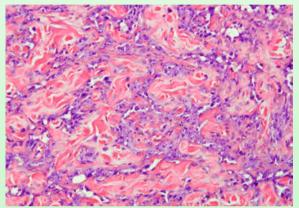
1/2013 ISSN 1433-5255 / Juni 2013

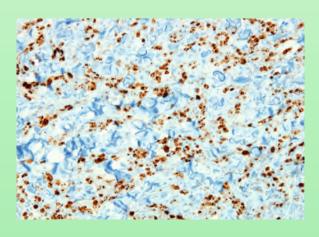
LYMPHOLOGIE

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) und des Berufsverband der Lymphologen (BVL)





ORIGINALARBEITEN

W. J. Brauer, V. S. Brauer

Untersuchungen über die Schrittfrequenz während der Belastung mit dem Laufband bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine

R. G. H. Baumeister, S. Springer, M. Koller, A. Frick

Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten nach Lymphgefäßtransplantation

KASUISTIKEN

W. Schmeller, D. Hartwig

Dritter Fall einer kongenitalen Analbuminämie in Kombination mit Lipödem

A. Bennewitz, D. Langner, J. Schönlebe, B. Heinig, A. Koch, U. Wollina Stewart-Treves-Syndrom beim sekundären Armlymphödem neun Jahre nach invasiv-duktalem Mammakarzinom

ÜBERSICHTSARBEITEN

M. Uhlemann, T. Kupka, H. Uhlemann Lymphologie und Rheumatologie

I. Flessenkämper

Die Bedeutung lymphatischer Aspekte in der Gefäßchirurgie

R. Krebs, M. Jeltsch

Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D Teil 1: Grundlagen und Embryonalentwicklung

I Reckei

Regulation der Blut- und Lymphgefäßbildung durch Aktivatoren und Inhibitoren der Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)-Familie

FORT- UND WEITERBILDUNG

O. Gültig

Jeder lernt von anderen – Know-how muss weitergegeben werden Bericht zur Erweiterungsfortbildung für lymphologisch fortgebildete Ärzte am 16.–17. März 2013 im Polikum Berlin

ERWEITERTES ABSTRACT

E. Streicher

Indikationen zur KPE im Wandel der Zeit aus Sicht des Physiotherapeuten Vom klassischen Lymphödem zum Mischödem des älteren Menschen



JOBST® Elvarex®: Bringt Farbe ins Leben

JOBST® Elvarex® sorgt durch therapeutische Wirksamkeit und ausgezeichneten Tragekomfort für eine hohe Patienten-Compliance.

Mit drei neuen Farben bieten die flachgestrickten Kompressionsstrümpfe die Sicherheit, Tag für Tag und zu jedem Anlass gut angezogen zu sein. In den neuen Farben **Dunkelblau, Dunkelbraun** und **Grau** passen sie zur Jeans genauso wie zum Hosenanzug.

Weitere Informationen erhalten Sie unter: 0 28 22 / 607 - 100

BSN-JOBST GmbH · Beiersdorfstraße 1 · 46446 Emmerich am Rhein Tel.: 0.2822/607-100 · Fax: 0.2822/607-199 · www.jobst.de A company of **BSN**_{medical}



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) und des Berufsverband der Lymphologen (BVL)

EDITORIAL



Liebe Leserinnen und Leser der LymphForsch,

die Lymphologie ist ein weites Feld, und um so mehr medizinisch-wissenschaftliche Disziplinen die Lymphologie als Teilgebiet für sich erkennen, um so breiter wird das Feld. Die Funktionen der Lymphgefäße, wenn sie denn überhaupt schon alle bekannt sind, spielen für die Funktionalität praktisch aller Organsysteme eine große Rolle.

Klarer Ausdruck der zunehmenden Sichtbarkeit der Lymphologie ist die Verleihung des Preises für,Rekonstruktive Chirurgie und Orthopädie' beim 130. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie an unseren Kollegen *Professor Rüdiger Baumeister*, München, für seine Pionierarbeiten auf dem Gebiet der autologen Lymphkollektor-Transplantation. Herzlichen Glückwunsch!

Ich freue mich, dass die Breite des Feldes in dem nun vorliegenden Band zumindest näherungsweise sichtbar wird.

Experten auf dem Gebiet der molekularen Steuerung der Lymphangiogenese berichten über die Wachstumsfaktoren VEGF-C und -D. Der Bezug der Lymphologie zur Rheumatologie wird beleuchtet, so wie auch der Bezug der Lymphologie zur Gefäßchirurgie. Die Beziehungen zwischen Ödemen (im Allgemeinen) und Lymphödemen (im Besonderen; die Begriffe werden leider fälschlicher Weise oft synonym verwendet) und dem Lipödem sowie tumorösen Entartungen (Stewart-Treves-Syndrom) werden dargestellt. Auch die lymphologische Diagnostik und Behandlung sowie die lymphologische Weiterbildung kommen nicht zu kurz.

Zu guter Letzt sei hier auf die "Lymphologie 2013" in Marktoberdorf am 3. bis 5. Oktober 2013 hingewiesen, zu der sie die Kongresspräsidenten, *Frau Dr. Knestele* und *Herr Professor Baumeister*, herzlich einladen!

Viel Freude beim Lesen des vorliegenden Bandes

wünscht Ihnen

lhr

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) und des Berufsverband der Lymphologen (BVL)

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; 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.net

Anzeigen

Bettina Thiemever

Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 17 vom 1. 1. 2013

Druck

D+L Printpartner GmbH, Schlavenhorst 10, 46395 Bocholt

> Satz & Layout Rainer Ebertz

Erscheinungsweise 2x jährlich

Bezugspreise

Deutschland € 60,–, inkl. MwSt. u. Versandkosten Studenten € 25,–

Im Ausland zzgl. Versandkosten und ggfs. Luftpostzuschlag. Einzelheft € 30,50

Bestellung

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

© 2013 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 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 12 DIN-A4-Seiten (1½-zeilig, Schriftgröße 12 pt) 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 der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V.

Gliederung der Beiträge

Die Beiträge sollten wie folgt gegliedert sein: 1. Titel (kurz, evtl. mit Untertitel), Autorennamen und Institution (Klinik, Abteilung) mit Name und Titel des Leiters, 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 (*.doc). 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;124:17-10

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.

Rildrochte

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 1/2013

Editorial

Impressum und Hinweise für die Autoren

Originalarbeiten

W. J. Brauer, V. S. Brauer

6 Untersuchungen über die Schrittfrequenz während der Belastung mit dem Laufband bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine

Studying step frequency during exertion on a treadmill as recorded by functional lymphoscintigraphy of the lower extremities

R. G. H. Baumeister, S. Springer, M. Koller, A. Frick
Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten nach Lymphgefäßtransplantation

Studies on patient quality of life after lymphatic vessel transplantation

Kasuistiken

W. Schmeller, D. Hartwig

13 Dritter Fall einer kongenitalen Analbuminämie in Kombination mit Lipödem

A third case of congenital analbuminemia combined with lipedema

A. Bennewitz, D. Langner, J. Schönlebe, B. Heinig, A. Koch, U. Wollina

16 Stewart-Treves-Syndrom beim sekundären Armlymphödem neun Jahre nach invasiv-duktalem Mammakarzinom

Stewart-Treves syndrome associated with secondary arm lymphedema nine years after invasive ductal carcinoma

Übersichtsarbeiten

M. Uhlemann, T. Kupka, H. UhlemannLymphologie und Rheumatologie

Lymphatic and rheumatic disorders

I. Flessenkämper

25 Die Bedeutung lymphatischer Aspekte in der Gefäßchirurgie

The role of lymphological aspects in vascular surgery

R. Krebs, M. Jeltsch

30 Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D

> Teil 1: Grundlagen und Embryonalentwicklung The lymphangiogenic growth factors VEGF-C and VEGF-D

Part 1: Basic principles and embryonic development

J. Becker

38 Regulation der Blut- und Lymphgefäßbildung durch Aktivatoren und Inhibitoren der Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)-Familie

Regulation of hemangiogenesis and lymphangiogenesis by activators and inhibitors of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family

Fort- und Weiterbildung

O. Gültig

Jeder lernt von anderen – Know-how muss weitergegeben werden Bericht zur Erweiterungsfortbildung für lymphologisch fortgebildete Ärzte am 16.–17. März 2013 im Polikum Berlin

Erweitertes Abstract

E. Streicher

47 Indikationen zur KPE im Wandel der Zeit aus Sicht des Physiotherapeuten Vom klassischen Lymphödem zum Mischödem des älteren Menschen

Laudatio

Ch. Schuchhardt

48 Zum 85. Geburtstag von Professor Weissleder

K. Breitenborn

49 Lymphologisches Symposium zu Ehren des Jubilars

Nachruf

Ch. Schuchhardt

50 Frau Christa Bartetzko-Asdonk ist verstorben

52 Mitteilungen der Gesellschaften

57 Termine

Berichte

K. Breitenborn

59 Lymphödem-Therapie: Neue Herausforderungen durch adipöse und ältere Patienten

C. Willen

Lymphologische Wintertagung 2013: Vodders Lymphdrainage – Eine Geschichte mit Zukunft

Untersuchungen über die Schrittfrequenz während der Belastung mit dem Laufband bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine

W. J. Brauer¹, V. S. Brauer²

¹Freiburg, ²IBED-Aquatic Microbiology, University of Amsterdam (Prof. Dr. J. Huisman)

Zusammenfassung

Fragestellung: Kontrollierte Belastung ist eine unabdingbare Vorraussetzung für die Durchführung der Funktionslymphszintigraphie. Bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine mit Laufbandbelastung lassen sich interindividuell unterschiedliche Schrittfrequenzen beobachten. Ziel war die Ermittlung der Schrittanzahl und Festlegung einer standardisierten Taktfrequenz für die Belastungsformen, Gehen auf dem Laufband' und, freies Gehen'. In einer weiteren Studie wurde untersucht, inwieweit ein vorgegebener Schritttakt bei einer Laufbandbelastung eingehalten wurde.

Methodik: Im ersten Studienabschnitt wurde bei 289 Patienten eine Funktionslymphszintigraphie der Beine mit Bestimmung des regionalen Lymphknotenuptakes unter standardisierter Belastung durch kontrolliertes Gehen mit 4 km/h durchgeführt. Die Anzahl der Schritte wurde mit einem Schrittzähler ermittelt und die Variationsbreite sowie der Bezug der Anzahl der Schritte zu Geschlecht, Körpergröße und Body Mass Index (BMI) analysiert. Abweichend von der ersten Gruppe wurden in der zweiten Studie 170 Patienten untersucht, bei denen die Schrittfrequenz mit einem Metronom vorgegeben wurde bei sonst gleicher Untersuchungstechnik und Auswertung.

Ergebnisse: Bei allen Patienten wurde eine reguläre Uptakekurve mit geradem oder flach bogigem Anstieg registriert. Die Anzahl der Schritte lag in der ersten Gruppe bei 2105 bis 4249, der Median bei 3331. Die Schrittfrequenz zeigte keine regelhafte Korrelation zu Körpergröße, Gewicht oder Geschlecht. Der berechnete Median wurde als Schrittfrequenz der zweiten Gruppe (n=170) vorgegeben. Deren Streubreite der Schrittzahl lag signifikant unter der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerungen: Bei der Funktionslymphszintigraphie mit standardisierter Belastung durch Gehen mit definierter Geschwindigkeit variiert die Schrittzahl. Die Standardisierung lässt sich verbessern, wenn die Schrittzahl ebenfalls standardisiert wird. Dies kann durch Steuerung der Schrittfrequenz mit einem Metronom bei der Laufbandbelastung erfolgen oder in Form überwachten freien Gehens unter Verwendung eines Schrittzählers und eines tragbaren Metronoms.

Schlüsselwörter: Funktionslymphszintigraphie, Lymphszintigraphie, Lymphödem

Studying step frequency during exertion on a treadmill as recorded by functional lymphoscintigraphy of the lower extremities

Summary

Purpose: Standardized exercise is an essential component of functional lymphoscintigraphic tests. However, when standardized exercise is elicited with the help of a treadmill ergometer, different step frequencies are observed. The purpose of this study was to measure the number of steps within a given time period and to determine a standardized step frequency for 'walking on the treadmill' and for 'free walking.' In a second study, we investigated the ability of test persons to adjust their walking on a treadmill ergometer to a fixed pulse frequency. **Mathods:** For the first part of the study, a standardized protocol was used to examine the

Methods: For the first part of the study, a standardized protocol was used to examine the lymphoscintigraphy of the lower extremities while patients walked on a treadmill ergometer (289 patients, 4 km/h). The number of steps within a given time period (30 min) was determined with a step counter, and the variability of step numbers was investigated in relation to sex, body size and body mass index (BMI). In the second part of the study, we used a metronome to investigate the influence of a fixed pulse frequency on the variability of the step frequency in 170 patients.

Einleitung

Die Funktionslymphszintigraphie dient der quantitativen Beurteilung der Transportfunktion der Lymphgefäße der Extremitäten. Das Prinzip der Funktionslymphszintigraphie beruht auf der Ermittlung des Uptakes eines in der Peripherie injizierten radioaktiv markierten Tracers, der ausschließlich durch das Lymphgefäßsystem abtransportiert wird, in den regionalen Lymphknoten und der Messung der Transportzeit. Da der Lymphtransport in Ruhe für eine apparative Beurteilung zu langsam ist, wird zur Aktivierung der Pumpfunktion der Lymphangione die Untersuchung unter körperlicher Belastung durchgeführt. Im Vergleich zu verschiedenen Belastungsmodalitäten konnte mit der Umstellung auf kontrolliertes Gehen auf dem Laufband eine wesentliche Verbesserung der Zuverlässigkeit des Untersuchungsverfahrens und damit der quantitativen Beurteilung des Lymphtransports erreicht werden [1]. In der klinischen Anwendung der Funktionslymphszintigraphie mit der Laufbandbelastung ließ sich allerdings beobachten, dass Patienten bei gleicher Laufbandgeschwindigkeit mit unterschiedlicher Schrittfrequenz gehen.

Ziel der ersten Studie war, die Streubreite der Anzahl der Schritte sowie Korrelationen von Schrittzahl zu Geschlecht, Körpergröße und Body Mass Index (BMI) zu ermitteln und eine standardisierte Taktfrequenz für die Belastungsformen "Gehen auf dem Laufband" und "freies Gehen" festzulegen. In der zweiten Studie wurde unter sonst gleichen Untersuchungsbedingungen die ermittelte Taktfrequenz den Patienten mittels Metronom vorgegeben und untersucht, inwieweit die Taktfrequenz eingehalten wird.

Patienten und Methoden

Untersucht wurden in der ersten Studie die Daten von 289 Patienten (249 w, 40 m, Alter 9,8–77,8 Jahre; Median 45,3 Jahre, Zeitraum vom 29.10.2008 bis 22.9.2009) mit klinischem Verdacht auf Lymphödem oder Lipödem der Beine oder zur Quantifizierung des Lymphtransports bei nachgewiesenen Lymphödemen. In der zweiten

Results: In the first part of the study, the number of steps within 30 min ranged between 2105 and 4249; the median was 3331. Step frequency did not correlate with body size, BMI or sex. In the second part of the study, the previously determined median was then applied as fixed step frequency. The variance of step frequency in the second part of the study was significantly lower than in the first part of the study.

Conclusions: The results indicate that a standardized walking speed of 4 km/h leads to considerable variance in the number of steps per given time period. This variance can be reduced when patients walk with a standardized step frequency. Therefore, standardized exercise using a treadmill ergometer or monitored 'free walking' should be performed with both standardized velocity and step frequency.

Keywords: lymphedema, lymphoscintigraphy, lymphoscintigraphic function test

Studie wurden 170 Patienten (156 w, 14 m, Alter 12,3–80,0 Jahre, Median 42,9 Jahre, 17.1.2011 bis 21.9.2012) mit gleichen klinischen Fragestellungen untersucht. Alle Patienten waren in der Lage, 30 Minuten mit einer Geschwindigkeit von 4 km/h auf dem Laufband zu gehen. Ausschlusskriterien waren Gravidität, Gehstörungen und kardiale sowie pulmonale Störungen.

Die Szintigraphien wurden mit einem digitalen single head SPECT camera system (general purpose collimator, GKS 4, Gaede Medizinsysteme, Freiburg, Deutschland; picture sequence der dynamischen Studien 1 Bild/Minute) unter Verwendung eines Lymphszintigraphieaufnahme- und Auswerteprogramms durchgeführt.

Je Extremität wurde in den Fußrücken zwischen erstem und zweitem Zehenstrahl ein Depot des radioaktiven Tracers, 99m Tc Human Serum Albumin Nanokolloid, (Nanocoll*, GE Healthcare Buchler, Braunschweig, Deutschland) subkutan injiziert. Die Einzeldosis betrug circa 37 MBq in <0,1 ml Volumen. Anschließend erfolgte die Messung des injizierten Depots mit der Gammakamera. Unmittelbar danach begann die standardisierte körperliche Belastung durch Gehen auf dem Laufband mit einer Gehgeschwindig-

keit von 4 km/h über 30 Minuten. Kontinuierlich wurde mit der Gammakamera, die vor der inguino-iliakalen Region positioniert war, die regionale Lymphknotenaktivität erfasst. Während der Belastung wurde die Anzahl der Schritte mit einem Schrittzähler ("Champion", elektronischer Kilometerzähler, Kasper & Richter, Uttenreuth, Deutschland) registriert. Bei der Berechnung des Lymphknotenuptakes wurde eine Schwächungskorrektur mit Einsatz der BMI-Korrekturfomel durchgeführt [2]. Außerdem erfolgte eine Zerfallskorrektur.

Ausgewertet wurden die Anzahl der Schritte bezogen auf 30 Minuten Belastungszeit, die Verteilung in Absolutwerten sowie in Bezug auf das Gesamtkollektiv und getrennt nach Geschlecht, Körpergröße und BMI. Bei der zweiten Untersuchungsgruppe wurde zusätzlich eine konstante Schrittfrequenz mit einem an die Kleidung anclipbaren Metronom vorgegeben. Die Frequenz basierte auf vorläufigen Daten der ersten Studie und war auf 106 Schritte pro Minute festgelegt.

Statistische Auswertung

Für die normal verteilten Daten beider Untersuchungsreihen wurden Mittelwert,

Median und Standardabweichung ermittelt. Die mittlere Schrittfrequenz beider Untersuchungsreihen wurde mit Hilfe des Zweistichproben-t-Tests verglichen. Die Analyse der Korrelationen der Schrittzahl mit Geschlecht, Körpergröße und Body Mass Index (BMI), bezogen jeweils auf das Gesamtkollektiv sowie geschlechtsgetrennt, erfolgte visuell anhand von Streudiagrammen. Eine weitere statistische Analyse konnte wegen der breiten Streuung der Daten nicht erfolgen. Mit einem einseitigen X²-Test wurde geprüft, ob die Varianz der Schrittzahlen des zweiten Kollektivs tatsächlich kleiner ist als die des ersten Kollektivs.

Ergebnisse

Bei allen Patienten wurde ein geradliniger oder nach oben flach konvexer gleichmäßiger Verlauf der Uptakekurven registriert. Die Anzahl der Schritte während des 30-minütigen Gehens lag in der ersten Studie bei dem Gesamtkollektiv zwischen einem Minimum von 2105 und einem Maximalwert von 4249 Schritten; der Mittelwert lag bei 3352 Schritten entsprechend 112 Schritten pro Minute, die Standardabweichung bei 305,71 (Tab. 1).

Bei der zweiten (Metronom gesteuerten) Gruppe variierte die Schrittanzahl bei dem Gesamtkollektiv zwischen 3955 und 2437; der Mittelwert lag bei 3217, die Standardabweichung bei 177,8 (Tab. 2). Die mittlere Schrittzahl der zweiten Gruppe ist signifikant geringer als die der ersten (Zweistichproben-t-Test: n=460; t=5.38; p<0,001). Die Varianz des zweiten Kollektivs ist signifikant kleiner als die Varianz des ersten Kollektivs (einseitiger X^2 -Test: v=169, $X^2=62.81$, p<0,001).

Patienten	m/f	f	m
n	289	249	40
maximale Schrittzahl	4249,2	4249,2	4231,7
minimale Schrittzahl	2105,4	2105,4	2229,4
Mittelwert Schrittzahl	3352,7	3364,4	3329,9
Median Schrittzahl	3331,2	3333,3	3299,1
oberes Quartil	3509,5	3499,2	3524,7
unteres Quartil	3180,4	3182,1	3155,9
Standardabweichung	305,7		

Tab. 1:Anzahl der Schritte nach 30-minütigem Gehen mit 4 km/h ohne vorgegebene Schrittfrequenz bei der ersten Studiengruppe.

Patienten	m/f	f	m
n	170	156	14
maximale Schrittzahl	3955,9	3955,9	3490,1
minimale Schrittzahl	2437,9	2437,9	2917,1
Mittelwert Schrittzahl	3211,2	3217,4	3116,9
Median Schrittzahl	33201,6	3203,3	3217,4
oberes Quartil	3311,83	3315,8	3217,4
unteres Quartil	3107,72	3116,9	3042,9
Standardabweichung	177,83		

Tab. 2:

Anzahl der Schritte nach 30-minütigem Gehen mit 4 km/h bei vorgegebener Schrittfrequenz bei der zweiten Studiengruppe.

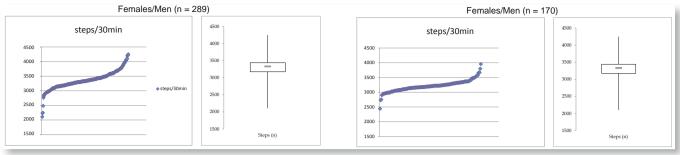


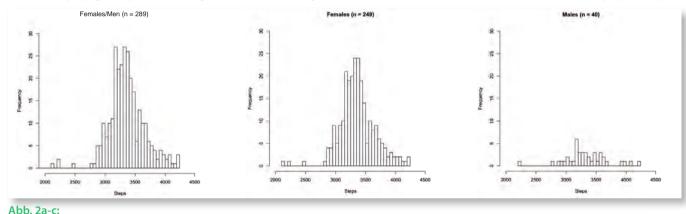
Abb. 1a-d:

a, b: $Verteilung\ der\ Schrittzahl\ im\ Gesamtkollektiv\ (n=289)\ ohne\ vorgegebene\ Schrittfrequenz.\ c$, d: $Verteilung\ der\ Schrittzahl\ im\ Gesamtkollektiv\ (n=170)\ mit\ vorgegebene\ Schrittfrequenz.$

Diskussion

Das Prinzip der Funktionslymphszintigraphie beruht auf der Ermittlung des Uptakes eines in der Peripherie injizierten radioaktiv markierten Tracers, der ausschließlich durch das Lymphgefäßsystem in die regioErfassung zu langsam ist, ist es erforderlich, ihn mittels körperlicher Belastung zu aktivieren. Hierzu hat sich bei der Untersuchung der Beine die Laufbandbelastung allen anderen Belastungsformen als überlegen erwiesen [1]. Belastungsintensität (Geschwindigkeit) und Dauer haben

allerdings gezeigt, dass bei gleicher Geschwindigkeit die Schrittfrequenz der verschiedenen Patienten erheblich variieren kann. Ob und inwieweit Unterschiede der Schrittfrequenz beim Gehen mit standardisierter Geschwindigkeit einen relevanten Einfluss auf den Lymphtransport



Verteilung der Schrittzahl in Relation zum Geschlecht. a) Gesamtkollektiv, b) weiblich, c) männlich.

nalen Lymphknoten transportiert wird, und der Messung der Transportzeit [3-5]. Der Lymphknotenuptake repräsentiert die Lymphtransportfunktion unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen. Da der Lymphfluss in Ruhe für eine quantitative unmittelbaren Einfluss auf den Lymphtransport und die Uptakewerte, eine Standardisierung der Belastung ist deshalb Voraussetzung für eine exakte Messung [6].

Bei der praktischen Durchführung der Funktionslymphszintigraphie hat sich

nehmen können, ist nicht bekannt. Allerdings ist in Analogie zu der nachgewiesenen Abhängigkeit des Lymphtransports von der Gehgeschwindigkeit auch eine Abhängigkeit von der Schrittfrequenz zu erwarten. Eine Standardisierung der

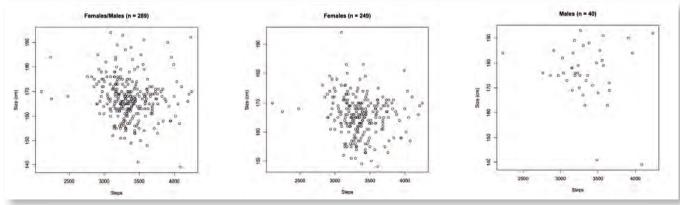


Abb. 3a-c: Verteilung der Schrittzahl in Relation zu Körpergröße. a) Gesamtkollektiv, b) weiblich, c) männlich.

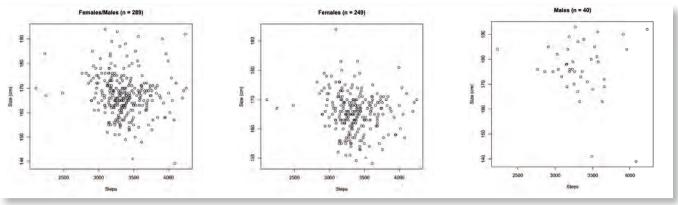


Abb. 4a-c: Verteilung der Schrittzahl in Relation zum BMI. a) Gesamtkollektiv, b) weiblich, c) männlich.

Schrittfrequenz wäre somit prinzipiell anzustreben. Ziel der Studie war es, die Variationsbreite der Schrittfrequenz quantitativ zu erfassen, Korrelationen zwischen Schrittfrequenz und Geschlecht, Körpergröße und BMI zu untersuchen und gegebenenfalls in einem weiteren Schritt eine auf Körpergröße, BMI und Geschlecht angepasste standardisierte Taktfrequenz festzulegen.

Die gleichmäßigen Uptakekurvenformen belegen ein gleichmäßiges Gangmuster aller Patienten. Wenn auch der Abstand beider Quartile der Schrittanzahl relativ gering ist, also die Hälfte der Patienten mit ähnlichen Schrittfrequenzen gingen, kam es doch bei den anderen Patienten zu teilweise erheblichen Frequenzabweichungen in beide Richtungen (Abb. 1). In der Verteilung der Schrittfrequenzen ist kein Geschlechtsunterschied festzustellen (Abb. 2). Die Streudiagramme weisen jeweils eine diffuse Verteilung der Messpunkte auf (Abb. 3, 4); das gilt jeweils für die Korrelation Gesamtkollektiv, Frauen oder Männer zu Körpergröße und BMI. Bei der Beurteilung der Verteilung der Messpunkte ließ sich weder ein Trend noch eine Regelhaftigkeit erkennen.

Die Arbeitshypothese des zweiten Studienabschnitts war, dass mit vorgegebenem Schritttakt eine Verringerung der Streubreite zu erreichen wäre. Um eine Standardisierung der Schrittfrequenz zu erreichen, ist es erforderlich, eine einheitliche Frequenz festzulegen und vorzugeben. Dabei erscheint es sinnvoll, den Median des Gesamtkollektives als Vorgabe zu wählen; dieser liegt bei 111 Schritten pro Minute. Die geschlechts-, größen- und BMI-bezogenen Auswertungen (Abb. 2–4)

belegen, dass auch kleinere und adipöse Patienten in diesem Frequenzbereich gehen können.

In der zweiten Studiengruppe wurden die Schrittfrequenzen bei vorgegebener Taktfrequenz analysiert. Vorgegebener Wert war der Median der Schrittfrequenz des Gesamtkollektives der ersten Untersuchungsreihe. Der vorgegebene Wert mit 106 Schritten pro Minute lag wegen eines Übertragungsfehlers geringfügig unter dem endgültig ermittelten korrekten Wert von 111 Schritten pro Minute. Im Vergleich zur ersten Gruppe reduzierte sich bei der zweiten Gruppe die Streubreite der Schrittzahl signifikant. Einzelne Patienten waren nicht zu bewegen, der Taktvorgabe zu folgen, woraus die maximalen und minimalen Werte der Verteilung resultieren. Als Gründe beobachteten wir mangelnde Fähigkeiten, beim Gehen einem vorgegeben Takt zu folgen und fehlende Einsicht der Patienten. Physische Faktoren waren nicht ursächlich, wenn die vorgegebene Schrittfrequenz nicht eingehalten wurde.

Schlussfolgerungen

Die Funktionslymphszintigraphie liefert eine belastungsabhängige Information zum Lymphzeitvolumen; ein standardisiertes Untersuchungsverfahren mit standardisierter Belastung ist Vorraussetzung für exakte Ergebnisse. Bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine variiert die Schrittzahl bei der standardisierten Belastung durch Gehen mit definierter Geschwindigkeit. Die Standardisierung lässt sich verbessern, wenn bei standardisierter Gehgeschwindigkeit die Schrittzahl

ebenfalls standardisiert wird. Dies kann durch Steuerung der Schrittfrequenz mit einem Metronom während der Laufbandbelastung erfolgen oder, bei Verzicht auf eine Laufbandbelastung, in Form überwachten freien Gehens unter Verwendung eines Schrittzählers und eines tragbaren Metronoms.

Conflict of interest

Die Autoren versichern, dass keine Verbindungen mit Firmen bestehen, deren Produkte in dem Artikel genannt sind.

Literatur

- 1. Brauer WJ. Lymphszintigraphie-Diagnostik mit dem Laufbandergometer. Lymphologie 1996;20:87-89.
- 2. Brauer VS, Brauer WJ. Vereinfachtes Schwächungskorrekturverfahren bei der Funktionslymphszintigraphie des Beines. LymphForsch 2004;8:66-73.
- 3. Mostbeck A, Partsch H, Kahn P. Quantitative Isotopenlymphographie. In: Holzmann H, Altmeyer P, Hör G, Hahn K (Hrsg). Dermatologie und Nuklearmedizin. Springer, Berlin Heidelberg 1985;426-431.
- 4. Weissleder H, Weissleder R. Evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. Radiology 1988;167:729-735.
- 5. Brauer W J. Fehlermöglichkeiten bei der Indikationsstellung, Durchführung und Interpretation der Funktionslymphszintigraphie. LymphForsch 2005;9(2):85-90.
- Brauer WJ, Brauer VS. Lassen sich mit der Funktionslymphszintigraphie Aussagen zur Transportkapazität machen? LymphForsch 2008;12(2):71-75.

Korrespondenzadresse

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

Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten nach Lymphgefäß-transplantation

R. G. H. Baumeister^{1,2}, S. Springer², M. Koller³, A. Frick²

¹Chirurgische Klinik München Bogenhausen, ²Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität München Campus Großhadern, ³Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg

Zusammenfassung

Lebensqualitätsuntersuchungen nehmen für die Beurteilung von Therapiemaßnahmen eine zunehmende Bedeutung ein. Deshalb wurden in einer Querschnittsstudie 212 Patienten, die sich einer Rekonstruktion eines unterbrochenen Lymphgefäßsystems mittels autologer Lymphkollektortransplantation unterzogen hatten, hinsichtlich ihrer Lebensqualität und der Belastung durch eine konservative Behandlung untersucht. Ausgangspunkt war der präoperative Zustand nach einer mindestens sechsmonatigen Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE), wobei jedoch im Mittel die Vorbehandlung sieben Jahre betrug. Endpunkt der Untersuchung war der Zustand nach der Lymphbahnverpflanzung. Die Lebensqualität wurde nach einem der Situation von Lymphödempatienten angepassten Standardfragebogen überprüft und dabei sowohl physische als auch psychologische Aspekte berücksichtigt. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit Arm- und Bein-Lymphödemen sowohl in psychologischer als auch in physischer Hinsicht. Diese wird auf eine nachgewiesene Verbesserung des Lymphabtransportes über die Lymphbahnbypässe zurückgeführt, welche zu Volumenreduktionen, Verbesserungen der Mobilität und bei einem Großteil der Patienten zu einem Verzicht auf eine Kompressionsbestrumpfung führte.

Schlüsselwörter: Lymphödem, Lymphgefäßtransplantation, Lebensqualität, Lymphe, Lymphgefäß

Studies on patient quality of life after lymphatic vessel transplantation

Summary

Quality-of-life assessment studies are becoming more significant for the evaluation of treatment procedures. In this cross-sectional study, 212 patients were investigated with respect to changes in their quality of life after reconstruction of a discontinuous lymphovascular system by means of autologous lymphatic collector transplantation. All patients had undergone at least six months of complete physical decongestive therapy with a mean duration of edema treatment of seven years. A modified standardized questionnaire that examined the physical and psychological status of the patients was used to assess quality of life. The results document a significant improvement in the quality of life of patients with arm and leg lymphedema, both psychologically and physically. The improved lymphatic outflow provided by the lymphatic vascular bypasses is most likely responsible for the reduction in volume, increase in mobility and, to a great extent, the elimination of the need to wear compression garments.

Keywords: lymphedema, lymphatic vessel transplantation, quality of life, lymph, lymphatic vessel

Einleitung

Für die Beurteilung von Behandlungen stehen häufig Überlebensraten, Rezidivrate und Nebenwirkungen im Vordergrund. Zunehmend gewinnt aber auch die Lebensqualität als Beurteilungsmaßstab einer Behandlungsmethode an Bedeutung [1]. Besonders wichtig ist dies bei chronischen Verläufen mit langdauernden Behandlungen. Hier kommen zusätzliche mögliche Einschränkungen des Tagesablaufes durch wiederkehrende Therapiemaßnahmen zum

Tragen. Sichtbare Veränderungen des Körperbildes stellen eine Stigmatisierung der Betroffenen dar, die tiefgreifende Beeinträchtigungen der Lebensqualität nach sich ziehen können. Es liegen Untersuchungen über eine Steigerung der Lebensqualität durch eine konsequente konservative Therapie im Vergleich zu einem unbehandelten Zustand vor [2]. Die vorliegende Untersuchung sollte Auskunft darüber erbringen, ob, basierend auf der Ausgangssituation einer konsequenten konservativen Therapie, durch eine Wiederherstellung eines unterbrochenen lymphatischen Abflusses mit Hilfe eines Bypasses aus patienteneigenen Lymphkollektoren eine weitere Verbesserung der Lebensqualität festzustellen ist.

Material und Methodik

In die Querschnittsstudie wurden Patienten mit Lymphödemen der oberen wie auch der unteren Extremität eingeschlossen. Alle Patienten hatten vor dem operativen Eingriff eine vollständige konservative Therapie mit Manueller Lymphdrainage, elastischer Kompressionsbehandlung sowie entstauenden Übungen, teilweise auch während eines stationären Aufenthaltes, über eine Mindestdauer von sechs Monaten erhalten. Im Durchschnitt waren die Patienten jedoch während einer Ödemphase von sieben Jahren in konservativer Behandlung unterschiedlicher Ausprägung. Untersucht wurden Patienten, die sich zwischen Januar 1983 und Januar 2007 einer Therapie durch eine Lymphgefäßtransplantation unterzogen hatten. Bei dieser Behandlungsmethode wird im Falle einer Unterbrechung des Lymphgefäßsystems, etwa nach einer Entfernung von Lymphknoten in der Achsel, der Leiste oder im Beckenbereich, der Defekt durch Lymphkollektorentransplantate in Form eines Bypasses überbrückt beziehungsweise umgangen.

