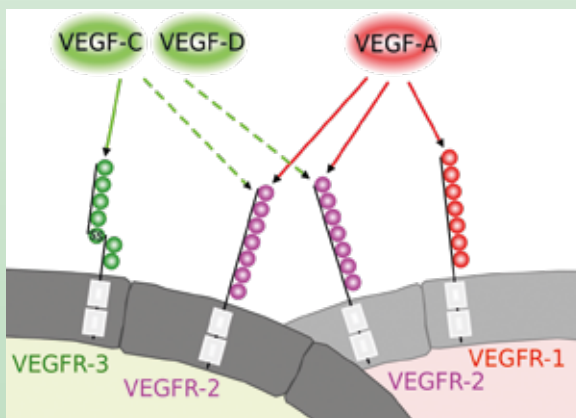


LYMPHOLOGIE

in Forschung und Praxis

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



ORIGINALARBEITEN

R. Kasseroller, E. Brenner

Das Verhältnis der Hautfaltendicke von Abdomen und Oberschenkel und die Kompressibilität der Subkutis sind objektiverbare Kriterien zur Diagnostik des Lipödems

ÜBERSICHTSARBEITEN

M. Lackner, C. Schmotz, M. Jeltsch

Die proteolytische Aktivierung des Vaskulären Endothelzellwachstumsfaktors-C

L. S. Hilger, E. Lammert

Der Einfluss mechanischer Kräfte auf das sich entwickelnde Lymphgefäßsystem

H. Weissleder

Die Lipiodol-Lymphographie – Eine Spurensuche 1961-2019

AUS PRAXIS UND POLITIK

M. Morand

Führt die definierte Abpolsterung unter der intermittierenden Pneumatischen Kompressionstherapie (IPK-Plus) zu einer Verbesserung der Entstauung beim Lymphödem?

KASUISTIK

D. Bojinović-Rodić, T. Ivanković, J. Nikolić-Pucar, S. Kopčanski-Miljanović

Sekundäres Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs: ein Fallbericht

LYMPHOLOGIE 2019 – BAD KROZINGEN

Abstracts der Kurse, Workshops und Vorträge



26.

Bonner Venentage

Themenübersicht

- Hands-on-Seminare im Wechsel
- Intermittierende pneumatische Kompressionstherapie
- Orale Antikoagulation heute
- Varikose – Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie
- Oberflächliche Venenthrombose – neue Erkenntnisse aus der INSIGHTS-SVT-Studie
- Das postthrombotische Syndrom
- Update Sklerotherapie
- Endovenöse Therapie – von thermischen zu nicht-thermischen Verfahren
- Phlebologie und Schwangerschaft
- Wie würden Sie entscheiden?
Interessante Fälle aus der Sprechstunde
- Die neue GOÄ

28.–29.
Februar
2020

save
thedata



Maritim Hotel Bonn
Godesberger Allee, 53175 Bonn

Information und Anmeldung:
www.bonner-venentage.de



LYMPHOLOGIE

in Forschung und Praxis

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



EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser der LymphForsch,

schon ist wieder ein halbes Jahr vergangen, und ich darf Ihnen ein neues Heft der Lymphologie in Forschung und Praxis vollgepackt mit interessanten Artikeln überreichen.

Ein Doyen der Lymphologie tritt ab: Am diesjährigen Kongress „Lymphologie 2019“ in Bad Krozingen hat *Prof. Horst Weissleder* in seinem 92. Lebensjahr seinen endgültigen Abschied aus der lymphologischen Öffentlichkeit bekannt gegeben. Umso größer ist unsere Freude, dass wir ihn überreden konnten, seine am Kongress vorgestellte „Spurensuche zur Lipiodol-Lymphographie 1961-2019“ für unsere Zeitschrift zu Papier zu bringen.

