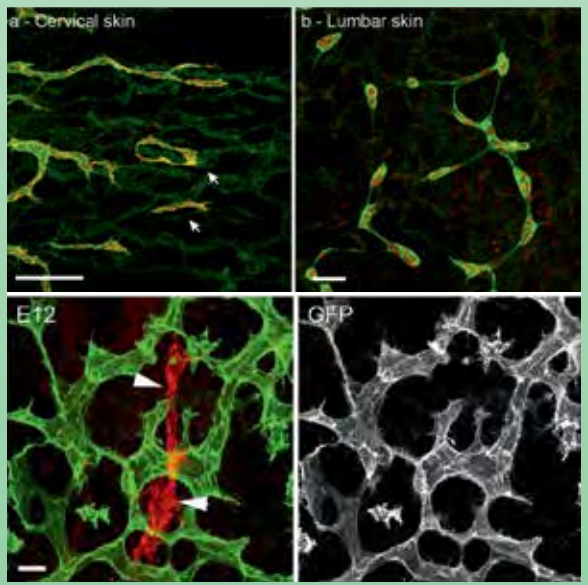
2/2015

ISSN 1433-5255 / Dezember 2015

LYMPHOLOGIE

in Forschung und Praxis

Organ der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (DGL),
der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e. V. (GDL),
der Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und sonstige lymphologische Therapien e. V. (Österreich) (GfMLV),
des Berufsverbandes der Lymphologen (BVL)
und des Schweizerischen Fachverbandes für Manuelle Lymphdrainage (SFML)



ORIGINALARBEITEN

I. Martinez-Corral, M. Frye, T. Mäkinen
Venöser und nicht-venöser Ursprung des Lymphgefäßsystems in verschiedenen Organen der Maus

J. Liebl
Cyclinabhängige Kinase 5 – ein neues Target im Lymphgefäßsystem

ÜBERSICHTSARBEITEN

K. Mattonet, M. Jeltsch
Über die heterogene Herkunft des Lymphgefäßsystems

C. Knappmann
Die operative Behandlung des massiven Übergewichtes und seiner Begleiterkrankungen

S. Pauli, B. Zoll, M. Zenker
Das Noonan-Syndrom

KASUISTIK

U. Wollina, B. Heinig
Umschriebener Schmerz am Amputationsstumpf – Acroangiodermatitis Mali

W. J. Brauer
Außergewöhnliche Ursache einer ballonierten Bisgaardschen Kulisse beim Lymphödem: Eine Fallstudie

W. Schmeller, A. Baumgartner, Y. Frambach
Sekundäres Lymphödem unter dem Bild einer einseitigen Lipohypertrophie (non-pitting lymphedema): Eine Kasuistik

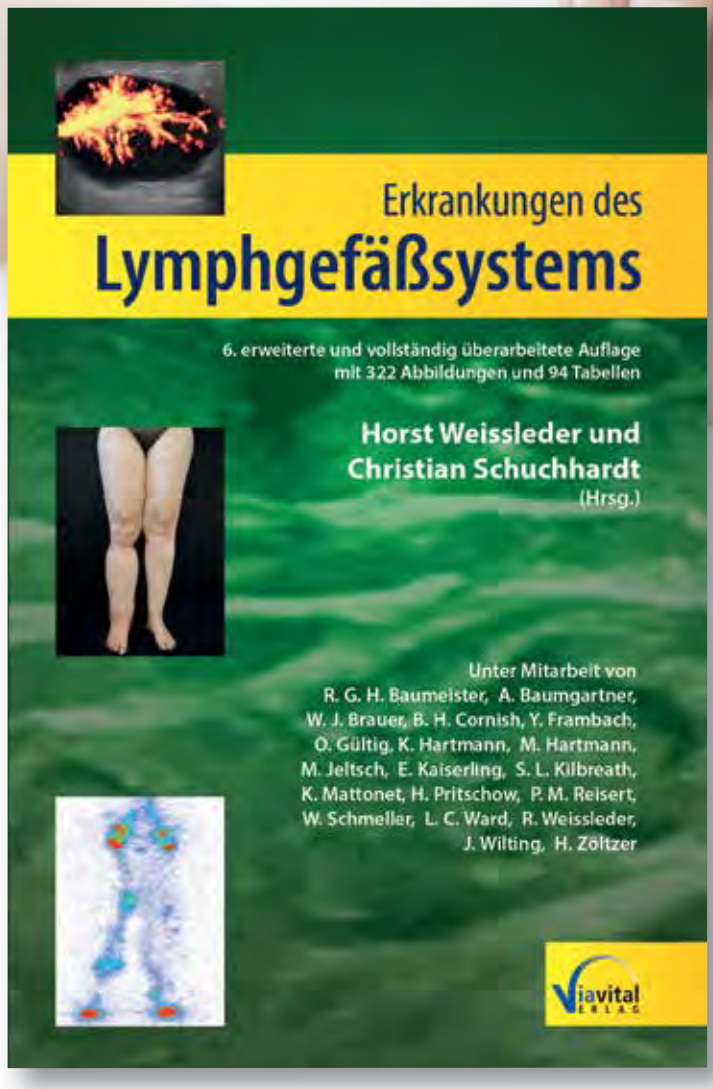
LYMPHOLOGIE-KONGRESS 2015

Abstracts der Refresher-Kurse, Workshops
und Vorträge

Die Zeitschrift Lymphologie in Forschung und Praxis ist in Embase/Excerpta Medica und Scopus gelistet.

NEUERSCHEINUNG

6. AUFLAGE



©Yuu / Fotolia

Schon seit vielen Jahren gilt dieses Buch bei Ärzten und Lymphdrainagetherapeuten als ein wichtiges und hilfreiches Standardwerk.

In den letzten Jahren haben sich die Erkenntnisse über das Lymphgefäßsystem und andere Ödemerkrankungen, zum Beispiel die chronische venöse Insuffizienz und das Lipödem, außergewöhnlich weiterentwickelt. Als Konsequenz daraus wurden in der 6. Auflage alle Kapitel aktualisiert und an den heutigen Wissensstand angepasst. Dies führte zu einer vollständigen Überarbeitung des gesamten Buches mit umfangreichen Erweiterungen im Text-, Bild- und Literaturteil. Darüber hinaus enthält das Buch ein neues Kapitel über die genetischen Ursachen des primären Lymphödems.

Neue Erkenntnisse über den mikrovaskulären Flüssigkeitsaustausch fließen dabei ebenso mit ein wie aktuelle klinische Ergebnisse. Ebenfalls berücksichtigt wird der aktuelle Wissensstand sowohl bei den bildgebenden diagnostischen Verfahren als auch den konservativen und operativen therapeutischen Möglichkeiten.

H. Weissleder und C. Schuchhardt (Hrsg.)
Erkrankungen des Lymphgefäßsystems
6. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage
mit 322 Abbildungen und 94 Tabellen
719 Seiten, Format: 12,5 x 19 cm
ISBN: 978-3-934371-53-8

Best.-Nr. 6830053
Viavital Verlag GmbH, Köln 2015
Preis: 46,– Euro

Bestellungen über

Tel. 0221/988301-00
Fax 0221/988301-05
E-Mail: info@wpv.de
www.der-niedergelassene-arzt.de

(Bei Bestellungen berechnen wir die Versandkosten.)

Viavital ERLAG

LYMPHOLOGIE
in Forschung und Praxis

Organ der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (DGL),
der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e. V. (GDL),
der Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und
sonstige lymphologische Therapien e. V. (Österreich) (GfMLV),
des Berufsverbandes der Lymphologen (BVL) und des Schweizer.
Fachverbandes für Manuelle Lymphdrainage (SFML)

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser der LymphForsch,

die Redaktion der LymphForsch freut sich, Ihnen ein sehr breites Spektrum lymphologischer Originalarbeiten und Übersichtsreferate präsentieren zu können.

Hochinteressant und spannend sind die jüngsten Befunde zur Embryonalentwicklung des Lymphgefäßsystems. Hier zeigt die Arbeitsgruppe um *Taija Mäkinen*, dass es, entgegen langjähriger Überzeugung, auch bei Mäusen Lymphangioblasten gibt, die nicht dem Venensystem entstammen, sondern heterogener mesenchymaler Herkunft sind. Dies lässt die Möglichkeiten der regenerativen Medizin des Lymphgefäßsystems in einem neuen Licht erscheinen. Ein Original- und ein Übersichtsartikel sind diesem Thema gewidmet.

Breiten Raum nimmt eine besondere Form des primären Lymphödems ein: das Noonan-Syndrom. Trotz seiner Häufigkeit ist es bislang recht wenig beachtet worden. Die Genetik dieses Syndroms wird in sehr kompetenter Form von der Arbeitsgruppe um *Silke Pauli* referiert.

Die Kongresspräsidenten *Martha Földi* und *Christian Schuchhardt* haben bei der Lymphologie 2015 in Titisee-Neustadt ein hochinteressantes, interdisziplinäres Programm zusammengestellt. Auch an dieser Stelle ein herzliches Dankeschön! Die Abstracts der Kongressbeiträge sind in diesem Band noch einmal zusammengefasst.

Auch die Kollegen aus der Klinik berichten wieder über interessante Fallbeispiele und Operationstechniken, wie die operative Behandlung des massiven Übergewichts. In verschieden Fallbeispielen berichten die Arbeitsgruppen um die Kollegen *Schmeller* und *Brauer* über den Zusammenhang zwischen Lymphödem und der Entwicklung von Fettgewebe, eine Interaktion, die wir gerne eines Tages auch auf molekularer Ebene einmal verstehen möchten. Weitere chirurgische und molekularbiologische Beiträge sowie die aktuellen Berichte über die Tätigkeiten unserer Gesellschaften runden das Bild der vorliegenden LymphForsch ab. Beachten Sie auch die neue Homepage der GDL unter: *www.gdlymph.eu*

Viel Freude beim Lesen des vorliegenden Bandes,
eine besinnliche Weihnachtszeit
und ein friedvolles und erfolgreiches Jahr 2016

wünscht Ihnen

Ihr

Jörg Wilting

joerg.wilting@med.uni-goettingen.de

LYMPHOLOGIE
in Forschung und Praxis

Organ der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (DGL), der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e. V. (GDL), der Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und sonstige lymphologische Therapien e. V. (Österreich) (GfMLV), des Berufsverbandes der Lymphologen (BVL) und des Schweizer. Fachverbandes für Manuelle Lymphdrainage (SFML)

IMPRESSUM

Hauptschriftleitung
Prof. Dr. Jörg Wilting, Göttingen (verantw.)

Schriftleitung
Prof. Dr. med. H. Weissleder, Freiburg;
Dr. med. A. Miller, Berlin; Dr. med. C. Schuchhardt, Freiburg; Prof. Dr. rer. nat. H. Zöltzer, Kassel

Wissenschaftlicher Beirat
D. Berens von Rautenfeld, Hannover; R.G.H. Baumeister, München; G. Felmerer, Göttingen; M. Jeltsch, Helsinki/Finnland; E. Kaiserling, Tübingen; W. C. Marsch, Halle/S; M. Marshall, Tegernsee; V. Schacht, Hannover; H. Schad, München; W. Schmeller, Lübeck

Verlag
Viavital Verlag GmbH
Geschäftsführerin: Beate Stadge-Bourguignon
Verlagsredaktion:
Katrin Breitenborn, Dipl.-Biol.
Belfortstraße 9, 50669 Köln
Tel.: 0221-988301-12, Fax: 0221-988301-05
E-Mail: breitenborn@viavital-verlag.net

Anzeigen
Bettina Thiemeyer

Es gilt die Anzeigenpreisliste
Nr. 19 vom 1. 1. 2015

Druck
D+L Printpartner GmbH,
Schlavenhorst 10, 46395 Bocholt

Satz & Layout
Rainer Ebertz

Erscheinungsweise
2x jährlich

Bezugspreise
Deutschland € 64,–, inkl. MwSt. u. Versandkosten
Studenten € 32,50
Im Ausland zzgl. Versandkosten und ggfs. Luftpostzuschlag. Einzelheft € 32,50

Bestellung
Nur über den Verlag. Das Abonnement kann nur 6 Wochen vor Jahresende gekündigt werden.

© 2015 Viavital Verlag GmbH, Köln

Zur Veröffentlichung in der Zeitschrift werden nur Beiträge unter der ausdrücklichen Bedingung angenommen, dass sie keiner anderen Zeitschrift angeboten werden.
Mit der Annahme zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Verfasser die Rechte, insbesondere auch das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken im Wege eines fotomechanischen oder anderen Verfahrens sowie die Befugnis zur Einspeicherung in eine Datenbank und ins Internet.
Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, im Magnettonverfahren oder ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.
Die Nennung von Warenzeichen, Handelsnamen usw. berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass im Sinne der Warenzeichen- und Markengesetzgebung solche Namen als frei betrachtet und deshalb von jedermann benutzt werden dürfen.

Die Zeitschrift Lymphologie in Forschung und Praxis ist in EMBASE/Excerpta Medica und Scopus gelistet.

Internet: www.der-niedergelassene-arzt.de

Hinweise für Autoren der Zeitschrift Lymphologie in Forschung und Praxis

Lymphologie in Forschung und Praxis veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichtsarbeiten und Kasuistiken aus dem Gebiet der Lymphologie. Zur Veröffentlichung werden nur Beiträge unter der ausdrücklichen Bedingung angenommen, dass sie keiner anderen Zeitschrift angeboten werden. Der Autor erklärt, dass der Text nicht in die Rechte Dritter eingreift. Die Beiträge müssen druckreif sein, ihre Länge sollte 25.000 Zeichen inkl. Leerzeichen nicht überschreiten. Mehr als 30 Literaturangaben sollten möglichst nicht gebracht werden. Das Manuskript soll zusätzlich zu einem Ausdruck auch auf CD oder per E-Mail eingereicht werden. Nach Veröffentlichung erhält der Autor zwei Belegexemplare.

Die Beiträge erscheinen in der Zeitschrift Lymphologie in Forschung und Praxis und auf den Homepages der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V. und der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e.V.

Gliederung der Beiträge

Die Beiträge sollten wie folgt gegliedert sein: 1. Titel (kurz, evtl. mit Untertitel), Autorennamen und Institution (Klinik, Abteilung), 2. Zusammenfassung und drei bis vier Schlüsselwörter in deutscher Sprache, 4. Titel, Zusammenfassung und Schlüsselwörter in englischer Sprache, 3. Einleitung, 4. Material und Methoden, 5. Ergebnisse, 6. Diskussion, 7. Literaturverzeichnis, 8. Bildunterschriften, 9. Tabellen.

Speicherung

Der Text sollte in einem der folgenden Formate abgespeichert werden: Rich Text (*.rtf) oder Word (*.docx). Der Text sollte endlos geschrieben sein, d. h. harte Zeilenumbrüche nur am Ende eines Absatzes. Bei Texteinzügen bitte Einzugsbefehle oder Tabulatoren benutzen, keine Leerzeichen. Bei Hervorhebungen im Text sollte eine durchgängige Form (kursiv oder fett [keine Großbuchstaben]) gewählt werden.

Zusammenfassung

Sie sollte kurz und prägnant sein, nicht mehr als 6–8 Zeilen umfassen und zusammen mit 3–4 Schlüsselwörtern in deutscher und englischer Sprache eingereicht werden.

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen und Tabellen sind als reproreife Originalvorlagen einzureichen. Abbildungen sollten in den Formaten .eps, .tif oder .jpg gespeichert werden (Auflösung 360 dpi bei Ausgabegröße 12 cm). Abbildungen, Tabellen und Diagramme sollten nicht im Text, sondern nummeriert auf gesonderten Blättern platziert werden. Abbildungen bitte nicht in andere Anwendungen (Word, Power-Point) einbetten! Tabellen und Diagramme sollten in einer Form eingereicht werden, die noch bearbeitet werden kann (.xls, .ppt). Die Anzahl der Abbildungen ist auf sechs pro Beitrag beschränkt. Die Nummer der Abbildung oder Tabelle muss vermerkt sein. Ob Abbildungen farbig veröffentlicht werden können, liegt im Ermessen der Schriftleitung.

Bildunterschriften

Die durchnummerierten Bildunterschriften sind auf einem gesonderten Blatt beizufügen.

Literaturangaben

Das Literaturverzeichnis ist durchzunummerieren und chronologisch nach Vorkommen im Text geordnet abzugeben. Nach dem sechsten Autor bitte et al. setzen. Bezug im Text mit Ziffer in eckigen Klammern. Beispiele:

Zeitschriftenzitat: Straub H: Letale Komplikation der Fibrinolyse. Mü med Wschr 1982;124:17-19.

Buchzitat: Pillsbury DM: In: Muller H (ed). A manual of dermatology. WB Saunders and Company, Philadelphia 1971;173-175.

Schreibweise

Medizinische Fachbegriffe werden in der eindeutschenden Fassung verwendet (z. B. Ulkus, Varikose), sofern nicht die lateinische Fügungen (z. B. Ulcus cruris) Anwendung finden.

Korrekturfahne

Die Autoren erhalten Korrekturabzüge. Es können nur Korrekturen berücksichtigt werden, die innerhalb der erbetenen Frist eingehen.

Datenschutz

Der Autor trägt die Verantwortung für die Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten. Bei Abbildungen von Patienten ist deren Einverständniserklärung vorzuhalten.

Bildrechte

Soweit der Autor über die Rechte an den Abbildungen nicht selbst verfügt, ist er verpflichtet, die Nutzungsrechte von den Urheberberechtigten zu beschaffen.

Manuskriptannahme

Es werden nur Manuskripte angenommen, die bisher unveröffentlicht sind. Die Entscheidung über die Annahme fällt das Gremium der Schriftleitung. Es wird vorausgesetzt, dass die Genehmigung zur Veröffentlichung von allen beteiligten Autoren und bei Weisungsgebundenheit auch vom Institutsvorstand vorliegt. Die Manuskripte richten Sie bitte an: Prof. Dr. Jörg Wilting, Abt. Anatomie und Zellbiologie, Zentrum Anatomie, Universität Göttingen, Kreuzbergring 36, 37075 Göttingen, E-Mail: joerg.wilting@med.uni-goettingen.de

Begutachtung

Der federführende Autor erhält von der Schriftleitung die Eingangsbestätigung des Beitrages, ggf. Korrekturvorschläge der anonymen Gutachter und schließlich die Bestätigung der Annahme zum Druck. Sofern erforderlich, wird die Schriftleitung redaktionelle Änderungen vornehmen.

INHALT
CONTENTS 2/2015

Editorial

Impressum und Hinweise für die Autoren

Originalarbeiten

I. Martinez-Corral, M. Frye, T. Mäkinen

76 Venöser und nicht-venöser Ursprung des Lymphgefäßsystems in verschiedenen Organen der Maus

Venous and non-venous origin of the lymphatic system in various murine organs

J. Liebl

82 Cyclinabhängige Kinase 5 – ein neues Target im Lymphgefäßsystem

Cyclin-dependent kinase 5 – a new target in the lymphatic system

Übersichtsarbeiten

K. Mattonet, M. Jeltsch

84 Über die heterogene Herkunft des Lymphgefäßsystems

Heterogeneity of the origin of the lymphatic system

C. Knappmann

89 Die operative Behandlung des massiven Übergewichtes und seiner Begleiterkrankungen

Surgical treatment of morbid obesity and its sequelae

S. Pauli, B. Zoll, M. Zenker

92 Das Noonan-Syndrom

Noonan syndrome

Kasuistik

U. Wollina, B. Heinig

99 Umschriebener Schmerz am Amputationsstumpf – Acroangiodermatitis Mali

Circumscribed pain on the amputation stump – Acroangiodermatitis of Mali

W. J. Brauer

102 Außergewöhnliche Ursache einer ballonierten Bisgaardschen Kulisse beim Lymphödem: Eine Fallstudie

Unusual cause of a thickened perimalleolar region in a patient with lymphedema: A case report

W. Schmeller, A. Baumgartner, Y. Frambach

104 Sekundäres Lymphödem unter dem Bild einer einseitigen Lipohypertrophie (non-pitting lymphedema): Eine Kasuistik

Secondary lymphedema presenting as unilateral lipohypertrophy (non-pitting lymphedema): A case report

Lymphologie-Kongress 2015

109 Abstracts der Refresher-Kurse, Workshops und Vorträge

126 Buchrezensionen

127 Mitteilungen der Gesellschaften

134 Termine

135 Ankündigung

Die Vorstände der Gesellschaften und des Berufsverbandes sowie die Schriftleitung der LymphForsch wünschen allen Mitgliedern und Lesern ein gesundes und erfolgreiches Jahr 2016.

Venöser und nicht-venöser Ursprung des Lymphgefäßsystems in verschiedenen Organen der Maus

I. Martinez-Corral, M. Frye, T. Mäkinen

Department of Immunology, Genetics and Pathology, Uppsala University, Uppsala, Schweden

Zusammenfassung

Blutgefäße entstehen embryonal durch mindestens zwei Prozesse: *de novo* aus endothelialen Vorläuferzellen (Vaskulogenese) und durch Aussprossung aus bereits bestehenden Blutgefäßen (Angiogenese). Lange Zeit galt es als Konsens, dass die Lymphgefäße ausschließlich durch Aussprossung von Zellen venösen Ursprungs entstehen (Lymphangiogenese). Jedoch wurden im Huhn und in der *Xenopus*-Larve nicht-venöse Vorläuferzellen von Lymphendothelzellen (LEZ) beschrieben. Unklar ist jedoch, ob diese auch in Säugetieren existieren. Mit dem Ziel, den Ursprung des Lymphgefäßsystems bei Säugetieren zu erforschen, haben wir genetische Zelllinien-Markierungs-Experimente *(lineage tracing)* durchgeführt. Der Transkriptionsfaktor Prox1 ist ein essenzieller Regulator der Identität von LEZ, während der Rezeptor *Tie2* ein Marker des Blutgefäßendothels ist. Wir haben Mausmutanten produziert und analysiert, mit der Frage, ob alle *Prox1*-positiven LEZ auch den venösen Marker *Tie2* exprimieren. Wir können zeigen, dass sich im Gegensatz zum aktuellen Dogma ein signifikanter Anteil des Lymphgefäßsystems in der Haut unabhängig vom Venensystem entwickelt.

Während die dermalen Lymphgefäße im Zervikal- und Thorakalbereich vornehmlich durch Aussprossung aus primären Lymphsäcken mit venösem Ursprung entstehen, entwickeln sie sich im Lenden- und Rückenbereich aus Zellaggregaten nicht-venösen Ursprungs. Diesen zweiten, neuartigen Mechanismus der Lymphgefäßentwicklung definieren wir als „Lymphvaskulogenese". Auch bei der Entwicklung mesenterialer Lymphgefäße ist der Mechanismus der Lymphvaskulogenese zu beobachten. Allerdings ist die nicht-venöse Quelle der LEZ im mesenterialen Gewebe das *Tie2*-positive, hämogene Endothel, das auch in der Lage ist, Blutzellen zu produzieren. Unsere Ergebnisse demonstrieren die Existenz unterschiedlicher nicht-venöser Vorläuferpopulationen von LEZ und tragen zum Verständnis dafür bei, dass Dysplasien von Lymphgefäßen oft nur in bestimmten Organen oder Lokalisationen auftreten. Die Existenz von Vorläufern der LEZ, bislang unbekannten Ursprungs, könnte auch zu neuen Strategien bei der regenerativen Medizin des Lymphgefäßsystems führen.

Schlüsselwörter: Mausembryo, Lymphangiogenese, Lymphvaskulogenese, Mesenchym, hämogenes Endothel

Venous and non-venous origin of the lymphatic system in various murine organs

Summary

Blood vessels form by means of two different processes, de novo formation of vessels from endothelial progenitors (vasculogenesis) and sprouting of vessels from pre-existing ones (angiogenesis). For a long time, it has been commonly thought that all lymphatic vessels are formed exclusively from veins through a sprouting process (lymphangiogenesis). Alternative non-venous progenitors of lymphatic endothelial cells (LECs) have been suggested in chicken and Xenopus tadpoles, but it is unclear whether they exist in mammals. With the aim of investigating the origin of the mammalian lymphatic vasculature, we performed genetic lineage tracing experiments and analyzed mutants lacking the Prox1 transcription factor, a master regulator of LEC identity, in Tie2 lineage venous-derived LECs. We show that, contrary to the current dogma, a significant part of dermal lymphatics forms independently of sprouting from veins. While lymphatic vessels of the cervical and thoracic skin develop via sprouting from venous-derived lymph sacs, vessels of lumbar and dorsal mid-

Einleitung

Traditionell betrachtet ist das Lymphgefäßsystem ein passives Drainagesystem für das Abtransportieren von Flüssigkeiten, Molekülen und Zellen aus dem Gewebe. Mehr und mehr gibt es aber Hinweise für eine aktive Rolle der Lymphgefäße bei Entzündungsprozessen, der Immunabwehr, dem Lipidstoffwechsel und der Metastasenbildung. Hieraus resultiert, dass die Lymphgefäße bei weit verbreiteten Krankheiten wie Autoimmunerkrankungen, Arteriosklerose und Krebs eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen [1]. Trotz dieser neuen Entdeckungen ist unser Wissen über die Mechanismen der embryonalen Lymphgefäßentwicklung aber noch immer limitiert.

Embryonale Blutgefäße entstehen im Wesentlichen durch zwei Mechanismen: die Vaskulogenese, also die *De-novo*-Entstehung von Gefäßen aus endothelialen Vorläuferzellen, und die Angiogenese, die das Aussprossen oder Abspalten von Endothelzellen aus bereits bestehenden Blutgefäßen beschreibt. Im Gegensatz dazu wurde beobachtet, dass sich das Lymphgefäßsystem von Säugetieren ausschließlich durch angiogene Mechanismen entwickelt. Dieser Prozess beinhaltet zunächst das Aussprossen von LEZ aus bestimmten Hauptvenen, gefolgt von einer Ausweitung dieses Gefäßsystems in periphere Organe durch zentrifugales Wachstum (Lymphangiogenese) [2]. Die Theorie des venösen Ursprungs von Lymphgefäßen wurde ursprünglich von *Florence Sabin* im frühen 20. Jahrhundert postuliert. Ihre Entdeckungen werden durch neuere Studien untermauert, die sich molekularbiologischer und *Real-time-in-vivo*-Imaging-Techniken bedienen. So konnte gezeigt werden, dass es im Embryo zu einer Transdifferenzierung von venösen zu lymphatischen Endothelzellen kommt, und es wurde postuliert, dass die Venen der alleinige Ursprung des gesamten Lymphgefäßsystem bei Säugetieren sind [2, 3]. Schon im Jahr 1910 wurde allerdings von *Huntigton* und *McClure* eine alternative Theorie aufgestellt [4]. Diese besagt, dass Lymphgefäße sich aus mesenchymalen Lymphangioblasten entwickeln. Korrelierend dazu wurden, basierend auf Expressionsanalysen, alternative, nicht-

line skin form via assembly of non-venous-derived cells into clusters and vessels through a process we refer to as „lymphvasculogenesis". This process also takes place in the mesenteries. However in this tissue, the non-venous source of LECs is the Tie2-positive hemogenic endothelium, which also gives rise to blood cells. Our results demonstrate the existence of different non-venous LEC progenitor populations, and help explain why lymphatic dysplasia may occur in only certain organs or locations. In addition, the existence of novel LEC progenitor cells may provide new strategies for the regenerative medicine of lymphatic vessels.

Keywords: mouse embryo, lymphangiogenesis, lymphvasculogenesis, mesenchyme, hemogenic endothelium

venöse Quellen von LEZ beim Huhn und bei *Xenopus*-Kaulquappen beschrieben [5, 6]. Transplantationsstudien konnten weiter zeigen, dass die Lymphgefäße des Vogels einen dualen Ursprung haben, wobei sowohl venöse als auch mesenchymale Zellen zur Ausbildung dieser Struktur beitragen [7]. Ob LEZ auch bei Säugetieren einen nicht-venösen Ursprung besitzen, ist bislang aber völlig unklar.

Wir haben die Entwicklung von Lymphgefäßen in der Haut und in den Mesenterien bei der Maus untersucht [8, 9]. Nach bisherigen Untersuchungen entstehen diese Strukturen durch Aussprossung aus primitiven Lymphsäcken, die venösen Ursprungs sind. Der juguläre Lymphsack (JLS) entwickelt in der Nackenregion des Embryos aus zwei unterschiedlichen Gefäßen, dem peripheren longitudinalen Lymphgefäß (PLLV) und dem primordialen Ductus thoracicus (pTD). Gemeinsam sollen diese das gesamte dermale Lymphgefäßsystem bilden [2, 10, 11]. In den Mesenterien entsteht ein einziger retroperitonealer Lymphsack an der Wurzel des Mesteriums, und auch hier scheint es, als entstehe das gesamte Lymphgefäßsystem durch Aussprossung dieser primären Struktur. Unsere Studien liefern nun genetische *Lineage-tracing*-Daten und funktionelle Beweise, die zeigen, dass im Gegensatz zum lang akzeptierten Dogma signifikante Teile des Lymphgefäßnetzes in der Haut und den Mesenterien der Maus sich unabhängig von venösen Aussprossungen oder venös entstandenen Lymphsäcken entwickeln. Wir konnten zwei verschiedene LEZ-Vorläuferpopulationen mit unterschiedlichem Ursprung identifizieren; während Teile des Hautlymphgefäßsystems sich zum einen aus venös entstandenen und zum anderen aus nicht-venösen LEZ-Vorläuferzellen unbekannter Herkunft entwickeln, konnten wir nachweisen, dass sich die Lymphgefäße in den Mesenterien zum Teil aus Vorläuferzellen bilden, die dem hämogenen Endothel zuzurechnen sind.

Material und Methoden

Mausstämme

Vom European Conditional Mouse Mutagenesis Program (EUCOMM) stammt die ES-Zelllinie, welche das „Knockout-first"-*Prox1*-Allel (Prox1$^{(tm1a(EUCOMM)Wtsi)}$ enthält. Für eine endothelspezifische Deletion von *Prox1* nach erfolgreicher Übertragung in die Keimbahn wurden *Tie2-Cre*$^{+}$-Männchen (*Prox1*$^{flox/+}$;Cre^{+}) mit *Cre*$^{-}$-Weibchen (*Prox1*$^{flox/+}$ oder *Prox1*$^{flox/flox}$) verpaart. *Prox1*$^{(lz\text{-}neo\text{-}flox/+)}$- oder *Prox1*$^{flox/+}$-Mäuse wurden mit PGK-Cre-Tieren verpaart, um heterozygote Mäuse zu erhalten, *Prox1*$^{lz/+}$ oder alternativ *Prox1*$^{+/-}$. *Prox1*^{flox} und *Prox1*$^{+/-}$-Mäuse wurden mit folgenden Primern genotypisiert: a (TGCTGAAGATGTTGGTTGCT), b (GGCTTTTCTGTTGCTGAAGG) und c (CTGAACTGATGGCGAGCTCAGAC). Alle Mausstämme wurden im C57BL/6J-Hintergrund analysiert, nur die *Prox1*$^{lz\text{-}neo\text{-}flox}$-Tiere hatten einen gemischten C57BL/6J x CD-1-Hintergrund.

Immunfluoreszenz- und X-gal-Färbung der Mausembryonen

Für die mikroskopische Analyse der embryonalen Lymphangiogenese wurden Embryonen im Alter zwischen E9,5 und E17.5 präpariert und immunhistologisch untersucht. Dazu wurden schwangere Weibchen aus terminierten Verpaarungen getötet, die Embryonen präpariert, für zwei Stunden in 4 % PFA fixiert, anschließend in 0,3 % Triton X-100/PBS (PBSTx) permeabilisiert und mit PBSTx plus 3% Milchpulver blockiert. Primäre Antikörper wurden über Nacht bei 4 °C im Blockierungspuffer inkubiert. Nach dem Waschen mit PBSTx wurden die Proben mit Fluorochrom konjugierten, sekundären Antikörpern inkubiert, dann wieder gewaschen und mit Mowiol eingebettet. Für eine Visualisierung der Kardinalvenen und der Lymphsäcke wurden Vibratomkreuzschnitte von E10,5-, E11,5- und E12,5 *Tie2-Cre*-; *R26-mTmG*- oder *Prox1*$^{lz\text{-}neo\text{-}flox}$-Embryonen nach dem selben Protokoll gefärbt. Folgende Antikörper wurden verwendet: rat anti-mouse PECAM-1 (BD), hamster anti-mouse PECAM-1 (Millipore), rabbit anti-human Prox1 (generiert gegen den humanen Prox1 C-Terminus (567-737aa), rabbit anti-GFP (Invitrogen), chicken anti-GFP (Abcam) und goat anti-mouse Neuropilin-2 (R&D Systems). Sekundäre Antikörper, konjugiert mit DyLight 405, AF488, Cy3 oder Cy5, wurden von Jackson ImmunoResearch bestellt. Die Färbung zur Darstellung der β-Galaktosidase-Aktivität in den Lymphgefäßen wurde nach Standardprotokollen mit dem Substrat *X-gal* (5-bromo-4-chloro-3-indolyl-β-d-galactopyranoside) durchgeführt.

Durchflusszytometrie

Embryonale Haut wurde von den Embryonen abgetrennt und mit Collagenase IV (Life Technologies) (4 mg/ml) und DNase I (Roche) (0,2 mg/ml) in PBS mit 10 % FBS bei 37 °C für acht Minuten verdaut. Die Zellen wurden mit FACS-Puffer gewaschen (PBS, 0.5% FBS, 2 mM EDTA) und sofort für die Färbung in 96-Well-Platten prozessiert. Hautproben wurden mit anti-CD31/PECAM-1 (390) PE-Cy7, anti-LYVE-1 (ALY7) eF660, rat-anti podoplanin (PDPN) eF660 (eBio8.1.1), anti-CD45 (30-F11) und PERCP-Cy5.5 (alle von eBioscience) gefärbt. Die Zellen wurden mit dem FACSaria-Zellsortierer analysiert (BD Biosciences) und mit der FlowJo-Software (TreeStar) prozessiert.

Ergebnisse

Lymphgefäße in der lumbalen Haut und den Mesenterien werden mittels Lymphvaskulogenese gebildet.

Zur Visualisierung der dermalen Lymphgefäße haben wir eine *Vegfr3-lacZ*-Reporter-Maus (Vegfr3^{lz}) verwendet, die das β-Galaktosidase-Reportergen unter der Kontrolle des *Vegfr3*-Promoters exprimiert (Abb. 1). In Übereinstimmung mit früheren Daten haben wir beobachten können, dass sich am embryonalen Entwicklungstag (E) 12,5 erste Lymphgefäßsprosse vom jugulären Lymphsack (JLS) aus in Richtung der Haut ausbreiteten [8]. Gleichzeitig mit dieser dorsalen Ausbreitung kam es zwischen E12,5 und E13,5 zur raschen Entwicklung von dermalen Lymphgefäßen auf der lateralen Seite des Embryos (Abb. 1A). Eine *Whole-Mount*-Analyse der Haut zeigte unerwarteterweise die Präsenz von vereinzelten Zellen und diskontinuierlichen Gefäßnetzen, welche nicht mit dem JLS in der lateral lumbalen Hautregion verbunden waren (Abb. 1A). Des Weiteren zeigte die Analyse der E15,5-Haut, dass isolierte Cluster von *Vegfr3*^{lz}-positiven Zellen in der dorsalen Mittellinie existierten, an der an Tag E17,5 die Gefäße der kontralateralen Seiten anastomosieren (Abb. 1A). Das Auftreten von LEZ-Clustern in Abwesenheit von kontinuierlichen Gefäßsprossen des Lymphsacks legt einen neuartigen Mechanismus der Gefäßentwicklung und möglicherweise einen neuartigen Zellursprung nahe.

Zur besseren Charakterisierung der beobachteten Cluster haben wir die Expression von *Prox1* als frühesten bekannten Marker für LEZ [12] und weitere etablierte lymphatische Marker wie Nrp2, LYVE-1 und VEGFR-3 in den dermalen Lymphgefäßen analysiert (Abb. 1B). Die Untersuchung der lumbalen Haut von E13,5-Embryonen bestätigte die Präsenz eines diskontinuierlichen Netzwerks und isolierter Cluster mit Prox1 und Nrp2-positiven LEZ. Einige Cluster waren durch lange Zellausläufer verbunden, während andere wiederum völlig isoliert waren (Abb. 1B).

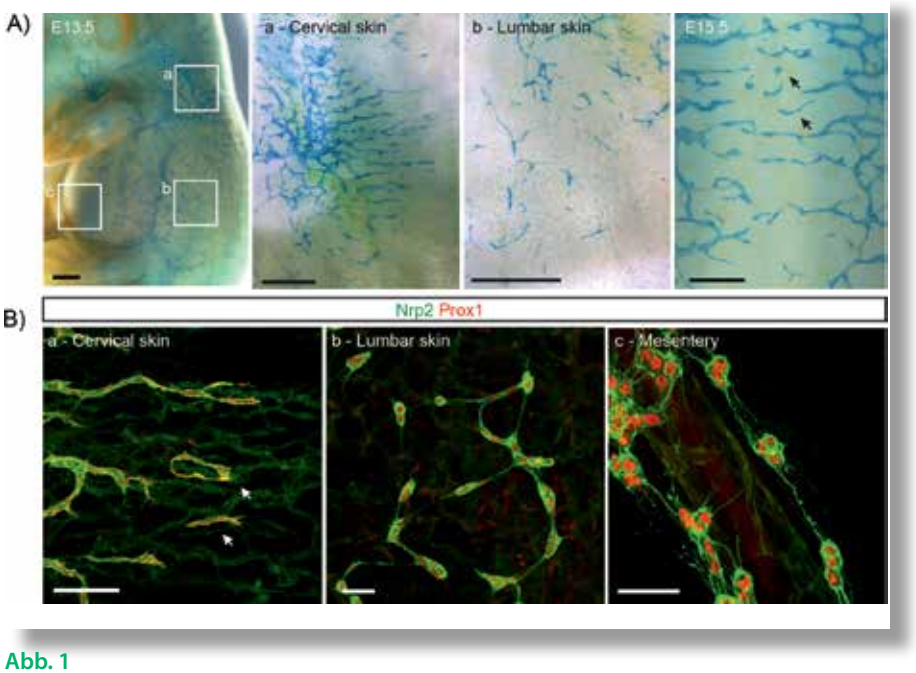


Abb. 1

Regionsspezifische Unterschiede bei der Entwicklung des Lymphgefäßsystems.
A) Visualisierung des dermalen Lymphgefäßsystems eines E13,5 Vegfr3lz-Embryos (laterale Ansicht, Einzelbild auf der linken Seite). Die Kästchen a und b sind rechts vergrößert dargestellt: (a) zervikale Haut, (b) lumbale Haut. Das rechte Einzelbild zeigt die Mittelllinien-Region eines E15,5 Vegfr3lz-Embryos und die Präsenz von LEZ-Clustern vor der seitlichen Aussprossungsfront (schwarze Pfeile). B) Nrp2- (grün) und Prox1- (rot) Whole-Mount-Immunfluoreszenz der korrespondierenden Bereiche in A); (a) zervikale Haut, (b) lumbale Haut, und (c) Mesenterien. Man beachte die Präsenz von LEZ-Clustern vor der Aussprossungsfront in der zervikalen Haut (weiße Pfeile), wo die Lymphgefäße durch das Aussprossen vom Lymphsack aus entstehen, sowie das Netzwerk von LEZ-Clustern in der lumbalen Haut und in den Mesenterien entlang der Mesenterialvenen. Maßstäbe: 2 mm (A: 13,5, zervikale und lumbale Haut), 1 mm (A, E15,5); 200 µm (B, zervikale Haut); 50 µm (B, lumbale Haut und Mesenterium). (Die Abbildungen in (A) sind reproduziert aus Martinez-Corral et al, Circ Res 2015;116(10):1649-54).

Während Lymphgefäße normalerweise in der Entwicklung eine schwache Expression von LYVE-1 zeigen, waren die meisten LEZ-Cluster erstaunlicherweise LYVE-1$^-$ [8]. Zusätzlich konnten wir das Vorhandensein von LEZ-Clustern in der Aussprossungsfront der Lymphgefäße in der zervikalen Haut bestätigen (Abb. 1B).

Um herauszufinden, ob eine Lymphgefäßentwicklung durch die LEZ-Cluster einzigartig für die Haut ist oder auch in anderen Organe existiert, haben wir die Entwicklung der Lymphgefäße in den Mesenterien analysiert. Am Tag E13,5 konnten wir isolierte LEZ-Cluster, welche Prox1 und Nrp2 exprimierten, entlang der mesenterialen Venen beobachten [9] (Abb. 1B). Wie bei den dermalen LEZ-Clustern waren auch diese Cluster nicht mit dem Lymphsack verbunden, der an der Wurzel der Mesenterien gelegen ist. Am Tag E14 ließ sich dann beobachten, dass die LEZ-Cluster sich zu kontinuierlichen Gefäßstrukturen umgebaut hatten [9]. Aufgrund der Ähnlichkeit dieser Prozesse zum bereits beschriebenen Prozess der vaskulogenen Blutgefäßentwicklung bezeichnen wir diesen neuen Prozess der Lymphgefäßbildung als „Lymphvaskulogenese".

Lymphgefäße in der lumbalen Haut entwickeln sich unabhängig von LEZ, die von den Venen stammen.

In einem nächsten Schritt wollten wir den Ursprung der LEZ-Cluster in der Haut identifizieren. Dazu bedienten wir uns des Cre/loxP-basierten Systems der Zelllinien-Markierung *(lineage tracing)*. Eine transgene Mauslinie, welche

die Cre-Rekombinase unter der Kontrolle des *Tie2*-Promotors exprimiert, der für Endothelzellen und hämatopoietische Zellen spezifisch ist, wurde mit der *R26-mTmG*-Doppelreporterlinie verpaart, um eine irreversible Markierung der *Tie2* exprimierenden Zellen und ihrer Nachkommen durch GFP (green fluorecent protein) zu erreichen. Alle anderen Zelltypen exprimieren das rot fluoreszierende Protein „Tomato" (Abb. 2A). Wenn die LEZ-Cluster sich durch Aussprossung aus *Tie2*-positiven Blutendothelzellen entwickeln, dann würde man die Expression von GFP (grün) in den Lymphgefäßen erwarten (Abb. 2A). Um zunächst einmal die Effizienz der Cre-vermittelten Rekombination in venösen LEZ-Vorläufern und differenzierten LEZ, die den pTD und das PLLV bilden, zu analysieren, haben wir eine FACS-Analyse von Endothelzellen (EZ) aus *Tie2-Cre;R26-mTmG*-Embryonen durchgeführt. Dabei wurden EZ vor und während der frühesten Stadien der Lymphgefäßentwicklung an Tag E9, E10 und E11 analysiert. An Tag E9 waren ≥89 % der LYVE-1^{+}-EZ auch GFP-positiv, und dieser Prozentsatz erhöhte sich auf ≥95 % an E10 und E11 (Daten nicht gezeigt) [8]. Dies lässt auf eine effiziente Rekombination durch das *Tie2-Cre*-Transgen schließen. LYVE-1^{-}EZ, inklusive der LEZ Vorläuferzellen, die vom oberflächlichen venösen Plexus aus entstehen [10], zeigten eine hocheffiziente *Tie2-Cre* basierte Rekombination an Tag E11 (98,8±0,2 %; n=4). Der Hauptanteil der EZ war an Tag E9 und E10 auch Tomato -positiv. Aufgrund der Beständigkeit der Tomato-mRNA und auch des Proteins nach der Cre-Rekombination resultiert eine Doppelmarkerexpression [13]. Die immunhistologische Analyse von E10,5 *Tie2-Cre;R26-mTmG*-Embryonen zeigte eine GFP-Expression in den Kardinalvenen, welche als Ursprung für LEZ dienen [2]. In Übereinstimmung damit zeigten auch die JLS von E12,5 *Tie2-Cre;R26-mTmG*-Embryonen eine effiziente Cre-Rekombination (Daten nicht gezeigt).

