten Coxarthrose das Bein nicht weit genug abduzieren um über das Knie hinaus das Volumen erfassen zu können. Im Gegensatz dazu konnte bei jungen, wenig schamhaften Männern hingegen zum Teil bis hoch zur Leiste gemessen werden.

Die mittlere Volumenzunahme im Unterschenkel betrug links 119,5ml und rechts 117,5ml. Bei der Betrachtung der Verteilung von Ober- zu Unterschenkel zeigt sich, dass links 92,3% bzw. rechts 87,2% der Volumenzunahme auf den Unterschenkel fällt. Auf Grund dieser Gewichtung und wegen der standardisierten Verhältnisse wird in der weiteren Überlegung nur noch der Unterschenkel berücksichtigt. Dieses Ergebnis verdeutlicht außerdem den Stellenwert des hydrostatischen Druckes, der in den herabhängenden herzfernen Regionen naturgemäß am größten ist. Als weiteren Grund kann hierfür natürlich ebenso die Abknickung der Poplitealgefäße herangeführt werden. Wenn man die Volumenzunahme im Gebiet des Oberschenkels als Differenz von Bein- und Unterschenkelvolumen betrachtet, scheint jedoch die Gefäßabknickung im Bereich der Iliacalgefäße eine geringere Rolle zu spielen. Es muss hier selbstverständlich wieder berücksichtigt werden, dass hier von einem Auslesebias auszugehen ist, da für die Messung des Oberschenkelvolumens keine standardisierten Bedingungen möglich waren. So wird es beispielsweise bei einem älteren Menschen mit einem Hüftleiden nicht möglich sein, das Bein genauso weit zu vermessen, wie bei einem jüngeren Probanden mit vergleichbaren Körpermassen und ohne Hüftbeschwerden. Die hier gewonnenen Ergebnisse bezüglich der Volumenzunahme sind offenkundig höher als bei normal arbeitenden gesunden Menschen. Diese zeigten im Tagesverlauf von morgens bis nachmittags einen mittleren Anstieg von 51,1ml (1,63%).³⁹

Einen zirkadianen Einfluß haben Landgraf et al.⁴⁰ in ihrer Studie mit jeweils 12 gesunden Probanden tags und nachts bzw. mit und ohne Mobilisation während eines simulierten 12-Stunden Fluges in einer Flugzeugattrappe untersucht. Die durchschnittliche Volumenzunahme im Unterschenkel betrug hier tagsüber 89ml und nachts 127 ml. Der einzig offensichtliche Unterschied im Versuchsaufbau zwischen der Studie Landgrafs und dieser sind die isobaren Druckverhältnisse bei Landgraf. In unserer Arbeit können wir unter hypobaren Druckverhältnissen in der Druckkammer eine um circa 30% höhere Volumenzunahme der Unterschenkel dokumentieren. Dieses Ergebnis würde für sich betrachtet dem Risiko einer fluginduzierten Reisetrombose einen wesentlich höheren Stellenwert zuordnen. Schobersberger et al. beschreiben in einer bisher noch unveröffentlichten Studie eine Zunahme des Beinvolumens von knapp 250ml⁴¹. Bei diesem Versuch nahmen 20 Probanden – 10 mit mittlerem Risiko und 10 ohne erhöhtes Risiko- an einem Langstreckenflug von Wien nach Washington und zurück teil. Im Gegensatz dazu verneinen jedoch Noddeland⁴² et al in ihrer Arbeit jeglichen Einfluß von reduziertem Luftdruck auf die Schwellneigung des Fußes nach 8 Stunden Sitzen.

5.3 Volumenänderung und Risikogruppenzugehörigkeit

Die im folgenden aufgeführte Einteilung in Riskogruppen beruht auf den Ergebnissen eines Expertenmeetings in Wien, Juni 2001⁴³, initiiert von den phlebologischen und angiologischen Fachgesellschaften Deutschlands, Schweiz und Österreichs.

Gruppe 1: Niedriges Risiko

Jede vielstündige Reisedauer in vorwiegend sitzender Position bei Reisenden, die ansonsten keine der in den weiteren Risikogruppen angeführten persönlichen Risiken haben.

Gruppe 2: Mittleres Risiko

Zusätzlich zur Reisedauer sind gegeben

- Schwangerschaft oder postpartale Phase oder mindestens zwei der nachfolgend aufgeführten Faktoren:
- Alter über 60 Jahre
- Klinisch relevante Herzerkrankung
- Nachgewiesene Thrombophilie bzw familiäre Thromboseneigung
- Größere Varizen, chronisch venöse Insuffizienz
- Adipositas (BMI>30)
- Exsikkose

Gruppe 3: Hohes Risiko

Zusätzlich zur Reisedauer sind gegeben

- Anamnestisch bekannte venöse Thromboembolien
- Manifeste maligne oder schwere Erkrankungen
- Gelenkübergreifende Ruhigstellung der unteren Extremität
- Kurz zurückliegender operativer Eingriff mit erhöhtem Thromboserisiko

Entsprechend der o.g. Einteilung können die Gruppen „gesunde Kontrollgruppe“, APC-Resistenz ohne Thrombose“ und „APC-Resistenz mit Thrombose“ den drei Risikogruppen zugeordnet werden. Innerhalb der jeweiligen Risikogruppe kann man eine signifikante Zunahme der jeweiligen Beinvolumina beobachten. Die statistische Varianzanalyse ergibt

jedoch ein $p > 0,05$, so dass die Volumenänderung zwischen den drei Risikogruppen nicht signifikant ist.

