

Aus der Klinik für Innere Medizin I
(Direktor: Prof. Dr. S. Schreiber)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PROSPEKTIVE KOHORTENSTUDIE ZUR ETABLIERUNG EINER
INTERNEN LEITLINIE IM RAHMEN DER MEDIZINISCHEN
VERSORGUNG VON PATIENTEN MIT VERDACHT AUF TIEFE
VENENTHROMBOSE IN DER NOTAUFNAHME DER I.
MEDIZINISCHEN KLINIK FÜR INNERE MEDIZIN DES UK-S-H,
CAMPUS KIEL.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

RAMONA PETERS

aus Flensburg

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Gieseler

2. Berichterstatter: PD Dr. C. Schrader

Tag der mündlichen
Prüfung: 6. Juli 2011

um Druck genehmigt
Kiel, den

gez.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Material und Methoden	4
2.1.	Studiendesign	4
2.1.1.	Patientenselektion	4
2.1.2.	Patienteninformation	4
2.1.3.	Einschlusskriterien	4
2.1.4.	Ausschlusskriterien	5
2.2.	Datenerfassung und Dokumentation.....	5
2.2.1.	Anamnesebogen	5
2.2.2.	Klinische Untersuchung.....	5
2.2.3.	Durchführung der apparativen Diagnostik	7
2.2.4.	Blutentnahme und Laboruntersuchung	8
2.3.	Definition statistischer Einheiten	9
3.	Ergebnisse.....	11
3.1.	Studienablauf	11
3.1.1.	Dokumentation und Datenerfassung.....	11
3.1.2.	Statistische Auswertung	11
3.2.	Demographische Daten	11
3.2.1.	Geschlecht	11
3.2.2.	Alter	12
3.2.3.	Risikofaktoren	12
3.3.	Ergebnisse der Anamnese	13
3.3.1.	Klinische Untersuchung der TVT und LE	13
3.4.	Ergebnisse der Diagnostik.....	18
3.4.1.	Apparative Diagnostik.....	18
3.4.2.	Laborparameter.....	19
3.5.	Ärztliche Diagnose	20
3.6.	Statistische Auswertung	21
4.	Diskussion	24
4.1.	Diskussion des Studienablaufs	24
4.2.	Diskussion der demographischen Daten	24
4.3.	Diskussion der Ergebnisse	25

4.3.1.	Vergleich der Untersuchungsmethoden	25
4.3.1.1.	Klinische Untersuchung	25
4.3.1.2.	Apparative Untersuchung	28
4.3.1.3.	Laborparameter	30
4.3.1.4.	Kombination verschiedener Diagnostiken	31
5.	Schlussfolgerung	32
5.1.	Interne Leitlinie	32
6.	Zusammenfassung	34
7.	Anhang	36
7.1.	Literaturverzeichnis	36
7.2.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	39
7.3.	Abkürzungsverzeichnis	40
	Danksagung	41
	Lebenslauf	42

1. Einleitung

Die Thrombose ist ein teilweiser oder vollständiger Verschluss eines Gefäßes durch intravasale, intravitale Blutgerinnung mit Bildung von Blutkoageln aus Thrombozytenaggregaten und Fibrin, den sog. Thromben (1). Die tiefe Venenthrombose (TVT) gehört als häufigste Form den venösen Thrombosen an. Hier besteht eine Verlegung der Leit- und Muskelvenen der Extremitäten durch Blutgerinnsel, die zum appositionellen Wachstum und zur Embolisation in die Lungenarterien neigen (2). Die Einteilung erfolgt nach Lokalisation in vier Etagen: V. iliaca (10%), V. femoralis (50%), V. poplitea (20%) und Unterschenkelvenen (20%) (3). Die Klinik der TVT ist definiert als klassische Trias aus Schwellung des Beines, Schmerz und Zyanose. Diese kommt jedoch nur bei ca. 10% der Patienten mit gesicherter TVT in vollständiger Ausprägung vor (3). Allgemein erstreckt sich das klinische Bild über ein breites Spektrum eines völlig inapparenten Verlaufs bis hin zur schweren Form der fulminant verlaufenden Phlegmasia coerulea dolens mit Akutverschluss der gesamten Beinvenen und reflektorischer arterieller Minderdurchblutung (1). Entsprechend gestaltet sich auch die klinische Untersuchung als schwierig. Die Inzidenz tiefer Bein-Becken-Venenthrombosen ist in Deutschland trotz häufigen Vorkommens bis heute nicht eingehend untersucht oder dokumentiert. 2006 wurden laut Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes 48.692 Patienten mit der Hauptdiagnose „Thrombose, Phlebitis, Thrombophlebitis“ (*ICD I80.0*) und 40.415 Patienten mit der Diagnose „Lungenarterienembolie“ (*ICD I26.0*) behandelt (4). Bei letzterer handelt es sich um die gefürchtetste Komplikation der TVT, die in ca. 50 % der Fälle vorkommt, klinisch jedoch ebenso inapparent verlaufen kann, wie die TVT selbst (5). Auslöser des Thrombusabgangs ist zusammenfassend plötzliche körperliche Anstrengung. Die kleinen, klinisch unbemerkten Embolien sind jedoch als Vorboten zu verstehen, die bei Nicht-Behandlung in einen massiven, fulminanten Verlauf übergehen können (3). Gleichsam ist bei definitiver Diagnose einer LE eine ihr definitionsgemäß zugrunde liegende TVT oftmals nicht zu ermitteln. Im genannten Jahr ließen sich insgesamt 9.962 Todesfälle auf diese beiden Diagnosen zurückführen (6). Die Daten basieren auf Angaben von Totenscheinen. Die Todesursache soll dabei unmittelbar zum Tod geführt haben. Dies führt zu einer

eventuellen Nichtnennung der LE bei z. B. vorliegendem Tumorleiden. Aus alten Sektionsstatistiken gehen Zahlen von ca. 30.000 bis 40.000 in Bezug auf die Häufigkeit der tödlichen LE pro Jahr in Deutschland hervor (7). Diese Daten sind zwar nicht genau nachzuvollziehen, bieten aber sicherlich Angaben näher an der Wahrheit. Die Unvollständigkeit statistischer Erhebungen zeigt auch bestehende Unklarheiten im Rahmen der Diagnosestellung auf. Unsicherheiten der Untersuchungsmethoden bezüglich Sensitivität und Spezifität tragen dazu bei. Bei alleiniger Anwendung durchaus standardisierter Untersuchungstechniken ist die Wahrscheinlichkeit eine Thrombose zu übersehen geringer als 10 %, aber eine falsch positive Diagnose zu stellen 70 % (2). Um dem Problem zu entgehen setzt man auf die sequentielle Anwendung verschiedener Diagnostiken bestehend aus laborchemischer, apparativer und klinischer Untersuchung mit gleichzeitiger Erhebung der klinischen Wahrscheinlichkeit. Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) stellt eine Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der TVT als Vorschlag zur Verfügung. Diese wurde im Jahr 1998 erarbeitet und 2003 das letzte Mal überarbeitet. Die Gültigkeitsdauer ist bereits seit September 2008 abgelaufen. Eine weitere im Jahr 2002 erstellte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie unter Einbezug der LE, ist mit der Entwicklungsstufe „2+“ vermerkt und noch nicht auf der Internetseite der AWMF erschienen.

Die vorliegende Arbeit soll hinsichtlich der diagnostischen Vorgehensweise bei Patienten mit V. a. TVT oder LE in der Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik des UK-S-H, Campus Kiel, nach Gegenüberstellung verschiedener Diagnostiken unter Einbezug derer Prädiktivität für eine VTE, eine angepasste interne Leitlinie etablieren. Hierzu wurde eine Kohortenstudie mit 30 konsekutiv erfassten Patienten durchgeführt, die mit dem V. a. TVT oder LE im Zeitraum vom 16. Juli 2007 bis zum 12. Februar 2008 ambulant in der Notaufnahme eintrafen. Sie wurden unter den Gesichtspunkten der klinischen Untersuchung nach dem Score von Wells et al., einer apparativen Diagnostik (mindestens Durchführung einer Kompressionssonographie) und der Ermittlung der D-Dimere betrachtet.

Ziel war es, diese verschiedenen Möglichkeiten der Diagnostik zum einen einzeln auf ihre Sensitivität und Spezifität hin zu untersuchen, als auch einen Vergleich

untereinander zu erarbeiten. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse sollte eine angepasste interne Leitlinie entwickelt werden, um nicht letztendlich durch gezielteren Einsatz und Verbesserung des Verständnisses bezüglich der Aussagekraft der diagnostischen Maßnahmen die Patientenversorgung zu verbessern, sowie einen patientengerechteren und kosteneffizienteren Einsatz der apparativen Diagnostik zu erreichen.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive Kohortenstudie durchgeführt in der Notaufnahme der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

2.1.1. Patientenselektion

Initial eingeschlossen wurden Patienten beider Geschlechter und jeden Alters ab 18 Jahren, die im Zeitraum vom 16. Juli 2007 bis zum 12. Februar 2008 ambulant in der Notaufnahme mit der Verdachtsdiagnose einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie eintrafen.

2.1.2. Patienteninformation

Die Einverständniserklärung setzte die Information des Patienten voraus, welche mündlich als auch schriftlich erfolgte und sich auf Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die Rechte des Patienten bei der Teilnahme bezog. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass ihre Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung ohne Namensnennung zur wissenschaftlichen Auswertung genutzt werden. Die Aufklärung umfasste folgende Punkte:

- Art der Erkrankung,
- Art und Ziel der klinischen Prüfung,
- Auswirkungen auf die Therapieoptionen,
- Versicherungsschutz für den Fall einer Schädigung,
- Wahrung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz, sowie Speicherung, Dokumentation, Auswertung und ggf. Publikation der Studiendaten in anonymer Form

Die Einverständniserklärung wurde in zweifacher Ausführung durch den Patienten und mich unterschrieben.

2.1.3. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren die bestehende Verdachtsdiagnose einer TVT/LE ambulanter Patienten, die an die Notaufnahme überwiesen wurden. Weiteres

Kriterium war die unterschriebene Einverständniserklärung und die Zustimmung zur telefonisch durchgeführten 3-monatigen follow-up Kontrolle.

2.1.4. Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehörten ein Alter unter 18 Jahren, eine bestehende oder innerhalb der letzten zwei Monate vorgelegene Schwangerschaft, vorliegende aktive DIG, orale Antikoagulationstherapie mit Cumarin-Derivaten oder Clopidogrel, ein schweres Trauma, sowie das Nichtvorhandensein eindeutiger Mitteilungsfähigkeit. Bereits stationär aufgenommene Patienten konnten nicht an der Studie teilnehmen.

2.2. Datenerfassung und Dokumentation

2.2.1. Anamnesebogen

Zunächst erfolgte eine allgemeine Anamnese mit der Frage nach Grunderkrankungen, stattgehabten schweren Erkrankungen, Operationen und der Einnahme von Medikamenten. Daraufhin wurden die Risikofaktoren für das Eintreffen eines thrombotischen Ereignisses erfragt (Tabelle 1)**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden..**

Tabelle 1: Risikofaktoren für TVT und LE.