Nachdem eine effiziente, *Tie2-Cre* basierte Rekombination in den Kardinalenvenen und den JLSs, die den Venen entstammen, gezeigt werden konnte, haben wir in einem nächsten Schritt das Ausmaß des Beitrags dieser venös entstandenen Zellen an den dermalen Lymphgefäßen analysiert. Dazu haben wir Embryonen an Tag E12,5, wenn sich die ersten LEZ-Cluster bilden, und Tag E15,5, wenn die Lymphgefäßsprosse die dorsale Mittellinie erreichen, genauer betrachtet. Die *Whole-Mount*-Analyse der Haut zeigte unerwarteterweise GFP^{-} Nrp2^{+}-LEZ (Abb. 2B). Eine FACS-Analyse der Zellen aus E13,5 *Tie2-Cre;R26-mTmG*-Haut zeigte, dass ein signifikanter Anteil der dermalen LYVE-1^{+}/Podoplanin (PDPN)$^{+}$-LEZ (33,5±6,7 %, n=8) tatsächlich GFP-negativ war und somit nicht von der venösen *Tie2*-Zelllinie abstammen konnte (Abb. 2C). GFP^{-}-LEZ waren auch Tomato-positiv. Das bestätigte, dass die Reporter-Genexpression funktioniert und dass ein

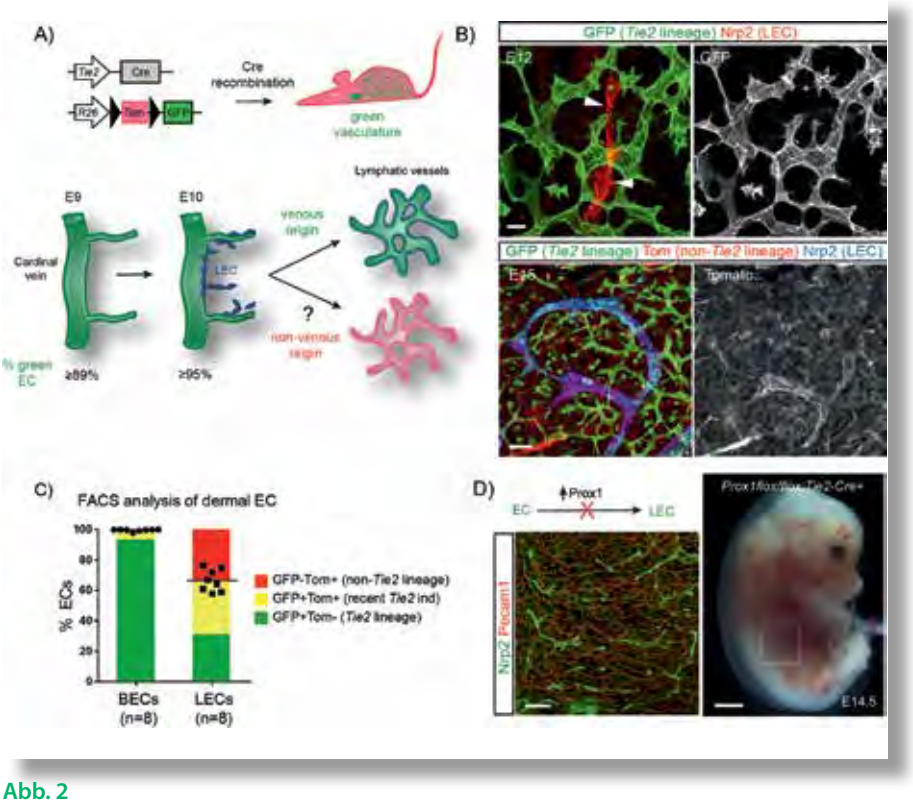


Abb. 2

Der Beitrag von Zellen, die nicht-venösen Ursprungs sind, in dermalen Lymphgefäßen. A) Schema des Cre-Transgens und des R26-mTmG-Reporter Konstrukts für das lineage tracing von Blutgefäßendothelzellen. In diesem Model markiert Cre-Aktivität die Blutendothelzellen und ihre Abkömmlinge inklusive der venös entstandenen LEZ (=LEC) dauerhaft mit dem grün fluoreszierenden Protein (GFP). Alle anderen Zelltypen exprimieren das rot fluoreszierende Protein Tomato. B) Oberes Bildpaar: Whole-Mount- Immunfluoreszenz der lumbalen Haut von einem Tie2-Cre;R26-mTmG-Embryo (E12,5). Abgebildet sind nicht-venös entstandene LEZ-Cluster. Die Pfeilköpfe zeigen auf GFP-negative (nicht Tie2 lineage) LEZ-Cluster, Blutgefäße sind GFP^{+}. Unteres Bildpaar: Ein einzelner konfokaler Schnitt einer Whole-Mount-Immunfluoreszenz einer E15,5 Tie2-Cre;R26-mTmG-Haut. Tomato-Expression (rot) markiert LEZ, die nicht Cre-rekombiniert sind. C) Die FACS-Analyse von Endothelzellen der Tie2-Cre;R26-mTmG-Embryonen zeigt eine signifikante GFP^{-}-LEZ-Population in den Hautlymphgefäßen an E13,5. Die horizontalen Linien repräsentieren den Mittelwert (n=8). Grün kennzeichnet GFP^{+}Tomato^{-}-Zellen (Tie2 lineage), gelb kennzeichnet GFP+Tomato+ (aktuelle Tie2-Hochregulation) und rot kennzeichnet GFP-Tomato+-Zellen (nicht-Tie-lineage). D) Analyse von Prox1flox/flox;Tie2-Cre-Embryonen. Eine Prox1-Deletion in Blutendothelzellen sollte ein komplettes Fehlen von venös entstandenen Lymphgefäßen in Prox1flox/flox;Tie2-Cre-Embryonen zur Folge haben. Die Abbildung auf der rechten Seite zeigt einen E14,5 Prox1flox/flox;Tie2-Cre-Embryo, der Ödeme und blutgefüllte Lymphgefäße aufweist. Auf der linken Seite ist die Immunfluoreszenz eines Hautabschnittes zu sehen. LEZ-Cluster (Nrp2 positiv) sind in der lumbalen Haut zu erkennen. Der abgegrenzte Bereich in der Übersicht (rechts) zeigt den analysierten Hautausschnitt. Maßstäbe: 50 µm (B), 200 µm (D). (Die Abbildungen in (C) sind reproduziert aus Martinez-Corral et al, Circ Res. 2015;116(10):1649-54).

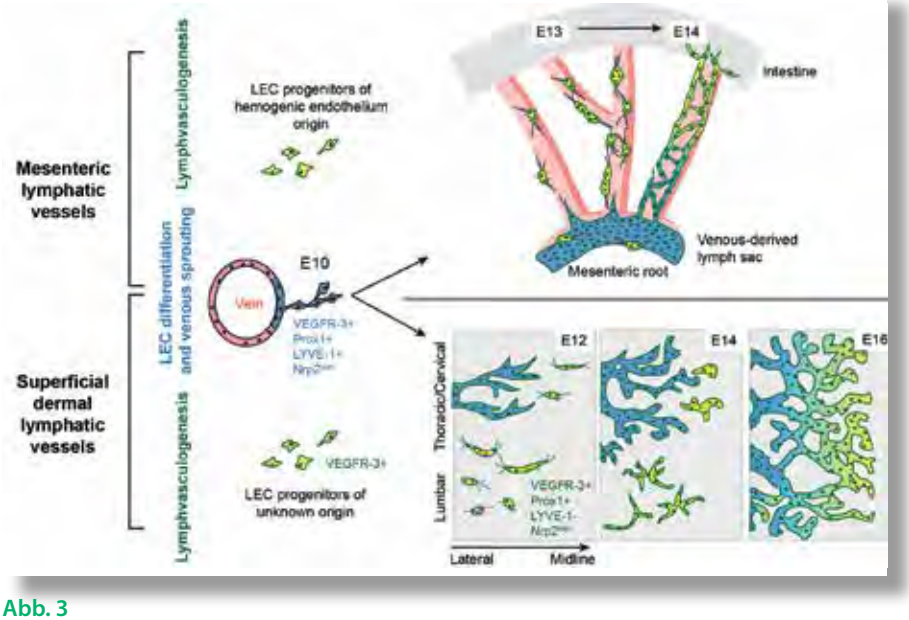


Abb. 3

Unterschiedliche Ursprünge und Mechanismen bei der Entwicklung von dermalen und mesenterialen Lymphgefäßen.
Schematische Darstellung der Entwicklung von Lymphgefäßen in der Haut und in den Mesenterien. Venöse Aussprossung (Lymphangiogenese) und De-novo-Bildung von Gefäßen aus nicht-venösen Vorläuferzellen mit unterschiedlichen Ursprüngen (Lymphvaskulogenese) tragen sowohl zur Entstehung von Lymphgefäßen der zervikalen/thorakalen als auch der lumbalen Region der Haut und in den Mesenterien bei. Rot: venöse Endothelzellen, blau: venös entstandene LEZ und gelb: nicht-venös entstandene LEZ-Vorläuferzellen. Die Embryonaltage (E) der Entwicklung sind mit dargestellt.

Ausbleiben der Rekombination in diesen Zellen und ihren Vorläuferzellen angenommen werden muss. Ein großer Teil (35,7±3,5 %, n=8) der dermalen LEZ exprimierte sowohl Tomato als auch GFP. Dies weist auf eine akute Hochregulation von Tie2 in den differenzierenden LEZ hin. In Übereinstimmung damit erhöhte sich der Anteil von GFP^{+}-dermalen LEZ in den späteren Stadien der Entwicklung (Daten nicht gezeigt) [8]. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Analyse der von den Venen entstammenden LEZ an E11 (Daten nicht abgebildet) und der Blutgefäßendothelzellen an E13 (Abb. 2C) in dem Entwicklungsstadium, in dem sich die LEZ-Cluster bilden, eine effiziente Rekombination durch das *Tie2*-Transgen aufweisen (98,1±0,4 % an E11, n=3 und 99,4±0,7 % an E13, n=8). Somit können wir ausschließen, dass diese Zellen der Ursprung der dermalen LEZ sind.

Um die Funktion der nicht-venös entstandenen dermalen Lymphgefäße zu verstehen, haben wir Prox1, als Hauptregulator des LEZ-Schicksals [14] im Blutendothel deletiert. Dazu haben wir ein konditional induzierbares *Prox1^{flox}*-Allel in Kombination mit dem *Tie2-Cre*-Transgen analysiert. In dem Fall, dass Lymphgefäße komplett durch Transdifferenzierung von *Tie2-positiven* EZ entstehen, würde man praktisch keine Lymphgefäße in den *Prox1$^{flox/flox}$;Tie2-Cre*-Embryonen erwarten (Abb. 2D). In Übereinstimmung mit publizierten Daten [2] konnten wir zeigen, dass sich an E14,5 die Prox1flox/flox;Tie2-Cre-Embryonen durch subkutane Ödeme, blutgefüllte Lymphgefäßanlagen und fehlende Lymphgefäßbildung in der zervikalen Haut auszeichnen (Abb. 2D). Im Gegensatz dazu bildeten sich aber die LEZ-Cluster in der lumbalen Haut (Abb. 2D). Diese Daten zeigen eindeutig, dass die Bildung der Lymphgefäße in der lumbalen Haut unabhängig von den LEZ, die venösen Ursprungs und *Tie*-positiv sind, abläuft. Mit der fortschreitenden Induktion von *Tie2* in dermalen Lymphgefäßen und der essenziellen Bedeutung von Prox1 für den Erhalt dieser Gefäßen gingen die meisten Lymphgefäße in der Haut der *Prox1$^{flox/flox}$;Tie2-Cre* E17,5 später zugrunde (Daten nicht gezeigt) [8].

Mesenteriale Lymphgefäße entstehen aus einer anderen LEZ-Vorläuferpopulation, dem hämogenen Endothel.

Des Weiteren wollten wir untersuchen, ob LEZ-Cluster, die wir in den Mesenterien beobachteten, den gleichen Ursprung besitzen wie die dermalen LEZ-Cluster. Erstaunlicherweise zeigte die Analyse der mesenterialen Lymphgefäße von *Tie2-Cre;R26-mTmG*-Embryonen an E13,5 das Vorhandensein von GFP-positiven LEZ-Clustern, die also einer *Tie2*-positiven EZ-Linie entstammen mussten (Daten nicht gezeigt) [9]. Das bedeutet, dass mesenteriale und dermale LEZ-Vorläuferzellen unterschiedlicher Herkunft sind. Um den Ursprung der mesenterialen LEZ zu erforschen, haben wir weitere markierte Zelllinien untersucht und zunächst ein Endothel spezifisches *Pdgfb-CreER^{T2}*-Mausmodel verwendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen legten einen arteriellen oder hämogenen Ursprung nahe [8, 9]. Um den Beitrag des hämogenen Endothels zum mesenterialen Lymphgefäßsystem zu analysieren, haben wir untersucht, ob sich *cKit* positive hämogene Vorläuferzellen in mesenteriale Lymphgefäße integrieren. Die Zelllinien-Untersuchungen mit induzierbaren *cKit-CreER^{T2}*-Mäusen [16] konnten in der Tat klären, dass diese Zellen eine Quelle für mesenteriale LEZ bilden [9].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Daten die Existenz unterschiedlicher Populationen von LEZ-Vorläuferzellen beweisen. Neben den LEZ-Vorläufern, die in venösen Bereichen des embryonalen Endothels lokalisiert sind, existieren Vorläuferzellen heterogenen Ursprungs. Für die mesenterialen LEZ konnten wir das hämogene Endothel als Ursprung definieren, während die mesenchymalen Ursprungszellen in der Haut noch näher charakterisiert werden müssen.

Diskussion

Unsere Studien zeigen, dass sich ein Teil der oberflächlichen dermalen Lymphgefäße nicht durch Transdifferenzierung und

Aussprossung von *Tie2*-positiven, venösen EZs entwickelt. Bisher galten diese Endothelzellen als einziger Ursprung für die Lymphgefäße der Säugetiere. Wir konnten demonstrieren, dass die Lymphgefäße der lumbalen und dorsalen Mittellinien-Region der Haut vielmehr von Vorläuferzellen abstammen, die nicht-venösen Ursprungs sind. Diesen Prozess bezeichnen wir als „Lymphvaskulogenese". Er beinhaltet die Zusammenlagerung der LEZ zu Clustern und ein weiteres Zusammenwachsen dieser zu einem kontinuierlichen Gefäßnetzwerk (Abb. 3). Außerdem zeigen wir, dass auch ein Teil der mesenterialen Lymphgefäße sich durch den Prozess der Lymphvaskulogenese entwickelt, obwohl sich in diesem Fall die LEZ-Cluster aus einer *Tie2*-positiven aber nicht-venösen Vorläuferpopulation entwickeln. Ihr Ursprung liegt im hämogenen Endothel, aus dem die embryonalen Blutzellen hervorgehen (Abb 3).

Der embryonale Ursprung der Lymphgefäße wurde in der letzten Zeit kontrovers betrachtet. Genetische *Lineage-tracing*-Experimente in der Maus und *Real-time-imaging* im Zebrafisch bestätigten die Theorie von *Sabin* von einem venösen Ursprung der Lymphgefäße [2, 3]. Allerdings haben diese Experimente nicht die Existenz von alternativen Ursprüngen der LEZ ausschließen können. Interessanterweise zeigen frühere Beobachtungen, dass die Lymphgefäße im Vogel einen dualen Ursprung haben. Die jugulären Lymphsäcke entstehen aus Venen, und die oberflächlichen, dermalen Gefäße aus einer noch nicht identifizierten, nicht-venösen Vorläuferpopulation mit mesodermalem Ursprung [7]. Zusammen mit unseren Forschungsergebnissen weist dies auf evolutionär konservierte Ursprünge der LEZ und der Mechanismen der Lymphgefäßbildung hin. Im Anbetracht der verschiedenen LEZ-Ursprünge ist es wahrscheinlich, dass die molekularen Mechanismen zur Regulation der Lymphgefäßbildung in unterschiedlichen Regionen der Haut und in den Mesenterien unterschiedlich sind und dass sie sich unter pathologischen Bedingungen unterschiedlich verhalten.

Dysfunktion von Lymphgefäßen wurden kürzlich mit einer Anzahl von humanen pathologischen Bedingungen in Verbindung gebracht [17]. Gewebeschwellungen oder Lymphödeme sind häufig die Konsequenz eines Versagens des lymphatischen Systems, entweder liegt ein genetischer Defekt zugrunde, eine Verletzung nach einer Operation oder einem Trauma. Es ist anzumerken, dass einige vererbbare Lymphödeme sich dadurch auszeichnen, dass nur spezifische Gewebe oder Organe betroffen sind. Bei der Milroy-Krankheit und dem Lymphedema-Distichiasis-Syndrom zum Beispiel, welche durch eine Mutation in den Genen VEGFR-3 beziehungsweise FoxC2 entstehen, ist das Vorkommen der Lymphödeme auf die unteren Gliedmaße beschränkt [18]. Bei anderen Syndromen kann es auch vorkommen, dass nur Hände oder die Genitalien betroffen sind oder, dass sich das Krankheitsbild eher als eine generelle, systemische lymphatische Dysplasie äußert, zum Beispiel bei der intestinalen oder pulmonalen Lymphangiektasie [18]. Die molekularen Mechanismen des organspezifischen Auftretens lymphatischer Dysfunktionen sind bis heute nicht charakterisiert, jedoch zeigen unsere Arbeiten einen heterogenen Ursprung der LEZ in verschiedenen Organen und Regionen. Dieses Wissen ist grundlegend für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien gegen Lymphödeme und andere Störungen des Lymphgefäßsystems.

Literatur

1. Kerjaschki D: The lymphatic vasculature revisited. J Clin Invest 2014;124:874-877.

2. Srinivasan RS, Dillard ME, Lagutin OV, Lin FJ, Tsai S, Tsai MJ et al.: Lineage tracing demonstrates the venous origin of the mammalian lymphatic vasculature. Genes Dev 2007;21:2422-2432.

3. Yaniv K, Isogai S, Castranova D, Dye L, Hitomi J, Weinstein BM: Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. Nat Med 2006;12:711-716.

4. Huntington GS, McClure CFW: The anatomy and development of the jugular lymph sacs in the domestic cat (felis domestica). Am J Anat 1910;10:177-U193.

5. Wilting J, Papoutsi M, Schneider M, Christ B: The lymphatic endothelium of the avian wing is of somitic origin. Dev Dyn 2000;217:271-278.

6. Ny A, Koch M, Schneider M, Neven E, Tong RT, Maity S et al.: A genetic xenopus laevis tadpole model to study lymphangiogenesis. Nat Med 2005;11:998-1004.

7. Wilting J, Aref Y, Huang R, Tomarev SI, Schweigerer L, Christ B et al.: Dual origin of avian lymphatics. Dev Biol 2006;292:165-173.

8. Martinez-Corral I, Ulvmar MH, Stanczuk L, Tatin F, Kizhatil K, John SW et al.: Nonvenous origin of dermal lymphatic vasculature. Circ Res 2015;116:1649-1654.

9. Stanczuk L, Martinez-Corral I, Ulvmar MH, Zhang Y, Lavina B, Fruttiger M et al.: Ckit lineage hemogenic endothelium-derived cells contribute to mesenteric lymphatic vessels. Cell Reports. 2015; S2211-1247(15)00172-2.

10. Hagerling R, Pollmann C, Andreas M, Schmidt C, Nurmi H, Adams RH et al.: A novel multistep mechanism for initial lymphangiogenesis in mouse embryos based on ultramicroscopy. EMBO J 2013;32:629-644.

11. Yang Y, Garcia-Verdugo JM, Soriano-Navarro M, Srinivasan RS, Scallan JP, Singh MK et al.: Lymphatic endothelial progenitors bud from the cardinal vein and intersomitic vessels in mammalian embryos. Blood 2012; 120:2340-2348.

12. Wigle JT, Oliver G. Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. Cell 1999;98:769-778.

13. Muzumdar MD, Tasic B, Miyamichi K, Li L, Luo L: A global double-fluorescent cre reporter mouse. Genesis. 2007;45:593-605

14. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD et al.: An essential role for prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. EMBO J. 2002;21:1505-1513

15. Johnson NC, Dillard ME, Baluk P, McDonald DM, Harvey NL, Frase SL, Oliver G. Lymphatic endothelial cell identity is reversible and its maintenance requires prox1 activity. Genes Dev. 2008;22:3282-3291

16. Klein S, Seidler B, Kettenberger A, Sibaev A, Rohn M, Feil R et al.: Interstitial cells of cajal integrate excitatory and inhibitory neurotransmission with intestinal slow-wave activity. Nature communications. 2013;4:1630

17. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. Nat Med. 2011;17:1371-1380

18. Connell FC, Gordon K, Brice G, Keeley V, Jeffery S, Mortimer PS et al.: The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: An update from 2010 to include molecular findings. Clinical genetics. 2013;84:303-314

Korrespondenzadresse
Dr. Taija Mäkinen
Uppsala University
Department of Immunology
Genetics and Pathology
Rudbecklaboratoriet
75185 Uppsala
Schweden
E-Mail: taija.makinen@igp.uu.se

Cyclinabhängige Kinase 5 – ein neues Target im Lymphgefäßsystem

J. Liebl

Ludwig Maximilians-Universität München, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Department Pharmazie, Pharmazeutische Biologie, München, Deutschland

Zusammenfassung

Lymphatische Dysfunktionen induzieren Lymphödeme und sind involviert in chronisch-entzündliche Erkrankungen. Um Strategien zur Therapie dieser Erkrankungen zu entwickeln, ist es essenziell, die Mechanismen, die zu Dysfunktionen in Lymphgefäßen beitragen, zu verstehen. Wie wir kürzlich zeigen konnten, ist cyclinabhängige Kinase 5 (Cdk5) ein zentraler Faktor für die Entwicklung des Lymphgefäßsystems. Deletion des Cdk5-Gens spezifisch im Endothel verursacht schwere Lymphödeme und führt zu embryonaler Letalität. Dies konnten wir zurückführen auf Defekte in der Ausreifung lymphatischer Gefäße und der Bildung lymphatischer Klappen. Unsere mechanistischen Untersuchungen zeigen, dass Cdk5 den Forkhead-Transkriptionsfaktor Foxc2 phosphoryliert und dadurch dessen transkriptionelle Aktivität reguliert. Zusammenfassend identifizieren wir den Cdk5-Foxc2-Signalweg als zentralen Mechanismus in der Lymphgefäßentwicklung. Somit könnte Cdk5 ein mögliches Target für die Therapie von Erkrankungen sein, die mit Dysfunktionen des Lymphgefäßsystems assoziiert sind.

Schlüsselwörter: Lymphgefäßentwicklung, Lymphangiogenese, Cdk5, Foxc2

Cyclin-dependent kinase 5 – a new target in the lymphatic system

Summary

Lymphatic disorders induce lymphedema and are involved in chronic inflammatory disorders. In order to develop strategies for treating these diseases, it is essential to understand the mechanisms that contribute to lymphatic dysfunction. We recently succeeded in identifying the central role of cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) during lymphatic development. Endothelial-specific deletion of Cdk5 leads to severe lymphedema and results in embryonic lethality. We traced this back to defects in lymphatic remodeling and valve formation. Our mechanistic studies showed that Cdk5 phosphorylates the forkhead transcription factor Foxc2 and regulates its transcriptional activity. In summary, our results identified the Cdk5-Foxc2 pathway as a central mechanism during lymphatic vessel development. This means that Cdk5 might be a potential target for diseases associated with lymphatic disorders.

Keywords: lymphatic vessel development, lymphangiogenesis, Cdk5, Foxc2

Das lymphatische System – Physiologische und pathologische Funktionen

Das Lymphgefäßsystem ist von größter Bedeutung für die Wiederaufnahme und den Abtransport von Gewebeflüssigkeit. Blind endende Lymphkapillaren nehmen Flüssigkeit und Makromoleküle über ein feines Klappensystem des Endothels auf und transportieren die Lymphe in Lymphkollektoren, in denen Taschenklappen und periendotheliale Schichten aus glatten Muskelzellen den gerichteten Fluss der Lymphe garantieren und Stauungen verhindern. Über die großen Lymphstämme, den Ductus thoracicus und den Ductus lymphaticus dexter, gelangt die Lymphe schließlich zurück in den venösen Blutkreislauf. Darüber hinaus werden im Dünndarm Fette und Vitamine in Form von Chylomikronen über Lymphgefäße in den Darmzotten aufgenommen.

Außerdem stellt das Lymphgefäßsystem einen wichtigen Bestandteil des Immunsystems dar. Lymphgefäße dienen als Transportweg für zirkulierende Immunzellen. Sie bilden ein Netzwerk mit zum Teil mehrfach hintereinander geschalteten Lymphknoten, die eine Interaktion von Makrophagen und antigenpräsentierenden Zellen mit anderen Leukozyten ermöglichen und somit das Auslösen von Immunantworten gewährleisten [1, 2]. Das lymphatische System ist involviert in verschiedene pathologische Prozesse: Dysfunktionen der Lymphgefäße und ihrer Klappensysteme induzieren Lymphödeme und können Immundefizienz bedingen [3]. Abnormales Wachstum und Aktivierung des lymphatischen Gefäßsystems ist assoziiert mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen und der Metastasierung von Tumoren [4, 5]. Strategien, die das Lymphgefäßsystem adressieren, sind mögliche Optionen für die Therapie dieser Erkrankungen.

Entwicklung des Lymphgefäßsystems

Lymphgefäße entstehen während der Embryogenese, nachdem die Entwicklung eines funktionellen kardiovaskulären Systems längst eingesetzt hat. Eine Population von Vorläuferzellen, unter anderem aus der vorderen Kardinalvene, differenziert zu Lymphendothelzellen, die aus der Vene auswandern und die primären lymphatischen Gefäße, die sogenannten Lymphsäcke, bilden. Die Lymphsäcke werden durch lymphovenöse Klappen von den Venen abgetrennt. Das periphere lymphatische Netzwerk entwickelt sich durch zentrifugales Wachstum aus den Lymphsäcken und reift zu Lymphkapillaren, Präkollektoren und Kollektoren heran. Ein nicht unbedeutender Anteil der Hautlymphgefäße entsteht jedoch ohne den Weg über das Venensystem direkt aus Lymphangioblasten [1, 6, 7].

Foxc2 – ein essenzieller Transkriptionsfaktor im Lymphgefäßsystem

Der Forkhead-Transkriptionsfaktor Foxc2 ist ein zentraler Faktor für die Entwicklung von Lymphgefäßen und Lymphklappen [8]. Mutationen im Foxc2-Gen lösen eine verbreitete Form von primären Lymphödemen aus, das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom [9, 10]. Diese genetisch bedingte Anomalie beruht auf einem Defekt in der Bildung der Taschenlappen

in den Kollektoren und anormaler überschießender Rekrutierung von glatten Muskelzellen an lymphatischen Kapillaren [8]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Foxc2 durch Phosphorylierung reguliert und damit dessen transkriptionelle Aktivität gesteuert wird [11]. Durch welche Faktoren die Phosphorylierung von Foxc2 reguliert wird, war aber bisher nicht bekannt.

Cdk5 als neues Target im Lymphgefäßsystem

Wir konnten kürzlich zeigen, dass Foxc2 durch Cdk5 (cyclin dependent kinase 5) phosphoryliert wird [12]. Cdk5 ist eine Serin-/Threonin-Kinase, die im neuronalen System sehr gut untersucht ist. Cdk5 ist essenziell für die Entwicklung des Zentralnervensystems, reguliert neuronale Funktionen wie die Übertragung von Neurotransmittern und synaptische Prozesse und ist beteiligt an neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson [13].

Im Gegensatz dazu ist die Rolle von Cdk5 in der Peripherie, insbesondere die Funktion im vaskulären System, nur sehr schlecht untersucht. Anhand der Generierung und Phänotypisierung endothelspezifischer Cdk5-knock-out-Mäuse unter Verwendung des Cre/loxP-Systems konnten wir zeigen, dass Cdk5 für die Entwicklung des Lymphgefäßsystems essenziell ist: Deletion des Cdk5-Gens im Endothel führt zu schweren Lymphödemen und letztendlich zu Letalität schon während der Embryonalentwicklung. Cdk5-knock-out Mäuse zeigen einen „Nicht-Separierungs-Phänotyp“: Die primären Lymphgefäße, die sogenannten Lymphsäcke, werden nicht vom Blutgefäßsystem abgetrennt, wodurch sich Blut in den Lymphgefäßen ansammelt und Ödeme entstehen. Weitere Untersuchungen ergaben schwerwiegende Defekte in der Bildung der lymphatischen Klappen und der Ausreifung der Lymphgefäße. Auf der Suche nach dem zugrundeliegenden Mechanismus konnten wir Foxc2 als Target von Cdk5 im Lymphendothel identifizieren: Cdk5 phosphoryliert Foxc2, reguliert dadurch dessen transkriptionelle Aktivität und aktiviert somit die Expression phosphorylierungsabhängiger Foxc2-Zielgene (Abb. 1).

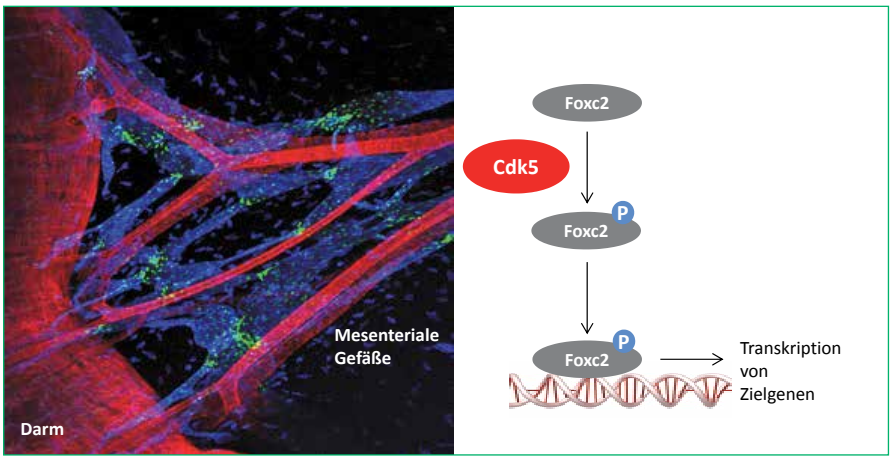


Abb. 1
Cdk5 reguliert die Entwicklung des Lymphgefäßsystems über die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors Foxc2. Das Bild links zeigt das mesenteriale Gefäßsystem eines Mausembryos (E18.5). Mesenteriale Lymphgefäße sind mit Antikörpern gegen Prox1 (grün) und LYVE1 (blau) angefärbt. Blutgefäße sind dargestellt mit Antikörpern gegen Glattmuskel-Aktin (α-Smooth-Muscle-Actin, rot). Die Grafik rechts zeigt den Cdk5-Foxc2-Signaltransduktionsweg im Lymphendothel. Cdk5 phosphoryliert Foxc2 und reguliert dadurch dessen transkriptionelle Aktivität und Target-Gen-Expression.

Unsere Arbeit identifiziert den Cdk5-Foxc2-Signalweg als essenziellen Faktor für die Entwicklung der Lymphgefäße und liefert somit neue Erkenntnisse über Regulationsmechanismen bei der Lymphangiogenese. Cdk5 ist eine pharmakologisch adressierbare Kinase, die durch Wirkstoffe inhibiert werden kann. Somit könnte Cdk5 ein neues Target für die Therapie von Krankheiten sein, die mit Defekten oder einer Aktivierung des Lymphgefäßsystems assoziiert sind.

Literatur

1. Tammela T, Alitalo K: Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. Cell 2010;140:460-476.

2. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV: Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. J Cell Biol 2011;193:607-618.

3. Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease. Nat Med 2011;17:1371-1380.

4. Stacker SA, Williams SP, Karnezis T, Shayan R, Fox SB, Achen MG: Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer. Nat Rev Cancer 2014;14:159-172.

5. Karaman S, Detmar M: Mechanisms of lymphatic metastasis. J Clin Invest 2014;124:922-928.

6. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8:464-478.

7. Martinez-Corral I, Ulvmar MH, Stanczuk L, Tatin F, Kizhatil K, John SW et al.: Nonvenous origin of dermal lymphatic vasculature. Circ Res 2015;116:1649-1654.

8. Petrova TV, Karpanen T, Norrmen C, Mellor R, Tamakoshi T, Finegold D et al.: Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. Nat Med 2004; 10:974-981.

9. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL et al.: Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. Am J Hum Genet 2000; 67:1382-1388.

10. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR et al.: Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. Hum Mol Genet 2001; 10:1185-1189.

11. Ivanov KI, Agalarov Y, Valmu L, Samuilova O, Nawal H, Maby-El Hajjami H et al.: Phosphorylation regulates FOXC2-mediated transcription in lymphatic endothelial cells. Molecular and Cellular Biology. 2013; 33:3749-3761.

12. Liebl J, Zhang S, Moser M, Agalarov Y, Demir CS, Hager B et al.: Cdk5 controls lymphatic vessel development and function by phosphorylation of Foxc2. Nat Commun 2015; 6:7274.

13. Dhavan R, Tsai LH. A decade of CDK5. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2:749-759.

Korrespondenzadresse
Dr. Johanna Liebl
Ludwig Maximilians-Universität München
Fakultät für Chemie und Pharmazie
Department Pharmazie, Pharmazeutische Biologie
Butenandtstr. 5-13
D-81377 München
E-Mail: johanna.liebl@cup.uni-muenchen.de

...und wenn sie nicht gestorben wären,
vertrügen sie sich heute.

Über die heterogene Herkunft des Lymphgefäßsystems

K. Mattonet, M. Jeltsch

Wihuri Research Institute und Translational Cancer Biology Program, Biomedicum Helsinki, Universität Helsinki, Finnland

Zusammenfassung

Die Beantwortung der Frage nach dem embryonalen Ursprung des Lymphgefäßsystem ist fundamental für unser Verständnis von Fehlentwicklungen des Systems bei Kindern und seiner Regeneration bei Erwachsenen. Doch neu ist die Frage keineswegs und sorgte bereits im frühen 20. Jahrhundert für vehemente Diskussionen. Bis heute ist diese Debatte nicht beigelegt, doch das Interesse am Lymphgefäßsystem hat aufgrund seiner Bedeutung für eine große Zahl verschiedenster Erkrankungen in den letzten Jahren stark zugenommen. Mehrere diesjährige Publikationen zur Heterogenität der Entwicklung von Lymphendothelzellen scheinen nun die Vielzahl bislang kontrovers diskutierter Studien zusammenzuführen und zu einem schlüssigen Modell zu vereinen. Diese bemerkenswerten Ergebnisse, wie auch die Studien, die ihnen den Weg bereitet haben, werden in dieser Übersichtsarbeit dargestellt.

Schlüsselwörter: Embryonalentwicklung, Lymphgefäßsystem, Lymphendothelzelle, Lymphvaskulogenese, Lymphangiogenese, zentrifugal, zentripetal

Heterogeneity of the origin of the lymphatic system

Summary

The question "How does the lymphatic system develop?" may be a simple one, but it is fundamental to our understanding of lymphatic malformations in children and the regeneration of lymphatics in adults. The question is by no means new and was already explored in the early 20th century. This resulted in a long-lasting controversy, which until recently had been far from being settled. The interest in the lymphatic system has greatly increased in recent years due to its implications in a variety of diseases. Several studies published this year address the heterogeneity of lymphatic endothelial cell development and unite previous controversially discussed data in a coherent model. These remarkable results, as well as the studies that paved their way, are discussed in this review.

Keywords: embryonic development, lymphatic system, lymphatic endothelial cells, lymphvasculogenesis, lymphangiogenesis, centrifugal, centripetal

Wie entwickelt sich das Lymphgefäßsystem? Diese Frage ist ebenso einfach wie fundamental für das Verständnis des Lymphgefäßsystems (LS) unter physiologischen und pathologischen Bedingungen sowie auch der Schlüssel zu einer therapeutischen Intervention.

Im Jahr 1902 veröffentlichte die Anatomin *Florence Sabin* ihre Studien über die Entwicklung der ersten Lymphgefäße bei Schweinen [1] und legte dadurch die Grundlage für eine mehr als ein Jahrhundert andauernde Kontroverse. Ihre durch Farbstoffinjektionen in lebende Embryonen gewonnenen Erkenntnisse implizierten, dass bereits die frühesten Lymphgefäße mit dem venösen System verbunden sind, von vier Zentren des bestehenden Venensystems radiär aussprossen und im Verlauf der Entwicklung ein zusammenhängendes System bilden. Sie lieferte damit experimentelle Belege für die von *Ranvier* [2] stammende Theorie der zentrifugalen Entwicklung des LS, die dieser jedoch selbst nie belegen konnte.

Lewis, der mit den Hauptargumenten dieser Theorie übereinstimmte, ergänzte 1905 durch seine Experimente mit seriellen Schnitten von Hasenembryonen, dass die Lymphgefäße zwar venösen Ursprunges seien, sich jedoch im Verlaufe der Entwicklung von den Venen lösen, geschlossene Lymphsäcke im Mesenchym bilden und erst später permanente Öffnungen in das Blutgefäßsystem ausbilden [3]. Zudem beschrieb er die Existenz von nicht vier, sondern weit mehr venösen Auswüchsen, von denen aus das LS zentrifugal wächst. Etwa 70 Jahre später wurde diese Sicht der Entwicklung der Lymphgefäße von *van der Putte* in Embryonen der Maus [4] und des Menschen [5] durch detaillierte Histologie weitgehend bestätigt. Dennoch wurden fast zeitgleich zu den Studien von *Sabin* und *Lewis* verschiedene Alternativtheorien aufgestellt, von denen die heute bekannteste von *Huntington* und *McClure* im Jahr 1908 veröffentlicht wurde [6]. Sie vertraten die sogenannte zentripetale Theorie, die davon ausgeht, dass Lymphendothelzellen direkt dem Mesenchym entstammen, indem sich freie Räume bilden, mit Lymphflüssigkeit füllen und im Verlauf der Entwicklung miteinander fusionieren, um letztendlich ein kontinuierliches Gefäßsystem zu bilden. Ihre Ergebnisse stützten sich auf serielle Paraffinschnitte früher Katzenembryonen, in denen sie beispielsweise nachweisen konnten, dass Teile des Ductus thoracicus in der frühen Entwicklung des Lymphgefäßsystems nicht mit venösen Gefäßen verbunden sind.

Zwei verschiedene Anlagen

Eine Theorie, die bis zu einem gewissen Punkt eine Synthese zwischen diesen beiden sehr gegensätzlichen Denkweisen bot, wurde von *van der Jagt* im Jahre 1932 vorgeschlagen [7]. Er schlussfolgerte aus seinen Arbeiten an Schildkrötenembryonen, dass die vorderen Lymphsäcke dieser Tiere sich aus zwei ganz verschiedenen Anlagen entwickeln, einer mesenchymalen und einer venösen Ursprungs, die miteinander fusionieren und beide zur Aus-

Juzo® Lymphology

Juzo®
KOMPRESSIONSPRODUKTE
Optimale Versorgungen für alle Ansprüche

Thoraxbandage

Ärmel mit Batik-Färbung

Strumpf und Zehenteil – einteilig

Juzo®. Leben in Bewegung

Julius Zorn GmbH · Juliusplatz 1 · 86551 Aichach · Deutschland · info@juzo.de · www.juzo.de ·

Abb. 1
Mit Beginn der molekularbiologischen Ära wurde die seit über 100 Jahren andauernde Kontroverse zwischen zentrifugaler und zentripetaler Theorie der Entwicklung des Lymphgefäßsystems wiederbelebt. Nach anfänglicher Überinterpretation von experimentellen Daten zugunsten der zentrifugalen Theorie scheint eine Synthese beider Theorien greifbar nah. Hier ein Vergleich der Visualisierung der Lymphgefäße nach Florence Sabin (Farbstoffinjektion bei Schweineembryonen, links) mit der XGal-Färbung von heterozygoten VEGFR-3+/LacZ-Mausembryonen (rechts). Wir danken Lotta Jussila für die Bereitstellung der Fotografie der XGal-Färbung.

bildung des LS beitragen. Dass eine solche heterogene Entwicklung des LS der Realität tatsächlich am nächsten kommt, sollte sich allerdings erst mehr als acht Jahrzehnte später bestätigen. Denn trotz der bis heute beeindruckenden Akkuratesse und minutiösen Darstellung ihrer Studien, waren die damaligen Kontrahenten durch die technischen Limitierungen ihrer Zeit in ihren Möglichkeiten begrenzt. Während beispielsweise *Sabin* nur funktionelle Lymphgefäße beobachten konnte, die sie dafür aber sehr spezifisch injizieren konnte (Abb. 1), waren *Huntington* und *McClure* mangels einer verfügbaren lymphendothelspezifischen Färbemethode auf die Untersuchung der Entwicklung von Gefäßen mit bekannter Lokalisation beschränkt [6]. Sie argumentierten jedoch, dass die Befürworter der zentrifugalen Entwicklung des LS lediglich Derivate bereits existierender lymphatischer Strukturen in ihre Studien einbezogen [8]. Die Gegenseite konterte wiederum, dass es sich bei den beobachteten Hohlräumen im Mesoderm höchstwahrscheinlich um Artefakte handele [4]. Eine Gemeinsamkeit aller hier vorgestellten historischen Studien ist jedoch, dass sie nur die Entwicklung lumenisierter Strukturen beurteilen konnten, nicht aber deren Vorläufer.

Erst um die Jahrtausendwende standen die Techniken und spezifischen Marker zur Verfügung, um dieses Problem anzugehen (Abb. 2) und belebten die Debatte mit neuen Erkenntnissen. Durch Transplantationsexperimente in Hühnerembryonen konnte nachgewiesen werden, dass in Vögeln zumindest einige Lymphgefäße Endothelzellen beinhalten, die nicht venösen Ursprunges sind [9]. Dies sprach für eine wie von *van der Jagt* vorgeschlagene, heterogene Entwicklung des LS. In Folgestudien zeigte sich zudem, dass Lymphangioblasten zur Bildung des lymphatischen Systems der Vögel beitragen [10]. Diese und ähnliche Beobachtungen in Krallenfroschkaulquappen [11] und Mäusen [12] legten nahe, dass mehrere komplexe Mechanismen bei der Entwicklung des LS eine Rolle spielen.

Theorie der zentrifugalen Entwicklung

Zur selben Zeit sprachen die Daten anderer Studien jedoch für die weitaus populärere Theorie der zentrifugalen Entwicklung des LS. *Wigle* und *Oliver* zeigten 1999, dass der Homeobox-Transkriptionsfaktor Prox1 unabdingbar für die Lymphendothelentwicklung ist [13]. Die Gruppe fand zudem heraus, dass diese Entwicklung in Mäusen am embryonalen Tag E9,5 mit dem Erscheinen von Prox1-positiven Zellen in den jugulären Regionen der vorderen Kardinalvenen beginnt, die von dort in das umliegende Mesenchym sprossen und frühe Lymphgefäße bilden [14]. Diese Migration ist abhängig von verschiedenen Signalmolekülen wie VEGF-C [15], CCBE1 [16] und weiteren molekularen Markern wie beispielsweise Podoplanin

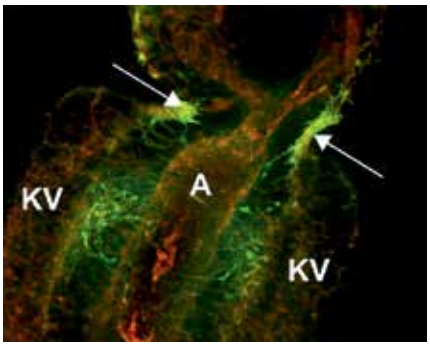


Abb. 2
Zentripetale Entwicklung der Lymphsäcke und der benachbarten lymphatischen Strukturen in der Maus (am Tag E11,5). Die Art und Weise, wie die Emigration der LEZ-Vorläuferzellen aus den primitiven Venen zu erfolgen scheint (als Einzelzellen, als Zellenstrang oder als lumenisierte Gefäßsprosse), erscheint heterogen und unter anderem abhängig von Untersuchungsmethode und untersuchter Spezies. In dieser Immunofluoreszenz sind Blutgefäßendothelzellen mit PECAM-1 rot und Lymphendothelzellen und deren Vorläufer mit LYVE-1 grün dargestellt. Die weißen Pfeile weisen auf die sich entwickelnden jugulo-axillären Lymphsäcke hin. A, Aorta; KV, Kardinalvene. Wir danken Marika Kärkkäinen für die Bereitstellung dieser Abbildung.

[17]. Durch die Fluoreszenzmarkierung von Prox1-exprimierenden Zellen im Jahr 2007 wurde im Mausmodell zudem in verschiedenen Entwicklungsstadien minutiös verfolgt, wie bestimmte venöse Endothelzellen beginnen, den Marker Prox1 zu exprimieren und wie diese dann in das umliegende Mesoderm auswandern, um in der Nähe der Vene Lymphgefäße zu bilden [18]. Mit diesen Daten, die durch Experimente in Zebrafischen bestätigt wurden [19], sah man weithin die zentrifugale Theorie von *Sabin* als erwiesen und die embryonalen Venen als hauptsächlichen und wahrscheinlich einzigen Ursprung der Lymphendothelzellvorläufer an. Dies bestimmte die vorherrschende Lehrmeinung der nächsten Jahre [20]. Die Beteiligung von Lymphangioblasten und anderen Quellen an der Entwicklung des LS wurde allgemein als ein Phänomen angesehen, das bei Vögeln und Fröschen eine Rolle spielt, nicht jedoch bei Säugetieren.