Tabelle 35:

| | Gesamtkollektiv | Kontrolle | APC - Thrombose | APC + Thrombose |
|-----------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------------|
| Zunahme US links in % | 3,80 | 3,02 | 4,03 | 4,53 |
| rechts in % | 3,62 | 2,92 | 3,75 | 5,74 |
| n | 69 | 24 | 25 | 20 |

Ein erstaunliches Ergebnis, wonach die Entstehung und das Ausmaß eines venösen Ödems des Unterschenkels zum einen unabhängig von einer bestehenden APC Resistenz, zum anderen ebenfalls unabhängig von einer stattgehabten Thrombose ist.

Dass in unserer Studie zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit einer gesicherten APC Resistenz kein signifikanter Unterschied zu beobachten ist, ist wenig überraschend. Die strenge statistische Korrelation zwischen dem Auftreten einer APC-Resistenz und einem thromboembolischen Ereignis ist bekannt⁴⁴. Die Ursache der APC- Resistenz beruht auf einer Punktmutation des Gens für den Faktor V^{45, 46, 47}. Es wird vermutet, dass eine Mutante des Faktors Va generiert wird, welche nicht durch das aktivierte Protein C inaktiviert werden kann.

Rosendaal⁴⁸ beziffert das relative Risiko eines thromboembolischen Ereignisses für Heterozygote um das 7- fache erhöht, hingegen für homozygote Träger ein gegenüber der Normalbevölkerung um circa 80- fach erhöhtes Risiko. In unserem Kollektiv wurde allerdings nicht zwischen homo- und heterozygoten Genträgern unterschieden. Somit ist die Wahrscheinlichkeit für das Entstehen einer Thrombose während unseres Versuches für die Probanden sehr gering. Außerdem sind über die Wahrscheinlichkeit der Lokalisierung einer Thrombose in den unteren Extremitäten –und nur diese lassen eine durch uns in diesem Versuch durchgeführte Volumenveränderung erwarten- in der Literatur keine Beobachtungen zu finden. Außerdem ist eine bestehende APC-Resistenz wohl als Risikofaktor einer Thrombose bekannt, dies allein begründet aber noch keine gesteigerte Ödemneigung der Unterschenkel. Insofern ist zwischen der Gruppe „APC-Resistenz ohne Thrombose“ und „Kontrollgruppe“ von daher kein Unterschied der Unterschenkelvolumina zu erwarten. Sehr überraschend ist das Ergebnis, dass zwar die Volumenzunahme der Unterschenkel bei Probanden mit stattgehabter Thrombose signifikant ist, diese Änderung jedoch im Vergleich

zur Kontrollgruppe und zur Gruppe der Probanden mit APC Resistenz keine Signifikanz aufweist, also kein relevanter Unterschied besteht.

Es drängt sich die Frage auf, wie sich die Volumina der Unterschenkel bei den Probanden entwickeln, die bereits eine Thrombose erlitten haben? Bei der statistischen Betrachtung nur der Probanden, deren stattgehabte Thrombose in den Unterschenkeln ablief, zeigt sich selbstverständlich ebenso eine signifikante Zunahme des Unterschenkelvolumens. Die Zunahme beträgt hier durchschnittlich 154ml. Im Vergleich hierzu beträgt die durchschnittliche Volumenzunahme der Unterschenkel des Gesamtkollektivs 118ml. Das heißt, dass das postthrombotische Bein im Vergleich zum Gesamtkollektiv um rund 27% stärker anschwillt. Ein Signifikanztest darf hier allerdings nicht mehr angewendet werden, da es sich um nur noch 15 Probanden handelt, von denen 7 eine Thrombose des rechten Unterschenkels, 7 Probanden des linken Unterschenkels und 1 Proband Thrombosen beider Unterschenkel und der Iliacalgefäße erlitt.