Zur Anwendung als Transplantate kommen in der Regel zwei bis drei Lymphkollektoren vom ventro-medialen Bündel des Oberschenkels. Zuvor wird die Entnahmemöglichkeit durch eine Lymphsequenzszintigraphie überprüft, zusammen mit weiteren intraoperativen Kontrollen von gefärbten aktiven Lymphkollektoren, die nicht angetastet werden.

Zusätzlich wird penibel darauf geachtet, die kritischen Lymphengstellen, wie die Innenseite des Knies und die Lymphknotenstationen der Leiste, nicht zu tangieren.

Im Falle eines Armlymphödems werden aufsteigende Hauptlymphkollektoren unterhalb der Achsel mit den Transplantaten, die im Subkutangewebe platziert werden, peripher anastomosiert und zentral mit Lymphkollektoren oder Lymphkoten am Hals verbunden. Auf diese Weise kann eine Lymphtransportkapazität bereit gestellt werden, vergleichbar der des langen Oberarmbündels, welches ebenfalls aus zwei bis drei Lymphkollektoren besteht und bei seiner Präsenz die Entstehung eines Lymphödems verhindern soll.

Im Falle eines einseitigen Beinlymphödems werden Lymphkollektoren des ventromedialen Bündels des gesunden Beines an den Leistenlymphknoten gestielt belassen, im Subkutangewebe zur erkrankten Seite verlagert und dort mit aufsteigenden Lymphkollektoren End zu End anastomosiert, sodass die Lymphe von Hauptkollektoren des Ödembeines direkt zu den Lymphknoten der gesunden Leiste fließen kann [3, 4].

Die Befragung der Patienten erfolgte über eine Fragebogenaktion. Die Rate der zurückgesandten Fragebögen betrug 73%. In die Analyse gingen damit 107 Patienten mit Armlymphödemen und 105 Patienten mit Beinlymphödemen ein. Für den Fragebogen wurde ein auf die Bedürfnisse von Lymphödempatienten angepasster Fragenkatalog entwickelt. Zusätzlich kam der Standardlebensqualitätsbogen SF-12, eine Kurzform des SF-36-Fragebogens [5], zur Anwendung.

Der Fragebogen wurde zunächst auf Verständlichkeit und Validität an einer Vorgruppe von sechs Patienten außerhalb der Studiengruppe und sechs weiteren Personen geprüft. Die Fragebögen waren in zwei Teile gegliedert. Der erste Teil befasste sich mit der Periode vor der Operation und der zweite Teil mit dem Zustand nach der Lymphgefäßtransplantation. Es wurden jeweils elf Fragen gestellt. Die Antworten konnten in fünf Stufen gegeben werden, wobei Stufe 1 die geringste Belastung bedeutete, entsprechend der höchsten Lebensqualität, und die Stufe 5 die größte Belastung beschrieb, entsprechend der geringsten Lebensqualität. Mit diesem numerischen System konnten die verschiedenen Antworten ausgewertet und Mittelwerte der Fragenbereiche unterteilt nach den erkrankten oberen beziehungsweise unteren Extremitäten ermittelt und verglichen werden. Die statistische Bearbeitung erfolgte mit dem Mann-Whitney-Rank-Sum-Test. Die Signifikanzgrenze wurde bei p≤0,001 angenommen. Die Bearbeitung erfolgt mit dem SPSS-Statistik-Programm.

Der Fragebogen erstreckte sich im ersten Teil auf die physische Konstitution. Gefragt wurde nach:

- · Druck und Spannungsgefühl,
- Volumenveränderungen im Laufe des Tages,
- Schmerzen im Ödembereich,
- Beeinträchtigungen in der Haushaltsführung oder der Berufsausübung,
- Infektionen im Ödembereich.

Im zweiten Teil wurde nach dem subjektiven, psychologischen Befinden gefragt:

- ödembedingte Probleme mit dem Partner und in der Familie,
- ödembedingte Probleme bei der Wahl der Kleidung,
- allgemeine zwischenmenschliche ödembedingte Probleme (Stigmatisierung),
- Häufigkeit des Zwangs, die dem Ödem zugrundeliegenden Erkrankung zu offenbaren.

Zusätzlich wurde nach Belastungen durch eine konservative Therapie gefragt:

- Wie häufig mussten Kompressionsstrümpfe getragen werden?
- Wie häufig mussten Manuelle Lymphdrainagen durchgeführt werden?

Identische Beurteilungen wurden für die Zeitpunkte vor und nach der Lymphgefäßtransplantation abgefragt.

Ergebnisse

Physische Konstitution

Bei der Befragung nach der physischen Konstitution zeigte sich bei Patienten mit Armödemen ein Mittelwert von 13.8 ± 0.4 vor der Transplantation. Dieser fiel auf einen Betrag von 9.1 ± 0.3 nach dem Eingriff. Dies bedeutete eine Steigerung der Lebensqualität um 4.7 Punkte. Diese Verbesserung war signifikant (p \leq 0,001). Bei Patienten mit einseitigen Beinödemen verbesserte sich der Mittelwert von 12.3 ± 0.4 auf 10.1 ± 0.4 Punkte. Auch diese Veränderung der Lebensqualität um 2.2

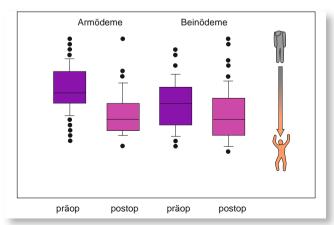
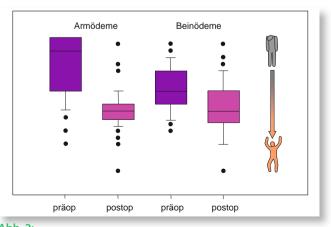


Abb. 1: Änderung der Lebensqualität in physischer Hinsicht.



Änderung der Lebensqualität in psychologischer Hinsicht.

Punkte war statistisch signifikant (p≤0,001; Abb. 1).

Subjektives, psychologisches Befinden

Für den Bereich subjektives Empfinden betrug der Mittelwert während der konservativen Therapiephase vor der Transplantation $15,6\pm0,5$ und verbesserte sich auf $11\pm0,5$ nach dem Eingriff. Der signifikante Unterschied betrug 4,6 Punkte (p \leq 0,001). Patienten mit einseitigen Beinödemen wiesen einen präoperativen Wert von $13\pm0,5$ auf, der sich nach der Operation auf $11,4\pm0,6$ verbesserte. Die Veränderung war ebenfalls signifikant (p \leq 0,001; Abb. 2).

Belastungen durch konservative Behandlungsmaßnahmen

Für Patienten mit Armödemen stellte sich die Belastung vor dem Eingriff mit 9±0,2 Punkten dar. Nach dem Eingriff sank die Einschätzung der Belastung auf einen Wert von 6,4±0,3 Punkte. Die Verbesserung war signifikant (p≤0,001). Bei Patienten mit einseitigen Beinödemen sank ebenfalls die Einschätzung der Belastung, allerdings nur tendenziell von 8,1±0,3 auf 7,9±0,3 Punkte.

Diskussion

Die Einschätzung der Lebensqualität ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Es ist deshalb von entscheidender Wichtigkeit, valide Messmethoden zu erhalten, um die Lebensqualität zu ermitteln und zu quantifizieren [6]. In der vorliegenden Untersuchung wurde an einen validierten Fragebogen angeknüpft, der sowohl die physischen Gegebenheiten, wie physikalische Funktion, Fitness und Schmerz berücksichtigt, sowie auch die mentalen Gegebenheiten, wie psychische Gesundheit und Zufriedenheit [7]. Zusätzlich wurde noch nach der Einschätzung der Belastung durch eine fortdauernde konservative Behandlung gefragt. Diese wurde häufig in Gesprächen von den Patienten als einer der Gründe geäußert, sich nach einer Rekonstruktion des Lymphgefäßsystems zu erkundigen. Die minimale Dauer einer vollständigen Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie betrug sechs Monate. Im Mittel war jedoch eine Behandlung in unterschiedlicher Intensität, je nach der Compliance der Patienten, mit einer Dauer von sieben Jahren dem operativen Eingriff vorausgegangen.

Alle drei untersuchten Bereiche zeigten eine Verbesserung der Lebensqualität nach dem Eingriff. Diese kann auf die Volumenverminderung der Extremität infolge des auch lymphsequenzszintigraphisch bestätigten verbesserten Lymphabstroms über die transplantierten großen Lymphkollektoren zurückgeführt werden, wie sich aus einer Reihe von Untersuchungen ergeben hat [8, 9]. Der verbesserte Lymphabstrom kann auch zu einer verbesserten Beweglichkeit und einer Verminderung von Schweregefühl und schmerzhaften Spannungsgefühlen führen. Die Verbesserungen durch eine Volumenreduktion führte auch in anderen Untersuchungen zu einer Verbesserung der psychologischen Situation [10]. Die Verbesserungen der subjektiven und psychologischen Gegebenheiten zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung im Bereich der partnerschaftlichen Beziehungen und innerhalb der Familie sowie außerhalb der Familie bei der geringeren Erklärungsnotwendigkeit der Gliedmaßenschwellung. Ein wesentlicher Faktor war die geringere Einschränkung bei der Suche nach einer passenden Bekleidung. Insbesondere wenn die Volumenminderung am Arm dazu führte, nicht mehr die Blusenärmel erweitern zu müssen.

Ein weiterer entscheidender Faktor für eine Lebensqualitätsverbesserung, insbesondere bei der oberen Extremität, war es, wenn durch den verbesserten Lymphabfluss auf eine Kompressionsbestrumpfung verzichtet werden konnte. Im Beinbereich stellte dies nicht ein so gravierendes Problem dar, da hier eine Kompressionsbestrumpfung leichter kaschiert werden kann. Bei Armödemen führt eine Verbesserung beziehungsweise Normalisierung des Hand- und Unterarmerscheinungsbildes zu einer verringerten Stigmatisierung der Patienten/innen. Sie laufen in einem geringen Maße Gefahr, durch das sichtbare Ödem und die Kompressionsbestrumpfung auf die ursprüngliche Erkrankung hin befragt zu werden. Die hierdurch gemessene Verbesserung der Lebensqualität steht im Einklang mit früheren Untersuchungen, nach denen nur zehn von ursprünglich 34 Patienten mit Armödemen sechs Monate nach einer Lymphgefäßtransplantation Kompressionsstrümpfe benötigten [11].

Die Untersuchung zeigt, dass die Verpflanzung körpereigener Lymphkollektoren die Lebensqualität von konservativ vorbehandelten Patienten zusätzlich steigert.

Literatur

- 1. Koller M, Kussmann J, Lorenz W, Rothmund M: Die Erfassung und Dokumentation von Lebensqualität nach Tumortherapie. In: Wagner G, Hermanek P (Hrsg.). Organspezifische Tumordokumentation (ppA1-A12). Springer Verlag, Heidelberg 1995.
- Jäger G: Quality of life and body image impairments in patients with lymphedema. Lymphology 2006;39:193-200.
- Baumeister RGH, Seifert J, Wiebecke B: Autotransplantation of lymphatic vessels (Letter) Lancet 1981;7:1478.
- 4. Baumeister RGH, Seifert J, Wiebecke B, Hahn D: Experimental basis and first application of clinical lymph vessel transplantation of secondary lymphedema. World J Surg 1981;5:401.
- 5. Jenkinson C, Layte R: A shorter form health survey: Can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? J Public Health Med 1997;19:179-209.
- 6. Koller M, Kußmann J, Lorenz W, Rothmund M: Die Messung von Lebensqualität in der chirurgischen Tumornachsorge: Methoden, Probleme und Einsatzmöglichkeiten, Chirurg 1994;65:333-
- 7. Gandek B: Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries. J Clin Epidemiol 1998;51:1171-1178.
- 8. Baumeister RGH, Frick A: Die mikrochirurgische Lymphgefäßtransplantation. Handchir Mikrochir Plast Chir 2003;35:202-209.
- 9. Weiss M, Baumeister R G H, Hahn K: Therapieplanung und Erfolgskontrolle der autologen Lymphgefäß-Transplantation mittels nuklearmedizinischer Lymphabflussszintigraphie. Handchir Mikrochir Plast Chir 2003;35:210-215.
- 10. Heiney SP: Quality of life and lymphedema following breast cancer. Lymphology 2007;40:177-184.
- 11. Baumeister RGH. Physikalische Therapie und Mikrochirurgie des Lymphödems- Gegensatz oder Ergänzung. In: Lymphologica Jahresband 1990;127-128.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. Rüdiger. G. H. Baumeister Drozzaweg 6 81375 München

E-Mail: baumeister@lymphtransplant.com

Dritter Fall einer kongenitalen Analbuminämie in Kombination mit Lipödem

W. Schmeller¹, D. Hartwig²

¹Hanse-Klinik, Lübeck; ²Laborärztliche Gemeinschaftspraxis, Lübeck

Zusammenfassung

In der letzten Ausgabe der LymphForsch stellten wir zwei türkische Geschwister mit der sehr seltenen kongenitalen Analbuminämie in Kombination mit Lipödem vor. Hier präsentieren wir den dritten Fall von bisher 52 beschriebenen Erkrankten in der Weltliteratur. Alle drei Betroffenen wurden in der Nähe von Kayseri (Ostanatolien) geboren. Es ist bekannt, dass bei der Erkrankung eine genetische Störung vorliegt, als deren häufigster Grund die sogenannte Kayseri-Mutation angesehen wird.

Schlüsselworte: Analbuminämie, Lipödem, Kayseri-Mutation

A third case of congenital analbuminemia combined with lipedema Summary

In the last issue of LymphForsch, we reported about two Turkish sisters with the rare disease congenital analbuminemia combined with lipedema. In this article, we present the third case from of 52 cases in the international literature to date. All of our patients were born near Kayseri, Turkey (Eastern Anatolia). It is known that congenital analbuminemia is a genetic disorder caused by the "Kayseri mutation" in most cases.

Keywords: analbuminemia, lipedema, Kayseri mutation

Einleitung

In der letzten Ausgabe dieser Zeitschrift (LymphForsch 2012;16(2):58-63) wurde von uns über zwei Fälle (Patientin 1 und 2) von angeborener Analbuminämie in Kombination mit Lipödem berichtet [1]. Inzwischen konnten wir eine weitere Betroffene (Patientin 3) mit diesem ausgesprochen seltenen Krankheitsbild (bisher 52 beschriebene Fälle in der Weltliteratur) sehen.

Fallbericht Patientin 3 (E.T. 35 Jahre)

Anamnese

Die Patientin stellte sich im Februar 2013 bei uns wegen eines bekannten Lipödems vor. Bei ihr war in der Pubertät eine starke Umfangszunahme der Beine aufgetreten. Im Alter von 19 Jahren hatte eine Liposuktion in Vollnarkose stattgefunden; dabei wurde wohl vorwiegend an den Außenseiten der Oberschenkel Subkutangewebe unbekannter Menge entfernt. Nach den Schwangerschaften im Alter von 26 Jahren (Sectio bei Präeklampsie) und 32 Jahren (Sectio bei Präeklampsie und vorzeitigem Blasensprung) kam es zu einer starken Volumen- und Gewichtszunahme mit Schwellneigung und Spontanschmerzen in den Beinen ohne auffallende Druckempfindlichkeit oder Hämatomneigung. Therapeutisch wurde in den letzten zehn Jahren eine Entwässerungstherapie mit Torasemid 50 mg durchgeführt; zusätzlich erfolgte wegen einer Hypercholesterinämie die Einnahme von Simvastatin und wegen einer Hypothyreose von L-Thyroxin. Kompressionsstrümpfe konnten aufgrund der ausgeprägten Disproportion im Beinbereich nicht getragen werden, Manuelle Lymphdrainagen wurden nicht durchgeführt.

Der Verdacht auf eine kongenitale Analbuminämie war erst im Rahmen der zweiten Schwangerschaft 2010 geäußert worden ("... ist von einer genetisch bedingten Analbuminämie auszugehen"). Die bei der ersten Schwangerschaft bestehende Hypalbuminämie (<1,5 g/dl bei einem Gesamteiweiß von 4,6 g/dl) wurde 2004 als Symptom einer Präeklampsie mit hypertensiven Krisen (RR: 180/140 mmHg, Sehstörungen und Parästhesien), massiven Ödemen und Eiweißausscheidung im Urin (1,1 g in 24 Stunden) gedeutet.

Die jetzige Vorstellung erfolgte mit dem Wunsch nach Reduktion der kontinuierlich zunehmenden, inzwischen entstellenden Unterhautfettvermehrungen an Beinen, Hüften und Gesäß.

Familienanamnese

Die Patientin gab an, dass bei ihren vier Brüdern normale Eiweißwerte im Blut vorhanden seien. Mit ihren Eltern hatte sie lange keinen Kontakt mehr gehabt; besondere Erkrankungen bei ihnen waren ihr nicht bekannt.

Befund

Bei einer Größe von 160 cm bestand ein Gewicht von 94,2 kg. Bei Bewertung nach dem BMI (36,7 kg/m²) entspricht dies einer Adipositas Grad 2, unter Beachtung der Waist-to-Hip-Ratio (0,71) liegt ein Normalgewicht vor und nach den Kriterien der Waist-to-Height-Ratio (0,53) besteht ein Übergewicht. Morphologisch fand sich eine deutliche Disproportion mit sehr schlankem Ober- und ausgesprochen voluminösem Unterkörper (Abb. 1A).

An den Hüften, besonders aber an Gesäß und Oberschenkeln zeigten sich deutliche Unterhautfettvermehrungen von weicher Konsistenz mit welliger Hautoberfläche und beginnender Wammenbildung im Kniebereich. Geringer ausgeprägte umschriebene Volumenvermehrungen an den Unterschenkeln proximal (Abb. 1B). Tief eindrückbare Ödeme prätibial (Abb. 1C), unauffällige Füße ohne Stemmer'sches Zeichen. An den Oberarmen weiche Volumenvermehrung mit



Patientin 3. Lipödem mit Analbuminämie: Unterhautfettvermehrung an den Extremitäten mit Disproportion und ödembedingter Dellenbildung prätibial.

Ptosis (Abb. 1D) und Stufenbildung gegenüber den Unterarmen.

Laborwerte

Die relevanten Blutwerte der Patientin 3 sind in Tabelle 1 – neben den bereits pub-

lizierten Werten der Patientinnen 1 und 2 – aufgeführt. Auffällig sind die ausgeprägte Albuminverminderung sowie die erhöhten Werte von Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit (BSG), Cholesterin und Cholinesterase (Tab. 1).

Die Abbildung 2 zeigt die Elektrophorese des Blutserums der Patientin 3 zusammen mit der der Patientinnen 1 und 2 zum Vergleich. Sehr auffällig ist bei allen die Erniedrigung des Albumins.

Therapie

Die gewünschten Liposuktionen konnten aus finanziellen Gründen nicht durchgeführt werden. Die Kostenübernahme für die operative Therapie wurde von der Krankenkasse abgelehnt; als Begründung wurde der fehlende wissenschaftliche Nachweis der Wirksamkeit angegeben.

Diskussion

Von einer angeborenen Analbuminämie spricht man, wenn die mittels Immunoassay bestimmte Serum-Albumin-Konzentration unter 1 g/l liegt; dabei ist in der Serum-Eiweiß-Elektrophorese die Albuminbande nahezu verschwunden.

Wie bereits mitgeteilt, wird die Erkrankung aufgrund der fehlenden oder unauffälligen klinischen Symptome (Müdigkeit, Ödeme, niedriger Blutdruck) meist per Zufall durch die Serum-Eiweiß-Elektrophorese gestellt; auffallend dabei ist die ausgeprägte Verminderung des Albumins. Zusätzlich finden sich eine stark erhöhte BSG sowie eine Hyperlipidämie mit erhöhten Werten von LDL-Cholesterin.

Ursache der Analbuminämie sind Defekte des Albumingens. In der Literatur wurde als häufigste Ursache die sogenannte Kayseri-Mutation beschrieben [2, 3]. Dabei handelt es sich um eine homozygote AT-Deletion der Nukleotide c. 228-229 der 91. und 92. Basen des Exons 3. Es ist auffallend, dass alle drei Patientinnen, die schon viele Jahre in Deutschland leben, in Ostanatolien in der Nähe der Stadt Kayseri geboren wurden.

Drei bei bisher 50 beschriebenen Fällen in der Weltliteratur

Über die Erfahrungen mit unseren beiden ersten Patientinnen bezüglich des möglichen Zusammenhangs mit einem begleitenden Lipödem und der Liposuktion hat-

Untersuchung	Patientin 1	Patientin 2	Patientin 3	Referenz- bereich	Einheit
BSG (1h)	62	78	60,00	0–13	mm
Serumproteine/Metabolite:					
alpha1-Antitrypsin	3,60	3,70	2,90	0.9-2.0	g/l
Transferrin	5,70	6,20	5,40	2,3-4,3	g/l
alpha2-Coeruloplasmin	0,59	0,66	0,54	0,2-0,6	g/l
lgG	1708,00	1730,00	1650,00	564-1765	mg/dl
IgA	154,00	294,00	341,00	85-385	mg/dl
IgM	192,00	239,00	339,00	45-250	mg/dl
Kreatinin	0,70	0,80	0,60	0,4-1,2	mg/dl
CRP	3,00	3,30	3,30	<6.0	mg/l
C3c-Komplement	1,50	2,00	1,80	0,9-1,8	g/l
Fibrinogen	5,50	6,30	4,70	2,4-5,0	g/l
Thyroxine-Binding-Globulin	43,80	49,10	n.d.	11,3-28,9	mg/l
Calcium	2,02	2,15	2,03	2,1-2,6	mmol/l
Albumin	<0,35	<0,35	<0,35	35-55	g/l
Gesamteiweiß	5,10	5,60	5,80	6,6-8,7	g/dl
Serumelektrophorese:					
Albumin	8,00	6,10	7,00	59-70,6	%
alpha1-Globulin	10,00	10,60	9,80	2,1-4,4	%
alpha2-Globulin	22,00	25,00	23,60	5,2-9,7	%
beta-Globulin	28,50	26,90	25,20	7,3-12,2	%
gamma-Globulin	31,50	31,40	34,40	11,2-19,9	%
Enzyme:					
GPT	19,00	16,00	31,00	<34	U/I
GOT	27,00	25,00	34,00	<31	U/I
Cholinesterase	15.110,00	13.985,00	25.380,00	4650-10440	U/I
Lipoproteine:					
Cholesterin	491,00	488,00	309,00	130-200	mg/dl
Triglyceride	102,00	253,00	136,00	40-150	mg/dl
HDL-Cholesterin	107,00	85,00	77,00	>35	mg/dl
LDL-Cholesterin	364,00	352,00	205,00	<155	mg/dl
Blutbild:					
Erythrozyten	4,80	5,50	5,50	3,9-5,3	x 10 ¹² /l
Hämoglobin	13,40	13,70	14,80	12,1–16,9	g/dl
Hämatokrit	43,00	43,00	43,00	36–49	%
MCV	89,00	79,00	77,00	85–95	fl
MCH	28,00	25,00	27,00	28–33	pg
MCHC	31,00	32,00	35,00	32–36	g/dl
Leukozyten	6,70	5,40	6,90	3,8-9,0	x 10 ⁹ /l
Thrombozyten	315,00	368,00	260,00	150-350	x 10 ⁹ /l
Tab. 1:		,	, , , , ,		

Tab. 1:

Relevante Laborbefunde bei kongenitaler Analbuminämie. Befunde der bereits beschriebenen Patientinnen 1 und 2 im Vergleich mit der neuen Patientin 3.

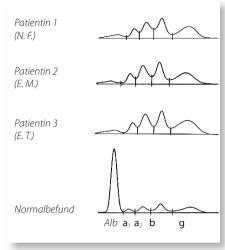


Abb. 2:

Elektrophoresen von den bereits beschriebenen Patientinnen 1 und 2 (Geschwister) sowie von der hier neu vorgestellten Patientin 3 (alle mit Analbuminämie) im Vergleich mit einer Gesunden (Normalbefund).

ten wir bereits berichtet [1]. Mit der vorliegenden Publikation soll die dritte Patientin mit dem ausgesprochen seltenen Krankheitsbild der kongenitalen Analbuminämie in Kombination mit einem Lipödem vorgestellt werden.

iteratur

- 1. Schmeller W, Hartwig D: Lipödem mit kongenitaler Analbuminämie. LymphForsch 2012;16(2): 58-63.
- 2. Galliano M, Campagnoli M, Rossi A, von König CHW et al.: Molecular diagnosis of analbuminemia: A novel mutation identified in two Amerindian and two Turkish families. Clin Chem 2002; 48(6):844-849.
- 3. Campagnoli M, Hansson P, Dolcini L, Caridi G, et al.: Analbuminemia in a Swedish male is caused by the Kayseri mutation (c228_229deIAT). Clin Chim Acta 2008;396(1-2):89-92.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wilfried Schmeller Hanse-Klinik St.-Jürgen-Ring 66 23564 Lübeck

E-mail: ws@hanse-klinik.com

Stewart-Treves-Syndrom beim sekundären Armlymphödem neun Jahre nach invasiv-duktalem Mammakarzinom

A. Bennewitz¹, D. Langner¹, J. Schönlebe², B. Heinig³, A. Koch¹, U. Wollina¹

¹Klinik für Dermatologie und Allergologie (Chefarzt: Prof. Dr. med. U. Wollina); ²Institut für Pathologie "Georg Schmorl" (Chefarzt: Prof. Dr. G. Haroske); ³Zentrum für Physikalische und Rehabilitative Medizin (Leiterin: Dipl.-Med. B. Hillig), Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt – Städtisches Klinikum, Akademisches Lehrkrankenhaus der Technischen Universität Dresden

Zusammenfassung

Das chronische Lymphödem des Armes ist eine mögliche Komplikation nach kurativer Therapie des Mammakarzinoms. Auf dem Boden des chronischen Lymphödems kann sich in seltenen Fällen ein Angiosarkom vom Stewart-Treves-Typ entwickeln. Wir berichten über eine 54-jährige Patientin, die neun Jahre nach kombinierter Therapie des Mammakarzinoms das lymphödemassoziierte Stewart-Treves-Syndrom entwickelte. Diagnostische und therapeutische Probleme werden besprochen.

Schlüsselwörter: Mammakarzinom, chronisches Arm-Lymphödem, Stewart-Treves-Syndrom, Angiosarkom.

Stewart-Treves syndrome associated with secondary arm lymphedema nine years after invasive ductal carcinoma

Summary

Chronic lymphedema of the arm is a possible complication after curative breast cancer treatment. In rare cases, Stewart-Treves angiosarcoma develops in the chronically lymphedematous arm. We report on a 54-year-old woman who presented with lymphedema-associated Stewart-Treves syndrome. Diagnostic and therapeutic issues are discussed.

Keywords: breast cancer, chronic lymphedema of the arm, Stewart-Treves syndrome, angiosarcoma

Einleitung

Die chronischen Lymphödeme können in primäre und sekundäre Lymphödeme unterteilt werden. Unter den sekundären Armlymphödemen sind jene nach kurativer Therapie des Mammakarzinoms häufig. Nach Weissleder und Schuchardt ist der Blutfluss im ödematösen Arm deutlich erhöht, was sich aus einem Verlust der sympathischen Vasokonstriktionskontrolle und Gefäßverschlüssen erklären könnte [1]. Das Ödemrisiko ist von der Art der operativen und adjuvanten Therapie abhängig und schwankt zwischen unter 10 % (brusterhaltende Operation ohne Strahlentherapie) bis nahe 50 % (totale Mastektomie mit axillärer Lymphknotendissektion und axillärer Strahlentherapie). Weitere Risikofaktoren des Armlymphödems stellen eine Adipositas und die lymphovaskuläre Tumorinvasion dar [2, 3]. Das Armlymphödem führt über den Proteinstau im Gewebe zur Fibrosklerose. Damit wird die Gelenkbeweglichkeit beeinträchtigt und Infektionen wie dem Erysipel Vorschub geleistet. Die Therapie der Wahl ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) [4, 5]. Diese führt auch zu einer partiellen Restitution der verminderten zellulären Immunität [6].

Eine seltene Komplikation des Armlymphödems stellt das Stewart-Treves-Syndrom dar. Es wurde erstmals 1948 als Entität beschrieben [7].

Kasuistik

Eine 54-jährige Patientin wurde im Juni 2012 zur Diagnostik hämorrhagischer Blasen überwiesen. Im Jahr 2003 wurde die Diagnose eines invasiv-duktalen Mammakarzinoms (G2, ER2, PR2, Hormonrezeptoren negativ) gestellt. Es erfolgte die Teilresektion der linken Mamma sowie eine Lymphknotendissektion axillär links ohne Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung (21/21 Lymphknoten negativ). Danach wurde eine adjuvante Chemotherapie mit 20 mg/m² Tamoxifen und Radiatio mit schnellen Elektroden (Gesamtdosis 60 Gy) eingeleitet. In der Folge entwickelte sich seit circa 2004 ein chronisches Lymphödem des linken Armes, welches ambulant mittels serieller KPE behandelt wurde.

Im Herbst 2011 erlitt die Patientin eine Humerusfraktur links nach Sturz. Zu diesem Zeitpunkt bemerkte sie eine livide punktförmige Läsion am linken Unterarm, welche im weiteren Verlauf größenprogredient war. Sie konnte in letzter Zeit den Kompressions-Armstrumpf aufgrund zunehmender Schmerzen nicht mehr tragen. Bläulich-schwärzliche Veränderungen am distalen Unterarm waren auswärts fälschlicherweise als "Blutblasen" interpretiert worden (Abb. 1). Von einer histologischen Klärung hatte man abgeraten, um "das Lymphödem nicht zu verschlechtern".

Klinischer Befund

Am linken Arm fand sich ein chronisches Lymphödem im Stadium III. Die Narbenverhältnisse nach partieller Ablation der Mamma und axillärer Lymphknotendissektion links waren unauffällig. An der seitlichen Thoraxwand wurde ein umschriebenes Lymphödem Grad II festgestellt (Abb. 2). Hand, Unterarm und distaler Oberarm waren bräunlich hyperpigmentiert. In diesem Bezirk fand sich beugeseitig am Unterarm und Handgelenk ein 45 x 55 mm großes livides Areal mit prallen bläulich-schwärzlichen Noduli.

Histologie (Exzisionsbiopsie): In der Histologie fand sich ein vaskulärer Tumor mit pleomorphen Zellen, zahlreichen Mitosen und irregulären, dissezierenden Gefäßspalten (Abb. 3). In der Immunhistologie färbten sich die spindelförmigen Tumorzellen mit den Endothelmarkern



Abb. 1:Stewart-Treves-Syndrom. Rötlich-bräunliche bis schwärzliche Noduli, fälschlicherweise als "Blutblasen" interpretiert.



Abb. 2:Bräunliche Hyperpigmentierung mit rötlichen Makulae auf chronischem Armlymphödem. Es besteht auch ein umschriebenes Thoraxlymphödem.

CD31 und CD34 sowie mit dem Proliferationsmarker Ki67 an (Abb. 4).

Bildgebende Diagnostik (MRT): Am distalen Unterarm links finden sich volar radialseitig mehrere Kontrastmittel aufnehmende Strukturen in Kutis und Subkutis mit bis zu 12 x 17 mm Größe, teils mit Kontakt zu Gefäßen aber ohne Muskelbeteiligung. Im CT von Thorax und Abdomen waren keine Auffälligkeiten.

Labor: C-reaktives Protein leicht erhöht (8,1 mg/l), erhöhtes LDH (4,12 μkat/l [Norm: 2,25-3,55]).

Wir stellten die Diagnose eines Angiosarkoms des linken Unterarmes bei chronischem Armlymphödem – Stewart-Treves-Syndrom pT2bcN0cM0, Malignitätsgrad II, Stadium Ib. Die Patientin wurde an das Sarkomzentrum Berlin-Buch verwiesen. Die dort vorgeschlagene

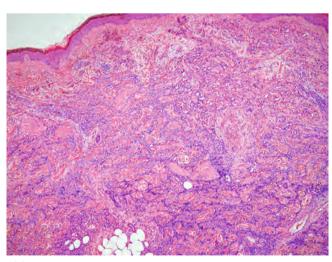
Exartikulation des gesamten linken Armes wurde von der Patientin abgelehnt. Stattdessen ist eine palliative Chemotherapie mit Paclitaxel 175 mg/m² unter entsprechender antiemetischer Therapie und Hydrierung eingeleitet worden.

Diskussion

Das Stewart-Treves-Syndrom ist eine seltene Komplikation nach Mastektomie bei Mammakarzinom. Es entwickelt sich auf dem Boden des chronischen Lymphödems

in 0,03 % der Patientinnen, die den Brustkrebs zehn Jahre oder länger überleben [8]. Makulöse, plaqueartige und noduläre Läsionen kommen vor. Ulzerationen sind ein Spätsymptom, ebenso wie flächige Einblutungen und therapieresistente Schmerzen durch tumorbedingte Gefäßokklusion [1, 8]. Differenzialdiagnostisch sind kutane Angiosarkome post-radiationem und selten einmal Lymphome beim chronischen Lymphödem zu bedenken [9, 10].

Für die Diagnostik sind Klinik, Histologie und MRT wegweisend. Das Stewart-Treves-Syndrom ist ein Angiosarkom, dessen Tumorzellen sowohl endotheliale Marker (CD31, CD34, Faktor-VIII-Antigen; Ulex europaeus-I-Lektin) als auch



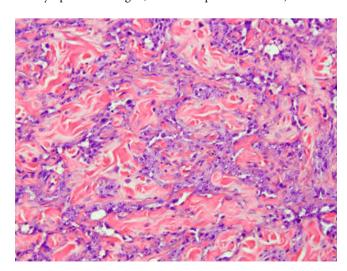
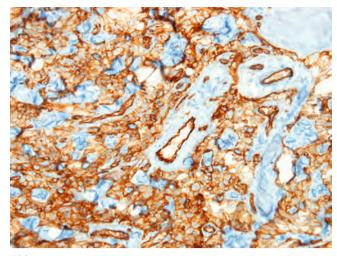


Abb. 3:

Histologie des Stewart-Treves-Syndroms. Links: In Fettgewebe und Dermis und ohne Bezug zur Epidermis finden sich bizarre Gefäßspalten mit spindelförmigen Zellen, die einen prominenten Kern aufweisen (HE-Färbung, x4).

Rechts: In der Detailaufnahme sind pleomorphe Endothelien und zahlreiche Mitosen zu erkennen (HE-Färbung, x20).



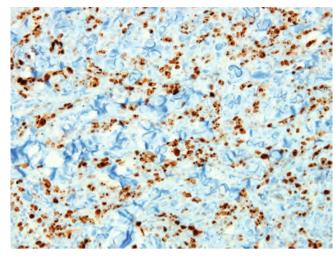


Abb. 4:Immunhistologie des Stewart-Treves-Syndroms. Links: Kräftige Expression des Endothelmarkers CD31 (x 20). Rechts: Die Anfärbung mit Ki67 zeigt die hohe proliferative Aktivität des Tumors (x20).