Trotzdem zeigten verschiedene Studien der darauffolgenden Jahre Phänomene, die mit einem ausschließlich venösen Ursprung des Lymphendothels nicht zufriedenstellend erklärt werden konnten.

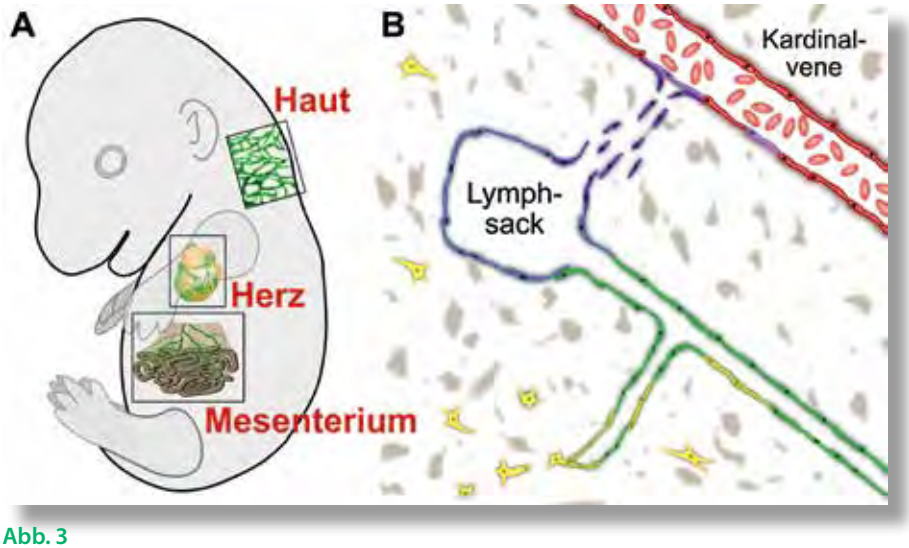


Abb. 3

A) In diesem Jahr veröffentlichte Studien an Mäusen zeigen, dass die Lymphgefäße des Mesenteriums, der Haut und des Herzens nicht nur durch lymphangiogenes, zentrifugales Wachstum aus den embryonalen Lymphsäcken gebildet werden, sondern auch aus Vorläuferzellen, die unter anderem im Mesenchym zu finden sind. B) Die Lymphgefäßsysteme der Haut und des Mesenteriums (grün) entwickeln sich durch Lymphangiogenese aus den embryonalen Lymphsäcken (blau) und aus Vorläuferzellen im Mesenchym (gelb). Die embryonalen Lymphsäcke wiederum bilden sich aus Endothelzellen der großen embryonalen Venen (z.B. der Kardinalvenen, rot), die lymphatischen Charakter annehmen und aus den Venen auswandern (violett). Überdies wird vermutet, dass eine alternative, nicht-venöse Quelle lymphatischer Endothelzellen des Herzens im hämogenen Endothel des Dottersacks zu finden ist.

So wurde beispielsweise von *Hägerling et al.* in Mausembryonen zwischen Tag E10,0 und E10,5 ein massiver Anstieg der Prox1-positiven Lymphendothelzell (LEZ)-Vorläufer außerhalb der Venen beobachtet, obwohl sich die Teilungsrate der Zellpopulation während dieser Zeit nicht nennenswert änderte [21]. Der Ursprung dieser plötzlich auftauchenden Prox1-positiven Zellen konnte nicht endgültig geklärt werden, obwohl mit den Hautvenen erstmalig eine zweite, bis dahin unbekannte venöse Region identifiziert wurde, aus der LEZ-Vorläufer auswandern. Solche Vorläuferzellen wurden in diesem Venenbett jedoch nur in Lymphmutanten gefunden, in denen die Migration von LEZ-Vorläufern aus der Vene gestört ist. Dies impliziert sowohl eine massive, synchrone Auswanderung von LEZ-Vorläufern zwischen Tag E10,0 und E10,5 sowie die Existenz weiterer, den Autoren zufolge wahrscheinlich venöser, Quellen von Vorläuferzellen, die jedoch nicht identifiziert wurden. Teilweise könnte dieser plötzliche Anstieg von Prox1-positiven Zellen vielleicht durch eine Differenzierung von Zellen im Mesenchym erklärt werden.

Heterogene Herkunft

Experimentelle Belege für eben solch eine heterogene Herkunft des lymphatischen Systems wurde in mehreren in diesem Jahr publizierten Studien erbracht. Durch Zelllinienverfolgung zeigten *Martinez-Corral et al.*, dass ein bedeutender Teil der dermalen Lymphgefäße sich nicht aus venösen Endothelzellen entwickelt, sondern aus Zellen des Mesenchyms, die negativ für den Endothelzellmarker Tie2 sind [22]. Diese Zellen bilden Aggregate, die sich durch einen als Lymphvaskulogenese bezeichneten Prozess zu Lymphgefäßen entwickeln. Die so entstandenen, isolierten Gefäßfragmente fusionieren mit den Lymphgefäßen venösen Ursprungs und bilden somit eine funktionelle Einheit. Bemerkenswert ist auch, dass damit zum ersten Mal der direkte Nachweis einer Lymphvaskulogenese gelungen ist – ein Vorgang, der zuvor vergleichbar nur in der kardiovaskulären Entwicklung beobachtet worden war. Parallel dazu wurde eine zweite Publikation von der selben Arbeitsgruppe veröffentlicht. *Stanczuk et al.* zeigten, dass auch die Lymphgefäße des Mesenteriums dualen Ursprungs sind [23]. Die Studie belegt, dass sich hämogene Vorläuferzellen aus c-Kit-positiven Zelllinien im Mesenterium bündeln, durch Lymphvaskulogenese Gefäße bilden und sich in Lymphgefäße integrieren, die durch Sprossung aus dem venösen System entstanden sind. Ein weiteres Organ, für dessen LEZ-Vorläufer mittlerweile alternative Quellen vermutet werden, ist das Herz [24, 25], in dem bei Vögeln sogar lympho-venöse Anastomosen gefunden wurden [25].

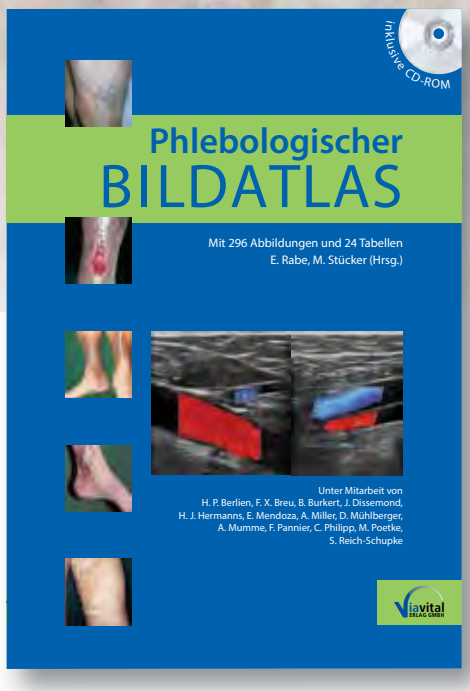
Neues Licht auf die Lymphgefäßentwicklung

Diese experimentellen Befunde werfen ein neues Licht auf die Lymphgefäßentwicklung (Abb. 3). Sie bestätigen den Kerngedanken des Modelles von *van der Jagt* [7], wonach sowohl die zentrifugale Theorie von *Sabin* als auch die zentripetale Theorie von *Huntington* und *McClure* teilweise zutreffen und beide Mechanismen vereint zur Entwicklung des LS beitragen. Gleichzeitig zeigen sie aber auch, dass das LS der verschiedenen Körperregionen und Organe sich unterschiedlich entwickelt. Dies könnte einen Erklärungsansatz dafür bieten, dass primäre Lymphgefäßerkrankungen wie die Milroy-Krankheit oftmals auf bestimmte Körperregionen oder Organe beschränkt sind [26]. Die Entwicklung des LS ist demnach anscheinend deutlich komplexer als bisher angenommen und ähnelt diesbezüglich der des kardiovaskulären Systems.

Unsere Kenntnisse der Entwicklung des LS sind noch immer rudimentär, obwohl es bei vielen wichtigen humanen Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielt [27].

Verschiedenste Gruppen und experimentelle Ansätze haben in den letzten 20 Jahren dazu beigetragen, dass wir beginnen, zumindest die grundlegendsten Konzepte der Lymphgefäßentwicklung zu verstehen. Der scheinbare Widerspruch der Ergebnisse vieler Studien zur Entwicklung des LS liegt weitgehend in deren Interpretation, während sich die experimentellen Daten zumeist ergänzen und miteinander vereinbaren lassen. Dies demonstriert eindrucksvoll unsere Abhängigkeit von den

NEU
ERSCHEI
NUNG



Prof. Dr. med. E. Rabe und

Prof. Dr. med. M. Stücker (Hrsg.)

Phlebologischer Bildatlas

mit 294 Abbildungen und 24 Tabellen, inkl. CD-ROM
191 Seiten, Format: 15,5 x 22,5 cm
ISBN: 978-3-934371-52-1
Best.-Nr. 6830052
Viavital Verlag GmbH, Köln 2015
Preis: 44,50 Euro

Bestellungen über

viavital ERLAG

Tel. 0221/988301-00

Fax 0221/988301-05

E-Mail: info@wpv.de

www.der-niedergelassene-arzt.de

(Bei Bestellungen berechnen wir die Versandkosten.)

verschiedenen Modellsystemen und deren Grenzen, die die unerwartete Komplexität der Entwicklung des LS jeweils nur teilweise erfassen können. Die rapide technische Entwicklung und die neuen Denkanstöße zur heterogenen Entwicklung des LS werden jedoch sicher zu einer raschen Erweiterung unserer Kenntnisse der beteiligten Vorgänge und letztendlich auch zu einer besseren Behandelbarkeit von Erkrankungen des LS führen.

Literatur

1. Sabin FR: On the origin of the lymphatic system from the veins and the development of the lymph hearts and thoracic duct in the pig. Am J Anat 1902;1:367-389.

2. Ranvier L-A: Développement des vaisseaux lymphatiques. C R Acad Sci 1895;121:1105-1109.

3. Lewis FT: The Development of the lymphatic system in rabbits. Am J Anat 1905; 5:95-111.

4. van der Putte SC: The early development of the lymphatic system in mouse embryos. Acta Morphol Neerl Scand 1975;13:245-286.

5. van der Putte SC: The development of the lymphatic system in man. Adv Anat Embryol Cell Biol 1975;51:3-60.

6. Huntington GS, McClure CFW: The anatomy and development of the jugular lymph sacs in the domestic cat (Felis domestica). Anat Rec 1908;2:1-18.

7. van der Jagt ER: The origin and development of the anterior lymph-sacs in the sea-turtle (Thalassochelys caretta). Q J Microsc Sci 1932;75:151-165.

8. Huntington GS, McClure CFW: The anatomy and development of the jugular lymph sac in the domestic cat (Felis domestica). Am J Anat 1910;10:177-311.

9. Wilting J, Papoutsi M, Schneider M, Christ B: The lymphatic endothelium of the avian wing is of somitic origin. Dev Dyn 2000:217:271-278.

10. Wilting J, Aref Y, Huang R, Tomarev SI, Schweigerer L, Christ B, Valasek P, Papoutsi M: Dual origin of avian lymphatics. Dev Biol 2006;292:165-173.

11. Ny A, Koch M, Schneider M, Neven E, Tong RT, Maity S, Fischer C, et al.: A genetic Xenopus laevis tadpole model to study lymphangiogenesis. Nat Med 2005;11:998-1004.

12. Buttler K, Kreysing A, von Kaisenberg CS, Schweigerer L, Gale N, Papoutsi M, Wilting J: Mesenchymal cells with leukocyte and lymphendothelial characteristics in murine embryos. Dev Dyn 2006;235;1554-1562.

13. Wigle JT, Oliver G: Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. Cell 1999;98:769-778.

14. Wigle JT, Harvey N, Detmar M, Lagutina I, Grosveld G, Gunn MD, et al.: An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype. EMBO J 2002;21:1505-1513.

15. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, Jeltsch M, et al.: Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. Nat Immunol 2004;5:74-80.

16. Jeltsch M, Jha SK, Tvorogov D, Anisimov A, Leppänen VM, Holopainen T, Kivelä R, et al.: CCBE1 enhances lymphangiogenesis via A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-3-mediated vascular endothelial growth factor-C activation. Circulation 2014;129:1962-1971.

17. Uhrin P, Zaujec J, Breuss JM, Olcaydu D, Chrenek P, Stockinger H, Fuertbauer E, et al.: Novel function for blood platelets and podoplanin in developmental separation of blood and lymphatic circulation. Blood 2010;115:3997-4005.

18. Srinivasan RS, Dillard ME, Lagutin OV, Lin FJ, Tsai S, Tsai MJ, Samokhvalov IM, Oliver G: Lineage tracing demonstrates the venous origin of the mammalian lymphatic vasculature. Genes Dev 2007;21:2422-2432.

19. Yaniv K, Isogai S, Castranova D, Dye L, Hitomi J, Weinstein BM: Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. Nat Med 2006;12:711-716.

20. Yang Y, Oliver G: Development of the mammalian lymphatic vasculature. J Clin Invest 2014;124:888-897.

21. Hägerling R, Pollmann C, Andreas M, Schmidt C, Nurmi H, Adams RH, Alitalo K, et al.: A novel multistep mechanism for initial lymphangiogenesis in mouse embryos based on ultramicroscopy. EMBO J 2013;32:629-644.

22. Martinez-Corral I, Ulvmar MH, Stanczuk L, Tatin F, Kizhatil K, John SWM, Alitalo K, Ortega S, Makinen T: Non venous origin of dermal lymphatic vasculature. Circ Res 2015;116:1649-1654.

23. Stanczuk L, Martinez-Corral I, Ulvmar MH, Zhang Y, Lavina B, Fruttiger M, et al.: cKit Lineage Hemogenic Endothelium-Derived Cells Contribute to Mesenteric Lymphatic Vessels. Cell Rep 2015;10:1708-1721.

24. Klotz L, Norman S, Vieira JM, Masters M, Rohling M, Dube KN, Bollini S, et al. Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury. Nature 2015;522:62-67.

25. Wilting J, Buttler K, Schulte I, Papoutsi M, Schweigerer L, Männer J: The proepicardium delivers hemangioblasts but not lymphangioblasts to the developing heart. Dev Biol 2007;305:451-459.

26. Mellor RH, Hubert CE, Stanton AW, Tate N, Akhras V, Smith A, Burnand KG. et al.: Lymphatic dysfunction, not aplasia, underlies Milroy disease. Microcirculation 2010;17:281-296.

27. Alitalo K: The lymphatic vasculature in disease. Nat Med 2011;17:1371-1380.

Korrespondenzadresse
PD Dr. Michael Jeltsch
Wihuri Research Institute und Translational Cancer Biology Program
Biomedicum Helsinki
Postfach 63 (Haartmaninkatu 8)
FIN-00014 Universität Helsinki, Finnland
E-Mail: michael@jeltsch.org

Die operative Behandlung des massiven Übergewichtes und seiner Begleiterkrankungen

C. Knappmann, Adipositaszentrum Klinikum Ibbenbüren, Deutschland

Zusammenfassung

Die morbide Adipositas nimmt weltweit massiv zu und schränkt vor allem durch die vergesellschafteten Komorbiditäten die Lebenserwartung deutlich ein. Da die rein konservativen Verfahren insbesondere bei der morbiden Adipositas wenig Chancen zur dauerhaften und effektiven Gewichtsreduktion bieten, wurden unterschiedliche Operationsverfahren entwickelt, mit deren Hilfe bis zu 80 % des Übergewichtes verloren werden kann, um so die morbide Adipositas zu verlassen.

Schlüsselwörter: Morbide Adipositas, metabolische Chirurgie, Magenbypass

Surgical treatment of morbid obesity and its sequelae

Summary

Morbid obesity is increasing dramatically worldwide, significantly limiting life expectancy due to the associated comorbidities. Since purely conservative treatment measures offer limited chances of permanent and effective weight reduction, various surgical techniques have been developed. With these techniques, 80 % of overweight can be reduced, offering a means of permanently resolving morbid obesity.

Keywords: morbid obesity, metabolic surgery, gastric bypass

Einführung

Die Adipositas (Fettsucht) nimmt massiv zu und wird als ein Grund für die nicht weiter steigende Lebenserwartung der jetzigen Generation angegeben, sodass die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mittlerweile von einer Adipositasepidemie spricht. Bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 25 bis 29,9 kg/m^2 spricht man von Übergewicht, ab einem BMI von 30 von Adipositas und ab einem BMI von 40 und mehr von morbider Adipositas [1]. Der Krankheitswert der Adipositas beruht auf dem in einer Vielzahl von wissenschaftlichen Studien belegten Risiko für Folgeerkrankungen und dem Anstieg der Sterblichkeit. Jedes Organsystem wird letztendlich durch die Adipositas beeinträchtigt. Zu nennen sind vor allem:

- Diabetes mellitus Typ 2,
- Hypertonus, Dyslipidämie, koronare Herzkrankheit (KHK),
- obstruktive Schlafapnoe (OSAS),
- Fettleber (NASH),
- Gelenkarthrosen,
- einige Krebsarten,
- Lymphödeme.

Als Ursache wird aktuell die Adipositas als heterogenes, multifaktoriell bedingtes Krankheitsbild mit genetischer Prädisposition betrachtet, die sich in einem niedrigen Ruheenergieumsatz äußert [2]. Die aktuelle Auswertung der Qualitätssicherungsstudie der deutschen Adipositaschirurgie (zehn Jahre German Bariatric Surgery Registry 2005-2014) zeigt auch für die Lymphödeme eine deutliche Häufung von 5,6 % beim Gesamtkollektiv aller operierten Adipositaspatienten. Zurzzeit sind in Deutschland 60 % der Bevölkerung übergewichtig (BMI >25 kg/m^2) mit zunehmender Tendenz, wobei erstmals weltweit die übergewichtigen Menschen die Zahl der Hungernden übersteigt [3]. Prognosen zeigen, dass im Jahre 2040 die Hälfte der erwachsenen Weltbevölkerung einen BMI >30 kg/m^2 haben werden.

Im Jahr 1991 kam das Consensus Panel des National Institute of Health (NIH) zu dem Schluss, dass die Adipositaschirurgie die einzige effektive Behandlung für eine langfristige Gewichtsreduktion bei morbider Adipositas (BMI >40kg/m^2 oder BMI >35 kg/m^2 mit Komorbiditäten) ist. Durch die postoperativ einsetzende massive Gewichtsreduktion mit teilweiser Halbierung des anfänglichem Körpergewichts reduzieren sich die vergesellschaften Nebenerkrankungen so stark, dass man mittlerweile weniger von Adipositaschirurgie, sondern viel mehr von metabolischer Chirurgie spricht [4].

Adipositaschirurgie

Bei der morbiden Adipositas besteht die eindeutige Indikation zur dauerhaften und effektiven Gewichtsreduktion, um so die Fünf-Jahressterblichkeitsrate, die bei einem BMI >40 kg/m^2 um das 60-fache erhöht ist, auf einen fast normalen Wert zu reduzieren. Die Adipositaschirurgie stellt zurzeit die effektivste Maßnahme zur Behandlung der morbiden Adipositas dar, dies gilt sowohl für die Nachhaltigkeit (also kein Jojo-Effekt mit ständigem Wechsel von Ab- und Zunahme des Gewichts) als auch für das Ausmaß der Gewichtsreduktion. Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Lebenserwartung und der Lebensqualität darf nicht unterschätzt werden. Es gilt trotz der häufig vorliegenden Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit der morbid adipösen Patienten eine sehr sorgfältige Auswahl der Patienten und der unterschiedlichen Operationsverfahren zu treffen. Hier bedarf es ausführlicher Gespräche und guter Vorinformationen der Patienten, um so die richtige Auswahl unter Berücksichtigung der speziellen Chancen und Risiken treffen zu können.

Die Adipositaschirurgie führt zu einer durchschnittlichen Reduktion von 45-70 % des Übergewichtes bezogen auf das Ausgangsgewicht, im Gegensatz zu etwa 10 % vom Ausgangsgewicht bei nicht-chirurgischen Therapien [5, 6]. Ebenso werden die zahlreichen Begleiterkrankungen und somit die Lebensqualität deutlich verbessert.

Als Kontraindikationen für einen adipositaschirurgischen Eingriff gelten:

- instabile oder schwere koronare Arterienerkrankung,
- schwere Lungenerkrankung, wobei eine maskenpflichtige OSAS nicht dazu gezählt wird,
- Pfortaderhypertonie mit gastrischen bzw. intestinalen Varizen,

- ausgeprägte Immunsuppression,
- Unfähigkeit, die Grundprinzipien der Adipositaschirurgie zu verstehen,
- mangelnde Compliance und Unfähigkeit, die postoperativen Anweisungen zu befolgen.

Operationsverfahren

Es gibt verschiedene Operationsverfahren. Dazu gehören: „rein restriktive", oder „teils restriktive und mäßig malabsorptive" und selten „rein malabsorptive".

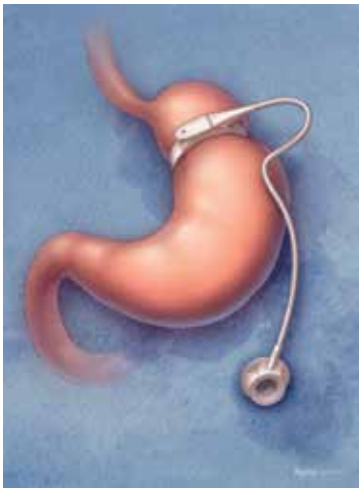


Abb. 1
Schematische Darstellung des Magenbandes.

Magenband

Das derzeitige, rein restriktive Verfahren ist das laparoskopische Magenband (LAGB). Dabei wird ein mit Kochsalz gefülltes Band kurz unterhalb des Mageneingangs um den Magen geschlungen, somit entsteht ein kleiner Vormagen (20 ml). An das Magenband (Abb. 1) ist eine subkutan liegende Portkammer angeschlossen, darüber kann der Stenosegrad des Magenbandes eingestellt werden. Letztendlich kommt es bei der Füllung des Vormagens zu einem Völle- bzw. Sättigungsgefühl. „Sanduhrartig" zeitversetzt gelangt der Speisebrei in den darunter liegenden Restmagen. Mit dem Magenband können etwa 50 % des Übergewichts abgenommen werden. Bei der Operation handelt es sich um einen Eingriff von circa 30 Minuten Dauer. Die Hauptprobleme nach der Implantation eines Magenbandes sind neben der Migrationsgefahr und der Dilatation des Vormagen (Pouchdilatation) das rezidivierende Erbrechen [7].

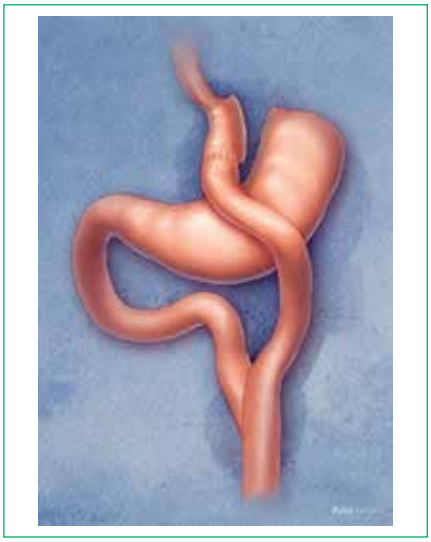


Abb. 2
Schematische Darstellung des Roux-en-Y-Magenbypasses.
(Quelle von Abb. 1-3: Covidien Deutschland GmbH)

Magenbypass

Beim Roux-en-Y-Magenbypass handelt es sich um einen Kombinationseingriff, der sowohl restriktiv als auch malabsorptiv arbeitet (Abb. 2). Es wird mittels Klammernahtgeräten ein Vormagen (20 ml) geschaffen und so restriktiv die Menge der Nahrungsaufnahme reduziert. Nun wird das Jejunum 50 cm hinter dem Treitzschen Band durchgetrennt und der aborale Anteil mit dem Magenpouch anastomosiert. Der orale Anteil des Jejunums, auch biliopankreatischer Schenkel genannt, wird erst 150 cm distal der oberen Anastomose, der Gastrojejunostomie, anastomosiert. So entsteht eine Y-Anastomose. Dies ist die malabsorptive Komponente, bei der circa in der Summe 200 cm Dünndarm aus der Nahrungsmittelresorption „herausgenommen" werden. Das hat einen doppelten Effekt, weil die geringe Menge, die gegessen werden kann, nur noch zu 70 % resorbiert wird. Mit dieser laparoskopischen Operation, welche rund 90 Minuten dauert, können circa 70 % des Übergewichts abgenommen werden. Bei den Komplikationen muss man Früh- von Spätkomplikationen unterscheiden. Zu den Frühkomplikationen zählen in erster Linie die Anastomoseninsuffizienz und die operative Nachblutung. Zu den Spätkomplikationen gehören die Anastomosenstenose und das Dumping, also die Sturzentleerung von Nahrungsbrei. Sowohl die Spätkomplikationen als auch die notwendige lebenslange Supplementation von Vitaminen (Vitamin B_{12}-Injektionen) und Spurenelementen müssen ausführlich und mehrfach mit den Patienten, auch präoperativ, besprochen werden [8-10].

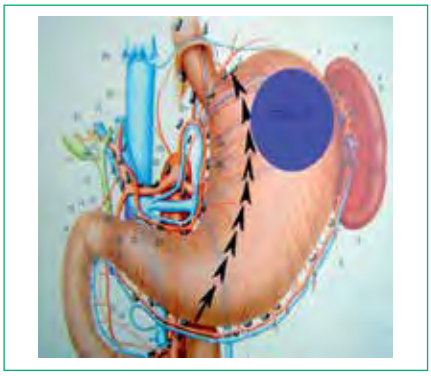


Abb. 3
Schematische Darstellung der Sleevegastrektomie.

Sleevegastrektomie

Ein weiteres Verfahren ist die alleinige Sleevegastrektomie (Abb. 3), der sogenannte Magenschlauch. Hierbei wird am Magenantrum beginnend kleinkurvaturseitig ein circa 3-5 cm breiter Schlauchmagen gebildet, somit wird ein Großteil des Magens entfernt. Unterstützt wird der restriktive Effekt der Operation durch die damit verbundene Entfernung des Magenfundus, in welchem das Hungerhormon Ghrelin (growth hormone release inducing) größtenteils gebildet wird. Das Fassungsvermögen des Magens und das Hungergefühl werden insbesondere zu Anfang drastisch eingeschränkt, sodass man bei diesem Operationsverfahren 60 % des Übergewichts abnehmen kann. Die Hauptkomplikationen dieses circa 60-minütigen laparoskopischen Engriffes liegen in der Anastomoseninsuffizienz und der Anastomosenstenose. Da es sich beim Schlauchmagen intragastral im Gegensatz zum Magenbypass um eine sogenannte Hochdruckzone handelt, kann die Behandlung dieser Insuffizienzen zu Problemen führen [11-13]. Die Mortalität beträgt 0,7 %.

Biliopankreatische Diversion (BPD) mit oder ohne Duodenalswitch (DS)

Die vermehrt malabsorptiven Verfahren, die biliopankreatische Diversion mit oder ohne Duodenalswitsch, führen zu einer erheblichen Malabsorption und somit zum größtmöglichen Gewichtsverlust. Aufgrund der erhöhten Komplexität der Eingriffe werden diese Verfahren häufig zweizeitig durchgeführt, wobei erst im zweiten Schritt die stark malabsorptive Komponente erfolgt, bei der im Gegensatz zum Magenbypass nur circa 50 cm des distalen Ileums als gemeinsamer Schenkel erhalten wird. Der Rest wird überbrückt. Bei diesen Operationen ist die Anzahl der Komplikationen höher (Mortalität bis 1,6 %), wobei insbesondere die Supplementation sehr umfangreich durchgeführt werden muss. Dies erfordert eine lebenslange hohe Compliance der Patienten. Darüber hinaus klagen die Patienten über sehr übelriechende Flatulenzen, die ein öffentliches Leben sehr erschweren können [14].

Der postoperative Verlauf

Nach der bariatrischen Operation erfolgt fast immer eine rapide postoperative Gewichtsreduktion. Die vorher bestehenden Komorbiditäten reduzieren sich ebenfalls rapide, sodass zum Beispiel beim Diabetes mellitus Typ 2 schon nach ein bis zwei Wochen die Medikation deutlich reduziert werden muss. Bei Patienten mit einem medikamentös eingestellten Hypertonus kann eine Hypotonie auftreten, deshalb bedarf es einer Neueinstellung der Blutdruckmedikation. Die Verbesserungen bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSAS) treten erst nach deutlicher Gewichtsreduktion auf und sollten nach drei bis sechs Monaten kontrolliert werden.

Die Nachsorge nach der Operation beinhaltet auch die Supplementation von Spurenelementen und Vitaminen. Das Risiko für Mangelerkrankungen erhöht sich mit der malabsorptiven Komponente des jeweiligen Operationsverfahrens. Beim Magenbypass liegt das Risiko im mittleren Bereich. Die Feststellung des Mikronährstoffstatus sollte sechs Monate nach der Operation und mindestens einmal pro Jahr danach wiederholt werden und den Status in Bezug auf Eisen, Vitamin B_{12}, Folat und Vitamin D umfassen. Alle adipositaschirurgischen Patienten sollten täglich eine Multivitamin- und Kalziumsubstitution mit Vitamin-D-Zusatz einnehmen.

Nach besonders anfangs massiver Gewichtsreduktion in der „Honeymoon-Phase“ können Patienten ein bis zwei Jahre nach dem Eingriff in alte Verhaltensmuster mit entsprechendem Essverhalten und bewegungsarmen Lebensstil zurückfallen. Ebenso bedarf es nach massiver Gewichtsreduktion und der begleitenden Lebensveränderung einer weitreichenden psychologischen und emotionalen Umstellung. Hilfreich ist hier die aktive und langfristige Eingliederung in eine heimatnahe Selbsthilfegruppe (SHG) Adipositas. Weiterhin muss von den Patienten ab vier Wochen nach der Operation eine sportliche Aktivität gefordert werden. Hier ist eine Frequenz von dreimal pro Woche und eine Dauer von jeweils mindestens einer Stunde zu verlangen, wobei der Sport sowohl Kraftsport (Muskelaufbau) als auch Ausdauersport (Kalorienverbrauch) zu ähnlichen Teilen beinhalten sollte. Es empfiehlt sich besonders zu Anfang die Verordnung von Reha-Sport. Für diese umfassende, teils lebenslange Nachsorge ist ein multidisziplinäres Team aus Ärzten (z.B. plastische Hautstraffung), Ernährungsberatern und Psychologen am besten geeignet, um den langfristigen Anforderungen in Bezug auf die medizinische ernährungs- und verhaltenstherapeutische Betreuung von adipostaschirurgisch operierten Patienten nachzukommen.

Fazit

Die morbide Adipositas nimmt weltweit massiv zu und schränkt vor allem durch die vergesellschafteten Komorbiditäten die Lebenserwartung deutlich ein. Da die rein konservativen Verfahren insbesondere bei der morbiden Adipositas wenig Chancen zur dauerhaften und effektiven Gewichtsreduktion bieten, wurden unterschiedliche Operationsverfahren entwickelt, mit deren Hilfe bis zu 80 % des Übergewichtes verloren werden kann, um so die morbide Adipositas zu verlassen. Hierbei geht es primär nicht um den Gewichtsverlust, sondern um die deutlichen Verbesserungen der Komorbiditäten, sodass man eher von metabolischer Chirurgie und nicht primär von reiner Adipositaschirurgie sprechen sollte.

Literatur

1. AWF-Richtlinien der Deutschen Adipositasgesellschaft: www.adipositasgesellschaft.de
2. Hauner H: Evidenzbasierte Therapie der Adipositas. Internist 2006;47:159-170.
3. National Institutes of health: National Institute of health consensus Development Conference Statement. Am J Clin Nutr 1992;55:487-619.
4. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al.: Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2004;292:1724-1737.
5. NHLBJ Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Obes Res 1998;6 (suppl 2):51S-209S.
6. Padwal R,Li SK, Lau DCW: Long-termpharmacotherapy for obesity and overweight. Cochrane Database Syst Rev 2004;2.Art No.D004094.
7. Vertruyen M: Experience with Lap-Band System up to 7 years. Obes Surg 2002;12:569-572.
8. Bachlar A, Federle MP, Pealer KM, Ikramuddin S, et al.: Gastrointestinal complcations of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery: clinicl and imaging findings. Radiology 2000;223:625-632.
9. Brolin RE. Complications of surgery for morbid obesity. Probl Gen Surg 2000;17:55-61.
10. Gagner M, Gentileschi P, De Csepel J, Kini S, Patterson E, Inabnet WB, et al.: Laparoscopic reoperative bariaty surgery: experience from 27 consecutive patients. Obes Surg 2002;12:254-260.
11. Adami GF, Cordera R, Marinari G, Laqmerini G, Andrahetti G, Scopinaro N.: Plasma ghrelin concentration in the short-term following biliopancreatic diversion. Obes Surg 2003;13:889-892.
12. Baltasar A, Serra C, Perez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L.: Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. Obes Surg 2005;15:1124-1128.
13. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al.: Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002;346:1623–1630.
14. Adami GF, Campostano A, Gandolfo P, Marinari G, Bessarione D, Scopinaro N: Body composition and energy expenditure in obese patients prior to an following biliopancreatic diversion for obesity. Eur Surg Res 1998;28:295-298.

Korrespondenzadresse
Dr. med. Clemens Knappmann
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Adipositaszentrum, Klinikum Ibbenbüren
Große Straße 41
49477 Ibbenbüren
E-Mail:
c.knappmann@klinikum-ibbenbueren.de

Das Noonan-Syndrom

S. Pauli[1], *B. Zoll*[1], *M. Zenker*[2]

1 Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland
2 Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Zusammenfassung

Das Noonan-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von ca. 1:1000-2500 zu den häufiger vorkommenden Fehlbildungssyndromen. Zu den typischen klinischen Manifestationen gehören neben fazialen Dysmorphien, angeborenen Herzfehlern, einem Kleinwuchs, Entwicklungsstörungen, Deformationen des Brustkorbs und hämatologischen Auffälligkeiten auch Störungen im Lymphsystem. Darüber hinaus wird ein erhöhtes Risiko für Tumorerkrankungen, insbesondere der juvenilen myelomonozytären Leukämie (JMML), beschrieben. Das Noonan-Syndrom zählt zusammen mit dem LEOPARD-, dem Costello-, dem Cardio-Fazio-Cutanen (CFC)-Syndrom, der Neurofibromatose Typ 1 und dem Legius-Syndrom zu den sogenannten Rasopathien. Die gemeinsame pathogenetische Grundlage dieser Gruppe ist eine durch pathogene Mutationen hervorgerufene Überaktivierung der RAS-Signalkaskade, einer Aktivierungskette mit Bedeutung für Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über das klinische Erscheinungsbild des Noonan-Syndroms und verwandter Erkrankungen. Weiterhin geben wir einen Überblick über neu identifizierte Gene, die im mutierten Zustand mit einem Noonan-Syndrom in Verbindung gebracht werden, und erörtern gegenwärtige molekulare und pathologische Aspekte des Noonan-Syndroms.

Schlüsselwörter: Noonan-Syndrom, Rasopathien, RAS-Signalweg, Lymphödem

Noonan syndrome

Summary

Noonan syndrome is a congenital disorder with an estimated prevalence of 1 in 1000-2500. The disorder is characterized by dysmorphic facial features, congenital heart defects, short stature, developmental delay, pectus deformities, hematological abnormalities and lymphatic disorders such as lymphedema. Noonan syndrome is also associated with a higher risk of myeloproliferative diseases such as juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). Together with LEOPARD, Costello, cardiofacio-cutaneous (CFC) syndrome, neurofibromatosis type I and Legius syndromes, Noonan syndrome is classified as one of the „RASopathies". The RASopathies are a clinically related group of developmental syndromes caused by genetic mutations that lead to an activation of the RAS signaling pathway. In this review, we describe the clinical aspects of Noonan syndrome and related disorders. We summarize the novel genes that have been reported to be associated with Noonan syndrome and highlight the pathophysiology and molecular aspects of this malformation syndrome.

Keywords: Noonan syndrome, rasopathy, RAS signalling pathway, lymphedema

Klinik des Noonan-Syndroms

Das Noonan-Syndrom (OMIM 163950) ist ein autosomal dominant vererbtes Fehlbildungssyndrom, welches erstmals durch Noonan und Ehmke 1963 beschrieben wurde [1]. Das Noonan-Syndrom zählt mit einer Prävalenz von 1:1000 – 1:2500 zu den vergleichsweise häufig auftretenden Fehlbildungssyndromen [2, 3]. Typische klinische Symptome sind angeborene Herzfehler, ein Kleinwuchs und faziale Dysmorphien [4, 5]. Unter den Herzfehlern findet man vor allem Pulmonalklappenstenosen, Vorhofseptumdefekte oder hypertrophe Kardiomyopathien. In seltenen Fällen sind andere Herzfehler wie eine Aortenstenose, Atrioventrikularklappenanomalien oder komplexe Herzfehler wie eine Fallot-Tetralogie beschrieben worden [6]. Zu den fazialen Dysmorphien, die zu den charakteristischen Gesichtszügen bei Noonan-Syndrom-Patienten führen, gehören ein hoher Stirnhaaransatz, ein Hypertelorismus, eine Ptose, nach lateral abfallende Lidachsen und tief sitzende Ohren. Weitere Symptome wie zum Beispiel ein verbreiterter Nacken, Deformationen des Brustkorbs, hämatologische Auffälligkeiten, Lymphödeme bzw. Fehlbildungen des lymphatischen Systems [6, 7] und Lernschwierigkeiten oder leichte kognitive Defizite sind häufig mit diesem Fehlbildungssyndrom assoziiert. Der Pubertätseintritt wird zumeist verzögert erreicht [8], und männliche Patienten weisen häufig einen Kryptorchismus auf [6]. Pigmentstörungen, zum Beispiel multiple pigmentierte Naevi, Lentigines und/oder Café-au-lait-Flecken, können im Rahmen des Noonan-Syndroms vorkommen. Weitere Hautauffälligkeiten wie die Keratosis pilaris sind ebenfalls beschrieben [9]. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leukämien, insbesondere für die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), und für Riesenzelltumoren der Kieferknochen [10].

Molekulargenetik des Noonan-Syndroms

Beim Noonan-Syndrom handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung, die zumeist durch Neumutationen, aber auch in seltenen Fällen auf familiär vorkommende Mutationen, zurückzuführen ist. Keimbahn-Mutationen in den Genen *PTPN11, SOS1, SOS2, KRAS, NRAS, RAF1, SHOC2, BRAF, MEK1, CBL, RIT1, RASA2* und *LZTR1* wurden als ursächlich bei Noonan-Syndrom-Patienten beschrieben [11-25]. Die Produkte dieser Gene sind Komponenten oder Modulatoren des sogenannten RAS-Signalweges (s.u.). Am häufigsten sind beim Noonan-Syndrom Mutationen in den Genen *PTPN11, SOS1, RAF1* und *RIT1.*

In circa 50 % der Patienten mit Noonan-Syndrom kann eine heterozygote Mutation im *PTPN11*-Gen identifiziert werden [11, 26]. *PTPN11* codiert für das Protein SHP-2 (Src-homology tyrosine phosphatase 2), eine Tyrosinphosphatase, die mit ihrer Adapterfunktion an der Signaltransduktion zwischen Rezeptor und RAS-Proteinen im RAS-Signalweg beteiligt ist. SHP-2 weist N-terminal zwei tan-

demartige SH2-Domänen (N-SH2 und C-SH2) und C-terminal eine katalytische Protein-Phosphatasedomäne (PTP) auf. Die katalytische Aktivität von SHP-2 wird durch einen autoinhibitorischen Mechanismus gesteuert, indem N-SH2 und PTP durch eine intramolekulare Interaktion binden [27]. Noonan-Syndrom verursachende *PTPN11*-Mutationen sind vornehmlich *Missense*-Mutationen, die die autoinhibitorische Funktion des SHP2-Proteins hemmen und damit zu einer verstärkten Aktivierung des RAS-Signalweges führen. Patienten mit Noonan-Syndrom aufgrund einer *PTPN11*-Mutation weisen häufig eine Pulmonalstenose und einen Kleinwuchs auf [6].

Am zweithäufigsten finden sich mit einem Anteil von circa 15–20 % bei Patienten mit Noonan-Syndrom *SOS1*-Mutationen. *SOS1* codiert für einen GDP/GTP-Austauschfaktor, der die Freisetzung von GDP aus RAS-Proteinen beschleunigt und somit die Bindung von GTP an RAS-Proteine fördert [28]. *SOS1*-Mutationen bei Patienten mit Noonan-Syndrom sind ebenfalls heterozygote *Gain-of-Function*-Mutationen, die eine erhöhte Aktivität des RAS-Signalweges bewirken [15]. *SOS1*-mutationspositive Patienten zeigen weniger häufig einen Kleinwuchs und sind seltener von einer mentalen Beeinträchtigung betroffen. Der typische Herzfehler ist wie bei *PTPN11*-mutationstragenden Patienten die Pulmonalklappenstenose [6]. Im Gegensatz dazu dominiert die hypertrophe Kardiomyopathie bei Patienten mit einer *RAF1*-Mutation. *RAF1*-Mutationen sind für circa 5–10 % der Fälle mit Noonan-Syndrom verantwortlich [16, 29]. Diese Patienten entwickeln häufig multiple Pigmentnävi [6].

Mit ähnlicher Häufigkeit (5–10 %) werden Mutationen in dem erst 2013 identifizierten Gen für Noonan-Syndrom, *RIT1*, gefunden [22, 30]. Klinische Besonderheiten der *RIT1*-mutationspositiven Patienten sind wiederum die hohe Frequenz hypertropher Kardiomyopathien, aber auch lymphatische Probleme scheinen bei diesen Patienten besonders häufig zu sein [30, 31]. Wachstums- und Entwicklungsstörungen fehlen nicht selten. Die weiteren bekannten Gene machen nur jeweils weniger als 3 % – zum Teil unter 1 % – der Krankheitsfälle aus. Noonan-Syndrom-Patienten mit einer *KRAS*-Mutation zeigen häufig eine mentale Beeinträchtigung, und die Symptomatik weist starke Überlappungen mit einem weiteren Syndrom aus dem RAS-Signalweg, dem CFC (Cardio-Fazio-Cutanen)-Syndrom, auf. *KRAS*-Mutationen werden bei circa 2 % der Noonan-Syndrom-Patienten gefunden [6, 13].

In seltenen Fällen (<1 %) führen *CBL*-Mutationen zum Phänotyp des Noonan-Syndroms [21, 32]. *CBL* kodiert für ein Adapterprotein mit einer Ubiquitin-Ligase-Aktivität. Durch die Ubiquitinierung von aktiven Tyrosinkinase-Rezeptoren kommt es zur Degradierung des Rezeptors und damit zu einer Unterbrechung des Signalflusses. Patienten mit einer *CBL*-Mutation zeigen häufig einen unspezifischeren Phänotyp und weisen ein erhöhtes Risiko für eine JMML auf [21, 32, 33]. Ebenfalls selten finden sich Mutationen im *SHOC2*-Gen, welches an der Aktivierung der Kinase RAF1 beteiligt ist. *SHOC2*-Mutationen sind mit einer klinisch vom Noonan-Syndrom unterscheidbaren Variante, dem sogenannten *Noonan-Syndrome with loose anagen hair*, assoziiert. Diese Patienten weisen neben den typischen Noonan-Syndrom-Merkmalen Haaranomalien auf [19]. In selteneren Fällen können Mutationen in weiteren Genen, die am RAS-Signalweg beteiligt sind, gefunden werden. All diesen Mutationen gemeinsam ist eine Überaktivierung der RAS-Signalkaskade.