Ganze 15 Seiten dieses Heftes geben die große Bandbreite der Vorträge am schon oben erwähnten Kongress in Bad Krozingen wieder. Auch wenn es sich „nur“ um die Abstracts, die Kurzfassungen, handelt, lege ich Ihnen deren Lektüre ans Herz.

Martin Morand hat seine schon auf mehreren Tagungen vorgestellte „definierte Abpolsterung unter der Intermittierenden Pneumatischen Kompression (IKP-Plus)“ nun auch schriftlich zusammengefasst. Der Fallbericht von *Dragana Bojinović-Rodić* und ihren Mitautorinnen zeigt, dass auch heute noch das „sekundäre Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs“ eine große therapeutische Herausforderung darstellen kann und auch, dass die Ausbildungs- und Behandlungsstandards der deutschsprachigen Länder – noch nicht – überall Anwendung finden.

Eine faszinierende Einsicht über die Komplexität der „proteolytischen Aktivierung des Vaskulären Endothelzellwachstumsfaktors-C (VEGF-C)“ bietet Ihnen die Übersichtsarbeit von *Marcel Lackner, Constanze Schmotz* und *Michael Jeltsch*. *Laura Hilger* und *Eckhard Lammert* berichten hingegen über den „Einfluss mechanischer Kräfte auf das sich entwickelnde Lymphgefäßsystem“. Ganz am Beginn des Heftes stellen Ihnen *Renato Kasseroller* und ich mit dem „Verhältnis der Hautfaltendicke von Abdomen und Oberschenkel und der Kompressibilität der Subkutis als objektivierbare Kriterien zur Diagnostik des Lipödems“ eine relativ einfache differentialdiagnostische Hilfestellung vor.

Abschließend möchte ich noch auf eine Jubilarin hinweisen: *Prof.ⁱⁿ Hildegard Wittlinger* aus Walchsee feierte am 2. Dezember 2019 ihren 90. Geburtstag! Eine Würdigung finden Sie in den Gesellschaftsnachrichten der GfMLV.

Eine interessante Lektüre wünscht Ihnen Ihr Hauptschriftleiter
ao.Univ.Prof. Dr. Erich Brenner, MME(Bern)

erich.brenner@i-med.ac.at

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

IMPRESSUM

Hauptschriftleitung

Ao.Univ.Prof. Dr. Erich Brenner, MME(Bern), Innsbruck/Österreich (verantwortl.)

Schriftleitung

Dr. med. Martha Földi, Hinterzarten; Dr. med. Anya Miller, Berlin; Prim. Dr. med. Christian Ure, Wolfsberg/Österreich; Prof. Dr. Jörg Wilting, Göttingen; Prof. Dr. rer. nat. Hellmuth Zöltzer, Kassel

Wissenschaftlicher Beirat

R.G.H. Baumeister, München; D. Berens von Rautenfeld, Hannover; G. Felmerer, Göttingen; M. Jeltsch, Helsinki/Finland; V. Stadie, Halle/S; M. Marshall, Tegernsee; J. Rößler, Freiburg; V. Schacht, Hannover; W. Schmeller, Lübeck

Verlag

WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH
Geschäftsführerin: Beate Stadje-Bourguignon
Verlagsredaktion: Katrin Breitenborn, Dipl.-Biol.
Belfortstraße 9, 50669 Köln, Tel.: 0221-988301-12,
Fax: 0221-988301-05, E-Mail: breitenborn@wpv-verlag.de,
www.der-niedergelassene-arzt.de

Anzeigen

Petra Hölz, Tel.: 0221-98 83 01-09
E-Mail: anzeigen@wpv-verlag.de, Fax: 0221-988301-05
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 23 vom 1. 1. 2019

Druck

L.N. Schaffrath DruckMedien GmbH & Co.
KG, Marktweg 42-50, 47608 Geldern

Satz & Layout

Andrea Dotzauer, Fahim Ahmadi, Maurice Bartsch

Erscheinungsweise

2x jährlich

Bezugspreise

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

Bestellung

Über aboservice@schaffrath-digital.de. Das Abonnement kann nur 6 Wochen vor Jahresende gekündigt werden.
Abbestellung/Adressänderung: Bitte schriftlich an
WPV@direktundonline.de

© 2019 WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH, Köln

Zur Veröffentlichung in der Zeitschrift werden nur Beiträge unter der ausdrücklichen Bedingung angenommen, dass sie keiner anderen Zeitschrift angeboten werden.