Marker lymphatischer Gefäße (LYVE-I; VEGF-C) exprimieren [11]. Im MRT finden sich eine Verdickung der Haut infolge des chronischen Lymphödems in Kombination mit nodulären Strukturen, die bei T1-Wichtung isotens zum Muskel sind. Bei T2-Wichtung zeigen sie eine Signalminderung. Andererseits findet eine sehr rasche Kontrastmittelaufnahme statt [12]. Unsere Patientin bemerkte erste Symptome nach einer Oberarmfraktur. Diese stand jedoch nicht in direktem Zusammenhang zur Sarkomerkankung.

In der Therapie steht die operative, komplette Exzision an erster Stelle. Chemo- und Strahlentherapie haben die Prognose der Erkrankung bisher nicht verbessern können. In der palliativen Chemotherapie werden vor allem das liposomal verkapselte Doxorubicin und Paclitaxel eingesetzt [13, 14]. Dennoch ist die Prognose ernst. Die Lebenserwartung bei unbehandelten Patienten liegt zwischen fünf und acht Monaten.

Interessant ist der Aspekt der verbesserten lokalen Immunität beim chronischen Lymphödem durch konsequente KPE [6]. Sind aus diesem Grunde kontinuierliche gegenüber den zyklischen Lymphdrainagen bei KPE zu bevorzugen, um einer angiosarkomatösen Entartung vorzubeugen? Auf dem Boden der verfügbaren Daten lässt sich hierüber derzeit kein abschließendes Urteil fällen. Unsere Patientin erhielt vor Diagnosestellung des Angiosarkoms zyklische Lymphdrainagen. Die uncharakteristischen Initialsymptome,

die späte histologische Sicherung und patientenbezogene Faktoren der Dissimulation (das absichtliche Herunterspielen beziehungsweise Verbergen von Symptomen) tragen leider zur verzögerten Diagnose bei.

Ungewöhnliche Hautveränderungen an einem Lymphödem sollten daher dringend histologisch abgeklärt werden.

Literatur

- Weissleder H, Schuchhardt C: Armlymphödem nach Mammakarzinom. In: Weissleder H, Schuchhardt C (Hrsg). Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. 4. Erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage. Viavital Verlag, Essen 2006;222-261.
- 2. Armer J, Fu MR, Wainstock JM, Zagar E, Jacobs LK: Lymphedema following breast cancer treatment, including sentinel lymph node biopsy. Lymphology 2004;37:73-91.
- 3. Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, Pierce JP: Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL Study. J Cancer Surviv 2013;7:115-123.
- 4. Mondry TE, Riffenburgh RH, Johnstone PA: Prospective trial of complete decongestive therapy for upper extremity lymphedema after breast cancer therapy. Cancer J 2004;10:42-48.
- 5. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A: Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. Breast Cancer Res Treat 2007;101:285-290.
- 6. Szolnoky G, Dobozy A, Kemény L: Decongestion improves cell-mediated immunity in post-mastectomy arm lymphoedema: a pilot study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04647.x. [Epub ahead of print]
- 7. Stewart FW, Treves N: Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. Cancer 1948;1: 64-81

- 8. Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G: Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lymphoedema): A rare complication of lymphoedema. Presse Med 2010; 39: 1305-1308.
- 9. Styring E, Fernebro J, Jönsson PE, Ehinger A, Engellau J, Rissler P et al.: Changing clinical presentation of angiosarcomas after breast cancer: from late tumors in edematous arms to earlier tumors on the thoracic wall. Breast Cancer Res Treat 2010:122:883-887.
- 10. Massini G, Hohaus S, D'Alò F, Bozzoli V, Vannata B, Larocca LM et al.: Mantle cell lymphoma relapsing at the lymphedematous arm. Mediterr J Hematol Infect Dis 2013;5:e2013016.
- 11. Stanczyk M, Gewartowska M, Swierkowski M, Grala B, Maruszynski M: Stewart-Treves syndrome angiosarcoma expresses phenotypes of both blood and lymphatic capillaries. Chin Med J (Engl) 2013;126:231-237.
- 12. Chopra S, Ors F, Bergin D: MRI of angiosarcoma associated with chronic lymphoedema: Stewart Treves syndrome. Br J Radiol 2007:80:e310-e303.
- 13. Wollina U, Hansel G, Schönlebe J, Averbeck M, Paasch U, Uhl J et al.: Cutaneous angiosarcoma is a rare aggressive malignant vascular tumour of the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25: 964-968
- 14. Sharma A, Schwartz RA: Stewart-Treves syndrome: pathogenesis and management. J Am Acad Dermatol 2012;67:1342-1348.

Korrespondenzaddresse

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

Lymphologie und Rheumatologie

M. Uhlemann¹, T. Kupka², H. Uhlemann³

¹Herzzentrum/Universitätsklinik Leipzig, Klinik für Kardiologie, (Direktor: Prof. Dr. G. Schuler); ²Rheumazentrum Kupka, Dres. C., T., A. Kupka, Altenburg; ³MVZ und Klinikum Altenburger Land GmbH, Praxis und Klinik für Angiologie, (Ltd. Arzt: Dr. H. Uhlemann)

Zusammenfassung

Lymphologische und rheumatologische Erkrankungen sind pathophysiologisch und symptomatisch eng assoziiert. Leitsymptome beider Entitäten sind Ödeme, Entzündungen und reduzierte Lymphangiomotorik, was den Vorteil einer engen rheumatologisch-angiologischen Kooperation belegt. Physiotherapie, insbesondere die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE), hat eine zentrale symptomatische und prognostische Bedeutung. Der frühzeitige Einsatz der Manuellen Lymphdrainage bei rheumatisch bedingten Ödemen sollte essenzieller Bestandteil des Dauertherapiekonzeptes sein.

Schlüsselwörter: Lymphinsuffizienz, Entzündung, Ödeme, rheumatische Erkrankungen und ätiopathologische Assoziationen, Manuelle Lymphdrainage

Lymphatic and rheumatic disorders

Summary

Lymphatic and rheumatic diseases are closely associated in terms of their pathophysiology and symptoms. The cardinal symptoms of both disorders are edema, inflammation and reduced lymphangiomotor activity, which clearly demonstrates the advantage of close rheumatological-angiological cooperation. Physical therapy, in particular complete physical decongestive therapy, is highly significant for alleviating the symptoms and enhancing the prognosis of the disorders. Therefore, the application of manual lymphatic drainage at an early stage in patients presenting with rheumatic edema should be an integral component of the long-term therapy concept.

Keywords: lymphatic insufficiency, inflammation, edema, rheumatic disease and etiopathogenetic associations, manual lymph drainage

Einleitung

Der Beitrag beruht auf unserem Vortrag auf der DGL-Jahrestagung in Rheine am 09.06.2012.

Die Übersichtsarbeit stellt Zusammenhänge und Gemeinsamkeiten lymphologischer und rheumatologischer Erkrankungen interdisziplinär dar im Hinblick auf Leitsymptome, Pathophysiologie, den Stellenwert der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie sowie auch die Versorgungsrealität.

Hintergrund

Lymphatische und rheumatologische Erkrankungen haben enge funktionelle sowie symptomatologische Gemeinsamkeiten und Zusammenhänge, egal ob eine primäre oder sekundäre Niedrigvolumeninsuffizienz (meist anlagebedingtes Minus

des Lymphgefäßsystems oder nach Operationen) oder eine Hochvolumeninsuffizienz (bei rheumatischen Erkrankungen meist durch postentzündlich erhöhte Lymphlast) vorliegt. Beide Entitäten treffen sich insbesondere an den gemeinsamen zentralen pathophysiologischen Schnittstellen der Ödembildung und der Entzündungsprozesse mit gleichsam den Leitsymptomen Schwellung, Entzündung und Schmerz. Therapeutisch ist für beide Erkrankungsgruppen die schon frühe und effektive Manuelle Lymphdrainage symptomatisch und auch prognostisch bedeutsam.

Versorgungsrealistisch gibt es aber eben auch die Gemeinsamkeiten der Unterversorgung im medizinischen Alltag. Den Lymphödemen aller Art und den verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises stehen noch immer zu geringe Betreuungskapazitäten gegenüber. Die Rheumatologie ist als eigenstän-

Abkürzungsverzeichnis:

ACE = Angiotensin konvertierendes Enzym

ANA = antinukleäre Antikörper BAL = bronchoalveoläre Lavage BSG = Blutsenkungsgeschwindig-

CRP = C-reaktives Protein

DNA = Desoxyribonukleinsäure IL2Rp = Interleukin-2-Rezeptor

KPE = Komplexe Physikalische Entstauungstherapie

NSAR = nichtsteroidale Antirheuma-

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

PTA = perkutane transluminale Angioplastie

RA = rheumatoide Arthritis

diger Facharztschwerpunkt der Inneren Medizin im Weiterbildungskatalog der Bundesärztekammer ausgewiesen, aber es gibt flächendeckend zu wenig praktizierende Rheumatologen mit der Folge des oft verspäteten effektiven Therapiestarts [1].

Die Lymphologie fehlt im Weiterbildungskatalog der Ärztekammer hingegen völlig. Auch ist sie in der gesamten Medizinerausbildung praktisch nicht vertreten. Die Lymphtherapie erfolgt in Deutschland in Lymphpraxen und Rehabilitationskliniken, erste Akutlymphkliniken etablieren sich gerade, die Kostenträger würdigen aber die gesamten Leistungen sehr restriktiv. Das Lymphödem als schweres und gefährliches Krankheitsbild wird oft nicht ausreichend wahrgenommen und verkannt. Fehl- und Unterbehandlungen beim Lymphödem sind dadurch und auch durch das Fehlen der spezifischen Abbildung in den ärztlichen Gebührenordnungen vorprogrammiert mit auch erheblichem volkswirtschaftlichen Einsparpotenzial [2, 3, 4].

Die positiven fachlichen, logistischen, betriebswirtschaftlichen Synergieeffekte einer engen kooperativen Zusammenarbeit zwischen Angiologen und Rheumatologen spüren die Autoren in der täglichen Praxis, da die Akutlymphologie und die Rheumatologie im Klinikum Altenburger Land/Klinikbereich Schmölln auf einer gemeinsamen Station untergebracht sind.

Fall 1: Patient, 39 Jahre, Löfgren-Syndrom, akut-entzdl. Ödeme, Überweisung wegen "Varikophlebitis"

Klinisch Erythema nodosum, weiche Ödeme

Duplexsonographie: Mischödeme, entzündlich-veno-lymphatisch **Labor:** CRP, ACE, IL2Rp, Leukozytose,

BAL positiv

Diagnose: akute Sarkoidose mit entzündlichem Ödem **Therapie:** nach Prednisolon

entödematisiert





Abb. 1:

Fall 1, akut-entzündliche Ödeme bei Löfgren-Syndrom.

Diagnostik des Lymphödems

Die Diagnosestellung des Lymphödemes erfolgt hauptsächlich klinisch [5]. Bekanntlich gelingt die Ödemdifferenzialdiagnostik grundsätzlich gut anhand der kompletten modernen sonographischen Weichteil-, Gefäß- und Herzdiagnostik (Differenzierung kardialer, venöser Stauung, Hydratation). Einen gleichsam bedeutsamen Stellenwert nimmt die Sonographie als Gelenksonographie (B-Bild, Farbduplexsonographie) in der Rheumatologie ein (Gelenkergüsse, Synovitis, Entzündungshyperämie). Für die apparative Bildgebung ist die Weichteilsonographie ein in der klinischen Lymphangiologie geschätzter Standard geworden, vor allem auch zur Therapiekontrolle bei Speziallymphödemen wie Mamma- und Genitalödemen. Mit ihr gelingt auch die oft zufällige Detektion von Lymphangiomen zuverlässig. Evaluiert ist sie geeignet, das interstitielle Ödem und den Fibrosegrad zu erfassen [6, 7]. Sie ist formal überall verfügbar und kostengünstig. Für ausgewählte differenzialdiagnostische und therapeutische Fragestellungen stehen in ausgewiesenen Zentren zur Darstellung der Lymphgefäße die MR-Lymphangiographie [8] sowie für Informationen zur Lymphgefäßfunktion beziehungsweise der Lymphkapillaren die Lymphszintigraphie und die Indocyaningrün-Fluoreszenzlymphographie zur Verfügung.

Leitsymptome Entzündung – Ödeme

Ödeme entstehen grundsätzlich entweder postentzündlich (infektiös oder steril), als

arthrogenes Stauungssyndrom (Schmerz, Degeneration), als Inaktivitätsödem (Muskel-, Gelenkkapsel) beziehungsweise bei systemischer Ursache (kardio-pulmorenale Insuffizienz, venöse Insuffizienz, intravasaler Eiweißmangel), auch sind sie postischämisch, posttraumatisch und vaso-vegetativ bedingt möglich [9, 10]. Entzündungen entstehen entweder mikrobiell-infektiös oder steril (Autoimmunerkrankungen, Rheumatoidarthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen). Rheumatische Entzündungsprozesse sind steril. Zudem gibt es toxische Entzündungen, zum Beispiel bei Asbestose, Silikose.

Lymphödeme sind praktisch immer mit Entzündungen vergesellschaftet, entweder post-infektiös oder steril. Lymphstau im Gewebe führt nicht nur zu den gefürchteten Komplikationen mit Ödematisierung, Entzündung, Infektion und Fibrose, sondern über die verlängerte Diffusionsstrecke zu Mikrozirkulationsstörungen mit chronischer Gewebsischämie.

Mikrobiologisch untersuchte Filariasis bedingte Lymphödeme bei Indern erwiesen sich zu 100 % als bakteriell positiv [11], Lymphödeme bei Europäern waren hingegen zu 60 % steril, wobei bei allen Lymphödemen mononukleäre Infiltrationen als Entzündungsmerkmal zu finden waren. Der Begriff der abakteriellen Dermatitis und die Auffassung der "inflammatio chronicum ab initio" kamen hinzu [12, 13]. Die das Lymphödem begleitende Entzündung erklärt sich nur zum Teil als bakteriell infektiös bedingt (Olszewski 40 %, Földi 30 %). Die wichtigste infektiöse Komplikation des Lymphödems ist das Erysipel mit akutem, persistierendem, chronisch-rezidivierendem oder mitigiertem Verlauf. Via kleinster Eintrittspforten gelangen zumeist Streptokokken, seltener Staphylokokken oder gramnegative Keime ins Gewebe, finden hier im Lymphödem einen idealen Nährboden zur Ausbreitung (eiweißreich, Abwehr reduziert). Die spezifischen bakteriellen Enzyme (Hyaluronidase, DNAse, Streptokinase) zerstören die Lymphkapillaren und verstärken wiederum das Lymphödem.

Über entzündungsbedingte Erhöhungen der Eiweiß- und Zelllymphlast entstehen die Entzündungshyperämie mikrovaskulär und die erhöhte Kapillarpermeabili-

Fall 2: Patient, 84 Jahre, varikös-venöse Ödeme, Überweisung zur Lymphtherapie

chron. RA bekannt Klinisch Stauungsdermatitis, progredient nach Prednisolon

Duplexsonographie: Stamm-Seitenast-

varikose C5

Labor: Leukozyten 14 Gpt/l; CRP 44 mg/l

Diagnose: variköse Stauungsdermatitis **Therapie:** VNUS-Closure-Operation, danach Dermatitis/Ulkus abgeheilt, Ödeme regredient



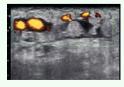


Abb. 2:

Fall 2, Stauungsdermatitis bei variköser-venöser Insuffizienz.

tät. Somit führen Lymphödeme zu Entzündungen und Entzündungen zum Lymphödem. Egal ob bakteriell oder steril/abakteriell - jeder Entzündungsschub ist für den Lymphödemverlauf verhängnisvoll, auch der postinfektiös-protrahierte weitere sterile Entzündungsprozess, je mit der elephantiastischen Konsequenz bei allen Verlaufsformen einer mechanischen oder dynamischen Lymphinsuffizienz [12]. Bei rheumatischen Entzündungen schließt sich der Teufelskreis Schmerz-Entzündung-Ödem. Alle rheumatischen Entzündungen sind mit Makround Mikroödemen assoziiert infolge der erhöhten Kapillarpermeabilität für Eiweiße, die zusätzliche schmerzbedingte Reduktion der Lymphangiomotorik und die hypertone Muskelatrophie. Rheuma als primär chronisch-sterile Entzündung führt zur Lymphinsuffizienz, die Obstruktion der initialen Gelenklymphgefäße durch Fibrinpräzipitate konnte belegt werden [12].

Andererseits gelang auch histologisch der Nachweis von Synoviaveränderungen wie bei Rheumatoidarthritis nach experimenteller gelenknaher Lymphblockade. Praktisch steht die Frage der Indikation der Manuellen Lymphdrainage bei Rheuma im Raume. Sie ist immer begleitend indiziert (Ödem mit Schmerzen, Muskelhypertonie) und auch immer möglich, da keine bakterielle, sondern eine sterile Entzündung vorliegt.

Spezielle rheumatologische Krankheitsbilder

Rheumatoidarthritis

Autoantikörper gegen veränderte Synoviaund Bindegewebseiweiße mit immunpathologischer Aktivierung führen zur sterilen autoaggressiven Entzündung mit reaktiver Angiogenese, Bindegewebswucherung und schließlich Destruktion im Knorpel-Bänder-Sehnen-Knochenbereich mit Ankylosierung, Deformierung und sekundärer Muskelatrophie. Schmerzen werden wahrgenommen, besonders bei begleitendem Weichteilödem [14]. Die morgendliche Gelenksteife kommt zustande, da die Entzündungsmediatoren Fall 3: Patient, 33 Jahre, Mischödeme bei Entzündung, Eiweißmangel, Hochvolumenlymphinsuffizienz Überweisung zur Lymphtherapie

Anamnese:

bekannter M. Crohn und Lipolymphödeme Typ 4/Stadium 2, nach Prednisolon und NSAR Ödemverstärkung, ambul. KPE frustran

Klinik:

Lymphtherapeut stutzig, da nach KPE jeweils rascher Rückstrom Konsil Rheumatologie: PET: enteropathische Spondylarthritis Therapie: nach TNF-Blocker Ödemregredienz

Abb. 3:

Fall 3, rezidivierende Mischödeme bei enteropathischer Spondylarthritis.

auch nachts die Hyaluronsäureproduktion steigern mit morgendlichem Volumenstau infolge nächtlicher lymphvaskulärer Drainagereduktion. Die Manuelle Lymphdrainage wirkt entödematisierend, schmerzlindernd im Rahmen der komplexen Physiotherapie und der rheumatologischen Gesamttherapie.

Morbus Bechterew

Bei der Spondylarthritis ankylopoetica verknöchern schleichend die kleinen Wirbelgelenke und das paravertebrale Bindegewebe, aufsteigend von lumbosakral bis zur Brustwirbelsäule und Halswirbelsäule (röntgenologisch terminal "Bambusstab"). Eine Beteiligung der peripheren Gelenke ist möglich. Die Manuelle Lymphdrainage wirkt schmerzlindernd, mikroödemeentstauend und muskelentstauend [14].

Polyarthrosis deformans/ Heberdenarthrose

Diesen rheumatologischen Sonderfall gibt es hereditär bei klimakterischen Frauen.

Die hormonellen Knorpelveränderungen mit Fingergelenksarthrosen führen zu schmerzhaften Schwellungen mit Bewegungseinschränkungen. Die Manuelle Lymphdrainage wirkt entödematisierend [14].

Lupus erythematodes

Als klassische Autoimmunerkrankung handelt es sich um eine schubweise Kleingefäßvaskulitis (Immunkomplex-Vaskulitis, Antikörper gegen DNS) mit dem klinischen Bild des Schmetterlingserythems, Raynaud-Syndroms und organüberschreitender Beteiligung (Lunge, Niere, Herz, Auge). Die Manuelle Lymphdrainage verbessert die klinischen Befunde. Sie ist im Intervall indiziert, im Schub kontraindiziert [14].

Systemische Sklerose (Sklerodermie)

Auch hier prägen immunkompetente Zellen die Entzündung mit Mikrozirkulationsstörungen und perivaskulärer Fibro-

Fall 4: Patient, 86 Jahre, vaskulitische Ödeme bei Mischkollagenose

Re-dekompensierte Lymphinsuffizienz unter KPE

vorbekannte weichteilrheumatische Erkrankung, Polyneuropathie

Kapillarmikroskopie: Verzweigungen, Torquierungen, Büschel

Labor: BSG, CRP, ANA Lup-AK pos.

Therapie: nach Immunsuppressiva entödematisiert

Abb. 4

Fall 4, rezidivierende Ödeme bei Mischkollagenose.

Fall 5: Patient, 76 Jahre, ischämisches Ödem, terminale PAVK Überweisung zur Wundtherapie nach frustraner KPE

Klinisch terminale PAVK OVT, Stad. IV n.F. TcPO₂ 1 mmHg, Verschluss der Arteria femoralis superficialis ohne periphere Wiederauffüllung

Diagnose: ischämisches Ulkus / Ödem **Therapie:** komplexe PTA, danach Ulkusabheilung und Entödematisierung





Abb. 5:

Fall 5. ischämisches Ödem bei chronisch-kritischer Extremitätenischämie.

sklerose mit Ödembildung, akral bis generalisiert verlaufend. Die lymphatische Mikroangiopathie ist belegt (Die lymphatische Mikroangiopathie ist belegt von *Leu et al.* [15]: fluoreszensangiographisch pathologische initiale Lymphgefäße dokumentiert, zum Teil keine Lymphkapillaren). Die Manuelle Lymphdrainage kann die Klinik voll kompensieren [14, 15].

Komplexes regionales Schmerzsyndrom (Sudeck-Syndrom)

Es handelt sich um eine meist posttraumatische sympathische Reflexdystrophie mit sehr schmerzhaftem Begleitödem, Knochen-Gewebsdystrophie infolge erhöhter Kapillarpermeabilität und Venolenstase mit lokaler Malnutrition. Einem akuten Entzündungsprozess entsprechend ist blutkapillarszintigraphisch eine erhöhte Eiweißpermeabilität in der Endstrombahn beschrieben, lymphszintigraphisch ein im Stadium I beschleunigter und im Stadium II verlangsamter Tracertransport. Die Manuelle Lymphdrainage wirkt in Kombination mit leichter Bandagierung abheilungsbeschleunigend (Ödemreduktion, schmerzlindernd, nutritionsverbessernd) [10].

Diskussion

Lymphinsuffizienz und rheumatische Erkrankungen haben pathophysiologische, symptomatologische, therapeutische und auch versorgungsrealistische Assoziationen. Beide Entitäten führen zu hochsymptomatischen und gefährlichen Krankheitsbildern, die durch eine frühe exakte Diagnosestellung und mit effektivem Dauertherapiekonzept gut zu beeinflussen sind. Leider findet bei beiden Letzteres aber oft verzögert statt infolge einer jeweiligen Unterversorgung im Alltag.

Den rheumatologischen Erkrankungen steht eine zu geringe Zahl von Rheumatologen gegenüber, eine lymphologische ärztliche Ausbildung fehlt im Weiterbildungskatalog der Bundesärztekammer völlig. Die Lymphödembehandlung erfolgt in Deutschland in physiotherapeutischen Lymphpraxen und Rehabilitationskliniken, erste Akutlymphkliniken in Versorgungskrankenhäusern etablieren sich gerade. Auch durch die effektiver werdende und zunehmende Lymphnetzwerkbildung in Deutschland kann die grundsätzliche Unterversorgung noch nicht kompensiert werden.

Pathophysiologische Schnittstellen und Leitsymptome lymphologischer und rheumatologischer Erkrankungen sind die Ödematisierung, die stets begleitenden Entzündungsaktivitäten, die gestörte Lymphangiomotorik und die Schmerzen. Der frühe Einsatz der komplexen Physiotherapie, vor allem der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie ist symptomatisch und prognostisch bedeutsam, insbesondere auch der Einsatz der Lymphdrainage bei rheumatisch bedingten Ödemen.

Kasuistische Beispiele werden in diesem Beitrag dargestellt, die die klinischsymptomatischen Ähnlichkeiten bei differenter Ödemätiologie allgemein und den engen Zusammenhang lymphologischer und rheumatologischer Erkrankungen im Speziellen widerspiegeln (siehe Fälle 1 bis 5).

Literatur

- 1. dgrh.de/anhaltszahlen00.html
- 2. Lulay GR: Lymphologische Akutklinik ein neues Versorgungskonzept. Vasomed 2011;4:164-170 und LymphForsch 2010;2:90-95.
- 3. Lulay GR: Versorgungssituation der Patienten mit chronischen Lymphödemerkrankungen in Deutschland Eine Ist-Analyse. Gefäßchirurgie 2012;17:194-199.
- 4. Uhlemann, H: Akutlymphklinik in Schmölln neue Versorgungsstruktur für schwere und komplizierte Lymphödeme im Akutkrankenhaus. Ärzteblatt Thüringen 2012;6:347-350.
- 5. AWMF online, Leitlinien der Gesellschaft deutschsprachiger Lymphologen, Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, 058/001, 2009, 4-5
- 6. Brenner E: Das Lymphödem im Ultraschall. Phlebologie 2005;34:A41.
- Breu FX, Marshall M: Neue Ergebnisse der duplexsonographischen Diagnostik des Lip- und Lymphödems. Phlebologie 2000;29:124-128.
- Liu N. et al.: Klassifikation von Malformationen des Lymphsystems beim primären Lymphödem basierend auf MR-Lymphangiographie. Vasomed 2012:6:329.
- 9. Schuchardt C, Herpertz U. Lymphologische Terminologie. LymphForsch 2000;4 (1):31-33.
- 10. www. lymphologie. ch/80.html, Schweizerische Gesellschaft für Lymphologie (SGL). Die Ödeme im Einzelnen: Traumatisches Ödem.
- 11. Olszewski WL: Recurrent bacterial dermatolymphangioadenitis is responsible for progression of Lymphedema. Lymphol 1976;29(Suppl.): 331-334.
- 12. Földi M, Földi E. In: Földi M, Földi E, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie, 6. Aufl. Urban & Fischer in Elsevier, München 2005; 216, 439-441.
- 13. Földi E: Complications of lymphedema. Phle-bolymphology 2001;29:22-26.
- 14. Kasseroller R, Brenner E. Kompendium der Lymphangiologie. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 2007;180-184.
- 15. Leu Anders J, Gretener S B et al.: Lymphatische Mikroangiopathie der Haut bei systemischer Sklerose. Vortrag, 11. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Angiologie Berlin 1998. Abstracts, Band 11:6-9.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Helmut Uhlemann Praxis und Klinik für Angiologie MVZ und Klinikum Altenburger Land GmbH Am Waldessaum 10 04600 Altenburg E-Mail: ina@klinikum-altenburgerland.de

Die Bedeutung lymphatischer Aspekte in der Gefäßchirurgie

I. Flessenkämper
Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin

Zusammenfassung

Lymphologische Folgen gefäßchirurgischer Eingriffe finden oftmals nicht die ihnen gebührende Aufmerksamkeit. Ihre Bedeutung wird einleitend an der Kasuistik einer exazerbierten inguinalen Lymphfistel dargestellt, die letztendlich zum infrarenalen Aortenaustausch führte. Die typischen lymphatischen Folgen vaskulärer Eingriffe wie Lymphfisteln, Lymphozelen und postrekonstruktive Lymphödeme werden für venöse und arterielle Prozeduren dargestellt. Derzeitige therapeutische Optionen bestehen bei den Postrekonstruktionsödemen in konservativen Maßnahmen, manueller Drainage und Kompressionstherapie. Bei den Lymphfisteln wird auf die Sklerosierungsansätze ebenso wie auf die Radiotherapie, die Unterdrucktherapie und operative Ansätze eingegangen.

Schlüsselwörter: Lymphfistel, Lymphödem, Gefäßoperation, Stentgraftinfektion, Lymphfisteltherapie, Komplikation

The role of lymphological aspects in vascular surgery

Summary

The consequences of vascular procedures for lymphatic structures are often neglected. The case of an exacerbated inguinal lymphatic fistula that ended in an infrarenal aortic exchange is used to demonstrate the importance of lymphological aspects of vascular surgery. The typical lymphatic sequelae of vascular operations, such as lymphatic fistulas, lymphoceles and postsurgical lymphedema, are discussed in the context of venous and arterial procedures. Current therapeutic options include conservative treatment such as manual lymph drainage and compression therapy. Treatment of lymph fistulas include sclerotherapy, radiotherapy, vacuum therapy and surgery.

Keywords: lymphatic fistula, vascular procedure, stent graft infection, therapeutic options, complication

Einleitung

Gefäßmedizin bedeutet heutzutage eine umfassende Betrachtung des Patienten in seiner Gesamtheit. Diese Betrachtung verlangt im engeren gefäßchirurgischen Sinne bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs den Einschluss aller drei Gefäßsysteme - arterielles, venöses und lymphatisches System. Während die allgemein übliche Nosologie der Gefäßkrankheiten zu einer separaten Betrachtung der einzelnen Systemsäulen verleitet, wird jedem hiermit Betrauten mit zunehmender Erfahrung immer eindringlicher klar, dass der Gesamterfolg der Behandlung von der Berücksichtigung aller begleitenden Umstände abhängig ist. An dieser Stelle entsteht der Eindruck, dass die Berücksichtigung des Lymphsystems nicht immer die ihm gebührende Aufmerksamkeit findet. In dieser Darstellung soll dementsprechend die Betrachtung lymphatischer Aspekte bei vaskulär erkrankten Patienten hervorgehoben werden.

In der Gefäßchirurgie werden lymphologische Aspekte in unterschiedlicher Form wahrgenommen. Zum einen betrefen diese die chronische Wunde, zum anderen geht es um die Folgen invasiver vaskulärer Eingriffe. Eine Beschreibung dieser Betrachtungsweise findet man bei *Urs Brunner.* Lymphologische Komponenten der chronischen Wunde sah er unter anderem durch postoperative Sekundärheilungen und Ulcera cruris bedingt, die mit den daraus resultierenden Vernarbungen zu lymphostatischen Problemen führen. Bei den Folgen invasiver vaskulärer

Eingriffe unterschied er die postoperativ globalen sekundären Lymphödeme in der Extremitätenchirurgie von den lokalen sekundären Lymphödemen. Als Ursache sah er lymphostatische bakterielle und auch parasitäre infektiöse Komplikationen an. Hierfür prägte er den Begriff der Zugangslymphologie [1].

Als Konsequenz empfahl er zur Reduktion dieser Erscheinungen die präoperative Evaluation lymphologischer Parameter zur Abschätzung des lymphbezogenen Operationsrisikos. Zu den diesbezüglichen Risikofaktoren wurden Ulzera und Narben im Abstromgebiet der lokalen Lymphstrukturen und bereits bestehende subtile Symptome primärer und sekundärer Lymphödeme gezählt. Weitere Faktoren bestehen in den lymphologischen Folgen rezidivierender Entzündungen im Sinne eines Erysipels oder eines diabetischen Fußsyndroms. Diese betrachtete er auch als potenzielle Infektionsquellen. Seine nach wie vor gültige frühe Beschreibung lymphologischer Aspekte in der Gefäßmedizin umreißt in groben Zügen die Darstellung der Wahrnehmung eines Teils dieses Formkreises in der Alltags-Gefäßmedizin. Sicher ist, dass der Begriff der Lymphologie im Zusammenhang mit arteriellen und venösen Eingriffen in engem Zusammenhang mit dem Erleben von Komplikationen steht. In dieser Hinsicht besteht eine tief greifende Wechselwirkung zwischen arteriellem, venösem und lymphatischem Gefäßsystem.

Die postoperativen lymphologischen Folgen eines Eingriffs können an den Extremitäten folgende Erscheinungsformen haben:

- Schwellung:
 - lokalisierte Schwellneigung
 - generalisiertes Lymphödem der betroffenen Extremität
- geschlossener Lymphverhalt:
 - Lymphozele kein Endothel [2]
 - Lymphzyste mit Endothel [2]
- offener Lymphfluss:
 - Lymphfistel

Dementsprechend werden lymphatische Krankheitsbilder infolge von Gefäßoperationen im Allgemeinen zwar richtig durch die genannten Begriffe des Lymphödems, der Lymphozele oder einer Lymphfistel erfasst, durch diese Beschrei-

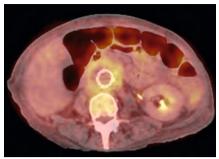


Abb. 1: *PET-CT mit Darstellung des Aortenstentgrafts und deutlicher Anreicherung der F-18-Fluoro-dexyglucose (FDG)-Aktivität.*



Abb. 2: *Massiv gewachsenes infrarenales Aortenaneurysma mit Kontrastmitteleinschluss im intraaneurysmalen Thrombus. Insgesamt als gedeckte Ruptur zu werten.*



Abb. 3:Intraoperativer Situs mit aufgebrauchter Aneurysmawand und Pusschlieren (blaue Pfeile) im intraaortalen Thrombus.

bungen aber oft unzutreffend mit einem für die Patienten weniger bedeutsamen Krankheitsgrad assoziiert. Die tatsächliche potenzielle Bedeutung eines durch eine Lymphkomplikation definierten Krankheitsverlauf soll zunächst an einem Fall verdeutlich werden.

Kasuistik

Eine 75-jährige Patientin wurde im Januar 2012 wegen einer aortalen Plaqueruptur mit einem aorto-mono-iliakalen Stentgraft und einem femoro-femoralen Crossover-Bypass versorgt. Dieser Eingriff wurde beidseits über einen subligamentären femoralen arteriellen Zugang durchgeführt. Diese Zugänge zeigten bei der sehr schlanken Patientin postoperativ beidseits einen verlängerten Lymphfluss. Dieser sistierte nach fünf Tagen auf der linken Seite, hielt rechts aber an und wurde zu einer Lymphfistel, die sich sekundär infizierte. Hieraus resultierte eine achtwöchige stationäre Therapie, die mit verschiedenen Ansätzen der Lokalbehandlung einschließlich einer Vakuumversiegelung durchgeführt wurde. Dieses Therapieregime führte klinisch zu einer Abheilung.

Die Patientin wurde entlassen, aber bereits acht Tage später mit einer MRSA-Sepsis (MRSA = Methicillin resistenter Staphylococcus aureus) wieder aufgenommen. Der Fokus wurde in der rechten Leiste ausgemacht. Der Crossover-Bypass war infiziert und wurde bei der operativen Sanierung komplett entfernt und durch einen iliako-femoralen Silber-CrossoverBypass ersetzt. Der weitere stationäre Aufenthalt war danach unauffällig. Die Wunden konnten zur Ausheilung gebracht werden. Die Patientin konnte entlassen werden. Elf Tage nach der Entlassung erfolgte die Aufnahme mit Fieber und Schüttelforst. Die Patientin wurde aufgrund der mikrobiellen Vorbefunde sofort mit Linezolid behandelt. Am 30.04.2012 wurde ein PET-CT (Abb. 1) durchgeführt, welches eine Anreicherung um den Aortenstentgraft zeigte.