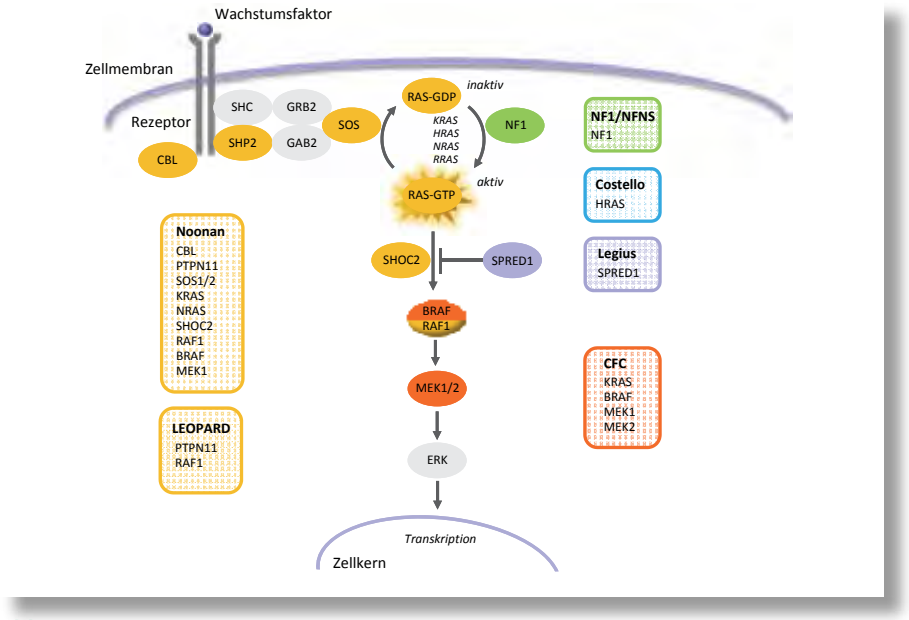


Abb. 1
Der RAS-Signalweg.

Der RAS-Signalweg

Der RAS-Signalweg (Abb. 1) stellt eine Aktivierungskette mit Bedeutung für Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose dar. Die RAS-Signalkaskade kann durch verschiedene Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel EGF (epidermal growth factor) oder PDGF (platelet derived growth factor), Zytokine oder Hormone aktiviert werden. Der Hauptweg dieser Kaskade läuft über die Moleküle PTPN11 (SHP-2), SOS1, RAS, BRAF/RAF1, MEK1/2 und ERK. Nach Bindung des extrazellulären Stimulus an einen Tyrosinkinase-Rezeptor kommt es zur Phosphorylierung von Tyrosinresten des intrazellulären Rezeptorteils. Phosphotyrosine dienen als Andockstelle für verschiedene Adapterproteine wie zum Beispiel das Protein GRB2. GRB2 seinerseits rekrutiert den Guaninnukleotidaustauschfaktor SOS1 *(son of sevenless homolog 1)*. Guaninnukleotidaustauschfaktoren bewirken den Austausch von GDP (Guanosindiphosphat) zu GTP (Guanosintriphosphat) und somit eine Aktivierung von RAS-Proteinen. RAS-Proteine, zu denen unter anderem KRAS, HRAS, NRAS und RRAS zählen, stellen Guanin-

nukleotid bindende Proteine dar, die im GTP-gebundenen aktiven Zustand oder im GDP-gebundenen inaktiven Zustand vorliegen können. Gegenspieler des SOS1-Proteins ist das Neurofibromin, welches zu den GTPase aktivierenden Proteinen zählt und somit zu einer Hemmung des nachgeschalteten Signalweges führt. Aktivierte, GTP-gebundene RAS-Proteine aktivieren wiederum die RAF-MEK-ERK-Kaskade. Diese Aktivierung ist durch eine Serie nacheinander ablaufender Phosphorylierungen gekennzeichnet. Die Phosphorylierung von ERK führt zur Aktivierung und zum Eintritt des phosphorylierten ERKs in den Zellkern, wo durch weitere Phosphorylierungen Transkriptionsfaktoren entweder direkt oder indirekt reguliert werden.

Noonan-Syndrom und verwandte Krankheitsbilder – die sogenannten Rasopathien

Keimbahnmutationen in Genen des RAS-Signalweges sind nicht nur als Ursache des Noonan-Syndroms beschrieben worden, sondern können zu den phänotypisch ähnlichen Syndromen LEOPARD-, Costello-, Cardio-Facio-Cutanem (CFC)-Syndrom, Neurofibromatose Typ1 und Legius-Syndrom führen. Diese Erkrankungen mit klinisch überlappenden Phänotypen werden als sogenannte Rasopathien zusammengefasst (Abb. 1).

LEOPARD-Syndrom (Noonan-Syndrom mit multiplen Lentigines)

Der Begriff LEOPARD stellt ein Akronym dar und beschreibt die Symptomatik **L**entigines, **E**KG-Abnormalitäten, **o**kulärer Hypertelorismus, **P**ulmonalstenose, **a**bnormes Genitale (gemeint ist z. B. ein Kryptorchismus), **R**etardierung des Wachstums und sensorineurale Schwerhörigkeit (engl. **d**eafness). Das LEOPARD-Syndrom ähnelt in seiner klinischen Ausprägung sehr dem Noonan-Syndrom. Die Bezeichnung Noonan-Syndrom mit multiplen Lentigines wird inzwischen von vielen Experten vorgezogen. Die klinische Unterscheidung gelingt durch das Vorkommen multipler Lentigines und einer Schwerhörigkeit (circa 20 % der Betroffenen), beides Symptome die sich erst im Verlauf der Kindheit entwickeln und somit eine Abgrenzung im frühen Kindesalter häufig unmöglich machen [18]. Ursächlich sind bestimmte *PTPN11*-Mutationen, die spezifische funktionelle Auswirkungen haben. Auch *RAF1*-Mutationen wurden vereinzelt bei Patienten mit einem LEOPARD-Phänotyp beschrieben [29, 34].

Costello-Syndrom

Beim Costello-Syndrom handelt es sich um eine seltene, in der Regel sporadisch auftretende Erkrankung, welche durch kraniofaziale Auffälligkeiten, angeborene Herzfehler, Kleinwuchs und eine Entwicklungsverzögerung gekennzeichnet ist. Die Kinder kommen zumeist mit einem erhöhten Geburtsgewicht zur Welt, fallen dann aber durch eine ausgeprägte Ernährungs- und Gedeihstörung auf. Neben einem Makrozephalus findet man typischerweise faziale Dysmorphien in Form eines Hypertelorismus, eines Epikanthus, tief ansetzender, nach hinten rotierter Ohren, einer prominenten Unterlippe, spärlicher lockiger Haare und eines kurzen Nackens. Charakteristisch für das Costello Syndrom ist zusätzlich eine weiche, überschüssig wirkende Haut, die an den Händen und Füßen zu tiefen Palmar- und Plantarfurchen führen kann [35]. Zusätzlich besteht für Patienten mit einem Costello-Syndrom ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Tumoren, insbesondere von Rhabdomyosarkomen, Neuroblastomen, Blasentumoren und Papillomen [36]. Ursächlich für das Costello-Syndrom sind Missense-Mutationen im *HRAS*-Gen [37, 38].

Cardio-Fazio-Cutanes Syndrom (CFC)

Auch beim CFC-Syndrom weisen die Patienten häufig einen Herzfehler, einen Kleinwuchs, Ernährungs- und Gedeihstörungen, und Noonan-Syndrom ähnliche faziale Dysmorphien auf. Die mentale Beeinträchtigung ist sehr viel ausgeprägter als beim Noonan-Syndrom. Krampfanfälle kommen bei etwa der Hälfte der Betroffenen vor. Charakteristisch sind auch ektodermale Auffälligkeiten, wie spärliche oder fehlende Augenbrauen, lockiges, leicht brüchiges und spärliches Kopfhaar sowie trockene und hyperkeratotische Haut (Keratosis pilaris) [39]. Bei den meisten Patienten mit einem CFC-Syndrom werden die Symptome durch Mutationen im *BRAF*-Gen, gefolgt von Mutationen im *MEK1*- und *MEK2*-Gen, selten auch durch *KRAS*-Mutationen verursacht [40].

Neurofibromatose Typ1 (NF1) und NF1-Noonan-Syndrom (NFNS)

Die Neurofibromatose Typ1 ist durch das Auftreten von Café-au-lait-Flecken, Neurofibromen, Sommersprossenzeichnung *(Freckling)* in den Achselhöhlen oder der Leiste, Optikusgliomen und Lisch-Knötchen gekennzeichnet. Zusätzlich können eine Skoliose sowie Lern-Leistungs- und Verhaltensstörungen vorkommen [41]. Der Basisdefekt betrifft das NF1-Gen-Produkt, das Neurofibromin. Die heterozygoten NF1-Mutationen haben einen Funktionsverlust zur Folge. Da das Genprodukt Neurofibromin die RAS-Inaktivierung beschleunigt, rufen Mutationen, die einen Funktionsverlust von NF1 zur Folge haben, ebenso wie die oben genannte *Gain-of-Function*-Mutationen des Noonan-Syndroms, LEOPARD-, Costello- und CFC-Syndroms, eine Aktivierung des RAS-Signalweges hervor. Für Patienten mit NF1, deren äußerlicher Phänotyp sehr dem der Noonan Patienten ähnelt, wurde der Begriff NF1-Noonan-Syndrom (NFNS) geprägt. Auch diese Patienten weisen Mutationen im *NF1*-Gen auf, sodass es sich bei dieser Ausprägung nicht um ein eigenständiges Krankheitsbild, sondern um eine Variante im phänotypischen Spektrum der Neurofibromatose handelt [42].

Legius-Syndrom

Das Legius-Syndrom ist durch einen Symptomkomplex bestehend aus multiplen Café-au-lait-Flecken, Sommersprossenzeichnung in den Achselhöhlen, Makrozephalie und fazialen Auffälligkeiten im Sinne des Noonan-Syndroms gekennzeichnet. Ursächlich sind Mutationen im *SPRED1*-Gen [43]. In Abgrenzung zur Neurofibromatose sind mit dem Legius-Syndrom keine Neurofibrome, Irisknötchen oder Tumoren des Nervensystems assoziiert [44].

Noonan-Syndrom und Tumorerkrankungen

Den RAS-Signalweg stark aktivierende Mutationen in *RAS*-Genen und dem RAS-Signalweg sind schon lange als Entstehungsmechanismus für Leukämien und einige solide Tumoren bekannt [45, 46]. Bei diesen Mutationen handelt es sich in der Regel um sogenannte somatische Mutationen, die lediglich im Tumor zu finden sind, während die für das Noonan-Syndrom verursachenden Keimbahnmutationen bei den Patienten in allen Körperzellen vorliegen und bereits pränatal bei der frühkindlichen Entwicklung zum Tragen kommen. Somatische Missense-Mutationen im *PTPN11*-Gen werden circa bei einem Drittel der isolierten juvenilen myelomonozytären Leukämien gefunden und ebenfalls bei anderen hämatologischen Malignomen, wie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML), beschrieben [47, 48]. Aufgrund dieser Daten wurde vermutet, dass für Patienten mit Noonan-Syndrom bzw. einem Syndrom der oben genannten Rasopathien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Leukämien und soliden Tumoren besteht. Anhand von Einzelfallberichten wurde vereinfacht postuliert, dass die verschiedenen *PTPN11*-Mutationen ein unterschiedlich starkes Aktivierungspotenzial auf den RAS-Signalweg ausüben. Den ausschließlich in Tumoren vorkommenden somatischen Mutationen wurde das stärkste Aktivierungspotenzial zugewiesen. Es wurde vermutet, dass diese Mutationen, wenn sie als Keimbahnmutation bereits während der Embryonalentwicklung vorliegen, aufgrund der starken Fehlregulation des RAS-Signalweges das Absterben des Embryos herbeiführen würden. Mutationen mit mittlerem Aktivierungspotenzial wurden als ursächlich für das kombinierte Auftreten eines Noonan-Syndroms und einer myeloproliferativen Erkrankung (MDS) oder insbesondere der JMML angesehen. Den übrigen Noonan-Syndrom verursachenden Mutationen wurde ein niedrigeres Aktivierungspotenzial zugeschrieben, sodass für diese betroffenen Patienten kein hohes Tumorrisiko angenommen wurde [47].

In diesem Zusammenhang berichteten wir über ein fünfjähriges Mädchen, das infolge der *PTPN11*-Mutation p.E139D an einem Noonan-Syndrom litt. Diese Mutation führt zu einem Aminosäureaustausch von Glutaminsäure zu Asparaginsäure an Position 139 des Proteins. Die Mutation betrifft die C-SH2-Domäne. Mutationen, die mit einer erhöhten Tumorneigung in Verbindung gebracht wurden, betreffen hauptsächlich die N-SH2- und PTP-Domäne und somit den autoinhibitorischen Mechanismus des Proteins. Unsere Patientin erkrankte in ihrem zweiten Lebensjahr an einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und entwickelte nach Remission im Alter von vier Jahren eine JMML als zweite unabhängige Tumorerkrankung. Die Charakterisierung der JMML zeigte, dass die heterozygote Keimbahnmutation p.E139D in den Tumorzellen homozygot aufgrund einer partiellen uniparentalen Disomie (UPD) vorlag (Abb. 2) [49]. Eine UPD, die in ihrer Folge zu einer Duplikation der heterozygoten *PTPN11*-Keimbahnmutation und somit zum homozygoten Status führt, wurde in der Literatur bereits als Ereignis, welches in Malignomen bei Patienten mit Noonan-Syndrom resultieren kann, beschrieben [50,51]. Es wurde ver-

TOP-PHYSIO sucht für seine Standorte in Mainz, Köln, Düsseldorf, Frankfurt und Kassel:

FACHLEHRER/IN FÜR MANUELLE LYMPHDRAINAGE
und Lymphdrainagetherapeuten die Fachlehrer werden wollen*

WIR SIND
- seit über 16 Jahren einer der größten Anbieter für physiotherapeutische Fortbildungen mit Zertifizierung
- an 16 Standorten in Deutschland und im Ausland mit über 160 verschiedenen Aus- und Weiterbildungen aktiv

WIR BIETEN
- helle und freundliche Räume mit höhenverstellbaren Liegen und technischem Equipment (Beamer, OH, Flipchart, Whiteboard etc.)
- zahlreiche Kurse mit hoher Nachfrage
- verkehrstechnisch gut zu erreichende Standorte
- gute Zusammenarbeit zwischen Organisation und Lehre
- langfristige Planungsmöglichkeiten, flexible Einsätze
- ... und natürlich eine gute Bezahlung – Festanstellung möglich

SIE SIND
- Fachlehrer/in mit entsprechender MLD-Fachlehrerqualifikation
- mit Spaß und Engagement bei der Lehrtätigkeit

Jedes Jahr veranstalten wir über 70 Lymphdrainagekurse. Unser freundliches, engagiertes Team freut sich, auch Sie bald als Dozent/in begrüßen zu können.

Kontakt und Bewerbungsunterlagen bitte an:

Ulrich Gussone
Geschäftsführer

Michaela Wassmer
Verwaltung

TOP-PHYSIO NRW GmbH
Feuerbachstr.12 (im Innenhof)
40223 Düsseldorf
Tel.: 0211-31191681
E-Mail: duesseldorf@top-physio.de

* die Voraussetzungen, um bald bei uns Fachlehrer zu werden, finden Sie unter www.lymphdrainageausbildung.com

TOP-PHYSIO®

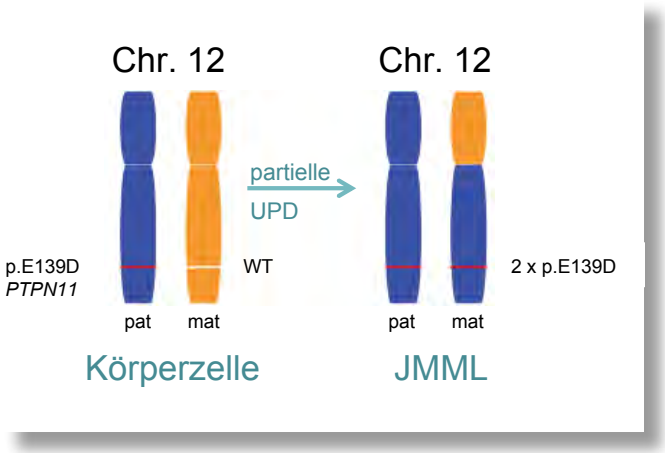


Abb. 2
Partielle Uniparentale Disomie (UPD) als Ursache der homozygoten PTPN11-Mutation p.E139D in juvenilen myelomonozytären Leukämiezellen.

Abb. 3
Lymphödem beim Noonan-Syndrom.

mutet, dass durch ein derartiges Ereignis die Aktivierung des RAS-Signalweges, die bei einer heterozygoten Mutation im intermediären Bereich liegt, in Bereiche wie sie bei somatischen Mutationen in Leukämiezellen und Tumoren vorliegt, gesteigert werden kann [52]. Zur Identifizierung des Tumorrisikos bei Patienten mit einem Noonan-Syndrom oder anderen Rasopathien wurden erste große Kohortenstudien durchgeführt. Im Rahmen einer niederländischen Studie wurde gezeigt, dass Noonan-Syndrom Patienten mit einer *PTPN11*-Mutation allgemein ein 3,5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Tumorleidens im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben [53]. Eine deutsche Studie untersuchte das Auftreten von Tumorerkrankungen im Kindesalter (<15 Jahre) bei Patienten mit einem Noonan-Syndrom, Costello- und CFC-Syndrom. Hierbei zeigte sich für die drei Rasopathien ein kombiniertes Risiko, welches 10,5-fach erhöht war. Das Risiko für Patienten mit einem Noonan-Syndrom wurde mit 8,1-fach erhöht angegeben, wobei auch in dieser Studie vor allem die JMML als Tumorerkrankung auftrat [10].

Noonan-Syndrom und Anomalien des lymphatischen Systems

Anomalien und Störungen des Lymphgefäßsystems gehören zu den charakteristischen Manifestationen des Noonan-Syndroms. Ihnen wurde allerdings in der bisherigen Literatur nur wenig Aufmerksamkeit zuteil. Bereits pränatal können ein fetales Nackenödem, ein Hygroma colli, ein fetaler Pleuraerguss/Chylothorax oder sogar das Vollbild des *Hydrops fetalis* vorkommen [7, 54-56]. Es wird vermutet, dass diese pränatalen Auffälligkeiten auf eine Entwicklungsstörung des lymphatischen Systems (kongenitale lymphatische Dysplasie) zurückzuführen sind. Eine genaue Häufigkeitsangabe gibt es nicht. Wir gehen aber davon aus, dass bei weit über der Hälfte der Patienten mit Noonan-Syndrom ein fetales Nackenödem/Nackenhygrom auftritt. Das deckt sich mit der Beobachtung, dass das Pterygium colli, welches als Residuum eines fetalen Nackenödems anzusehen ist, ein häufiges Merkmal des Noonan-Syndroms darstellt. Seit der großen Verbreitung der fetalen Nackentransparenzmessung als Screening für ein Down-Syndrom lässt sich bei Kindern mit Noonan-Syndrom häufig die pränatale Anamnese eines positiven Nackenödembefundes mit nachfolgend unauffälliger Chromosomenanalyse eruieren. Erste Studien und eigene unveröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass in der Konstellation eines fetalen Nackenödems/zystischen Nackenhygroms mit unauffälligem Chromosomensatz in 5–10 % ein Noonan-Syndrom vorliegt. Die schwerwiegenderen lymphatischen Komplikationen beim ungeborenen Kind (fetaler Chylothorax, Hydrops) sind seltener. Die pränatalen Zeichen einer Lymphstauuung können bereits intrauterin verschwinden. Manche Kinder werden aber auch noch mit Lymphödemen an Hand- und Fußrücken, einem Chylothorax oder auch selten generalisierten Lymphödemen geboren. In fast allen Fällen sind die perinatalen Lymphödeme und lymphatischen Ergüsse in Körperhöhlen reversibel.

Sowohl bei Noonan-Patienten mit perinatalen lymphatischen Anomalien/Störungen als auch bei Betroffenen ohne eine solche Anamnese können lymphatische Abflusstörungen vom Kindes- bis ins Erwachsenenalter erneut oder erstmals auftreten. Lymphödeme unterschiedlicher Lokalisation, Chylothorax und intestinale Lymphangiektasien, welche zu einem chylösen Aszites führen können, sind bei Patienten mit einem Noonan Syndrom beschrieben worden [56]. Neben Lymphödemen der Beine (Abb. 3) sind nach eigener Erfahrung der Autoren auch umschriebene genitale Lymphödeme nicht selten. Ein Chylothorax kann spontan oder getriggert durch thorakale Verletzungen oder operative Eingriffe auftreten. Bei der Entwicklung eines Chylothorax nach Herzoperation wird vermutlich oft der Zusammenhang mit der Grunderkrankung nicht gesehen, sondern eine Verletzung des Ductus thoracicus angenommen. Eine Proteinverlust-Enteropathie als Folge einer intestinalen Lymphangiektasie wurde bei mehreren Einzelfällen von Noonan-Syndrom beobachtet [57-59]. In einer Kohorte, die 35 Patienten mit Noonan-Syndrom (19 Frauen, 16 Männer) im Alter

von 16–68 Jahren umfasst, wurden Lymphödeme bei 49 % der Patienten beschrieben [60], was den Eindruck untermauert, dass bisher die lymphatischen Probleme beim Noonan-Syndrom zu wenig beachtet wurden. Grundsätzlich scheinen die später manifestierenden lymphatischen Störungen bei Patienten mit Noonan-Syndrom im Gegensatz zu den prä- und perinatalen Manifestationen schwer therapierbar und mit einem hohen Risiko für Rezidive und Chronifizierung verbunden zu sein, sodass lymphatische Komplikationen bei Erwachsenen mit Noonan-Syndrom nicht unerheblich zur Morbidität beitragen. Die Prädisposition für lymphatische Erkrankungen gilt grundsätzlich für alle Typen der Rasopathien und alle bekannten Genveränderungen. Erste Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit *RIT1*-Mutationen innerhalb der heterogenen Erkrankungsgruppe mit einem besonderen Risiko für lymphatische Manifestationen belastet sind *(Kouz et al.*; Manuskript in Vorbereitung).

Die genaue Pathogenese und Pathophysiologie der lymphatischen Dysplasie bei Rasopoathien ist bis heute unzureichend erforscht. Bei der embryonalen Entwicklung des Blut- und Lymphgefäßsystems (Lymphangiogenese), aber auch beim späteren Wachstum des Lymphgefäßsystems, spielen vaskuläre Wachstumsfaktoren *(vascular endothelial growth factor,* VEGF), insbesondere der VEGF-C und dessen Rezeptor (VEGFR-3), eine zentrale Rolle. Eine fehlende oder überschießende Lymphangiogenese kann ursächlich für eine Reihe von Erkrankungen, unter anderem auch der Ausbildung von Lymphödemen, sein [61]. Da die VEGF-C/VEGFR-3-Signalkaskade enge Verbindungen zum PI3K-AKT und RAS-Signalweg hat, wird vermutet, dass über diesen molekularen Mechanismus eine Fehlregulierung spezifischer Zielgene und somit die Ausbildung von Lymphödemen bei Patienten mit Mutationen im RAS-Signalweg zu erklären sind [62].

Neue Gene

Keimbahn-Mutationen in den Genen *PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, SHOC2, BRAF, MEK1* und *CBL* werden in circa 75 %-80 % der Noonan-Patienten gefunden [25, 63]. Um eine Ursache bei den verbleibenden 20 % zu identifizieren, wurden in den letzten Jahren zunehmend Exom-Sequenzierungen *(WES: whole-exome sequencing)* bei Patienten, die keine Mutation in einem der oben genannten Gene aufweisen, durchgeführt. Die Exomsequenzierung ist eine genetische Untersuchung, bei der die kodierenden Bereiche aller bisher bekannten Gene (Exom) analysiert werden. Aus der DNA-Probe werden zunächst alle kodierenden Bereiche des menschlichen Genoms angereichert und anschließend jede einzelne Base mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung untersucht. Dabei fanden zwei Vorgehensweisen Anwendung: Die sogenannte *De-novo*-Strategie und die Analyse einer Studien-Kohorte. Bei der *De-novo*-Strategie erfolgt eine Exom-Sequenzierung bei jeweils einem Trio, bestehend aus beiden gesunden Elternteilen und dem betroffenen Kind. Die Exomdaten werden gegeneinander abgeglichen und die Mutationen, die nur beim Kind vorliegen *(de novo* entstanden sind), werden im weiteren Verlauf berücksichtigt. Bei der Untersuchung einer Kohorte werden Kandidatengene identifiziert, indem bei Patienten mit dem gleichen oder ähnlichen Phänotyp Mutationen im gleichen Gen gefunden werden. Über diese Strategie konnten Mutationen in den Genen *RIT1, RASA2, SOS2, LZTR1* und *A2ML1* als seltene Ursachen des Noonan-Syndroms beschrieben werden [22, 23, 25, 64]. Während für die Gene *RIT1, RASA2* und *SOS2* ein klarer Bezug zum RAS-Signalweg besteht, wird für A2ML1 eine Funktion upstream der Signalkaskade angenommen. Für LZTR1 werden weitere funktionelle Studien benötigt, um die Rolle im RAS-Signalweg zu erschließen.

Schlussbemerkungen

Mit einer Prävalenz von eins auf 1000–2500 handelt es sich beim Noonan-Syndrom um ein häufig vorkommendes Fehlbildungssyndrom. Die klinische Ausprägung kann stark variieren. In der Regel ist jedoch ein multidisziplinäres Management nötig, das häufig eine kardiologische Therapie und Nachsorge, ein Wachstumsmonitoring, Frühfördermaßnahmen und allgemein internistische Untersuchungen umfasst. Lymphatische Störungen spielen beim Noonan-Syndrom eine bislang unterschätzte Rolle. Sie können für lebensbedrohliche perinatale Komplikationen verantwortlich sein und tragen nicht unerheblich zur Morbidität bei erwachsenen Patienten mit Noonan-Syndrom bei. Das Wissen um die Bedeutung des RAS-Signalweges beim Noonan-Syndrom und die zunehmenden Erkenntnisse aus onkologischer und tierexperimenteller Forschung in Bezug auf eine Modulierung des Aktivitätsgrades der RAS-Signalkaskade lassen hoffen, dass in Zukunft medikamentöse Therapien zur Verfügung stehen, die eine inhibitorische Wirkung auf den RAS-Signalweg ausüben und somit eine kausale Behandlung zumindest einiger Symptome ermöglichen.

Literatur

1. Noonan JA, Ehmke DA: Associated non-cardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatr 1963;63:468–470.

2. Allanson JE: Noonan-Syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007;145C:274–279.

3. Tidyman WE, Rauen KA: The RASopathies: developmental syndromes of Ras/MAPK pathway dysregulation. Curr Opin Genet Dev 2009;19:230–236.

4. Noonan JA: Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. Am J Dis Child 1968;116:373–380.

5. Allanson JE, et al.: The face of Noonan-Syndrome: does phenotype predict genotype. Am J Med Genet A 2010;152:1960–1966.

6. Roberts AE, et al.: Noonan syndrome. Lancet. 2013;381:333-342.

7. White SW: Lymphedema in Noonan's syndrome. Int J Dermatol 1984;23:656–657.

8. Romano AA, et al.: Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2338–2344.

9. Sharland M, et al.: A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child 1992;67:178–183.

10. Kratz CP, et al.: Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. Br J Cancer 2015;112:1392-1397.

11. Tartaglia M, et al.: Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan-Syndrome. Nat Genet 2001;29:465–468.

12. Carta C, et al.: Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a

severe Noonan-Syndrome phenotype. Am J Hum Genet 2006;79:129–135.

13. Schubbert S, et al.: Germline KRAS mutations cause Noonan-Syndrome. Nat Genet 2006;38:331–336.

14. Nava C, et al.: Cardio-facio-cutaneous and Noonan-Syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: Genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. J Med Genet 2007;44:763–771.

15. Roberts AE, et al.: Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan-Syndrome. Nat Genet 2007;39:70-74.

16. Razzaque MA, et al.: Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan-Syndrome. Nat Genet 2007;39:1013–1017.

17. Zenker M, et al.: SOS1 is the second most common Noonan gene but plays no major role incardio-facio-cutaneous syndrome. J Med Genet 2007;44:651–656.

18. Sarkozy A, et al.: Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: Molecular diversity and associated phenotypic spectrum. Hum Mutat 2009;30:695–702.

19. Cordeddu V, et al.: Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. Nat Genet 2009;41:1022–1026.

20. Cirstea IC, et al.: A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan-Syndrome. Nat Genet 2010;42:27–29.

21. Niemeyer CM, et al.: Germline CBL mutations cause developmental abnormalities and predispose to juvenile myelomonocytic leukemia. Nat Genet 2010;42:794–800.

22. Aoki Y, et al.: Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan-Syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. Am J Hum Genet 2013;93:173-180.

23. Chen PC, et al.: Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan-Syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:11473-11478.

24. Cordeddu V, et al.: Activating Mutations Affecting the Dbl Homology Domain of SOS2 Cause Noonan-Syndrome. Hum Mutat 2015;36:1080-1087.

25. Yamamoto GL, et al.: Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan-Syndrome. J Med Genet. 2015;52:413-421.

26. Tartaglia M, et al.: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: Molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. Am J Hum Genet 2002;70:1555–1563.

27. Hof P, et al.: Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP2. Cell 1998;92:441–450.

28. Takai Y, et al.: Small GTP-binding proteins. Physiol Rev 2001;81:153–208.

29. Pandit B, et al.: Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. Nat Genet 2007;39:1007–1012.

30. Bertola DR, et al.: Further evidence of the importance of RIT1 in Noonan syndrome. Am J Med Genet A 2014;164A:2952-2957.

31. Koenighofer M, et al.: Mutations in RIT1 cause Noonan syndrome - additional functional evidence and expanding the clinical phenotype. Clin Genet 2015;doi: 10.1111/cge.12608.

32. Martinelli S, et al.: Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. Am J Hum Genet 2010;87:250–257.

33. Martinelli S, et al.: Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum of Germline CBL Mutations. Hum Mutat 2015;36:787-796.

34. Digilio MC, et al.: Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan-Syndromes on the PTPN11 gene. Am J Hum Genet 2002;71:389–394.

35. Hennekam RC: Costello syndrome: an overview. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2003;117:42–48.

36. Gripp KW: Tumor predisposition in Costello syndrome. Am J Med Genet 2005;137C:72–77.

37. Aoki Y, et al.: Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome. Nat Genet 2005;37:1038-1040.

38. Rauen KA: HRAS and the Costello syndrome. Clin Genet 2007;71:101-108.

39. Roberts A, et al.: The cardiofaciocutaneous syndrome. J Med Genet 2006;43:833–842.

40. Rodriguez-Viciana P, et al.: Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. Science 2006;311:1287–1290.

41. Tonsgard JH: Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. Semin Pediatr Neurol 2006;13: 2–7.

42. Ekvall S, et al.: Novel association of neurofibromatosis type 1-causing mutations in families with neurofibromatosis-Noonan syndrome. Am J Med Genet A 2014;164A:579-587.

43. Brems H, et al.: Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. Nat Genet 2007;39:1120–1126.

44. Brems H, Legius E: Legius syndrome, an Update. Molecular pathology of mutations in SPRED1. Keio J Med 2013;62:107-112.

45. Bos JL: Ras oncogenes in human cancer: a review. Cancer Res 1989;49:4682–4689.

46. Schubbert S, et al.: Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. Nat Rev Cancer 2007; 7:295-308.

47. Tartaglia M, et al.: Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. Nat Genet 2003;34:148-150.

48. Aoki Y, et al.: The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. Hum Mutat 2008;29:992–1006.

49. Pauli S, et al.: Occurrence of acute lymphoblastic leukemia and juvenile myelomonocytic leukemia in a patient with Noonan-Syndrome carrying the germline PTPN11 mutation p.E139D. Am J Med Genet A 2012;158A:652-658.

50. Karow A, et al.: Clonal duplication of a germline PTPN11 mutation due to acquired uniparental disomy in acute lymphoblastic leukemia blasts from a patient with Noonan syndrome. Leukemia 2007; 21:1303–1305.

51. Jongmans MC, et al.: Noonan syndrome, the SOS1 gene and embryonal rhabdomyosarcoma. Genes Chromosome Cancer 2010;49:635–641.

52. Chantrain CF, et al.: Therapy-related acute myeloid leukemia in a child with Noonan syndrome and clonal duplication of the germline PTPN11 mutation. Pediatr Blood Cancer 2007;48:101–104.

53. Jongmans MC, et al.: Cancer risk in patients with Noonan syndrome carrying a PTPN11 mutation. Eur J Hum Genet 2011;19:870-874.

54. Witt DR, et al.: Lymphedema in Noonan syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature. Am J Med Genet 1987;27:841–856.

55. Schlüter G, et al.: Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. Prenat Diagn 2005;25:574-576.

56. Joyce S, et al.: The lymphatic phenotype in Noonan and Cardiofaciocutaneous syndrome. Eur J Hum Genet. 2015;doi: 10.1038/ejhg.2015.175.

57. Keberle M., et al.: Computed tomography after lymphangiography in the diagnosis of intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy in Noonan's syndrome. Eur Radiol 2000;10:1591–1593.

58. Hasegawa K, et al.: Late-onset Lymphedema and Protein-losing Enteropathy with Noonan Syndrome. Clin Pediatr Endocrinol 2009;18:87-93.

59. Matsumoto T, et al.: Transnodal lymphangiography and post-CT for protein-losing enteropathy in Noonan syndrome. Minim Invasive Ther Allied Technol 2015;24:246-249.

60. Smpokou P, et al.: Medical complications, clinical findings and educational outcomes in adults with Noonan-Syndrome. Am J Med Genet Part A 2012;158A:3106–3111.

61. Brouillard P, et al.: Genetics of lymphatic anomalies. J Clin Invest 2014;124:898-904.

62. Fuchs S, et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in short, GH treated children: a distinct pattern of VEGF-C in Noonan-Syndrome. J Endocrinol Invest 2015;38:399-406.

63. Tartaglia M, et al.: Noonan-Syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. Mol Syndromol. 2010;1:2-26.

64. Vissers LE, et al.: Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan-Syndrome. Eur J Hum Genet. 2015;23:317-24.

Korrespondenzadresse
PD Dr. med. Silke Pauli
Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Göttingen
Heinrich-Düker-Weg 12
D-37073 Göttingen
E-Mail: spauli@gwdg.de

Umschriebener Schmerz am Amputationsstumpf – Acroangiodermatitis Mali

U. Wollina[1], *B. Heinig*[2]

1 Klinik für Dermatologie und Allergologie und 2 Zentrum für Physikalische und Rehabilitative Medizin, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Deutschland

Zusammenfassung

Beinamputierte leiden häufiger unter Schmerzsymptomen. Dabei sind der Stumpfschmerz und der Phantomschmerz die bekanntesten neurologischen Diagnosen. Schmerz kann zur Unmöglichkeit der Rehabilitation und Mobilisation führen. Wir berichten über einen 52-jährigen männlichen Patienten, der nach Beinamputation eine schmerzhafte Acroangiodermatitis Mali entwickelte. Diese Erkrankung zählt zu den seltenen Ursachen von Stumpfschmerzen. Durch konsequentes chirurgisches Vorgehen konnte der Schmerz beseitigt werden und der Patient seine Rehabilitation fortsetzen. Auf die Differenzialdiagnose des schmerzenden Beinstumpfes wird eingegangen.

Schlüsselwörter: Stumpfschmerzen, Beinamputation, Acroangiodematitis Mali, Operation

Circumscribed pain on the amputation stump – Acroangiodermatitis of Mali

Summary

Leg amputees commmonly experience pain sensations. The major differential diagnoses are stump pain and phantom pain. Pain can keep patients from wearing their prosthesis, which impairs rehabilitation and mobility. We report on a 52-year-old male patient who developed painful acroangiodermatitis of Mali after leg amputation. This disorder is a rare cause of pain in leg amputees. Consistent surgical treatment resulted in a pain-free situation that allowed the patient to continue rehabilitation. Differential diagnoses of the painful stump are discussed.

Keywords: stump pain, leg amputation, acroangiodematitis of Mali, surgery

Einleitung

Beinamputierte Patienten sind auf eine gute prothetische Versorgung angewiesen, um mobil zu bleiben. Dermatosen im Bereich des Stumpfes können jedoch eine Rehabilitation verhindern und das Tragen der Beinprothese erschweren oder gar unmöglich machen. Nicht ungewöhnlich sind Schmerzsensationen. Die bekanntesten sind der Stumpfschmerz und der Phantomschmerz. Selten treten jedoch auch lokale Erkrankungen mit starken Schmerzen auf, die der diagnostischen Abklärung und einer suffizienten Therapie zuzuführen sind [1-4]. Wir stellen einen solchen bemerkenswerten Fall vor.

Anamnese

Bei dem 52-jährigen Patienten musste infolge eines komplizierten Traumas eine Unterschenkelamputation links vorgenommen werden. Der Heilungsverlauf war komplikationslos, und der Patient wurde zur stationären Rehabilitation eingewiesen. Aufgrund einer lokalisierten starken Schmerzsensation am distalen Stumpf, insbesondere unter Druckbelastung bei angelegter Saugprothese, war die Rehabilitation gefährdet. Unter dem Verdacht eines Neuroms wurde der Patient dem Dermatologen vorgestellt.

Befund

Hautbefund

Bei der Erstvorstellung des Patienten fanden sich am Stumpf bläulich-livide Gefäßzeichnungen und teils hyperkeratotische umschriebene Hautveränderungen. Ein erheblicher Druckschmerz bestand in einem knotigen Abschnitt von circa 3 cm Durchmesser am lateralen Stumpfende (Abb. 1).

Bildgebende Diagnostik

Die Röntgenaufnahme des Stumpfes zeigte im Schmerzareal eine geringgradige orthotope Ossifikation am Tibiaende, jedoch keine heterotopen Verkalkungen (Abb. 2).

Labor

Das Routinelabor bot keine Auffälligkeiten.

Histologie (Hämatoxilin-Eosin-Färbung, Eisenreaktion, Elastika-van Gieson-Färbung)

Das Hautexzisat wird von einer unterschiedlich breiten, teils reaktiv bedingt hyperplastischen, gering orthokeratotisch verhornten Epidermis bedeckt. Es finden sich dermale retikuläre und papilläre Gefäßproliferationen mit Gefäßspalten und verplumpten Endothelien, perivaskulären Hämosiderinablagerungen und Erythrozytenextravasaten (Abb. 3 und 4). Diese Gefäßveränderungen werden teils von narbig fibrosiertem Bindegewebe umgeben.
Diagnose: Acroangiodermatitis Mali.

Differenzialdiagnosen

Lokalisierte Schmerzen im Zusammenhang mit der Unterschenkelamputation lassen an eine Vielzahl von Differenzialdiagnosen denken, und Schmerzsensationen sind häufig in dieser Patientengruppe. In einer Studie mit insgesamt 537 Patienten waren nur 14,8 % schmerzfrei, 74,5 % litten unter Phantomschmerz, 45,2 % gaben Stumpfschmerzen an. Es wurden unterschiedliche Schmerzqualitäten mitgeteilt, wie „brennend“, „krampfartig“, „elektrisierend“ oder „stechend“ [1]. Betrachtet man die Kinetik dieser schmerzassoziierten Beschwerden, so treten Stumpfschmerz und Missempfindungen unmittelbar nach (traumatischer) Amputation auf. Der Phantomschmerz beginnt etwas verzögert innerhalb des ersten Monats nach Amputation mit einem Peak nach circa zwölf Monaten [2].

Die Genese der Schmerzsymptome ist dabei nicht einheitlich. Supraspinale, spi-

Abb. 1
Distaler Amputationsstumpf mit schmerzhaftem Plaque, Hyperkeratosen und Gefäßproliferationen.

nale und periphere Mechanismen sind beteiligt. Zu den peripheren Faktoren zählen das Aussprossen von Axonen und die Bildung von Neuromen. Man nimmt an, dass in bis zu 80 % der Fälle Neurome entstehen können [3]. Dies war auch die erste Verdachtsdiagnose in unserem Fall.

Heterotope und orthotope Ossifikation können auch für Schmerzen im Stumpf verantwortlich sein [4, 5]. Schmerzhafte Hautläsionen wie Ulzera und follikuläre Keratosen sind ebenfalls zu berücksichtigen [6].

Gefäßbedingte Ursachen umfassen unter anderem die Acroangiodermatitis Mali (Pseudo-Kaposi) wie im vorliegenden Fall – aber auch das Kaposi-Sarkom. Bei der Acroangiodermatitis Mali werden durch die verplumpten Endothelien CD31 und CD34 exprimiert. Es fehlen allerdings CD34-positive perivaskuläre Spindelzellen und schlitzartige Gefäßformationen sowie der Nachweis des humanen Herpesvirus 8 – wie beim Kaposi-Sarkom [7]. Mit arterio-venösen Anastomosen geht das Stewart-Bluefarb-Syndrom einher, welches auch einmal schmerzhaft verlaufen kann. Darüber hinaus ist das Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom abzugrenzen [8].

Bei der Acroangiodermatitis Mali ist die Schmerzhaftigkeit ein fakultatives

Abb. 2
Röntgenaufnahme des Stumpfes mit orthotoper Ossifikation am distalen Tibiaende.

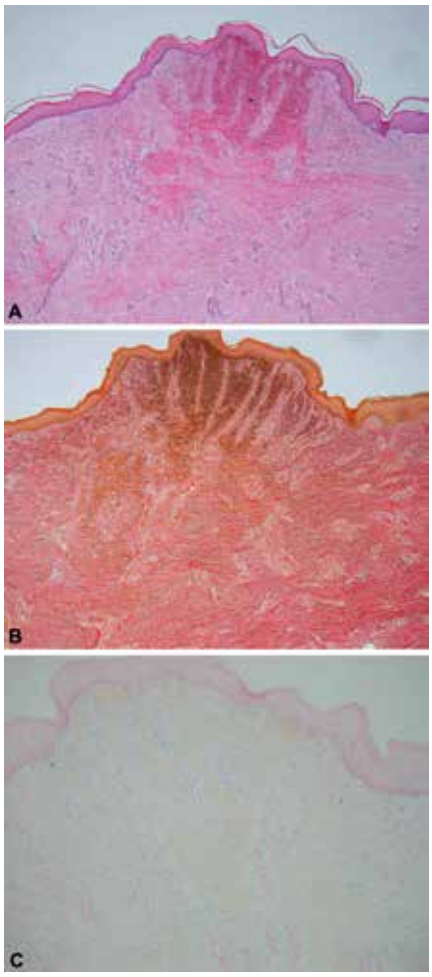


Abb. 3
Histologie: A) Papillomatöse Epidermis und dermale Gefäßproliferationen mit perivaskulärer Fibrosierung und Erythrozytenextravasaten (Hämatoxilin-Eosin-Färbung x 4).
B) In der Elastika-van Giesson-Färbung wird die Fibrosierung noch deutlicher (x 4).
C) Gefäßproliferationen mit verplumptem Endothel und geringgradigen Hämosiderinablagerungen (Eisen-Färbung x 10).

Symptom, das überwiegend bei Beinamputierten zu beobachten ist [9-12].

Therapie und Verlauf

Unter dem Verdacht eines Neuroms wurde ein operativer Eingriff geplant. In Lokalanästhesie wurde der schmerzhafte Bezirk exzidiert. Der Defekt wurde durch eine H-Plastik verschlossen. Die Wundheilung war komplikationslos. Wir führten eine Kompressionsbandagierung, eine Manuelle Lymphdrainage sowie eine muskuläre

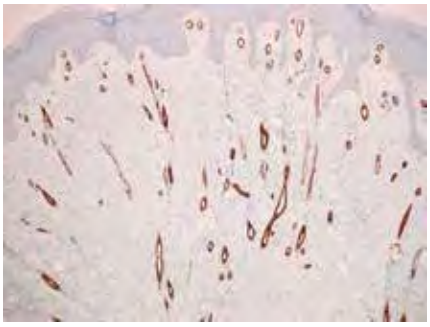


Abb. 4
Markierung der Blut- und Lymphgefäße mit Antikörpern gegen CD31/PECAM-1 (Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1; Immunperoxidase-Technik, x 10). Zu sehen sind wandstarke reguläre Kapillargefäße im Stratum reticulare mit geringen Ektasien (kräftige Anfärbung) neben zarten Lymphgefäßen (schwache Anfärbung, keine prominenten Endothelien).

Trainingstherapie durch, um das postoperative Ödem zu reduzieren und den Heilungsverlauf zu beschleunigen. In einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten ist es zu keinem Rezidiv gekommen. Die geplante Rehabilitation konnte durchgeführt werden, und der Patient ist seither schmerzfrei.