Abbildung 18 und 24 zeigen den Verlauf der Unterschenkelvolumina in Abhängigkeit der Gruppe. Es zeigt sich, dass der rechte Unterschenkel insgesamt durchschnittlich ein um 20 ml größeres Volumen zeigt. Dieses Ergebnis ist selbstverständlich nicht signifikant, ist allerdings vor dem Hintergrund, dass 60% der Venenthrombose im linken Bein auftreten⁴⁹ bzw. Beckenvenenthrombosen links rund 6- mal häufiger auftreten als rechts⁵⁰ bemerkenswert. Kasuistisch ist das Auftreten einer TVT während dieses Versuches zu betrachten. Es handelt sich hierbei um einen 63- jährigen männlichen Probanden. Bei Herrn W. ist eine APC Resistenz bekannt, in seiner Anamnese finden sich mehrere Thrombosen bzw. Thrombophlebitiden in beiden Unterschenkeln zuletzt 2002 im rechten Unterschenkel. Es wurde 1989 eine PTA beider Beckenarterien durchgeführt, 1998 in die Arteria iliaca communis rechts ein Stent implantiert. Zudem leidet Herr W. unter einer koronaren Herzkrankheit in deren Rahmen 1997 eine PTCA mit Stentimplantation durchgeführt wurde. Bei Herrn W. wurde weder vor, noch unmittelbar nach dem Versuch farbduplexsonografisch ein Strömungshindernis nachgewiesen. Laborchemisch sind keine Auffälligkeiten aufgetreten. Subjektiv bemerkte Herr W. erstmals 24 Stunden nach dem simulierten Flug unspezifische Symptome wie Schwächegefühl und Kopfschmerzen. Im Rahmen der laborchemischen und klinischen Kontrolle nach 48 Stunden, wurde Herr W. mit dem klinischen Verdacht einer Lungenembolie stationär eingewiesen. Im weiteren Verlauf stellte sich zusätzlich ein Spannungsgefühl in der rechten Wade ein.

Die Analyse der Beinvolumina ergibt folgendes:

Das Volumen des linken Unterschenkels stieg von anfangs 4008 ml um 137 ml auf 4145 ml. Das Volumen des rechten Unterschenkels stieg von anfangs 4233 ml um 267 ml auf 4499 ml. Dies entspricht einer Volumenzunahme im linken Unterschenkels von 3,4% und 6,3% im betroffenen rechten Unterschenkel. Für den linken Unterschenkel stimmen die Werte mit denen der entsprechenden Gruppe überein. Im rechten Unterschenkel weicht die Volumenzunahme um 2 Standardabweichungen vom Mittelwert der Gruppe mit APC Resistenz und Thrombose ab.

Diese Beobachtung scheint der These von Youmans⁵¹ entgegenzutreten. Er vermutet in der durch die Orthostase bedingten Schwellung der unteren Extremitäten einen selbstlimitierenden physiologischen und antithrombotischen Effekt. Durch den durch das Ödem induzierten Anstieg des interstitiellen Druckes käme es zu einer Kompression des venösen Gefäßsystems wie bei einem Kompressionsstrumpf.

Bezüglich der Trinkmenge (1700ml) und des Verlaufes des Hks (von anfangs 44,4 auf 42,6%) zeigten sich bei Herrn W. keine relevanten Abweichungen. Es bleibt festzuhalten, dass das Unterschenkelödem des Beines, an dem Tage später die Thrombose festgestellt wurde mehr als das doppelte Ausmaß im Vergleich zum Durchschnitt ausmacht. Dies ist jedoch kein Einzelfall, denn solche Extrema wurden bei 7 weiteren Probanden aller drei Gruppen festgestellt, die aber folgenlos blieben. Das venöse Ödem scheint bezüglich der Thromboseentstehung ein hinreichendes aber nicht notwendiges Zeichen zu sein.

5.4 Volumenänderung und Geschlecht

Beim direkten Vergleich der absoluten Unterschenkelvolumina in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigt sich, dass die Unterschenkel der Männer mit durchschnittlich 3500 ml gegenüber 2980 ml der Frauen dicker sind. Die relative Volumenänderung ist mit 3,6% bei den Männern und 3,8% bei den Frauen nicht signifikant unterschiedlich. Dennoch wird in der Fall- Kontroll Studie von Cheung⁵² und der Studie von Sarvesvaran⁵³ eine Häufung von VTE zu Lasten von Frauen über 40 Jahre mit einer Thromboseanamnese beschrieben. Hierbei ist allerdings zu bedenken, dass gemäß der o.g. Risikogruppenklassifizierung Frauen in der Schwangerschaft oder in der postpartalen Phase bereits der Gruppe 2 mit mittlerem Risiko zugeordnet werden. Inwieweit dieses Kriterium von Cheung bzw. Sarvesvaran berücksichtigt wurde, ist nicht bekannt. In unserer Studie befand sich weder eine Schwangere noch eine Frau in der postpartalen Phase.

5.5. Volumenänderung und Alter

Man kann feststellen, dass das absolute Volumen der Unterschenkel bis zur Gruppe der 40-60 jährigen zunimmt und in der Gruppe der 60-70 Jährigen wieder abnimmt. Aber sowohl bei dem Vergleich der absoluten Unterschenkelvolumina, als auch der Volumenänderung ergeben sich keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede vor und nach dem Versuch.