Mit der Annahme zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Verfasser die Rechte, insbesondere auch das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken im Wege eines fotomechanischen oder anderen Verfahrens sowie die Befugnis zur Einspeicherung in eine Datenbank und ins Internet.

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen sowie die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, im Magnettonverfahren oder ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Nennung von Warenzeichen, Handelsnamen usw. berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass im Sinne der Warenzeichen- und Markengesetzgebung solche Namen als frei betrachtet und deshalb von jedermann benutzt werden dürfen.

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

Internet: www.lymphforsch.de

Hinweise für Autorinnen und 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. Die Autorin bzw. der Autor erklärt, dass der Text nicht in die Rechte Dritter eingreift. Die Beiträge müssen druckreif sein, ihre Länge sollte 25.000 Zeichen inkl. Leerzeichen nicht überschreiten. Mehr als 30 Literaturangaben sollten möglichst nicht gebracht werden. Der Text sollte soweit wie möglich gendgerech formuliert werden. Das Manuskript soll zusätzlich zu einem Ausdruck auch auf CD oder per E-Mail eingereicht werden. Nach Veröffentlichung erhält die Autorin bzw. der Autor zwei Belegexemplare.

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

Gliederung der Beiträge

Die Beiträge sollten wie folgt gegliedert sein: 1. Titel (kurz, evtl. mit Untertitel), Autorennamen und Institution (Klinik, Abteilung), 2. Zusammenfassung und drei bis vier Schlüsselwörter in deutscher Sprache, 4. Titel, Zusammenfassung und Schlüsselwörter in englischer Sprache, 5. Einleitung, 6. Material und Methoden, 7. Ergebnisse, 8. Diskussion, 9. Literaturverzeichnis, 10. Bildunterschriften, 11. Tabellen.

Speicherung

Der Text sollte in einem der folgenden Formate abgespeichert werden: Rich Text (*.rtf) oder Microsoft-Word® (*.docx). Der Text sollte endlos geschrieben sein, d.h. harte Zeilenumbrüche nur am Ende eines Absatzes. Bei Textinzügen 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. Die durchnummerierten Bildunterschriften sind auf einem gesonderten Blatt beizufügen.

Literaturangaben

Das Literaturverzeichnis ist durchzunummerieren und chronologisch nach Vorkommen im Text geordnet abzugeben. Nach der/m sechsten Autorin bzw. Autor bitte „et al.“ setzen. Bezug im Text mit Ziffer in eckigen Klammern. Besitzt das Zitat einen DOI, ist dieser am Ende des Zitats anzuführen. Für Verwenderinnen und Verwender des Literaturverwaltungsprogramms EndNote® steht auf der Website der Zeitschrift www.lymphforsch.de eine Datei mit dem entsprechenden Zitierstil zum Download zur Verfügung. Beispiele:

Zeitschriftenzitat: Assouad J, Becker C, Hidden G, Riquet M: The cutaneo-lymph node flap of the superficial circumflex artery. Surg Radiol Anat 2002;24:87-90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00276-002-0024-7>.
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 Autorin oder der Autor erhält Korrekturabzüge. Es können nur Korrekturen berücksichtigt werden, die innerhalb der erbetenen Frist eingehen.

Datenschutz

Die Autorin bzw. der Autor trägt die Verantwortung für die Anonymisierung aller patientenbezogenen Daten. Bei Abbildungen von Patientinnen und/oder Patienten ist deren Einverständnisklärung vorzuzulassen.