Da die Patientin gleichzeitig unter Diarrhoen litt, wurde aufgrund des PET-CT-Befunds und der Diarrhoen bei differenzialdiagnostischem Verdacht auf eine pseudomembranöse Colitis eine doppelte Antibiose mit Linezolid und Vancomycin oral appliziert. Unter dieser Therapie kam es zu einer raschen Entfieberung und klinischen Besserung der Patientin. Am dritten Tag kam es jedoch zu einer erneuten klinischen Verschlechterung. Die Entzündungsparameter stiegen massiv an, sodass ein erneutes CT - diesmal ohne radioaktive Markierung - durchgeführt wurde. Dabei wurde nicht nur eine massive Zunahme des Aneurysmas gesehen, sondern auch eine Kontrastmittelanreicherung in diesem Aneurysma, sodass der Befund als gedeckte Ruptur zu beschreiben war (Abb. 2).

Somit bestand eine vitale Indikation zur sofortigen operativen Sanierung des infektiösen Fokus an der infrarenalen Aorta, bei der intraoperativ (Abb. 3) eine aufgebrauchte Aneurysmawand mit Pus (Eiter) im Aneurysmasack gefunden wurde. Das Aneurysma und der Stentgraft wurden komplett entfernt. Der Befund wurde durch einen infrarenalen Aorten-Ersatz mit Omentum-Ummantelung therapiert. Die Patientin überstand den Eingriff sehr gut und erholte sich auch in der Folge, sodass sie nach einer gewissen Erholungszeit die Rehabilitation antreten konnte.

Aus dieser Kasuistik ist unverkennbar die potenzielle Kettenreaktion, welche aus einer inguinalen Lymphfistel entstehen kann, abzulesen. Es ist ebenso festzustellen, dass auch aus dem im Vergleich zur offenen Aortenoperation deutlich weniger invasiven Ansatz einer endovaskulären Ausschaltung eines Aortenaneurysmas allein durch die Entstehung der Lymphfisteln im inguinalen Zugangsgebiet eine bedrohliche Situation entstehen kann. Der final günstige Verlauf dieses Falls darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass hier am Ende auch ein weniger günstiges Szenario hätte stehen können.

Im Folgenden sollen alltägliche lymphologische Aspekte in der Gefäßchirurgie dargestellt werden, deren kritische Antizipation helfen soll, ein derartiges Szenario zu vermeiden.

Lymphologische Aspekte bei Eingriffen am Beinvenensystem

Ein wesentlicher Einflussfaktor auf lymphatische Komplikationen bei venösen Eingriffen in der Peripherie ist in der Nachbarschaft der anatomischen Strukturen begründet. Betrachtet man die in Abbildung 4 zu sehende historische Darstellung des Lymphabflusses der unteren Extremität, so fällt auf, dass gerade in der Inguinal-Region eine Massierung lymphatischen Abstroms stattfindet, der sehr eng an dem Operationsgebiet gerade der Crossektomie der V. saphena magna liegt. Zwar muss bei der normalen Crossektomie mit minimalem Zugang das Lymphgewebe keineswegs irritiert werden, doch ist gerade bei Rezidiveingriffen und entsprechender Vernarbung bei einer etwas erweiterten Schnittführung durchaus eine Verletzung lymphatischer Strukturen möglich.

Auch am medialen Knie ist die Nachbarschaft des medialen Lymphbündels zur V. saphena magna gegeben. Durch diese Nachbarschaft können die Lymphbahnen sowohl durch die mechanische Irritation bei einer Strippingoperation als auch durch die Tumeszenz und die Hitzeapplikation bei endoluminalen Verfahren beeinträchtigt werden. Nach der Babcockschen Operation tritt eine Störung des Lymphabflusses erstaunlicherweise selten auf [3]. Zur Aussage bezüglich lymphatischer Beeinträchtigungen im Vergleich der offenen Operation zur Laseroperation gibt es nur Daten aus eigenen Erhebungen [4], bei denen wir erstaunlicher Weise für die endoluminalen Methoden mehr Lymphbeeinträchtigungen fanden. Der Unterschied war mit 2,46 % nach der Strippingoperation (Babcock) zu 7,8 % infolge der Lasertherapie statistisch signifikant (Tab. 1).

Die Ursache ist nicht geklärt. Ein Zusammenhang mit der Tumeszenz kann diskutiert werden, da diese einerseits im Lymphabflussgebiet gesetzt wird, andererseits dieses Gewebe vor der thermischen Alteration durch die Katheterablationsverfahren schützt.

Am häufigsten treten Lymphschwellungen bei der invasiven Varizentherapie jedoch nach der Miniphlebektomie auf [3].

Lymphologische Aspekte bei Eingriffen an den Beinarterien

Am proximalen Oberschenkel liegen die anteromedialen Lymphbahnen des Beins



Abb. 4:Darstellung der inguinalen Venen und Lymphgefäße in einem Wachspräparat aus dem 18. Jahrhundert (Quelle: Bildersammlung, Sammlungen und Geschichte der Medizin, MedUni Wien). Die enge nachbarschaftliche Beziehung ist gut erkennbar.

in direkter Beziehung zur A. femoralis auf Höhe der Verzweigung in die A. femoralis superficialis und A. profunda femoris. Hier findet ein Großteil der offenen Operationen in der arteriellen Gefäßchirurgie entweder isoliert oder in Kombination mit der Freilegung anderer Etagen statt. Eine Beeinträchtigung der Lymphbahnen ist nicht nur theoretisch möglich, sondern tritt in der Realität auch nicht selten auf.

In diesem Bewusstsein wurden verschiedenartige Operationstechniken entwickelt, um eine möglichst geringe Beeinträchtigung der Lymphstrukturen gewährleisten zu können. Trotz des indirekten Zugangs zur A. femoralis über eine laterale Schnittführung, die verschiedensten Dissektionstechniken und gegebenenfalls präoperative Anfärbeversuche der Lymphbahnen ist es nicht gelungen, lymphatische Komplikationen bei dieser Chirurgie komplett auszuschließen. So beschrieb *Hanzlick* [5] in einer Literaturauswertung, dass bei Beckenarterienrekonstruktionen in 2–4 % der Eingriffe

postoperative Schwellungen im Sinne eines Lymphödems auftraten, wenn diese als eine Umfangsvermehrung von über 3 cm über mehr als acht Tage bei Lageabhängigkeit definiert wurden. Bei Oberschenkelarterienrekonstruktionen geschah dies sogar in 6–8 % der Fälle und bei kruralen Rekonstruktionen in 15–30 % der Eingriffe. In der älteren Literatur werden hier noch höhere Zahlen genannt, die zwischen 15 % für aortoiliakale Bypässe und 85 % für peripher arterielle Eingriffe schwanken [6].

Lymphologische Probleme nach abdominellen Gefäßeingriffen

Eine besondere Problematik stellt der Chylaskos dar, der vor allem nach Aorteneingriffen auftreten kann. Dieser kommt zwar im Allgemeinen nach einer mehrtägigen Nahrungskarenz und parenteraler Ernährung zur Ruhe, doch stellt hier eine

Lymphödem nach zwei Monaten							
n Spalten %	Babcock	Laser	Laser/ Cross	Total			
nein	155 97,48	132 91,03	139 93,92	426			
ja	4 2,52	13 8,97	9 6,08	26			
Total	159	145	148	452			

Tab. 1:Lymphatische Schwellungen (nein/ja) zwei
Monate nach invasiver Therapie einer Stammvarikosis der Vena saphena magna, wobei die
Strippingoperation (Babcock) mit der endoluminalen Lasertherapie (Laser) und der Kombination der Magnacrossektomie mit der Lasertherapie der Stammvene (Laser/Cross) veralichen wurde. (Werte nach [4]).

Infektion eine besonders große Gefährdung dar, da ein infizierter Chylaskos zu einer vitalen Bedrohung werden kann.

Lymphatische Probleme in der Halsregion

Ein eigenes Kapitel stellen Eingriffe auf der linken Halsseite an der A. carotis communis, der A. subclavia und der proximalen A. vertebralis dar, da diese Arterien dorsal der Einmündung des Ductus thoracicus in das Trigonum venosum zwischen V. subclavia und V. jugularis liegen. Kommt es hier zu Verletzungen des oft schlecht zu sehenden lymphatischen Mündungsdeltas, so können hartnäckige Lymphfisteln die Folge sein, die mit einer parenteralen Ernährung bis zur Ausheilung überbrückt werden können. Gelingt dies nicht, so ist eine nicht immer einfache operative Revision indiziert.

Therapeutische Ansätze

Kommt es nach Eingriffen an den Extremitäten zu einer lymphatischen Schwellung, können nach venösen Rekonstruktionen eine adäquate Kompression und relative Ruhigstellung zu einer deutlichen Besserung führen. Nach arteriellen Eingriffen sollte auf den Knöchel-Arm-Index (KAI) und den transkutanen Sauerstoff-Partialdruck (tcpO₂) geachtet werden,

wenn über eine Kompression nachgedacht wird. In einer neueren Arbeit konnte hier nachgewiesen werden, dass direkt nach arteriellen Rekonstruktionen eine milde Kompression mit einem Druck von 18 mmHg nicht nur machbar, sondern durchaus sinnvoll ist, da nicht nur die Schwellung therapiert, sondern auch die Mikrodurchblutung gesteigert wird [7]. Nichtsdestotrotz ist die Kompression nach einer arteriellen Rekonstruktion eine Individualentscheidung. Hierbei sollte auf operative Besonderheiten wie zum Beispiel einen subkutan verlaufenden Venen-Bypass geachtet werden, um diesen nicht direkt unter Druck zu setzen.

Lymphprobleme in der Inguinalregion werden nach venösen und arteriellen Eingriffen gleich behandelt. Hier sind diverse Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Hierzu gehören vor allen Dingen die Dauer und das Ausmaß des Lymphflusses. Auch ist die Frage der lokalen Infektion oder einer distal gelegenen infizierten Wunde mit zu berücksichtigen, wenn es um die Frage der Manuellen Lymphdrainage geht. Bei peripheren Infektionen ist eine ebenfalls periphere Lymphdrainage nicht zu befürworten. Therapeutische Ansätze, die in infektfreier Situation eine proximale Lymphdrainage umfassen, werden unterschiedlich gesehen. Maschinelle Massagen sind beim subkutanen Bypass sicher kontraindiziert.

Durch den eingangs geschilderten Fall wird klar, dass Lymphfisteln in ihrer pathogenen Bedeutung keineswegs unterschätzt werden dürfen. Die Spannbreite dieses Krankheitsbildes reicht von geringen Fisteln mit minimalem Fluss über wenige Tage bis hin zu einem unstillbaren Maximalfluss von mehreren 100 ml pro Tag. Auch können abgekapselte Lymphfisteln zu Lymphozelen oder Lymphzysten führen, die eventuell operativ entfernt werden müssen. Hierbei ist es dann besonders wichtig, den Zufluss zu identifizieren und zu verschließen, was nicht immer einfach ist. Dazu wurden verschiedene Ansätze mit präoperativer Injektion unterschiedlicher medizinischer Farbstoffe im Gebiet der lymphatischen Kollektoren beschrieben, die die Identifikation des "Lymphlecks" aber auch nicht garantieren konnten. Die Häufigkeit dieser Probleme liegt mit 95 % der auftretenden Befunde in der Leiste am höchsten. Sehr viel seltener treten sie am Unterbauch oder an weiter peripher gelegenen Extremitätenabschnitten auf [5].

Weitere therapeutische Ansätze werden in Versuchen der Sklerosierung durch die Instillation verklebender Substanzen wie zum Beispiel Fibrinkleber, Thrombin, Albumin, Aethoxysklerol®-Schaum, 40 %ige Glukose und andere gesehen. Auch die Drainage-Einlage und Kompression wird als Möglichkeit praktiziert. Nicht nur in der eigenen Erfahrung wurden bei größeren Fisteln gute Erfolge mit einer Vakuumversiegelung gemacht, wobei der Unterdruck zwischen 120 und 200 mmHg eingestellt wird. Die Höhe des Unterdrucks hängt hier von der Toleranz des Patienten ab. Die dahinter stehende theoretische Rationale postuliert einen Kollaps der offenen Lymphbahnen durch den Unterdruck mit konsekutiver Vernarbung des Lecks. Evidenz besteht auch für diesen Ansatz nicht. Zusätzlich zu all diesen Maßnahmen können Kompressionsoder AT-Strümpfe sowie Spieker-Verbände zum Einsatz kommen. Die Notwendigkeit einer mikrochirurgischen Versorgung im Akutstadium ist in eigener Erfahrung nie aufgetreten und wird in der Literatur nicht diskutiert. Die Übertragung spezialisierter Erfahrungen in der Versorgung chronischer Stauungen auf die Akutsituation erscheint sehr fraglich.

Als effizient wird die Radiatio beschrieben [5, 8, 9], für die es kein festes Anwendungsschema gibt. Hanzlick [5] führt Arbeiten an, die mit einem Schema agieren, das an drei aufeinander folgenden Tagen 3 Gy/Sitzung bei 180 KV umfasst, wodurch eine Eindringtiefe von 3-4 cm erreicht wurde. Maximal sollten 12-15 Gy (max. fünf Sitzungen) appliziert werden. Davon abweichend schildert Mayer [9] Applikationsdosen, die bei sehr unterschiedlichen Strahlenformen um eine Zehnerpotenz niedriger liegen, auch wenn die Gesamtdosis ähnlich ist (10-12 Gy). Ein Erfolg kann aber bereits mit deutlich geringeren Dosen erreicht werden, da die Applikation sofort bei Sistieren des Lymphflusses beendet wird. So konnten zehn von 19 Fisteln mit einer Dosis ≤3 Gy zur Abheilung gebracht werden. Diese Therapie sollte sicherlich streng lokal angewandt werden, um sehr gezielt eine Okklusion der betroffenen offe-

ÜBERSICHTSARBEITEN

nen Lymphbahnen zu erreichen und umfassendere Vernarbungen und somit Unterbrechungen der Lymphbahnen zu vermeiden. Gemessen an der potenziellen Gefährdung durch eine persisitierende Lymphfistel muss hier eine entsprechende Risiko-Nutzen-Abwägung getroffen werden

Bei Verletzungen der abdominellen Lymphbahnen oder des Ductus thoracicus stehen - wie bei der Darstellung der entsprechenden Regionen erwähnt - die Möglichkeiten der Nahrungskarenz mit eventueller parenteraler Ernährung zur Verfügung. Der nächste Schritt kann die perkutane Drainage sein, mit der gute Ergebnisse erzielt werden können, auch wenn die geschilderten Anwendungszeiten von bis zu vier Monaten im Hinblick auf die Infektionsgefahr nicht vertretbar erscheinen [10]. Führen diese konservativen beziehungsweise semikonservativen Maßnahmen nicht zum Erfolg, so sollte auch hier mit einer operativen Revision nicht zu lange gezögert werden. Ist die paraaortal gelegene Cysterna chyli verletzt, so wird eine operative Revision des Situs kaum vermeidbar sein, auch wenn derartige Revisionen mit einer nicht zu vernachlässigenden Morbidität und Mortalität verbunden sind.

Schlussfolgerungen

Die Lymphologie wird in der Gefäßchirurgie im Wesentlichen bei postoperativen Komplikationen wahrgenommen, wobei Lymphkomplikationen an den unteren Extremitäten in der Gefäßmedizin nicht selten, aber glücklicherweise überwiegend passagerer Natur sind, jedoch auch bedrohliche Ausmaße erreichen können. In anderen Körperregionen sind diese Folgen operativer Tätigkeiten zwar seltener als an den unteren Extremitäten, aber nicht weniger prekär. Neben der Ausbildung chronischer Lymphödeme liegt die Hauptgefahr in der Infektion offener Lymphbahnen. Kommt es zu einer Infektion von Lymphfisteln oder Lymphozelen, so ist eine hohe Gefährdung der Patienten gegeben. Die Konsequenz sollte sein, dass bei einer Persistenz dieser Krankheitsbilder über mehr als einer Woche an eine invasive Revision gedacht werden sollte.

Literatur

- 1. Brunner U: Lymphologische Gesichtspunkte der chronischen Wunde.ln: Hepp W, Gussmann A (Hrsg.): Lymphologische Aspekte in der Gefäßchirurgie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2006;13-17.
- 2. Kaiserling E: Morphologische Befunde beim Lymphödem. In: Lehrbuch Lymphologie, 7. Aufl. Földi M, Földi E (Hrsg.). Urban & Fischer Verlag, München 2010.
- 3. Hach W: Venenchirurgie. Schattauer, Stuttgart 2006.
- 4. Flessenkamper I, Hartmann M, Stenger D, Roll S: Endovenous laser ablation with and without high ligation compared with high ligation and stripping in the treatment of great saphenous varicose veins: initial results of a multicentre randomized controlled trial. Phlebology 2013;28:16-23.
- 5. Hanzlick J: Lymphatische Komplikationen nach peripheren arteriellen Gefäßrekonstruktionen. In: Hepp W, Gussmann A (Hrsg.): Lymphologische Aspekte in der Gefäßchirurgie. Steinkopff Verlag, Darmstadt 2006;35-43.
- 6. Campbell H, Harris PL: Albumin kinetics and oedema following reconstructive arterial surgery of the lower limb. J Cardiovasc Surg (Torino) 1985;26:110-115.
- 7. Te SA, Dolmans DE, Ho GH, Mulder PG, van der Waal JC, de Groot HG, van der Laan L: Prospective randomized controlled trial to analyze the effects of intermittent pneumatic compression on edema following autologous femoropopliteal bypass surgery. World J Surg 2011;35:446-454.
- 8. Benedix F, Lippert H, Meyer F: [Post-surgical lymphocutaneous fistula, chylous ascites and chylothorax—infrequent but serious complications: etiology, diagnosis and therapeutic options]. Zentralbl Chir 2007;132:529-538.
- 9. Mayer R, Sminia P, McBride WH, Stranzl H, Prettenhofer U, Fruhwirth J, Poschauko J: Lymphatic fistulas: obliteration by low-dose radiotherapy. Strahlenther Onkol 2005;181:660-664.
- 10. White M, Mueller PR, Ferrucci JT, Jr., Butch RJ, Simeone JF, Neff CC, Yoder I, Papanicolaou N, Pfister RC: Percutaneous drainage of postoperative abdominal and pelvic lymphoceles. AJR Am J Roentgenol 1985;145:1065-1069.

Conflict of interest:

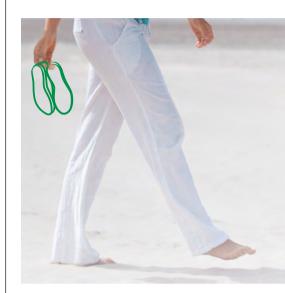
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Ingo Flessenkämper Klinik für Gefäßmedizin Helios Klinikum Emil von Behring Walterhöferstraße 11 14165 Berlin E-Mail: ingo.flessenkaemper@helios-kliniken.de



"Lymphologie und L&R – das perfekte Paar."



Rosidal[®] Lymph für die lymphologische Kompression

Die professionelle Lösung für den therapeutisch wirksamen Kompressionsverband.

- hohe Therapiesicherheit und Zeitersparnis
- zusätzlich zum bestehenden Sortiment: jeweils zwei neue Ausführungen für Arm und Bein
- Mehrwegprodukte in einer kompakteren Verpackung schonen Budget und Umwelt



Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D

Teil 1: Grundlagen und Embryonalentwicklung

R. Krebs¹, M. Jeltsch²

¹Transplantation Laboratory, Cardiopulmonary Research Group, Haartman Institute, Universität Helsinki, Finnland; ²Wihuri Research Institute und Translational Cancer Biology Program, Biomedicum Helsinki, Universität Helsinki, Finnland

Zusammenfassung

VEGF-C und VEGF-D sind die zwei zentralen Signalmoleküle, die für die Entwicklung und das Wachstum des Lymphgefäßsystems verantwortlich sind. Beide gehören zur VEGF-Proteinfamilie, deren Mitglieder hauptsächlich das Wachstum von Blutgefäßen (Angiogenese) und Lymphgefäßen (Lymphangiogenese) steuern. Die VEGF-Familie umfasst bei Säugetieren fünf Mitglieder: VEGF-A, PIGF, VEGF-B, VEGF-C und VEGF-D. Benannt wurde diese Familie nach ihrem zuerst entdeckten Mitglied VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor). VEGF-C und VEGF-D bilden funktionell und strukturell eine Untergruppe innerhalb der VEGF-Familie. Sie unterscheiden sich von den anderen VEGFs durch ihre besondere Biosynthese: Sie werden als inaktive Vorstufen produziert, für deren Aktivierung ihre langen N- und C-terminalen Propeptide enzymatisch abgespalten werden müssen. Im Gegensatz zu den anderen VEGFs sind VEGF-C und VEGF-D direkte Stimulatoren für das Wachstum lymphatischer Gefäße. Ihre lymphangiogene Wirkung entfalten VEGF-C und VEGF-D über den VEGF-Rezeptor-3 (VEGFR-3), der im erwachsenen Organismus fast nur auf den Endothelzellen der Lymphgefäße zu finden ist. In diesem Artikel geben wir einen Überblick über die VEGF-Proteinfamilie und deren Rezeptoren mit dem Schwerpunkt auf den lymphangiogenen Mitgliedern VEGF-C und VEGF-D, ihre Biosynthese und ihre Rolle in der Embryonalentwick-

Schlüsselwörter: VEGF-C, VEGF-D, Wachstumsfaktoren, Lymphangiogenese

The lymphangiogenic growth factors VEGF-C and VEGF-D Part 1: Basic principles and embryonic development

Summary

VEGF-C and VEGF-D are the two central signaling molecules that stimulate the development and growth of the lymphatic system. Both belong to the vascular endothelial growth factor (VEGF) protein family, which plays important roles in the growth of blood vessels (angiogenesis) and lymphatic vessels (lymphangiogenesis). In mammals, the VEGF family comprises five members: VEGF-A, PIGF, VEGF-B, VEGF-C and VEGF-D. The family was named after VEGF-A, the first member to be discovered. VEGF-C and VEGF-D form a subgroup within this family in terms of function and structure. Their distinctive biosynthesis differentiates them from the other VEGFs: they are produced as inactive precursors and need to be activated by proteolytic removal of their long N- and C-terminal propeptides. Unlike the other VEGFs, VEGF-C and VEGF-D are direct stimulators of lymphatic vessel growth. They exert their lymphangiogenic function via VEGF receptor 3, which is expressed in the adult organism almost exclusively on lymphatic endothelial cells. In this review, we provide an overview of the VEGF protein family and their receptors. We focus on the lymphangiogenic VEGF-C and VEGF-D, discussing their biosynthesis and their role in embryonic lymphangiogenesis.

Keywords: VEGF-C, VEGF-D, growth factors, lymphangiogenesis

Die VEGF-Proteinfamilie und ihre Rezeptoren

VEGF-Rezeptoren

Die innerste Schicht aller Blut- und Lymphgefäße wird von Endothelzellen gebildet, und diese Zellen sind es, die beim Gefäßwachstum die Hauptrolle spielen. Gefäßwachstum erfordert das Zusammenspiel verschiedener Wachstumsfaktoren und Rezeptoren. Die zentrale Rolle spielt hierbei die VEGF-Proteinfamilie mit ihren Rezeptoren: hauptsächlich VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) für das Blutgefäßwachstum (Angiogenese) und VEGFR-3 für das Lymphgefäßwachstum (Lymphangiogenese). Andere wichtige Molekülfamilien, die im Folgenden nicht behandelt werden, sind die Tie-Rezeptoren mit ihren Angiopoietin-Liganden, die komplexe, teilweise kontextabhängige Rollen bei der Erhaltung, Stabilisierung und Umgestaltung der Blutgefäße spielen [1, 2], die PDGF-Rezeptoren mit ihren PDGF-Liganden, die notwendig sind für die Stabilisierung der Gefäßwand durch Perizyten und die glatte Gefäßmuskulatur [3], und die Eph-Rezeptoren mit ihren Ephrin-Liganden, deren Zusammenspiel die venöse und arterielle Identität der Blutgefäße bestimmt [4].

Die Signalmoleküle der VEGF-Proteinfamilie beeinflussen Wachstum und Funktion der Endothelzellen über die VEGF-Rezeptoren. Von wenigen Ausnahmen abgesehen (aufgelistet im Supplement des Übersichtsartikels [5]) werden VEGF-Rezeptoren nur von Endothelzellen produziert. Die VEGF-Rezeptoren gehören zur Familie der Tyrosin-Kinase-Rezeptoren. Die N-terminalen Abschnitte der VEGF-Rezeptoren ragen aus der Zellmembran in den extrazellulären Raum und besitzen hohe Affinität für einen oder mehrere VEGF-Liganden (Bindungspartner), während die C-terminalen Abschnitte innerhalb der Zelle eine katalytische Funktion ausüben, sobald der extrazelluläre Teil mit dem Bindungspartner besetzt wird (Abb. 1). Im Falle der VEGF-Rezeptoren wird die Aktivierung der katalytischen Funktion dadurch erreicht, dass ein VEGF-Ligand jeweils zwei Rezeptor-Bindungsstellen besitzt (Bivalenz). Die

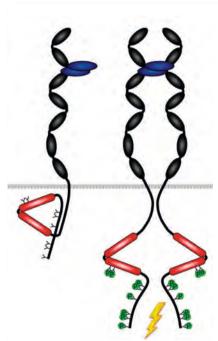


Abb. 1:

Modell der Aktivierung eines Tyrosinkinase-Rezeptors durch einen bivalenten Liganden. Durch die aleichzeitige Bindung eines Liganden (z.B. VEGF-C, in blau daraestellt) an die extrazellulären Domänen zweier Rezeptor-Moleküle (z.B. VEGFR-3, in arauschwarz daraestellt) werden die intrazellulären katalytischen Domänen (in rot dargestellt) so positioniert, dass sie sich gegenseitig phosphorylieren können. Damit ändern sich die dreidimensionale Struktur des intrazellulären Teils des Rezeptors und dessen Affinität zu weiteren intrazellulären Signalmolekülen (sekundären Botenstoffen), die durch das Andocken an die phosphorylierten Tyrosinreste aktiviert werden. Über mehrere Stufen pflanzen sich solche Aktivierungen fort, bis letztendlich Botenstoffe in den Zellkern gelangen und dort die Genaktivität beeinflussen. Die intrazelluläre Signalübertragung der VEGF-Rezeptoren wird ausführlich im Übersichtsartikel [5] besprochen.

zwei Bindungsstellen binden zwei VEGF-Rezeptoren. Dadurch werden die intrazellulären katalytischen Domänen der Rezeptoren so positioniert, dass sie sich gegenseitig durch die Übertragung von Phosphatgruppen auf bestimmte Tyrosinseitenketten aktivieren. Damit ändert sich die dreidimensionale Struktur der intrazellulären Domäne. Diese Veränderung erlaubt nun Wechselwirkungen mit und Aktivierungen von weiteren intrazellulären Signalmolekülen, die letztendlich eine Veränderung der Genexpression und damit des Zellverhaltens hervorrufen [6]. Neben den eigentlichen VEGF-Rezeptoren besitzen die meisten VEGFs noch

zusätzliche zellmembrangebundene Bindungspartner (sogenannte Korezeptoren), mit denen sie, allerdings mit geringerer Affinität, in Wechselwirkung treten. Zu den Korezeptoren gehören unter anderem die Neuropiline [7].

Die VEGF-Wachstumsfaktoren

Säugetiere besitzen fünf verschiedene VEGFs: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D und PIGF (Placenta Growth Factor).

VEGF-A: VEGF-A ist der am längsten bekannte VEGF-Wachstumsfaktor und wird oft auch einfach als VEGF bezeich-

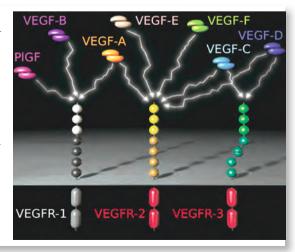
net; in der frühen Literatur auch als vaskulärer Permeabilitäts-Faktor (VPF) aufgrund seiner Eigenschaft, die Durchlässigkeit der Blutgefäße zu erhöhen [8]. Seine Hauptfunktion liegt normalerweise in der Stimulation des Blutgefäßwachstums (Angiogenese). Medizinisch relevant ist VEGF-A durch seine Rolle im Tumorwachstum. Die Blockade des Blutgefäßwachstums durch den gegen VEGF-A gerichteten Antikörper Bevacizumab (Avastin®) zeigte schon vor mehr als zehn Jahren, dass Anti-Angiogenese eine nützliche Erweiterung der Therapiemöglichkeiten gegen bestimmte Krebsformen darstellt. VEGF-A hat zwei verschiedene Rezeptoren auf Endothelzellen: VEGF-Rezeptor-1 (VEGFR-1) und VEGFR-2 (Abb. 2).

VEGF-B und PIGF: Im Gegensatz zu VEGF-A können VEGF-B und PlGF nur mit VEGFR-1 in Wechselwirkung treten (Abb. 2). Fast alle wichtigen Funktionen von VEGF-A werden über die Signaltransduktion des VEGFR-2 vermittelt, und dementsprechend sind VEGF-B und PlGF nur schwach angiogen. VEGFR-1 hat im Gegensatz zu VEGFR-2 sogar eine hemmende Funktion, indem es das hochangiogene VEGF-A stärker bindet als VEGFR-2, ohne aber die starken Reaktionen in der Zelle auszulösen wie VEGFR-2 [9-13]. VEGF-B und PlGF scheinen allerdings spezifische Funktionen für die Angiogenese im Herzmuskel [14, 15], für bestimmte pathologische Prozesse [16] und den Fettsäurestoffwechsel [17] zu besitzen.

VEGF-C und VEGF-D: VEGF-C und VEGF-D können beide mit VEGFR-2 und

Abb. 2:

Schematische Darstellung der VEGF-Liganden und Rezeptoren. Die drei VEGF-Rezeptoren sind Transmembran-Rezeptoren mit einer extrazellulären Domäne, die aus sieben Immunoglobulin (Ig)-Homologie-Domänen besteht, und einer intrazellulären, zweigeteilten Kinase-Domäne. Die äußeren drei Ig-Homologie-Domänen (farblich abgehoben) sind hinreichend, um mit den jeweiligen Liganden in Wechselwirkung zu treten. Die VEGFs bestehen aus jeweils zwei einzelnen Eiweißketten, die durch Disulfidbrücken miteinander verbunden sind. Typischerweise verbinden sich zwei gleiche Eiweißketten zu einem VEGF-Molekül (Homodimer), aber auch zwei verschiedene Eiweißketten können sich zu einem sogenannten Heterodimer verbinden (z.B. PIGF mit VEGF-A). Ähnlich können auch zwei verschiedene VEGF-Rezeptoren sich zu Heterodimeren verbinden; beispielsweise können durch VEGF-C VEGFR-2/VEGFR-3 Heterodimere entstehen. Solche Rezeptor-Heterodimere können spezielle Funktionen haben [64, 86]. Unter den VEGF-Rezeptoren ist VEGFR-3 der einzige, dessen extrazelluläre Domäne proteolytisch geschnitten wird [87].



VEGFR-3 interagieren (Abb. 2). Ihre Hauptaufgabe liegt in der Stimulation des Lymphgefäßwachstums. VEGF-C wurde 1996 als erster Bindungspartner des VEGFR-3 entdeckt, für den bis dahin noch kein Ligand gefunden worden war [18]. Wenig später wurde VEGF-C in Mäusen beschrieben, allerdings unter dem Namen VRP (VEGF-related protein [19]). Daraufhin wurden die spezifisch lymphangiogenen Eigenschaften von VEGF-C in verschiedenen Modellorganismen untersucht [20, 21]. Weil sich in einigen dieser Modelle auch die angiogenen Eigenschaften von VEGF-C manifestierten [21-23], wurde eine VEGF-C-Mutante entwickelt (die sogenannte VEGF-C-C156S Mutante), die ausschließlich mit dem VEGF-Rezeptor-3 wechselwirkt und damit keinerlei angiogene Potenz mehr aufweist [24], sodass die lymphangiogene Funktion von VEGF-C getrennt von der angiogenen Funktion erforscht werden kann. VEGF-D wurde unabhängig von drei verschiedenen Forscherteams identifiziert und beschrieben, und zwar einmal unter dem Namen FIGF (c-fos-induzierter Wachstumsfaktor [25]) und zweimal unter dem Namen VEGF-D [26, 27].

VEGF-E und VEGF-F: Neben den fünf Säugetier-VEGFs gibt es noch VEGF-E und VEGF-F (Abb. 2). VEGF-E ist die Sammelbezeichnung für eng mit den VEGFs verwandte Proteine, die im Erbgut bestimmter pathogener Viren entdeckt wurden und die für das jeweilige spezifische Krankheitsbild kausal sind [28-32]. Der Sammelbegriff VEGF-F wiederum bezeichnet homologe Proteine, die als akzessorische Bestandteile von Schlangengiften identifiziert wurden [33-37] und die vermutlich durch die Erhöhung der Permeabilität der Blutgefäße die Wirkungen der primären Bestandteile des Schlangengifts potenzieren.

Vom Aufbau der VEGF-Moleküle

Als VEGFs werden Moleküle klassifiziert, deren zentrale Domäne homolog zu VEGF ist. Diese Domäne wird als VEGF-Homologie-Domäne (VHD) bezeichnet (rot dargestellt in Abb. 3). Diese Homologie lässt sich auf allen Proteinstrukturebe-

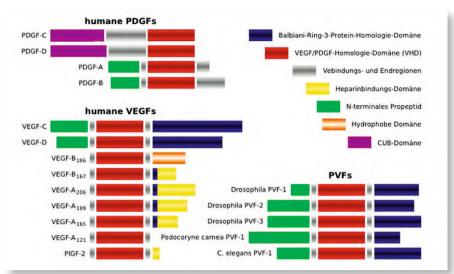


Abb. 3:

Schematische Darstellung der Domänen-Struktur ausgewählter Mitglieder der VEGF- und PDGF-Proteinfamilien. Die PDGF-Familie ist so eng mit der VEGF-Familie verwandt, dass die beiden manchmal als PDGF/VEGF-Familie zusammengefasst werden. Beide Familien lasen sich bei den wirbellosen Tieren nicht voneinander unterscheiden und werden dort als PVFs (PDGF/VEGF-ähnliche Wachstumsfaktoren) bezeichnet [85]. Der Vergleich menschlicher VEGFs mit den PVFs lässt Rückschlüsse auf die Struktur der PDGF/VEGF Urformen zu, die vermutlich den heutigen lymphangiogenen VEGF-C und VEGF-D ähnlicher waren als dem angiogenen VEGF-A. Die PVFs der Fruchtfliege Drosophila haben Funktionen für die Migration der Blutzellen und die PVFs der Qualle Podocoryne carnea für die Ausbildung der Tentakel und des gastrovaskulären Apparats. Die Funktionen des PVF-1 des Fadenwurms C. elegans sind unbekannt.

nen (von der Aminosäuresequenz bis hin zum dreidimensionalen Aufbau des Proteins) erkennen. Die VHD ist der Teil des Moleküls, der den Rezeptor bindet. Daneben weisen die meisten VEGFs zusätzliche Domänen auf, die bestimmte Eigenschaften individueller VEGFs bestimmen, z.B die Affinität von VEGF zu den Korezeptoren Neuropilin-1 und -2 [38] oder die von VEGF-C zum Korezeptor Neuropilin-2 [39, 40].