5.6. Volumenänderung und Hämatokrit

Den Probanden wurden keine Vorgaben bezüglich der Trinkmenge gemacht. Scurr et al. empfehlen in Ihrer Untersuchung⁵⁴ zur Prophylaxe einer TVT während eines Langstreckenfluges eine Trinkmenge von mindestens 125 ml pro Stunde. Dies ergibt eine durchschnittliche Trinkmenge von 1500 ml während 12 Stunden.

Die mittlere Trinkmenge in unserer Untersuchung betrug $1300 \text{ ml} \pm 579$. Zwischen den einzelnen Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Die Probanden waren über die Problematik einer Reisetrombose durch ihre eigene Disposition- APC Resistenz und Thromboseanamnese überdurchschnittlich gut informiert. Dies war auch durch die Gespräche während des Versuches zu beobachten. Es kann deshalb angenommen werden, dass die Probanden alles im Rahmen Mögliche zur Vorsorge geleistet haben. Bezüglich der empfohlenen Trinkmenge ist dies den Probanden sicherlich gelungen. Inwieweit dies während eines Langstreckenfluges durch den vorhandenen Bordservice möglich ist, sei dahingestellt. Des Weiteren ist zu bedenken, dass den Probanden im Gegensatz zur Flugreise, keine alkoholischen Getränke zur Verfügung standen, deren diuretischer Effekt als potentieller Risikofaktor diskutiert wird.

Die Betrachtung des Hks zeigt insgesamt eine hochsignifikante Abnahme von im Mittel 1,5%. Insgesamt ist jedoch festzuhalten, dass sich der Hk während des ganzen Versuches in allen Gruppen im Normbereich befand. Zwischen den Gruppen war weder zu Beginn noch am Ende der Untersuchung ein signifikanter Unterschied des Hks festzustellen. Diese Beobachtung steht im deutlichen Gegensatz zu den Ergebnissen von Landgraf et al.⁴⁰. In dieser Studie wurde die Einfuhr und Ausfuhr von Flüssigkeit bilanziert. Man kam hier nach Abzug der Urinausscheidung auf ein Flüssigkeitsplus von $1382 \text{ ml} \pm 573 \text{ ml}$. Die Temperatur in der Flugzeugnachbildung war mit $25,8^\circ\text{C}$ im Gegensatz zu unserem Versuchsaufbau um $3,3^\circ\text{C}$ höher. Es ist somit mit einer deutlich höheren Perspiratio insensibilis zu rechnen. Bei

den Probanden in der Studie Landgrafs war bei höherer Trinkmenge und höherer Umgebungstemperatur ein diskreter nicht signifikanter Anstieg des Hk's beobachtet worden. Dieses Phänomen könnte durch die die höhere Perspiratio insensibilis infolge der hohen Raumtemperatur erklärt werden. Die hohe relative Luftfeuchtigkeit bei deutlich niedrigerer Raumtemperatur während unseres Versuches hingegen hat einem Hk- Anstieg entgegengewirkt. Den Stellenwert des Flüssigkeitshaushaltes unterstreicht eine Untersuchung von Sinzinger et al.⁵⁵. Hier konnte bei 19 Fällen einer Reisetrombose bei 47,4% anamnestisch eine Grippe mit Fieber und bei weiteren 26,3% ausgeprägte Diarrhoe beobachtet werden. 79% geben an während des Fluges Alkohol getrunken zu haben. Andererseits postuliert Noddeland⁴² einen reduzierten orthostatischen Effekt bei höherer Lufttemperatur. Er erklärt dies durch ein vergrößertes arteriovenöses Shuntvolumen auf Grund einer systemischen Hämokonzentration.

In Bezug auf die speziellen lokalen rheologischen Verhältnisse der Unterschenkel muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse der Hk Bestimmung auf der Basis von Blut, welches aus der Cubital- oder einer Vene des Handrückens stammte, erfolgte. Es kann somit keine eindeutige Aussage über die lokale Rheologie gemacht werden. Studien von Moyses⁵⁶ und Noddeland⁵⁷ belegen, dass Orthostase einen lokalen Anstieg des Hks und der Plasmaviskosität bewirken. Hiroshi et al.⁵⁸ stellten in einer Studie mit 10 Probanden fest, dass es bei sitzenden Probanden nach 2 Stunden in den Beinen lokal zu einem Anstieg des Hks und einem Abfall der PTT kommt. Beide Werte blieben in der aus der Cubitalvene gewonnenen Probe unverändert. Die weitere Analyse des Lactatgehaltes zeigte einen Abfall im Arm und einen Anstieg im Bein. Gleichzeitig wurde das Blut des Beines der Gegenseite untersucht, welches mit einem Konfektionskompressionsstrumpf versehen wurde. Hier kam es insgesamt zu keiner Änderung der untersuchten Werte. Der Autor folgert aus diesen Erkenntnissen, dass das Hauptproblem der Reisetrombose in einer Ischämie infolge arterieller Kompression durch Immobilisation zu suchen ist.