Diskussion

In der Rehabilitation Beinamputierter ist die Prothesenversorgung ein Grundstein. Doch nicht immer können die Prothesen getragen werden. Fast 50 % aller Patienten beklagen Hautprobleme (Infektionen, Irritationsdermatosen, Ulzerationen und Hyperhidrose) im ersten Jahr [13]. Schmerz ist ein wesentlicher negativer Faktor für die Lebensqualität Amputierter [14]. Rehabilitation mit aktivem Muskeltraining und Mobilisierung mit Prothese sind durch starke Schmerzen gefährdet oder unmöglich. Ursachensuche und gezielte Behandlung sind unerlässlich.

In unserem Fall ergab die histologische Analyse eine Acroangiodermatitis Mali. Proliferierende dermale Gefäße mit verplumpten Endothelien, Hämosiderinablagerungen und Sideromakrophagen, Erythrozytenextravasate sowie eine verruköse Hyperplasie der bedeckenden Epidermis sind typische Befunde [15]. Diese Verände-

rungen können teilweise auch druckschmerzhaft sein [9, 11]. Als ursächliche Faktoren der Acroangiodermatitis Mali gelten die chronisch-venöse Insuffizienz und die schlaffe Beinparese – hier finden sich die hyperpigmentierten bläulich-lividen Plaques und Makeln überwiegend am streckseitigen Fuß und den Zehen, selten plantar [10, 16]. Arteriovenöse Shunts wie bei Hämodialysepatienten können hier distal gelegene Läsionen verursachen [17]. In unserem Fall lag keine chronisch-venöse Insuffizienz vor. Ursächlich ist die Unterschenkelamputation in Verbindung mit einer Saugprothese anzusehen. Erhöhter Venen- und Kapillardruck gelten als Triggerfaktoren der Acroangiodermatitis. Es kommt zur Gewebehypoxie durch ein chronisches Ödem, zur Neovaskularisation und Fibroblastenproliferation [12]. Die Kombination mit einer verrukösen Epithelhyperplasie ist dabei recht charakteristisch [15].

Die Behandlung bei chronisch-venöser Insuffizienz setzt auf die Kompressionstherapie ggfs. in Kombination mit einer Manuellen Lymphdrainage. Bei der Beinstumpf assoziierten Form ist der Korrektur der Prothese Aufmerksamkeit zu schenken. Schmerzhafte Plaques und Noduli kommen auch für eine chirurgische Therapie in Betracht – wie im vorgestellten Fall. Die operative Korrektur hat den Wiedereintritt in die aktive Rehabilitation ermöglicht und dazu beigetragen, die Lebensqualität zu verbessern.

Fazit für die Praxis:

- Schmerzen bei Beinamputierten sind ein negativer Faktor für Lebensqualität und Rehabilitation.
- Schmerzen bedürfen der exakten diagnostischen Zuordnung und zielgerichteten Therapie.
- Die Acroangiodermatitis Mali ist eine mögliche Ursache umschriebener Schmerzen am Amputationsstumpf.

Literatur

1. Kern U, Busch V, Rockland M, et al.: Prävalenz und Risikofaktoren von Phantomschmerzen und Phantomwahrnehmungen in Deutschland. Schmerz 2009;23:479-488.
2. Schley MT, Wilms P, Toepfner S, et al.: Painful and nonpainful phantom and stump sensations in acute traumatic amputees. J Trauma 2008;65:858-864.
3. Hsu E, Cohen SP: Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. J Pain Res 2013;6:121-136.
4. Risum N, Grønbaek A, Hvolris JJ: Residual limb pain from bone overgrowth after amputation. Ugeskr Laeger 2008;170:3129-3131.
5. Melcer T, Belnap B, Walker GJ, et al.: Heterotopic ossification in combat amputees from Afghanistan and Iraq wars: five case histories and results from a small series of patients. J Rehabil Res Dev 2011;48:1-12.
6. Ibbotson SH, Simpson NB, Fyfe NC, Lawrence CM: Follicular keratosis at amputation sites. Br J Dermatol 1994;130:770-772.
7. Castelli E, Wollina U: Mediterranean and immunodeficiency associated Kaposi's sarcoma – does micromorphology reflect clinical patterns? Oncol Rep 1997;4:289-295.
8. Utermann S, Kahle B, Petzoldt D: Erfolgreiche Langzeittherapie bei Stewart-Bluefarb-Syndrom. Hautarzt 2000;51:336-339.
9. Meulenbelt HE, Geertzen JH, Dijkstra PU, Jonkman MF: Skin problems in lower limb amputees: an overview by case reports. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:147-155.
10. Mehta AA, Pereira RP, Nayak CS, Dhurat RS: Acroangiodermatitis of Mali: A rare vascular phenomenon. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010;76:553-556.
11. Armenores P, James CL, Weightman W, Hilgol SC: Acroangiodermatitis in a lower leg amputee related to suction socket use. Australas J Dermatol 2013;54:e37-e39.
12. Pietkiewicz P, Bowszyc-Dmochowska M, Gornowicz-Porowska J, et al.: Acroangiodermatitis in a leg amputee using suction-socket prosthesis: clinical, histological as well as HHV-8 and CD34 immunohistochemical study. Pol J Pathol 2013;64:153-156.
13. Yang NB, Garza LA, Foote CE, et al.: High prevalence of stump dermatoses 38 years or more after amputation. Arch Dermatol 2012;148:1283-1286.
14. Uustal H, Meier RH 3rd: Pain issues and treatment of the person with an amputation. Phys Med Rehabil Clin N Am 2014;25:42-52.
15. Sbano P, Miracco C, Risulo M, Fimiani M: Acroangiodermatitis (pseudo-Kaposi sarcoma) associated with verrucous hyperplasia induced by suction-socket limb prosthesis. J Cutan Pathol 2005;32:429-432.
16. Pimentel NI, Cuzzi T, Azeredo-Countinho RB, et al.: Acroangiodermatitis (pseudo-Kaposi sarcoma): a rarely-recognized condition. A case on the plantar aspect of the foot associated with chronic venous insufficiency. An Bras Dermatol 2011;86 (Suppl 1):S13-S16.
17. Trindade F, Requena L: Pseudo-Kaposi sarcoma because of suction-socket limb prosthesis. J Cutan Pathol 2009;36:482-485.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Uwe Wollina
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt
Städtisches Klinikum
Akademisches Lehrkrankenhaus der
TU Dresden
Friedrichstraße 41
D-01067 Dresden
E-Mail: wollina-uw@khdf.de

22. Bonner Venentwage 2016

Offizielle Fortbildungsveranstaltung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und dem Berufsverband der Phlebologen

12.–13. Februar 2016
Beethovenhalle Bonn
Südforum

GEPLANTE THEMEN:

- Das postthrombotische Syndrom – Prophylaxe und Therapie
- Lymphödem und Lipödem
- Update Antikoagulation und thromboembolische Erkrankungen
- Update Therapie der Varikose
- Update Kompressionstherapie
- Kontroversen in der Phlebologie

Information und Anmeldung:
Viavital Verlag GmbH, Belfortstraße 9, 50668 Köln, Tel.: 0221-988301-02
E-Mail: post@viavital-verlag.net, www.bonner-venentage.de

Außergewöhnliche Ursache einer ballonierten Bisgaardschen Kulisse beim Lymphödem: Eine Fallstudie

W. J. Brauer
Radiologische Praxis Dr. Przetak, Feiburg, Deutschland

Zusammenfassung

Bei der Lymphödemdiagnostik dient die Sonographie vorwiegend dem Nachweis interstitieller Flüssigkeit und sekundärer Gewebsveränderungen, der Abklärung unklarer Schwellungen und Tastbefunde sowie der Lymphknotendiagnostik und beim sekundären Lymphödem der Diagnostik auslösender Ursachen. In dem vorliegenden Fall ergab die Sonographie eine ungewöhnliche Ursache einer verdickten Bisgaardschen Kulisse bei einem primären Lymphödem: eine Fettgewebsproliferation in der gemeinsamen Peroneussehnenscheide.

Schlüsselwörter: Lymphödem, interstitielle Flüssigkeit, Sonographie, Bisgaardsche Kulisse, perimalleoläre Region

Unusual cause of a thickened perimalleolar region in a patient with lymphedema: A case report

Summary

When diagnosing lymphedema, ultrasound is used mainly to detect interstitial fluid and secondary alterations of tissues including the lymph nodes, and to distinguish ambiguous localized swelling. It is also used to diagnose the triggers of secondary lymphedema. In this case of a patient with primary lymphedema, sonography revealed the proliferation of fatty tissue in the common sheath of the peroneal tendons, an unusual finding accompanied by a thickened perimalleolar region.

Keywords: lymphedema, liquid interstitial structures, sonography, perimalleolar region

Anamnese

58-jährige Patientin. Spinalkanalstenose mit Gefühlsstörungen in beiden Beinen. 2003 Strippingoperation der V. saphena magna beidseits, Perforansexhaerese und Venenverödungen an beiden Beinen. März 2009: distal betonte Schwellung des rechten Beines; Behandlung mit Manueller Lymphdrainage distal beginnend ohne Kompression und mit Blutegeln am rechten Außenknöchel. Mai 2009: Erysipel am rechten Unterschenkel; antibiotische Therapie. Juni 2009: Objektivierung des Lymphödems mittels Funktionslymphszintigraphie; Beginn einer kontinuierlichen Behandlung mit der Kombinierten Physikalischen Endstauungstherapie. Juli 2011: Nachweis einer Hypästhesie des N. suralis rechts und Verdacht auf schmerzhafte Synovitis im Bereich des rechten Peronealfaches. Von einer operativen Revision wurde wegen des Lymphödems Abstand genommen. Im Januar 2011 persitierende Schmerzen im Bereich des rechten oberen Sprunggelenks (OSG). Oktober 2011: sonographische Abklärung, die neben dem Nachweis einer Gewebsproliferation und ödematöser Strukturen in der Bisgaardschen Kulisse [1] den Verdacht auf eine Fettgewebsproliferation im rechten Peronealfach ergab. Eine MR-Untersuchung des rechten OSG bestätigt die sonographische Diagnose einer Fettgewebsproliferation im rechten Peronealfach.

Diagnostik

Klinischer Befund

Mäßiggradige Verdickung des rechten Unterschenkels mit eingeschränkter Dellbarkeit, ausgeprägte kaum dellbare Ballonierung der Bisgaardschen Kulisse medial und lateral, angedeutet verstrichenes Fußrückenrelief (Abb. 1a) und gering positives Stemmersches Hautfaltenzeichen. Diskrete Narben über dem rechten Außenknöchel (Blutegel) und diskrete Rötung des rechten Unterschenkels. Links geringe praetibiale Dellbarkeit bei sonst unauffälligem Befund.

Funktionslymphszintigraphie

Methodik: Durchführung nach standardisiertem Untersuchungsprotokoll [2, 3] mit dynamischer und statischer Studie. Nach subkutaner Injektion von 37 MBq Tc-99m-Humanserumnanokolloid (Nanocoll®) (0,1 ml) körperliche Belastung durch Gehen auf dem Laufband (4 km/h, 30 Minuten) bei gleichzeitiger kontinuierlicher Messung der Radioaktivität in den inguinopelvinen Lymphknoten. Aufzeichnung der statischen Studie (Ganzkörper) im Anschluss an die dynamische Studie.

Ergebnisse: Verzögerte Ankunftszeit des radioaktiven Tracers in den inguinalen Lymphknoten beidseits (rechts acht Minuten, links elf Minuten; Normalbereich bis fünf Minuten) und erniedrigter schwächungs- und halbwertszeitkorrigierter Lymphknotenuptake inguino-iliakal 30 Minuten nach Belastungsbeginn (rechts und links je 1,1 %, Normbereich zwischen 8,39 % und 22,05 %, Grauzone zwischen 7,48 % und 8,39 %, pathologisch unterhalb 7,48 %).

In der statischen Studie Radioaktivitätsanreicherung im Verlauf der Lymphkollektoren der vorderen praefascialen Längsbündel sowie flächige Aktivitätsbelegung im proximalen medialen Unterschenkel rechts. Verminderte Speicherung in den inguinalen und iliakalen Lymphknoten beidseits.

Sonographie

B-Mode-Sonographie (GE Logiq 7, 12 MHz, Harmonic Imaging®, Speckle Reduction Imaging®, Automatic Tissue Optimisation®): Sonographisch lässt sich eine den Peroneussehnen anliegende echoarme inhomogene Struktur nachweisen, die als Fettgewebsproliferation interpretiert wird, sowie geringe peritendinöse liquide Strukturen (Abb. 1b, c). In der Bisgaardschen Kulisse sind neben einer

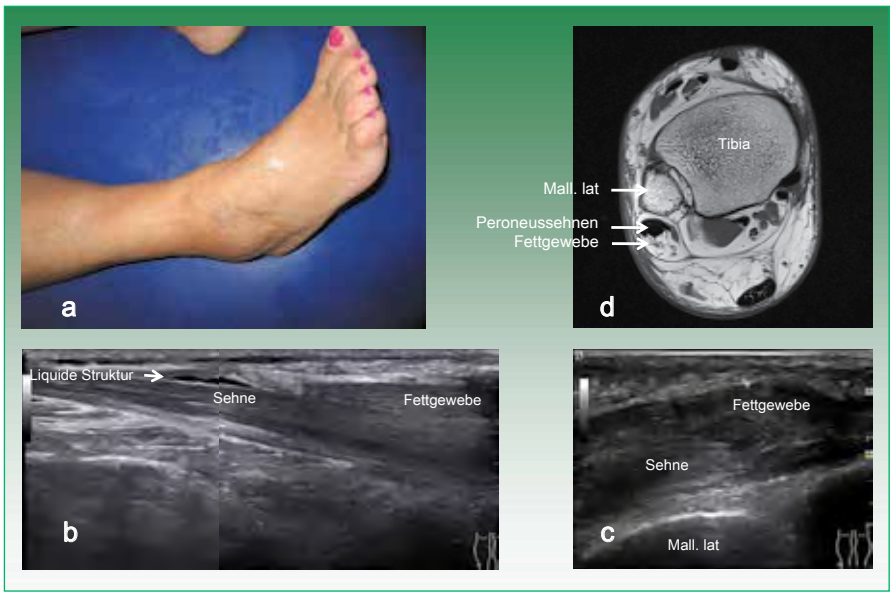


Abb. 1
a) Verdickter rechter Unterschenkel, ballonierte Bisgaardsche Kulisse und verdicktes Außenknöchelrelief sowie verstrichenes Fußrückenrelief. b, c) B-Mode Sonographie (GE Logiq 7, 12 MHz, Harmonic Imaging®, Speckle Reduction Imaging®, Automatic Tissue Optimisation®): den Peroneussehnen anliegende, echoarme, inhomogen strukturierte Fettgewebsproliferation. d) MR-Tomographie rechter Rückfuß: (t1_tse_tra_3mm): Fettgewebsproliferation in der gemeinsamen Peroneussehnenscheide (mit freundlicher Genehmigung von M. Uhl, RKK Freiburg).

Gewebsproliferation gering ausgeprägte dreidimensional netzförmige liquide Strukturen zu erkennen.

Magnetresonanz (MR)-Tomographie

Am 20.03.2013 erfolgte eine MR-Tomographie, rechter Rückfuß (Aufnahmen Prof. *Dr. Markus Uhl*, RKK Freiburg), (t1_tse_tra_3mm): Fettgewebsproliferation in der gemeinsamen Peroneussehnenscheide, außerdem in der Bisgaardschen Kulisse. Nur geringes subkutanes Ödem (Abb. 1d).

Diskussion

Eine medial und lateral ballonierte, nicht oder nur eingeschränkt dellbare Bisgaardsche Kulisse ist ein häufiges und oft auch das erste Symptom eines Lymphödems. Die beim Lipödem selten zu beobachtende Ballonierung der Bisgaardschen Kulisse ist in der Regel lateral betont. Auch ein verstrichenes Fußrückenrelief oder eine Ballonierung des Fußrückens ist bei eingeschränkter oder fehlender Dellbarkeit ein (häufiges) Symptom eines Lymphödems und dabei nicht zwingend mit einem positiven Stemmerschen Hautfaltenzeichen vergesellschaftet [4]. Sonographisch lässt sich bei einer verstrichenen oder ballonierten Bisgaardschen Kulisse in der Regel eine Vermehrung des subkutanen Gewebes und/oder ein subkutanes Ödem nachweisen. Abhängig vom eingesetzten Equipment lassen sich die typischen Zeichen eines Ödems beobachten: Dreidimensionale netzförmige liquide Strukturen, reduzierte Differenzierbarkeit von Kutis und Subkutis, feindisperse Struktur, erhöhte Echogenität, reduzierter Kontrast, und als Hinweis auf ein Lymphödem Kutisverdickung und reduzierte bis aufgehobene Kompressibilität der Subkutis [4, 5].

Eine Verdickung des Peronealfaches, in unserem Fall durch eine Fettgewebsvermehrung verursacht, hatten wir bis dahin nicht beobachtet. Allerdings hatten wir die Sehnen im Fuß und Sprunggelenksbereich beim Lymphödem nur in Einzelfällen zum Nachweis liquider Strukturen im Sehnenfach gezielt sonographisch untersucht. Die hier nachgewiesenen Fettgewebsstrukturen weisen eine ähnliche Echogenität wie die anliegenden Sehnen auf und können somit leicht übersehen werden. Leicht zu übersehen sind diese Befunde auch in der MR-Tomographie, da das Fettgewebe im Sehnenfach nur durch eine dünne Sehnenscheide vom umgebenden Fettgewebe getrennt ist (Abb. 1c). Neben der Fibroblastenaktivierung und der dadurch bedingten Bindegewebsvermehrung ist auch die subkutane Fettgewebsproliferation ein typisches Symptom beim chronischen Lymphödem. Ob die hier beschriebene Fettgewebsproliferation im Peronealfach durch das Lymphödem verursacht ist oder eine andere Ursache hat, bleibt unklar.

Zusammenfassend kann gesagt werden: Der vorgestellte Fall zeigt eine ungewöhnliche Ursache einer verdickten Bisgaardschen Kulisse bei einer Patientin mit chronischem Lymphödem der Beine. Ob es sich hier um einen Einzelfall handelt oder ob es sich um ein häufigeres, bisher unbekanntes Symptom handelt, bleibt vorerst offen. Der Befund sollte Anlass geben, bei Einsatz der Sonographie beim Lymphödem der Beine bei entsprechendem klinischen Befund gezielt danach zu suchen. Zu erwägen wäre auch, bei einer Liposuktion im Bereich des Sprunggelenkes vorher sonographisch die Sehnenfächer zu untersuchen.

Erklärungen

Der Autor versichert, dass keine Verbindungen zu Firmen bestehen, deren Produkte in dem Artikel genannt sind. Die Patientin hat die Zustimmung zur Veröffentlichung ihrer Bilder erteilt.

Literatur

1. Bisgaard HO: Ulcus eczema cruris phlebitis sequelae m.m.: Studier over statiske Sygdomme i Underextremiteterne og deres Behandling. Verlag Munksgaard, Kobenhavn1939;192.

2. Brauer WJ, Brauer VS: Simplified method of attenuation correction for the lymphoscintigraphic function test of the leg. In: Liu NF, Witte MH (Hrsg.): Progress in Lymphology XXI – Proceedings of the 21. International Congress of Lymphology, Shanghai 2007. Lymphology 2007;40(Suppl):231-236.

3. Weissleder H, Brauer WJ: Untersuchungsmethoden. In: Weissleder H, Schuchhardt C (Hrsg.): Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Viavital Verlag Köln, 2011;99-109.

4. Brauer WJ: Anmerkungen zum Artikel „Lymphszintigraphie kritisch gesehen" von Herpertz U. Vasomed 2015;(3):78-79.

5. Brauer WJ: Ultraschall in der Lymphologie, state of the art. Phlebologie 2015;44:110-117.

Korrespondenzadresse
Dr. med. Wolfgang Justus Brauer
Propsteiweg 12
D-79112 Freiburg
E-Mail: w.j.brauer@gmail.com

Sekundäres Lymphödem unter dem Bild einer einseitigen Lipohypertrophie (non-pitting lymphedema)

Eine Kasuistik

W. Schmeller, A. Baumgartner, Y. Frambach
Hanse-Klinik, Fachklinik für Liposuktion, Lübeck, Deutschland

Zusammenfassung

Wir berichten über den Fall eines nicht dellbaren Lymphödems unter dem Bild einer einseitigen Lipohypertrophie; das non-pitting lymphedema entwickelte sich ohne klinisch auffallendes Ödem. Eine wirksame Therapie ist nur mittels Liposuktion möglich.

Schlüsselwörter: Non-pitting lymphedema, nicht dellbares Lymphödem, Lipohypertrophie, Liposuktion

Secondary lymphedema presenting as unilateral lipohypertrophy (non-pitting lymphedema): A case report

Summary

We present the case of non-pitting lymphedema without any clinically evident edema, but with manifestation of unilateral lipohypertrophy. Liposuction is the only effective treatment for this.

Keywords: non-pitting lymphedema, lipohypertrophy, liposuction

Einleitung

Das nicht dellbare Lymphödem (non-pitting lymphedema) ist eine Sonderform eines meist sekundären Lymphödems. Hierbei besteht trotz erfolgter konsequenter physikalischer Entstauung, das heißt trotz Beseitigung des krankheitstypischen Ödems, eine Volumenvermehrung der betroffenen Extremität gegenüber der gesunden Seite. Dies ist Folge der Vermehrung vorwiegend des subkutan gelegenen Fettgewebes. Eine weitere Volumenreduzierung mittels konservativer, das heißt entstauender Verfahren ist daher nicht möglich.

Im vorliegenden Fall hatte sich die einseitige Vermehrung des Unterhautfettgewebes im Bein- und Hüftbereich innerhalb sehr kurzer Zeit entwickelt, ohne dass ein Ödem bzw. eine Ödemneigung für die Betroffene merkbar bzw. klinisch nachweisbar war.

Kasuistik

Anamnese

Bei der 1972 geborenen Patientin wurde im Januar 2006 nach auffälliger zytologischer Früherkennungsuntersuchung (PAP-Abstrich) eine Konisation durchgeführt, bei der sich histologisch ein invasives Plattenepithelkarzinom (G2) fand. Therapeutisch erfolgte eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs mit pelviner und unterer paraaortaler Lymphadenektomie; dabei wurden über 40 Lymphknoten entfernt. Die abschließende Diagnose lautete: Zervixkarzinom, pT1b pN0 M0 L1 V0 R0.

Im Februar 2006 wurde über einen Zeitraum von sechs Wochen eine homogene Bestrahlung des Beckens mit Photonen (15 MV) durchgeführt (Einzeldosis 1,8 Gy, Gesamtdosis 50,4 Gy). Simultan erfolgte eine Chemotherapie mit Cisplatin. Eine vorgesehene intravaginale Brachytherapie mit Iridium-192 wurde auf Wunsch der Patientin nicht durchgeführt.

Im Sommer 2006, das heißt vier bis fünf Monate postoperativ, kam es zu einer Umfangsvermehrung des rechten Beines sowie – deutlich geringer – des linken Beines, vorwiegend im Oberschenkelbereich. Diese Volumenzunahme wurde über einen Zeitraum von nur einem Monat bemerkt. Der Beinumfang blieb danach – trotz Durchführung Manueller Lymphdrainagen und Tragen rundgestrickter Kompressionsstrumpfhosen KKL II – in den folgenden Jahren weitgehend unverändert.

2011 erfolgte eine dreiwöchige stationäre Behandlung in einer lymphologischen Fachklinik. Unter der Diagnose eines sekundären, stark bis massivgradigen Beinlymphödems beidseits, rechts mehr als links, mit Beteiligung der unteren Rumpfquadranten und des Monspubis-Bereiches wurden dort zweimal täglich Manuelle Lymphdrainagen mit anschließender Kompressionsbandagierung in Kombination mit einer speziellen lymphentlastenden Krankengymnastik der Beine durchgeführt. Dies führte linksseitig zu einer Abnahme des Beinvolumens um 256 ml; rechtsseitig, das heißt am betroffenen Bein, konnte keine Volumenminderung erzielt werden.

2012 traten erstmals – im Rahmen einer Gewichtszunahme – mäßige Beschwerden in Form eines vermehrten Spannungsgefühls auf, mehr in den Unter- als in den Oberschenkeln. Es erfolgte erneut eine ambulante Entstauungstherapie, die eine Beschwerdeminderung, aber keine Beinverschlankung bewirkte. In all den Jahren waren nie Fuß- oder Fesselödeme bemerkt worden.

Befund bei Erstvorstellung im Juli 2012

Bei einem Körpergewicht von 93 kg fand sich eine kräftige, rumpfbetonte Figur. Es bestand eine deutliche Verdickung des weichen Subkutangewebes des rechten Ober- und – in geringerem Maße – des rechten Unterschenkels ohne auffallende Dellbarkeit und ohne Induration des Gewebes (Abb. 1a, 2a). Kein Druckschmerz, keine Verdickung im Fessel- oder Fußbereich, keine Querfaltenbildung an den Zehen, Stemmer'sches Zeichen negativ. Linksseitig normal erscheinender Befund ohne klinisch nachweisbare Ödeme.

Umfänge: Taille 95,5 cm, Hüfte 102 cm, Oberschenkel inguinal rechts 82 cm, links 76 cm, Oberschenkel Mitte rechts 84 cm, links 74 cm, Oberschenkel oberhalb des Knies rechts 50 cm, links 45 cm, Unterschenkel (US) unterhalb des Knies rechts 41,5 cm, links 38 cm, US-Mitte rechts 48,5 cm, links 45 cm, Fesseln rechts

Abb. 1
Non-pitting lymphoedema Bein rechts. a) Ausgangsbefund 2012 (Körpergewicht 93 kg); b) Befund 2014 nach Gewichtsreduktion (69 kg); c) Befund 2015 nach zwei Liposuktionen (Entfernung von 4100 ml Unterhautfettgewebe am Oberschenkel rechts).

24,5 cm, links 24,5 cm, Vorfuß rechts 23 cm, links 23 cm.

An den Armen bestanden keine Umfangsdifferenzen.

Befund bei Zweitvorstellung im April 2014

Eine erneute Wiedervorstellung zwei Jahre später ergab – nach Gewichtsreduktion von 93 kg (2012) auf 69 kg (2014) – eine deutliche Umfangsverminderung beider Beine (Abb. 1b, 2b). Diese betrug am Oberschenkel inguinal rechts 16 cm und links 15 cm und in Oberschenkelmitte rechts 11,5 cm und links 9 cm. Aufgrund fehlender Beschwerden und nicht nachweisbarer Ödeme war seit 2013 keine Manuelle Lymphdrainage mehr durchgeführt worden; Kompressionsstrümpfe wurden seit Jahren nicht mehr getragen.

Lymphszintigraphie

Die im August 2014 durchgeführte Lymphszintigraphie der Beine beidseits mit 37 MBq 99mTc-Nanocoll ergab folgenden Befund:

Technik: Zehn bis 40 Minuten p.I. planare Aufnahmen aus ventraler Ansicht zwischen Injektionsort am Fußrücken und Beckenregion. Anschließend körperliche Belastung (Beinarbeit über ca. 15 min) und erneut planare Aufnahmen nach 70 bis 90 Minuten. Definition von ROI über den inguinalen Lymphknoten.

Rechts: Initial rascher und kräftiger Lymphabstrom, der nach zehn Minuten die Knie- und nach 20 Minuten die Leistenregion erreicht. Keine pathologischen Lymphgefäße oder unphysiologische Lymphknotenstationen. Im rechten Oberschenkel lateral und leistennah ausgeprägte diffuse Mehrbelegung durch Extravasate. Diese zeigen sich nach der 80. Minute auch etwas oberhalb der Knieregion (Abb. 3).

Links: Auch hier initial rascher und kräftiger Lymphabstrom, der nach zehn Minuten die Knie- und nach 20 Minuten die Leistenregion erreicht. Keine pathologischen Lymphgefäße oder unphysiologischen Lymphknotenstationen. Keine Extravasation. Nach 90 Minuten zeigt sich im Bereich der inguinalen Lymphknoten das Vierfache an Aktivität gegenüber der rechten Seite.

Beurteilung: Zeichen eines sekundären Lymphödems rechts in Form eines sich rasch entwickelnden ausgeprägten Paravasates im rechten Oberschenkel, bis auf Poplitealniveau herabreichend, mit postoperativer deutlicher Rarefizierung ilioinguinaler Lymphknoten rechts (Befundung: *D. Bumann,* Radiologische Allianz Hamburg-Speersort).

Magnetresonanztomographie

Ein MRT konnte aufgrund einer Klaustrophobie nicht durchgeführt werden.

Therapie

Im November 2014 erfolgte die erste Liposuktion am rechten Oberschenkel innen und am Knie innen in Tumeszenz-Lokalanästhesie; dabei wurden 2400 ml Unterhautfettgewebe entfernt. Im Januar 2015 wurden beim zweiten Eingriff am rechten Oberschenkel vorne und außen 1700 ml Fettgewebe entfernt. Dadurch erfolgte eine weitgehende Angleichung der Oberschenkelumfänge. Die Abbildungen 1c und 2c zeigen den postoperativen Befund im April 2015.

Besprechung

Die vorliegende Kasuistik demonstriert eindrücklich die in der Literatur beschriebene Vermehrung der Adipozyten des

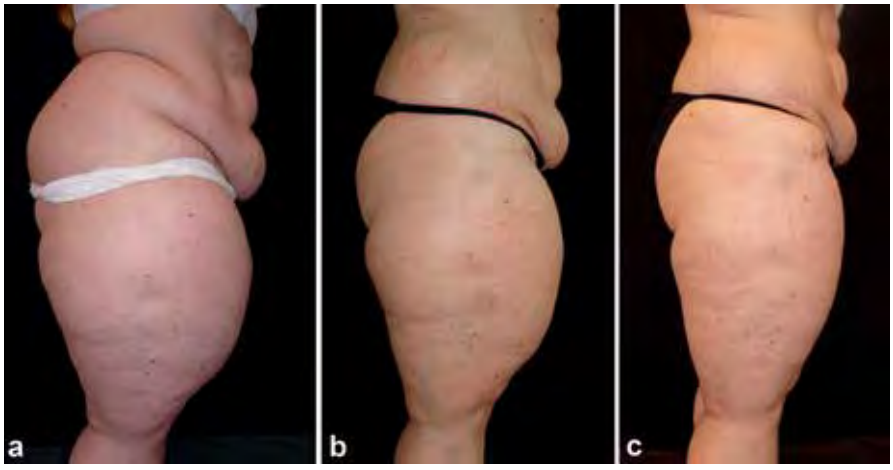


Abb. 2
Non-pitting lymphedema Bein rechts. a) Ausgangsbefund rechtes Bein 2012; b) Befund 2014; c) Befund 2015 nach zwei Liposuktionen.

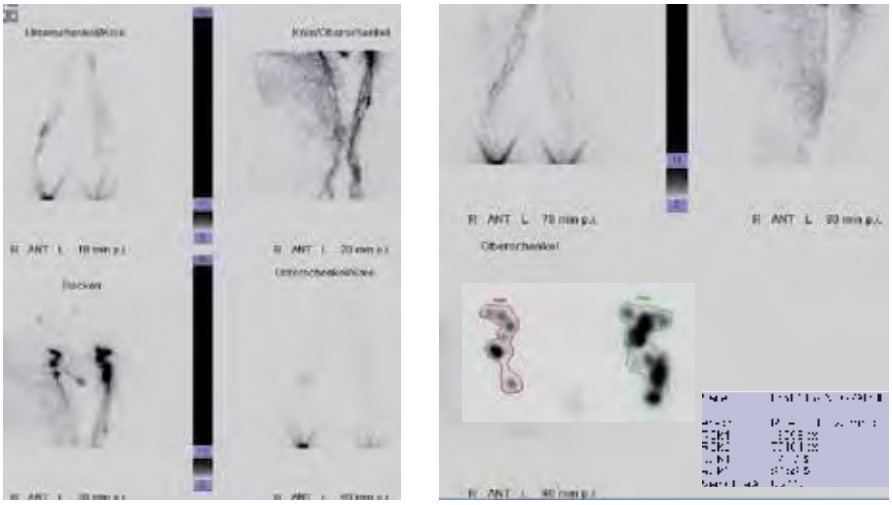


Abb. 3
Lymphszintigraphie. Paravasat rechter Oberschenkel, Rarefizierung ilioinguinaler Lymphknoten rechts.

Unterhautfettgewebes bei chronischem Lymphstau [1]. Sie bestätigt ferner die guten Ergebnisse der Fettabsaugung beim nicht dellbaren Lymphödem (non-pitting lymphedema). Diese Sonderformen eines Lymphödems können sowohl am Bein [2, 3] als auch am Arm auftreten [4, 5]. Hierbei ist die Liposuktion die einzige wirksame Therapie zur weitergehenden Volumenreduzierung nach erfolgter konservativer Behandlung der meist einseitig betroffenen Extremitäten [6, 7].

Auffallend im vorliegenden Fall war das über den gesamten Krankheitsverlauf wohl weitgehende Fehlen eines sichtbaren Ödems. Wie die Patientin berichtete, war die Vermehrung des Unterhautfettgewebes über einen recht kurzen Zeitraum wenige Monate nach der operativen Therapie (Uterus-, Adnex- und Lymphknotenentfernung) mit adjuvanter Radio-Chemotherapie aufgetreten. Eine ödembedingte Beschwerdesymptomatik, wie sie klassischerweise beim Lymphödem vorkommt, war nur andeutungsweise vorhanden. Die Vermehrung des Unterhautfettgewebes bei diesem non-pitting lymphedema war somit „atypisch", nämlich ohne den üblichen „Umweg" über eine klassische Symptomatik mit klinisch manifestem Auftreten eines (Lymph-) Ödems. Aus diesem Grund wäre eigentlich auch die – an sich übliche – physikalische Entstauung vor Einsatz der Liposuktion nicht notwendig gewesen. Das von *Brorson* geprägte Konzept: „A pitting lymphedema first should be treated conservatively to remove excess fluid, then liposuction can be performed to remove excess volume bothersome to the patient" [2] brauchte bei dem vorliegenden Sonderfall nicht beachtet zu werden. Das heißt, die anschließende kontinuierliche Kompressionstherapie, wie sie üblicherweise postoperativ beim non-pitting lymphedema zur Vermeidung von Ödemrezidiven notwendig ist, war bei unserer Patientin nicht erforderlich. Von Seiten der operativen Technik kann bei diesen „Lipohypertrophie-Formen" wie beim klassischen Lipödem in Tumeszenz-Lokalanästhesie vorgegangen werden [8].

Das Erkennen dieser sehr seltenen Fälle von sekundärem Lymphödem mit Lipohypertrophie – aber ohne klinisch manifestem Ödem – ist sowohl für den Arzt als auch für den Lymphtherapeuten und ganz besonders natürlich für den Patienten von großer Bedeutung.

Kernaussagen

Bei der hier vorliegenden Kasuistik sind folgende Aspekte ungewöhnlich:

- Schnelles Auftreten einer einseitigen Umfangsvermehrung des Beinvolumens (innerhalb eines Monats postoperativ) praktisch ohne Beschwerden.
- Kein Ödemnachweis, keine Dellbarkeit, kein typischer Befund eines Lymphödems. Der Befund entspricht klinisch dem Bild einer Lipohypertrophie.
- Bei auffälliger Lymphszintigraphie mit eindeutigen Zeichen eines sekundären Lymphödems konnte trotz intensiv durchgeführter stationärer Behandlung in einer Fachklinik mittels Kombinierter Physikalischer Entstauung (KPE) keine Volumenabnahme erzielt werden.
- Demgegenüber wurde eine deutliche Volumenminderung, allerdings beidseits, durch eine Abnahme des Körpergewichts erreicht.
- Letztendlich war ein guter Behandlungserfolg mit Beseitigung der einseitigen Umfangsvermehrung nur mittels Liposuktion möglich.

Literatur

1. Schneider M, Conway EM, Carmeliet P: Lymph makes you fat. Nat Genet 2005;37:1023-1024.
2. Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Svensson B, Svensson H: Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. Lymphology 2008;41:52-63.
3. Brorson H: Liposuction normalizes – in contrast to other therapies – lymphedema-induced adipose tissue hypertrophy. Handchir Mikrochir Plast Chir 2012;44:348-354.
4. Damstra RJ, Voesten HG, Klinikert P, Brorson H: Circumferential suction-assisted lipectomy for lymphoedema after surgery for breast cancer. Br J Surg 2009;96:859-864.
5. Czerniec SA, Ward LC, Meerkin JD, Kilbreath SL: Assessment of segmental arm soft tissue composition in breast cancer-related lymphedema: a pilot study using dual energy X-ray absorptiometry and bioimpedance spectroscopy. Lymphat Res Biol 2015;13:33-39.
6. Brorson H: From lymph to fat: liposuction as a treatment for complete reduction of lymphedema. Int J Low Extrem Wounds 2012;11:10-19.
7. Brorson H: Liposuction in lymphedema treatment. J Reconstr Microsurg 2015; DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1549158.
8. Schmeller W, Baumgartner A: Operative Aspekte bei Liposuktion des Lipödems: Zwölf Fragen – zwölf Antworten. LymphForsch 2014;18:6-12.

Danksagung

Das Einverständnis der Patientin zur Veröffentlichung der Kasuistik liegt vor. *Herrn Dirk Bumann* und der Radiologischen Allianz Hamburg-Speersort sei für die freundliche Hilfe sowie die Überlassung der Szintigraphie-Bilder gedankt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wilfried Schmeller
Hanse-Klinik, Fachklinik für Liposuktion
St.-Jürgen-Ring 66
D-23564 Lübeck
E-Mail: ws@hanse-klinik.com

Lymphologie-Kongress

01. bis 03. Oktober 2015
Titisee-Hochschwarzwald

Abstracts der Refresher-Kurse, Workshops und Vorträge

Refresher-Kurs

MLD und Kompressionsverbände sind nicht bei allen Ödem-Krankheitsbildern gleich anzuwenden. Tipps für ein optimales Therapieergebnis. Patientenvorstellung

O. Gültig, Lymphologic® med. Weiterbildungs GmbH, D-Aschaffenburg / H. Pritschow Zentrum für Manuelle Lymphdrainage und Physikalische Therapie, D-Waldkirch / T. Zähringer, Földiklinik, D-Hinterzarten

Vorstellung der Krankengeschichte, Diagnose, Therapieplanung, Prognose, Therapieziel, Krankheitsselbstmanagement von drei Patienten im Plenum. In drei Gruppen werden die Patienten gleichzeitig von den verschiedenen Therapeuten mit der KPE behandelt. Austausch über Therapieeindrücke. „Marktplatz": In drei gleichzeitig stattfindenden Gruppen wird in einer Gruppe die Wiederholung der Grifftechnik, in der zweiten die der Bandagetechnik und in der dritten die der Behandlungsabläufe bei verschiedenen lymphologischen Krankheitsbildern gezeigt und geübt. Feedback und Ende der Veranstaltung. Ziel des Refreshers: Wiederholung und Festigung der Grundlagen der KPE und deren Anwendung am Patienten sowie Anregungen für eine Optimierung der „Vorortsituation in der Praxis".

Workshops

Sensomotoriktraining für Lymphödempatienten

D. Engesser, Földiklinik, D-Hinterzarten

Foto: animaflora - fotolia.com

Titisee

Ziel des Sensomotoriktrainings ist es, das Zusammenspiel von Sensorik, also der Reizaufnahme über Rezeptoren, deren Weiterleitung und Verarbeitung im Zentralnervensystem (ZNS), und Motorik und damit der Antwort des Gehirns auf die sensomotorischen Reize in Form des Aussendens von Signalen des ZNS an die Muskulatur zu verbessern. Es geht dabei erstens um ein neurophysiologisches Stabilisationstraining, das zu einer präziseren Ansteuerung der stabilisierenden Muskulatur führt, und um ein koordinatives Kräftigungstraining der kleinen, haltungsstabilisierenden Muskeln. Die inter- und intramuskuläre Koordination wird verbessert, was zu einer Optimierung der Bewegungsabläufe und Bewegungskontrolle führt. Sensomotoriktraining ist von daher immer auch ein Sturzprophylaxetraining.

Warum macht ein Sensomotoriktraining bei Patienten mit einem Lymphödem Sinn? Zum einen macht ein Sensomotoriktraining als Sturzprophylaxe grundsätzlich Sinn, um Stürze zu vermeiden. Denn ein Sturz ist für Lymphödempatienten immer mit einem erhöhten Risiko verbunden. Zum anderen sind bei Lymphödempatienten immer wieder Stabilitätsdefizite zu beobachten. Dabei spielt sicherlich auch der Faktor des Älterwerdens, verbunden mit Muskelabbau, Gang- und Trittunsicherheiten und Gleichgewichtsschwierigkeiten eine Rolle. Kommen dann noch weitere Faktoren wie Übergewicht und orthopädische Probleme hinzu, verlieren die Patienten immer mehr an Mobilität. Ein Teufelskreis entsteht: Weniger Bewegung führt zu noch mehr Gewichtszunahme, die orthopädischen Probleme werden verstärkt, die Muskel- und Gelenkspumpe wird zu wenig eingesetzt, das Ödem verschlechtert sich, Bewegung fällt noch schwerer, die Lebensqualität sinkt. Ein Sensomotoriktraining kann helfen, diesen Teufelskreis zu durchbrechen.

In der Lymphologie begegnen uns auch Patienten mit Polyneuropathien. Die Ursachen dafür können vielfältig sein. Neben Diabetikern sind vor allem onkologische Patienten, die mehrere Chemotherapiezyklen durchliefen und dadurch eine Chemotherapie induzierte Polyneuropathien (ciPN) entwickelten, betroffen. Oftmals verschwinden diese Polyneuropathien von selbst wieder, viele Patienten leiden aber auch nach längerer Zeit noch unter Taubheits- und Kribbelgefühlen und daraus resultierend unter Gangunsicherheiten. Geschädigt sind bei der ciPN vor allem die distalen, efferenten Nervenbahnen, also die sensorische Reizaufnahme. Die für die motorischen Antworten verantwortlichen afferenten Nervenbahnen sind seltener tangiert. Da die sensorische Wahrnehmung aber diffus ist, gelingt die motorische Antwort nicht mehr exakt, was zu oben genannten Gangunsicherheiten/Ataxien führen kann. Studien deuten darauf hin, dass mit einem Sensomotoriktraining diese Symptome positiv beeinflusst werden können. Ein konsequent durchgeführtes Sensomotoriktraining führt zu mehr Stabilität und Gangsicherheit. Die Patienten gewinnen dadurch wieder mehr Mobilität und Lebensqualität.

Im Workshop werden die Teilnehmer ganz praktisch eine Vielzahl sensomotorischer Übungen kennenlernen, die sowohl

in den Alltag integriert werden und in Trainingsprogramme einfließen können.

Funktionell elastische Taping-Maßnahmen bei Lymphödempatienten

P. Gerstlauer, Städtische Rehakliniken, D-Bad Waldsee / T. Metzger, Timeout Medvital GmbH, D-Schwäbisch-Gmünd

In der modernen Lymphologie gehört das elastische Taping zu den möglichen Therapieoptionen. Wo, wann und wie macht der Einsatz einer Tape-Maßnahme Sinn? Hierzu zeigen wir im Workshop an Praxisbeispielen einige innovative und praxisrelevante Weiterentwicklungen des „funktionellen" elastischen Tapens. Struktur- und dysfunktionsspezifische Tape-Anlagen (lymphatisch plus mögliche Optionen) stehen im Mittelpunkt des Workshops. Abgerundet wird die Praxisvorführung durch therapieergänzende bzw. unterstützende Maßnahmen. Das eröffnet die Chance, neuro-muskulo-skeletal-fascial-vaskulär betroffene Strukturen positiv zu beeinflussen und somit den Wirkungsgrad der „Basistherapien" zu erhöhen.

Psychohygiene für Lymphtherapeuten

M. Dutton, Földiklinik, D-Hinterzarten

Anforderungen und Belastungen der Lymphtherapeuten/-innen werden exploriert. Kompetenzen im Umgang mit beruflichen Belastungen (z.B. Compliance bei „schwierigen" Patienten) werden vermittelt und eingeübt. Anregungen zur Burn-Out-Vorbeugung werden gegeben und mit praktischen Übungen zur Resilienzförderung begleitet.