Allen Mitgliedern der VEGF-Familie ist gemeinsam, dass sie aus jeweils zwei Polypeptidketten aufgebaut werden (dimere Proteine). Während der Biosynthese lagern sich die Polypeptidketten antiparallel mit einer hydrophoben Berührungsfläche aneinander und verbinden sich kovalent mit zwei Disulfidbrücken. Die dadurch entstehende Form ähnelt im groben einem abgeflachten Ellipsoid. An beiden Enden dieses Ellipsoids befindet sich jeweils ein Epitop, das einen passenden VEGF-Rezeptor binden kann. Jedes Epitop setzt sich aus Teilen beider Polypeptidketten zusammen, sodass mono-

mere VEGFs (VEGFs mit nur einer Polypeptidkette) biologisch inaktiv sind, weil sie nicht zwei Rezeptoren miteinander verbinden können [41].

Alternatives Spleißen

Wie die Mehrzahl der sekretierten Proteine sind auch VEGFs Glykoproteine. Sie werden zumeist in verschiedenen Formen produziert, wobei die Vielfalt entweder durch alternatives Spleißen oder durch die Modifikation (z. B. Trimmen) des fertigen Proteins entsteht. Durch das alternative Spleißen der mRNA von VEGF-A werden verschiedene Isoformen produziert, die sich hauptsächlich in ihrer Affinität zu Heparansulfat-Proteoglykanen (HSPGs) unterscheiden, also zu Molekülen die hauptsächlich in der extrazellulären Matrix (EZM) und auf Zelloberflächen vorkommen (Abb. 3) [12, 41]. Durch die Wechselwirkung mit HSPGs werden die sogenannten "Heparin bindenden" VEGF-A-Isoformen immobilisiert und bilden ein lokales Konzentrationsgefälle, an dem sich wachsende Blutgefäße orientieren [42, 43].

Die Aktivierung von VEGF-C und VEGF-D

Auch von VEGF-C und VEGF-D wurden Spleiß-Isoformen beschrieben, deren Funktionen allerdings unbekannt sind [19]. VEGF-C und VEGF-D erhalten ihre Formenvielfalt hauptsächlich durch die enzymatische (proteolytische) Abspaltung der Propeptide von den VEGF-C- und VEGF-D-Vorgängermolekülen (Abb. 4). Die Affinität der Vorgängermoleküle für den VEGF-Rezeptor-3 ist recht gering und die für den VEGF-Rezeptor-2 noch unbedeutender. Mit zunehmendem Prozessierungsgrad steigen die Affinitäten zu beiden Rezeptoren, und voll prozessierte, reife VEGF-C- und VEGF-D-Moleküle haben zusätzlich zu ihrer lymphangiogenen eine stark angiogene Komponente [44-47]. Wie die Aktivierung von VEGF-C und VEGF-D im Organismus kontrolliert wird, ist nicht genau bekannt. Es wird angenommen, dass die Verfügbarkeit der spezifischen Proteasen, die für die Aktivierung verantwortlich sind, einer der entscheidenden Faktoren dafür ist, ob VEGF-C und VEGF-D nur lymphangiogen oder auch angiogen wirksam werden. Neben der Regulierung der Aktivität hat das C-terminale Propeptid von VEGF-C und VEGF-D noch andere Funktionen: Ähnlich wie die Heparinbindungs-Domäne bei VEGF-A verleiht es den Molekülen ihre Heparinaffinität [48]. Interessant ist außerdem, dass im C-terminalen Propeptid eine repetitive Anordnung der Cystein-Seitenketten vorliegt, wie sie sonst fast nur von Speichelproteinen der Seide spinnenden Mückenlarven des Genus Chironomus bekannt ist; daher auch der Name "Seidenhomologie-Domäne" für das C-terminale Propeptid [18, 49]. Warum VEGF-C diese Ähnlichkeit aufweist, ist allerdings gänzlich unbekannt.

Vaskulogenese oder Angiogenese?

Zwei unterschiedliche Mechanismen führen zur Entstehung neuer Gefäße: Vasku-

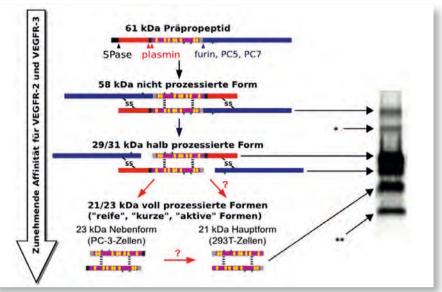


Abb. 4:

Die enzymatische Reifung von VEGF-C. VEGF-C wird als Vorgängermolekül produziert. Im Zuge der Proteinbiosynthese wird das Signalpeptid bei der Translokation ins endoplasmatische Retikulum (ER) abgespalten. Im ER findet die Proteinfaltung statt. Auf dem Weg durch den Golgi-Apparat findet der erste enzymatische Schnitt statt. Die beiden Hälften des VEGF-C werden danach immer noch durch Disulfid-Brücken zusammengehalten. Nachdem diese halb prozessierte Form sekretiert wurde, werden durch zwei weitere enzymatische Schnitte die reifen Formen hergestellt. Der erste, intrazelluläre Schnitt kann durch die Enzyme Furin, PC5 oder PC7 erfolgen [88]. Die Enzyme, die die extrazellulären Schnitte katalysieren, sind nicht genau definiert. Plasmin kann Schnitte ausführen, die VEGF-C-Formen entstehen lassen, die dem reifen VEGF-C ähnlich oder identisch sind [89]. Die VEGF-C Aktivierung durch Plasmin könnte zumindest bei der Wundheilung von Bedeutung zu sein [90, 91]. Je nach Zelltyp werden zwei unterschiedliche reife VEGF-C-Formen produziert, die sich um neun Aminosäureseitenketten unterscheiden [44]. Beide binden und aktivieren VEGFR-2 und VEGFR-3. Es ist auch nicht bekannt, ob die 21-kDa-Hauptform durch Prozessierung der 23-kDa-Nebenform entsteht oder ob beide direkt aus der halb prozessierten Form gebildet werden

Rechts ist ein typisches Bandenmuster zu sehen, das nach elektrophoretischer Auftrennung bei der Produktion von VEGF-C beobachtet werden kann. * Markiert eine untergeordnete 43-kDa-Form [44]. ** Markiert das N-terminale Propeptid. Die enzymatische Reifung von VEGF-D verläuft zum größten Teil analog zu der von VEGF-C [45]. Ein entscheidender Unterschied besteht aber zwischen den zwei reifen Formen von VEGF-D: Die kürzere besitzt keine Affinität mehr zum VEGFR-3 [92].

logenese und Angiogenese. Vaskulogenese ist die Differenzierung von Vorläuferzellen (Angioblasten oder Lymphangioblasten) zu Endothelzellen und die damit verbundene Entstehung eines primitiven Gefäßnetzwerks, während Angiogenese das Wachstum neuer Gefäße ausgehend von existierenden Gefäßen bezeichnet. Während Vaskulogenese hauptsächlich während der frühen Entwicklung des Blutgefäßsystems eine Rolle spielt, ist Angiogenese der Hauptmechanismus für Gefäßwachstum während der Spätphase der Embryonalentwicklung und im

erwachsenen Organismus. Das Lymphgefäßsystem bildet sich in Säugetieren durch von den großen Venen ausgehende angiogene Prozesse [50, 51]. Dass aber auch Vaskulogenese einen Beitrag zur Entwicklung des Lymphgefäßsystems leisten kann, wurde unter anderem bei Vögeln [52] und Fröschen [53] gezeigt.

Um neue Gefäße zu bilden, müssen die Endothelzellen ein komplexes Programm bewältigen: Sie müssen aus der Ruhephase zurück in den aktiven Zellzyklus. Einer der wichtigsten Auslöser dieser Wiederaufnahme der Zellteilung bei

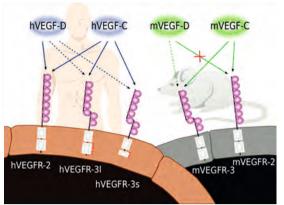


Abb. 5:

Wichtige molekulare Regulatoren der Lymphangiogenese unterscheiden sich zwischen Mäusen und Menschen. Maus-VEGF-D kann nicht Maus-VEGFR-2 aktivieren. Mäuse weisen auch keine zweite, kurze Spleiß-Isoform des VEGFR-3 auf. Die Funktion der kurzen Spleiß-Isoform ist unbekannt. Weil der letztgenannte Unterschied auf einer retroviralen Integration beruht, die spezifisch für den Menschen (oder höhere Primaten) ist, bleibt unklar, inwieweit Forschungsergebnisse zum Lymphgefäßsystem sich von den gängigen Modellorganismen auf den Menschen übertragen lassen [82].

Blutgefäßendothelzellen ist der Mangel an Sauerstoff (Hypoxie), der zwangsläufig beim avaskulären Wachstum entsteht. Molekulare Sauerstoff-Sensoren aktivieren einen genetischen Hauptschalter, der das Angiogenese-Programm "einschaltet" [54]. Die Auslöser für die Expansion des Lymphsystems sind weniger gut bekannt, aber der interstitielle Druck spielt während der Embryonalentwicklung [55] und der Entzündungsstatus für pathologische Lymphangiogenese [56] eine wichtige Rolle.

Unterschiede zwischen Blutund Lymphgefäßsystem

Der Druck innerhalb des Blutgefäßsystems führt zum Austritt von Blutplasma, das damit zu Gewebsflüssigkeit wird. Die Hauptfunktion der Lymphgefäße besteht in der Rückführung der überschüssigen Gewebsflüssigkeit in die Blutzirkulation. Nach der Aufnahme durch die Lymphgefäße wird die Gewebsflüssigkeit zu Lymphe. Diese durchfließt auf ihrem Weg zurück zum Blutgefäßsystem die Lymphknoten, die Basisstationen des körpereigenen Abwehrsystems. Hier reifen und vermehren sich maßgeschneiderte Immunzellen gegen die Antigene, die als fremd erkannt worden sind. Eine weitere Funktion der Lymphgefäße beschränkt sich auf den Darm: die Aufnahme und der Transport der Nahrungsfette und fettlöslichen Vitamine [57].

Blutgefäße und Lymphgefäße sind unterschiedlich aufgebaut. Blutendothelzellen sind über Tight Junctions ("dichte

Verbindungen") und Adherens Junctions ("Adhäsionsverbindungen") miteinander verbunden und weisen auf der dem Gewebe zugewandten Seite meistens eine geschlossene Basalmembran auf. Hingegen sind Lymphendothelzellen klappenartig miteinander verbunden, und ihre Basalmembran ist unvollständig. Mit dem angrenzenden Gewebe sind sie über Fasern (Ankerfilamente) verbunden. Diese sorgen offensichtlich bei erhöhtem interstitiellem Druck für ein Öffnen der Klappen und gewährleisten so den Abfluss der Gewebsflüssigkeit [58-60]. Blut- und Lymphendothel unterscheiden sich auch durch die Expression bestimmter Markermoleküle: Sowohl Blut- als auch Lymphendothelzellen exprimieren den generellen Endothelmarker PECAM-1 (plateletendothelial cell adhesion molecule 1; CD31). Aber sie exprimieren verschiedene VEGF-Rezeptoren: Blutendothelzellen exprimieren VEGFR-1 und VEGFR-2, Lymphendothelzellen hingegen VEGFR-2 und VEGFR-3. Ausnahmen unter den Blutendothelien bilden das fenestrierte Endothel [61], hochendotheliale Venolen (HEVs [62, 63]) und die Blutgefäße von Tumoren [64], die wie die Lymphgefäße den VEGFR-3 exprimieren. Die Mechanismen des gerichteten Wachstums sind bei Blutgefäßen ähnlich wie beim Axonwachstum der Nervenzellen [65]: Spezialisierte Zellen an den Spitzen der Gefäßsprossen können mithilfe von Filopodien Konzentrationsunterschiede an Wachstumsfaktoren wahrnehmen [66-68] und die Wachstumsrichtung der nachfolgenden Zellen bestimmen.

VEGF-C und VEGF-D in der Embryonalentwicklung

VEGF-C und VEGF-D binden zwei Rezeptoren: VEGFR-2 und VEGFR-3 (Abb. 2). VEGFR-2 ist der primäre Rezeptor auf den Endothelzellen der Blutgefäße (BECs) und stimuliert deren Wachstum, während VEGFR-3 dieselbe Funktion auf Lymphendothelzellen ausübt. Dementsprechend können VEGF-C und VEGF-D sowohl angiogen als auch lymphangiogen wirken. VEGFR-3 wurde früher entdeckt als VEGF-C und VEGF-D, und deshalb war VEGFR-3 für einige Zeit ein "orphan receptor", also ein Rezeptor ohne bekannten Bindungspartner. Bald nach der Entdeckung von VEGFR-3 wurde jedoch aufgrund des spezifischen Expressionsmusters von VEGFR-3 klar, dass seine Funktion eng mit dem Lymphgefäßsystem zu tun haben muss. In der frühen Embryonalentwicklung wird VEGFR-3 aber generell von allen Endothelzellen exprimiert; erst mit fortschreitendem Alter reduziert sich die Expression von VEGFR-3 mehr und mehr auf Lymphendothelzellen [63], um schließlich so spezifisch für sie zu sein, dass VEGFR-3 als Marker für diese Zellen benutzt wird [69].

Genmanipulierte Mäuse, die kein VEGFR-3 exprimieren, sterben zwischen dem neunten und zehnten Tag der Embryonalentwicklung aufgrund von Fehlern bei der Organisation und Reifung der Blutgefäße [70]. Zu diesem Zeitpunkt hat die Entwicklung des Lymphgefäßsystems noch gar nicht begonnen, und damit bestätigt sich die essentielle Funktion von VEGFR-3 für die Entwicklung des Blutgefäßsystems.

Mäuse, die den VEGFR-3-Liganden VEGF-C nicht exprimieren, sterben ungefähr drei Tage später (ET 12,5) an einem generalisierten Ödem, da sich kein Lymphgefäßsystem bei ihnen entwickelt [71].

Interessanterweise ist weder die embryonale Entwicklung des Blut- noch die des Lymphgefäßsystems von dem zweiten lymphangiogenen Wachstumsfaktor VEGF-D abhängig [72]. Selbst die Abwesenheit beider VEGFR-3-Liganden (VEGF-C und VEGF-D) während der Embryonalentwicklung führt nicht zu den gleichen schweren Störungen bei der Entwicklung des Blutgefäßsystems wie die Abwesenheit von VEGFR-3 [73]. Daher wird angenommen, dass es entweder neben VEGF-C und VEGF-D noch andere Liganden für den VEGFR-3 gibt, oder dass VEGFR-3 bis zu einem gewissen Grad unabhängig von seinen Liganden aktiviert werden kann [74, 75].

Ein Molekül, das genauso früh wie VEGF-C für die Embryonalentwicklung des Lymphgefäßsystems benötigt wird und die Lymphangiogenese durch VEGF-C unterstützt, ist CCBE1 (collagen and calcium binding EGF domains 1 protein). CCBE1-defiziente Mäuse ähneln sehr den VEGF-C-defizienten Mäusen, aber es ist unklar, welche genaue Rolle CCBE1 für das Lymphgefäßsystem spielt [76-78]. Mutationen im menschlichen CCBE1-Gen verursachen das Hennekam-Syndrom, eine seltene Erbkrankheit, zu deren Leitsymptomen Lymphödeme und Lymphangiektasie des Darms gehören [79].

Von Unterschieden zwischen Mäusen und Menschen

Da wir einen beträchtlichen Teil unseres Wissens über die molekularen Mechanismen der Lymphangiogenese der Labormaus verdanken, ist es notwendig, zwei wichtige Unterschiede zwischen Mäusen und Menschen bezüglich des VEGF-C-/VEGF-D-/VEGFR-3-Signalwegs zu erläutern (Abb. 5). Während humanes VEGF-D nach entsprechender Reifung den angiogenen VEGFR-2 aktivieren kann, ist dies beim Maus-VEGF-D nicht der Fall [80]. Es wird daher angenommen, dass VEGF-D bei Mäusen und Menschen unterschiedliche Funktionen erfüllt. Weiterhin gibt es

beim Menschen zwei Spleißvarianten des VEGFR-3, eine kurze und eine lange [81], wogegen es bei der Maus nur eine gibt. Das Erscheinen zweier Spleißvarianten des Rezeptors lässt sich auf eine retrovirale Insertion in das VEGFR-3-Gen zurückführen [82]. Die beiden Isoformen unterscheiden sich in den Signalen, die sie intrazellulär nach VEGF-C-Stimulierung weiterleiten [83, 84].

Der zweite Teil unseres Übersichtsartikels (in LymphForsch 2/2013) wird die Rollen von VEGF-C und VEGF-D bei verschiedenen das Lymphgefäßsystem betreffenden Erkrankungen thematisieren. Von einigen dieser Krankheiten gibt es Maus-Modelle. Allerdings sollte man sich der molekularen Unterschiede zwischen Mäusen und Menschen bewusst sein, wenn man von vorklinischen Studien mit Tiermodellen auf klinische Studien beim Menschen extrapoliert.

Literatur

- 1. Thomas M, Augustin HG: The role of the Angio-poietins in vascular morphogenesis. Angiogenesis 2009;12:125-137.
- 2. Saharinen P, Bry M, Alitalo K: How do angiopoietins Tie in with vascular endothelial growth factors? Curr Opin Hematol 2010;17:198-205.
- 3. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C: Role of plateletderived growth factors in physiology and medicine. Genes Dev 2008;22:1276-1312.
- 4. Adams RH, Eichmann A: Axon guidance molecules in vascular patterning. Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;2:a001875.
- 5. Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L: VEGF receptor signalling in control of vascular function. Nat Rev Mol Cell Biol 2006;7:359-371.
- 6. Lemmon MA, Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. Cell 2010;141:1117-1134.
- 7. Koch S, Claesson-Welsh L: Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a006502.
- 8. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J et al.: Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science 1989;246:1309-1312.
- 9. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT: The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. Science 1992;255:989-991.
- 10. Plouet J, Moukadiri H: Characterization of the receptor to vasculotropin on bovine adrenal cortex-derived capillary endothelial cells. J Biol Chem 1990;265:22071-22074.
- 11. Shibuya M, Claesson-Welsh L: Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angioge-

- nesis and lymphangiogenesis. Exp Cell Res 2006:312:549-560.
- 12. Ferrara N: Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004:25:581-611.
- 13. Ho VC, Duan LJ, Cronin C, Liang BT, Fong GH: Elevated vascular endothelial growth factor receptor-2 abundance contributes to increased angiogenesis in vascular endothelial growth factor receptor-1-deficient mice. Circulation 2012;126:741-752.
- 14. Lähteenvuo JE, Lähteenvuo MT, Kivelä A, Rosenlew C, Falkevall A, Klar J, et al.: Vascular endothelial growth factor-B induces myocardium-specific angiogenesis and arteriogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-1-and neuropilin receptor-1-dependent mechanisms. Circulation 2009;119:845-856.
- 15. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F et al.: Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-FIt1. Nat Med 2002;8:831-840.
- 16. Li X, Tjwa M, Van Hove I, Enholm B, Neven E, Paavonen K et al.: Reevaluation of the role of VEGF-B suggests a restricted role in the revascularization of the ischemic myocardium. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:1614-1620.
- 17. Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, Larsson E, Huusko J, Nilsson I et al.: Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake. Nature 2010;464:917-921.
- 18. Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E et al.: A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. EMBO J 1996;15:290-298.
- 19. Lee J, Gray A, Yuan J, Luoh SM, Avraham H, Wood WI: Vascular endothelial growth factor-related protein: a ligand and specific activator of the tyrosine kinase receptor Flt4. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:1988-1992.
- 20. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H et al.: Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. Science 1997;276:1423-1425.
- 21. Oh SJ, Jeltsch MM, Birkenhäger R, McCarthy JE, Weich HA, Christ B et al.: VEGF and VEGF-C: specific induction of angiogenesis and lymphangiogenesis in the differentiated avian chorioallantoic membrane. Dev Biol 1997;188:96-109.
- 22. Cao Y, Linden P, Farnebo J, Cao R, Eriksson A, Kumar V et al.: Vascular endothelial growth factor C induces angiogenesis in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:14389-14394.
- 23. Eichmann A, Corbel C, Jaffredo T, Br©*ant C, Joukov V, Kumar V et al.: Avian VEGF-C: cloning, embryonic expression pattern and stimulation of the differentiation of VEGFR2-expressing endothelial cell precursors. Development 1998;125:743-752.
- 24. Joukov V, Kumar V, Sorsa T, Arighi E, Weich H, Saksela O et al.: A recombinant mutant vascular endothelial growth factor-C that has lost vascular endothelial growth factor receptor-2 binding, activation, and vascular permeability activities. J Biol Chem 1998;273:6599-6602.

- 25. Orlandini M, Marconcini L, Ferruzzi R, Oliviero S: Identification of a c-fos-induced gene that is related to the platelet-derived growth factor/vascular endothelial growth factor family. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:11675-11680.
- 26. Yamada Y, Nezu J, Shimane M, Hirata Y: Molecular cloning of a novel vascular endothelial growth factor, VEGF-D. Genomics 1997;42:483-488.
- 27. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, Mäkinen T, Vitali A, Wilks AF et al.: Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:548-553.
- 28. Lyttle DJ, Fraser KM, Fleming SB, Mercer AA, Robinson AJ: Homologs of vascular endothelial growth factor are encoded by the poxvirus orf virus. J Virol 1994;68:84-92.
- 29. Ogawa S, Oku A, Sawano A, Yamaguchi S, Yazaki Y, Shibuya M: A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. J Biol Chem 1998;273:31273-31282.
- 30. Meyer M, Clauss M, Lepple-Wienhues A, Waltenberger J, Augustin HG, Ziche M, et al.: A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signalling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor tyrosine kinases. EMBO J 1999;18:363-374.
- 31. Wise LM, Veikkola T, Mercer AA, Savory LJ, Fleming SB, Caesar C, et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-like protein from orf virus NZ2 binds to VEGFR2 and neuropilin-1. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3071-3076.
- 32. Wise LM, Inder MK, Real NC, Stuart GS, Fleming SB, Mercer AA: The vascular endothelial growth factor (VEGF)-E encoded by orf virus regulates keratinocyte proliferation and migration and promotes epidermal regeneration. Cell Microbiol 2012;14:1376-1390.
- 33. Komori Y, Nikai T, Taniguchi K, Masuda K, Sugihara H: Vascular endothelial growth factor VEGFlike heparin-binding protein from the venom of Vipera aspis aspis (Aspic viper). Biochemistry 1999;38:11796-11803.
- 34. Junqueira de Azevedo IL, Farsky SH, Oliveira ML, Ho PL: Molecular cloning and expression of a functional snake venom vascular endothelium growth factor (VEGF) from the Bothrops insularis pit viper. A new member of the VEGF family of proteins. J Biol Chem 2001;276:39836-39842.
- 35. Gasmi A, Abidi F, Srairi N, Oijatayer A, Karoui H, Elayeb M: Purification and characterization of a growth factor-like which increases capillary permeability from Vipera lebetina venom. Biochem Biophys Res Commun 2000;268:69-72.
- 36. Gasmi A, Bourcier C, Aloui Z, Srairi N, Marchetti S, Gimond C et al.: Complete structure of an increasing capillary permeability protein (ICPP) purified from Vipera lebetina venom. ICPP is angiogenic via vascular endothelial growth factor receptor signalling. J Biol Chem 2002;277:29992-29998.

- 37. Yamazaki Y, Matsunaga Y, Tokunaga Y, Obayashi S, Saito M, Morita T: Snake venom Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF-Fs) exclusively vary their structures and functions among species. J Biol Chem 2009;284:9885-9891.
- 38. Neufeld G, Kessler O, Herzog Y: The interaction of Neuropilin-1 and Neuropilin-2 with tyrosine-kinase receptors for VEGF. Adv Exp Med Biol 2002:515:81-90.
- 39. Kärpänen T, Heckman CA, Keskitalo S, Jeltsch M, Ollila H, Neufeld G et al.: Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors. FASEB J 2006;20:1462-1472.
- 40. Xu Y, Yuan L, Mak J, Pardanaud L, Caunt M, Kasman I et al.: Neuropilin-2 mediates VEGF-C-induced lymphatic sprouting together with VEGFR3. J Cell Biol 2010:188:115-130.
- 41. Grunewald FS, Prota AE, Giese A, Ballmer-Hofer K: Structure-function analysis of VEGF receptor activation and the role of coreceptors in angiogenic signaling. Biochim Biophys Acta 2010;1804:567-580.
- 42. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, Ruhrberg C, Lundkvist A, Abramsson A et al.: VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. J Cell Biol 2003;161:1163-1177.
- 43. Ruhrberg C, Gerhardt H, Golding M, Watson R, Ioannidou S, Fujisawa H et al.: Spatially restricted patterning cues provided by heparin-binding VEGF-A control blood vessel branching morphogenesis. Genes Dev 2002;16:2684-2698.
- 44. Joukov V, Sorsa T, Kumar V, Jeltsch M, Claesson-Welsh L, Cao Y et al.: Proteolytic processing regulates receptor specificity and activity of VEGF-C. EMBO J 1997;16:3898-3911.
- 45. Stacker SA, Stenvers K, Caesar C, Vitali A, Domagala T, Nice E et al.: Biosynthesis of vascular endothelial growth factor-D involves proteolytic processing which generates non-covalent homodimers. J Biol Chem 1999;274:32127-32136.
- 46. Anisimov A, Alitalo A, Korpisalo P, Soronen J, Kaijalainen S, Leppänen V-M et al.: Activated forms of VEGF-C and VEGF-D provide improved vascular function in skeletal muscle. Circ Res 2009:104:1302-1312.
- 47. Rissanen TT, Markkanen JE, Gruchala M, Heikura T, Puranen A, Kettunen MI et al.: VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses. Circ Res 2003;92:1098-1106
- 48. Harris NC, Davydova N, Roufail S, Paquet-Fifield S, Paavonen K, Karnezis T, et al.: The Propeptides of VEGF-D Determine Heparin Binding, Receptor Heterodimerization, and Effects on Tumor Biology. J Biol Chem 2013;288:8176-8186.
- 49. Case ST, Cox C, Bell WC, Hoffman RT, Martin J, Hamilton R: Extraordinary conservation of cysteines among homologous Chironomus silk proteins sp185 and sp220. J Mol Evol 1997;44:452-462.
- 50. Wigle JT, Oliver G: Prox1 function is required for the development of the murine lymphatic system. Cell 1999;98:769-778.
- 51. Oliver G: Lymphatic vasculature development. Nat Rev Immunol 2004;4:35-45.

- 52. Papoutsi M, Tomarev SI, Eichmann A, Prols F, Christ B, Wilting J: Endogenous origin of the lymphatics in the avian chorioallantoic membrane. Dev Dyn 2001;222:238-251.
- 53. 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.
- 54. Lendahl U, Lee KL, Yang H, Poellinger L: Generating specificity and diversity in the transcriptional response to hypoxia. Nat Rev Genet 2009;10:821-832.
- 55. Planas-Paz L, Strilic B, Goedecke A, Breier G, Fassler R, Lammert E: Mechanoinduction of lymph vessel expansion. EMBO J 2012;31(4):788-804.
- 56. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature 2005;438: 932-936.
- 57. Nordskog BK, Phan CT, Nutting DF, Tso P: An examination of the factors affecting intestinal lymphatic transport of dietary lipids. Adv Drug Deliv Rev 2001;50:21-44.
- 58. Casley-Smith JR, Florey HW: The structure of normal small lymphatics. Q J Exp Physiol Cogn Med Sci 1961;46:101-106.
- 59. Leak LV, Burke JF: Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area. Am J Anat 1966;118:785-809.
- 60. Jeltsch M, Tammela T, Alitalo K, Wilting J: Genesis and pathogenesis of lymphatic vessels. Cell Tissue Res 2003;314:69-84.
- 61. Partanen TA, Arola J, Saaristo A, Jussila L, Ora A, Miettinen M et al.: VEGF-C and VEGF-D expression in neuroendocrine cells and their receptor, VEGFR-3, in fenestrated blood vessels in human tissues. FASEB J 2000;14:2087-2096.
- 62. Lacorre D-A, Baekkevold ES, Garrido I, Brandtzaeg P, Haraldsen G, Amalric F et al.: Plasticity of endothelial cells: rapid dedifferentiation of freshly isolated high endothelial venule endothelial cells outside the lymphoid tissue microenvironment. Blood 2004;103:4164-4172.
- 63. Kaipainen A, Korhonen J, Mustonen T, van Hinsbergh VW, Fang GH, Dumont D et al.: Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. Proc Natl Acad Sci USA 1995;92:3566-3570.
- 64. Tammela T, Zarkada G, Wallgard E, Murtomaki A, Suchting S, Wirzenius M et al.: Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. Nature 2008;454:656-660.
- 65. Carmeliet P: Blood vessels and nerves: common signals, pathways and diseases. Nat Rev Genet 2003;4:710-720.
- 66. Gerhardt H, Ruhrberg C, Abramsson A, Fujisawa H, Shima D, Betsholtz C: Neuropilin-1 is required for endothelial tip cell guidance in the developing central nervous system. Dev Dyn 2004:231:503-509.
- 67. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhozhij S et al.: Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. Blood 2010;116:829-840.

ÜBERSICHTSARBEITEN

- 68. Jakobsson L, Bentley K, Gerhardt H: VEGFRs and Notch: a dynamic collaboration in vascular patterning. Biochem Soc Trans 2009;37:1233-1236.
- 69. Petrova TV, Bono P, Holnthoner W, Chesnes J, Pytowski B, Sihto H et al.: VEGFR-3 expression is restricted to blood and lymphatic vessels in solid tumors. Cancer Cell 2008;13:554-556.
- 70. Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, Lymboussaki A, Mustonen T, Pajusola K et al.: Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. Science 1998;282:946-949.
- 71. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV 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.
- 72. Baldwin ME, Halford MM, Roufail S, Williams RA, Hibbs ML, Grail D et al.: Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system. Mol Cell Biol 2005;25:2441-2449.
- 73. Haiko P, Makinen T, Keskitalo S, Taipale J, Karkkainen MJ, Baldwin ME et al.: Deletion of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF-D is not equivalent to VEGF receptor 3 deletion in mouse embryos. Mol Cell Biol 2008;28:4843-4850.
- 74. Zhang X, Groopman JE, Wang JF: Extracellular matrix regulates endothelial functions through interaction of VEGFR-3 and integrin alpha5beta1. J Cell Physiol 2005;202:205-214.
- 75. Galvagni F, Pennacchini S, Salameh A, Rocchigiani M, Neri F, Orlandini M et al.: Endothelial cell adhesion to the extracellular matrix induces c-Src-dependent VEGFR-3 phosphorylation without the activation of the receptor intrinsic kinase activity. Circ Res 2010;106:1839-1848.
- 76. Hogan BM, Bos FL, Bussmann J, Witte M, Chi NC, Duckers HJ et al.: Ccbe1 is required for embryonic lymphangiogenesis and venous sprouting. Nat Genet 2009;41:396-398.
- 77. Bos FL, Caunt M, Peterson-Maduro J, Planas-Paz L, Kowalski J, Karpanen T et al.: CCBE1 is essential for mammalian lymphatic vascular development and enhances the lymphangiogenic effect of vascular endothelial growth factor-C in vivo. Circ Res 2011;109:486-491.
- 78. 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.
- 79. Alders M, Hogan BM, Gjini E, Salehi F, Al-Gazali L, Hennekam EA et al.: Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. Nat Genet 2009;41:1272-1274.
- 80. Baldwin ME, Catimel B, Nice EC, Roufail S, Hall NE, Stenvers KL et al.: The specificity of receptor binding by vascular endothelial growth factor-d is different in mouse and man. J Biol Chem 2001;276:19166-19171.
- 81. Pajusola K, Aprelikova O, Armstrong E, Morris S, Alitalo K: Two human FLT4 receptor tyrosine kinase isoforms with distinct carboxy terminal tails are produced by alternative processing of primary transcripts. Oncogene 1993;8:2931-2937.

- 82. Hughes DC: Alternative splicing of the human VEGFGR-3/FLT4 gene as a consequence of an integrated human endogenous retrovirus. J Mol Evol 2001;53:77-79.
- 83. Borg JP, deLapeyriere O, Noguchi T, Rottapel R, Dubreuil P, Birnbaum D: Biochemical characterization of two isoforms of FLT4, a VEGF receptor-related tyrosine kinase. Oncogene 1995;10:973-984.
- 84. Dixelius J, Makinen T, Wirzenius M, Karkkainen MJ, Wernstedt C, Alitalo K et al.: Ligand-induced vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3) heterodimerization with VEGFR-2 in primary lymphatic endothelial cells regulates tyrosine phosphorylation sites. J Biol Chem 2003;278:40973-40979.
- 85. Tarsitano M, De Falco S, Colonna V, McGhee JD, Persico MG: The C. elegans pvf-1 gene encodes a PDGF/VEGF-like factor able to bind mammalian VEGF receptors and to induce angiogenesis. FASEB J 2006;20:227-233.
- 86. Nilsson I, Bahram F, Li X, Gualandi L, Koch S, Jarvius M, et al.: VEGF receptor 2/-3 heterodimers detected in situ by proximity ligation on angiogenic sprouts. EMBO J 2010;29:1377-1388.
- 87. Pajusola K, Aprelikova O, Pelicci G, Weich H, Claesson-Welsh L, Alitalo K: Signalling properties of FLT4, a proteolytically processed receptor tyrosine kinase related to two VEGF receptors. Oncogene 1994;9:3545-3555.
- 88. Siegfried G, Basak A, Cromlish JA, Benjannet S, Marcinkiewicz J, Chretien M et al.: The secretory proprotein convertases furin, PC5, and PC7 activate VEGF-C to induce tumorigenesis. J Clin Invest 2003:111:1723-1732.
- 89. McColl BK, Baldwin ME, Roufail S, Freeman C, Moritz RL, Simpson RJ et al.: Plasmin activates the lymphangiogenic growth factors VEGF-C and VEGF-D. J Exp Med 2003;198:863-868.
- 90. Saaristo A, Tammela T, Timonen J, Yla-Herttuala S, Tukiainen E, Asko-Seljavaara S et al.: Vascular endothelial growth factor-C gene therapy restores lymphatic flow across incision wounds. FASEB J 2004;18:1707-1709.
- 91. Saaristo A, Tammela T, Farkkilā A, Kärkkäinen M, Suominen E, Yla-Herttuala S et al.: Vascular endothelial growth factor-C accelerates diabetic wound healing. Am J Pathol 2006;169:1080-1087.
- 92. Leppänen V-M, Jeltsch M, Anisimov A, Tvorogov D, Aho K, Kalkkinen N et al.: Structural determinants of vascular endothelial growth factor-D receptor binding and specificity. Blood 2011;117:1507-1515.

Der 2. Teil des Artikels erscheint in der nächsten Ausgabe.

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



Praktische Sklerotherapie Sklerosierungsbehandlung der Varikose und anderer Indikation

3. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage K. Hübner, F. X. Breu (Hrsg.)