5.7. Volumenänderung und Trinkmenge

Auch in der kovarianten Analyse der Volumenänderung der Unterschenkel und der Trinkmenge lässt sich kein signifikanter Zusammenhang herstellen. Es sollte bei diesem Ergebnis jedoch im Auge behalten werden, dass hier weder die unterschiedlichen

Ausgangswerte des Hämatokrits, noch die Körpergröße, bzw. die Körperoberfläche oder das Alter Berücksichtigung fanden. Da jede einzelne dieser Variablen in direkter Beziehung zum Flüssigkeitshaushalt des Organismus steht, ist dieses Resultat nur von eingeschränkter Bedeutung.

5.8. Volumenänderung und Body-Mass-Index

Die einfaktorielle Varianzanalyse zeigt einen signifikanten ($p=0,009$) Unterschied des BMI innerhalb der verschiedenen Gruppen. Der BMI in der Gruppe mit APC-Resistenz und Thrombose ist höher als in den beiden anderen Gruppen. Die aus diesem Ergebnis geforderte Kovarianzanalyse kann jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen BMI und der Volumenänderung am Bein bestätigen.

5.9. Duplexsonographie

Die Sonographien wurden vor und nach dem Versuch von dem gleichen erfahrenen Mitarbeiter von Dr. Bauersachs durchgeführt. Der untersucherabhängige Fehler ist somit minimiert. Im Vergleich zu den Ergebnissen, die in der Literatur beschrieben sind, überrascht allerdings, dass in dieser Untersuchung keine Strömungshindernisse aufgetreten sind.

6. AUSBLICK

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung der Ödembildung der unteren Extremität bei einer simulierten 12 stündigen Flugreise sind eine zeitlich und geographisch begrenzte Momentaufnahme eines deutschen Zentrums im Jahre 2002.

Mit circa 250 Fällen nachweislich dokumentierter Thrombosen durch eine Flugreise und den bisher durchgeführten Untersuchungen kann nur auf ein kleines Kollektiv zurückgegriffen werden. Es besteht zudem eine erhebliche Heterogenität der Umstände, der Reisenden, der Risikofaktoren oder der Vorgeschichte die zu einer Thrombose führten. Was bisher und ebenso in unserer Studie absolut unbeobachtet blieb, ist der Verlauf nach der Flugreise. Hier werden je nach Autor freie Intervalle bis zu 96 Stunden beschrieben. Hier gilt es zu klären, ob die Betroffenen sich in dieser Zeit vielleicht von der strapaziösen Reise durch langen Schlaf im Bett erholt haben, oder eher durch sportliche Aktivität ihrem Bewegungsdrang nachgegangen sind. Es ist schwer vorstellbar, wie ein während des Fluges entstandenes venöses Hindernis erst Tage später eine folgenschwere Thrombose auslöst.

Durch die hohe Zahl von jährlichen Flugpassagieren kommt es trotz des relativ geringen Risikos einer fluginduzierten Thromboembolie zu einer beachtlichen Zahl von Betroffenen. In diesem Sinne wird die Möglichkeit einer Reisetrombose zu einer Angelegenheit des öffentlichen Interesses. Es kursieren immer mehr, zum Teil alarmierende, zum Teil beruhigende Informationen. Keine dieser Informationen beruhen auf überzeugenden eindeutigen Beweisen. Es muss stets berücksichtigt werden, dass weitere Informationen die ein erhöhtes Risiko vorhersagen, mit einer ungerechtfertigten, verfrühten scheinbar harmlosen Präventionsmassnahmen, wie z.B. dem Gebrauch von Antithrombotika einhergehen. Man bedenke, dass die Inzidenz einer Heparin induzierten Thrombopenie, trotz dem Einsatz von niedermolekularem Heparin, größer ist als die mutmaßliche Inzidenz einer Reisetrombose.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Um zu prüfen, ob das individuelle Risiko einer Flugreisethrombose anhand der Entstehung eines der ersten klinischen Symptome, der Ödembildung im Bereich der unteren Extremität abgeschätzt werden kann, nahmen 70 Probanden an einer simulierten 12-stündigen Flugreise teil.

Der Versuch fand in einer Unterdruckkammer statt, in der die Probanden unter entsprechenden atmosphärischen und klimatischen Verhältnissen auf einer originalen Flugzeugbestuhlung saßen. Die Luftfeuchtigkeit in der Kammer war technisch limitiert und mit durchschnittlich 52% erheblich über dem angestrebten Sollwert von unter 20%.