Lymphtherapie beim Pferd

M. Fuggert, Lymphologic® med. Weiterbildungs GmbH, D-Glashütten / D. Berens von Rautenfeld, Zentrum Anatomie Med. Hochschule Hannover, D- Hannover

Informieren Sie sich über das Kurskonzept Manuelle Lymphdrainage (MLD) beim Pferd, welches durchaus auch für Physiotherapeuten und Ärzte interessant sein dürfte, die nicht am Pferd arbeiten wollen. Am Pferd werden sowohl die MLD als auch kompressive Maßnahmen demonstriert, weshalb festes Schuhwerk erforderlich ist, falls Sie am Pferd tätig werden wollen. Neben der unterschiedlichen Genese des Lymphödems beim Pferd und Menschen thematisieren wir die Prävention lymphologischer Erkrankungen bei Sportpferden, die Einbeziehung der Patientenbesitzer in das Therapiekonzept und die Behandlung des Sehnenapparates und der Muskulatur, die beim Pferd von besonderer Bedeutung ist. Es hat sich bewährt, Physiotherapeuten und Tierärzte zusammen auszubilden, da auch Tierärzte vermehrt selber Pferde behandeln. Bei Bedarf sichern wir Teilnehmern des Workshops bevorzugt einen Platz in einem unserer MLD-Kurse (Pferd) zu.

Wundversorgung in der lymphologischen Praxis

A. Glod, P. Völkle, Földiklinik, D-Hinterzarten

Circa 3,8 % der primären Lymphödeme (*Moffatt* 2012) werden von einem Ulcus cruris begleitet. 7,8 % der in die Földiklinik stationär aufgenommenen Patienten haben eine chronische Wunde. Die lymphologische Wunde gibt es nicht, für die Wundentstehung verantwortlich sind Begleit- oder Grunderkrankungen, wie die chronisch venöse Insuffizienz, Diabetes mellitus, Autoimmun-Vaskulitiden, pAVK, bakterielle Infektionen und Mykosen. Die chronischen Wunden sind bereits über lange Zeit bestehend, und die Lymphödeme liegen meist in einem dekompensierten Stauungszustand des Stadium II oder III vor. Den Kriterien der Wundbehandlung entsprechend liegt meist eine exsudativ inflammatorische Phase vor, und bei Anwendung des TIME-Konzeptes stehen Exsudatmanagement und Infektkontrolle im Vordergrund. Das standardisierte interdisziplinäre und interprofessionelle Konzept der Földiklinik sieht die medizinische Behandlung der Grunderkrankungen in Kombination mit einem eng verzahnten System aus intensivierter KPE und modernem Wundmanagement vor. Im Rahmen der KPE ist die regelmäßige Wundranddrainage von Bedeutung, im Wundmanagement die Verfügbarkeit der Wundvakuumversiegelung (NPWT) und des Wasserskalpells (Débritom®).

Im ambulanten Bereich kann neben der KPE die Wundbehandlung nur in einem vereinfachten und vor allem kostengerechten Modus stattfinden. Dieser Workshop zeigt Möglichkeiten des stationären und ambulanten Wundmanagements. Die Möglichkeiten und juristischen Restriktionen im ambulanten Management werden diskutiert. Modelle der zeitlichen Koordination zwischen Wundmanager und Lymphtherapeut werden aufgezeigt und die Bedingungen, unter denen der Lymphtherapeut auch als zertifizierter Wundassistent WAcert® DGfW/ Physiotherapeut oder Wundtherapeut WTcert®DGfW/ Physiotherapeut tätig sein kann.

Die Wundexpertin *Peggy Völkle* demonstriert im Nachgang die praktische Anwendung der geläufigen Wundprodukte des modernen feuchten Wundmanagements.

Vorträge

I. Lymphologie interdisziplinär

Das multikausale Ödem: Die besondere Herausforderung für die Therapie

S. Wagner, Angiologie RehaClinic AG, CH-Bad Zurzach

Häufigster Grund für die Ödembildung, neben einer beeinträchtigten Lymphtransportkapazität, ist eine verstärkte Filtration durch eine Hypertonie im venösen Kreislaufsystem, sei es als Folge einer venösen Insuffizienz oder Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, erhöhtem intraabdominalen Druck (Adipositas), um nur einige häufige der zahlreichen Ursachen zu nennen, die zudem meist noch in Kombinationen vorliegen. Das dekompensierte Ödem als „gemeinsames Symptom" vieler zugrunde liegender Krankheiten ist aber immer wieder der Hauptzuweisungsgrund zur stationären KPE-Behandlung. Ohne Behandlung der Grundkrankheit wird sich somit

das „Ödemsymptom“ nur unbefriedigend, nicht anhaltend oder gar nicht bessern. So sehen wir im klinischen stationären Alltag häufig multimorbide, ältere Patienten mit multikausalen Ödemen, sehr häufig aufgrund der oben aufgeführten Ursachen. Multikausale Ödeme benötigen eine interdisziplinäre Therapie. Wegen der zeitlichen Limitation des stationären Aufenthaltes in einer Rehaklinik, häufig rund drei Wochen, muss neben dem Therapiebeginn als Behandlungsauftrag gleich nach Eintritt (oder sofort nach Problemmanifestation) ärztlich die medizinischen Krankheitsfaktoren erkannt, zeitnah abgeklärt und therapiert werden. So werden Patienten mit einer latenten Herzinsuffizienz ab Eintritt zusätzlich forciert diuretisch behandelt, bevor durch die Entstauungstherapie eine Dyspnoe manifest wird. Patienten mit zusätzlichen (rezidivierenden) Ulzera müssen fachärztlich auf Veneninsuffizienz oder Venenobstruktion abgeklärt und poststationär der epifaszialen Venensanierung oder gegebenenfalls der venösen Rekanalisation zugeführt werden. Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, arteriosklerotisch oder postaktinisch, sollte bei Eintritt immer abgeklärt werden, um so die Wundheilung einschätzen zu können, den Kompressionsdruck der Perfusion anzupassen oder den Patienten der arteriellen Rekanalisation zuzuführen. Aber auch die Behandlung von Patienten mit Ödem und größeren Wunden erfolgt interdisziplinär zwischen Pflege und KPE-Therapeut/in. So wird bei Ulcera cruris, in zeitlicher Abstimmung mit der Pflege, die Manuelle Lymphdrainage mit sterilen Handschuhen bis in den Wundgrund durchgeführt, nach Verbandsentfernung und Wundreinigung und vor Wiederanlage des Wundverbandes.

Die wahrscheinlich wichtigste Voraussetzung für eine effiziente, ziel- und kostenorientierte stationäre KPE-Behandlung des Patienten mit einem multikausalen Ödem ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Therapie, Pflege und Arzt und die Mitarbeit des Patienten. Im Rahmen eines stationären Settings ist eine solche Zusammenarbeit wegen der kurzen Kommunikationswege einfacher zu erreichen (aber nicht selbstverständlich) als in der Physiotherapieambulanz.

Lymphödeme in der Kardiologie

S. Sörensen, Interne Abteilung, Krankenhaus Mainburg, D-Mainburg

In Deutschland leiden circa 1,3 Millionen (2,2 %) Menschen an der häufigsten Herzrhythmusstörung, dem Vorhofflimmern, zusätzlich besteht bei jedem fünften Europäer ein erhöhter Blutdruck. Beide Erkrankungen führen zu strukturellen Veränderungen am Herzen mit Folgen für die Auswurffraktion. Als häufigsten Ursachen einer kardialen Dekompensation sind diese beiden Entitäten dabei völlig unterschätzt. Die Tachyarrhythmia absoluta mit ihrer sogenannten Tachymyopathie führt dabei zu einer systolischen Herzinsuffizienz, die hypertensive Krise oft durch ihre hervorgerufene Complianceстörung zu einer diastolischen Herzinsuffizienz. Beides geht mit peripheren Ödemen und Dyspnoe bis zum Lungenödem einher. Das richtige Erkennen und die Einleitung einer adäquaten Therapie sind auch in der Lymphologie von großer Bedeutung und können helfen, die lympologischen Therapiemöglichkeiten respektive den Abbruch oder die Fortführung zum Beispiel einer KPE differenzierter zu beurteilen.

(Lymph-)Ödeme in der Gynäkologie und Geburtshilfe

M. Kunze, Universitätsfrauenklinik, D-Freiburg

Einleitung: Bis zu 80 % der Schwangeren entwickeln periphere Ödeme vor allem der unteren Extremität. Diesen Schwangerschaftsödemen wird keine wesentliche pathologische Bedeutung beigemessen, da sie die Prognose von Mutter und Fötus nicht negativ beeinflussen. Die Schwangere empfindet diese Ödeme jedoch meistens als sehr beeinträchtigend. Periphere Ödeme werden auch in der Genese des Karpaltunnelsyndroms oder der Faszialisparese in der Schwangerschaft diskutiert. Es gibt in der Literatur kaum Studien zu therapeutischen Interventionen bei Beinödemen in der Schwangerschaft und daher keine klaren Empfehlungen.

Während der Schwangerschaftsvorsorge sollte auf die Entwicklung von Ödemen geachtet werden. Dies soll vor allem der frühzeitigen Erkennung einer Präeklampsie (Hypertonie und Proteinurie) dienen. Früher wurde dieses Krankheitsbild auch als EPH-Gestose nach der Trias der Leitsymptome (Edema, Proteinurie und Hypertonie) bezeichnet. Da die Ödeme ein unspezifisches Symptom sind, wurden sie aus der Definition entfernt. Die Ödementwicklung hat nur dann eine prognostische Bedeutung, wenn sie schnell entsteht oder ein ausgeprägtes Gesichtsödem besteht. Bei präeklamptischen Schwangeren ist das Risiko eines generalisierten Ödems (u.a. Lungenödem) deutlich höher. Bereits vorbestehende Lymphödeme, wie zum Beispiel bei einer Patientin mit sekundärem Lymphödem nach Trachelektomie und Lymphonodektomie bei Zervixkarzinom (Falldarstellung), verschlechtern sich meistens während der Schwangerschaft. Solche Patientinnen erfordern eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Zusammenfassung: Ödeme in der Schwangerschaft sind häufig und haben keinen besonderen Krankheitswert. Jedoch können sie auch eine Hinweis auf eine Schwangerschaftserkrankung sein. Differenzialdiagnostisch müssen in der Schwangerschaft alle Arten von Ödemen (kardial, renal, hepatogen, Thrombosen usw.) bedacht werden.

Lymphödem als erstes Zeichen eines Malignoms – drei Fallbeispiele aus der interdisziplinären Ambulanz

M. Plett, Interdisziplinäres Venenzentrum, Helios Klinikum, D-Wuppertal
(Co-Autoren: S. C. Hofmann, M. Tosch, U. Kusenack, P. Lehmann, Hautklinik, Helios Klinikum, D-Wuppertal)

Das erstmalig aufgetretene zentrale Lymphödem kann ein Zeichen einer malignen Erkrankung sein. In unserem interdisziplinären Venenzentrum wurden retrospektiv im Zeitraum 01.01.2013 bis 31.12.2013 insgesamt 1607 Patienten ambulant und/oder stationär untersucht und behandelt, davon waren 253 Patienten mit lymphologischen Erkrankungen erfasst. Die Akten mit dem im SAP-Sys-

tem erfassten ICD-10 Code I89.0 wurden eingesehen und ausgewertet. Bei drei (1,2 %) der untersuchten ambulanten Patienten ergab eine umfangreiche Ursachensuche wegen des neu diagnostizierten Lymphödems eine maligne Erkrankung. Diese Fälle werden im Folgenden dargestellt.

Eine 43-jährige Frau stellte sich mit Varikose rechts zur Planung einer Operation vor. Sie klagte zusätzlich über eine Schwellneigung mit Spannungsgefühl des linken Beines. Klinisch fand sich links keine fassbare Schwellung des Beines. In der Duplexsonographie beider Beine fielen neben der bekannten Stammvarikose rechts in der linken Leiste zwei echoarme Lymphknoten auf. Letztendlich wurde ein Non-Hodgkin-Lymphom Stadium II A

Foto: j.b.photo - fotolia.com

Schwarzwald-Hof

diagnostiziert und mittels Radiatio beider iliakalen und inguinalen Lymphabflussgebiete kurativ therapiert.

Im zweiten Fall wurde ein 24-jähriger Tennislehrer mit Gesichtsschwellung in die Hautklinik eingewiesen. Bei der konsiliarischen Duplexsonographie fand sich ein ausgedehntes s.c. Lymphödem des Kopfes, beider Schultern und des proximalen Thorax. Im Röntgen-Thorax wurde eine ausgeprägte Raumforderung im oberen Mediastinum nachgewiesen. Es erfolgte bei einer oberen Einflussstauung notfallmäßig eine perkutane Bestrahlung mediastinal und schlussendlich wurde ein hochmalignes B-Zell-Lymphom Stadium II A, IPI 2 diagnostiziert und behandelt.

Die dritte Patientin (65 Jahre) stellte sich wegen zunehmender s.c. Ödeme des Unterbauches und der Genitalregion mit Beteiligung zunächst des rechten Oberschenkels vor. Die hausärztlichen Untersuchungen mit Labor und MRT des Unterbauches sowie die gynäkologische Kontrolle ergaben keinen pathologischen Befund. Bei Verdacht auf Lymphabflussstörung im Epigastrium erfolgte eine Duplexsonographie des Abdomens. Dabei wurde eine circa 2 cm große hypodense Raumforderung in Höhe des Pankreas präaortal nachgewiesen. Die laparoskopisch gewonnene Biopsie ergab ein solides Karzinominfiltrat. Trotz ausgedehnter Untersuchungen wurde der Primärtumor nicht gefunden und die Diagnose des CUP-Syndroms gestellt.

Diskussion: Die interdisziplinäre und fachübergreifende Zusammenarbeit in der Klinik ermöglichte in kurzer Zeit die Diagnosestellung und die Therapieeinleitung. Die frühzeitige Diagnosestellung eines Karzinoms verbessert die Überlebenschancen der Patienten. Bei Betrachtung dieser drei Fälle und deren Verläufe wird deutlich, dass ein diskretes Lymphödem als erstes Zeichen einer malignen Erkrankung leicht übersehen oder fehlinterpretiert werden kann. Unter Würdigung der Patientenangaben im Rahmen einer ausführlichen Anamnese können auch bei klinisch diskreten Befunden maligne Erkrankungen in frühen Stadien diagnostiziert und dann auch erfolgreicher behandelt werden.

Das multikausale Ödem: Die besondere Herausforderung aus Sicht des Lymphtherapeuten

T. Zähringer, Földiklinik, D-Hinterzarten

Das „multikausale Lymphödem" ist eine Erkrankung, welche durch Co-Morbidität unterschiedlicher Erkrankungen entsteht oder verschlechtert wird. Besonders bei älteren Menschen werden vermehrt multikausale Lymphödeme diagnostiziert. Auch Adipositas und Bewegungsarmut können Gründe für die Entstehung einiger ödemrelevanter Krankheiten sein. Jede Erkrankung, welche entweder die lymphpflichtigen Lasten erhöht oder aber die Transportkapazität herabsetzt, ist Teil des multikausalen Lymphödems.

Folgende Faktoren können Bestandteile des multikausalen Lymphödems sein:

- Lymphödem primär/sekundär,
- chronische venöse Insuffizienz,
- Herzinsuffizienz,
- Adipositas,
- Lipödem,
- entzündliche Prozesse,
- Diabetes mellitus,
- AVK nach Revaskularisation,
- hormonelle Erkrankungen (zum Beispiel Hypothyreose),
- neurologische Erkrankungen mit Paresen,
- orthopädische Erkrankungen mit Einschränkung der Mobilität,
- altersbedingte Gangunsicherheiten und Mobilitätsdefizit,
- immunologische Erkrankungen mit Kortisontherapie.

Eine physiotherapeutische Herausforderung stellt das Erkennen von therapierelevanten Problemen dar. Im Eingangsbefund sollten unbedingt die für die KPE-Behandlung wichtigen Kontraindikationen erfasst sowie alle gewonnen Informationen, wie Durchblutungssituation, Hautbeschaffenheit, Kraft- und Sensibilitätsstörungen, Haltung, Stand- und Gangsicherheit usw., in den Behandlungsplan einbezogen werden. Die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) wird hinsichtlich der Griffintensität und Kompressionsanlage modifiziert werden müssen. Eine interdisziplinäre Betrachtungsweise in der Therapie ist bei diesen Patienten besonders wichtig. Im Vortrag werden die Herausforderungen, denen sich der Lymphtherapeut stellen muss, beschrieben und mögliche Lösungsansätze aufgezeigt. Um eine Verbesserung der Ödemsituation zu erreichen, muss es gelingen, alle ödemrelevanten Faktoren mit in die Therapie einzubeziehen. Nur so kann der Patient dauerhaft von der Entstauungstherapie profitieren.

II. Neues aus Klinik und Forschung I

Stationäre Rehabilitation von Patienten mit Ödemerkrankungen in einer spezialisierten Klinik. Wirksamkeit der Behandlung

W. Schneider, Baumrainklinik, Haus am Schlosspark, D-Bad Berleburg (Co-Autoren: S. Tobisch[2], R. Reintjes[3,4], K. Schönweiß[5], A. Kassen[2]: [2]BSN medical GmbH, D-Hamburg; [3]Department

Gesundheitswissenschaften, Hochschule für Angewandte Wissenschaften, D-Hamburg; [4]School of Health Sciences, University of Tampere, FIN-Tampere; [5]BSN-JOBST GmbH, D-Emmerich am Rhein)

Einleitung: Aufgrund der Chronifizierung und der Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit ist das Lymphödem eine Erkrankung mit hoher Public-Health-Relevanz (1). Daher stellt sich die Frage, inwieweit eine stationäre Rehabilitation die Arbeitsfähigkeit der Patienten verbessert?

Material und Methoden: Es wurde eine historische Kohortenstudie im Ödemzentrum Bad Berleburg durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste 155 zufällig ausgewählte Patienten zwischen 30-60 Jahren, welche 2008 an einer stationäre Reha im Ödemzentrum teilnahmen (86,5 % weiblich, mittleres Alter 47,0±7,4 Jahre). Pseudonymisierte Daten zu Demographie, Risikofaktoren, Krankheitsbild und Therapie wurden aus Patientenakten erfasst. Arten der Ödeme wurden anhand der Diagnose im Therapieplan identifiziert. Deskriptive Analysen (absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwert und Standardabweichung) wurden mit IBM SPSS Statistics 20 durchgeführt.

Ergebnisse: Patienten mit verschiedenen Ödemen (14,8 % primäres, 33,5 % sekundäres Lymphödem) wurden in dem Ödemzentrum stationär behandelt. Darüber hinaus stellten sich 52,9 % der Patienten mit einem Lipödem vor. Vor der Aufnahme in die Klinik wurden diese Patienten mit Manueller Lymphdrainage (73,5 %) oder Kompressionsbandagierungen (29,7 %) versorgt. 76,8 % erhielten Kompressionsstrümpfe. Davon wurde bei 57,1 % die Kompressionsklasse II und bei 11,8 % die Kompressionsklasse III verwendet. Während des Aufenthalts, wurde bei 94,2 % der Patienten die bestehende Kompressionsbestrumpfung angepasst und eine individualisierte Bestrumpfung gewählt (z.B. Flachstrick, geteilte Versorgung). 19,4 % der Patienten erhielten erstmalig Kompressionsstrümpfe. Bezüglich der Arbeitsfähigkeit zeigte sich, dass 40,6 % der Patienten Arbeitsunfähigkeitszeiten von bis zu drei Monaten innerhalb des letzten Jahres vor der Reha berichteten. Zum Zeitpunkt der Aufnahme arbeiteten 29,7 % der Patienten. Nach Abschluss der Behandlung wurden 74,2 % der Patienten arbeitsfähig entlassen. Ebenfalls wurden von 21 Patienten, die vor der Reha mehr als sechs Monate arbeitsunfähig waren, sechs arbeitsfähig entlassen.

Diskussion: Veränderungen in der Kompressionsbestrumpfung deuten darauf hin, dass es Verbesserungsbedarf in der ambulanten Versorgung der Patienten gibt, um die Arbeitsfähigkeit der Patienten wiederherzustellen. Die Wirksamkeit der Reha zur Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit unterstreicht deren Notwendigkeit. Kosten-Effektivitäts-Analysen sowie Studien zur Verifizierung der Ergebnisse dieser monozentrischen Studien sind notwendig.

Foto: Asal Stefan - fotolia.com

Schauinsland

Literatur

1. Hodgson P, Towers A, Keast DH et al. Lymphedema in Canada: a qualitative study to help develop a clinical, research, and education strategy. Curr Oncol 2011;18(6):e260-264.

Vorstellung einer Metastudie des Axillary Web Syndroms/AWS (1/2015) – Management des AWS in der Praxis

E. Josenhans, D-Hamburg

Das Krankheitsbild: Das Axillary Web Syndrom (AWS) (auch Geigensaitenphänomen, Cording oder Strangbildung) ist eine schmerzhafte und funktionseinschränkende Komplikation nach einer Brustkrebsoperation mit Entnahme von Lymphknoten aus der Achsel. Charakteristisch sind strangartige Veränderungen, die meist von der Achsel in den Arm reichen und die Beweglichkeit der Schulter und des Ellenbogens beeinträchtigen. Stränge können sich auch unterhalb der Brust über den Rippen zeigen.

Metastudie zum AWS: Vorgestellt wird eine Metastudie zum AWS, die im Januar 2015 erschien. Sie fasst die Ergebnisse von 37 englischsprachigen Studien (drei randomisierte kontrollierte, elf prospektive, acht retrospektive Studien, eine Dissertation, 14 Fallstudien) zusammen. Die Studien untersuchten die Häufigkeit des Auftretens, den Zeitpunkt des Auftretens, den Zeitpunkt der Auflösung, die Stärke der Schmerzen, die Ursache, die Risikofaktoren, Einschränkung der Mobilität, psychosoziale Faktoren und die Behandlung des AWS.

Es gibt sehr widersprüchliche Aussagen zur Auflösung der Stränge. Einige Autoren (retrospektive Studien) geben an, dass sich das Phänomen innerhalb von drei Monaten selbst behebt. Da dies bereits in der ersten Studie von *Moscowitz* (2001) behauptet wurde, war das Interesse, eine Therapie zu erforschen, gering. Andere Studien (*Josenhans* 2007, *Lacomba* 2009) zeigten, dass Patientinnen noch zwölf Monate postoperativ eine Strangbildung aufwiesen (bis 17 % der Fälle). Neun der Studien empfehlen manueller Techniken zur Lösung der Stränge, es gibt allerdings keine Untersuchungen, die verschiedene physiotherapeutische Interventionen vergleichen.

Eine Studie erwähnt, dass es keinen zusätzlichen positiven Effekt brachte, wenn neben manuellen Lösungstechniken auch Lymphdrainagen angewandt wurden.

Als ein Fazit der Metastudie wird dringend empfohlen, weiter zu erforschen, welche Interventionen zur Verkürzung der schmerzhaften und einschränkenden Symptome des AWS führen können.

Management des AWS in der physiotherapeutischen Praxis: Die Autorin hat in ihrer Praxis in Hamburg eine spezielle manuelle Therapie zur Lösung der Symp-

tome des AWS entwickelt. Im Rahmen einer Studie an 105 Patientinnen mit Strangbildung wurde die Therapie auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen überprüft. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Therapie äußerst effektiv ist und keine Komplikationen, wie zum Besipiel Lymphödeme, provoziert. 2007 wurde diese Studie über die Behandlung des AWS veröffentlicht und gewann den Wissenschaftspreis des ZVK. Vorgestellt wird im Vortrag das Krankheitsbild, die Behandlung und das Management des AWS in der physiotherapeutischen Praxis. Empfohlen wird die Aufnahme der AWS-Therapie in das Curriculum der Lymphdrainageausbildung, um das Wissen darüber zu verbreiten und Therapeuten für dieses nicht seltene Krankheitsbild auszubilden.

Apparative intermittierende Kompression bei Balletttänzern

A. Miller, Praxis „die hautexperten", D-Berlin

Balletttanz ist die Kombination aus Leistungssport und Ästhetik, die insbesondere bei Profitänzern täglich Höchstleistungen abfordert. Während im Spitzensport die Behandlung durch Manuelle Lymphdrainage und apparative Kompression fester Bestandteil der physiotherapeutischen Betreuung ist, gibt es bisher keine Studien zum Balletttanz.

Die Tänzer des Staatsballetts Berlin erhielten zwei verschiedene Geräte zur apparativen intermittierenden Kompression und füllten anschließend Fragebögen aus, die das Allgemeinbefinden, die körperliche Leistungsfähigkeit, das Schwellungsgefühl der Beine, die Schmerzhaftigkeit der Beine und das Spannungsgefühl erfragten. Zudem wurden Alter, Behandlungsdauer und Gerät erfasst.

Trotz einer durchschnittlichen Behandlungszeit von nur zehn bis 20 Minuten zeigten sich bei fast allen Tänzern eine deutliche Steigerung von Leistungsfähigkeit und Allgemeinbefinden sowie eine Linderung der Beschwerden der Beine. Das entspricht den Studienergebnissen, die bei Kompressionstherapie im Leistungssport berichtet werden. Vermutet werden ein beschleunigter Abtransport von Laktat und eine Optimierung des Stoffwechsels der Muskulatur.

Der Versorgungsvertrag „Behandlung des chronischen Lymphödems" in Sachsen-Anhalt – Erfahrungen nach einem Jahr

T. Hirsch, D-Halle

Einleitung: Als Ergebnis jahrelanger Gespräche und Verhandlungen wurde am 01. November 2014 ein Versorgungsvertrag nach §73a SGB V zur ambulanten Versorgung von Patienten mit chronischem Lymphödem, Lipödem und verwandten Ödem-Entitäten zwischen der AOK Sachsen-Anhalt, der KV Sachsen-Anhalt und lymphologischen Schwerpunktpraxen abgeschlossen. Ziele waren die Vereinfachung der bürokratischen Strukturen, die rechtliche Absicherung und eine wirtschaftliche Abbildung des Aufwandes, den die Umsetzung einer leitliniengerechten Entstauungstherapie erfordert. Die Schwierigkeiten in der Vertragsentwicklung resultierten unter anderem daraus, dass die Leistungen der Komplexen Physikalischen Entstauung im Prinzip bereits Bestandteil der Regelversorgung durch die GKV sind, diese aber von unterschiedlichen Leistungserbringern vollzogen werden.

Chancen und Limitierungen des Versorgungsvertrages: Die AOK Sachsen-Anhalt hat die Notwendigkeit einer Verbesserung der Versorgungsstrukturen für Ödempatienten erkannt und den festen Willen unter Beweis gestellt, die Prozesse zu optimieren.

Gesetzliche Vorgaben erschweren die interdisziplinäre Kooperation der an der Behandlung beteiligten Leistungserbringer unter ambulanten Bedingungen, was die Umsetzung der Behandlung analog einer stationären Reha-Einrichtung erschwert. Der Vertrag bezieht sich aus diesem Grund allein auf den ärztlichen Behandlungsabschnitt. Die Vergütung erfolgt extrabudgetär und orientiert sich an bereits bestehenden Verträgen nach §73a SGB V (z.B. zur chronischen Niereninsuffizienz). Zur Kostenkontrolle wurde der Vertrag von Seiten der GKV auf Versicherte mit Krankentagegeldanspruch (nicht berentet) beschränkt und im Falle eines positiven Assessments bezüglich der Anzahl der pro Jahr eingeschlossenen Patienten limitiert. Die für die Heil- und Hilfsmittelversorgung zuständigen Mitarbeiter der AOK Sachsen-Anhalt und auch Beratungsärzte des MDK wurden speziell geschult. Eine bevorzugte Bearbeitung der Verordnungen durch die beteiligten Vertragspraxen konnte vereinbart werden.

III. Lymphgefäße, Interstitium und Mikrozirkulation

Die endotheliale Glykokalix – Ein Nano-Kosmos der besonderen Art

H. Zöltzer, Universität Kassel/FB 19, Humanbiologie, D-Kassel

Die Glykokalix ist der an Proteine und Lipide gebundene Kohlenhydratanteil auf der äußeren Seite der Zellmembran. Die Zusammensetzung und der Aufbau der Glykokalices sind unterschiedlich bei den verschiedenen Zellarten und zwischen Individuen einer Art.

Auch befindet sich die Glykokalix in einem ständigen Auf- und Abbau.

Die Funktionen der Glykokalix sind äußerst vielfältig, so zum Beispiel:

- Stabilisierung der Zellmembran,
- Bindung von Zellen untereinander (Gewebeaufbau),
- Aufbau von temporären Kontakten (z.B. Interaktion zwischen Endothel und Granulozyt),
- Schutz vor Selbstverdauung,
- Selektion von Stoffen, die resorbiert werden sollen,
- Aufbau eines kolloidosmotischen Gradienten durch das Endothel,
- Rezeptor für extrazelluläre Signale (z. B. für Hormone),
- Verantwortlich für die Antigeneigenschaften einer Zelle.

Die Glykokalix aller Zellen und damit auch der Endothelzellen spielt für alle von der Zelle zu erbringenden Leistungen eine Schlüsselrolle.

Diese circa 500 nm dünne, gelartige endotheliale Glykokalix ist die Schnittstelle zwischen Endothelzellen und dem

fließenden Blut mit Plasma und Zellen. Sie moduliert die Permeabilität des transkapillären Wasseraustausches, ist mechanischer Wandler für Flüssigkeitsscherstress in das endotheliale Zytoskelett, welches dann chemische Antworten induziert, und reguliert das Zusammenspiel mit den Blutzellen, insbesondere bei Entzündungen.

Die Rolle der Lymphgefäße bei Tumorwachstum und Metastasierung

L. Dieterich, M. Detmar, Institut für Pharmaz. Wissenschaft, ETH Zürich, CH-Zürich

Tumorwachstum und -progression wird häufig von einer Aktivierung des lymphatischen Systems begleitet, welches sich in einer Erweiterung bestehender Gefäße sowie Gefäßneuwachstum (Lymphangiogenese) im Bereich des Primärtumors, aber auch im nächstgelegenen Lymphknoten äußern kann. Diese Aktivierung resultiert aus der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, allen voran Vascular Endothelial Growth Factor C (VEGF-C) und VEGF-A, durch Tumorzellen sowie den Tumor infiltrierende Leukozyten. In einigen Tumorarten, zum Beispiel beim malignen Melanom, konnte mithilfe klinischer Studien nachgewiesen werden, dass Lymphangiogenese in der Tumorperipherie sowie die Gegenwart intratumoraler Lymphgefäße mit einer erhöhten Neigung zur Metastasierung und einer generell schlechteren Prognose für den Patienten einhergehen. Hierfür gibt es vermutlich mehrere Gründe. Einerseits sind lymphatische Gefäße bekannterweise aktiv am Metastasierungsprozess beteiligt, da sie als Transportsystem und als Speicher für metastasierende Tumorzellen fungieren können. Andererseits deuten neueste Erkenntnisse darauf hin, dass lymphatische Endothelzellen, vor allem solche im Lymphknoten, einen erheblichen Einfluss auf das Immunsystem haben. So konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass lymphatisches Endothel im gesunden Organismus für die Aufrechterhaltung peripherer Toleranz eine große Bedeuting hat, indem es T-Zellen inhibiert. Daher wird vermutet, dass es auch die Immunantwort gegen Tumore schwächen kann.

In unserem Labor arbeiten wir mit verschiedenen orthotopischen Tumormodellen (Brustkrebs, Melanom) in der Maus, mit dem Ziel, eine genaue, molekulare Charakterisierung tumorassoziierter Lymphgefäße durchzuführen. Hierzu wird Tumorgewebe enzymatisch verdaut, und die lymphatischen Endothelzellen werden mittles Durchflusszytometrie isoliert. Anschließend erfolgt RNA-Sequenzierung zur Bestimmung der Genexpression. Mithilfe dieser Technik konnten wir einige potenzielle Zielproteine für zukünftige, zielgerichtete Therapien identifizieren, die die Metastasierung als auch die Immunregulation durch lymphatische Endothelzellen verringern könnten. So konnten wir unter anderem zeigen, dass VCAM-1, ein Adhäsionsprotein, welches normalerweise in entzündeten Blutgefäßen exprimiert wird, auch in tumorassoziierten Lymphgefäßen vorhanden ist und die Interaktion mit Tumorzellen ermöglicht. Weiterführende Studien werden zeigen, ob VCAM-1-blockierende Antikörper die Krebsmetastasierung in vivo verringern können

Gynäkologische Endokrinologie: Sexualhormone und Ödemneigung

A. Hanjalic-Beck, Centrum für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, D-Freiburg

Beginnend mit der Pubertät bis zu den Wechseljahren ist der weibliche Körper stets physiologischen Hormonschwankungen ausgesetzt. Dies betrifft insbesondere die Sexualhormone, zu denen Östrogene, Gestagene (z.B. Progesteron) und Androgene (z.B. Testosteron) gehören. Neben der primären Wirkung auf den weiblichen Zyklus und die Fortpflanzung beeinflussen diese Hormone vielfältig den Stoffwechsel und die Psyche.

Durch den typischen zyklischen Verlauf der Sexualhormone während der reproduktiven Phase oder durch physiologische Schwankungen in den Übergangsphasen wie Pubertät, Schwangerschaft oder Wechseljahren können für einen Teil der Frauen bemerkbare Symptome auftreten, die mit einem Leidensdruck einhergehen. Solche Symptome, bekannt auch als prämenstruelles Syndrom (PMS) oder klimakterische Beschwerden, beinhalten häufig auch das Problem der Ödemneigung und der Gewichtszunahme/-schwankung. Des Weiteren können Hormonstörungen wie Hyperandrogenämie oder Schilddrüsenfunktionsstörungen zu unregelmäßigen Zyklen und somit zum Hormonmangel führen, im Rahmen dessen auch Gewichtsveränderungen und Ödeme auftreten können. Im folgenden Beitrag wird die besondere Rolle der Sexualsteroide auf die Gefäßaktivität, Salz- und Wasserretention sowie auf das Fettgewebe dargestellt. Außerdem werden therapeutische Ansätze aus dem gynäko-endokrinologischen Gebiet erläutert.

IV. Lymphologische Notfälle

Anatomische Varianten der Zisterna chyli und des D. thoracicus

D. Berens v. Rautenfeld, Zentrum Anatomie, Medizinische Hochschule, D-Hannover / S. Aurenz, Tierärztliche Praxis für Pferdephysiotherapie, D-Neustadt

Es mag verwunderlich sein, dass makroanatomische Untersuchungen immer noch erforderlich erscheinen. Wir führen dies darauf zurück, dass die Anzahl der untersuchten Präparate in den Veröffentlichungen aus statistischer Sicht gering war, um Zusammenhänge zwischen der postmortalen in Abhängigkeit zur physiologischen bzw. pathophysiologischen individuellen Situation des Ductus thoracicus (DT) zu rekonstruieren. Im Rahmen des Hannoveraner Untersuchungsprojektes werden seit 2010 geeignete Präparate der Präparierkurse im Hinblick auf den DT evaluiert. In diesem Beitrag werden erstmals Zahlen von 2014/2015 im Zusammenhang zu einigen Befunden vorgestellt.

So ist in der Literatur der topographische Verlauf des DT nicht restlos geklärt. Besonders die Topographie seines Endabschnittes ist von sonographischer Bedeutung, worauf bereits *Seegr* (2007) hingewiesen hat. Die funktionelle Variabilität des Lymphzeitvolumens hat offenbar einen Einfluss auf cisternenartige Ausbildungen nicht nur im Anfangsabschnitt des DT. Wir gehen davon aus, dass die Cis-

terna chyli keine genetisch angelegte Erweiterung des DT repräsentiert. Darüber hinaus ist die Lage des DT mit der flankierenden V. azygos und Aorta durch häufig vorhandene skoliotische Veränderungen der Wirbelsäule nach rechts bzw. links der Wirbelsäule verschoben.

Fallvorstellung: Konservative Therapie einer Patientin mit Chylaskos und chylösen Pleuraergüssen

E. Triantafyllou, GR-Athen

Die primären Lymphödeme unserer 46-jährigen Patientin wurden im Alter von zwei Jahren während eines Krankenhausaufenthaltes diagnostiziert. Seit diesem Krankenhausaufenthalt entwickelte die Patientin nach und nach Lymphödeme des Thorax, des Perikards, des Darmes und der ganzen Bauchregion, der unteren Rumpfquadranten, der Beine und des Genitals. Pro Jahr hatte die Patientin bis zu zehn Erysipelinfektionen zu überstehen. Von 1991 bis 2008 war die Patientin für neun Aufenthalte von 20 bis 40 Tagen in der Földiklinik, Lymphologische Fachklinik, Hinterzarten. Seit 2013 ist diese multimorbide Patientin in unserem interdisziplinären Zentrum für Physiotherapie „Bionadrasis" in Athen in Behandlung. Die ganze KPE Phase I wird in unserer lymphologischen Fachabteilung bis zur Flachstrick-Kompressionsversorgungsanmessung durchgeführt. Wegen ihres guten Krankheitsselbstmanagements kommt die Patientin für die nächsten zehn Tage bis zur Lieferung der Kompressionsversorgung alle zwei bis drei Tage zur KPE in unsere Praxis.

Ich werde Ihnen die Entwicklung der Erkrankung von Anfang an und das Ergebnis unseres ambulanten Lymphödemmanagements und der Komplexen Physikalischen Entstaungstherapie anhand einer Fotodokumentation, Umfangsmessung und von Ultraschallbildern des Herzens zeigen.

V. Komplexe Fehlbildungen und Syndrome in der Lymphologie

Genetik der Lymphangiogenese

J. Wilting, Universitätsmedizin, Zentrum Anatomie, Abt. Anatomie und Zellbiologie, D-Göttingen

Während das embryonale Blutgefäßsystem des Menschen mit dem Einsetzen des Herzschlags am 21. Entwicklungstag bereits angelegt ist, entsteht das Lymphgefäßsystem deutlich später. Mittels Routinehistologie lassen sich die jugulären Lymphsäcke erst in der sechsten bis siebten Woche nachweisen. Die Differenzierung von venösem Endothel in lymphatisches Endothel wird dabei wesentlich von dem Transkriptionsfaktor SOX18 induziert und durch den Transkriptionsfaktor PROX1 aufrechterhalten. Mutationen im PROX1-Gen sind beim Menschen bislang nicht beobachtet worden. Das Molekül ist essenziell für die Entwicklung verschiedener Organsysteme, sodass seine Fehlfunktion sehr wahrscheinlich schon in Frühstadien zum Abort führt. Mutationen im SOX18-Gen rufen das Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie-Syndrom (HLTS) hervor (Online Mendalian Inheritance in Man, OMIM Nr.: 607823). Das embryonale Wachstum der Lymphgefäße wird durch den Vascular Endothelial Growth Factor-C (VEGF-C) und seinen Hauptrezeptor, VEGFR-3, kontrolliert. Die Mehrzahl der primären Lymphödeme geht auf Mutationen in der VEGF-C-VEGFR-3-Signalkaskade zurück:

Foto: animaflora - fotolia.com

Titisee

- Hereditäres Lymphödem I-A (Nonne-Milroy-Lymphödem); Gen: FLT4 = VEGFR-3; OMIM Nr.: 153100.
- Hereditäres Lymphödem I-D; Gen: VEGF-C; OMIM Nr.: 615907.
- Die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTPN14 reduziert die Aktivität des VEGFR-3. Mutationen des PTPN14 Gens bewirken Choanen-Atresie und Lymphödem; OMIM Nr.: 613611.

Die vermutlich zweithäufigste Ursache für primäre Lymphödeme sind Fehlentwicklungen der Lymphgefäßklappen. Hier besitzt der Transkriptionsfaktor FOXC2 eine wichtige Funktion. Mutationen des FOXC2-Gens rufen das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom hervor; OMIM Nr.: 153400. Neben Beinlymphödemen kann bei vielen Patienten auch ein Reflux in die V. saphena magna und die Bildung von Varizen beobachtet werden, da FOXC2 auch die Entwicklung der Venenklappen steuert. Einige weitere „Lymphödem-Gene" sind in den letzten Jahren entdeckt worden, ihr Wirkmechanismus ist aber meistens nicht bekannt.

Kürzlich wurden erstmals somatische Mutationen entdeckt, die mit der Entstehung von lymphatischen Malformationen (Lymphangiomen) einhergehen. Dabei handelt es sich um Mutationen im Gen PIK3CA, also in der katalytischen Untereinheit der Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat-3-Kinase. Dieses Molekül leitet „Überlebenssignale" weiter, die zum Beispiel vom VEGFR-2 kommen können. VEGFR-2 ist auf Blut- und Lymphendothelzellen vorhanden. Fazit: Für Patienten mit Kinderwunsch wird es wichtig sein zu diagnostizieren, ob die entsprechende Mutation in den Keimzellen vorhanden ist oder ob es sich um eine spontane somatische Mutation handelt.

Komplexe Vaskuläre Malformationen aus lymphologischer Sicht

E. Földi, Földiklinik, D-Hinterzarten

Gefäßfehlentwicklungen können die Abschnitte der Arterien, Venen und Lymphgefäße betreffen. Primäre Lymphödeme sind Folgen der Fehlentwicklung der Lymphgefäße. Sie können in verschiedenen Formen vorliegen und auch in Kombination mit weiteren Malformationen. Bedingt durch die embryonale Entwicklung unterscheiden wir trunkuläre und extratrunkuläre Fehlentwicklungen der Lymphgefäße. Zu den trunkulären gehören Hyperplasie, Hypoplasie und Aplasie der Gefäße mit der Konsequenz eines primären Lymphödems. Die extratrunkulären Fehlbildungen treten in einem früheren Stadium der embryonalen Entwicklung auf als lokalisiertes retikuläres

Netzwerk mit amorphem Cluster. Zu dieser Gruppe der Malformationen gehören mikrozystische Lymphangiome oder auch Hygrome. Charakteristisch ist, dass sich in diesen Gebilden auch residuelle mesenteriale Zellen befinden mit der Eigenschaft, unter entsprechenden Stimuli zu wachsen, zum Beispiel bei Pubertät, Schwangerschaft oder nach Traumata. Selten sind trunkuläre und extratrunkuläre Fehlbildungen gleichzeitig vorhanden.

Die Fehlentwicklungen der Lymphgefäße können auch ein Teil eines Syndroms sein, sie können in Kombination mit venösen oder arteriellen Malformationen – am häufigsten mit arteriovenösen Shunts – kombiniert sein. Die komplexen vaskulären Malformationen können wir aus lymphologischer Sicht, insbesondere aus der Sicht möglicher Therapien, unterscheiden in solche, die mit einer Einschränkung der Lymphtransportkapazität einhergehen und solche, welche neben der Einschränkung der Transportkapazität auch mit einer Erhöhung der lymphpflichtigen Lasten verlaufen. 12 % der Patienten mit primären Lymphödemen weisen weitere Gefäßmalformationen auf. Der Vortrag beschäftigt sich mit klinischen Symptomen, welche auf weitere Gefäßfehlbildungen hinweisen und die möglichen konservativen Therapieoptionen.

Bildgebung der Gefäßfehlbildungen: Diagnostik und Verlaufskontrolle

J. Geiger, Universitätskinderklinik, Bilddiagnostik, CH-Zürich

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von (Lymph-)Gefäßfehlbildungen stehen als bildgebende Verfahren in erster Linie die Sonographie und die MRT zur Verfügung. Für lokale Befunde kommt die Sonographie mit Farbdoppler zum Einsatz, um eine Einschätzung von der Art einer Malformation zu bekommen. Bei komplexeren Fehlbildungen jedoch hat die Sonographie Limitationen, sowohl was die Ausdehnung in die Tiefe als auch was die Manifestation in anderen Körperregionen betrifft.

Die MRT bietet den Vorteil einer genaueren Beurteilung und Charakterisierung der Gefäßfehlbildungen. Sie kann auf eine betroffene Körperregion hin ausgerichtet werden, um beurteilen zu können, ob es sich um lymphatische, venöse, arterio-venöse oder gemischte Malformationen handelt, ob beispielsweise eine Knochenbeteiligung oder eine zusätzliche Hypertrophie des Fettgewebes vorliegt. Insbesondere bei Kindern mit komplexen syndromalen Gefäßfehlbildungen eignet sich die Ganzkörper-MRT, um eine Standortbestimmung über das Ausmaß der von den vaskulären Malformationen betroffenen Körperregionen zu bekommen. Mithilfe geeigneter MRT-Sequenzen und der Gabe von Kontrastmittel gelingt es in der Ganzkörper-MRT, die Ausdehnung komplexer vaskulärer Malformationen in weniger als einer Stunde zu untersuchen. Dies ist vor allem bei Patienten mit syndromalen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Proteus-Syndrom oder Klippel-Trénaunay-Syndrom, von großer Bedeutung. Die MRT eignet sich auch sehr gut für Verlaufskontrollen, um nach Interventionen, operativen Eingriffen oder konservativer/medikamentöser Behandlung das Therapieansprechen oder einen möglichen Progress der Erkrankung im Verlauf zu beurteilen. Eine orientierende Bewertung des Therapieerfolgs kann je nach Lokalisation des Befunds und Art der Behandlung bei isolierten Läsionen auch sonographisch erfolgen.