Thrombophilie	Allgemeine Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Faktor V-Leiden (APC-Resistenz) • Prothrombin-Mutation • Hyperhomocysteinämie • Protein C/S-Mangel • Antikardiolipin-Antikörper • Kongenitale Dysfibrinogenämie • AT3-Mangel • Plasminogen-Mangel 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 40 Jahre • Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz • Rauchen • Kontrazeptiva, Östrogenpräparate • Liegender ZVK, Port, u. ä. • Apoplexie • Morbus Crohn • Nephrotisches Syndrom • Langstreckenflug, lange Reise

2.2.2. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte anhand des Wells-Scores, ein klinisches Assessment welches Erfassung und Bewertung des Gesundheitszustandes eines Patienten unter Zuhilfenahme eines Score-Systems vereint, woraus die klinische Wahrscheinlichkeit (*PTP - Pre-Test-Probability*) einer VTE abgeleitet wird. Hierzu

dient die Einteilung in verschiedene Gruppen je nach erreichter Punktzahl. Verwendet wurde das jeweilige klinische Modell für die TVT und LE (Tabelle 2 und 3). Die erhobenen Daten wurden auf den zugehörigen Fragebögen erfasst, wobei stets beide Scores ausgewertet wurden, unabhängig von der Verdachtsdiagnose.

Tabelle 2: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT nach Wells (8).

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Krebserkrankung	1,0
Parese oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (> 3 d); große Chirurgie (> 12 Wochen)	1,0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung des gesamten Beines	1,0
Unterschenkel-Schwellung > 3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
Frühere, dokumentierte TVT	1,0
Alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich	-2,0

Die Schwellung des gesamten Beins wurde zunächst visuell ermittelt und anhand der Messung mit einem Zentimetermaß im direkten Vergleich zum anderen Bein erfasst. Hierzu wurde ein Messpunkt auf Höhe des mittleren Oberschenkels gewählt. Ebenso wurde bei der Vermessung des Unterschenkels verfahren. Der Messpunkt wurde auf Höhe der mittleren Tibia gewählt. Als Schwellung gekennzeichnet wurde das Ergebnis bei einer Seitendifferenz von mehr als drei Zentimetern. Die Untersuchung der Ödemausprägung erfolgte im Bereich der Tibiavorderkante durch Eindrücken der Haut für etwa 2-3 Sekunden. Bei verbleibender Dellenbildung über mehrere Sekunden wurde das Ergebnis als positiv gewertet. Mögliche Kollateralvenen wurden visuell und durch Abtastung der Haut des gesamten Beins, v. a. im Bereich der Tibiavorderkante (*Pratt-Warnvenen*), erfasst. Schmerzen im Bereich der tiefer gelegenen Venen wurden zunächst erfragt, dann mittels verschiedener klinischer Zeichen untersucht. Hierzu gehörten der Leistendruckschmerz nach *Rielander*, der Adduktorendruckschmerz, der Kniedruckschmerz nach *Tschmarke*, der Tibiadruckschmerz nach *Meyer*, der Wadenkompressionsschmerz nach *Ducuing* und der Fußsohlendruckschmerz nach *Payr*. Bei eindeutiger Angabe von Schmerzen bei einem dieser Zeichen, wurde das Ergebnis als positiv bewertet. Alle weiteren Punkte wurden anamnestisch erhoben. Die Möglichkeit einer ebenso wahrscheinlichen

Alternativdiagnose wurde durch Abwägung anamnestischer und zuvor klinisch erhobener Daten erfasst.

Eine Summe der Punkte innerhalb des Scores für die TVT von 2 oder mehr ergibt eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Thrombose. Eine Summe von 1 oder 2 ergibt eine mittlere, und ein Ergebnis von unter 1 eine niedrige Wahrscheinlichkeit.

Tabelle 3: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE nach Wells (9).

Klinische Charakteristik	Score
Klinische Zeichen einer Venenthrombose	3,0
LE als wahrscheinlichste Diagnose	3,0
Herzfrequenz > 100/min	1,5
Immobilisation oder Operation in den letzten 4 Wochen	1,5
Frühere TVT oder LE	1,5
Hämoptysen	1,0
Aktive Krebserkrankung	1,0

Das Ergebnis klinischer Zeichen und Symptome einer TVT bei der Erhebung des Wells-Scores für die LE, wurde in der schlussendlichen Ergebnisauswertung ab 2 oder mehr Punkten (*hoch*) innerhalb der Auswertung des TVT-Scores als positiv betrachtet. Die Herzfrequenz wurde manuell bestimmt oder von den Monitoren der EKG-Ableitung übertragen und ggf. mit in den Aufnahmebögen bzw. im Überleitungsbogen dokumentierten Werten verglichen. Alle weiteren Faktoren wurden anamnestisch erfragt. Die Lungenembolie als wahrscheinlichste Diagnose wurde unter Abwägung anamnestisch und klinisch erhobener Daten als positiv bewertet.

Die Einteilung für die LE erfolgt ebenfalls nach dem jeweiligen erhobenen Punktwert in drei Gruppen mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (> 6,0), mittlerer Wahrscheinlichkeit (2,0-6,0) und niedriger Wahrscheinlichkeit (< 2,0).

2.2.3. Durchführung der apparativen Diagnostik

Die Durchführung der B-Bild-Kompressionssonographie erfolgte durch Ärzte der Klinik für Innere Medizin I. Diese untersucht die Durchgängigkeit tiefer Venen der Extremitäten und beruht auf der Komprimierbarkeit venöser Gefäße im Vergleich zu arteriellen. Die in ihrem Gesamtverlauf darzustellenden Venen werden hierbei abschnittsweise durch Druck mit dem aufliegenden Schallkopf vollständig komprimiert. Ist dies nicht möglich, liegt ein thrombosiertes Gefäß vor. Die

Befundung erfolgt dabei anhand des Schemas nach *Schellong* (10). Die Kompressionssonographie ist dabei noch durch die farbkodierte Doppler-Sonographie zu ergänzen, wobei poststenotisch erhöhte Flussgeschwindigkeiten hier ebenfalls einen Hinweis auf ein thrombotisches Ereignis liefern. Hierbei wurde ein positiver Befund bei einer nicht vollständig komprimierbaren Vene innerhalb der gesamten unteren Extremität erhoben. Die Ergebnisse wurden mittels Kurzbefund im elektronischen Datensystem der Klinik festgehalten und standen so zur Auswertung bereit.

Die weiteren bildgebenden Verfahren (Röntgen-Thorax, CT, ggf. MRT) wurden durch die Klinik für Diagnostische Radiologie übernommen und befundet. Auch diese Daten waren durch das elektronische Datensystem zugänglich und wurden zur Auswertung für die Studie herangezogen.

2.2.4. Blutentnahme und Laboruntersuchung

Zur Bestimmung der D-Dimere wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Diese erfolgte mittels einer Citratmonovette (*5 ml-Sarstedt-Röhrchen*). Es wurde auf die exakte Abnahmemenge von 5 ml geachtet. Vor der Füllung der Monovette wurden 5 bis 10 ml Blut über eine Spritze abgezogen. Das Röhrchen wurde auf direktem Weg in das Zentrallabor der Uniklinik übersandt. Die allgemeinen Maßnahmen der korrekten Blutentnahme (Desinfektion, Stauungszeit, u. ä.) wurden beachtet. Die Blutprobe wurde entweder innerhalb von vier Stunden verarbeitet oder, den Vorschriften nach, bei minus 70 Grad Celsius eingefroren. Die Präanalytik erfolgte laut der Allgemeinen Standardarbeitsanweisung SAA-ALL-001/C. Die automatische Auswertung der Blutprobe wurde am BCS[®]-Analysegerät der Firma Dade-Behring (*jetzt Siemens Healthcare Diagnostics*) laut der SAA-PM-006-BCS durchgeführt. Die genutzte Methode war der latexpartikelverstärkte, immunturbidimetrische Test *Innovance[®] D-DIMER*, ebenfalls von der Firma Dade-Behring. Der Cut-off-Wert lag bei 0,5 mg/l. Die Ergebnisse wurden zum einen über ein elektronisches System gespeichert und standen zum anderen auch als Ausdruck zur Auswertung bereit. Der negativ prädiktive Wert des Innovance-Tests zum Ausschluss einer VTE liegt bei einem Cut-off von 0,5 mg/l laut einer italienischen Studie bei 95,7% (11).

2.3. Definition statistischer Einheiten

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden mehrere statistische Kennzahlen verwendet, die hier kurz definiert werden sollen (12) (13) (14).

Die Prävalenz (P) ist die Häufigkeit einer Krankheit oder eines Symptoms in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt. Sie errechnet sich aus der Anzahl der Merkmalsträger (E_0) dividiert durch die Gesamtzahl aller untersuchten Patienten, welche sich aus Merkmalsträgern und Gesunden (M_0) zusammensetzt.

$$P = \frac{E_0}{E_0 + M_0}$$

Als Inzidenz (I) wird die Anzahl neu aufgetretener Krankheitsfälle innerhalb einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum bezeichnet. Sie ist der Quotient aus der Anzahl der Neuerkrankungen (N_0) und der Gesamtheit aller Personen einer Bevölkerungsgruppe definierter Größe (M_1) (genauer: *Inzidenzrate*). Der Zeitraum wird in der Regel mit einem Jahr angegeben.

$$I = \frac{N_0}{M_1}$$

Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert (PPW , NPW) können über die zweidimensionale Kontingenztafel (*Chi-Quadrat-Vierfeldertafel*) dargestellt und bestimmt werden (Abbildung 1) **Abbildung 1: Chi-Quadrat-Vierfeldertafel mit Darstellung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW..** Sie dient gleichfalls zur Bestimmung der Signifikanz des Tests.

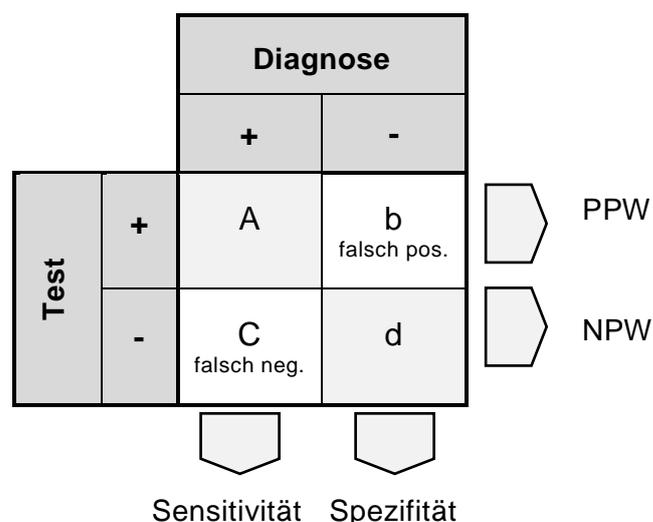


Abbildung 1: Chi-Quadrat-Vierfeldertafel mit Darstellung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW.