Mit über 400 farbigen Abbildungen Din-A4-Format, 264 Seiten ISBN: 978-3-934371-49-1 Bestellnummer: 6830049 Preis: 46.– Euro

Coupon ausfüllen und einsenden an:

WPV Verlag GmbH, Belfortstraße 9 50668 Köln, Tel. 0221/988301-00 Fax 0221/988301-05

Schneller gehts per

E-Mail: info@wpv.de oder über
www.der-niedergelassene-arzt.de

BESTELLCOUPON

Ja,	hiermit bestelle ich zum Preis von
	46,- Euro (zzgl. Versandkosten)
	Expl. Praktische Sklerotheranie

 1 11		- 1-	
BestNr. 6830049			

Straße, Nr.							
PLZ Ort							
Mein Zah							
☐ Beque	m un	d bar	geldl	OS			
Geldins	titut:						

☐ Nach Erhalt der Rechnung

Datum, Unterschrift

Konto-Nr.:

Name, Vorname

Diese Bestellung kann innerhalb von 10 Tagen (Datum des Postvermerks) schriftlich widerrufen werden beim WPV Verlag GmbH, Belfortstraße 9, 50668 Köln.

Regulation der Blut- und Lymphgefäßbildung durch Aktivatoren und Inhibitoren der Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)-Familie

J. Becker

Zentrum Anatomie, Abteilung Anatomie und Zellbiologie, Universitätsmedizin Göttingen

Zusammenfassung

Die Familie der Vascular-Endothelial-Growth-Factor (VEGF)-Liganden und -Rezeptoren ist die hauptverantwortliche Molekülfamilie für die Entwicklung, Regeneration und Erhaltung eines funktionsfähigen Blut- und Lymphgefäßsystems. Ein System aus Effektoren und Inhibitoren sorgt dafür, dass Blut- und Lymphgefäße zur richtigen Zeit, am richtigen Ort und in der angemessenen Zahl und Dimension vorhanden sind oder bei Bedarf neu aus vorhandenen Gefäßen entstehen. Dieses bei gesunden Menschen sehr gut regulierte System kann bei Störungen aber Krankheiten auslösen oder das Fortschreiten von Krankheiten begünstigen. Die möglichst genaue Kenntnis der verschiedenen Moleküle und ihrer Wechselbeziehungen ist notwendig, um solche Krankheiten besser behandeln zu können. Das wachsende Wissen über die Funktionsweise der VEGF-Liganden und -Rezeptoren sowie die Entdeckung neuer Varianten dieser Moleküle geben der Forschung darüber hinaus neue Hinweise, an welchen Stellen und mit welchen Mitteln die vorhandenen Therapien unterstützt und verbessert werden können.

Schlüsselwörter: Hämangiogenese, Lymphangiogenese, VEGF, NRP, lösliche Rezeptoren

Regulation of hemangiogenesis and lymphangiogenesis by activators and inhibitors of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family

Summary

The vascular endothelial growth factor (VEGF) family of ligands and receptors is the most prominent regulator of development, regeneration and maintenance of functional blood and lymphatic vessels. This system of effectors and inhibitors ensures that the appropriate amount of blood and lymphatic vessels is formed at the right time, the right place and the right dimension, and that new vessels are formed from pre-existing ones. While this system is tightly regulated in healthy individuals, disorganization of the system can cause or promote the progression of diseases. Detailed knowledge of the molecules and their interrelationships is a prerequisite for treating such diseases appropriately. The increasing knowledge of the functions and interactions of the VEGF-family ligands and receptors, along with the discovery of new molecular variants, provide new insight into the regulation of angiogenesis and help to identify new targets and drugs that may be suitable for improving current therapeutic regimens.

Keywords: hemangiogenesis, lymphangiogenesis, VEGF, NRP, soluble receptors

Angiogenese und Vaskulogenese

Die Begriffe Angiogenese und Vaskulogenese charakterisieren die beiden Vorgänge, die zur Ausbildung eines komplexen und funktionierenden Gefäßsystems führen. Vaskulogenese bezeichnet die De-novo-

Entstehung von Blut- oder Lymphgefäßen aus Stammzellen oder Vorläuferzellen, wie sie hauptsächlich während der Embryonalentwicklung stattfindet. Als Angiogenese wird klassischerweise die Erweiterung des Blutgefäßnetzes durch das Aussprossen von neuen Gefäßen aus den bereits vorhanden bezeichnet. Sie sorgt beispielsweise nach Verletzungen dafür,

dass der Blutfluss im Wundbereich wieder normalisiert wird oder dass zu Beginn des weiblichen Zyklus ausreichend Gefäße in die sich verdickende Gebärmutterschleimhaut einwachsen. Im Gegensatz zur Entstehung von Blutgefäßkapillaren, der Angiogenese oder Hämangiogenese, wurde die Entstehung von Lymphgefäßen, die entsprechend als Lymphangiogenese bezeichnet wird, lange Zeit nicht wahrgenommen und galt als in Tumoren nicht existent [1]. Erst mit der Entdeckung von VEGF-C und darauf folgenden Untersuchungen wurde klar, dass die Lymphangiogenese sehr viele Gemeinsamkeiten mit der Hämangiogenese besitzt und durch ähnliche Moleküle reguliert wird [2, 3].

In der Klinik ist die pathologisch deregulierte, oft überschießende Lymph- oder Hämangiogenese von Bedeutung. Dazu gehören verschiedene Erkrankungen der Augen, wie die Retinopathien und vaskuläre Erkrankungen der Choroidea, entzündliche Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen wie die Psoriasis, allergische Dermatitis, Narbenkeloide, Granulome oder endotheliale Tumoren, wie das Kaposi-Sarkom bei immunsupprimierten Patienten. Eine weitere große Gruppe sind vaskuläre Malformationen, die sowohl Arterien und Venen als auch Lymphgefäße betreffen können und deren Ursache oft ebenfalls eine deregulierte Angiogenese ist. Eine dritte wichtige Gruppe bei den mit Angiogenese assoziierten Erkrankungen sind maligne Tumorerkrankungen, denn die Aussprossung von existierenden Gefäßen ist ein essentieller und oft geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Progression vieler Malignome (angiogenic switch). Die Geschwindigkeit der Gefäßbildung in Richtung des Tumors, die Qualität der Gefäße und die Art der Gefäße (Blut- oder Lymphgefäße) haben Einfluss auf das Ausmaß der Tumorproliferation und -progression sowie die Wege und die Geschwindigkeit der Metastasenbildung [4].

Die Familie der VEGF-Liganden

Sowohl für die Häm- als auch für die Lymphangiogenese ist das Signalsystem aus Liganden der VEGF-Familie und ihrer Rezeptoren die maßgeblich treibende

Kraft (Tab. 1 u. 2). Bisher sind sechs Liganden bekannt, die als VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F und PIGF (Placenta Growth Factor, plazentaler Wachstumsfaktor) bezeichnet werden [5]. Von diesen Liganden können verschieden große Fragmente vorliegen, die durch alternatives Spleißen oder proteolytische Spaltung entstehen und sich in ihrer Aktivität und Spezifität unterscheiden.

Die VEGF-Rezeptoren (VEGFR) sind membranständige Proteine mit intrazellulären Tyrosinkinasedomänen, die für die Weiterleitung der Signale sorgen. Bisher bekannte Rezeptoren sind VEGFR-1 (FLT1), VEGFR-2 (KDR, FLK1) und VEGFR-3 (FLT4). Sie sind nach Bindung eines Liganden zumeist als Homodimere aktiv, können aber auch als Heterodimere vorliegen, deren Funktionen allerdings noch nicht abschließend geklärt sind. Bei allen drei VEGF-Rezeptoren besteht der extrazelluläre, für die Ligandenbindung zuständige Proteinanteil aus sieben immunglobulinähnlichen Domänen (D1-D7). Diesen folgt ein hydrophober, transmembranärer Abschnitt, an den sich dann die intrazelluläre Tyrosinkinasedomäne anschließt [6].

Die Bindung der VEGF-Liganden erfolgt an die Domänen D2 und D3 während D5-D7 den Liganden-Rezeptor-Komplex stabilisieren. Die Bindung eines VEGF-Liganden induziert die Dimerisierung der Rezeptoren, indem er an zwei Rezeptoren gleichzeitig binden kann. Der Ligand entscheidet somit auch, ob der Rezeptor ein Homo- oder Heterodimer bildet und damit über die Aktivierung der Tyrosinkinasedomäne und die weitere Signalfortleitung. Die am nächsten an der Membran gelegene immunglobulinähnliche Domäne D7 ist außerdem unerlässlich für die Aktivierung der intrazellulären Kinasedomäne [7].

Die VEGF-Rezeptoren werden unterstützt von einer Reihe weiterer Hilfs-Rezeptoren wie die Co-Rezeptoren Neuropilin-1 (NRP-1) und Neuropilin-2 (NRP-2) und Heparansulfatproteoglykane wie zum Beispiel Heparin [8]. Der genaue Mechanismus der Rezeptordimerisierung ist noch nicht abschließend geklärt, und die Signalwirkung eines VEGFR kann sich je nach Ligand, Dimerisierungspart-

Ligand	Rezeptor	Co-Rezeptor	Funktion
VEGF-A	VEGFR-1 VEGFR-2	Neuropilin-1	Hämangiogenese
VEGF-B	VEGFR-1		kardiovaskuläre Angiogenese, Herzentwicklung
VEGF-C	VEGFR-3 VEGFR-2	Neuropilin-2	Lymphangiogenese
VEGF-D	VEGFR-3 VEGFR-2	Neuropilin-2	Lymphangiogenese
VEGF-E	VEGFR-2		Schlangentoxin

Tab. 1: *Transmembranäre Liganden-Rezeptor-Interaktionen im VEGF-System.*

VEGFR-1

ner und Co-Rezeptor verändern. Daher ist auch die zelltypspezifische Ausstattung einer Zelle vorbestimmend für die Wirkung der VEGF-Liganden. Darüber hinaus sind lösliche Rezeptorvarianten bekannt, die ebenfalls regulierend eingreifen. Sie entstehen entweder durch proteolytische Spaltung der membrangebundenen Rezeptoren oder als Transkrip-

PIGF

tionsvarianten durch alternative Spleißvorgänge bei der mRNA-Prozessierung.

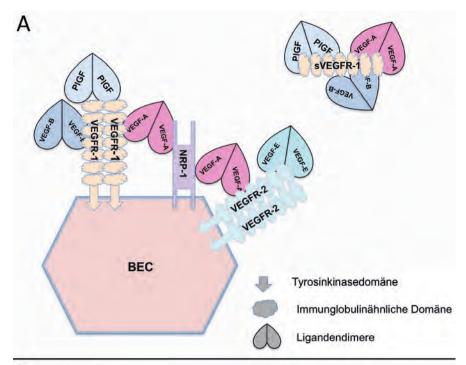
plazentare Angiogenese

Hämangiogenese

Für die Hämangiogenese besitzt VEGF-A eine herausragende Stellung (Abb. 1A). VEGF-A bindet an VEGFR-2 von Bluten-

Rezeptor	Ligand	Funktion
VEGFR-1	PIGF	plazentare Angiogenese
	VEGF-A	Hämangiogenese
	VEGF-B	kardiovaskuläre Angiogenese, Herzentwicklung
VEGFR-2	VEGF-A VEGF-C	Hämangiogenese
	VEGF-E	Lockerung des Endothelverbandes
VEGFR-3	VEGF-C	Lymphangiogenese
	VEGF-D	Tumorlymphangiogenese

Tansmembranäre Rezeptor-Liganden-Kombinationen und ihre Funktion.



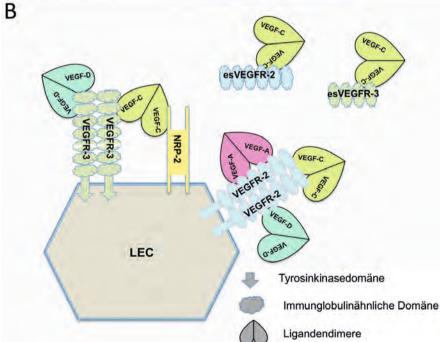


Abb. 1:Schematische Darstellung der Interaktion von VEGF-Liganden und membranständigen VEGF-Rezeptoren sowie den membranständigen Rezeptoren Neuropilin-1 und -2 (NRP-1; NRP-2) an Blutendothelzellen (BEC) und Lymphendothelzellen (LEC). Ebenfalls dargestellt sind die löslichen, durch alternatives Spleißen entstehenden Rezeptorvarianten sVEGFR-1, esVEGFR-2 und esVEGFR-3.

dothelzellen (BEC, blood endothelial cells) und induziert deren Mobilisierung. Die BEC wandern aus dem bestehenden Endothelverband aus und leiten damit das Aussprossen neuer Gefäße ein [9]. VEGF-A stimuliert auch die Teilungsaktivität von Endothelzellen und sorgt so für eine ausreichende Anzahl neuer Zellen für die wachsenden Gefäße. Darüber hinaus wirkt VEGF-A chemotaktisch auf Endothelzellen und bestimmt so auch die Wuchsrichtung der neu aussprossenden Gefäße [10]. Diese Vorgänge müssen sehr streng kontrolliert werden, um die Gefäßneubildung lokal zu begrenzen und überschießende Gefäßbildung zu vermeiden. Diese Kontrolle erfolgt sowohl auf der Liganden- als auch auf der Rezeptorebene.

Auf der Ligandenebene findet eine Feinregulation vor allem durch alternative Spleißvorgänge der mRNA statt. Von VEGF-A sind bisher mehrere Spleißvarianten bekannt, die nach der Anzahl ihrer Aminosäuren benannt sind, VEGF-A121 ist die kürzeste Variante; sie bindet nicht an Heparansulfate. Dadurch und durch ihre geringe Größe ist sie sehr diffusibel und kann sich frei im Interzellularraum bewegen. VEGF-A165 und VEGF-A189 binden dagegen Heparansulfat und Neuropiline. Dadurch verringert sich die Beweglichkeit des Moleküls und die Bindewahrscheinlichkeit an die Rezeptoren erhöht sich [11].

Eine weitere regulatorische Option sind die relativ neu entdeckten Spleißvarianten des sogenannten B-Typs, die sich meist durch geringe Veränderungen der Aminosäureseguenz von den bekannten VEGF-A Varianten unterscheiden [12]. Bei der Variante VEGF-A165B wird beispielsweise durch die Veränderung von nur sechs Aminosäuren am karboxyterminalen Ende des Moleküls die Affinität für den Rezeptor stark vermindert. Ebenso fehlt der B-Variante die Fähigkeit an Heparansulfate und NRP-1 zu binden. Von den veränderten Eigenschaften ist auch die Tyrosinkinasedomäne des VEGFR-2 betroffen, die nach der Bindung von VEGF-A165B kaum noch Autophosphorylierung und nur noch eine geringfügige Signalweiterleitung aufweist [13]. Diese Lähmung des Rezeptors ist wahrscheinlich der wichtigste Wirkmechanismus der B-Variante.

Eine weitere Möglichkeit zur Regulation der VEGF-A-Aktivität findet man auf der Rezeptorebene selbst. VEGFR-2 wirkt als Homodimer und ist für die Weiterleitung und Modulierung des VEGF-A-Signals verantwortlich. Unterstützt wird er dabei von seinem Co-Rezeptor NRP-1 (auf die NRPs wird weiter unten eingegan-

gen). Ein weiterer Bindungspartner für VEGF-A-Dimere ist jedoch auch der VEGFR-1 [5]. Dieser hat eine erheblich höhere Affinität zu VEGF-A, jedoch keine oder allenfalls nur sehr geringe Signalweiterleitungsaktivität. Dieser Umstand führt dazu, dass VEGFR-1 als Decoy-Rezeptor angesehen wird, ein Rezeptor also, der einen Liganden mit hoher Affinität abfängt und so von dessen eigentlichen Signal weiterleitenden Rezeptoren fern hält.

Diese Konstellation führt dazu, dass Signalspitzen abgefangen werden und VEGF-A erst ab einem bestimmten Schwellenwert, nämlich wenn alle VEGFR-1-Moleküle abgesättigt sind, an VEGFR-2 ein Signal auslösen kann. VEGFR-1 findet sich auf Endothelzellen, aber auch auf den Perizyten, die Kapillaren umhüllen, auf Osteoblasten, Trophoblasten der Plazenta, Mesangiumzellen der Niere und Zellen aus der Familie der Monozyten und Makrophagen [14]. Zwischen VEGFR-1 und VEGFR-2 kann es, zumindest in vitro, auch zur Ausbildung von Heterodimeren kommen, die möglicherweise den VEGF-A-Signalweg modulieren, was aber noch nicht abschließend in vivo geklärt werden konnte [11]. Sowohl von VEGFR-2 als auch von VEGFR-1 existieren lösliche, nicht membranständige Formen die ebenfalls modulierend wirken. Ihnen ist weiter unten ein eigener Abschnitt gewidmet.

Weitere Regulatoren der Hämangiogenese

VEGF-A ist ein universeller Induktor der Hämangiogenese, allerdings findet man gewebespezifisch weitere Moleküle mit ähnlicher Funktion. VEGF-B besitzt eine anders zusammengesetzte Promotorregion als VEGF-A. Dies führt zu einem deutlich veränderten Expressionsmuster. Bisher sind zwei VEGF-B-Varianten aus 167 und 186 Aminosäuren Länge bekannt. VEGF-B bindet an VEGFR-1 und NRP-1 [14, 15]. Versuche mit VEGF-B defizienten Mäusen legen nahe, dass das Molekül bei der Herzentwicklung eine Rolle spielt, die aber noch nicht abschließend geklärt ist [11].

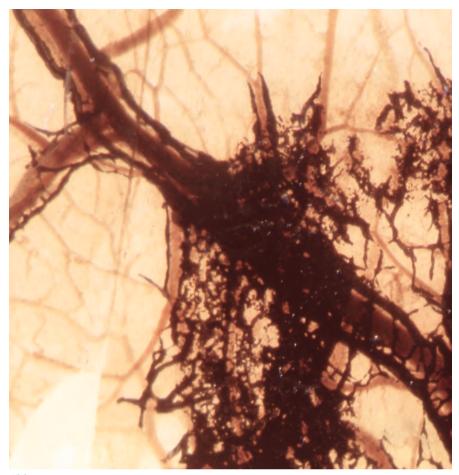


Abb. 2:Darstellung der Lymphgefäße auf der Chorioallantoismembran eines Hühnerembryos durch Ausguss mit Merkox-Blau. Links oben: normales Erscheinungsbild der Lymphgefäße entlang der Arterien. Rechts unten: induzierte Lymphgefäßentwicklung nach Applikation von VEGF-C. (Aufnahme von **Prof. J. Wilting**, Göttingen).

Der plazentare Wachstumsfaktor PIGF wurde zuerst in der Plazenta beschrieben, ist aber auch in anderen Organen wie Herz und Lunge zu finden. Auch hier findet man vier Isoformen, PIGF-1-4, die alle an VEGFR-1 binden. Die Isoformen unterscheiden sich durch ihre Bindefähigkeit an Heparin und Neuropiline. Während PlGF-1 + 3 nicht an Heparin binden und frei im Interstitium diffundieren können, besitzen PlGF-2 + 4 Heparin bindende Domänen. PlGF-3 bindet als einziges sowohl an NRP-1 als auch an NRP-2 [14]. PIGF scheint bei der Entstehung von Arterien von Bedeutung zu sein, zeigt aber auch starke chemotaktische Wirkung auf Monozyten und Makrophagen. PlGF kann mit VEGF-A165 dimerisieren und wirkt dann stark aktivierend auf VEGFR-2. Die genaue Funk-

tion von PIGF ist jedoch weiterhin nicht vollständig geklärt [5].

Weitere bisher wenig erforschte Mitglieder der VEGF-Familie sind VEGF-E und -F [5, 14]. VEGF-E bezeichnet virale Varianten, die in Parapox-Pocken-Viren (Poxviridae, Orf-Virus,) gefunden wurden. Sie binden an VEGFR-2 und NRP-1 und lösen dabei eine starke angiogene Reaktion aus. VEGF-F wurde in Schlangengift gefunden. Es besteht aus zwei verschiedenen Molekülen, Vammin und VR-1, die als Heterodimere sehr stark VEGF165 ähneln und auch an VEGFR-2 binden. Sie führen zur Auflockerung des Endothels und beschleunigen den Durchtritt der Schlangentoxine in das Gewebe.

Lymphangiogenese

Die Lymphangiogenese wird von VEGF-C und VEGF-D kontrolliert (Abb. 1B). Beide binden an den VEGFR-3, der ausschließlich auf Lymphendothelzellen (LEC, lymphatic endothelial cells) und dem Endothel von fenestrierten Blutkapillaren zu finden ist [16]. In der frühen Embryogenese ist der Rezeptor allerdings generell auch auf Blutendothelzellen zu finden. VEGF-D wird während der Embryonalentwicklung vorwiegend in der Lunge exprimiert. Experimente mit Mäusen, bei denen das Gen ausgeschaltet wurde, zeigen jedoch, dass dies allenfalls geringe Auswirkungen auf die Entwicklung des Lymphgefäßsystems hat [17]. Dagegen ist VEGF-C für die Lymphangiogenese unverzichtbar ist. Es induziert Proliferation und Aussprossen der Lymphendothelzellen, wobei die Weiterleitung des Signals ausschließlich über VEGFR-3 erfolgt, der ebenfalls unverzichtbar für die Lymphangiogenese ist (Abb. 2) Auch unter Zellkulturbedingungen ist VEGF-C unabdingbar, um die Proliferation und das Überleben der LECs zu gewährleisten.

Die Regulation der Lymphangiogenese steht jener der Hämangiogenese in ihrer Komplexität in nichts nach. Zudem scheinen die Signalwege nicht eindeutig voneinander trennbar zu sein [16]. Es ist nach wie vor ungeklärt, in wie weit VEGFR-2 am VEGF-C-Signalweg und der Lymphangiogenese beteiligt ist. Es konnte gezeigt werden, dass bestimmte proteolytisch prozessierte Formen von VEGF-C (und -D) in der Lage sind an VEGFR-2 zu binden und ihn zu aktivieren. Daher scheint es möglich, dass VEGF-C (und -D) über VEGFR-2 auf Blutendothelzellen wirken, während LECs über VEGFR-3 bindende Varianten der beiden Liganden stimuliert werden. VEGFR-2 und -3 können sich, induziert durch bestimmte Prozessierungsvarianten von VEGF-C, zu Heterodimeren zusammen finden.

Die Aktivierung der Kinasedomäne unterscheidet sich dann aber in ihrem Phoshorylierungsmuster von dem der homodimeren Rezeptoren, und es werden deshalb auch andere nachgeschaltete Signalwege aktiviert. Welche das genau sind, ist allerdings noch unklar. Anhand von mutiertem VEGF-C, welches zwar

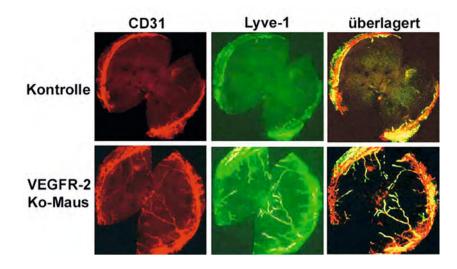


Abb. 3: Induktion von Lymphgefäßwachstum in die Kornea nach Ausschaltung des löslichen VEGFR-2 (esVEGFR-2). Darstellung der Kornea neugeborener Mäuse. CD31 (rot) markiert die Endothelzellen von Blut- und Lymphgefäßen. Lyve-1 (grün) markiert die Endothelzellen von Lymphgefäßen. Im überlagerten Bild stellen sich die Lymphgefäße gelb dar. Bei Kontrollmäusen sind keine Gefäße in der Kornea zu beobachten. In der Kornea von Mäusen, bei denen der lösliche VEGFR-2 ausgeschaltet wurde (Ko-Mäuse), ist das Einwachsen von Lymphgefäßen zu beobachten. (Die Abbildung wurde entnommen aus: Albuquerque et al.: Nat Med 2009;15:1023-1032, mit freundlicher Genehmigung von Nature Publishing Group, Lizenz Nr. 3154191264288).

VEGFR-3 aber nicht mehr VEGFR-2 binden kann, konnte klar gezeigt werden, dass die Achse aus VEGF-C und VEGFR-3 ausreichend ist, um Proliferation und Ausprossung von LEC, also Lymphangiogenese, zu stimulieren. Der Grad der proteolytischen Prozessierung von VEGF-C und -D könnte dabei bestimmen, ob und in welcher Weise diese Moleküle auf Lymphendothel oder Blutendothel wirken [11].

Neuropiline in der Angiogenese

Wie bereits oben angesprochen, sind die beiden bisher bekannten Neuropiline, NRP-1 und NRP-2, Co-Rezeptoren der für die Angiogenese essentiellen VEGF-Familie [18]. Dabei ist NRP-1 zumeist auf BECs mit VEGFR-1 und VEGFR-2 vergesellschaftet, während NRP-2 auf LECs mit VEGFR-3 zusammen exprimiert wird. An den Molekülkomplexen aus NRPs und VEGF-Rezeptoren ist auch Heparin maßgeblich beteiligt. Die Affinität der NRPs zu den verschiedenen VEGF-Liganden ist

unterschiedlich. NRP-1 bindet neben VEGF-A auch VEGF-B und PIGF, während NRP-2 neben VEGF-C auch PIGF bindet. NRP-2 ist dabei essentiell für die VEGF-C - VEGFR-3 vermittelte Lymphangiogenese [10]. In der Embryonalentwicklung von Mäusen findet man NRP-1 vor allem in Arterien exprimiert, während NRP-2 in Venen und Lymphgefäßen vorkommt. NRP-2-Knock-out-Mäuse zeigen schwerwiegende Defekte im Bereich der kleineren Lymphgefäße und Lymphkapillaren. Schwerwiegender sind die Defekte bei NRP-1-Knock-out-Mäusen, sie führen schon embryonal zum Tode [11].

Es ist allgemein akzeptiert, dass NRPs regulatorische Funktionen wahrnehmen, indem sie verschiedene Liganden binden und die Affinität und Spezifität der VEGF-Rezeptoren erhöhen. VEGF-A bindet beispielsweise mit dreifach höherer Affinität an NRP-1 als an VEGFR-2 und gelangt somit aber in die Nähe des Rezeptors. Eine weitere Möglichkeit der Regulation bieten die löslichen Varianten der NRPs, die wahrscheinlich ähnlich wie die löslichen VEGFR-Varianten VEGFs bereits im

Interstitium binden und so die Bindung an die membranständigen VEGF-Rezeptoren verhindern. NRPs sind darüber hinaus auch Rezeptoren für verschiedene Semaphorine, die einerseits als Wegfindungs-Moleküle dienen, indem sie mit Plexin-Rezeptoren auf benachbarten Zellen interagieren, andererseits aber über die NRPs auch Einfluss auf Häm- und Lymphangiogenese nehmen können [19].

Lösliche VEGF-Rezeptorvarianten

Seit geraumer Zeit ist klar, dass im Blutserum lösliche Formen von VEGFR-1 und VEGFR-2 zu finden sind. Sie galten bis vor einiger Zeit als proteolytische Spaltprodukte der membranständigen VEGF-Rezeptoren, die durch einen als "shedding" bezeichneten Vorgang von extrazellulären Proteasen mehr oder weniger geregelt freigesetzt werden. Im Jahre 2006 zeigten Ambati und Kollegen, dass eine lösliche Variante des VEGFR-1 durch alternatives Spleißen der mRNA in der Kornea sehr gezielt produziert und freigesetzt werden kann und das Einwachsen von Blutgefäßen in die Kornea verhindert [20]. Nur zwei Jahre später wurde von der gleichen Arbeitsgruppe auch eine lösliche Spleiß-Variante des VEGFR-2 in der Kornea gefunden [21]. Es konnte gezeigt werden, dass dieser endogene lösliche Rezeptor (esVEGFR-2, endogenous soluble VEGFR-2) nicht wie erwartet VEGF-A bindet, sondern eine hohe Affinität für VEGF-C besitzt. Anschließende Experimente an Mäusen mit gewebespezifischem Gen-Knock-out in der Kornea und der Haut belegen, dass vor allem VEGF-C gebunden und somit die Proliferation von Lymphgefäßen inhibiert wird (Abb. 3). Diese Knock-out-Mäuse zeigen in die Kornea einwachsende Lymphgefäße und in der Haut eine Malformation der Lymphgefäße, die sich in einer starken Dilatation manifestiert.

Anhand humaner embryonaler Gewebe konnten wir zeigen, dass die Expression der inhibitorischen Rezeptorvariante keineswegs auf die Kornea oder die Haut beschränkt ist [22]. EsVEGFR-2 besitzt einen einzigartigen, aus einem Intron stammenden cDNA-Abschnitt, mit

dessen Hilfe eine spezifische Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zum Nachweis der mRNA durchgeführt werden kann. Außerdem resultiert aus diesem Sequenzabschnitt auch eine hochspezifische Aminosäuresequenz, die den Nachweis des Proteins mit geeigneten Antikörpern erlaubt. Mit solchen Antikörpern gelang es, das Protein im Plexus choroideus des Gehirns, in der Bodenplatte des Neuralrohrs, im Notochord, der Arteria spinalis anterior, den segmentalen Arterien, der Leber, der Epidermis, dem Darmepithel, den Sehnenansätzen von Skelettmuskulatur und der Zwerchfellmuskulatur sowie den sympathischen Grenzstrangganglien und dem Nebennierenmark bei humanen Feten nachzuweisen [22]. Es scheint, als würde esVEGFR-2 überall da exprimiert, wo eine zu große Nähe zu Lymphgefäßen oder eine zu hohe Lymphgefäßdichte vermieden werden soll.

Auch bei der Tumorlymphangiogenese scheint esVEGFR-2 eine Rolle zu spielen. Aufgrund der Expression in embryonalen Grensstrangganglien und dem Nebennierenmark untersuchten wir, ob esVEGFR-2 beim Neuroblastom, einem embryonalen Tumor des sympathischen Nervensystems, der besonders bei Kindern um das zweiten Lebensjahr auftritt, von Bedeutung sein könnte [23]. Histologische Untersuchungen zeigten, dass die Expression in Gewebeproben von undifferenzierten Tumoren nicht nachweisbar ist, während in Neuroblastomen vom differenzierteren Typ und in Ganglioneuroblastomen vermehrt esVEGFR-2-positive Zellen zu finden waren [22]. Diese Zellen weisen morphologisch deutliche neuronale Eigenschaften auf. Bereits früher konnten wir beobachten, dass die Spleißvariante in Neuroblastomen der nicht metastasierten klinischen Stadien 1 und 2 signifikant stärker exprimiert ist als in den durch Lymphknotenbefall und entfernte Metastasen charakterisierten klinischen Stadien 3 und 4 [23].

Die vermehrte Expression des Inhibitors korreliert also mit einem höheren Differenzierungsgrad, verminderter Metastasierung und einer besseren Prognose. Dass esVEGFR-2 in Ganglienzellen des sympatho-adrenalen Systems exprimiert wird und auch in den differenzierteren Tumoren zu finden ist, legt die Vermutung nahe, dass die Expression des Inhibitors ein Zei-

chen oder sogar eine Bedingung für die korrekte Differenzierung der neuronalen Zellen sein könnte. Seit einigen Jahren zählt die Gabe von differenzierend wirkender Retinsäure beziehungsweise Retinsäurederivaten zum festen Bestandteil der Therapie des Neuroblastoms (und auch bei Leukämien). Bei Neuroblastomzellen in Kultur konnten wir zeigen, dass die Behandlung mit All-trans-Retinsäure innerhalb von sechs Tagen die Expression des esVEGFR-2 um mehr als das 20-fache zu steigern vermag [22]. Gleichzeitig nehmen die Zellen einen neuronalen Phänotyp an und stellen die tumorzelltypische ungebremste Proliferation ein. Am Mausmodell konnte für experimentell erzeugten Brustkrebs dargestellt werden, dass die Expression des Inhibitors zwar nicht die Proliferation der Tumorzellen, wohl aber das lymphogene Metastasieren hemmen kann [24, 25]. EsVEGFR-2 scheint demnach auch in Tumoren hemmend auf die Lymphangiogenese zu wirken und das lymphogene Metastasieren von Tumorzellen zu erschweren.

Therapeutische Möglichkeiten

Aus den bisher bekannten Signalwegen der Angiogenese und Lymphangiogenese lassen sich verschiedene therapeutische Möglichkeiten ableiten. Seit Beginn dieses Jahrhunderts versuchen Pharmafirmen mit Hilfe von inaktivierend wirkenden Antikörpern oder biotechnologisch hergestellten löslichen Rezeptoren die VEGF-Liganden zu binden und den Signalweg zu verhindern. Es sind auch verschiedene Präparate auf dem Markt, die darauf abzielen, die Tyrosinkinaseaktivität der Rezeptoren zu hemmen [25]. Obwohl bisher nicht alle Erwartungen erfüllt wurden, gehört die Antiangiogenesetherapie heute zu einer in vielen Bereichen der Onkologie eingesetzten Option. Besonders jedoch bei der Therapie der altersbedingten feuchten Maculadegeneration können mit Angiogeneseinhibitoren große Erfolge erzielt werden [26]. Auch die inhibitorischen VEGF-Liganden des B-Typs könnten in Zukunft therapeutisch nutzbar werden. VEGF-A ist in der Regel als Homodimer aktiv. Die Liganden des B-Typs könnten mit aktiven Varianten von

VEGF-A dimerisieren und nicht oder zumindest weniger aktive Heterodimere bilden [27].

Eine neue sehr interessante Option, die möglicherweise in die Klinik gelangen könnte und auch für die VEGF-Familie anwendbar wäre, ist die gezielte Induktion des alternativen Spleißens [28]. Dies könnte mit Hilfe der Morpholino-Technik geschehen. Hierbei handelt es sich um kleine DNA-Analoga, die spezifische mRNA-Sequenzen erkennen und deren Abbau (siRNA) oder das alternative Spleißen aktivieren, indem sie versteckte intronische Polyadenylierungsstellen aktivieren. Eine solche Aktivierung führt zum Beispiel dazu, dass anstatt der VEGFR-2mRNA für die membranständige Rezeptorvariante die des esVEGFR-2 gebildet wird. Das Problem dieser Methode ist jedoch, dass genetisches Material in größeren Mengen in die zu therapierenden Zellen der Patienten eingebracht werden muss und die möglichen Nebenwirkungen noch zu untersuchen sind. Dass die kombinierte Gabe (oder Induktion) von löslichen VEGFR-Varianten in Kombination mit Zytostatika erfolgversprechend ist, zeigen Versuche an Mäusen, denen humane Ovarialkarzinom-Zellen eingepflanzt wurden. Die Überlebensrate steigerte sich unter der Therapie mit löslichen Rezeptoren und Zytostatika signifikant gegenüber der Monotherapie mit Zytostatika oder der klassischen Anti-VEGF-A-Therapie [29].