Im Einzelfall sollten Röntgen- oder CT-Aufnahmen angefertigt werden, wenn es um die Beurteilung der knöchernen Stabilität bei aggressiven destruktiven Prozessen im Rahmen von Lymphangiomatose oder Gorham Stout disease geht.

Foto: Stefan Asal - fotolia.com

Schwarzwald

Therapieoptionen bei komplexen Gefäßfehlbildungen im Kindesalter

J. Rößler, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, D-Freiburg

Fehlbildungen und Syndrome sind in der Lymphologie seltene Beobachtungen, die schwierig einzuordnen sind. Nach der neusten ISSVA-Klassifikation werden bei Lymphgefäß-Malformationen (LM) zwischen zystischen LM (makro-, mikro- und gemischt-zystischen LM), primären Lymphödemen, kanalartigen LM und der generalisierten lymphatischen Anomalie (GLA) sowie der „Gorham Stout disease" (GSD) mit LM differenziert.

LM können einen Hinweis auf genetisch determinierte Syndrome geben, zum Beispiel auf das Nonne-Milroy-Meige-Syndrom, das durch eine Mutation im „Fms-related tyrosinekinase 4"(FLT4)-Gen verursacht wird. Diese Patienten präsentieren zusätzlich Haut- und Nagelanomalien. Umgekehrt können einige genetische Syndrome LM aufweisen. Hierbei muss betont werden, dass viele Syndrome genetisch noch nicht aufgeklärt sind und deshalb eine genaue Zuordnung nicht möglich ist. So ist zum Beispiel die Mutation für das Klippel-Trénaunay-Syndrom (KTS) noch nicht bekannt und Pati-

enten, die Gefäßfehlbildungen an einer Extremität mit Überwuchs aufweisen, können deshalb nicht eindeutig als KTS-Patienten benannt werden. Vor allem bei den Überwuchssyndromen mit bekannten somatischen Mutationen, wie dem Proteus- und dem CLOVE-Syndrom („congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi syndrome"), können Lymphangiome und/oder Lymphödeme auftreten.

Bei der Diagnostik von Fehlbildungen und Syndromen spielt das kontrastmittelgestützte MRT und die genetische Analyse nicht nur der Keimbahn-DNA, sondern insbesondere der DNA aus den entsprechenden Läsionen, eine Rolle.

Das therapeutische Vorgehen bei komplexen Fehlbildungen und Syndromen mit LM kann prinzipiell nach den Leitlinien der Lymphologie durchgeführt werden. Letztendlich scheint aber auch aufgrund der genetischen Befunde, die vor allem im mTOR-Signalweg zu finden sind, eine medikamentöse Therapie sinnvoll. Erste Fallberichte zur Wirkung von Sirolimus (Rapamycine) als mTOR-Inhibitor bei komplizierten Gefäßfehlbildungen sind veröffentlicht. Aktuell ist eine Studie in Vorbereitung, die die Gabe von mTOR-Inhibitoren bei Überwuchssyndromen untersucht

VI. Lymphödem, Lipödem und Adipositas

Fettgewebe und die Funktion des Lymphgefäßsystems

E. Gousopoulos, S. Karaman, K. Blum, M. Detmar, Institut für Pharmaz. Wissenschaft, ETH Zürich, CH-Zürich

Das Lymphgefäßsystem ist ein integraler Bestandteil des Kreislaufsystems, dass eine wichtige Rolle in der Homöostase der Gewebeflüssigkeit, der Immunüberwachung und der diätetischen Lipidaufnahme spielt. Lymphgefäße sind an einer Reihe von Krankheiten beteiligt, wie chronische Entzündungskrankheiten und Tumormetastasierung. Von besonderem Interesse sind Hinweise auf eine Verbindung zwischen Lymphgefäßfunktion und Adipositas. Bei Erkrankungen mit lymphatischer Insuffizienz kommt es zur Vermehrung des Fettgewebes, was darauf hindeutet, dass Lymphe adipogen wirkt. Wir konnten kürzlich zeigen, dass fettreiche Kost („high fat diet"; HFD) im Mausmodell mit eingeschränkter Funktion der Lymphkollektoren verbunden ist, insbesondere mit einer geringeren Frequenz der Kontraktionen und einer verminderten Reaktion auf Mechanostimulation. Darüber hinaus fanden wir eine signifikante negative Korrelation zwischen Funktion der Lymphkollektoren und Körpergewicht. Andere Autoren fanden, dass Adipositas chirurgisch-induzierte Lymphödeme in einem Tiermodell verstärkte. Diese Befunde zeigen, dass die Expansion des Fettgewebes aufgrund einer HFD zu einer Funktionsbeeinträchtigung des Lymphgefäßsystems, vorwiegend der Kollektoren, führt. Ein direkter Effekt der erhöhten Lipide auf die lymphatische Funktion kann jedoch derzeit nicht ausgeschlossen werden. Um die Wirkung einer HFD ohne manifeste Adipositas auf die Lymphfunktion zu untersuchen, setzten wir weibliche Mäuse vor der chirurgischen Induktion eines Lymphödems kurzfristig auf HFD. Unsere Ergebnisse zeigen, dass eine HFD bereits in einem Stadium ohne Übergewicht die Kontraktilität der Lymphgefäße vermindert und das chirurgisch-induzierte Lymphödem verstärkt, zusammen mit einer vermehrten Entzündungsreaktion.

Adipositas assoziertes Lymphödem kompakt

T. Bertsch, E. Földi, Földiklinik, D-Hinterzarten

Die weltweit beobachtbare Adipositasepidemie hat auch unmittelbare Auswirkungen auf unsere lymphologische Arbeit. So hat sich die Patientenpopulation unserer Lymphödempatienten in den vergangenen zehn Jahren dramatisch verändert. Wir sehen heute weniger „klassisch" sekundäre Lymphödeme nach Krebsoperationen, dafür aber stetig mehr Patienten mit multikausalen – Adipositas assoziierten - Lymphödemen. Morbide Adipositas (d. h. Patienten mit einem Body-Mass-Index >40 kg/m²) trägt hierbei wesentlich zur Entstehung von Lymphödemen bei, kann aber auch sekundäre Lymphödeme verschlechtern.

Teil 1 des Vortrages befasst sich mit klinischen Aspekten sowie der Epidemiologie des Adipositas assoziierten Lymphödems. Teil 2 skizziert die Pathophysiologie; Teil 3 setzt sich kritisch mit gängigen Therapieschemata auseinander und weist auf weitere therapeutische – chirurgische – Optionen hin, auf die dann in einem späteren Vortrag dieser Session ausführlicher eingegangen wird.

Ziel dieser sehr kompakten Zusammenfassung ist zum einen auf die zunehmende Bedeutung des Adipositas assoziierten Lymphödems aufmerksam zu machen, andererseits ein Konzept vorzustellen, bei dem unseren Patienten nicht nur kurzfristig, sondern nachhaltig geholfen wird.

Lipödem: Krankheit oder Medien-Hype?

T. Bertsch, E. Földi, Földiklinik, D-Hinterzarten

Frauen mit der Diagnose Lipödem sind eine stetig zunehmende Patientengruppe in der Földiklinik; in unserer lymphologischen Ambulanz stellen diese Patienten inzwischen sogar die Mehrheit dar. Dies korreliert mit der zunehmenden Präsenz des Themas Lipödem in den Medien. Dabei ist die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Erkrankungen nicht immer einfach. Auch gibt es pathophysiologische Rätsel um das Lipödem, die noch zu lösen sind. Der Vortrag beschreibt diese Probleme und versucht, das Lipödem in den Kontext mit anderen Erkrankungen auf der einen Seite und seiner Beachtung in den Medien auf der anderen Seite einzuordnen.

Lipödem oder Lymphödem? Ein ungewöhnlicher Fall

W. Schmeller, A. Baumgartner, Hanse-Klinik, D-Lübeck

Vorgestellt wird der Fall einer 36-Jährigen, die im Jahre 2006 im Verlauf von vier Monaten eine Umfangsvermehrung des rechten Oberschenkels – und auch der

unteren Rumpfquadranten – von weicher Konsistenz und ohne auffallende Dellbarkeit entwickelte. Subjektiv bestand ein mäßiges Schwere- und Spannungsgefühl. Eine 2011 durchgeführte dreiwöchige Kombinierte Physikalische Entstauung (KPE) in einer Lymphologischen Fachklinik bewirkte keine Volumenverminderung des rechten Beines; auf eine ambulante Fortsetzung der KPE bei dem ansonsten schmerzlosen Befund wurde daraufhin von der Patientin verzichtet. Erstaunlicherweise führte jedoch eine Gewichtsreduktion von 93 kg im Jahre 2012 auf 69 kg im Jahre 2014 zu einer Umfangsverminderung des rechten Oberschenkels um 16 cm (von 82 auf 66 cm). Über das weitere erfolgreiche therapeutische Vorgehen sowie über die Auflösung dieses in vielen Aspekten ungewöhnlichen Befundes soll erst beim Vortrag berichtet werden.

Lymphödemmanagement in der ambulanten physiotherapeutischen Praxis

M. Hörner, Klinikverbund Südwest, Kliniken Böblingen, D-Böblingen / V. Kurs, D-Ettlingen / H. Pritschow und Mitarbeiter, Zentrum für Manuelle Lymphdrainage und Physikalische Therapie, D-Waldkirch

- Einführung,
- Erfahrungsbericht lymphologisches Netzwerk Böblingen,
- Störungsfreie KPE Phase I, der Kostenvoranschlag für Kompressionsflachstrick-Versorgung? Mögliche Lösungen.

Während in der Vergangenheit die Phase I KPE fast ausschließlich in der Fachklinik für Lymphologie durchgeführt wurde, hat sich aufgrund von Kompetenzerweiterung und der Spezialisierung von Ärzten und Lymphdrainagetherapeuten diese Situation grundlegend verändert. Immer mehr Ödempatienten können in der ambulanten physiotherapeutischen Praxis entödematisiert werden und müssen ihr vertrautes soziales Umfeld nicht mehr verlassen. Die Lymphdrainagetherapeuten sehen den Patienten während der Phase I KPE täglich, daher ist es naheliegend, dass sie die Versorgungskette in Zusammenarbeit mit Arzt, Sanitätshaus, ggf. Wundmanagement und häuslichem Pflegedienst organisieren und koordinieren.

Nicht adäquate ärztliche Verordnungen, fehlendes Bandagematerial (z.B. Polsterung), Verzögerungen bei der Erstellung oder/und der Bearbeitung des Kostenvoranschlags für die Kompressionsflachstrickversorgung, Missverständnisse und Kommunikationsstörungen in der interdisziplinären Versorgungskette können diesen „Workflow" erschweren und das KPE-Therapieergebnis völlig infrage stellen. Diese „Alltagsprobleme" werden beim Lunchsymposium thematisiert.

Ziel der Veranstaltung: Jede(r) Teilnehmer/in erhält anhand der vorgestellten Praxiserfahrungen Anregungen für eine Optimierung seiner „Vorortsituation" in der Lymphödemversorgungskette!

VII A. Neues aus Klinik und Forschung II

Erkennung, diagnostische Validierung und diagnostische Wegweiser lymphologischer Erkrankungen in einer Universitätshautklinik

A. Czarnecka, Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, D-Halle

Einleitung: Lymphologische Krankheitsbilder werden bis heute, selbst im medizinischen Bereich, „stiefmütterlich" betrachtet, somit geraten diese nicht selten in eine medizinische Versorgungslücke. Die Therapie lymphologischer Patienten wird aufgrund ihrer dermatologischen Komplikationen (wie Erysipele und Rezidiverysipele, Stauungsdermatitis, irritative oder allergische Kontaktekzeme, Papillomatosis lymphostatica) häufig durch Dermatologen wahrgenommen. Somit zeigt die Analyse und Evaluation der Versorgung der im stationären Bereich einer Universitäts-Hautklinik erkannten Patienten mit Lymphgefäßerkrankungen, welche Rolle eine universitäre Hautklinik in der Ersterkennung, diagnostischen Validierung und Therapie lymphologischer Erkrankungen spielen könnte und sollte.

Material und Methoden: Es wurde eine retrospektive Datenanalyse von 376 lymphologischen Patienten (mit 500 einzelnen stationären Fällen) der Universitäts-Hautklinik Halle/Saale in einem fünfjährigen Zeitraum (2009–2013) durchgeführt.

Ergebnisse: Am gesamten stationären Patientengut der Hallenser Hautklinik im Zeitraum von 2009 bis 2013 (gesamt etwa 7500 Fälle) hatten die Lymphgefäßerkrankungen einen Anteil von 6,6 %. Unter allen lymphologisch erkannten Fällen war ein sekundäres chronisches Lymphödem (I89.0) mit einer Häufigkeit von 53,1 % führend. Die primären Aufnahmegründe (Indikationen für eine stationäre Betreuung) bei unseren 500 stationären lymphologischen Fällen waren am häufigsten Erysipele, tiefe Weichgewebeinfektionen und Tumore mit 83 %. Erysipele, Rezidiverysipele, Phlegmonen/tiefe Weichgewebeinfektionen stellten auch gleichzeitig die häufigsten Komplikationen und Lymphödem assoziierten Dermatosen (40 %) dar. Originäre lymphologische Erkrankungen als primärer Aufnahmegrund betrafen 10,4 % aller 500 lymphologischen Fälle.

Bei fast der Hälfte der „lymphologischen" Fälle im Jahr 2013 ermittelten wir die Lymphgefäßerkrankung erstmalig, konnten deshalb bei 65 % dieser Gruppe auch eine spezifische Therapie bereits in der stationären Betreuungsphase einleiten. Bei 46,5 % dieser lymphologischen Fälle in diesem Jahr wurden anamnestische und befundorientierte Datenlücken in der Patientendokumentation registriert.

Diskussion: Die Versorgungsdefizite lymphologischer Patienten ergaben sich aus fehlenden standardisierten Abläufen am Aufnahmetag und könnten durch einen Aufnahmetag-Algorithmus ausgeglichen werden. Der Gebrauch des erstellten Algorithmus-Bogens würde eine strukturierte und rasterartige stationäre Aufnahme, eine Orientierung auf diagnostische und therapeutische Ziele sowie folgend eine optimierte Versorgung lymphologisch Erkrankter erleichtern. Somit könnte eine lymphologische Diagnose- und Therapiebedürftigkeit bereits bei der stationären Aufnahme in eine Hautklinik erkannt und derartige Patienten bestenfalls einer adäquaten und dauerhaften

lymphologischen Therapie ohne zeitliche Verzögerung zugeführt werden.

KPE bei Charcotfuß

F. Hahn, Schwerpunktpraxis ML, D-Saarbrücken

Thema: Zusammenarbeit zwischen Arzt, Lymphtherapeut und Orthopädieschuhmacher.

Materialien: Wundauflagen, Kompressionsmaterial, Orthopädische Schuhe.

Behandlungsmethode: KPE.

Ergebnisse: Behandlungsbeginn, Zwischenbilanz, Gegenwart.

Fallbeispiel: Patient mit Charcotfuß bds., Amputation nach Lisfranc und Chopart, Wundheilungsstörungen, Malum perforans, Spitzfußstellung linker Fuß.

Problemlösung: KPE, Wundauflagen, Orthopädischer Schuh mit Entlastung und Aussparung der Schuheinlage im Bereich des Malum perforans.

Installation der Funktionslymphszintigraphie in einer radiologischen- nuklearmedizinischen Gemeinschaftspraxis. Ein Wettlauf mit der Zeit!

A. Stahl, D-Augsburg

Ziel: Die Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie werden für eine Gemeinschaftspraxis präsentiert, wobei über einen Zeitraum von zwei Jahren eine zunehmende Standardisierung der Untersuchung in mehreren Schritten vorgenommen wurde.

Methodik: Es wurde eine Testphase (keine standardisierte Laufbelastung, keine standardisierte Auswertung; n=3), eine Phase 1 (vorgegebene Laufbelastung/nicht kontrolliert; standardisierte Auswertung, n=20), eine Phase 2 (vorgegebene Laufbelastung/kontrolliert; n=18) und eine Phase 3 (zusätzlich Schrittzählung, n=12) durchgeführt.

Ergebnisse: Die Untersuchung lieferte ohne Kontrolle der Laufbelastung (Phase 1) einen deutlich höheren Radionukliduptake in den regionalen (inguinalen) Lymphknoten (Median 33 %) als mit Kontrolle (Phase 3; Median 8 %, p<0,05). Die

Foto: travelpeter - fotolia.com

Hexenlochmühle

Schrittzählung (Phase 3) erbrachte im Durchschnitt eine etwas niedrigere Schrittzahl pro Untersuchung (ca. 3000) als gefordert (ca. 3300). Es ergaben sich aber große intraindividuelle Unterschiede (581-5009, Stbw.: 1125).

Zusammenfassung: Die Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie sind hochgradig von der Durchführung abhängig. Eine kontrollierte, standardisierte Durchführung ist unerlässlich für den Erhalt plausibler Ergebnisse. Selbst dann kommt es zu relevanten interindividuellen Unterschieden in der Laufbelastung, die in die Interpretation der Untersuchung einfließen sollten.

Sekundäre Lymphödeme nach gynäkologischen Malignomen und Mamma-Ca: Prävalenz, Risikofaktoren und Lebensqualität

D. Schopen, Földiklinik, D-Hinterzarten, (Co-Autoren: N. Vaezipour[1], S. Müller[1], J. Farthmann[2], A. Hanjalic-Beck[3], A. Hasenburg[2], E. Földi[1], M. Földi[1]: [1]Földiklinik, D-Hinterzarten; [2]Universitäts-Frauenklinik, D-Freiburg; [3]Centrum für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, D-Freiburg)

Einleitung: Das sekundäre Lymphödem ist eine häufige Komplikation nach Therapie gynäkologischer Malignome und des Mammakarzinoms. Als chronische Erkrankung kann das Lymphödem sowohl somatisch als auch psychosozial zu Einschränkungen führen. Von großer medizinischer und gesundheitsökonomischer Relevanz wäre die Etablierung möglicher präventiver Maßnahmen zur Verhinderung der Entstehung sekundärer Lymphödeme. Voraussetzung dafür ist die Definition von Risikofaktoren, die eine zuverlässige Risikostratifizierung ermöglicht.

Material und Methoden: Retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit zwei Kohorten, die zwischen 2001 und 2010 an der Universitäts-Frauenklinik Freiburg behandelt wurden: 1. Patientinnen mit gynäkologischen Malignomen (Ovarialkarzinom, Zervixkarzinom, Endometriumkarzinom, Vulvakarzinom), 2. Patientinnen mit Mammakarzinom.

Die Patientinnen wurden telefonisch kontaktiert und nach Aufklärung zu einer Untersuchung eingeladen. Es erfolgte eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung einschließlich lymphologischer Befunderhebung unter Berücksichtigung möglicher Lymphödem-Risikofaktoren. Daten zur Lebensqualität und Sexualität wurden durch standardisierte, validierte Fragebögen erhoben (EORTC-QLQ-C30, HADS-D, SAQ). Onkologische Daten aus den Krankenakten wurden berücksichtigt. Berechnet wurden kollektivbezogene Daten, die Prävalenz sekundärer Lymphödeme sowie uni- und multivariat mögliche Lymphödem-Risikofaktoren und der Einfluss sekundärer Lymphödeme auf die Lebensqualität (QoL).

Ergebnisse:

Kohorte 1: Patientinnen nach gynäkologischen Malignomen: n=128 Patientinnen, 47 Endometriumkarzinome (37 %), 36 Ovarialkarzinome (28 %), 32 Zervixkarzinome (25 %), 13 Vulvakarzinome (10 %), Lymphödemhäufigkeit insgesamt: 34 % (n=44), Häufigkeit pro Tumorart: Zervixkarzinom 50 %, Vulvakarzinom 46 %, Endometriumkarzinom 28%, Ovarialkarzinom 25 %.

Lymphödem-Risikofaktoren: Zervixkarzinom, N1, BMI >35, Laparoskopie, Bestrahlung, Chemotherapie, Depression. QoL: Kein Einfluss des sekundären Lymphödems.

Kohorte 2: Patientinnen nach Mammakarzinom: n=305 Patientinnen, n=326 Karzinome (auch bilaterale Karzinome). Lymphödem kombiniert (Arm mit/ohne Brust/Thoraxwand): n=116 (36 %), reines Brustlymphödem: n=13 (11 % der Lymphödempatientinnen, 4 % des Gesamtkollektivs).

Risikofaktoren kombiniertes Lymphödem: N1, BMI >35, Bestrahlung der

Lymphabflusswege, taxanhaltige Chemotherapie, Axilladissektion, >10 Lymphknoten entfernt, postoperative Komplikationen, arterielle Hypertonie, körperliche Beanspruchung. Risikofaktoren reines Brust-Lymphödem: Sentinellymphonodektomie, Diabetes mellitus. QoL: Negativer Einfluss des Lymphödems auf Depression und Sexualität.

Diskussion: Wir fanden tendenziell höhere Inzidenzen für sekundäre Lymphödeme im Vergleich zu Literaturdaten. Eine mögliche Begründung könnte die in unserer Studie durch ein lymphologisch geschultes Studienteam erfolgte Befunderhebung sein.

Wir konnten zum Teil bereits publizierte Lymphödem-Risikofaktoren bestätigen, außerdem ergaben sich Hinweise auf bislang nicht beschriebene Risikofaktoren.

Negative Einflüsse des Lymphödems auf die Lebensqualität und Depression zeigten sich vor allem bei der Kohorte der Mammakarzinom-Patientinnen. Die Ergebnisse unserer Studie sollten in der Aufklärung vor onkologischer Therapie sowie in der langfristigen Betreuung von Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und Mammakarzinomen berücksichtigt werden. Diese Ergebnisse bilden außerdem die Grundlage einer prospektiven Evaluierung im Sinne einer Risikostratifizierung.

VII B. Neues aus Klinik und Forschung III

Herstellung von bioartifiziellen Lymphknoten mithilfe von Polycaprolactone scaffolds

M.-S. Kwak, Abt. Plastische u. Handchirurgie, Universitätsklinik Rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), D-München
(Co-Autoen: E. Rosado Balmayor[1], M. Chhaya[2], D. Hutmacher[2], S. Gottschalk[3], X. L. Dean Ben[3], D. Razansky[3], D. Müller[1], M. Pramanik[4], H.-G. Machens[1], J.-T. Schantz[1]: [1]Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Klinikum rechts der Isar, TUM, D-München; [2]Institute of Health and Biomedical Innovation, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia; [3]Institut für biologische und medizinische Bildgebung (IBMI), Helmholtz Zentrum, D-München; [4]Division of Bioengineering, School of Chemical and Biomedical Engineering, Nanyang Technological University, Singapore)

Foto: marqs - fotolia.com

Kaiserstuhl

Einleitung: Die Behandlung des chronischen Lymphödems ist weiterhin ein signifikantes medizinisches und soziales Problem. In den vergangenen Jahren gewinnt die mikrochirurgische Lymphknotentransplantation zunehmend an Popularität mit vielversprechenden Ergebnissen. Seit 2011 haben wir erfolgreich die mikrochirurgische Lymphknotentransplantation als erste Klinik in Deutschland eingeführt. Nach wie vor ist jedoch die lange OP-Zeit mit den entsprechenden Komplikationen eine nicht zu vernachlässigende Belastung für jeden Patienten. Wir möchten daher einen neuen Therapieansatz mit bioartifiziellen Lymphknoten vorstellen.

Methode: Menschliche Lymphknoten werden mechanisch zerkleinert und mit biologischem Kleber auf PCL scaffolds fixiert. Wir haben diese in die Leistenregion gefäßnah von insgesamt 14 immundefizienten Nacktmäusen implantiert. Die erste Gruppe wurde nach acht Wochen, die zweite Gruppe nach 16 Wochen explantiert. Alle Gewebeproben wurden histologisch aufgearbeitet (HE-Färbung) und ein LYVE1-Antikörper verwendet zur Darstellung von neuen Lymphgefäßen. Zusätzlich wurde vor Euthanasie in vivo eine digitale Bildgebung mittels MSOT durchgeführt.

Ergebnisse: Die bioartifiziellen Lymphknoten zeigen im Vergleich zur Kontrolle eine sehr gute Vaskularisierung und wurden problemlos vom Empfängerorganismus angenommen. Die mechanische Verarbeitung der Lymphknoten zeigte keinen signifikanten negativen Effekt auf das Zellüberleben. In-vitro-Studien ergaben eine exzellente Zelladhäsion, -proliferation und -migration auf den PCL scaffolds.

Schlussfolgerung: Die mikrochirurgische Lymphknotentransplantation ist eine vielversprechende Technik zur Behandlung des chronischen Lymphödems. Dennoch ist die lange OP-Zeit durch die erforderliche Mikrochirurgie eine Belastung für den Patienten. Wir haben daher bioartifizielle Lymphknoten entwickelt als neuen Therapieansatz, der schneller und risikoärmer durchführbar ist. Lymphknoten haben ein großes Regenerationspotenzial und induzieren Lymphangiogenese. Weitere Arbeitsschritte sind, die optimale Fragmentgröße der Lymphknoten zu finden und eine effektive Kultivierung des Lymphknotengewebes zu etablieren mit dem Ziel, aus wenigen Lymphknoten mehrere bioartifizielle Lymphknoten herstellen zu können.

Vier Jahre mikrovaskuläre Lymphknotentransplantation zur Behandlung des chronischen Lymphödems

M.-S. Kwak, Abt. Plastische u. Handchirurgie, Universitätsklinik Rechts der Isar, TUM, D-München

(Co-Autoren: J.-T. Schantz[1], Y. Harder[2], M. Eder[1], L. Kovacs[1], H.-G. Machens[1], D. Müller[1]: [1]Klinik und Poliklinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Klinikum rechts der Isar, TUM, D-München; [2]Division of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ente Ospedaliero Cantonale, CH-Lugano)

Einleitung: Die Behandlung des chronischen Lymphödems stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Der Goldstandard ist weiterhin die konservative Behandlung, chirurgische Maßnahmen haben sich nach wie vor nicht als Standard durchgesetzt. In den vergangenen Jahren gewinnt die mikrochirurgische Lymphknotentransplantation zunehmend an Popularität. Im Februar 2011 haben wir die mikrochirurgische Lymphknotentransplantation eingeführt und können mittlerweile auf vier Jahre Erfahrung zurückgreifen.

Material und Methoden: 53 Patienten mit chronischem Lymphödem am Arm (n=22), am Bein (n=36) sowie am Kopf (n=1) wurden nach ausgeschöpfter konservativer Therapie mit 59 freien Lymphknotentransplantationen operiert. Die prä- und postoperative Erfassung beinhaltete die Umfangsmessung, Fotografie und einen 3D-Oberflächenscan. Folgende Parameter wurden ebenfalls erfasst: Schmerzen, Wetterfühligkeit, Hautspannung, Beweglichkeit, Infekte, Kompressionsstrümpfe und Wickelung. Bei sechs Patienten wurde im Verlauf zur weiteren Volumenreduktion eine Liposuktion durchgeführt. Außerdem führten wir bei sechs Patientinnen eine simultane Lymphknotentransplantation plus Brustrekonstruktion mit Eigengewebe durch. Zwei Patientinnen erhielten eine bilaterale Lymphknotentransplantation.

Ergebnisse: Eine Volumenabnahme am Arm konnte klinisch gesehen werden. Wegen methodischer Messschwierigkeiten sind aber keine Prozentangaben möglich. Die Abnahme des Beinvolumens betrug nach zwei Jahren im Schnitt –19,6 %. Die Begleitsymptome veränderten sich wie folgt: Schmerzen waren bei 57 % reduziert oder nicht mehr vorhanden. Die Wetterfühligkeit verringerte sich bei 73 %. Das Spannungsgefühl besserte sich bei 75 %. 50 % gaben eine bessere Beweglichkeit der Extremität an. Hinsichtlich der konservativen Therapie konnten 38 % mit dem Wickeln nachts aufhören, 25 % reduzierten die Kompressionsklasse ihrer Strümpfe und 13 % tragen keinen Strumpf mehr. Die Lymphdrainagefrequenz reduzierte sich bei 38 %. 71 % zeigten postoperativ keine Infekte mehr. Es traten sieben revisionsbedürftige Komplikationen auf.

Schlussfolgerung: Die mikrovaskuläre Lymphknotentransplantation ist eine gut reproduzierbare Methode mit geringer Morbidität, die für die Patienten in hoher Prozentzahl zu einer Verbesserung führt. Daher ist die Patientenzufriedenheit sehr hoch. Im Verlauf kann eine Liposuktion zur weiteren Volumenreduktion angeboten werden. Die Paradigmen der rein konservativen Therapie sollten deswegen überdacht werden. Welche Patienten durch eine bessere Selektion oder in Kombination mit direkt ableitenden Verfahren bessere Resultate erzielen können, sollte bei der immer noch kleinen Patientenzahl durch vergleichende Multicenterstudien erforscht werden.

Brussel Balls: Algorithmus zur Indikation und möglichen Kombination der verschiedenen operativen Verfahren zur Therapie des Lymphödems anhand von Stadium, Bildgebung und klinischer Manifestation

K. Seidenstücker, D-Solingen (Co-Autoren: A. Zeltzer[1], M. Hamdi[1]: [1]Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery University Hospital, B-Brüssel; [2]Praxis Dr. K. Seidenstücker, D-Solingen)

Zielsetzung: Ein Lymphödem primärer oder sekundärer Genese ist nach wie vor eine große Belastung für die betroffenen Patienten. Die konservative Therapie mit Manueller Lymphdrainage (MLD) und Kompressionsbehandlung führt eine Symptomminderung herbei und kann den Progress der Erkrankung herauszögern. Kurative operative Ansätze waren bis dato limitiert. Neuste Entwicklungen in der Mikrochirurgie und der Bildgebung geben Hoffnung, dass man die Lebensqualität der Betroffenen langfristig verbessert.

Material und Methodik: Zuerst erfolgt einen Überblick der aktuellen Literatur zum Thema rekonstruktive Lymphchirurgie. Genauer werde ich auf den vaskulären Lymphknotentransfer (VLNT) und die Anlage von lymphovenösen Anastomosen in „Supermicrosurgery Technique" (LVA) eingehen und Ihnen in diesem Bereich die Ergebnisse unserer Quality-of-life-Studien präsentieren. Anhand der Literatur und unserer eigenen Erfahrung möchten wir Struktur in die Indikationsstellung je nach Stadium des Lymphödems bringen.

Ergebnisse: Seit 2007 praktizieren die Autoren Lymphchirurgie unter Anwendung des mikrochirurgischen Lymphknotentransfers und der Anlage von lymphovenösen Anastomosen in „supermicrosurgery technique". Die Indikationsstellung ist sehr wichtig für die Ergebnisqualität. Aufgrund der Analyse unserer Ergebnisse haben wir einen Algorithmus für die Bildgebung und Verfahrenswahl erstellt – die sogenannten „Brussels Balls". Eine Kombination der mikrochirurgischen Verfahren ist ebenfalls erfolgversprechend. Unsere Lebensqualitätsstudien zeigen eine deutliche Verbesserung nach den chirurgischen Eingriffen. Für die Patienten war vor allem eine Reduktion des Ausmaßes der konservativen Therapie ausschlaggebend (wöchentliche Frequenz der MLD und das notwendige Tragen von Kompressionsmiedern).

Zusammenfassung: Sowohl der vaskuläre Lymphknotentransfer als auch die Anlage von lymphovenösen Anastomosen führen bei richtiger Indikationsstellung zu einer Befundverbesserung und einer Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischem Lymphödem.

Faktoren mit Einfluss auf die Menge der Drainageflüssigkeit nach radikaler Lymphadenektomie beim Melanom

L. Kretschmer, S. Hellriegel, F. Brehmer, A. Baltzer, P. Al Ghazal, K.-M. Thoms, Abt. Dermatologie, Venerologie, Allergologie, Universitätsmedizin, D-Göttingen

Einleitung: Große Mengen an postoperativer Drainageflüssigkeit nach Lymphadenektomie können mit Seromen im Operationsgebiet und mit Extremitätenschwellungen assoziiert sein.

Patienten und Methoden: Wir registrierten die postoperative Drainagemenge bei 761 Patienten mit axillärer oder ingui-

naler Sentinel-Lymphknotenbiopsie (SLNB). Die Drainagemenge nach einer anschließenden radikalen Lymphadenektomie (CLND) wurde in 150 Fällen ermittelt.

Ergebnisse: Die mittlere Drainagemenge nach inguinaler SLNB war mit 150 ml größer als die nach axillärer SLNB (46 ml, p<0,0001). In einer multivariaten Regressionsanalyse waren die folgenden Faktoren signifikant mit vermehrter Drainageflüssigkeit nach SLNB assoziiert: Die Zahl der entfernten Sentinel-Lymphknoten (LK), höheres Lebensalter, distale Extremitätenlokalisation des Primärmelanoms und inguinale SLNB.

Das mittlere kumulative Drainagevolumen nach radikaler (ilio)inguinaler Lymphadenektomie fiel mit 1720 ml signifikant höher aus als das nach axillärer Lymphadenektomie (1234 ml, p=0,005). Eine Drainagemenge von >200 ml nach der SLNB war mit einer signifikant erhöhten mittleren Drainagemengen nach CLND von 2728 ml assoziiert. In der multivariaten Regressionsanalyse waren die folgenden Faktoren signifikant für eine große Drainagemenge nach der CLND: Große Drainagemenge bei der vorangegangenen SLNB, höheres Lebensalter, steigender Body-Mass-Index und inguinale LK-Chirurgie.

Diskussion: Die Faktoren, die mit einer großen Drainagemenge korrelieren, sind identisch mit den bereits beschriebenen Risikofaktoren von Serombildung und Lymphödem. Die Drainagemenge nach SLNB könnte somit ein weiterer prädiktiver Faktor sein, die Wahrscheinlichkeit eines Lymphödems nach CLND vorauszusehen. Dies wäre insbesondere für die Beratung über das weitere Vorgehen nach positiver inguinaler SLNB von Bedeutung. Immerhin ist ein therapeutischer Effekt durch eine prophylaktische CLND nicht eindeutig belegt.

VIII. Lymphödem und Psyche

Die Psyche des Lymphpatienten – UND die Psyche des Lymphtherapeuten?

M. Dutton, Földiklinik, D-Hinterzarten

Einführung: Die AWMF-Leitlinie zum Lymphödem betont die hohe Prävalenz komorbider psychischer Störungen und eine verminderte Lebensqualität bei Lymphödempatienten. In diesem klinischen Übersichtsreferat werden nicht nur die Psyche des Lymphpatienten, sondern auch das eher „verschwiegene" Thema der psychischen Belastungen des Lymphtherapeuten aufgezeigt. Der chronisch kranke Lymphödempatient hat über einen meist längeren Zeitraum Kontakte zu seinem Lymphtherapeuten, ambulant mehrfach pro Woche, vielleicht über Jahre hinweg, stationär bis zu acht Stunden pro Woche. Der Lymphtherapeut wird mit vielen Patienten konfrontiert, die behandlungsbedürftige psychische Belastungen haben (lt. Forschung über ein Drittel). Es werden verschiedene emotionalen Reaktionen, von „normal" bis behandlungsbedürftig, die der Patient mit seinem Lymphödem erlebt, kurz erläutert. Die emotionalen Auswirkungen eines Lymphödems werden beleuchtet: depressive Verstimmungen, negatives Selbstbild, Frustration, Wut, Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, Angst, Schuldgefühle usw.

Hintergrund: Es gibt nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen, die sich mit arbeitsbezogenen Belastungen von Physiotherapeuten in Deutschland beschäftigen. Ergebnisse von zwei großen Studien zur psychischen Belastung von Physiotherapeuten werden zusammengefasst, allerdings beziehen sich diese nicht explizit auf die psychischen Belastungen von Lymphtherapeuten.

Methodik: Zu dieser Fragestellung hat die Referentin eine klinikinterne Umfrage unter den Lymphtherapeuten, die in der stationären Therapie von Patienten mit primärem und sekundärem Lymphödem und Lipödem in der Földiklinik in Hinterzarten arbeiten, durchgeführt. Ziel war keine repräsentative, umfassende Evaluation mit differenzierter statistischer Auswertung, sondern eher Hypothesensteuerung und Anregung von Erfahrungsaustausch im Hinblick auf die Situation der stationären Lymphtherapeuten.

Ergebnisse: Die Ergebnisse dieser Befragung werden dargestellt. Insbesondere die Fragestellung, was die Lymphtherapeuten in ihrer Rolle am Arbeitsplatz aktuell als belastend empfanden und über die Jahre hinweg als zunehmend belastend empfinden. Als progrediente Belastung wurden vor allem Umgang mit adipösen Patienten und unrealistische Erwartungen und Erfolgsdruck durch den Patienten genannt. Mehr Raum und Angebote für Psychohygiene wurden von fast 95 % als wünschenswert erachtet.

Schlussfolgerung: So wie es ein viel größeres Bewusstsein über die Förderung der persönlichen Ressourcen der Lymphpatienten mit ihrer chronischen Erkrankung gibt, muss man auch der zunehmenden Belastungen der Lymphtherapeuten Rechnung tragen. Die Erkenntnisse der Salutogenese besagen, dass Mitarbeiter deutlich weniger Belastung erleben, wenn sie Sinn in ihrer Arbeit erkennen. Die Sinnhaftigkeit einer Lymphbehandlung (v.a. bei Lipödem und Adipositas assoziertem Lymphödem) muss für Lymphtherapeuten klarer werden. Die Ergebnisse dieser Befragung geben Hinweise für Bedarf und Relevanz eines begleitenden Fortbildungscurriculums, um den persönlichen Ressourcenaufbau und Resilienz des Lymphtherapeuten zu fördern. Wünschenswert wäre eine weiterführende Forschung durch eine Langzeituntersuchung, die ergänzend auch das Thema der Belastungen ambulant arbeitender Physiotherapeuten beleuchtet.

Quality-of-Life-Assessment in der Lymphologie

M. Koller, Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum, D-Regensburg

Quality of life (QL, Lebensqualität) ist eine Zielgröße, die heute in der medizinischen Versorgung und in klinischen Studien allgemein anerkannt ist. Dies wird besonders deutlich in regulatorischen Texten wie dem Sozialgesetzbuch (SGB V) oder der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNOG), die darlegen, dass beim Patienten-Nutzen „eine Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität … berücksichtigt werden muss". Zur QL-Messung stehen international etablierte, in viele Sprachen übersetzte Fragebögen zur Verfügung. Neben generischen, krankheitsübergreifenden Bögen (z.B. SF-36, EQ-5D, EORTC QLQ-C30) sind für die Lymphologie vor allem

Messinstrumente von Interesse, die spezifisch die Beschwerden von lymphologischen Patienten erfassen: FLQA-I, LYMPHQOL, LQOLI, PBI, diverse Module (z.B. EORTC QLQ-BR23), etc. Allerdings werden diese Bögen noch viel zu wenig genutzt. Vor allem das Fehlen relevanter klinischer Studien in der Lymphologie ist ein großes Manko. Hier besteht großer Handlungsbedarf – zur Weiterentwicklung des Faches, zur Absicherung der Leitlinien und, vor allem, zum Wohle der Patienten!

Foto: animaflora - fotolia.com

Hochschwarzwald

Lebensqualität bei Lymphödempatienten: Das „Wolfsberger Modell"

F. Flaggl, Klinische Psychologie, Landeskrankenhaus, A-Wolfsberg

Die im Rahmen des „Wolfsberger Modells" durchgeführten Studien belegen eine erhöhte psychische Belastung und eine verringerte Lebensqualität von Lymphödempatienten. Um die Lebensqualität nachhaltig zu verbessern, ist ein biopsychosoziales Behandlungsmodell und eine konsequente psychologische Mitbehandlung von psychisch belasteten Patienten im Rahmen der Rehabilitation unbedingt notwendig. Studien belegen, dass dadurch die Behandlungsergebnisse sowohl auf psychischer als auch auf körperlicher Ebene signifikant verbessert werden können. Aktuell wird ein Selbstbehandlungsalgorithmus zur weiteren Verbesserung der Lebensqualität erarbeitet.

Erfassung der Lebensqualität bei Lymphödempatienten in der Türkei

Y. Bakar, Abant Izzet Baysal University, School of Physical Therapy & Rehabilit., Gölköy Campus, TR-Bolu

Das Lymphödem ist eine chronische Erkrankung, die von den Ärzten oft vernachlässigt wird. Dabei haben Lymphödempatienten häufig eine reduzierte Lebensqualität und erleben sehr deutliche Einschränkungen im Alltag. Sie leiden unter zahlreichen funktionellen und psychosozialen Belastungen. Hinzu kommen noch finanzielle Belastungen, wie MLD, Verbandsmaterial und maßangefertigte Kompressionstrümpfe. Soziale Kontakte sind meistens eingeschränkt. Alles führt zu einer schlechten Lebensqualität. Die aktuelle Datenlage bezüglich der Lebensqualität von Lymphödempatienten ist aufgrund der Verwendung generischer Fragebogen unzureichend. Da die generischen Fragebögen unabhängig vom Krankheitsbild sind, ist es wichtig, krankheitsspezifische Fragebögen zu benutzen. Da sich die krankheitsspezifischen Fragebögen auf besondere Merkmale einer Erkrankung konzentrieren, bringen sie den Vorteil einer exakten Erfassung von Belastungen dieser Krankheit. Diese vorliegende Studie hat das Ziel, Daten zur Lebensqualität und alltagsrelevanten Einschränkungen bei türkischen Lymphödempatienten mit der türkischen Version des LYMQOL (QoL measure for lymphoedema of the limbs) Fragebogens zu erfassen.

Lebensqualität bei Lipödem

Y. Frambach, A. Baumgartner, W. Schmeller, Hanseklinik, D-Lübeck

Einleitung: Bei vielen Frauen mit Lipödem wird noch immer die korrekte Diagnose erst nach Jahren des Leidens gestellt. Berührungs-, Druck- und Spannungsschmerzen sowie Bewegungsbehinderung führen zur physischen Minderung der Lebensqualität (LQ). Die umschriebene Fettgewebsvermehrung mit typischer Disproportion zwischen Oberkörper und unterer Körperhälfte bewirkt Stigmatisierung und psychische Beeinträchtigung. Trotzdem gibt es kaum wissenschaftliche Untersuchungen zur LQ bei Lipödem. Erste orientierende Befragungen durch *Meier-Vollrath, Schmeller* und *Rapprich* (1, 2, 3) ergaben nach Liposuktion eine Besserung der deutlich reduzierten LQ. Dass die Steigerung der LQ nach Liposuktion auch langfristig anhält, zeigen kürzlich veröffentlichte Langzeitdaten von *Baumgartner* (4). Auf einer Fünf-Punkte-Skala war vor Liposuktion die LQ durchschnittlich stark beeinträchtigt (3,35±0,84). Nach im Mittel vier bzw. acht Jahren betrug sie lediglich 0,73±0,87 bzw. 0,94±1,0 Punkte (= geringe Beeinträchtigung) und war somit signifikant und dauerhaft gebessert.

Patienten und Methoden: Um die LQ von Lipödempatientinnen genauer mit der LQ der weiblichen Normalbevölkerung und der Einschränkung bei anderen chronischen Erkrankungen vergleichen zu können, wurden zwei monozentrische Querschnittsbefragungen mit dem SF-36-Fragebogen durchgeführt. 54 Patientinnen mit gesichertem Lipödem im Stadium I und II wurden bei Erstvorstellung und 75 Patientinnen mit Lipödem circa acht Jahre nach Liposuktion untersucht.

Ergebnisse und Diskussion: Die Werte des SF-36 zeigen bei den 54 sich erstmalig vorstellenden Lipödempatientinnen eine im Vergleich mit den Werten der weiblichen Allgemeinbevölkerung (6) in allen Bereichen erheblich reduzierte LQ. Das

signalisiert einen deutlichen Behandlungsbedarf. Besonders starke Defizite zeichnen sich in den Domänen „emotionale Rollenfunktion", „soziale Funktionsfähigkeit", „Vitalität" und „körperliche Schmerzen" ab. Auch die Summenskalen zeigen große Diskrepanzen, wobei die „psychische Gesundheit" bei Lipödempatientinnen stärker beeinträchtigt ist als die „körperliche Gesundheit".