Die Sensitivität ($P(T | K)$) ist die Fähigkeit eines Tests erkrankte Personen als solche zu erkennen. Sie wird angegeben als Quotient aus der Anzahl richtig positiver und der Summe richtig positiver und falsch negativer Testergebnisse.

$$P(T | K) = \frac{a}{a + c}$$

Die Spezifität ($P(\bar{T} | \bar{K})$) ist die Fähigkeit eines Tests negative Sachverhalte auch als negativ zu erkennen. Sie ist der Quotient aus der Anzahl richtig negativer und der Summe aus richtig negativer und falsch positiver Testergebnisse.

$$P(\bar{T} | \bar{K}) = \frac{d}{d + b}$$

Der positiv prädiktive Wert ($P(K | T)$) gibt die Wahrscheinlichkeit an, bei einem positiven Testergebnis an einer Erkrankung zu leiden. Er wird auch als Relevanz bezeichnet. Der negativ prädiktive Wert ($P(\bar{K} | \bar{T})$) gibt die Wahrscheinlichkeit an, bei einem negativen Testergebnis nicht erkrankt zu sein. Er wird auch als Segreganz bezeichnet. Beide Werte sind abhängig von der Sensitivität und Spezifität des Tests.

$$P(K | T) = \frac{a}{a + b}; \quad P(\bar{K} | \bar{T}) = \frac{d}{d + c}$$

Die Signifikanz gibt den Informationsgehalt eines Tests an, durch die Beschreibung von Unterschieden zwischen den Variablen. Diese gelten als signifikant, wenn die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen, eben solchen Zusammentreffens der Variablen, nur gering ist. Die höchst anzunehmende Signifikanz wird als Signifikanzniveau (α) bezeichnet. Je kleiner dieses gewählt ist, desto höher ist die Informationsqualität des Tests. Normal wird ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt, welches eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% erlaubt.

Der p-Wert ist das Ergebnis eines Signifikanztests zur Prüfung einer vorab gestellten Nullhypothese und eng mit dem Signifikanzniveau vergesellschaftet. Ist der p-Wert kleiner als das festgelegte Niveau, so ist das Ergebnis als statistisch signifikant zu werten. Der p-Wert kann mittels der Fisher Exact Table berechnet werden.

3. Ergebnisse

3.1. Studienablauf

3.1.1. Dokumentation und Datenerfassung

Die Dokumentation der erhobenen anamnestischen Daten erfolgte zunächst handschriftlich in einer jeweils für den Patienten angefertigten Mappe. Hinzu getragen wurden die elektronisch gesicherten bzw. als Ausdruck vorliegenden Daten der Laboruntersuchung. Die Ergebnisse der apparativen Untersuchungen wurden ebenfalls dem elektronischen Datensystem entnommen oder direkt telefonisch beim ärztlichen Personal der Abteilung erfragt. Die Diagnosestellung des Arztes wurde direkt dokumentiert bzw. dem Arztbrief entnommen.

Nach Beendigung der Patientenerfassung wurden die erhobenen Daten in einer Excel-Tabelle zusammengefasst. Zur Anonymisierung der Daten wurde den Patienten bei Aufnahme in die Studie eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeteilt. Die Ergebnisse der follow-up Kontrolle wurden hinzu getragen.

3.1.2. Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der dokumentierten Werte wurde mit Hilfe der online erhältlichen Software SISA erstellt (14).

3.2. Demographische Daten

3.2.1. Geschlecht

37% der Patienten waren weiblichen Geschlechts und dementsprechend 63% männlichen Geschlechts (Tabelle 4).

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung.

Geschlecht	Anzahl	Relativer Anteil
Weiblich	11	37 %
Männlich	19	63 %

3.2.2. Alter

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 54 Jahre und war zwischen den Geschlechtern ausgeglichen (Tabelle 5). Keiner der Patienten unterschritt das für die Studie festgelegte Mindestalter von 18 Jahren.

Tabelle 5: Altersverteilung.

	Weiblich	Männlich	Gesamt
N	11	19	30
Mittelwert \pm SD	51 \pm 22	55 \pm 18	54 \pm 19
Median	58	53	54
18 - 45	5 (45,0%)	7 (37,0%)	12 (40,0%)
45 - 65	1 (10,0%)	6 (31,5%)	7 (23,0%)
> 65	5 (45,0%)	6 (31,5%)	11 (37,0%)

3.2.3. Risikofaktoren

Unter den Patienten waren insgesamt 73% älter als 40 Jahre, davon entfiel die Mehrzahl auf das männliche Geschlecht. 27% der Patienten waren Raucher, 85% hiervon ebenfalls männlich. Zwei der weiblichen Patienten nahmen regelmäßig orale Kontrazeptiva ein (Tabelle 6). Ein Patient erlitt in der Vorgeschichte einen Apoplex. Weitere allgemeine Risikofaktoren konnten bei keinem der Patienten ermittelt werden. 20% der Patienten wiesen keine, 53% einen, 23% zwei und 3% mehr als zwei Risikofaktoren auf (Tabelle 7).

Tabelle 6: Darstellung der Risikofaktoren unterteilt nach Geschlecht.

	Alter > 40	Raucher	Orale Kontrazeptiva	Apoplex
Weiblich	6	1	2 (18%)	0
Männlich	16	7	-	1
Gesamt	22 (73%)	8 (27%)	2	1 (3%)

Tabelle 7: Verteilung der Risikofaktoren unterteilt nach Geschlecht.

	Weiblich	Männlich	Gesamt
0 RF	3	3	6 (20%)
1 RF	7	9	16 (53%)
2 RF	1	6	7 (23%)
> 2 RF	0	1	1 (3%)

3.3. Ergebnisse der Anamnese

3.3.1. Klinische Untersuchung der TVT und LE

Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse des Modells TVT mit Angabe des Scores. (ID - Identifikationsnummer; AK - Aktive Krebserkrankung; PA - Paralyse, Parese, Immobilisation des Beines; BC - Bettlägerigkeit > 3 d, große Chirurgie < 12 Wochen; GB - Schwellung gesamtes Bein; US - Schwellung Unterschenkel > 3 cm zur Gegenseite; ÖD - Ödem des symptomatischen Beines; KV - Kollateralvenen; SV - Schmerz, Verhärtung tiefer Venen; FT - Frühere, dokumentierte TVT; AD - ebenso wahrscheinliche Alternativdiagnose.)

ID	AK	PA	BC	GB	US	ÖD	KV	SV	FT	AD	Score gesamt
1	1	0	1	1	1	1	0	1	0	-2	4
2	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	5
3	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	3
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2
5	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	6
6	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	5
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2
8	0	0	0	0	0	1	0	1	1	-2	1
9	0	0	0	1	0	1	0	1	0	-2	1
10	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3
11	0	1	0	1	1	1	0	1	0	-2	3
12	0	0	0	0	0	1	0	1	1	-2	1
13	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	-2	-1
15	0	0	0	0	0	1	0	0	0	-2	-1
16	0	0	0	0	0	1	0	0	0	-2	-1
17	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	4
18	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	4
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2
20	0	0	0	1	0	1	0	0	0	-2	0
21	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	3
22	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	4
23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-2
24	0	0	0	0	1	1	0	0	0	-2	0
25	0	0	1	0	0	0	0	1	0	-2	0
26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-2	-1
29	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
30	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
Σ	3	2	7	8	13	20	1	14	5	16	

Tabelle 9: Ergebnisse des WELLS-Scores (Modell TVT) mit Angabe von PTP (Pre-Test-Probability; 0 - trifft nicht zu, 1 - trifft zu). (ID - Identifikationsnummer.)

ID	Score	PTP		
		Niedrig < 1	mittel 1-2	hoch > 2
1	4	0	0	1
2	5	0	0	1
3	3	0	0	1
4	-2	1	0	0
5	6	0	0	1
6	5	0	0	1
7	-2	1	0	0
8	1	0	1	0
9	1	0	1	0
10	3	0	0	1
11	3	0	0	1
12	1	0	1	0
13	2	0	1	0
14	-1	1	0	0
15	-1	1	0	0
16	-1	1	0	0
17	4	0	0	1
18	4	0	0	1
19	-2	1	0	0
20	0	1	0	0
21	3	0	0	1
22	4	0	0	1
23	-2	1	0	0
24	0	1	0	0
25	0	1	0	0
26	0	1	0	0
27	0	1	0	0
28	-1	1	0	0
29	2	0	1	0
30	2	0	1	0
Σ		13	6	11

Tabelle 10: Untersuchungsergebnisse des Modells LE mit Angabe des Scores. (ID - Identifikationsnummer; KT - Klinische Zeichen TVT; HF - Herzfrequenz > 100/min; HÄ - Hämoptysen; AK - Aktive Krebserkrankung; BC - Bettlägerigkeit > 3d, große Chirurgie < 4 Wochen; FV – Frühere TVT oder LE; LE – Lungenembolie am wahrscheinlichsten.)

ID	KT	HF	HÄ	AK	BC	FV	LE	Score gesamt
1	3	0	0	1	1,5	0	0	5,5
2	3	0	0	0	1,5	0	3	7,5
3	3	0	0	0	0	0	0	3
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	3	0	0	1	1,5	0	0	5,5
6	3	0	0	0	1,5	0	0	4,5
7	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	1,5	0	1,5
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	3	0	0	0	1,5	0	0	4,5
11	3	0	0	0	0	0	0	3
12	0	0	0	0	0	1,5	0	1,5
13	0	0	0	1	0	0	0	1
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	1,5	1	0	0	0	0	2,5
17	3	0	0	0	0	1,5	0	4,5
18	3	0	0	0	0	0	0	3
19	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
21	3	0	0	0	0	0	0	3
22	3	0	0	0	1,5	0	0	4,5
23	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	1,5	0	0	1,5
26	0	0	0	0	0	0	3	3
27	0	0	0	0	0	0	3	3
28	0	0	0	0	0	1,5	3	4,5
29	0	0	0	0	0	1,5	3	4,5
30	0	0	0	0	0	0	0	0
Σ	11	1	1	3	7	5	5	

Tabelle 11: Ergebnis des WELLS-Scores (Modell LE) mit Angabe der PTP (Pre-Test-Probability; 0 - trifft nicht zu, 1 - trifft zu). (ID - Identifikation.)

ID	Score	PTP		
		niedrig < 2	mittel 2-6	hoch > 6
1	5,5	0	1	0
2	7,5	0	0	1
3	3	0	1	0
4	0	1	0	0
5	5,5	0	1	0
6	4,5	0	1	0
7	0	1	0	0
8	1,5	1	0	0
9	0	1	0	0
10	4,5	0	1	0
11	3	0	1	0
12	1,5	1	0	0
13	1	1	0	0
14	0	1	0	0
15	0	1	0	0
16	2,5	0	1	0
17	4,5	0	1	0
18	3	0	1	0
19	0	1	0	0
20	0	1	0	0
21	3	0	1	0
22	4,5	0	1	0
23	0	1	0	0
24	0	1	0	0
25	1,5	1	0	0
26	3	0	1	0
27	3	0	1	0
28	4,5	0	1	0
29	4,5	0	1	0
30	0	1	0	0
Σ		14	15	1

Bei der klinischen Anamneseerhebung nach dem Modell TVT von Wells et al. (Tabelle 8) litten drei Patienten an einer aktiven Krebserkrankung (10%). Bei zwei Patienten konnte eine Immobilisation bzw. Parese der betroffenen Extremität nachgewiesen werden (7%), und sieben Patienten waren zuvor länger als drei Tage bettlägerig oder unterlagen der Durchführung eines größeren chirurgischen Eingriffs innerhalb der letzten zwölf vorangegangenen Wochen (23%). Bei acht Patienten lag eine Schwellung des gesamten betroffenen Beins (27%) sowie bei 13 Patienten eine Schwellung des Unterschenkels von über 3 cm im Vergleich zur Gegenseite (43%)

vor. 20 Patienten konnten ein Ödem aufweisen (67%). Ein Patient zeigte sichtbare Kollateralvenen (3%). 14 Patienten gaben Schmerzen bei der klinischen Untersuchung an (47%). Bei fünf Patienten lag in der Vorgeschichte bereits eine TVT vor (17%) und bei 16 Personen war eine Alternativdiagnose ebenso wahrscheinlich (53%). Bei der Berechnung des Scores gelangten 13 Patienten (43%) in die Gruppe niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit an einer TVT erkrankt zu sein, sechs (20%) in die Gruppe mittlerer Wahrscheinlichkeit und elf (37%) in die Gruppe hoher Wahrscheinlichkeit (Tabelle 9). Bei einem Patienten bestand der V. a. eine TVT der großen Armvenen (*Paget-von-Schroetter-Syndrom*), welcher im späteren Lauf bestätigt wurde.