Literatur

- 1. Folkman J.: Angiogenesis and tumor growth. N Engl J Med 1996;334:921.
- 2. Joukov, V et al.: A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. EMBO J 1996; 15(2):290-298.
- 3. Papoutsi M et al.: Active interaction of human A375 melanoma cells with the lymphatics in vivo. Histochem Cell Biol 2000;114(5):373-385.
- 4. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. Nat Med 2003;9(6):653-660.
- 5. Pavlakovic H et al.: Soluble VEGFR-2: an antilymphangiogenic variant of VEGF receptors. Ann N Y Acad Sci 2010;1207(Suppl 1):E7-15.
- 6. Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L: Structure and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2. Curr Top Microbiol Immunol 1999;237:59-83.
- 7. Stuttfeld E, Ballmer-Hofer K: Structure and func-

- tion of VEGF receptors. IUBMB Life 2009;61(9):915-922.
- 8. Roskoski R, Jr.: VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation. Biochem Biophys Res Commun 2008;375(3):287-291.
- 9. Shibuya M, Claesson-Welsh L: Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Exp Cell Res 2006;312(5):549-560.
- 10. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Nat Rev Mol Cell Biol 2007;8(6):464-478.
- 11. Koch S et al.: Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. Biochem J 2011:437(2):169-183.
- 12. Cebe Suarez S et al.: A VEGF-A splice variant defective for heparan sulfate and neuropilin-1 binding shows attenuated signaling through VEGFR-2. Cell Mol Life Sci 2006;63(17):2067-2077.
- 13. Kawamura H et al.: Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A165b is a weak in vitro agonist for VEGF receptor-2 due to lack of coreceptor binding and deficient regulation of kinase activity. Cancer Res 2008;68(12): 4683-4692.
- 14. Roy H et al.: VEGF-A, VEGF-D, VEGF receptor-1, VEGF receptor-2, NF-kappaB, and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. FASEB J 2006;20(12):2159-2161.
- 15. Bellomo D et al.: Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (Vegfb) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia. Circ Res 2000:86(2):E29-35.
- 16. Karpanen T, Alitalo K: VEGF-D: a modifier of embryonic lymphangiogenesis. Blood 2008;112(5):1547-1548.
- 17. Baldwin ME et al.: Vascular endothelial growth factor D is dispensable for development of the lymphatic system. Mol Cell Biol 2005;25(6):2441-
- 18. Koch S: Neuropilin signalling in angiogenesis. Biochem Soc Trans 2012;40(1):20-25.
- 19. Neufeld G et al.: Semaphorins in angiogenesis and tumor progression. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2(1): a006718.
- 20. Ambati BK et al.: Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. Nature 2006;443(7114):993-997.
- 21. Albuquerque RJ et al.: Alternatively spliced vascular endothelial growth factor receptor-2 is an essential endogenous inhibitor of lymphatic vessel growth. Nat Med 2009;15(9):1023-1030.
- 22. Becker J et al.: The lymphangiogenesis inhibitor esVEGFR-2 in human embryos: expression in sympatho-adrenal tissues and differentiation-induced up-regulation in neuroblastoma. Histol Histopathol 2012;27(6):721-733.
- 23. Becker J et al.: Neuroblastoma progression correlates with downregulation of the lymphangiogenesis inhibitor sVEGFR-2. Clin Cancer Res 2010;16(5):1431-1441.
- 24. Shibata MA et al.: The endogenous soluble VEGF receptor-2 isoform suppresses lymph node metastasis in a mouse immunocompetent mam-

- mary cancer model. BMC Med 2010;8:69.
- 25. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P: Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. Cell 2011;146(6):873-887.
- 26. Miller JW et al.: Vascular endothelial growth factor a in intraocular vascular disease. Ophthalmology 2013;120(1):106-114.
- 27. Harper SJ, Bates DO: VEGF-A splicing: the key to anti-angiogenic therapeutics? Nat Rev Cancer 2008:8(11):880-887.
- 28. Vorlova S et al.: Induction of antagonistic soluble decoy receptor tyrosine kinases by intronic polyA activation. Mol Cell 2011;43(6):927-939.
- 29. Sopo M et al.: Antiangiogenic gene therapy with soluble VEGF-receptors -1, -2 and -3 together with paclitaxel prolongs survival of mice with human ovarian carcinoma. Int J Cancer 2012;131(10):2394-2401.

Korrespondenza dresse

Dr. Jürgen Becker Zentrum Anatomie Abteilung Anatomie und Zellbiologie Universitätsmedizin Göttingen Kreuzbergring 36 37075 Göttingen E-Mail:

juergen.becker@med.uni-goettingen.de

Jeder lernt von anderen – Know-how muss weitergegeben werden

Bericht zur Erweiterungsfortbildung für lymphologisch fortgebildete Ärzte am 16.-17. März 2013 im Polikum Berlin

O. Gültig

Lymphologic med. Weiterbildungs GmbH, Aschaffenburg

Unter dem Motto: "Jeder lernt von anderen – Know-how muss weitergegeben werden" – einem Leitgedanken des langjährigen Präsidenten und Ehrenpräsidenten der DGL *Prof. Horst Weissleder* – wurde am 16.-17. März 2013 die dritte lymphologische Erweiterungsfortbildung für bereits curricular fortgebildete Ärzte/innen im Polikum Berlin veranstaltet. Unter der Leitung von *Dr. Anya Miller* und der fachlichen Planung des Autors trafen sich 18 Ärztinnen und Ärzte sowie 14 geladene Referenten und Gäste aus dem gesamten Bundesgebiet.

Die Fortbildung startete mit einer Präsentation von *Dr. Miller*, in der das umfangreiche Prozedere der Erstellung des ärztlichen Erstbefundes dargestellt wurde. Es wurde sehr schnell deutlich, dass es bei lymphangiologisch Erkrankten häufig nicht nur um die Erfassung des lymphostatischen Ödems geht. Die Diagnose anderer Erkrankungen und deren Einbeziehung in einen Behandlungsplan benötigen Zeit und immer wieder die enge Zusammenarbeit mit Ärzten aus anderen Fachgebieten (Angiologe, Internist, Onkologe etc.).

Frau Simone Vogt (Fachanwältin für Medizinrecht) aus Heidelberg informierte umfassend über die aktuellen juristischen Fakten zur Verordnung innerhalb der Heilmittelrichtlinien (HMR), der neuen Langfristverordnung bei chronisch Kranken bis hin zu Änderungen in Bezug auf Praxisbesonderheiten, Richtgrößenüberprüfung und Regressverfahren. Die Diskussion dieser Themen nahm einen großen Zeitrahmen ein, und es wurde deutlich, dass viele Abläufe in jedem Bundesland (KV) anders gehandhabt werden. Jeder Teilnehmer erhielt das Formblatt zur Beantragung der Langfristverordnung und das Merkblatt des Gemeinsamen Bundes-



Abb. 1: Teilnehmer der dritten Erweiterungsfortbildung Lymphologie.

ausschusses (G-BA). (Download unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2117/HeilM-RL_Merkblatt_Genehmi gung%20langfristiger%20Heilmittelbehandlungen.pdf)

Es wurde jedoch deutlich, dass immer mehr Krankenkassen bei Nennung des entsprechenden ICDs auf die Beantragung der Langfristverordnung durch den Patienten verzichten.

Enge Zusammenarbeit auf Augenhöhe

Dr. Christine Schwahn-Schreiber (Mitglied des wiss. Beirates der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie) aus Cuxhaven stellte die fachlichen Herausforderungen an ein Lymphnetz dar, insbesondere wenn multimorbide Patienten behandelt und versorgt werden müssen. Um unter diesen Umständen erfolgreich zu sein, ist immer die enge Zusammenarbeit auf Augenhöhe

notwendig, in die alle Beteiligten medizinischer Berufsgruppen (Lymphtherapeut, Arzt, Pflegefachberufe, Sanitätshaus) ihr spezielles Fachwissen einbringen. In der Vielfalt des spezialisierten Know-hows ist es heute für den verordnenden Arzt nicht mehr möglich, dieses bis in alle Details zu überschauen. Er ist auf die verantwortungsbewusste Beratung und Dokumentation aller Berufe der lymphologischen Versorgungskette angewiesen.

Im Nachmittagsprogramm wurden unter der Leitung von *Dr. Miller* im ersten Praxisteil einige schwierige Patienten vorgestellt und gemeinsam diskutiert. Daran waren neben allen teilnehmenden Ärzten auch erfahrene Lymphtherapeuten und Kompressionsversorger beteiligt. Es wurden neue Aspekte für die Optimierung der Behandlung und Versorgung gefunden.

Ab 20 Uhr trafen sich alle Fortbildungsteilnehmer und Gäste zu einem gemeinsamen Abendessen, bei dem unter vielem anderen die Neugründung weiterer



Eberhard Rabe (Hrsg,) F.X. Breu, H.-M. Häfner, K. S. Kussmann, M. Marshall, E. Rabe, F.J. Schingale, A. Steins 106 S., 30 Abb. und Tab. 12,– Euro, Best.-Nr. 6830029

Herausgeber und Autoren legen mit diesem Buch eine aktuelle Bestandsaufnahme des Stellenwertes der apparativen intermittierenden Kompression (AIK) zur Therapie von lymphatischen und venösen Erkrankungen vor. Methodisch werden dabei die DEGAM-Richtlinien "Levels of Evidence" zur Evidenz-basierten Medizin angewendet.

Coupon ausfüllen und einsenden an:

WPV Verlag GmbH, Belfortstraße 9 50668 Köln, Tel. 0221/988301-00 Fax 0221/988301-05

Schneller gehts per

E-Mail: info@wpv.de oder über
www.der-niedergelassene-arzt.de

BESTELLCOUPON

Ja, hiermit bestelle ich zum Preis von 12,– Euro (zzgl. Versandkosten)

___ Expl. "Apparative intermittierende ... Best.-Nr. 6830029

Name, Vorname

Straße, Nr.

PLZ Ort

Mein Zahlungswunsch:

☐ Bequem und bargeldlos

Geldinstitut:

BLZ: I I I I I I I I

Konto-Nr.

☐ Nach Erhalt der Rechnung

Datum, Unterschrift

Diese Bestellung kann innerhalb von 10 Tagen (Datum des Postvermerks) schriftlich widerrufen werden beim WPV Verlag GmbH, Belfortstraße 9, 50668 Köln.

FORT- UND WEITERBILDUNG



Abb. 2: Dr. med. Anya Miller

Lymphnetzwerke und die verstärkte Präsenz in den lymphologischen, phlebologischen und angiologischen Fachgesellschaften und deren Jahreskongresse erörtert wurden.

Mit dem Thema "Ambulante Phase I der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) – Behandlung aus Sicht des Arztes" startete der zweite Fortbildungstag. Es zeigte sich, dass dies bundesweit noch immer eine "lebende Baustelle" ist und eine Herausforderung an alle beteiligten medizinischen Berufe darstellt, die aber in vielen Regionen große Fortschritte gemacht haben.

Hans Pritschow (Zentrum für MDL) aus Waldkirch und Dr. Eckehardt Rupp aus Freiburg stellten am Beispiel des Lymphnetzwerkes Freiburg dar, welche Organisations- und Kommunikationsstrukturen zum Erfolg führen. Die Auswertung der Ergebnisse zeigt schon heute, dass die ambulante Therapie durch die bewusste Einbeziehung des Patienten unter den individuellen Alltagsbedingungen zu schnelleren Behandlungsergebnissen führt. Dabei zeigt sich, dass der Patient unter diesen Bedingungen die Behandlungsergebnisse 365 Tage im Jahr erhalten und optimieren kann und sich ein - wie früher - immer wiederholender stationärer Aufenthalt in einer lymphologischen Fachklinik unnötig wird.

Dr. Volkmar Rahms (1. Vorsitzender des Lymphologicum e.V.) aus Magdeburg berichtete über Verhandlungen und die unterschiedlichen Modelle für eine integrierte Versorgung der Arbeit des Lymphnetzwerkes Magdeburg. Die Gespräche mit den Kostenträgern und der KV Sachsen-Anhalt waren die Voraussetzung für

eine neue Arbeits- und Vergütungsstruktur.

Im Anschluss an diesen Bericht wurden im zweiten Praxisteil weitere vier Patienten mit lymphangiologischen Erkrankungen vorgestellt. Die kollegiale Diskussion zwischen allen Fortbildungsteilnehmern förderte auch hier neue Therapie- und Versorgungsaspekte zutage.

Dem Teamwork unter den medizinischen Berufen gehört die Zukunft!

Auf diese Weise kann die Effizienz in der Versorgung des Patienten gesteigert und die zur Verfügung stehenden Mittel kostenbewusst eingesetzt werden.

Schlüsselaufgaben der zukünftigen Arbeit

Die neue zielgerichtete Abstimmung aller in der lymphologischen Versorgungskette arbeitenden Berufe und die verstärkte aktive Einbeziehung des Patienten in das Behandlungsprozedere sind die Schlüsselaufgaben der zukünftigen Arbeit für die ambulante Lymphologie.

Bei der Evaluation dieser Erweiterungsfortbildung zeigte sich, auf welche Weise jeder von dem anderen lernt und dass es großes Vergnügen macht, Knowhow auszutauschen. Dieser Kurs wurde von den Teilnehmern deshalb 14-mal mit sehr gut und viermal mit gut bewertet.

Die eingeladene Industrie (medi, Lohmann & Rauscher, Ofa und Juzo) trug die Kosten für die Mittags-, Abend- und Pausenbewirtung. Die fachliche Präsenz der Industrie war sehr wertvoll, denn auf diese Weise entstehen auch eine verbesserte produktbezogene Versorgung und Weiterentwicklung.

Wir danken *Dr. Anya Miller*, allen Referenten, Teilnehmern, Gästen, Patienten, der Industrie und der Helferin des Polikums für dieses kollegiale Fortbildungs-Wochenende. Wir haben alle voneinander gelernt.

Korrespondenzadresse

Oliver Gültig

Lt. Lehrkraft und Geschäftsführer Lymphologic med. Weiterbildungs GmbH Im Neurod 2

63741 Aschaffenburg

E-Mail: info@lymphologic.de

Indikationen zur KPE im Wandel der Zeit aus Sicht des Physiotherapeuten

Vom klassischen Lymphödem zum Mischödem des älteren Menschen

E. Streicher, München

Die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) ist eine hochwirksame Technik zur Behandlung von lymphostatischen Ödemen.

Entstauende Therapiemaßnahmen waren bereits seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt, sind jedoch durch die Blütezeit der Chirurgie weitgehend in Vergessenheit geraten. Die Wiederentdeckung der KPE erfolgte im 20. Jahrhundert unter anderen durch die Pioniere Dr. E. Vodder, Prof. M. Földi, Dr. J. Asdonk, Prof. S. Kubik, Dr. E. Kuhnke und Prof. Dr. H. Weissleder.

Durch das Zusammenwirken von ärztlichem und physiotherapeutischem Handeln sowie der Mitarbeit des Sanitätsfachhandels wurde ein schlüssiges Behandlungskonzept geschaffen, das ständig weiterentwickelt und optimiert wird. Schnell erkannte man, dass die Therapieerfolge der KPE nicht nur bei den Krankheitsbildern der Lymphologie wirkten, sondern auch bestens zur Behandlung von perioperativen oder posttraumatischen Ödemen geeignet waren.

Lockerung durch Fibrosegriffe

Durch wachsende Erfahrung und das Engagement der Lymphtherapeuten sowie dem ständigen Variieren der Kompressionstherapie gelang es auch, Gewebsveränderungen und Gewebenarben erfolgreich zu behandeln. Verhärtetes unelastisches Narbengewebe kann deutliche Funktionseinschränkungen bewirken. Zum Beispiel kann eine postoperative Narbe im Gesäßbereich einen messbaren Elastizitätsverlust der dorsalen Kette bewirken (SLR-Test), aber auch ein Kompressionssyndrom des N. ischiadicus auslösen.

Eine Lockerung des Gewebes erfolgt mit sogenannten "Fibrosegriffen" der Manuellen Lymphdrainage (MLD) und einer anschließenden Gewebe mobilisierenden Kompressionstherapie mit speziellen unebenen oder ebenen Schaumstoffeinlagen in der Kompressionsbandage. Durch die Bewegung und das Widerlager der Muskulatur innerhalb der Kompressionsbandage kommt es zur sanften Mobilisierung des Gewebes. Diese Art der Mobilisierung kann auch bei fibrotisch verändertem Gewebe im Bereich der Bursa suprapatellaris erfolgreich eingesetzt werden, um das eingeschränkte Bewegungsausmaß des Kniegelenks wieder zu verbessern.

In der Sportphysiotherapie lernte man die entstauende und entmüdende Wirkung der KPE nicht nur im Hochleistungssektor zu schätzen. Bei phlebo-lymphostatischen Ödemen setzen viele Phlebologinnen/en die KPE zur Entstauung und schnelleren Wundheilung ein. In der modernen frühfunktionellen physiotherapeutischen Behandlung möchte man auf die KPE unter anderem bei der Behandlung von CRPS (complex regional pain syndrome) und lähmungsbedingten Ödemen nicht mehr verzichten. Bei der Therapie dieser Patienten muss die Bandage so gestaltet werden, dass kein Ruhedruck entsteht, quasi als "zweite Haut". Das ist durch die Anlage von kohäsivem Bandagematerial möglich. Die funktionelle lymphologische Rehabilitation besitzt bei der Behandlung von Patienten mit CRPS eine Schlüsselrolle.

Patientinnen mit Lipo-lymphödemen verhilft die KPE zu Schmerzlinderung und Umfangreduktion. Dadurch erhalten die betroffenen Frauen die Chance, ihren Alltag wieder besser meistern zu können.

Demographische Entwicklung

Die demographische Entwicklung der westlichen Industrieländer stellt die KPE vor ein neues Aufgabengebiet. Im physiotherapeutischen Bereich stellen sich immer häufiger ältere Patienten mit Mehrfacherkrankungen vor. Oftmals leiden sie unter Herzerkrankungen, veränderter Blutgerinnung, extrem dünner Haut und Gefäßerkrankungen. Um sich in der physiotherapeutischen Praxis besser auf die älteren Patienten einzustellen, hier einige Tipps zur Praxisausstattung:

- eine rutschfeste Matte als Unterlage,
- verschiedene Anziehhilfen zur Auswahl,
- einen Ruheraum, wenn es nach der Therapie zu Blutdruckschwankungen kommen sollte.
- Behandlungsliegen, die für über 160 kg Tragfähigkeit ausgelegt sind.

Durch das erhöhte Sturzrisiko kommt es häufiger zu Verletzungen, die infolge des Alters der Patienten und oftmals bestehender Vorerkrankungen schlechter verheilen

Aufgrund ihrer langjährigen Erfahrung und unterstützt durch das neue, ständig verbesserte Materialangebot ist die völlig nebenwirkungsfreie Entstauungstherapie in der Lage, auch diese neuen Aufgabengebiete bestens zu bewältigen.

Der Beitrag beruht auf einem Vortrag auf dem 4. Münchner Lymph-Symposium 2013 am 13.03.2013.

Korrespondenzadresse

Eva Streicher Würmtalstr. 100 81375 München

E-Mail: Streicher.eva@t-online.de

Laudatio zum 85. Geburtstag von Prof. Dr. Horst Weissleder

"Das Studium der Lymphgefäße gewinnt zunehmend das Interesse der Forscher. Die Anatomen versuchen mit allen Mitteln, die Beschaffenheit der Lymphgefäße in den unterschiedlichen Regionen des menschlichen Körpers zu erfassen. Im Vordergrund steht die Frage: Wo beginnen die Lymphgefäße? Die Pathologen überrascht die Häufigkeit und die Schwere der Erkrankungen des Lymphgefäßsystems (LGS), und sie sind einstimmig der Meinung, dass die Lymphgefäße eine viel größere Rolle spielen bei einer Fülle von Erkrankungen, als bisher angenommen. Soviel Forschereifer bleibt nicht folgenlos, und wir sehen schon erstaunliche Resultate. Aber wir müssen uns auch eingestehen, dass der wissenschaftliche Fortschritt nur mit extremer Langsamkeit vonstattengeht. Warum diese Zähflüssigkeit im Voranschreiten der Wissenschaft in der Lymphologie?

Das Haupthindernis liegt in der Schwierigkeit, die pathologischen Ursachen der Erkrankungen des Lymphgefäßes zu erfassen, weil die kleinsten Lymphkapillaren immer noch nicht richtig darstellbar sind ..."

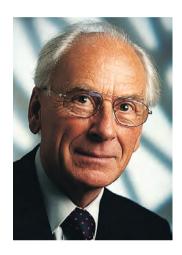
So die Einleitung von *Sappey* in seiner großartigen Darstellung der "Anatomie, physiologie, pathologie des vaisseaux lymphatiques considerés chez l'homme et les vertébrés" von 1874.

Hat sich seit rund 140 Jahren irgendetwas geändert?

Im Wissensstand der allgemeinen Medizin von 2013 sicher nur wenig, indem das Lymphsystem weder während des Studiums noch während der klinischen Ausbildung eines Arztes auch nur irgendeine Rolle spielt.

Aber in den Fachdisziplinen bewegt sich einiges: Phlebologen und Dermatologen, Gefäßchirurgen und Traumatologen oder sogar die Onkologen entdecken langsam das Lymphgefäßsystem (LGS), welches Ihnen bei ihren therapeutischen Bemühungen immer wieder Streiche spielt. Auch der niedergelassene Allgemeinmediziner wird zunehmend mit der Notwendigkeit der Verordnung Manueller

Lymphdrainage konfrontiert und muss sich häufiger mit dem LGS auseinandersetzen. Wie schon *Sappey* beschreibt: Ohne bessere anatomische, physiologische und pathologische Kenntnisse bewegt sich gar nichts. Und doch ist in den letzten 40 Jahren einiges geschehen. Die bildgebende Diagnostik des LGS mit Einführung



zunächst der direkten öligen, später der szintigraphischen Lymphographie katapultierte den Wissensstand in der Lymphologie nach vorne. An dieser Entwicklung war und ist unser Jubilar *Horst Weissleder* entscheidend beteiligt. Schon mit seiner Habilitationsschrift "Lymphographische Untersuchgungen zur Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Ductus thoracicus" 1964 ist der Schwerpunkt für seine zukünftige wissenschaftliche Tätigkeit gegeben: die Lymphologie.

Über seine weltweite Tätigkeit ist in der Festschrift zu seinem 80. Geburtstag 2008 nachzulesen. Damals ein Datum, bei welchem viele dachten, dass es als krönender Abschluss der Karriere willkommen wäre, um sich endlich der verdienten Ruhe hinzugeben, ist dieses Datum für Horst Weissleder eher Startsignal für weitere Unternehmungen. Durch seine bahnbrechende Einführung und Perfektionierung der Funktionslymphszintigraphie als diagnostischer Goldstandard zur Beurteilung der Lymphgefäßfunktion hat er seit langem ein Gespür entwickelt für den Wert

neuer Darstellungsverfahren des LGS. Sofort erkennt er als "alter Hase" das diagnostische Potenzial neuer Methoden, wie zum Beispiel der aktuell in Erprobung stehenden Indocyaningrünfluoreszenz-Lymphographie. Mit diesem Verfahren lässt sich nicht nur die aktive Tätigkeit des LGS, sondern auch die Steigerung der Lymphangiomotorik unter Einsatz der Manuellen Lymphdrainage erfassen, Untersuchungen, die mit konventionellen nuklearmedizinischen Methoden höchst problematisch sind. Als erfahrener "Internetprofi" navigiert er souverän weltweit in allen medizinischen Bibliotheken, um das jeweils Aktuellste nicht zu verpassen, Kontakte zu knüpfen und Netze aufzubauen: Ein echter Pontifex, ein Brückenbauer.

Beispielhaft ist die Nachwuchsförderung, die Horst Weissleder seit Jahrzehnten betreibt: Ein echter Chef alter Schule, der sich als Grandseigneur immer persönlich um das Weiterkommen seiner Schüler kümmert, wie es früher üblich war, aber leider heute nicht mehr üblich ist. Wir Jüngeren können nur mit großen Augen voller Bewunderung feststellen, was "der Alte vom Berg" da wieder herausgefunden hat. Aber nicht nur das Herausfinden ist wichtig, nein, das Teilen, das Mitteilen dieser Neuigkeiten ist das Entscheidende. Und dies geschieht in regelmäßigen Infobriefen der DGL, die höchst aktuell das Neueste von der lymphologischen Front berichten.

Für dieses Lebenswerk in Sachen Lymphologie wurde Horst Weissleder 2011 von der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen die höchste Anerkennung in Form der Verleihung der Mascagni-Medaille ausgesprochen.

Wir sind alle froh, dass jemand mit einem solchen Erfahrungsschatz für uns klärt, was wichtig, was unwichtig, was Zukunftspotenzial hat und was nicht und der dieses Wissen bereitwillig mit uns teilt.

Obwohl doch auch schon in die Jahre kommend, bleiben wir doch alle Schüler unseres verehrten Lehrers und sind stolz darauf, aus dieser "Weissleder-Schule" hervorgegangen zu sein.

Wie macht er das alles nur mit 85 Jahren?

Nun, zu einem lebendigen Geist gehört bekanntermaßen ein trainierter Körper: Und auch hier ist unser Jubilar mit täglichen Spaziergängen mit Hund beispielhaft; er schreckt auch vor größten Belastungen, wie Stützmauern betonieren, Bootsstege reparieren am fernen Winnipesaukee-See, Bäume fällen, bevor sie dem Nachbarn aufs Dach fallen, nicht zurück.

Wir wünschen ganz eigennützig Horst Weissleder für die weitere Zukunft diese Schaffenskraft, Lebensfreude und Gesundheit, damit er uns alle in lymphologischen Dingen auf Trab halten kann.

Ch. Schuchhardt

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie

Quelle: Schuchhardt Ch. (Hrsg.): Lymphologie heute und morgen. Rabe Verlag, Bonn 2013.

Lymphologisches Symposium zu Ehren des Jubilars

Am 19. Februar 2013 wurde *Prof. Horst Weissleder*, Ehrenpräsident der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie (DGL), 85 Jahre alt. Dieser Anlass wurde am 9. März gebührend mit einem wissenschaftlichen lymphologischen Symposium und einem Festabend in Freiburg gefeiert.

In seiner Laudatio (s. o.) hob *Dr. Christian Schuchhard* (Freiburg) die besonderen wissenschaftlichen Leistungen von *Prof. Weissleder* hervor sowie seine Fähigkeit, sich neues Wissen anzueignen und dieses an andere weiterzugeben.



Prof. Weissleder und sein Sohn Ralph.

Der Sohn des Jubilars, Dr. Ralph Weissleder, war aus Boston, MA/USA, angereist, um seine Forschungsergebnisse zur intravitalen Fluoreszenzmikroskopie am lebenden Mausmodell zu präsentieren. Diese Methode ermöglicht es zum Beispiel, in vivo zu beobachten, wie der Körper seine speziellen Immunantworten auf verbliebene Krebszellen einleitet und wie ein Tumor seine Angiogenese, seine Gewebeinvasion und seine Metastasierungskapazität steuert. Eine neue interessante Verwendungsmöglichkeit der Methode, so Dr. Weissleder, sei die In-vivo-Überprüfung an Tumorzellen, ob Krebsmedikamente wirken würden.

Prof. Hellmuth Zöltzer, Kassel, schilderte seine neuen, lichtmikroskopisch, immunhistochemisch und transmissionselektronenmikroskopisch gewonnenen

Ergebnisse zur ungleichen Verteilung von Lymphgefäßen in verschiedenen menschlichen Hautarealen wie etwa Augenlid, Wange, Bauch- oder Rückenhaut und Schamlippe.

Im Vortrag von *Prof. Jörg Wilting* (Göttingen) ging es um die Charakterisierung von potenziell fehlregulierten Molekülen in der Entstehung von Lymphangiomen. Dafür hatte er Lymphendothelzellen aus Lymphangiomgewebe von Säuglingen isoliert, in Kultur genommen und mithilfe von immunhistologischen Tests und Microarray-Genanalyen untersucht.

Einen Überblick über die Entwicklung chirurgischer Optionen für die Therapie von Lymphödempatienten stellte *Prof. Rüdiger Baumeister* aus München vor. Ging es früher darum, überschüssiges Gewebe zu entfernen, so versuchen die Chirurgen heute, Lymphflüssigkeit durch lymphovenöse Verbindungen abzuleiten oder das Lymphgefäßsystem durch Lymphbypässe oder Lymphgefäßtransplantate zu rekonstruieren.

Dr. Robert J. Damstra, Drachten/Niederlande, präsentierte einen ganzheitlichen interdisziplinären Ansatz zur Therapie von Lymphödempatienten und stellte die Liposuktion als erfolgversprechende Option bei Lymphödemen mit übermäßig eingelagertem Fettgewebe vor. Laut Dr. Damstra konnten mit dieser Methode Volumenverringerung bis zu 100 % erreicht werden, die auch noch Jahre später erhalten blieben.

Auf humorvolle Art stellten Oliver Gültig (Aschaffenburg) und Hans Pritschow (Waldkirch) gemeinsam mit ihren Ehefrauen den sogenannten "Weissleder-Dominoeffekt" vor. In seiner Zeit als Präsident der DGL hatte Prof. Weissleder zusammen mit anderen ein lymphologisches Fortbildungsangebot für niederge-



Prof. Weissleder mit Arthur und Mary Lamy aus Zürich.

lassene Ärzte initiiert (Curriculum Lymphologie unter der Schirmherrschaft der DGL). Seitdem wurden immer mehr Kurse für Ärzte (auch vom BVL) ins Leben gerufen, was inzwischen zu über 70 Lymphnetzen in ganz Deutschland führte.

Dr. Wolfgang Brauer machte sich in seinem Vortrag Gedanken über ungelöste Probleme und offene Fragen in der bildgebenden Diagnostik des Extremitätenlymphödems. So fragte er sich unter anderem, ob das Lymphsystem zu trainieren sei, da Sportler häufig erniedrigte Transportkapazitätswerte bei der Funktionslymphszintigraphie aufweisen.

Dr. Anya Miller, Berlin, referierte über die Versorgungsrealität von Ödempatienten. Für ihre Studie hatte sie von Dezember 2011 bis April 2012 57 Lymphödempatienten der Dermatologie des MVZ Polikum Friedenau in Berlin mit einem Fragebogen zu ihrer Erkrankung und Versorgungssituation, ihren Erfahrungen sowie Kenntnissen der wirtschaftlichen Situation befragt.

Zum Abschluss beschrieb *Dr. Walter Döller*, Wolfsberg/Österreich, noch die frühere und gegenwärtige Situation der Lymphologie in Österreich.

K. Breitenborn

Quelle: Lymphologisches Symposium zum 85. Geburtstag von Prof. H. Weissleder, am 9.3.2013 in Freiburg.

Nachruf

Frau Christa Bartetzko-Asdonk

Am 13. Mai 2013 ist *Frau Christa Bartetzko-Asdonk*, Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie, im Alter von 85 Jahren in der Schweiz verstorben.



Durch *Christa Bartetzko-Asdonk* ist die Lymphologie in Deutschland überhaupt erst bekannt geworden. Sie lernte als Kosmetikerin die Manuelle Lymphdrainage

bei *Dr. Emil Vodder* kennen. Begeistert von der Methode machte sie ihren späteren Ehemann *Dr. Johannes Asdonk* auf die therapeutischen Möglichkeiten dieser Behandlungsmethode aufmerksam. Er griff diese Anregung sofort auf und erlernte selber in mehreren Kursen die Manuelle Lymphdrainage bei *Dr. Vodder.* Mit der Komplettierung der Behandlungsmethode durch Hinzufügen der Kompressionsbandage und zusätzlicher Behandlungsgriffe, wie zum Beispiel den Fibroselockerungsgriffen, wurde die Methode weltweit bekannt und stellt bis heute die Therapieoption Nummer eins bei der Behandlung von Patienten mit Lymphödemen dar.

Mit mutiger Weitsicht gründeten *Johannes Asdonk* und seine Frau *Christa* die weltweit erste lymphologische Fachklinik zur stationären Behandlung von Patienten mit Lymphödemen, welche heute als "Mutter aller Lymphkliniken" international hohes Ansehen genießt. Zusätzlich schufen sie die erste Fachschule für Manuelle Lymphdrainage und Kompressionstherapie zur Ausbildung von Lymphdrainage-Therapeuten und trugen damit maßgeblich zur weltweiten Verbreitung der Methode bei.

Mit großem Dank für ihren jahrzehntelangen Kampf zur Etablierung dieser einzigartigen Behandlungsweise zunächst in Deutschland, später weltweit, und mit großer Trauer über den Verlust möchten wir der *Familie Asdonk-Bartezko* unsere tiefe Anteilnahme auszudrücken.

Eine Pionierin der ersten Stunde ist der Lymphologie verlorengegangen.

Für den Vorstand der DGL

Ch. Schuchhardt

Aus unserem Verlag



Maria Zabel

DIN A-5 112 Seiten mit 70 farbigen Abbildungen ISBN 978-3-934371-47-7 Best.-Nr. 6830047 25,– Euro



Joachim Dissemond

15,5 x 22,5 cm 286 Seiten mit über 400 farbigen Abbildungen ISBN 978-3-934371-48-4 Best.-Nr. 6830048 34,50 Euro

Etwa 53 Dermatosen können im Gesicht auftreten. Einige lassen sich schwer voneinander unterscheiden. So ist zum Beispiel die Abgrenzung einer Psoriasis von einem seborrhoischen Ekzem nicht immer einfach. Auch die Differenzialdiagnose zwischen einer Rosacea und einem Lupus erythematodes ist manchmal schwierig. Gesichtsdermatosen zu erkennen, ist die Kür in der Dermatologie.

Die bedeutendsten und häufigsten Gesichtsdermatosen, deren Klinik, Diagnose und Therapie, werden in diesem Buch beschrieben und mit zahlreichen anschaulichen Farbfotos zu den Krankheitsbildern illustriert.

Die Autorin Prof. Dr. med. Maria Zabel leitet das Haut-, Allergie- und Venenzentrum in Recklinghausen und war viele Jahre lang Chefärztin einer großen Hautklinik. Das Buch "Hautveränderungen im Gesicht" richtet sich an Mediziner und interessierte Laien, die gleichfalls von der großen Erfahrung der Autorin profitieren können.

Für eine dauerhaft erfolgreiche Therapie von Patienten mit chronischen Wunden ist es unbedingt erforderlich, die zugrunde liegenden Ursachen zu kennen und falls möglich zu behandeln. Daher ist eine exakte Diagnostik notwendig, bevor eine spezifische Therapie eingeleitet wird. Neben der Erhebung der Anamnese ist es insbesondere die klinische Inspektion, die es dem Therapeuten erlaubt, eine weiterführende Diagnostik zielgerichtet zu beginnen. Der Schwerpunkt dieses anschaulichen Buches liegt daher auf der Beschreibung der typischen klinischen Befunde von verschiedenen Wundtypen und deren Wundumgebung. Die Wunden werden jeweils mit zahlreichen Bildern illustriert. Die zweite Auflage ist vollständig überarbeitet und aktualisiert und

Die zweite Auflage ist vollständig überarbeitet und aktualisiert und wurde mit zahlreichen neuen Bildern versehen.