Die 70 Probanden waren in drei Riskogruppen aufgeteilt. 20 Probanden (28,6%) hatten eine gesicherte APC-Resistenz und hatten eine länger als 12 Monate zurückliegende Thrombose erlitten. 25 Teilnehmer (35,7%) gehörten zu der Gruppe, bei denen eine APC-Resistenz bekannt war, aber keine Thrombose in der Vorgeschichte. Die Kontrollgruppe bestand aus 25 Probanden (35,7%), die weder eine APC-Resistenz noch eine Thrombose in der Anamnese vorwiesen. Es bestand eine gleiche Geschlechts- und der Altersverteilung.

Unmittelbar vor und nach dem Versuch wurde eine standardisierte optoelektronische Messung der Unterschenkelvolumina durchgeführt. Es konnte hier eine signifikante Zunahme des gemessenen Volumens ermittelt werden. Dieses Volumen des venösen Ödems betrug durchschnittlich 118ml (3,6%). Zwischen dem Ausmaß des Ödems und den Variablen Alter, Geschlecht, BMI und Trinkmenge bestand kein signifikanter Zusammenhang. Ebenfalls konnte zwischen den drei Risikogruppen „APC mit Thrombose“, „APC ohne Thrombose“ und der „Kontrollgruppe“ kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Unterschenkelödem nachgewiesen werden.

Des Weiteren konnte entgegen der Erwartungen ein Abfall des Hämatokrits festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist jedoch auf Grund der relativ hohen Trinkmenge von 1300ml und der zu hohen Luftfeuchtigkeit während des Versuches von eingeschränkter Bedeutung.

Bei keinem der Probanden konnte vor und nach dem Versuch bei der duplexsonographischen Untersuchung der unteren Extremität ein Strömungshindernis beobachtet werden.

Im Rahmen dieser Studie kam es bei einem männlichen Probanden mit bekannter APC-Resistenz und einer Thromboseanamnese in beiden Unterschenkeln zu einem Zwischenfall. Ein 62 Jahre alter Teilnehmer entwickelte nach Abschluss der simulierten Flugreise eine Unterschenkelvenenthrombose. An dem später thrombosierten Bein wurde eine um zwei Standardabweichungen größere Ödembildung dokumentiert, was jedoch ebenso bei 7 anderen Probanden aller Risikogruppen beobachtet werden konnte.

Schlussfolgerung:

Es konnte zwischen den von uns zusammengestellten Risikogruppen und dem Ausmaß des Unterschenkelödems kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei dem Probanden, der eine Thrombose entwickelte, konnte retrospektiv eine um zwei Standardabweichungen größere Volumenzunahme des betroffenen Unterschenkels beobachtet werden.

Ein ausgeprägtes Unterschenkelödem sollte als ein absolutes Warnzeichen verstanden werden, ist aber nicht als zuverlässiges Frühzeichen zu werten.

SUMMARY:

In order to examine the individual risk of the “travellers thrombosis” on the basis of the first clinical symptoms, the formation of an oedema of the lower leg, 70 volunteers participated in a simulated 12-hour long distance flight.

The study took place in an oxygen pressure chamber, in which the volunteers sat under appropriate atmospheric and climatic conditions on original aeroplane seats. The air humidity in the chamber was technically limited. With an average humidity of 52% the desired value of under 20% could not be achieved.

The participants were divided into three risk groups. 20 people (28,6%) had a secured APC resistance and had suffered a thrombosis longer than 12 months ago. 25 participants (35,7%) belonged to a group with an APC resistance and no thrombosis in their history. The control group consisted of 25 members(35,7%), who showed neither an APC resistance nor a thrombosis in the anamnesis. Concerning the sex and the age we had an equal distribution.

Directly before and after the experiment a standardized optoelectronic volume measurement of the limb was taken. A significant increase of the measured volume was determined here. This average increase of the volume of venous oedema was 118ml (3,6%). There was no significant relation between the extent of oedema and the variables age, sex, BMI and fluid intake. Regarding the oedema of the limb, even between the three risk groups "APC with thrombosis", "APC without thrombosis" and the "control group" no significant difference could be proven

Contrary to expectations the Haematokrit decreased. Because of the relatively high drinking quantity of 1300ml and the too high air humidity during the experiment, this result is of less importance. Before and after the attempt none of volunteers showed a flow obstacle at the venous Doppler of the lower limb.

In the context of this study one 62 year old male person with history of APC resistance and several thromboses in his history, suffered a new thrombosis of the lower leg. The increased volume of the thrombosed limb was two standard deviations higher, however, this increase was also observed in seven other cases. These persons were present in all different risk groups.

Conclusion:

There is no significant correlation between the extent of the limb edema and the different groups of risks. The person who suffered a thrombosis during this study had a more than two standard deviations higher increase of the lower limb volume.

A pronounced oedema of the lower leg should be seen as a clear warning sign, but it can not be interpreted as a reliable early symptom for thrombosis.