Bei der klinischen Anamneseerhebung nach dem Modell LE von Wells et al. (Tabelle 10) zeigte jeweils ein Patient eine Herzfrequenz über 100/min und Hämoptysen (je 3%). Bei fünf Patienten schien die Diagnose einer LE am wahrscheinlichsten (17%). Wie bereits beim klinischen Modell TVT lag bei drei Patienten eine aktive Krebserkrankung vor, bei sieben Patienten eine längere Bettlägerigkeit von mehr als drei Tagen oder eine chirurgische Intervention innerhalb der letzten vier Wochen, und bei fünf Patienten eine bereits stattgehabte TVT. Elf Patienten wiesen klinische Symptome einer TVT (37%) auf. Diese Angabe korreliert mit den Patienten der Gruppe hoher Wahrscheinlichkeit an einer TVT erkrankt zu sein. Bei der Berechnung des Scores wurden 14 Patienten (47%) in die Gruppe niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit an einer LE erkrankt zu sein eingeteilt, 15 (50%) in die Gruppe mittlerer Wahrscheinlichkeit und ein Patient (3%) in die Gruppe hoher Wahrscheinlichkeit (Tabelle 11). **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**

3.4. Ergebnisse der Diagnostik

3.4.1. Apparative Diagnostik

Tabelle 12: Ergebnisse der apparativen Diagnostik (0 - trifft nicht zu, 1 - trifft zu, 2 - nicht durchgeführt). (ID - Identifikationsnummer; KS - Kompressionssonographie; RÖ - Röntgen-Thorax; CT - Computertomographie.)

ID	KS	RÖ	CT
1	0	2	2
2	1	1	2
3	1	2	2
4	0	2	2
5	1	2	2
6	1	2	2
7	0	2	2
8	1	2	2
9	1	2	2
10	1	0	2
11	0	2	2
12	0	2	2
13	1	2	1
14	0	2	2
15	0	2	2
16	0	0	2
17	1	2	2
18	1	2	2
19	0	2	2
20	0	2	2
21	1	2	2
22	0	2	2
23	0	2	0
24	0	2	2
25	0	0	2
26	0	2	2
27	0	0	1
28	1	0	1
29	0	0	1
30	0	2	2
Σ	12		

Mit der Kompressionssonographie konnten unter den 30 Patienten insgesamt 14 positive Aussagen hingehend einer tiefen Venenthrombose getätigt werden (47%). Bei neun Patienten wurde eine LE-Diagnostik betrieben. In einer von sieben durchgeführten Röntgen-Thorax-Aufnahmen und bei vier von fünf

durchgeführten Computertomographien konnte ein positiver Befund einer LE gestellt werden (Tabelle 12).

3.4.2. Laborparameter

Tabelle 13: Ergebnisse der labortechnischen Ermittlung der D-Dimere mit Angabe der Überschreitung des Cut-off-Wertes (0 - trifft nicht zu, 1 - trifft zu).

ID	D-Dimer in mg/l	≥ Cut-off 0,5 mg/l
1	0,17	0
2	0,45	0
3	0,36	0
4	0,20	0
5	13,29	1
6	9,12	1
7	0,21	0
8	0,83	1
9	0,71	1
10	1,62	1
11	0,36	0
12	0,32	0
13	6,76	1
14	0,45	0
15	0,36	0
16	13,36	1
17	4,43	1
18	6,12	1
19	0,19	0
20	0,84	1
21	10,34	1
22	0,67	1
23	2,80	1
24	2,99	1
25	0,17	0
26	29,76	1
27	0,80	1
28	6,59	1
29	0,25	0
30	5,78	1
Σ		18

Die Laborergebnisse der D-Dimer-Bestimmung lieferten 18 Werte oberhalb des Cut-off-Wertes von 0,5 mg/l. Bei zwölf Patienten wurde dieser nicht erreicht (Tabelle 13).

3.5. Ärztliche Diagnose

Tabelle 14: Abschließende ärztliche Diagnosestellung einer VTE (0 - trifft zu, 1 - trifft nicht zu).

ID	Diagnose TVT	Diagnose LE	Diagnose TVT o. LE
1	0	0	0
2	1	0	1
3	1	0	1
4	0	0	0
5	1	0	1
6	1	0	1
7	0	0	0
8	1	0	1
9	1	0	1
10	1	0	1
11	0	0	0
12	0	0	0
13	1	1	1
14	0	0	0
15	0	0	0
16	1	0	1
17	1	0	1
18	1	0	1
19	0	0	0
20	0	0	0
21	1	0	1
22	0	0	0
23	0	0	0
24	0	0	0
25	0	0	0
26	0	0	0
27	0	1	1
28	1	1	1
29	0	1	1
30	1	0	1
Σ	14	4	16

Nach Zusammenführung aller erhobenen anamnestischen und diagnostischen Untersuchungsergebnisse wurde durch den zuständigen Arzt, unabhängig von der Studiendurchführung, bei 14 Patienten (47%) die Diagnose einer TVT gestellt und bei vier Patienten (13%) die Diagnose einer LE. Davon entfielen auf zwei Patienten beide Diagnosen gleichzeitig. Somit konnte bei insgesamt 16 Patienten die Diagnose einer VTE gestellt werden (Tabelle 14). In der follow-up Kontrolle

nach drei Monaten konnte bei keinem Patienten mit einer zuvor negativ gestellten Diagnose, eine derweil stattgehabte TVT ermittelt werden.

3.6. Statistische Auswertung

Tabelle 15: Zusammenfassende Gegenüberstellung der klinisch und diagnostisch erhobenen Parameter (0 - trifft nicht zu, 1 - trifft zu).

ID	Wells-Score TVT			Sono- graphie	D- Dimere	Ärztliche Diagnose	
	<i>PTP niedrig</i>	<i>PTP mittel</i>	<i>PTP hoch</i>			<i>TVT pos.</i>	<i>LE pos.</i>
1	0	0	1	0	0	0	0
2	0	0	1	1	0	1	0
3	0	0	1	1	0	1	0
4	1	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1	1	1	1	0
6	0	0	1	1	1	1	0
7	1	0	0	0	0	0	0
8	0	1	0	1	1	1	0
9	0	1	0	1	1	1	0
10	0	0	1	1	1	1	0
11	0	0	1	0	0	0	0
12	0	1	0	0	0	0	0
13	0	1	0	1	1	1	1
14	1	0	0	0	0	0	0
15	1	0	0	0	0	0	0
16	1	0	0	0	1	1	0
17	0	0	1	1	1	1	0
18	0	0	1	1	1	1	0
19	1	0	0	0	0	0	0
20	1	0	0	0	1	0	0
21	0	0	1	1	1	1	0
22	0	0	1	0	1	0	0
23	1	0	0	0	1	0	0
24	1	0	0	0	1	0	0
25	1	0	0	0	0	0	0
26	1	0	0	0	1	0	0
27	1	0	0	0	1	0	1
28	1	0	0	1	1	1	1
29	0	1	0	0	0	0	1
30	0	1	0	0	1	1	0
Σ	13	6	11	12	18	14	4

Eine klinisch und diagnostisch erhobene Parameter zusammenfassende Tabelle wurde als Grundlage zur statistischen Analyse genutzt (Tabelle 15).

Hierbei wurden die einzelnen Abschnitte der Diagnostik mit der ärztlichen Diagnosestellung hinsichtlich einer TVT verglichen und statistisch ausgewertet.

Zu den einzelnen Abschnitten gehörten die klinische Untersuchung nach dem Wells-Score TVT, die Kompressionssonographie und die Laboruntersuchung.

Tabelle 16: Ergebnisse der statistischen Analyse der klinischen und diagnostischen Parameter im Vergleich zur ärztlichen Diagnosestellung. C.I. = 95%. (KW - Klinische Wahrscheinlichkeit; SE - Sensitivität; SP - Spezifität; PPW - positiv prädiktiver Wert; NPW – negativ prädiktiver Wert.)

Konstellation (TVT positiv + ...)	SE	SP	PPW	NPW	p-Wert
KW niedrig (<1)	0,86	0,69	0,71	0,85	< 0,01
KW mittel (1-2)	0,29	0,88	0,67	0,58	0,20
KW hoch (>2)	0,57	0,81	0,72	0,68	0,03
KW mittel + hoch (>1)	0,86	0,69	0,71	0,85	< 0,01
Sonographie	0,86	1,00	1,00	0,89	< 0,01
D-Dimer bei VTE positiv	0,81	0,64	0,67	0,83	0,01
KW (>1) + Sonographie	0,93	0,69	0,72	0,92	< 0,01
KW (>1) + D-Dimer	1,00	0,43	0,67	1,00	< 0,01
KW (>1) + Sonographie + D-Dimer	1,00	0,38	0,58	1,00	0,01
Sonographie + D-Dimer	1,00	0,63	0,70	1,00	< 0,01

Ein Konfidenzintervall von 95% lag allen Berechnungen zugrunde, und somit ein Signifikanzniveau α von 0,05. Die Prävalenz der TVT beträgt innerhalb der Studie 47%. Die Prävalenz einer VTE liegt bei 53%.

Es wurde zunächst das klinische Modell der TVT nach Wells untersucht. Acht der elf Patienten der Gruppe hoher PTP, vier der sechs Patienten der Gruppe mittlerer PTP, sowie zwei der 13 Patienten der Gruppe niedriger PTP wurde eine TVT diagnostiziert. Der Score weist hiermit eine Sensitivität für die Gruppen hoher, mittlerer und niedriger PTP von 57%, 29% und 86%, sowie eine Spezifität von 81%, 88% und 69% auf. Der p-Werte der hohen und niedrigen PTP liegen mit 0,03 und < 0,01 innerhalb des Signifikanzniveaus, welches durch den p-Wert der mittleren PTP von 0,20 nicht erreicht wird. Betrachtet man die mittlere und hohe KW gemeinsam, ergibt sich eine relativ hohe Sensitivität von 86% und eine

Spezifität von 69%, einhergehend mit einem negativ prädiktiven Wert von 0,85. Von den insgesamt umfassenden 17 Patienten wurde bei zwölf (71%) eine TVT diagnostiziert.