Aus dem Inhalt:

- Definition chronischer Wunden
- klinische Symptome: Wundoberfläche, Wundumgebung
- chronische Wunden mit den Grundlagen der Diagnostik und Therapie
- Grundprinzipien der modernen feuchten Wundbehandlung



Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V.



Liebe Mitglieder, Mai 2013

das Programm für die mit der GDL gemeinsam ausgerichtete Jahrestagung in Marktoberdorf vom 3. bis 5. Oktober 2013 ist weitgehend fertiggestellt. Unter mehreren Schwerpunktthemen sind einmal die Zusammenhänge zwischen Haut und Lymphgefäßsystem mit Beiträgen zur Grundlagenforschung, zu den therapeutischen Möglichkeiten wie auch Auswirkungen kosmetischer Behandlungen am Lymphgefäßsystem vorgesehen. Des Weiteren kommen die Themen Wunde und Lymphgefäßsystem und das Adipositas assozierte Lymphödem nicht zu kurz. Schauen sie sich das vorläufige Programm auf unserer Homepage an!

Am 19. Februar beging unser Ehrenpräsident *Prof. Dr. Horst Weissleder* in altbekannter Frische seinen 85. Geburtstag. Herzliche Geburtstagsgrüße von Seiten der DGL wurden anlässlich eines in Freiburg abgehaltenen lymphologischen Symposiums übermittelt (siehe auch S. 48/49). Trotz der Belastungen durch seine internationale Repräsentanz der Lymphologie findet er immer noch Zeit und Kraft für die regelmäßige Anfertigung und Aussendung der von allen Mitgliedern viel gelobten lymphologischen Infobriefe. Herzlichen Dank dafür und weiterhin die Gesundheit und Schaffenskraft, von der wir alle so sehr profitieren.

Erfreulicherweise treffen mehr und mehr Förderanträge zur Unterstützung von Studien im Sekretariat der DGL ein: Eines der Hauptanliegen unserer Gesellschaft ist die Förderung der Lymphologie durch Erkenntnisgewinn mittels wissenschaftlicher Forschung.

Im Brennpunkt der gemeinsamen Arbeit der Präsidenten von GDL, BVL und DGL ist unverändert die Erstellung erweiterter ICD-10-Klassifizierungen und die Ausarbeitung eines Curriculums zur Vorlage bei der Bundesärztekammer. Über die weiteren Entwicklungen wird bei der Mitgliederversammlung in Marktoberdorf am Freitag, dem 04. 10. 2013, berichtet werden.

Kommen sie möglichst zahlreich zu dieser Mitgliederversammlung: Der gesamte Vorstand ist neu zu wählen!

Mit freundlichen Grüßen Für den Vorstand

Dr. Christian Schuchhardt Präsident der DGL E-Mail: chrischuchhardt@web.de

Mitteilungen der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e.V.



Novellierung der Musterweiterbildungsordnung (MWBO) – Antrag Zusatzweiterbildung Lymphologie

Der Deutsche Ärztetag hat die Bundesärztekammer (BÄK) beauftragt, die seit 2003 bestehende Version der MWBO zu überarbeiten. Um die betreffenden Fachgesellschaften und Berufsverbände an der inhaltlichen Gestaltung effektiver zu beteiligen, erfolgt die Novellierung über eine internetbasierte elektronische Plattform (Wiki-BÄK), zu der jede Fachgesellschaft eine Zugangsberechtigung erhielt. Bis zur Terminabgabe am 7. 5. 2013 haben über 100 Fachgesellschaften und Berufsverbände ihre Vorschläge eingebracht. Laut Beschluss des Deutschen Ärztetages soll die Fachärztliche Weiterbildung anhand von Kompetenzen strukturiert werden. Die zukünftige Weiterbildung nach der Approbation soll somit vorrangig über Inhalte und weniger über Zeiten und Richtzahlen definiert werden. Wo notwendig und sinnvoll, soll die ambulante Weiterbildungsmöglichkeit gestärkt werden und auch berufsbegleitende Weiterbildungsmöglichkeiten (z.B. E-Learning etc.) geschaffen wer-

Für die zukünftige, kompetenzbasierte MWBO werden insgesamt vier Kompetenz-Level gefordert, die bis zur Facharztprüfung durchlaufen werden müssen. Level 1 wird dabei mit erfolgreich absolviertem Medizinstudium erworben und ist damit nicht Gegenstand der zukünftigen MWBO. Im Kompetenzlevel 2 sollen "eingehende Kenntnisse in Bezug auf Prävention, Früherkennung, Erkennung, Diagnostik, Differenzialdiagnostik, konservative und operative Behandlungsmöglichkeiten, Nachsorge und Rehabilitation der wesentlichen Krankheitsbilder vermittelt werden. Im Level 2 sollen zum Beispiel komplexe Krankheitsbilder beziehungsweise Handlungsfelder genannt werden, für die der Arzt/die Ärztin mit Abschluss der Weiterbildung über eingehende Kenntnisse verfügen muss. Das Kompetenzlevel 3 der novellierten MWBO beschreibt Erfahrungen und setzt die Fähigkeit voraus, medizinische Maßnahmen bei den fachspezifischen Krankheiten anzuwenden. Im Kompetenzlevel 4 werden über die bisher erworbenen Kenntnisse, Erfahrungen und Fähigkeiten hinausgehende Fertigkeiten im Bezug auf konservative und operative Untersuchungs- und Behandlungsverfahren der wesentlichen Krankheitsbilder beschrieben, die selbstständig und routinemäßig durchgeführt werden. Wenn einzelne Inhalte beschrieben werden, dann müssen diese mit Richtzahlen belegt werden. Alle angegebenen Richtzahlen müssen sich dabei an didaktischen Anforderungen und realistischen Versorgungszahlen orientieren. Nach einer Entwurfsphase bis zum 7. 5. 2013 über die Wiki-BÄK-Plattform mit Einbindung der Fachgesellschaften und Berufsverbände erfolgt in 2013/14 die Konsentierungsphase durch Gremienbefassung in Landesärztekammern und BÄK mit geplanter Beschlussphase 2014/2015 im Rahmen des 117. Deutschen Ärztetages. Fachgesellschaften (wie z. B. die GDL) agieren auf der Wiki-BÄK-Plattform dabei als "Editoren" mit Schreib-, Lese- und Kommentarrecht. Berufsverbände (wie z. B. der BVL) sind dabei Partner und haben Lese- und Kommentarrecht.

Unter Federführung der Fachgesellschaft GDL in enger Zusammenarbeit und einvernehmlicher Abstimmung mit der DGL und dem BVL wurde fristgerecht eine Zusatzweiterbildung Lymphologie entsprechend der Kompetenzlevel 2 bis 4 erarbeitet und auf der Wiki-BÄK-Plattform veröffentlicht. Die Zusatzweiterbildung Lymphologie umfasst dabei in Ergänzung zu einer bestehenden Facharztkompetenz das Ziel, die Vorbeugung, die Diagnostik und die therapeutischen Möglichkeiten von Erkrankungen des Lymphgefäßsystems zu beherrschen. Vorrausetzung für den Erwerb der Zusatzweiterbildung Lymphologie ist eine Facharztanerkennung als Internist, Chirurg, Allgemeinmediziner, Dermatologe, Gynäkologe, HNO-Arzt, Kinderarzt oder Facharzt für Physikalische Medizin und Rehabilitation. Die vorgeschlagene Weiterbildungszeit soll insgesamt 18 Monate betragen, wobei sechs Monate im Rahmen der Facharztweiterbildung und sechs Monate in einer ambulanten Schwerpunktpraxis abgeleistet werden können.

Die bestehende Distanz zwischen klinischen Zentren und Fachkliniken mit Schwerpunkt Diagnostik und Therapie von lymphologischen Krankheiten und Forschungszentren bzw. Universitäten könnten durch eine anerkannte Zusatzweiterbildung Lymphologie entscheidend verringert werden. Mittelfristig würde eine solche Zusatzweiterbildung zu einer notwendigen Wissensverbreiterung aller medizinischen Fachrichtungen führen und somit auch die Patientenversorgung verbessern. Mit der vorgeschlagenen Zusatzbezeichnung Lymphologie könnte eine eklatante Versorgungslücke geschlossen werden, und Deutschland würde mit dieser zertifizierten ärztlichen Weiterbildung zum Lymphologen in Europa und auch weltweit Vorreiter.

Dr. Michael Oberlin Földiklinik Hinterzarten Generalsekretär der GDL E-Mail: michael.oberlin@foeldiklinik.de

Nachrichten aus dem Berufsverband der Lymphologen e. V.

Einladung zur Mitgliederversammlung

Der Vorstand des BVL lädt hiermit fristgerecht zur ordentlichen Mitgliederversammlung ein.

Datum: Samstag, den 5. 10. 2013

Ort: 87616 Marktoberdorf, Veranstaltungshalle Modeon

Zeit: 12.45-13.45 Uhr s.t.

Die Mitgliederversammlung findet im Rahmen der gemeinsamen Jahrestagung von DGL und GDL statt.

Vorläufige Tagesordnung:

TOP 1 Begrüßung, Feststellung der Beschlussfähigkeit

TOP 2 Bericht des Vorstands
TOP 3 Bericht der Kassenprüfer
TOP 4 Wahlen (2. Vorsitzende/r)
TOP 5 Anträge, Verschiedenes

Anträge bitten wir, bis zu zwei Wochen vor der Versammlung schriftlich an den Vorstand zu senden.

ICD-10-Kodierung

Die gemeinsam mit der DGL entwickelten differenzierten ICD-10-Kodierungen lymphangiologischer Krankheitsbilder hat der Vorstand Anfang Dezember 2012 beim DIMDI eingereicht. Inzwischen haben wir auch eine Rückmeldung erhalten. Es gibt offenbar keine Probleme, wenn lediglich die fünfte Stelle geändert werden soll. Also zum Beispiel eine neue 189.01. Dies könne auch im Rahmen der jährlichen Anpassung der deutschen Version des ICD-10 erfolgen. Änderungen bei der dritten oder vierten Stelle allerdings seien nicht als deutscher Alleingang möglich. Hier wurden wir an die WHO verwiesen. Bei der WHO wird derzeit ein neuer ICD entwickelt.

Zusatz-Weiterbildung Lymphologie

Die Bundesärztekammer plant für 2014 oder 2015 eine neue Musterweiterbildungsordnung (MWBO). Derzeit befindet sich diese im Stadium der Abstimmung mit den wissenschaftlichen Gesellschaften und Berufsverbänden. Der BVL hat Beobachterstatus, federführend bei der Einbringung der Inhalte ist die GDL. Zusammen mit Herrn *Dr. Schuchhardt* von der DGL und dem Präsidenten des BLV, *Dr. Schrader*, hat ganz wesentlich *Prof. Dr. Baumeister* die Inhalte einer möglichen Zusatzweiterbildung Lymphologie erarbeitet und bei der BAEK eingebracht. Die zu erwerbenden Fertigkeiten und Kenntnisse gehen natürlich über die bisher im Rahmen der Weiterbildung Phlebologie erworbenen Inhalte hinaus. Die geplante Weiterbildungszeit wird 18 Monate betragen, davon sechs Monate in einer lymphologischen Schwerpunktpraxis. Es soll differenziert werden zwischen einem operativen und einem konservativen Zweig. Noch aber steht die MWBO ganz am Anfang der Neugestaltung.

Dr. Klaus Schrader Präsident des BVL E-Mail: gefaesszentrum-hof@telemed.de

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

Erfolgreiche, lymphologische Wintertagung von 11–13. Jänner 2013 in Walchsee

Circa 120 Teilnehmer erfuhren Wissenswertes bei der ersten internationalen Fachtagung für Lymphologie in Walchsee. Die Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Lymphologie lud von 11. bis 13. Jänner 2013 zu einer internationalen Fachtagung zum Thema "Lymphologie in Theorie und Praxis" ein. Hochkarätige Referentinnen und Referenten aus den Niederlanden, Deutschland, der Schweiz, Australien und Österreich präsentierten einem interessierten internationalen Fachpublikum das breite Spektrum der Versorgungslage und Behandlungskonzepte im deutschsprachigen Raum. Zudem wurden Grenzen und Möglichkeiten der Diagnostik bis hin zu therapeutischen Möglichkeiten thematisiert und diskutiert. Renommierte Fachaussteller und Experten aus Österreich, Deutschland und den USA stellten im Rahmen der Fachtagung Neuerungen und Entwicklungen im Bereich der Lymphologie vor.

"Wir sind sehr stolz, dass wir das Ziel unserer Tagung erreichen konnten – nämlich einen gegenseitigen Austausch von Wissen, Erfahrungen und Innovationen herzustellen. Das Feedback der 120 Teilnehmerinnen und Teilnehmer war so positiv, dass wir für das Jahr 2014 bereits eine Sommertagung andenken", bestätigt Dieter Wittlinger, Sekretär der Gesellschaft.

In praxisorientierten Workshops wurden Anwendungen wie Bandagieren, Kinesiotaping, Kompression und Hivamat® (= Massage tiefliegender Strukturen mittels Gerät) vertieft. Der Festvortrag von *Prof. Hildegard Wittlinger* über die Geschichte der manuellen Lymphdrainage umrahmte die Fachtagung. Zwischen den Vortragsblöcken hatten die Besucher die Möglichkeit, das attraktive Bewegungsangebot der winterlichen Kaiserwinklgemeinde zu nutzen und mit Rodeln, Langlaufen und Schneeschuhwandern kennenzulernen. Schließlich spielt Bewegung auch in der Therapie von lymphologischen Krankheitsbildern eine zentrale Rolle.

Der mit 2500 Euro dotierte Dr. Vodder/G. Wittlinger-Preis ging an Thomas Seitz und Dr. Angela Lee-Schultze. Ein besonderes Highlight der lymphologischen Wintertagung war die Verleihung des Dr. Vodder/G. Wittlinger-Preises an Thomas Seitz, BSc., für seine wissenschaftliche Arbeit mit dem Titel "Effektivität der manuellen Lymphdrainage bei sekundärer Lymphabflussstörung", und an Dr. Angela Lee-Schultze für ihre wissenschaftliche Arbeit mit dem Titel "Über die Wirkung der manuellen Lymphdrainage – eine retrospektive Studie".

Prof. Dr. Erich Brenner (Präsident der GfMLV)

Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und lymphologische Therapien http://www.gfmlv.at/

Sekretariat:

Frau Marianna Kapfinger Alleestrasse 30, 6344 Walchsee / Kaiserwinkl / Tirol

Österreich

Tel.: +43 5374 5245, Tel.: +43 5374 5245-4

E-Mail: m.kapfinger@wittlinger-therapiezentrum.com

Aus unserem Verlag



H. Pritschow und
C. Schuchhardt (Hrsg.)

Das Lymphödem und die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie

Ein Handbuch für die Praxis in Wort und Bild

3. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage mit 400 meist farbigen Abbildungen und 29 Tabellen, 279 Seiten ISBN 978-3-934371-45-3 Best.-Nr. 6830045 Viavital Verlag GmbH Köln 2010 Preis: 33,50 Euro

Erkrankungen des
Lymphgefäßsystems

6. erweiterte und vollständig überarbeitete Auftage
mit 296 Abbidungen und 90 Tabellen

Horst Weissleder und
Christian Schuchhardt
(Hog.)

Gülfig, M. Hartmann, E. Klaiserling, S. L. Klaisevatt,
W. Schmeider, L. C. Wurd, R. Weissleder, N. Zötzer

Linker Mitzeler, N. Zötzer

H. Weissleder und C. Schuchhardt (Hrsg.)

Erkrankungen des Lymphgefäßsystems

5. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage mit 296 meist farbigen Abbildungen und 90 Tabellen, 644 Seiten ISBN: 978-3-934371-46-0 Format: 12.5 x 19 cm

Best.-Nr. 6830046 Viavital Verlag GmbH Köln 2011 Preis: 42 Euro

Der fortschreitende Verlauf des Lymphödems lässt sich nur durch die konsequente Anwendung physikalischer Entstauungsmaßnahmen wirksam aufhalten. Die ambulante Ödemtherapie in der physiotherapeutischen Praxis stellt den Lymphdrainagetherapeuten vor spezielle Aufgaben, für die dieses Handbuch Lösungen anbietet.

Das anschauliche und anwendungsorientierte Buch vermittelt in übersichtlicher und einprägsamer Weise das Diagnoseund Behandlungskonzept erfahrener Spezialisten auf diesem Gebiet. Seit vielen Jahren hat es sich bei der Ausbildung von Lymphdrainagetherapeuten bewährt, dient aber auch Ärzten, Orthopädietechnikern und Patienten als Nachschlagewerk.

Die 3. Auflage wurde aktualisiert und vollständig überarbeitet. Es fließen die neusten Erkenntnisse in den theoretischen Grundlagen ein. Zusätzlich findet der Leser in der Neuerscheinung ausführliche und aktuelle Informationen über Wundbehandlung und -versorgung sowie über die Therapie des Genitallymphödems der Frau.

PLZ, Ort

Schon seit vielen Jahren gilt dieses Buch als wichtiges Standardwerk der Lymphologie für Ärzte und Lymphdrainagetherapeuten. Die enorme Fülle neuer Entwicklungen hat dazu geführt, dass in der 5. Auflage alle Kapitel aktualisiert und an den heutigen Kenntnisstand angepasst wurden. Dies führte zu einer vollständigen Überarbeitung des gesamten Buches mit umfangreichen Erweiterungen im Text-, Bild- und Literaturteil.

Neue anatomische Erkenntnisse wurden dabei ebenso mit einbezogen wie aktuelle Entwicklungen im Bereich der Mikrozirkulation (Starling-Prinzip) und der apparativen Diagnostik. So enthält das Buch ein neues Kapitel über die bioelektrische Impedanz-Analyse für den frühzeitigen Nachweis eines Lymphödems. Auch der Adipositas als Risikofaktor bei der Lymphödementwicklung wurde ein eigenes Kapitel gewidmet. Die bereits erwähnte Laseranwendung als eine Möglichkeit der Lymphödemtherapie wurde durch weitere alternative Therapieverfahren ergänzt.



Coupon ausfüllen und einsenden an:

WPV Verlag GmbH Belfortstraße 9 50668 Köln Tel. 0221/988301-00 Fax 0221/988301-05

Schneller gehts per E-Mail: info@wpv.de oder über www.der-niedergelassene-arzt.de

Ja, hiermit bestelle ich zum Preis von Euro (zzgl. Versandkosten)	Diese Bestellung kann innerhalb von 10 Tagen (Datum des Postvermerks) schriftlich widerrufen werden beim WPV Verlag GmbH,Belfortstraße 9, 50668 Köln.
Expl.	Datum, Unterschrift:
	Mein Zahlungswunsch:
	☐ Bequem und bargeldlos
	Geldinstitut:
BestNr.	BLZ:
	Konto-Nr.:
Name, Vorname	☐ Nach Erhalt der Rechnung
Straße, Nr.	

Datum, Unterschrift:

Lymphologie 2013

Lymphödem und chronische Wunden

37. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie



und

Lymphologica 2013 der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen



3. bis 5. Oktober 2013 Veranstaltungshaus Modeon Marktoberdorf

Kongresspräsidenten:

Dr. Michaela Knestele Prof. Dr. Dr. Rüdiger Baumeister

Veranstalter:

Deutsche Gesellschaft für Lymphologie e. V. und Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e. V. Kontakt: post@dglymph.de Weitere Informationen: www.dglymph.de

Programm

Donnerstag, 3. 10. 2013

Refresher-Kurse Workshops Patientenforum mit Kurzreferaten zur Lymphologie und Diskussionsforum mit regionalen und überregionalen Experten

Freitag, 4. 10. 2013

Haut und Lymphe Wunde und Lymphödem

Samstag, 5. 10. 2013

Konservative und operative Therapie: miteinander oder gegeneinander Lymphe im Paragraphendschungel

24th World Congress of the International Society of Lymphology

16. bis 20. Sepetmber 2013 Ort: Rom/Italien

Under the auspices of:

Società Italiana di Linfoangiologia European Society of Lymphology ILS-Latin Mediterranean Chapter

Informationen:

www.lymphology2013.com

55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie

2. bis 5. Oktober 2013 Ort: Hamburg

Tagungspräsidenten:

Dr. med. Guido Bruning Dr. med. Wolf-Ruediger Gottlieb

Information: www.phlebologiekongress.de

3. Emmendinger Lymphtag

Therapie des Lymphödems

Lymphologische Fortbildung mit Workshops aus der Praxis – für die Praxis für Therapeuten und Ärzte

> 19. Oktober 2013 Ort: Emmendingen

Kongresspräsidenten

Dr. med. Wolfgang Justus Brauer Hans Pritschow

Information und Anmeldung

Sieglinde Pfeffer Event- und Kongressorganisation Hindenburgstr. 9, D-77977 Rust Tel. 07822-44333843, Fax: 07822-4333844 siggipfgeffer@googlemail.com

PRODUKT-MITTEILUNGEN

Mehr Komfort und Lebensqualität für Beinamputierte

Für Beinprothesenträger bietet medi neue Stumpfkompressionsstrümpfe an. Sie fördern die Durchblutung, und der schonende Druck unterstützt die gezielte Entstauung des Stumpfgewebes und beugt der Ödembildung vor. Bei auftretenden Volumenschwankungen, zum Beispiel nach dem täglichen Tragen der Prothese, ermöglicht der Stumpfkompressionsstrumpf eine effiziente Volumenreduktion. Die verschiedenen Befestigungsoptionen bieten sicheren Halt. Die Stumpfkompressionsstrümpfe sind als Oberund Unterschenkelversorgung in zwei Kompressionsstärken (20-30 mmHg, 30-40 mmHg) erhältlich. Die Weichteile werden sicher eingefasst und Schwellungen gelindert. Bei Anwendern, die nach der Amputation unter Phantomschmerzen leiden, kommt ein Stumpfkompressionsstrumpf mit Umbrellan zum Einsatz. Er schirmt elektromagnetische Einflüsse, die als eine der Hauptursachen für Phantomschmerzen gelten, vom Stumpf ab und ist somit ein wichtiger Therapiebestandteil.

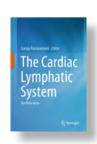
Quelle: medi

The Cardiac Lymphatic System

G. Karunamuni (ed.), 2013, X, 184 p., Springer Verlag, 149,79 €

This book provides an overview in-depth coverage of the cardiac lymphatic vessels and the essential nature of their patterning and development in the heart tissue. The volume is organized into

three sections: the anatomy of the cardiac lymphatic system, the cardiac lymphatics and heart disease, and cardiac lymphatic signaling. The content of this book will be useful to a broad audience interested in cardiovascular medicine and physiology, including clinicians, students, and researchers in the fields of developmental biology, cardiology and applied anatomy. The groundwork in



this book will be able to provide readers with vital information on the crucial role played by the cardiac lymphatic vessels in preserving normal heart function.

Quelle: Springer

Lymphödem-Therapie

Neue Herausforderungen durch adipöse und ältere Patienten

In einer österreichischen Studie sei deutlich geworden, dass bei vielen Lymphödem-Patienten zehn Jahre bis zur Diagnose und Therapie vergingen, so *Prim. Dr. Walter Döller* (Wolfsberg/Österreich) auf dem 4. Münchner Lymph-Symposium, das von der Firma Juzo veranstaltet wurde. Aber in letzter Zeit habe sich die Früherkennung verbessert, sodass schon mildere Formen erkannt und behandelt und damit Spätschäden vermieden werden könnten.

PD Dr. Daniel Müller, München, trug seine Erfahrungen mit der mikrovaskulären Lymphknotentransplantation vor. 29 Patienten mit chronischem Lymphödem des Armes, des Beines oder des Kopfes wurden nach ausgeschöpfter konservativer Therapie operiert (z.T. in Kombination mit Brustaufbau). Nach zwei Jahren habe sich laut Dr. Müller nicht bei alle Patienten das Lymphödem reduziert, aber es verbesserten sich bei ihnen andere Beschwerden wie zum Beispiel Spannungsgefühl oder Beweglichkeit, ebenso verringerte sich die Intensität ihrer konservativen Therapie.

Im Anschluss berichtete *PD Dr. Yves Harder*, München, über seine Technik der simultanen Wiederherstellung der Brust und der axillären Lymphabflusswege mittels kombiniertem mikrovaskulären Abdominallappen bei Patientinnen mit Ablatio mammae und chronischem Lymphödem. Bisher habe er fünf Patientinnen operiert, deren Zufriedenheit sei groß, aber er müsse noch die Langzeitergebnisse abwarten

Häufiger Mischödeme

Eva-Maria Streicher, München, hielt einen Vortrag über die Indikationen zur Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) im Wandel der Zeit aus Sicht einer Physiotherapeutin. "Immer häufiger kommen ältere Patienten mit Mischödemen und Mehrfacherkrankungen wie Herzinsuffizienz, veränderter Blutgerinnung, extrem dünner Haut, Schwindel, Übergewicht und Gefäßerkrankungen zur

Behandlung", so die Physiotherapeutin. Deren Probleme müssten bei Therapie und Praxisausstattung besonders berücksichtigt werden.

Dr. Christian Lange, Aachen, beschrieb seine Therapiemethode zur Rehabilitation von Patienten mit Knie- oder Hüftgelenksendoprothesen. So verwende er unter anderem zusätzlich zur Manuellen Lymphdrainage Medizinische Kom-



Tagungsleiter Dr. Christian Schuchhardt, Freiburg, eröffnet die Veranstaltung.

pressionsstrümpfe. Beides diene zur Prävention und Reduktion des postoperativen Extremitätenödems, führe zum Abbau von Hämatomen und Ergüssen und lindere Schmerzen. "Die Strümpfe sind auch zugelassen zur Tromboembolieprophylaxe und erlauben mehr Bewegungsfreiheit als Bandagen, was für die schnelle Mobilisierung wichtig ist", bekräftige er.

Über spezielle Probleme der Kompressionsstrumpfversorgung bei älteren, multimorbiden oder adipösen Menschen berichtete *Christine Hemmann-Moll*, Bad Rappenau. So könnten diese Patienten häufig die Strümpfe nicht alleine anziehen und brächen deshalb die Therapie ab. Hier müsste ein Pflegedienst organisiert oder die Angehörigen geschult werden. Auch seien individuelle, zum Beispiel zweigeteilte Versorgungen, wichtig.

Dr. Klaus Schrader, Hof, beleuchtete in seinem Vortrag die Indikationen zur KPE im demographischen Wandel aus Sicht des Arztes, die sich in vielen Fällen vom klassischen Lymphödem zum Mischödem des älteren Patienten geändert hätten.

Adipositas-Lymphödem

Prof. Horst Weissleder, Freiburg, berichtete über das Adipositas-Lymphödem, ein meist lokales, chronisches Lymphödem als Folge einer Adipositas per magna (BMI ≥40 kg/m²). Hier zeigten sich lymphostatische Gewebeveränderungen sowohl in Fettschürzen am Bauch als auch in lappenförmigen, meist unilateralen Fettgewebedeformationen im Oberschenkelbereich. Als Therapie werde eine Gewichtsreduktion durch Diät oder alternativ die Adipositas-Chirurgie empfohlen. Mittels KPE ließen sich die Ödeme reduzieren. Die entstauten Hautlappen könnten anschließend operativ entfernt werden, da sich die Patienten dann wesentlich wohler fühlten. Im Anschluss an diese Therapie empfiehlt Prof. Weissleder das Tragen einer Kompressionsstrumpfhose.

Danach stellte *Dr. Katrin Blum*, Düsseldorf, ihre Studien zu Veränderungen des Lymphgefäßsystems bei normalgewichtigen und adipösen Mäusen vor, die mittels Nah-Infrarot (NIR)-Lymphangiographie untersucht wurden. So zeigten die Lymphkollektoren bei Adipositas einen geschwungenen Verlauf und waren elongiert. Zudem war die Pulsation der Lymphgefäße deutlich schwächer als bei Normalgewichtigen.

PD Dr. Thomas Hüttl, München, berichtete über die leitliniengerechte Adipositas-Chirurgie. Er wies darauf hin, dass eine alleinige Diät bei einem BMI über 40 kg/m² keinen dauerhaften Erfolg brächte, die Patienten nähmen immer wieder zu. Zum Schluss hielt Dr. Johannes Link, Garmisch-Partenkirchen, noch einen Vortrag über die KPE beim postischämischen Ödem.

Katrin Breitenborn

Quelle: 4. Münchner Lymph-Symposium, 16.3.2013 in München, Veranstalter: Juzo GmbH

Lymphologische Wintertagung 2013

Vodders Lymphdrainage – Eine Geschichte mit Zukunft

Mitten in den Tiroler Bergen fand vom 11. bis 13. Januar 2013 die diesjährige Tagung der "Gesellschaft für manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und sonstige lymphologische Therapien" (GFMLV) in Walchsee in direkter Nähe zur Lymphödemklinik Wittlinger statt. Die Klinik ist seit vier Jahrzehnten das Kompetenzzentrum für Lymphödempatienten in Österreich. Im Mittelpunkt der Behandlung steht dabei die Manuelle Lymphdrainage (MLD) nach Dr. Vodder als Teil der Kombinierten Physikalischen Entstauungstherapie. Über die Entstehungsgeschichte der Lymphödemklinik Wittlinger berichtete die Gastgeberin Prof. Hildegard Wittlinger zur Eröffnung der Wintertagung. Sie erzählte davon, wie das dänische Ehepaar Dr. Emil und Estrid Vodder die Manuelle Lymphdrainage auf den Weg zur Populärität brachten und auch ihren Mann Günther Wittlinger dafür begeistern konnten.

Wittlingers Lebenswege

Günther und Hildegard Wittlinger fühlten sich verantwortlich, die MLD nach Dr. Vodder in ihrer Originalität zu erhalten. Hierzu zitierte Prof. Wittlinger ihren bereits verstorbenen Ehemann: "Das Schwerste im Leben ist es, den eigenen Lebensweg zu finden, aber wenn man ihn gefunden hat, sollte man sich daran halten." Aus dieser Überzeugung heraus führt die Familie Wittlinger seit 1974 die private Krankenanstalt "Wittlinger Therapiezentrum" für Lymphödempatienten.

Am nächsten Morgen fing dann der wissenschaftliche Teil der Tagung an. In der ersten Sitzung diskutierten die Teilnehmer über Versorgungsgrundlagen und Behandlungskonzepte in der Schweiz, in Österreich und in Deutschland. *Dr. Franz-Josef Schingale* aus Pommelsbrunn berichtete, dass etwa 1,8 % der deutschen Bevölkerung an einem primären Lymphödem leiden würden. Sekundäre Lymphödeme kämen bedeutend häufiger vor. Für die stationäre Versorgung (ab Lymphödem



Bei der Podiumsdiskussion: Prof. Brenner, Dr. Heim, Dr. Wohlgenannt, Dr. Wagner, Prim. Dr. Döller, Dr. Schingale (v. li. n. re.).

Stadium III) stünden in Deutschland insgesamt circa 60 Akutbetten und etwa 600 Rehabetten zur Verfügung.

In der gemeinsamen Diskussion zum Ende der ersten Sitzung waren sich die Experten darüber einig, dass sich die behandelnden Ärzte und Therapeuten noch stärker vernetzen sollten, damit der Patient und seine Compliance besser unter Beobachtung stehen könnten. Außerdem gäbe es einen Fachkräftemangel im Bereich der Lymphologie. Ziel sei es, eine unsachgemäße Kompressionstherapie oder Beratung zu vermeiden.

Messgenauigkeit unter der Lupe

Die zweite Sitzung am Vormittag handelte von den Grenzen der Messsysteme während der ersten Diagnosestellung. Hierzu zitierte Dr. Christine Heim vom Wittlinger Therapiezentrum den Forscher Walther Lewin: "Messungen nützen nichts, wenn man sich ihrer Unschärfe nicht bewusst ist." So können beim mehrmaligen händischen Messen des Umfanges der Arme und Beine des Patienten mit einem Maßband Messunterschiede von jeweils bis zu ± 1.5 cm (Arm) und ± 3.0 cm (Bein) zustande kommen. Bei der Methode der Wasserverdrängung gab Dr. Heim einen Messfehler von etwa ±2,25 % an. Bei Messungen mit dem Perometer wäre nach Herstellerangaben nur ein Messfehler von etwa 3 % für den Arm und 1 % Prozent für das Bein zu erwarten. Nach eigenen Versuchsreihen läge dieser Messfehler allerdings bei ± 20 % (Arm) und ± 10 % (Bein), so Dr. Heim. So kam sie zu dem Ergebnis, dass die verschiedenen Messkonzepte bei der Diagnose bisher keine zufriedenstellenden oder reproduzierbaren Ergebnisse lieferten.

In einem weiteren Vortrag ging es ebenfalls um Messgenauigkeit. *Joyce Bosman* aus Groningen (Niederlande) stellte ein neues Messsystem für die Fibrosebestimmung vor. Das Indurometer ist ein digitales Messsystem, welches die Messwerte per Bluetooth zum Rechner schickt. Es soll in naher Zukunft eine moderne Variante zur Tonometer-Schublehre darstellen. Experimente zur Genauigkeit der Messwerte hätten gezeigt, dass das Indurometer einen Messfehler im Bereich von 5–18 % hat, wohingegen Messungen mit dem Tonometer einen etwas größeren Messfehler von 5–25 % aufwiesen, so *Bosman*.

Neben den wissenschaftlichen Diskussionen zu den Grenzen und neuen Möglichkeiten der Diagnostik bot die Tagung auch praxisorientierte Workshops zu den verschiedenen Anwendungen an, wie Bandagierung, Kinesiotaping, Kompression und Hivamat*.

Dr. Christine Willen

Quelle: Walchseer Lymphologische Wintertagung vom 11.–13.01.2013 in Walchsee. Veranstalter: GFMLV in Zusammenarbeit mit der ÖGL



www.der-niedergelassene-arzt.de



Neu: das Portal mit umfassenden Informationen und Service im Netz für niedergelassene Ärzte aller Fachgruppen.

- tagesaktuelle News aus Medizin, Politik und Wirtschaft
- Praxis-Service zu Themen aus Wirtschaft, Steuer und Recht
- fachgruppenspezifischer Praxisvergleich
- kostenlose, zertifizierte Online-Fortbildung
- aktuelle Abrechnungstipps (EBM, GOÄ, IGeL)
- kostenloser Newsletter (Wirtschaftstipps/Medizin)
- Termine (Kongresse und Kurse)
- großer Anzeigenmarkt (Praxisbörse)

Maßgeschneiderte und zielgruppenspezifische Lösungen beim:

WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH und

Viavital Verlag GmbH

Belfortstraße 9 • 50668 Köln Tel. (0221) 988301-00 • Fax (0221) 988301-05 E-Mail info@wpv.de Internet www.der-niedergelassene-arzt.de









Optimale Ödemtherapie

Mit der Zehenkappenvielfalt von medi

Erhältlich in den Oualitäten:

mediven mondi

Komfortabel und effektiv – für Ödeme bis Stadium II

mediven 550

Maximal wandstabil und unbegrenzt vielfältig – für Ödeme his Stadium III



Durchgestrickte Zehenkappe



Einzelne Zehenkappe



Angenähte Zehenkappe

Erfahren Sie mehr unter www.medi.de/arzt/zehenkappe