8. LITERATURVERZEICHNIS

-
- ¹ Partsch H, Niessner H, Bergau L, Blättler W et al. (2001)
Travellers thrombosis
VASA 31(1): 66-67
 - ² Tardy B, Page Y, Zeni F, (1993)
Phlebitis following travel.
Presse medicale,22: 811-814
 - ³ Symington IS, Stack BHR (1977)
Pulmonary thromboembolism after travel.
Br J Dis Chest 71: 138-140
 - ⁴ Consultation on air travel and venous thromboembolism (2001)
Final Report. WHO Meeting,
Genf 12-13. März 2001
 - ⁵ Simpson K (1940)
Shelter deaths from pulmonary embolism.
Lancet:744
 - ⁶ Homans J (1954)
Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting.
N Engl J Med 250:148-149
 - ⁷ Virchow R (1856)
Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.
Verlag Medinger, Frankfurt
 - ⁸ May R, Mignon G (1981)
Die Thrombose des ersten Urlaubstages
Münch Med Wschr; Vol. 123. 29/39: 239-246

-
- ⁹ Wu A, Mansfield AO (1980)
The morphological changes of the endothelium to venous stasis as observed under the scanning electron microscope
J of cardiovasc Surg; 21: 193-202
- ¹⁰ Bendz B, Rostrup M, Sevre K et al. (2001)
Association between acute hypobaric hypoxia and aviation of coagulation in human beings
Lancet 356; 1657-1658
- ¹¹ Bärtsch P, Straub PW, Haeberli A (2001)
Hypobaric hypoxia
Lancet 357;955
- ¹² Bärtsch P, Haeberli A, Francioli M et al. (1989)
Coagulation and fibrinolysis in acute mountain sickness and beginning pulmonary edema
J Appl Physiol 66:2136-2144
- ¹³ Marshall M, Dormandy JA. (1987)
Oedema of long distant flights.
Phlebology 2: 123-124
- ¹⁴ Gunga HC, Kirsch K, Baartz F et al. (1995)
Fluid distribution and tissue thickness change in 29 men during 1 week at moderate altitude(2315m)
Eur J Appl Physiol 70:1-5
- ¹⁵ Kesteven PLR, Robinson BJ (2001)
Clinical risk faktors for venous thrombosis associated with air travel.
Aviat Space Environ Med 72: 125-128
- ¹⁶ Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellström T (1992)
A prospective study of the incidence of deep vein Thrombosis within a defined urban population.
Intern Med 232: 155-160
- ¹⁷ Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H (1997)
Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population.
Arch Intern Med 157: 1665-1670

-
- 18 Quelle: Airport Council International 2000
<http://www.airports.org/>
- 19 Perry K (2001)
Blood clot kills woman after flight.
Guardian Oct. 2001
- 20 Cottrell JJ(1988):
Altitude exposures during aircraft flight: flying higher.
Chest 93: 81-84
- 21 J.U. Fischbach, B. Mönter, E. Göltner (1986):
Messung von Armödemen durch optoelektronische Volumetrie.
Phlebologie und Proktologie; Schattauer
- 22 Leduc O ,Klein P, Rasquin C, Demaret P (1992):
Reliability of a volume measuring device for human limbs.
Europ J lymphol Vol 3, 10
- 23 Tierney S, Aslam M, Rennie K, Grace P (1996):
Infrared optoelectronic Volumetry, the ideal way to measure limb volume.
Eur endovasc Surg 12, 412-417
- 24 Milne R (1992)
Venous thromboembolism and travel: is there an association?
J R Coll Physicians London 1: 47-49
- 25 Ferrari E, Morgan G (2001)
Travel and risk of venous thrombosis
Lancet 357:553
- 26 Reece SB (2001)
Travel and risk of venous thrombosis
Lancet 357:553
- 27 Burnard K, Waltham M, Smith A (2001)
Travel and risk of venous thrombosis
Lancet 357:553-554

-
- 28 Ten Wolde M, Quak E, Prins MH, Kraaijenhagen RA et al. (2001)
Long distance travelling increases risk of pulmonary embolism.
Thromb Haemost Suppl 2001: Abstract OC1642
- 29 Ferrari E, Chevallier T, Chapelier et al. (1999)
Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: A case control study
Chest 115: 440-444
- 30 Samama MM (2000)
An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: The Sirius study
Arch Intern Med 160: 3415-3420
- 31 Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MMW et al. (2000)
Travel and risk of venous thrombosis
Lancet 356:1492-1493
- 32 Arfvidsson B, Eklof B, Kistner RL, et al.(1999)
Risk factors for venous thromboembolism following prolonged air travel: A prospective study
Vasc Surg 33:p537-544
- 33 Kesteven PLJ (2000)
Travellers thrombosis
Thorax Suppl. 1; 55; p S32-S36
- 34 Giangrande PLF (2000)
Thrombosis and air travel
Jl Travel Medicine 7: 149-154
- 35 Carruthers M, Arguelles A, Mosovich A (1976)
Man in transit: Biochemical and physiological changes during intercontinental flights
Lancet 1976/I: 977-980
- 37 Occupational health decennial supplement (1995)
OPCS Series DS No. 10 London: HM Stationery Office