Für die Sonographie ergeben sich eine Sensitivität von 86% und Spezifität von 100%. Der p-Wert von $< 0,01$ weist eine hohe statistische Signifikanz auf. Der negativ prädiktive Wert liegt bei 89%.

Für die labortechnische Ermittlung der D-Dimere in Bezug auf die Diagnostik einer VTE, zeigen sich eine Sensitivität von 81% und eine Spezifität von 64%. Der p-Wert liegt mit 0,01 innerhalb des festgelegten Signifikanzniveaus. Der Test ist somit statistisch signifikant.

Die Betrachtung von mindestens zwei Diagnostiken in unterschiedlicher Kombination hinsichtlich der gestellten ärztlichen Diagnose, ließ statistisch insgesamt eine höhere Sensitivität resultieren, bei abfallender Spezifitäts-Rate und gleichzeitig steigendem negativ prädiktivem Wert. Die p-Werte aller statistischen Analysen befinden sich im Signifikanzniveau α von 0,05.

4. Diskussion

4.1. Diskussion des Studienablaufs

Die Studie umfasste mit 30 Patienten eine geringere Anzahl von Studienteilnehmern im Vergleich zu den großen, teils internationalen Studien. Diese wandten ihren Blick v. a. auf die Untersuchung einzelner Untersuchungsmöglichkeiten, klinisch wie auch diagnostisch. Die durch die deutsche Gesellschaft für Phlebologie erstellte Leitlinie zur Diagnostik einer TVT oder LE stützt sich auf deren Ergebnisse. Diese Studie wurde im Hinblick auf die Beobachtung, Auswertung und Verbesserung ärztlicher diagnostischer Vorgehensweisen bei v. a. einer VTE durchgeführt, und konnte die Daten und Ergebnisse umfangreicherer Studien trotz geringerer Patientenzahl durchaus bestätigen. Durch vergleichende Betrachtung der verschiedenen Aspekte der Diagnostik miteinander, war die Erstellung einer angepassten internen Leitlinie möglich.

4.2. Diskussion der demographischen Daten

Zur Vervollständigung der Anamnese wurden Geschlecht, Alter und Risikofaktoren bezüglich einer VTE ermittelt.

Mit $\frac{1}{3}$ weiblichen Patienten und $\frac{2}{3}$ männlichen Patienten ist keine ausgeglichene Verteilung des Geschlechts gegeben. Beim Alter hingegen findet sich ein Median von 54 Jahren, der sich für beide Geschlechter vergleichbar darstellt. Lediglich die Verteilung innerhalb der Altersgruppen weist Unterschiede auf. So findet sich bei den weiblichen Patienten vornehmlich ein Alter von unter 45 Jahren oder von über 65 Jahren. Bei den männlichen Patienten hingegen zeigt sich eine ausgeglichene Altersstruktur.

Für die Durchführung der Studie konnten diese Daten jedoch unbeachtet bleiben, da infolge der Auswertung keine geschlechtsbezogenen oder altersspezifischen Aussagen getätigt werden sollten.

4.3. Diskussion der Ergebnisse

4.3.1. Vergleich der Untersuchungsmethoden

4.3.1.1. Klinische Untersuchung

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung stimmen weitestgehend mit denen großer Studien überein. So zeigten sich in unterschiedlichen Arbeiten von Wells et al. Sensitivitäten und Spezifitäten für die Gruppe hoher PTP von 55% und 94%, für die Gruppe mittlerer PTP von 34% und 69%, sowie für die Gruppe niedriger PTP von 88% und 63% (15; 16). Bei einer weiteren klinischen Studie konnte die jeweilige Vorhersage der Prävalenz einer TVT der einzelnen Gruppen von ca. 85% (*hoch*), 30% (*mittel*) und 5% (*niedrig*) festgestellt werden (17). So wird durch diese Studien proklamiert, dass bei Patienten welche innerhalb des klinischen Assessments nicht in die Gruppe hoher PTP eingeteilt werden, eine TVT scheinbar nahezu ausgeschlossen werden kann. In einer weiteren Studie von Miron et. al. wurden Prävalenzen von 73,9% (*hoch*), 19,4% (*mittel*) und 3,2% (*niedrig*) ermittelt (18). Der Score für die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE zeigte die Prävalenz einer Embolie von 50% (*hoch*) 19% (*mittel*) und 2% (*niedrig*) (19). Generell bietet der Score somit eine Möglichkeit zur ersten Einschätzung der klinischen Symptomatik, lässt aber keinen absoluten Diagnoseschluss ziehen. Er kann vielmehr als hinweisend für eine weitere Diagnostik genutzt werden und helfen deren Ergebnis zu interpretieren. Es wird also davon ausgegangen werden, dass eine TVT bei negativem Testergebnis und niedriger Vortestwahrscheinlichkeit mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden kann, jedoch bei negativem oder unsicherem Testergebnis und hoher Vortestwahrscheinlichkeit die nächste Stufe der Diagnostik herangezogen werden sollte (20). Nur bei einer Einteilung in die Gruppe niedriger PTP ist der Ausschluss einer TVT möglich. Jedwedes Ergebnis des Scores sollte aber laut der statistischen Analyse dieser Studie, stets von einer weiteren diagnostischen Untersuchung gefolgt werden. Die unklare Aussagekraft des Tests scheint u. a. darin begründet, dass eine TVT eine unspezifische Symptomatik und zuweilen nur diskrete Klinik aufzeigt und somit klinisch teils schwer fassbar ist. Zur Klinik gehören ein Schwere- oder Spannungsgefühl in den Waden mit abnehmender Tendenz in Horizontallage, Schwellung des Unterschenkels oder der gesamten

Extremität mit einer Umfangsdifferenz im Vergleich zur anderen, Überwärmung, Rötung, zyanotische Glanzhaut, Druckempfindlichkeit entlang der tiefen Venen und Ausbildung von Kollateralvenen (3). Alle weisen jedoch eine geringe Sensitivität (60-96%) und Spezifität (20-72%) auf. Dies wiederum erlaubt dem Arzt keine definitive Diagnose unter alleiniger klinischer Anamnese und Inspektion zu stellen (21). Die Betrachtung des Scores zeigt den Versuch, wichtige anamnestische Daten und klinische Erhebungen zu vereinen, um die Anamnese zu vereinheitlichen und zu vereinfachen und möglichst auch Patienten mit minimaler Symptomausprägung zu erfassen. Das klinische Assessment nach Wells wurde in einer Studie von Miron et al. mit einer auf den Untersucher basierenden empirischen Erhebung der klinischen Wahrscheinlichkeit verglichen, wobei hier keine signifikanten Unterschiede in der Testgüte zu eruieren waren (18). Der Wells-Score hat heutzutage wohl die größte Bedeutung in der klinischen Evaluation der TVT. Dennoch zeigte sich in der Durchführung eine gewisse Unübersichtlichkeit und zusätzlich ein hoher Grad an Subjektivität. So stellte sich u. a. die Frage, mit welchem Zeitaspekt die kürzliche Immobilisation betrachtet werden sollte. Patienten mit einer nachweislichen Schwellung des Unterschenkels, aber dennoch unterhalb der Grenze von 3 cm im Vergleich zur Gegenseite, entfielen dem Protokoll. Die eindeutige Abgrenzung von Kollateralvenen von stark ausgeprägten varikösen Veränderungen zeigte sich teils als schwierig. Die unterschiedlichen Ausprägungen des klinischen Bildes einer TVT haben zur Entwicklung verschiedenster Untersuchungstechniken und Zeichen geführt, die auch in dieser Studie verwandt wurden. Auch sie zeigen nur eine Treffsicherheit von ca. 50% (3). Die Angabe einer aktiven Tumorerkrankung konnte nur dann getätigt werden, wenn diese auch bekannt war. Die Krebserkrankung als solche gilt aber als hoher Risikofaktor für das Erleiden einer VTE, und stellt gleichermaßen einen differentialdiagnostischen als auch nebendiagnostischen Aspekt dar. Bei 15% der Patienten liegt statistisch gesehen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer akuten TVT eine bekannte Tumorerkrankung vor. Das Risiko eines vorliegenden Malignoms ist zudem bei Patienten mit einer idiopathischen Genese einer TVT mit 3% bzw. 15% deutlich erhöht, bei etwa der Hälfte der Patienten findet sich eine Tumorerkrankung an (22). Bei positivem Wells-Score und unklarer Genese sollte daher immer eine

Tumorsuche indiziert sein. Ist die Tumorerkrankung dem untersuchten Patienten nicht bekannt, verringert sich der Punktwert des Scores und die Aussagekraft vermindert sich. Ein Großteil der in der Studie erfassten Patienten wurde durch die niedergelassenen Kollegen mit einer Schwellung bzw. einem Ödem des Unterschenkels mit der Frage nach Ausschluss einer TVT ambulant an die Notaufnahme verwiesen. Diese Symptomatik geht mit der Einteilung zumindest in die Gruppe mittlerer Wahrscheinlichkeit einher. Werden keine weiteren auf eine TVT hinweisenden Aspekte erhoben, ist laut Score eine ebenso wahrscheinliche Alternativdiagnose in Betracht zu ziehen. Dennoch wird, unter dem in der Konsequenz erzielten Punktabzug, eine Verschiebung der Einteilung von der Gruppe hoher PTP in die mittlerer oder gar niedriger PTP ermöglicht. Die Genauigkeit der Aussagekraft des Scores sinkt demnach. Weitere anamnestische Aspekte, wie Risikofaktoren oder Grundleiden, werden durch den Score nicht direkt erfragt. Die Faktoren der Entstehung einer Thrombose wurden bereits 1856 durch den deutschen Pathologen R. Virchow beschrieben und in der Virchow-Trias zusammengefasst, bestehend aus Endothelalterationen, Störungen der Hämodynamik und Veränderung der Blutzusammensetzung. Einer dieser Faktoren oder eine Kombination aus mehreren ist prädisponierend für die Entwicklung eines thrombotischen Ereignisses (23). Jeder Faktor wiederum unterliegt verschiedenen Ursachen wie Traumata, Entzündung, Stase bei Varikosis, Rechtsherzinsuffizienz sowie Exsikkose. Zusätzliche Risikofaktoren sind Adipositas, Rauchen insbesondere in Kombination mit der Einnahme von Östrogenpräparaten, Immobilisation, ein abgelaufenes Infarktgeschehen oder eine bereits stattgehabte Thrombose, Malignome, chirurgische Eingriffe im Becken-Bein-Bereich und das sog. *Economy-Class-Syndrom*, bei dem durch langes Sitzen die V. poplitea abgeknickt und somit eine lokale Stase eintritt. Eben diese sollten jedoch durch den Untersucher stets erhoben werden, um den Score sachgemäß anwenden zu können und eine mögliche Alternativdiagnose abzuwägen. Somit bietet der Score eine gute Möglichkeit einen Überblick über die klinische Situation des Patienten zu schaffen und die Einleitung weiterer apparativer Diagnostik zu unterstützen. Vor allem im Hinblick auf eine eventuell vorhandene oder noch eintretende LE ist dies von großer Wichtigkeit. Wie auch beim klinischen Assessment für die TVT kann ebenfalls die Anwendung des