Die Befragung von 75 Patientinnen nach Liposuktion ergab, dass die LQ im Vergleich zu den Lipödempatientinnen, die bislang keine Liposuktion erhalten haben, signifikant besser ist. Im Vergleich zur weiblichen Normalbevölkerung weist diese Kohorte in allen Dimensionen nur noch eine geringe Abweichung und damit eine annähernde Normalisierung der Lebensqualität auf. Das bedeutet, dass Lipödempatientinnen von der Liposuktion in allen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsbereichen profitierten. Damit erreicht die Liposuktion eine Besserung der LQ, wie sie bei anderen chronischen Erkrankungen durch eine sonst übliche spezifische, somatische Behandlungsmethode meist nicht erlangt wird (7). Da der Erhalt oder die Verbesserung der LQ chronisch Kranker ein wesentliches Behandlungsziel darstellt, sollte die Erfassung der LQ in die routinemäßige Untersuchung integriert werden. Weitere longitudinale Untersuchungen zu LQ und zum Einfluss unterschiedlicher Therapieoptionen sind dringend erforderlich.

Literatur

1. Meier-Vollrath I, Schneider W, Schmeller W: Lipödem: Verbesserte Lebensqualität durch Therapiekombination. Dtsch Arztebl 2005;102: A1061-1067 [Heft 15].

2. Schmeller W, Hueppe M, Meier-Vollrath I: Tumescent liposuction in lipoedema yields good long-term results. Br J Dermatol 2012; 166(1):161-8.

3. Rapprich S, Dingler A, Podda M: Liposuction is an effective treatment for lipedema – results of a study with 25 patients. JDDG 2011; 9:33–41.

4. Baumgartner A, Hueppe M, Schmeller W: Wie lange profitieren Lipödempati-entinnen von der Liposuktion? LymphForsch 2015; 19(1): 8-14.

5. Bullinger M, Kirchberger I: SF-36-Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Hogrefe, Göttingen 1998.

6. Ellert U, Kurth BM: Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl 2013;56:643-649.

7. Rose M: Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen. Habilitationsschrift 2002, vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.

Foto: animaflora - fotolia.com

Titisee

Das artifizielle Lymphödem – eine diagnostische und therapeutische Crux

K.-P. Martin, Földiklinik, D-Hinterzarten

Einleitung: Bei artifiziellen Lymphödemen handelt es sich in der Gesamtgruppe der sekundären Lymphödeme um eine nur geringe Anzahl von Patienten, allerdings sollte man hier von einer erhöhten Dunkelziffer für die Diagnose dieser speziellen Form sekundärer Lymphödeme ausgehen. Schon die Diagnose, aber auch die Therapie dieser Sonderform sekundärer Lymphödeme ist von besonderen Schwierigkeiten geprägt.

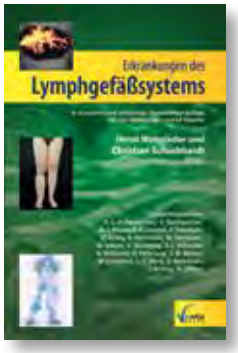
Material und Methoden: Neben dem Ergebnis einer auch internetbasierten Literaturrecherche werden ausgewählte Kasuistiken von Patientinnen und Patienten mit sekundären Lymphödemen aus dem Patientengut der Földiklinik vorgestellt.

Ergebnisse und Diskussion: Bei der Literaturrecherche finden sich nur sehr wenige Studien, die größere Patientenzahlen mit artifiziellen Lymphödemen beschreiben, meistens liegen nur Einzelfallbeobachtungen vor. Die häufigste Differenzialdiagnose oder Vordiagnose bei artifiziellem Lymphödem ist ein CRPS (Chronicle Regional Pain Syndrom, früher Morbus Sudeck). Bei diesem Krankheitsbild haben sich die diagnostischen Kriterien mit den modifizierten Budapest-Kriterien geändert. Auch in der Therapie des CRPS haben invasive Verfahren an Bedeutung verloren und die Therapie der Funktionsdefizite mit Ergo- und Physiotherapie, wie zum Beispiel der Spiegeltherapie nach *Ramachandran*, an Bedeutung gewonnen. Artifizielle Störungen sind insgesamt in dem Patientengut einer allgemeinmedizinischen Praxis mit circa 1,5 % der Patienten vertreten und werden oft spät diagnostiziert *(Eckhardt* 2014). Im Vergleich der Zahl der Patienten mit artifiziellen Lymphödemen im Patientengut der Földiklinik der Jahre 1983 bis 1987 scheint die Häufigkeit im Vergleich mit Zeitraum 2008 bis 2014 rückläufig zu sein. Möglicherweise befördert aber die zunehmend verkürzte Liegedauer in Krankenhäusern und der Zeitmangel bei Erhebung der detaillierten medizinischen Vorgeschichte und Wertung von Vorbefunden das seltenere Erkennen artifizieller Störungen *(Eckhardt* 2014).

Mit einzelnen Fallbeispielen aus dem Patientengut der Földiklinik der letzten Jahre werden die Verläufe kurz dargestellt. Bei der Therapie eines artifiziellen Lymphödems ist ein interdisziplinärer Therapieansatz bei allerdings trotzdem nur eingeschränkter Erfolgsquote bezüglich der Symptomfreiheit dringend erforderlich. Das Etablieren eines stabilen Behandlungssettings und Teams wird allerdings durch bei artifiziellen Störungen häufig zu beobachtenden wiederholten Arztwechseln weiter erschwert.

Erkrankungen des Lymphgefäßsystems, 6. Auflage

H. Weissleder, C. Schuchhardt (Hrsg.)
6. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage, mit 322 Abbildungen und 94 Tabellen, 719 Seiten, Viavital Verlag 2015, ISBN 978-3-934371-53-8, Preis: 46,00 Euro



Das Versprechen – erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage – wird gehalten.

Aus meiner Sicht führen die geänderte Schriftgröße, kleinere Zeichen und geringerer Zeilenabstand zu einem deutlich erschwerten Lesevergnügen. Auch die Lebendigkeit der Bilder hat im Vergleich zur vorherigen Auflage etwas gelitten. Ein größeres Buchformat wäre sicherlich leserfreundlicher.

Inhaltlich wurden sowohl die anatomisch-pysiologischen Grundlagen adaptiert als auch neuere Untersuchungsmethoden, wie zum Beispiel die ICG (Indocyanin-Grün)-Untersuchung mit ihrem Stellenwert in der Lymphologie thematisiert. Die Verbesserungen der Sonographie mit ihren Auswirkungen auf die lymphologische Diagnostik sind genauso auf dem neuesten Stand wie die Möglichkeiten und Stolpersteine der Lymphfunktionsszintigraphie.

Im klinischen Abschnitt wurde das Kapitel zu den Adipositas assoziierten Lymphödemen deutlich erweitert – entsprechend der zu erwartenden weiteren Zunahme der Zahl eben dieser Patienten und im Hinblick auf die zu erwartenden neuen Herausforderungen und mögliche Strategien.

Bei den Angiodysplasien vermisse ich persönlich die geforderten morphologischen Einteilungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel die im deutschsprachigen Raum geläufige „Hamburger Klassifikation", weil sich hieraus auch therapeutische Optionen für die Betroffenen ableiten lassen.

Neu hinzugekommen sind Kapitel zu den genetisch bedingten Ursachen primärer Lymphödeme mit den bisher bekannten Fehlfunktionen und den sich möglicherweise daraus ergebenden medikamentösen Therapieoptionen sowie das Thema Qualitätssicherung.

Insgesamt eine weitere Verbesserung der Vorauflage mit einer ausgezeichneten Verbindung von Grundlagen, Klinik und therapeutischer Relevanz. Ein MUSS für jeden, der sich schwerpunktmäßig mit der Lymphologie beschäftigt.

Dr. med. Christine Heim
Wittlinger Therapiezentrum, A-Walchsee

Leitfaden Lymphologie

O. Gültig, A. Miller, H. Zöltzer (Hrsg.)
336 Seiten, ca. 184 farbige Abbildungen, Elsevier, Urban & Fischer Verlag 2015, ISBN 978-3-437-48780-4, Preis: 39,99 Euro

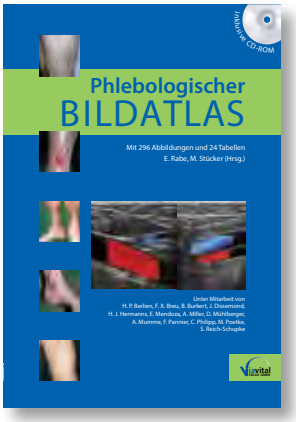
Die Behandlung von lymphangiologischen Ödemen ist komplex und wird optimaler Weise kooperativ von mehrere Berufsgruppen durchgeführt: Ärzte, Physio-/Lymphtherapeuten, Mitarbeiter von Sanitätshäusern und Pflegeberufen. Eine gleiche Wissensbasis und enge Kommunikation der Beteiligten sind Grundlage für eine effektive Patientenbetreuung und entscheidend für den Therapieerfolg. Der Leitfaden Lymphologie beschreibt die komplette Versorgungskette für jedes einzelne lymphangiologische Krankheitsbild. Er listet die relevanten Informationen für eine korrekte Diagnosestellung, welche Voraussetzung für eine passgenaue und erfolgreiche Therapie ist. In übersichtlich Weise werden Definition, pathophysiologische Grundlagen, Klinik, Diagnostik, ärztliche Therapie, Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) und medizinische Strumpfversorgung für die unterschiedlichen Krankheitsbilder und Ödemarten beschrieben. Für die Manuelle Lymphdrainage wird die Behandlungsstruktur zu den einzelnen Krankheitsbildern abschließend als Zusammenfassung in Wort und Bild präsentiert.

Quelle: Elsevier

Phlebologischer Bildatlas

E. Rabe, M. Stücker (Hrsg.)
Mit 296 Abbildungen und 24 Tabellen, inkl. CD-ROM, 191 Seiten, ISBN: 978-3-934371-52-1, Viavital Verlag 2015, Preis: 44,50 Euro

Die Phlebologie hat sich in den letzten Jahren stark gewandelt, es gibt viele neue Verfahren zur Behandlung der Varikosis, neue Therapien in der Behandlung der Thrombose sowie neue Erkenntnisse in der Behandlung des Lymph- und Lipödems und von vaskulären Malformationen. All dies hat dazu geführt, dass es immer mehr Fachrichtungen gibt, die sich für die Phlebologie interessieren. Ein wichtiger Bestandteil, um sich mit einem neuen Fach auseinander zu setzen, ist neben dem geschriebenen Wort auch der visuelle Eindruck.



In vielen medizinischen Fächern gibt es Bildbände zu verschiedenen Themen, bei phlebologischen Erkrankungen suchte man danach vergebens. Der vorliegende Phlebologische Bildatlas schließt diese Lücke. Hervorragend bebildert gibt er einen kurzen Überblick über verschiedene Aspekte der Phlebologie, von der Anatomie der Venen über die Varikose, die chronisch venöse Insuffizienz bis zum offenen Bein. Die Duplexsonographie mit tollen Bildern der oberflächlichen Beinvenen wird erläutert, außerdem das Lymph- und Lipödem und die Thrombose. Auch Therapiemöglichkeiten wie die konservative Kompressionstherapie, die Sklerotherapie, die endovenöse Lasertechnik sowie operative Verfahren werden reichlich bebildert beschrieben.

Dieses Buch ist wertvoll für jeden, der in die Phlebologie einsteigen will, interessant auch für den Kenner der Materie.

Dr. med. Karsten Hartmann
Venenzentrum Freiburg

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V.

Liebe Mitglieder,

Nur wenige Wochen liegt der Jahreskongress der beiden lymphologischen Gesellschaften GDL und DGL in Titisee zurück, aber jetzt, im grauen Spätherbst, erinnern wir uns gerne an das strahlende Spätsommerwetter zurück, bei welchem unsere Tagung stattfand. Das attraktive Programm, vorgestellt von einer Fülle hochkarätiger Referenten, und ein gelungener Gesellschaftsabend wurden durch eine bisher kaum erreichte Zahl von Teilnehmern von fast 500 Personen belohnt. Ich darf mich an dieser Stelle noch einmal persönlich für die großartige Zusammenarbeit mit der Kongresspräsidentin der GDL, *Frau Dr. Martha Földi*, bedanken, welche die Vorbereitungsphase des Kongresses wie auch die Durchführung desselben zu einem Genuss werden ließen.

Die Arbeiten der verschiedenen Fachgesellschaften an der Neuerstellung der Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Lymphödemen werden in vielen Sitzungen vorangetrieben. Neue Gesichtspunkte müssen eingefügt werden, wie zum Beispiel die Zusammenhänge zwischen morbider Adipositas und Lymphödemen oder die inzwischen als „fünfte Säule" der Therapie betrachtete notwendige Verankerung der Mitverantwortung und Mitgestaltung der Therapie durch den Patienten. Die grundlegende Neufassung ist jedoch so arbeitsintensiv, dass vor Ende 2016 nicht mit der Verabschiedung zu rechnen ist.

Vielleicht kommt etwas Bewegung in die ewige Baustelle ICD-Kodierung: Am 09. 12. 2015 treffen sich Kollege *Dr. Schrader* (BVL), *Dr. Strubel* (DGfW) und ich in Köln beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation (DIMDI), um schneller eine gemeinsame aktualisierte ICD-10-Kodierung lymphologischer Erkrankungen zu entwickeln, die später in die zurzeit auch laufende Neufassung der internationalen ICD-11-Kodierung leicht eingefügt werden kann. Die internationalen Mühlen mahlen eben doch langsam.

Erfreulicherweise werden zwischenzeitlich mehr Förderanträge auf Unterstützung von Studien gestellt, vorrangig chirurgische Studien zur Entwicklung lymphologischer Ersatzbahnen, zum Beispiel mittels autogener Lymphknotentransplantationen oder über die Herstellung bioartifizieller Lymphknoten: Hierüber wurde in Titisee durch die Münchner Arbeitsgruppe *Kwak* erstmals berichtet.

Auf unserer Mitgliederversammlung in Titisee verabschiedete sich *Prof. Horst Weissleder* aus seiner aktiven Tätigkeit für unsere Gesellschaft; er wird uns aber weiter als unser Ehrenpräsident zur Verfügung stehen. Jahrzehntelang arbeitete er unermüdlich für unsere Gesellschaft und stand uns auch nach seiner Präsidentschaft immer mit Rat und Tat zur Seite. Alle Mitglieder, die sich noch an das Jammertal der DGL in den frühen 90er Jahren erinnern, wissen, dass die DGL und unsere Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis" ohne *Prof. Weissleder* nicht das wären, was sie heute darstellen. Durch seine hervorragenden Verbindungen in die USA wurden wir immer mit den neuesten lymphologischen Forschungsergebnissen der sehr aktiven amerikanischen und kanadischen Arbeitsgruppen in Form der Info-Briefe versorgt. Auch diese werden uns sehr fehlen! Herzlichen Dank für alles!

2016 ist der Austragungsort des dann 40. Jahreskongresses, also eines „Jubiläumskongresses" der DGL, die Stadt Hof in Bayern. Dem Tagungspräsident *Dr. Klaus Schrader* ist es gelungen, die Stadthalle von Hof für unseren Kongress fest zu buchen. Sie eignet sich hervorragend als Tagungsstätte. Zudem wurden enge Kontakte zum Nachbarland Tschechien geknüpft, und wir freuen uns wieder auf eine internationale Beteiligung.

Mit freundlichen Grüßen und allen guten Wünschen zu einem gesegneten Weihnachtsfest und erfolgreichen neuen Jahr 2016!

Für den Vorstand

Dr. med. Christian Schuchhardt

– Präsident der DGL –

Protokoll der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V.

Veranstaltungsort: Kurhaus Titisee, Seestraße1
am 02. 10. 2015 von 17:30 Uhr bis 18:20 Uhr

Tagesordnungspunkte

1. Bericht des Vorstandes
2. Bericht der Geschäftsführerin
3. Bericht der Kassenprüfer
4. Wahl eines Kassenprüfers
5. Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis"
6. 40. Jahreskongress 2016
8. Verschiedenes

Begrüßung durch *Frau Dr. Miller.*
Es sind 63 Mitglieder anwesend. Die Versammlung ist beschlussfähig.

Nachruf:
Verstorben sind:
Herr Walter Gwerch aus Hagenow, Mitglied seit 01.07.2014
Frau Ingrid Wilke aus Essen, Mitglied seit 1981
Zu Ehren und zum Gedenken an die Verstorbenen erheben sich die Teilnehmer.

TOP 1 Bericht des Vorstandes

Dr. Schuchhardt berichtet den Mitgliedern aus der Arbeit des Vorstandes. Die Konferenzen werden aus Kostengründen in der Regel etwa alle drei Monate als Skype-Sitzungen abgehalten.
Einiges konnte vorangebracht werden z. B.:

Entwicklung der Leitlinien:
Die Leitlinien für das Lipödem wurden federführend durch *Frau Dr. Reich-Schupke* erstellt und sind inzwischen verabschiedet. An der zukünftigen S2k-Leitlinie für das Lymphödem wird noch gearbeitet. Pro Jahr werden in verschiedenen Arbeitskreisen drei bis vier Sitzungen abgehalten. Ein erneutes Treffen wird am Sonntag, den 04.10.2015 stattfinden.

Studien:
Zurzeit werden drei Studien durch die DGL gefördert.
- *Herr Kwak,* München, über Lymphknotentransplantation
- *Herr Früh,* Zürich/Homburg (Saar), Neubildung von Lymphgefäßen
- *Frau Pandey,* Helsinki, genetische Ursachen primärer Lymphödeme

Lymphologe/Lymphologie für Ärzte
Angeregt durch *Dr. Lulay* und die Ärztekamme Westfalen-Lippe wird der erste Kurs „Lymphologie für Ärzte" Ende dieses Jahres mit 40 Teilnehmern starten. *Prof. Braumeister* bittet die Mitglieder um möglichst aktive Unterstützung bei der Arbeit mit den jeweiligen Landesärztekammern, um die Anerkennung der Zusatzbezeichnung „Lymphologe" voranzutreiben.

Kooperation mit anderen Gesellschaften
Dr. Schuchhardt berichtet über die Kooperation mit anderen Gesellschaften, z. B. der Europäischen Gesellschaft für Lymphologie (ESL), mit der *Dr. Schuchhardt* korrespondiert, sowie der Gesellschaft für Phlebologie, bei der z. B. *Dr. Miller* die lymphologischen Sitzungen bei den Kongressen organisiert. *Herr O. Gültig* war als Referent bei der Deutschen Gesellschaft für Angiologie geladen und konnte dort die Kontakte pflegen.

ICD-Code
Dr. Schuchhardt berichtet von der Entwicklung des ICD 11. Ein gemeinsamer Gesprächstermin der DGL, des BVL und der DGfW ist für den 9. Dezember beim DIMDI in Köln vorgesehen.

Homepage
Karin Schiller berichtet über die Überarbeitung der Homepage, um sie für Smartphones und Tabletts kompatibel zu machen. Mitglieder können dann die Zeitschrift unterwegs per Smartphone lesen. Ebenso wurde die Umkreissuche optimiert. Sie wird voraussichtlich Ende Oktober verfügbar sein. Eine Überarbeitung der Präsentation der in der Homepage aufgeführten verschiedenen Krankheitsbilder mit unterschiedlichen Ödementwicklungen wurde durch *Dr. Schuchhardt* durchgeführt.
Rückfragen von Seiten der Mitglieder zur Arbeit aus dem Vorstand werden keine gestellt.

TOP 2: Bericht der Geschäftsführerin

Anhand des Jahresabschlussberichtes des EGS Wirtschaft und Steuer-Büros erläutert *Frau Drews* die Ein- und Ausgaben der Gesellschaft sowie die Rücklagen und Kontostände des vergangenen Jahres. Die Mitgliederzahlen sind konstant geblieben.
Fragen zum Thema „Finanzen" gibt es von Seiten der MV keine.

TOP 3: Bericht der Kassenprüfer

Herr Bessel und *Herr Göpel* haben die DGL-Unterlagen am 14.08.2015 geprüft. Anfangs- und Endbestände der Konten stimmten überein. Ordner und Unterlagen waren übersichtlich geführt, und die Buchführung ergab keine Beanstandungen. Deshalb bittet *Herr Bessel* die Mitglieder um Entlastung des gesamten Vorstandes. Die Entlastung wird ohne Enthaltungen und Gegenstimmen erteilt.

TOP 4: Wahl eines Kassenprüfers

Das Amt von *Herrn Bessel* als Kassenprüfer steht zur Disposition. Es gibt keine weiteren Vorschläge für die Besetzung des Amtes. *Herr Bessel* gibt seine Zustimmung, das Amt zwei weitere Jahre durchzuführen. Es gibt keine Einwendungen gegen eine offene Wahl. *Herr Bessel* wird mit 0 Gegenstimmen/1 Enthaltung im Amt bestätigt.

TOP 5: Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis"

Prof. Wilting berichtet aus der Arbeit der Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis". Er bedankt sich bei den Autoren und ruft die Mitglieder auf, sich als Neuautoren zu versuchen. Unterstützung wird durch ihn und *Frau Breitenborn* gerne gegeben.
Frau Dr. Miller bedankt sich bei *Prof. Wilting* für die Arbeit und Betreuung an der Zeitschrift.

An dieser Stelle dankt *Herr Dr. Schuchhardt Frau Dr. Rüger* und *Frau Dr. Netopil* für die Arbeit als Ansprechpartner für Patienten in der „Ödemsprechstunde" unserer Gesellschaft.

TOP 6: Kongress 2016

Der nächste Jahreskongress wird ein Jubiläumskongress – 40 Jahre DGL –.
Hierzu geht es nach Hof. *Herr Dr. Schrader* berichtet und lädt herzlich nach Hof ein. Thema: „Grenzen überwinden".

TOP 7: Verschiedenes

In berührender Weise bittet *Herr Prof. Weissleder* um das Wort: Er möchte sich an dieser Stelle aus der aktiven Arbeit in der DGL verabschieden, nicht ohne den Mitgliedern zu danken, die durch ihre Mitgliedschaft zum Erfolg der Gesellschaft beitragen haben. Nach Jahrzehnten der klinischen Tätigkeit, der Beschäftigung mit der wissenschaftlichen Lymphologie, des Vorantreibens der Lymphologie als Lehrer für Ärzte und Therapeuten sei es an der Zeit, Ballast abzuwerfen, und dazu gehöre auch die ihn zunehmend belastende Arbeit für die DGL. Nochmals dankt er allen und wünscht den Mitgliedern alles Gute für die Zukunft. *Frau Dr. Miller* dankt *Herrn Prof. Weissleder* für seine unermüdliche Arbeit in der DGL in über dreißig Jahren.
Alle Anwesenden erheben sich, um in stehenden Ovationen minutenlang *Prof. Weissleder* zu danken, für alles, was er in den vielen Jahren für die Gesellschaft getan hat.

Im Hinblick auf die Wahlen im nächsten Jahr bittet *Frau Dr. Miller* die Mitglieder nachzudenken, wer im nächsten Jahr in den Vorstand kommen möchte. Auch *Herr Dr. Schuchhardt* wünscht eine Verjüngung des Vorstandes und bittet die Mitglieder, sich Gedanken zu machen über eventuelle Nachfolger für die Posten im engeren und erweiterten Vorstand der DGL. Für sich selber schließt er eine weitere Amtszeit als Präsident für die nächste Legislaturperiode aus. Auch er dankt *Herrn Prof. Weissleder* mit einem Präsent für die Arbeit in der DGL.

Herr Prof. Weissleder weist auf die Wintertage in Walchsee hin, zu denen *Frau Prof. Wittlinger* herzlich einlädt.

Frau Dr. Miller beendet die Mitgliederversammlung um 18:20 Uhr.

Rita Negele-Strauss	*Dr. med. Christian Schuchhardt*	*Dr. med. Anya Miller*
Schriftführerin	Präsident	Generalsekretärin

Mitteilungen der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e.V.

Geschafft – die neue Homepage der GDL: www.gdlymph.eu

Nach längerer Vorbereitungsphase ist die neue Homepage der GDL e.V. fertiggestellt. Neben einem öffentlich zugänglichen Bereich wird es einen Passwort geschützten Mitgliederbereich geben, der aktuell bereits den Zugang zur digitalen Auflage der Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis" zurück bis ins Jahr 1998 enthält. Dieser interne Bereich wird kontinuierlich durch weitere Literatur, Zugang zu Kongressbänden der GDL e.V. und Mitgliederlisten ergänzt.

Um den internen Bereich zu nutzen, müssen Sie sich lediglich einmal registrieren. Geben Sie bitte in den Browser „gdlymph.eu/mitglied-werden" ein, nennen Sie ihren Vor- und Nachnamen sowie ein frei wählbares Passwort. Binnen kurzer Zeit erhalten Sie eine Bestätigung an die gewünschte E-Mail-Adresse – damit haben Sie sich für den internen Mitgliedsbereich registriert. Falls es Ihrerseits interessante Beiträge für die übrigen GDL-Mitglieder gibt, können Sie diese Texte an den Generalsekretär *Dr. Michael Oberlin* (michael.oberlin@foeldiklinik.de) senden.

Wir wünschen Ihnen viel Freude an der neuen Homepage.

Der Vorstand der GDL

Protokoll der ordentlichen Mitgliederversammlung der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e.V.

Veranstaltungsort: Hotel Maritim, Titisee-Neustadt
am Freitag, den 02.10.2015 von 13:00 bis 14:15 Uhr

TOP1: Das auf der schriftlichen Einladung abgedruckte Protokoll vom 05.10.2013 wird von den insgesamt 18 anwesenden Mitgliedern ohne Änderungsantrag genehmigt.

TOP 2: *Prof Baumeister* berichtet über den aktuellen Stand der Leitlinienentwicklung S2K (Lymphödem), die guten Kontakte zur Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (DGL), International Society of Lymphology (ISL) und European Society of Lymphology (ESL). Die beantragte Zusatzweiterbildung „Lymphologe" steht weiterhin zur Diskussion und ist zumindest nicht abgelehnt worden. *Prof. Baumeister* bittet die anwesenden Mitglieder, diesbezüglich mit den zuständigen Landesärztekammern Kontakt aufzunehmen, er selbst hat bereits mit der LÄK Bayern Kontakt. Beim letzten ISL-Kongress in San Francisco, USA, mit 800 Teilnehmern konnte *Prof. Baumeister* die GDL vorstellen. Der nächste ISL-Kongress wird 2017 in Antalya, Türkei, stattfinden.

TOP 3: *Dr. Oberlin* berichtet über zwei abgehaltene Vorstandssitzungen in Halle im Oktober 2014 und in Titisee im Oktober 2015. Zusätzlich über die Teilnahme an den AWMF-Delegierten-Sitzungen in Frankfurt jeweils im Mai und November jeden Jahres, die organisatorischen Tätigkeiten für die Leitlinienarbeit unter Federführung der GDL sowie die vor der Fertigstellung stehende neue GDL-Homepage (www.gdlymph.eu), die bis Ende 2015 auch in Google gelistet sein wird. Im Passwort geschützten Mitgliederbereich soll ein digitaler Zugang zur Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis" über den Viavital Verlag, Köln, möglich sein, außerdem ist ein Zugang zu Mitgliederlisten sowie Literatur geplant.

TOP 4: Schatzmeister *Dr. Döller* berichtet über die Einnahmen und Ausgabenseite, die Kosten von 5000 Euro/Jahr für die Leitlinienarbeit sowie die 5000 Euro für die Erstellung der neuen GDL-Homepage. *Dr. Döller* gibt die Beendigung seiner 13-jährigen Tätigkeit als Schatzmeister bekannt und schlägt *Dr. Stephan Wagner* als Nachfolger vor.

TOP 5: Seitens der Rechnungsprüfer *Dr. Rühsing* und *Dr. Zvonik* werden keine Abweichungen beanstandet, ein schriftlicher Prüfbericht liegt dem Generalsekretär vor. Die Jahresrechung 2013/2014 sowie der gesamte Vorstand der GDL werden seitens der anwesenden Mitglieder einstimmig (bei Enthaltung des Vorstandes) entlastet.

TOP 6: Die anstehenden Vorstandswahlen werden von *Dr. Martin* geleitet und erfolgen per Handzeichen:
Präsident: *Prof. Dr. Dr. R. Baumeister,* 1. Vizepräsident: *Prof. Dr. J. Wilting,* 2. Vizepräsident: *Dr. G. Felmerer,* Schatzmeister: *Dr. S. Wagner,* Generalsekretär: *Dr. M. Oberlin*
Weitere Vorstandsmitglieder: *PD. Dr. V. Schacht, Prim. Dr. W. Döller, Dr. C. Ure, Dr. M. Földi*
Rechnungsprüfer: *Dr. Rühsing, Dr. Zvonik*
Erweiterter Vorstand: *Prof. Dr. E. Földi, Dr. W. Lüdemann, Dr. J. Wallmichrath, Prof. Dr. M. Koller, Dr. P. Klein-Weigel*
Alle Gewählten nehmen die Wahl an. Besonderer Dank ergeht an den langjährigen Schatzmeister *Prim. Dr. W. Döller.*

TOP 7: Bericht über die beiden beantragten Zuschüsse für Forschungsvorhaben – geplant sind zusammen circa 7000 Euro Gesamtfördersumme, die mit dem DGL-Vorstand koordiniert werden müssen, da Anträge einer Forschergruppe bei beiden Gesellschaften zur Förderung vorliegen. Für die nächste Lymphologica 2017 wird Münster diskutiert bei dort vertretener Angiogenese-Forschung am Max-Planck-Institut und der Anatomie.
Auf der zukünftigen Homepage soll neben einem Bereich „Konservative Lymphologie" auch die „Operative Lymphologie" vertreten sein. Hierzu lag auch ein Mitgliedsantrag vor, der im Vorstand diskutiert und weiterverfolgt wird.
Prof. Wilting appelliert an alle Mitglieder, Beiträge für die Zeitschrift LymphForsch einzureichen – er ist bei der Artikelgestaltung behilflich.

Prof. Dr. Dr. med. Rüdiger Baumeister
Präsident

Dr. med. Michael Oberlin
Generalsekretär

Mitteilungen der Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und sonstige lymphologische Therapien

Die Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und sonstige lymphologische Therapien veranstaltet in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Lymphologie

am Freitag, den 08. 01. 2016, bis Samstag, den 09. 01. 2016, die

Lymphologische Wintertagung 2016 in Walchsee.

Das Thema diesmal ist die Gesellschaft im Wandel und dessen Auswirkungen auf das Krankheitsbild des Lymphödems.

Der praktische Teil am Freitag im Wittlinger-Therapiezentrum umfasst zahlreiche Workshops und Firmenvorstellungen, bevor am Abend die wissenschaftliche Tagung in der Mehrzweckhalle der Gemeinde Walchsee mit zwei Festvorträgen beginnt. Der Samstag ist dann ganz der Wissenschaft gewidmet, zu der wir zahlreiche renommierte Vortragende gewinnen konnten.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Sitzungen wird auch diesmal der Dr. Vodder/G. Wittlinger-Preis verliehen werden. Dazu können gerne auch noch weitere Bewerbungen eingereicht werden.

Details zur Anmeldung finden Sie unter:
www.tagungsmanagement.org bzw. office@tagungsmanagement.org

Ich darf Sie auch im Namen der Kongresspräsidentin *Dr. Melanie Wohlgenannt*, MPH, herzlich zu dieser Tagung einladen.

Ihr

Univ.Prof. Dr. Erich Brenner, MME (Bern)
Präsident GfMLV und ÖGL

Mitteilungen des Schweizerischen Fachverbandes für Manuelle Lymphdrainage

Unser Highlight in diesem Herbst war der Lymphologie-Kongress in Titisee. Spannende Themen und Referate begeisterten den vollständig anwesenden Vorstand des Schweizerischen Fachverbandes für Manuelle Lymphdrainage (SFML). „Grenzen überwinden, Lymphologie interdisziplinär und fächerübergreifend" waren die Themen, die für besonderen Gesprächsstoff sorgten. Denn wir sitzen doch alle im selben Boot: Viele Therapeuten kämpfen auch in 2015 mit Miss- oder gar Unverständnis in ihrem Berufsalltag; Hausärzte und Krankenkassen sind nach wie vor nicht oder nur mäßig mit der Lymphologie vertraut. Andererseits wurden uns in Titisee neueste Forschungsresultate und OP-Techniken präsentiert, wir lauschten spannenden Vorträgen von engagierten und hochqualifizierten Referenten (auch aus der Schweiz!). Gerade an Sie, liebe Referenten, richten wir unseren Weihnachtswunsch: Mit Ihrer Präsenz, Ihrem Wissen, Ihrem Engagement und Ihrer Überzeugungskraft könnten Sie wunderbar Brücken schlagen und Ärzte samt Krankenkassen in unser Boot holen!

Highlight im Frühling 2016 wird die 4. Fachtagung des SFML mit anschließender Gesellschafterversammlung (GV). Sie findet am Samstag, den 23. 04. 2016, im Granolissimo in Sursee statt. Unter dem Motto:

„Lymphologische Knacknüsse - Lösungsorientierte Ansätze"

erwarten Euch/Sie spannende Referate – wir hoffen auf rege Teilnahme!
Details dazu werden demnächst auf unserer Homepage publiziert – es lohnt sich auch sonst, hin und wieder vorbeizuschauen!
Apropos Engagement: Wie wir bereits bei der letzten GV informiert haben, brauchen wir dringend Verstärkung im Vorstand! Interessierte Mitglieder sind herzlich eingeladen, an unserer nächsten Sitzung am 01.12. 2015 Vorstandsluft zu schnuppern.

Unser neuer Messestand steht zum Einsatz bereit – Details und Infos dazu auf unserer Homepage.
Die Fortbildungsnachweise sind bereits versandt, und wir bedanken uns für die pünktliche Zusendung Eurer/Ihrer Unterlagen.

Übrigens: Auch in 2016 gibt es wieder spannende und tolle Kurse zur Weiterbildung. Wiederum lohnt sich ein Blick auf unsere Homepage!

Renate Wyss
Schweiz. Fachverband für Manuelle Lymphdrainage
– Öffentlichkeitsarbeit –
www.lymphdrainage-verband.ch
renate.wyss@lymphdrainage-verband.ch

TERMINE

08.-09.01.2016 Walchsee/Österreich
Walchseer Lymphologische Wintertagung
Information: www.tagungsmanagement.org

12.-13.02.2016 Bonn
Bonner Venentage
Information: www.bonner-venentage.de

15.-19. + 27.02.2016 Duisburg
Ärztlicher Wundexperte ICW/TÜV
Information: www.icwunden.de

17.-20.02.2016 Münster
60. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase-forschung
Information: www.gth2016.org

18.-20.02.2016 Oberhausen
4. Westdeutsches Gefäßsymposium
Information: www.gg-west.de

20.-21.02.2016 Kassel
16.-17.04.2016 Aschaffenburg
28.-29.05.2016 Ochtrup
Ärztliches Fortbildungsseminar Lymphologie
Information: www.lymphologic.de

26.-27.02.2016 Frankfurt/Main
Campus Lymphologicum
Information: www.lymphologicum.de

05.03.2016 Bochum
5. Bochumer Lymphtag
Information: brigitte.gschwendtner@juzo.de

10.-12.03.2016 Würzburg
7. ICW-Süd/HWX-Kongress
Information: www.institutschwarzkopf.de

11.-12.03.2016 Köln
Angio-Update – 7. interdisziplinäres Update Gefäßmedizin
Information: www.med-update.com

11.-12.03.2016 Budapest/Ungarn
31. Internationaler Várady-Workshop für Phlebologie, Lymphologie und Angiologie
Information: www.phlebo-varady.de

02.04.2016 Berlin
Lymphselbsthilfetag
Information: www.lymphselbsthilfe.org

09.04.2016 Berlin
5. Berliner Lymphologisches Symposium
Information: brigitte.gschwendtner@juzo.de

16.04.2016 Iserlohn
2. Südwestfälischer Lymphtag
Information: www.mcs-medicalcenter.de

11.05.2016 Bremen
International Compression Club (ICC)-Session
Information: www.tagungsmanagement.org

11.-13.05.2016 Bremen
DEWU – Deutscher Wundkongress der ICW e.V. & Kongress der EWMA European Wound Management Association & WundD-A-CH-Kongress 2016
Information: www.ewma2016.org

13.-14.05.2016 Mulhouse/Frankreich
42nd Congress of the European Society of Lymphology
Information: www.esl2016.com

26.-28.05.2016 Darwin/Australien
2016 Asia Pacific Lymphology Conference
Information: www.2016asiapacific-lymphologyconference.com

03.-05.06.2016 Fleesensee
10. meeting Phlebologie & Lymphologie
Information: www.meeting-fleesensee.de

25.06.2016 München
7. Münchner Lymph-Symposium
Information: brigitte.gschwendtner@juzo.de

22.-24.09.2016 Hof
40. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie
Information: www.dglymph.de

PRODUKT-MITTEILUNGEN

Ulcus cruris venosum: neues Kompressionsstrumpf-System

Für die erfolgreiche Behandlung eines Ulcus cruris venosum ist die Kompressionstherapie – am besten in Verbindung mit Bewegung – von entscheidender Bedeutung. Juzo hat nun für die Therapie des Ulcus cruris venosum das Kompressionsstrumpf-System Juzo® Ulcer Pro entwickelt, welches in Seriengrößen sowie als individuelle Maßanfertigung erhältlich ist.

Es besteht aus zwei Komponenten: Der Unterziehstrumpf Juzo Ulcer Liner ist ein rundgestrickter Kompressionsstrumpf mit der Kompressionsklasse (KKL) I, dessen Naht im Zehenbereich nach außen gelegt worden ist, damit die sensible Haut im Zehenbereich geschont wird. Der Unterziehstrumpf ermöglicht die sichere Fixierung von Wundauflagen und Pelotten und schützt die empfindliche Haut des Patienten beim Anziehen des Überziehstrumpfes. Eingestrickte Markierungen helfen zudem bei der exakten Positionierung. Jedes Set enthält zwei Unterziehstrümpfe.

Der Überziehstrumpf Juzo Ulcer Expert ist ein flachgestrickter Kompressionsstrumpf mit der KKL II, der tagsüber zur Verstärkung der Kompression über den Juzo Ulcer Liner angelegt wird. Er weist – wie in den medizinischen Leitlinien empfohlen – einen hohen Arbeitsdruck und einen niedrigen Ruhedruck auf. Die Kompressionsdruckwerte von Unter- und Überziehstrumpf addieren sich in Kombination zur KKL III.

Gegenüber dem Kompressionsverband hat die Verwendung des Kompressionsstrumpf-Systems Vorteile: Der medizinisch notwendige Kompressionsdruck ist definiert und bleibt konstant, der Patient kann seine gewohnten Schuhe anziehen, die Kompressionsstrümpfe sitzen sicher auch in Bewegung und verrutschen nicht.

Foto: © Juzo

Quelle: Juzo

Ankündigung

Verleihung der JACOB-HENLE-MEDAILLE an den Lymphangiogenese-Forscher Prof. Kari Alitalo

Am Freitag, den 29. Januar 2016, wird die Medizinische Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen *Herrn Prof. Kari Alitalo* die Jacob-Henle-Medaille für seine Verdienste auf dem Gebiet der molekularen Lymphangiogeneseforschung verleihen. Die Laudatio wird von *Prof. Jörg Wilting* gehalten. Interessierte Teilnehmer werden gebeten, sich zu melden unter: joerg.wilting@med.uni-goettingen.de – Tel.: +49(0)551-39-7050.

Kari Alitalo wurde in Kuopio, Finnland, geboren und studierte Medizin an der Universität Helsinki, wo er auch promoviert wurde. Er bekleidet heute die Position eines Akademie-Professors des Forschungsrats für Gesundheit der Akademie von Finnland, des Direktors am Wihuri Research Institute, Helsinki, des Direktors des Translational Cancer Biology Research Program an der Universität Helsinki, des Direktors am Centre of Excellence in Translational Cancer Biology der Akademie von Finnland an der Universität Helsinki und der Universität Turku.

Vater der molekularen Ära der Lymphgefäßforschung.

Seit ihrer Entdeckung (oder Wiederentdeckung) durch *Gaspare Aselli* (1581–1626) sind Lymphgefäße mittels morphologischer Techniken auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene untersucht worden. Es war aber erst die Entdeckung der Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D und des entsprechenden Rezeptors VEGFR-3 durch das Labor von *Kari Alitalo,* die die Möglichkeit funktioneller und translationaler Untersuchungen dieses spezialisierten Gefäßsystems eröffnete.

Von Beginn seiner wissenschaftlichen Karriere an lag der Fokus von *Kari Alitalo* auf der translationalen biomedizinischen Forschung. Während seiner Zeit als Postdoc arbeitete er in San Francisco im Labor der Nobelpreisträger *J. Michael Bishop* und *Harold E. Varmus*. Er wurde sehr bald zum Spezialisten auf dem Gebiet der Wachstumsfaktoren und Tyrosin-Kinase-Rezeptoren. Er klonierte und charakterisierte als erster FGFR4-, Bmx- und Csk-Tyrosin-Kinasen, sowie den ersten endothelzellspezifischen Rezeptor Tie1. Seine Entdeckung lymphendothelspezifischer Proteine, die das Wachstum und den Erhalt lymphatischer Gefäßnetze induzieren und kontrollieren, sind die Basis für molekulare Therapien, die zurzeit in klinischen Studien getestet werden.

Professor Alitalo ist einer der bedeutendsten europäischen Forscher auf dem Gebiet der Tumor- und Zellbiologie mit zurzeit 575 gelisteten, internationalen Publikationen, mehr als 62.000 Zitationen, einem H-Index von 135 und mehr als 400 eingeladenen Vorträgen bei internationalen Kongressen. *Kari Alitalo* erhielt eine Vielzahl beruflicher Angebote, scheint dabei aber ein sehr heimatverbundener Finne zu sein, da er ausschließlich Positionen in seinem Heimatland angenommen hat. Er erhielt zudem eine große Anzahl hochrangiger Auszeichnungen, von denen hier exemplarisch genannt seien: der A.H.-Heineken-Preis für Medizin (Niederlande), der Prix Leopold Griffuel (Frankreich), der InBev-Baillet Latour Health Prize (Belgien) sowie der Louis-Jeantet-Preis für Medizin (Schweiz).

Inspiration vieler junger Wissenschaftler

Prof. Alitalo ist im Editorial Board hochrangiger wissenschaftlicher Journale tätig und Mitglied im Beratungsausschuss vieler Stiftungen auf den Gebieten der vaskulären Biologie und der Krebsbehandlung. Er ist, neben vielen anderen, Mitglied der Academy of Europe, der Finnish Academy of Science and Letters, der European Academy of Tumour Immunology, der Swedish Royal Academy of Sciences und zudem auch auswärtiges Mitglied der U.S. National Academy of Sciences.

Prof. Alitalo konnte mit seinen Arbeiten viele junge Wissenschaftler inspirieren, sich mit großer Begeisterung den Fragen nach der Kontrolle der Entwicklung des Gefäßsystems bei Embryonen, bei Gefäßmalformationen und Erkrankungen, wie der Krebserkrankung, zuzuwenden. Die molekularen Interaktionen zwischen den vaskulären Endothelzellen und ihrem lokalen Milieu waren, und sind noch immer, das zentrale Forschungsinteresse von *Prof. Alitalo.*

Wir sind zuversichtlich, dass die Translation seiner Arbeiten von ‚bench to bedside' gelingen möge zum Wohle von Patienten, die an Lymphödemen und ihren Folgeerkrankungen oder an vaskulären Verschlusskrankheiten leiden. Zudem geben wir die Hoffnung nicht auf, dass eine gezielte Beeinflussung des Gefäßsystems eines Tages auch Patienten helfen wird, die an metastasierenden Tumoren leiden.

J. Wilting, Göttingen

medi

Hallux-
Entlastungszone

Mehr Stabilität, mehr Tragekomfort, mehr Vielfalt

Neuheiten im mediven® Flachstrick Sortiment

Ödempatienten profitieren von optimierten Standards, neuen Trendfarben und attraktiven Designs. Neu im Sortiment: Die Hallux-Entlastungszone. Für mehr Komfort und Lebensqualität.
Erfahren Sie mehr – auch zur richtigen Rezeptierung – unter **0921 912-977**.

www.medi.de/arzt

medi. ich fühl mich besser.