-
- ³⁸ The Wright Project (2001)
A comprehensive research program developed by the Wright group under the auspices of the WHO and the International Civil Aviation Organisation
Aviat Space Environ Med; Vol. 70, No 6
- ³⁹ Bellinger OK, Kirchmaier CM, Breddin HK (1991)
Objektivierung der Ödemneigung an Venenkranken und Venengesunden mittels optoelektronischer Volumetrie
VASA Supplementum, Vol 33; 324-326
- ⁴⁰ Landgraf H, Vanselow B, Schulte- Huermann M.V., et al. (1994)
Economy Class Syndrome: Rheology, fluid balance and lower leg edema during a simulated 12. hour flight
Aviat Space Environ Med 65: 930-935
- ⁴¹ Schobersberger W, Hauer B, Sumann G et al. (2002)
Die Reisetrombose: Häufigkeit, Ursache, Prävention
Wien Klin Wochenschr 114/1-2: 14-20
- ⁴² Noddeland H, Winkel J (1988)
Effects of leg activity and ambient barometric pressure on foot swelling and lower- limb skin temperature during 8 hours of sitting.
Eur J Appl Physiol 57: 409-414
- ⁴³ Konsensus Reisetrombose (1995)
Ergebnisse eines Experten- Meetings
Ärzteweche Spezial 1-15
- ⁴⁴ Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD et al.(1989)
The clinical spectrum of heterozyous protein C deficiency in a large New England kindred.
Blood; Vol 73; 712-717
- ⁴⁵ Beufe S, Borg JY, Vass M Charbonnier F et al. (1995)
Co- segregation of thrombosis with the factor V Q506 mutation in an extended family with resistance to activated protein C
Br J Haematol Vol 89; 659-662

-
- 46 Dahlback B (1995)
Factor V gene mutation causing inherited resistance to activated protein C as basis for venous thromboembolism
J Intern Med; Vol 237; 221-223
- 47 Liu, XY, Nelson D, Grant C, Mothland V et al. (1995)
Molecular detection of a common mutation in coagulation factor V causing a thrombosis via hereditary resistance to activated protein C
Diagn Mol Pathol; Vol 4; 191-197
- 48 Tans G; van Hylckama Vlieg A; Rosendaal FR (2003)
Activated protein C resistance determined with a thrombin generation- based test predicts for venous thrombosis in men and women.
Br J Haematol 122 (3): p. 465-70 /200308/
- 49 Braun J, Dormann (1999)
Venenthrombose
Urban& Fischer; Klinikleitfaden Innere Medizin: 210
- 50 Marshall, M (2002)
Wie gefährlich sind lange Reisen? Thrombosegefährdung und –prophylaxe bei Fernreisen
[http:// www.aeksh.de/shae/200204/h024058a.html](http://www.aeksh.de/shae/200204/h024058a.html)
- 51 Youmans JB, Wells HS, Danley D, Miller DG, Frank H (1934)
The effect of posture standing on the serum protein concentration and colloid osmotic pressure of blood from the foot in relation to the formation of edema
J Clin Invest 13: 447-459
- 52 Cheung B, Duflou J (2001)
Pre-existing Pulmonary Thromboembolic diseases in Passengers with the “Economy Class Syndrome”
Aviat Space Environ Med; Vol. 72, No 8
- 53 Sarvesvaran R (1986)
Sudden natural deaths associated with commercial air travel
Med Sci law; 26:35-38

-
- ⁵⁴ Scurr JH, Machin SJ, Bailey- King IJ, MC Donald S et al.. (2001)
Frequency and prevention of symptomless deep- vein thrombosis in long haul flights: a randomized trial.
Lancet 357: 1485-89
- ⁵⁵ Sinzinger H, Karanikas G, Kritz H et al. (1999)
The economy class syndrome- a survey of 19 cases
VASA 28:199-203
- ⁵⁶ Moyses C, Michel CC, Leddingham J Cederholm- Williams SA (1985)
Hemoconcentration and fibrinolytic activity in foot venous blood during sitting.
Clin Sci 68, Suppl. 11: 13P
- ⁵⁷ Noddeland H, Aukland K, Nicolaysen G (1981)
Plasma colloid osmotic pressure in venous blood from the human foot in orthostasis
Acta Physiol Scand 113: 447-454
- ⁵⁸ Hiroshi I, Setsuo F, Hiroshi O (2002)
Correspondence: Graduated compression stockings manages to prevent ECS
Am J Emerg Med 20, 4:378,379