Wells-Scores für die LE richtungsgebend für die weitere Diagnostik sein, und für den Untersucher eine Grundlage zur anamnestischen und klinischen Symptomerhebung bieten. In einer weiteren Studie von Wells et al. konnte der klinische PTP für eine LE in Zusammenschau mit einer Lungenzintigraphie als sicher aufgezeigt werden. Bei 3,4% der Patienten mit niedriger, 27,8% mit mittlerer und 78,4% mit hoher PTP konnte eine LE diagnostiziert werden (9). Jedoch zeigten sich auch hier Schwierigkeiten in der Anwendung des Scores im klinischen Alltag. So stellt sich die Frage, wie viele Kriterien einer TVT vorliegen müssen um hier eine positive Aussage tätigen zu können. In der Studie wurde das Modell TVT nach Wells als Grundlage genutzt und nur bei positivem Ergebnis ein Eintrag im klinischen Assessment für die LE durchgeführt. Wie bei der Erhebung des Scores für eine TVT zeigt sich die Problematik hinsichtlich einer bekannten Krebserkrankung. Werden eine Tachykardie und etwaige Hämoptysen dokumentiert, fehlen doch weitere, durchaus häufiger anzutreffende klinische Symptome einer LE, wie Dyspnoe/Tachypnoe mit Tachykardie (90%) und Rechtsherzbelastung im EKG, Thoraxschmerzen (70%), Angst und Beklemmungsgefühl (60%), Husten (50%), Schweißausbrüche (30%) sowie Schwindel mit Synkopen (15%). Hämoptysen werden hierbei nur mit etwa 10% veranschlagt (3). Die Risikofaktoren stimmen mit denen einer TVT überein (3). Unabhängig davon sollte bei jedem V. a. LE eine sofortige weitere Diagnostik veranschlagt werden, da innerhalb der ersten 1-2 Stunden bei einer massiven Embolie eine Frühmortalität von 30% vorliegt (24).

4.3.1.2. Apparative Untersuchung

Bei der apparativen Diagnostik wurde der Aspekt vor allem auf die Kompressionssonographie gelegt, welche einen hohen Stellenwert für den Nachweis oder Ausschluss einer TVT besitzt. Wegen ihrer hohen Aussagekraft und der Nicht-Invasivität stellt sie die Maßnahme der Wahl dar. Von den 12 Patienten mit einem positiven Testergebnis wurde allen eine TVT diagnostiziert (100%). Lediglich bei zwei (11%) der 18 Patienten ohne nachweisliche Veränderungen der Venen, wurde ebenfalls die Diagnose TVT gestellt. Das Untersuchungsergebnis galt hierbei als unsicher. Die durch die statistische Analyse erhaltenen Werte für Sensitivität und Spezifität (86% und 100%) liegen

leicht unterhalb bzw. oberhalb der Werte anderer Studien, gehen aber weitestgehend mit ihnen konform. In einigen Studien konnten eine Sensitivität und Spezifität von 97% und 98% für die proximale Kompressionssonographie statistisch errechnet werden (25). Für die schwerer zu untersuchende distale Extremität liegt eine geringere Sensitivität von 73% vor (26), wobei das Vorkommen isolierter Unterschenkelthrombosen dabei mit ca. 1,5% gering ist (27) und nur in seltenen Fällen eine LE zu Folge hat. Laut einer Arbeit von Schellong et al. erfuhr 0,3% der negativ getesteten Patienten eine symptomatische TVT innerhalb der dreimonatigen Kontrollphase (10), bei einer Studie von Elias et al. waren es 0,5% (28). Somit eignet sich die Kompressionssonographie laut der oben genannten Studien sowie der in dieser Arbeit erhobenen Werte sowohl zum Nachweis als auch zum Ausschluss einer TVT. Dennoch muss dabei beachtet werden, dass eine moderne Gerätschaft vorliegt und geübte Untersucher die Diagnostik durchführen. Die zusätzlich farbkodierte und Doppler-unterstützte Sonographie verbessert hierbei das Auffinden distaler Venen sowie die Untersuchung der Beckenregion, und erleichtert somit eine korrekte und komplette Durchführung. Zum apparativen Nachweis einer LE stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung, u. a. EKG-Ableitung und das konventionelle Röntgen. Die Trias aus inkompletten Rechtsschenkelblock, S_IQ_{III}-Typ und Tachykardie im Sinne einer Rechtsherzbelastung ist jedoch nur in ca. 20% der Fälle als solche abzugrenzen (29). Konventionell-radiologische Emboliezeichen, wie das Westermarck-Zeichen oder das „knuckle sign“, verbleiben dennoch als unspezifisch und nicht beweisend. Mittel der Wahl ist die CT, welche bei V. a. LE stets durchgeführt wurde. Sie hat das Lungenzintigramm als Goldstandard abgelöst, da bei diesem sowohl ein erhöhter Zeitaufwand als auch eine geringere Spezifität vorliegt (30). Die modernen CT-Mehrzeiler-Geräte geben unter Verwendung von Kontrastmittel in schnellster Zeit Aufschluss über das gesamte Gefäßsystem einschließlich vorliegender Thromben und bieten darüber hinaus differentialdiagnostische Informationen. Trotzdem sollte der Einsatz im Hinblick auf die Strahlenbelastung erst nach Abwägung der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgen. Bei Kontraindikationen wie einer Schwangerschaft, ist die MRT als alternative Methode zu wählen.

4.3.1.3. Laborparameter

Die Bestimmung der D-Dimere wurde in Abhängigkeit einer vorliegenden VTE betrachtet. Sie entstehen durch plasmininduzierte Abspaltung von quervernetzten Fibrin (31) und liegen infolge primärer Hyperfibrinolyse oder einer gesteigerten Gerinnung vor (32), liefern somit also Hinweise auf ein vermehrtes Aufkommen thrombolytischer Vorgänge. Die D-Dimer-Konzentration korreliert orientierend mit der Thrombusgröße und dessen Oberfläche. Die Ergebnisse verschiedener Tests (klassischer ELISA-Test, ELISA-Schnelltest, Latex-Test, Simplified-Vollblut-Test) sind bedingt durch Fehlen gesetzlicher internationaler Standards untereinander nicht vergleichbar. Allesamt bieten sie jedoch durchweg eine hohe Sensitivität bei geringer Spezifität (83-94% bzw. 35-71%) (33). Sie sind v. a. aufgrund ihres hohen negativen prädiktiven Werts (92-98%) zum Ausschluss einer TVT oder LE geeignet (34). Die Werte für den klassischen Latex-Test liegen hierbei jeweils im unteren Bereich. Da 2-3% des Fibrinogens permanent zu Fibrin umgewandelt werden, ist ein relevanter Verdacht auf eine Thrombose ab einem Referenzwert von 0,5 mg/l zu treffen (35). Ein erhöhter Wert bei Vorliegen einer Sepsis, Malignomkrankung, Schwangerschaft sowie posttraumatisch und postoperativ, muss dabei stets beachtet werden. Da bei einer LE der Ätiologie folglich eine TVT vorliegen muss, wurde das Ergebnis der D-Dimer-Bestimmung mit dem Vorliegen einer der beiden Krankheitsbilder korreliert. Bei fünf (28%) der insgesamt 18 Patienten mit positivem Testergebnis wurde keine Diagnose einer VTE gestellt. Bei drei (33%) der insgesamt neun Patienten mit einem negativem Testergebnis, wurde in Zusammenschau mit weiteren Diagnostiken die Diagnose bejaht. Darunter fanden sich zwei Patienten mit einer TVT und ein Patient mit einer LE. Die in der statistischen Analyse erhaltenen Werte der Sensitivität (81%) liegen etwas unterhalb, die der Spezifität (64%) etwas oberhalb der Ergebnisse einer 803 Patienten einschließenden Studie von de Moerloose et al. Hierbei wurde die auch in dieser Arbeit verwendete Methode Innovance D-Dimer[®] in Zusammenschau mit dem Wells-Score mit bildgebenden Verfahren, sowie zwei weiteren D-Dimer-Tests an verschiedenen Analysegeräten verglichen. Für das in dieser Studie genutzte BCS[®]-Analysegerät wurden eine Sensitivität und Spezifität von 99% bzw. 39% ermittelt (36). Die Methode wurde jedoch noch nicht unter klinischer Routine betrachtet und analysiert. Die in beiden Fällen vorliegenden

hohen Sensitivitäten, aber durchaus geringen Spezifitäten des Tests, zeigen in Zusammenschau mit dem NPW die gute Aussagekraft der D-Dimer-Tests im Ausschluss einer VTE auf. De Moerloose et al. erhielten unter Nutzung des BCS[®] einen negativ prädiktiven Wert von 99% für den Innovance D-Dimer[®]. In dieser Studie konnte dieser mit ca. 83% nicht bestätigt werden. Wells et al. proklamiert, dass die Testung der D-Dimere in Zusammenschau mit der Erhebung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit, bei jeweils negativem Ergebnis zum Ausschluss einer TVT ausreichend sei (8). Die Anzahl der Falsch-Negativ-Rate des Assays beläuft sich in dieser Arbeit jedoch auf 10%, bei drei von insgesamt 30 Patienten, und erscheint in Anbetracht möglicher fataler Konsequenzen zu hoch. Der alleinige Einsatz des D-Dimer-Tests zum Ausschluss einer VTE ist damit nicht geeignet.

4.3.1.4. Kombination verschiedener Diagnostiken

In der S2-Leitlinie für TVT der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie wird eine Kombination verschiedener Diagnostiken in Form eines Algorithmus verwendet. Dieser stützt sich auf zahlreiche Studien der vergleichenden Betrachtung unterschiedlich kombinierter Untersuchungen. Die in dieser Arbeit resultierenden hohen Sensitivitäten mit gleichzeitig hohem negativ prädiktivem Wert, bei Kombination mindestens zweier Diagnostiken, zeigen die Möglichkeit eines an Sicherheit grenzenden Ausschlusses einer TVT.

5. Schlussfolgerung

5.1. Interne Leitlinie

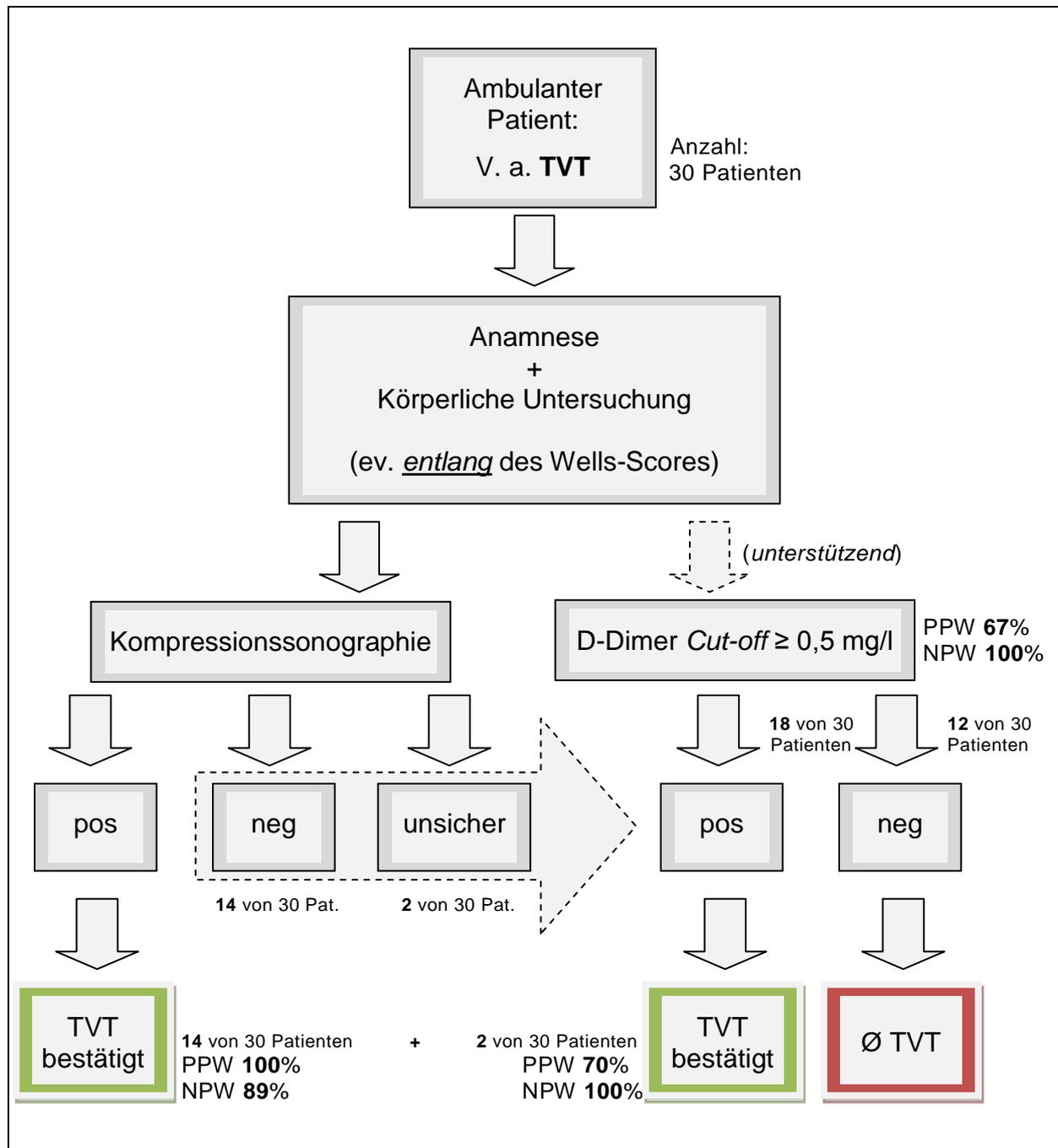


Abbildung 2: Interne Leitlinie zur Diagnostik der TVT für die Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik UK-S-H, Campus Kiel..

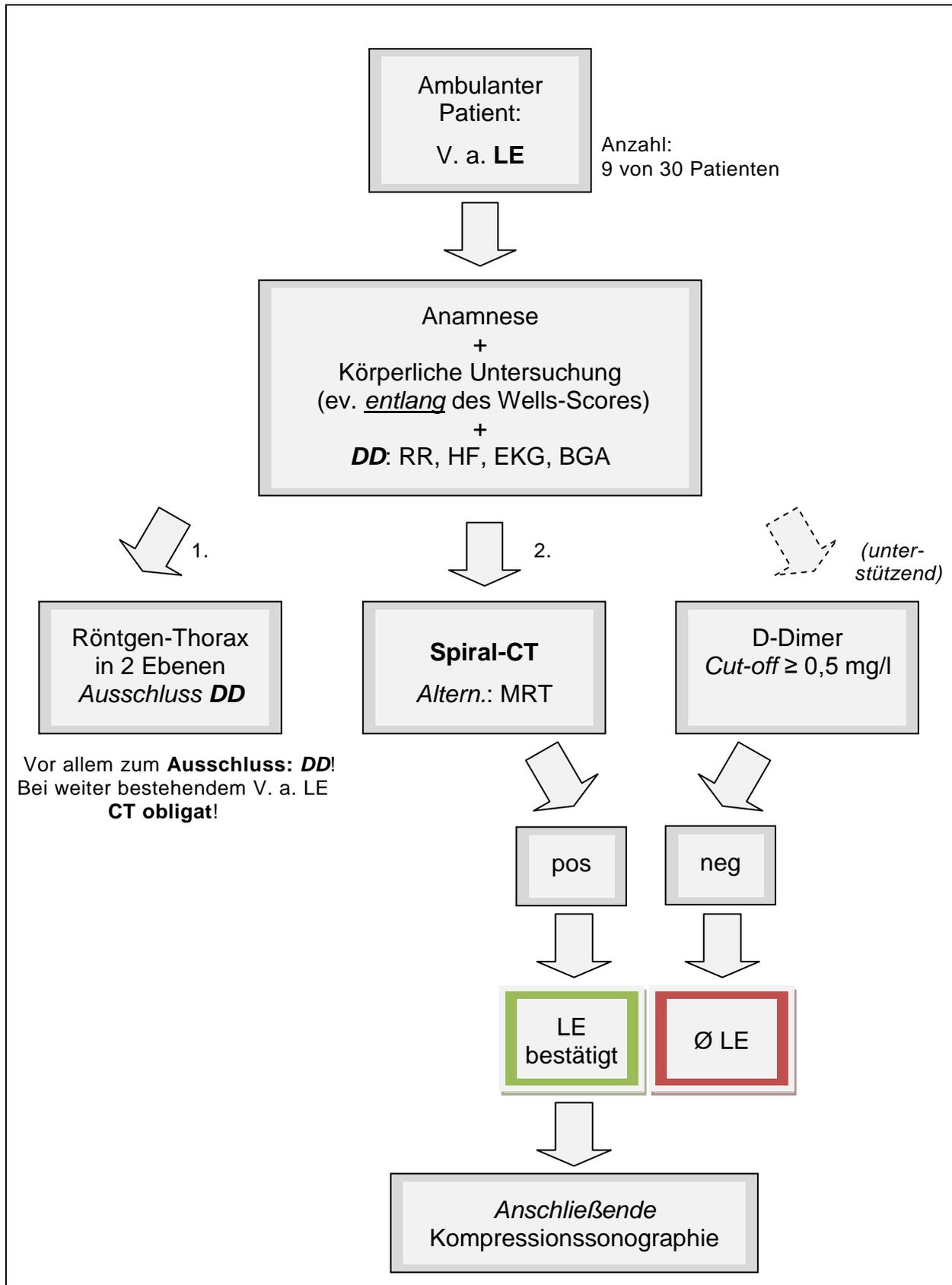


Abbildung 3: Interne Leitlinie zur weiterführenden Diagnostik der LE für die Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik UK-S-H, Campus Kiel.

6. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich in dieser Arbeit erkennen, dass kein allein angewendetes noninvasives Verfahren zum Nachweis oder Ausschluss einer TVT genügt. Keiner der Untersuchungsmethoden weist ausreichend hohe Werte sowohl der Sensitivität als auch Spezifität auf. Lediglich die Kompressionssonographie könnte als Einzeldiagnostik in Betracht gezogen werden. Hier liegen beide Werte im hohen Bereich. Da ihr Einsatz in der Regel auf einer zuvor gestellten Indikation beruht, ist die Vorstellung einer Kombination aus Erhebung der klinischen Wahrscheinlichkeit und nachfolgender Ultraschographie zur Diagnostik der TVT eine schnelle, kostengeringe und sichere Methode. Hautkritikpunkt liefert dennoch der verwendete Wells-Score. Dieses mehrfach untersuchte und v. a. in der Kombination mit der D-Dimer-Testung erprobte Assessment, zeigte seine Schwäche bei klinischer Umsetzung im subjektiven Einfluss des Untersuchers. Die verfälschten Ergebnisse limitierten somit die Aussagekraft, zumal hierdurch eventuell das einzige Kriterium zur Indikation der Durchführung einer bildgebenden Diagnostik entfiel. Die alleinige Anwendung reicht nicht zum Nachweis oder Ausschluss einer TVT aus. Vielmehr sollte der Score als Grundlage dienen, um sich eine Übersicht über die Symptomatik des Patienten zu verschaffen. Weitere anamnestiche Erhebungen und auch die Erfragung wichtiger Risikofaktoren sollten zusätzlich durchgeführt werden, eine genaue klinische Untersuchung erfolgen, bedingt durch die unterschiedliche Ausprägung der TVT. Eine solch großzügige Abklärung bringt viele negative, kosten- und zeitaufwändige Untersuchungen mit sich, das Übersehen einer VTE hingegen kann schwerwiegende Folgen, wie der Progredienz der Thrombose, dem neuen oder rezidivierenden Auftreten einer LE oder zur Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms zur Folge haben. Dabei ist nicht außer Acht zu lassen, dass VTE insbesondere bei immobilen Patienten auch asymptomatisch verlaufen können. Nicht nur deshalb ist eine erhöhte Aufmerksamkeit bei der Diagnostik vonnöten. Der vollständigen und umfassenden Anamnese sowie körperlichen Untersuchung sollte stets ein bildgebendes Verfahren folgen, welches auch differentialdiagnostisch wertvolle Informationen erbringen kann. Im Fall der Verdachtsdiagnose TVT sollte eine Kompressionssonographie durchgeführt werden. Bei einem V. a. LE sollte zur definitiven Abklärung eine CT durchgeführt werden, bei Kontraindikation alternativ

eine MRT. Eine LE auszuschließen, bei auch noch so geringen Hinweisen, sollte das Ziel eines jeden Untersuchers sein. Die allgemein hin zum Ausschluss einer TVT genutzten D-Dimere stellten sich in dieser Arbeit als unsicher dar. Ursächlich könnte hier die noch nicht vollständig ausgereifte neue Methode sein. Hohe Sensitivität bei gleichsam hohem negativ prädiktivem Wert liefern dennoch eine relative Sicherheit beim Ausschluss einer TVT. Bei der regulär stattfindenden Blutentnahme sollte die D-Dimer-Bestimmung enthalten sein. Bei Unsicherheiten können so die Ergebnisse der Anamnese sowie bildgebender Verfahren unterstützt werden. Die alleinige Anwendung, ggf. auch in Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit nach Wells, stellt sich im Gegensatz zu anderen Studien als nicht ausreichend zum Ausschluss einer TVT dar. So resultiert insgesamt die Aussage, dass sich die gemeinsame Durchführung aller drei Säulen der Diagnostik als die sicherste Methode erweist.

Trotz niedriger Fallzahl konnte auf Grundlage der Ergebnisse in Zusammenschau mit den gegebenen Umständen in der Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik des UK-S-H, Campus Kiel, eine interne Leitlinie etabliert werden. Diese soll mit den vorliegenden Möglichkeiten des Hauses eine sichere und effiziente Diagnostizierung und Betreuung von Patienten mit V. a. TVT ermöglichen.

7. Anhang

7.1. Literaturverzeichnis

1. Pschyrembel, W. (2002). Klinisches Wörterbuch. Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin.
2. Blättler, W., Gerlach, H., Hach-Wunderle, V., Konstantinides, S., Riess, H., Schellong, S. (2005): Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Phlebologie*, 34, 47-64.
3. Herold, G. (2006): Innere Medizin.
4. Diagnosedaten der Krankenhäuser (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) ab 2000. unter: <http://www.gbe-bund.de>.
5. Pesavento, R., Lusiani, L., Visoná, A., Bonanome, A., Zanco, P., Perissinotto, C., Pagnan, A. (1997): Prevalence of clinically silent pulmonary embolism in deep venous thrombosis of the legs. *Minerva Cardioangiologica*, 45, 369-75.
6. Todesursachen in Deutschland 2006, Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen (2007), unter: <http://www.gbe-bund.de/stichworte/todesursachenstatistik.html>.
7. Partsch, H. (2001): Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *Vasa*, 30, 195-204.
8. Wells, P. S., Anderson, D. R., Rodger, M., Forgie, M., Kearon, C., Dreyer, J., Kovacs, G., Mitchell, M., Lewandowski, B., Kovacs, M. J. (2003): Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med*, 349, 1227-1235.
9. Wells, P. S., Ginsberg, J. S., Anderson, D. R., Kearon, C., Gent, M., Turpie, A. G., Bormanis, J., Weitz, J., Chamberlain, M., Bowie, D., Barnes, D., Hirsh, J. (1998): Use of clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 129, 997-1005.
10. Schellong, S. M., Schwarz, T., Halbritter, K., Beyer, J., Siegert, G., Oettler, W., Schmidt, B., Schroeder, H. E. (2003): Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 89, 228-34.
11. Legnani, C., Palareti, G., Cosmi, B., Cini, M., Tosetto, A., Tripodi, A. (2008): Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica*, 93, 900-7.
12. Trampisch, H. J., Windeler, J., Ehle, B., Lange, S. (2000): Medizinische Statistik. Springer-Lehrbuch.
13. Roche Lexikon Medizin (5. Auflage), unter: <http://www1.us.elsevierhealth.com/rochelexikon5a/>.

14. Uitenbroek, D.: SISA Simple Interactive Statistical Analysis, unter: <http://www.quantitativeskills.com/sisa/>.
15. Anderson, D. R., Wells, P. S., Stiell, I., MacLeod, B., Simms, M., Gray, L., Robinson, K. S., Bormanis, J., Mitchell, M., Lewandowski, B., Flowerdew, G. (1999): Thrombosis in the emergency department: Use of a clinical diagnosis model to safely avoid the need for urgent radiological investigation. *Arch Intern Med*, 159, 477-82.
16. Wells, P. S., Anderson, D. R., Bormanis, J., Guy, F., Mitchell, M., Gray, L., Clement, C., Robinson, K. S., Lewandowski, B. (1997): Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*, 350, 1795-8.
17. Wells, P. S., Hirsh, J., Anderson, D. R., Lensing, A. W., Foster, G., Kearon, C., Weitz, J., D'Ovidio, R., Cogo, A., Prandoni, P. (1995): Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 346, 516.
18. Miron, M. J., Perrier, A., Bounameaux, H. (2000): Clinical assessment of suspected deep vein thrombosis: comparison between a score and empirical assessment. *J Intern Med*, 247, 249-54.
19. Kearon, C. (2003): Diagnosis of pulmonary embolism. *CMAJ*, 168, 183-194.
20. Tatò, F. (2002): Diagnostische Strategien für die venöse Thromboembolie. *Phlebologie*, 6, 150-5.
21. Anand, S. S., Wells, P.S., Hunt, D., Brill-Edwards, P., Cook, D., Ginsberg, J.S. (1998): Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*, 279, 1094-9.
22. Piccioli, A., Lensing, A. W., Prins, M. H., Falanga, A., Scannapieco, G. L., Ieran, M., Cigolini, M., Ambrosio, G. B., Monreal, M., Girolami, A., Prandoni, P. (2004): Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2, 884-9.
23. Khan, S., Dickerman, J. D. (2006): Hereditary thrombophilia. *Thromb J*, 4, 15.
24. Reißig, A., Kroegel, C. (2004): Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist*, 45, 540-8.
25. Kearon, C., Ginsberg, J. S., Hirsh, J. (1998): The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*, 129, 1044-9.
26. Kearon, C., Julian, J. A., Math, M., Newman, T. E., Ginsberg, J. S. (1998): Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine*, 128, 663-77.
27. Gottlieb, R. G., Voci, S. L., Syed, L., Shyu, C., Fultz, P. J., Rubens, D. J., Strang, J. G., Carson, N., DiGrazio, W. J., Francis, C. W. (2003): Randomized prospective study comparing routine versus selective use of sonography of the complete calf in patients with suspected deep venous thrombosis. *Am J Roentgenol*, 180, 241-5.

-
28. Elias, A., Mallard, L., Elias, M., Alquier, C., Guidolin, C., Gauthier, F., Viard, A., Mahoin, P., Vimel, A., Boccalon, H. (2003): A single complete ultrasound investigation of the venous network for diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost*, 89, 221-7.
29. Haberl, R. (2003): EKG pocket. Björn Bruckmeier Verlag.
30. Cueto, S. M., Cavanaugh, S. H., Benenson, R. S., Redclift, M. S. (2001): Computed tomography scan versus ventilation-perfusion lung scan in the detection of pulmonary embolism. *J Emerg Med*, 21, 155-64.
31. Gaffney, P. J., Joe, F. (1979): The lysis of crosslinked human fibrin by plasmin yields initially a single molecular complex, D-Dimer-E. *Thromb Res*, 15, 673-87.
32. Grohmann, G. (1999): Physikalische Methoden zur Prophylaxe von Venenthrombosen. *Ärzteblatt Thüringen*, 10, 666-8.
33. Perrier, A., Desmarais, S., Miron, M. J., de Moerloose, P., Lepage, R., Slosman, D., Didier, D., Unger, P. F., Patenaude, J. V., Bounameaux, H. (1999): Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet*, 353, 190-5.
34. Stein, P. D., Hull, R. D., Patel, K. C, Olson, R. E., Ghali, W. A., Brant, R., Biel, R. K., Bharadia, V., Kalra, N. K. (2004): D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med*, 140, 589-602.
35. Kelly, J., Rudd, A., Lewis, R. R., Hunt, B. J. (2002): Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med*, 162, 747-56.
36. De Moerloose, P., Palareti, G., Aguilar, C., Legnani, C., Reber, G., Peetz, D. (2008): A multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-dimer assay for exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*, 100, 505-12.

7.2. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für TVT und LE.....	5
Tabelle 2: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT nach Wells.	6
Tabelle 3: Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE nach Wells.....	7
Tabelle 4: Geschlechtsverteilung.....	11
Tabelle 5: Altersverteilung.	12
Tabelle 6: Darstellung der Risikofaktoren unterteilt nach Geschlecht.....	12
Tabelle 7: Verteilung der Risikofaktoren unterteilt nach Geschlecht.....	12
Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse des Modells TVT mit Angabe des Scores.....	13
Tabelle 9: Ergebnisse des WELLS-Scores (Modell TVT) mit Angabe von PTP	14
Tabelle 10: Untersuchungsergebnisse des Modells LE mit Angabe des Scores.....	15
Tabelle 11: Ergebnis des WELLS-Scores (Modell LE) mit Angabe der PTP	16
Tabelle 12: Ergebnisse der apparativen Diagnostik	18
Tabelle 13: Ergebnisse der labortechnischen Ermittlung der D-Dimere mit Angabe der Überschreitung des Cut-off-Wertes.	19
Tabelle 14: Abschließende ärztliche Diagnosestellung einer VTE.....	20
Tabelle 15: Zusammenfassende Gegenüberstellung der klinisch und diagnostisch erhobenen Parameter.....	21
Tabelle 16: Ergebnisse der statistischen Analyse der klinischen und diagnostischen Parameter im Vergleich zur ärztlichen Diagnosestellung.....	22
Abbildung 1: Chi-Quadrat-Vierfeldertafel mit Darstellung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW.	9
Abbildung 2: Interne Leitlinie zur Diagnostik der TVT für die Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik UK-S-H, Campus Kiel.....	32
Abbildung 3: Interne Leitlinie zur weiterführenden Diagnostik der LE für die Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik UK-S-H, Campus Kiel.	33

7.3. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APC	Aktiviertes Protein C
BCS	Behring Coagulation System
BGA	Blutgasanalyse
bzw.	beziehungsweise
C.I.	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose(n)
DIG	Disseminierte intravasale Gerinnung
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
HF	Herzfrequenz
ICD	International Classification of Diseases
ID	Identifikationsnummer
KW	Klinische Wahrscheinlichkeit
LE	Lungenarterienembolie
MRT	Magnetresonanztomographie
neg.	negativ
NPW	Negativ prädiktiver Wert
pos.	positiv
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PTP	Pre-Test-Probability
RF	Risikofaktor(en)
RR	Arterieller Blutdruck nach Riva Rocci
SD	Standardabweichung
SISA	Simple interactive statistical analysis
sog.	sogenannte(n)
Tab.	Tabelle
TVT	Tiefe Venenthrombose
u. a.	unter anderem
u. ä.	und ähnliches
UK-S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
V. a.	Verdacht auf
v. a.	vor allem
vs.	versus
VTE	Venöse Thromboembolie(n)
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Danksagung

Zunächst möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Gieseler für die nette Rundumbetreuung und das stets offene Ohr bedanken. Kleinere und größere Hürden konnten so leicht überwunden werden.

Für die Möglichkeit der Durchführung insbesondere der Patientenaufnahme und der Nutzung der Laboreinrichtung danke ich dem ehemaligen Direktor der Klinik für Innere Medizin I, Herrn Prof. Dr. Fölsch.

Mein weiterer Dank gilt dem ärztlichen und pflegerischen Personal der Notaufnahme der 1. Medizinischen Klinik für Innere Medizin des UK-S-H, für die zur jeder Tageszeit getätigten Anrufe und die freundliche Unterstützung im Rahmen der Anamneseerhebung und Untersuchung.

Ein ganz besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern, Hans-Dieter und Hannelore Peters, die mir in den Jahren des Studiums immer Rückhalt boten, und mir damit nicht nur die Verfassung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinem Freund Nelson Fernandez bedanken, der mich sowohl in der Zeit nächtlicher Anrufe während der Patientenrekrutierung, als auch bei der schriftlichen Verfassung der Arbeit stets unterstützt hat. Seine Motivation war maßgeblich.

Lebenslauf

Name	Ramona Peters	Geburtsdatum	12.03.1983
Familienstand	ledig	Geburtsort	Flensburg

Praktische Erfahrung**Facharztausbildung**

Seit 10/2009	Assistenzärztin in der Klinik für Diagnostische Radiologie, UK-S-H Kiel
--------------	---

Praktisches Jahr

02/2008 - 06/2008	Chirurgische Klinik, Städtisches Krankenhaus Kiel
06/2008 - 10/2008	1. Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus Kiel
10/2008 - 01/2009	Kliniken für Diagnostische Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin, UK-S-H Kiel

Bildungsweg**Hochschulausbildung**

05/2009	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: gut)
08/2004	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
10/2002 - 09/2009	Medizinstudium Christians-Albrechts-Universität zu Kiel

Schulbildung

08/1997 – 06/2002	Katharina-von-Hagenow-Gymnasium Barth Abschluss Allgemeine Hochschulreife (Note: 1,5)
06/1994 - 07/1997	European School Culham, Großbritannien
08/1992 - 05/1994	Deutsche Schule Oslo, Norwegen
08/1989 - 07/1992	Gemeinschaftsgrundschule Rheindalen