Bildrechte

Soweit die Autorin bzw. der Autor über die Rechte an den Abbildungen nicht selbst verfügt, ist sie oder 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 Autoreninnen und Autoren und bei Weisungsgebundenheit auch vom Institutsvorstand vorliegt. Die Manuskripte richten Sie bitte an:

Ao.Univ.Prof. Dr. Erich Brenner, MME(Bern), Institut für Klinisch-Funktionelle Anatomie, Medizinische Universität Innsbruck, Müllerstraße 59, A-6020 Innsbruck, E-Mail: Erich.Brenner@i-med.ac.at

Begutachtung

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

INHALT

CONTENTS 2/2019

Editorial

Impressum und Hinweise für die Autoren

Originalarbeiten

R. Kasseroller, E. Brenner

- 76** Das Verhältnis der Hautfaltendicke von Abdomen und Oberschenkel und die Kompressibilität der Subkutis sind objektivierbare Kriterien zur Diagnostik des Lipödems

The relationship between skin fold thickness on the abdomen and thigh and the compressibility of the subcutaneous skin layer are objective criteria for diagnosing lipedema

Übersichtsarbeiten

H. Weissleder

- 83** Die Lipiodol-Lymphographie – Eine Spurensuche 1961-2019

Lipiodol lymphography – Tracing its history from 1961 to 2019

M. Lackner, C. Schmotz, M. Jeltsch

- 88** Die proteolytische Aktivierung des Vaskulären Endothelzellwachstumsfaktors-C

The proteolytic activation of vascular endothelial growth factor C

L. S. Hilger, E. Lammert

- 99** Der Einfluss mechanischer Kräfte auf das sich entwickelnde Lymphgefäßsystem

The influence of mechanical forces on the developing lymphatic system

Kasuistik

D. Bojinović-Rodić, T. Ivanković, J. Nikolić-Pucar, S. Kopčanski-Miljanović

- 104** Sekundäres Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs: ein Fallbericht

Secondary lymphedema of the external genitalia and lower extremities after prostate cancer treatment: A case report

Aus Praxis und Politik

M. Morand

- 108** Führt die definierte Abpolsterung unter der Intermittierenden Pneumatischen Kompressions-therapie (IPK-Plus) zu einer Verbesserung der Entstauung beim Lymphödem?

Does defined padding as part of intermittent pneumatic compression (IPC) promote decongestion in patients with lymphedema?

Lymphologie 2019 – Bad Krozingen

- 112** Abstracts der Kurse, Workshops und Vorträge

129 Mitteilungen der Gesellschaften

- 134** Termine

Berichte

- 98** Anerkennung als Lymphologisch Physiotherapeutische Schwerpunktpraxis für Praxis Martin Morand

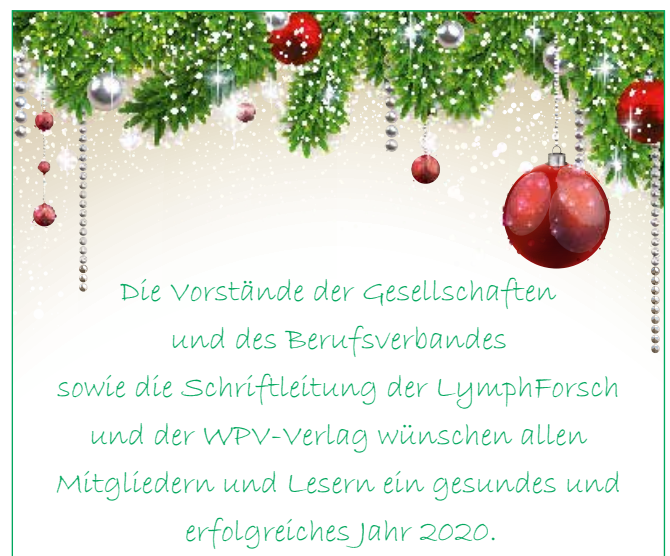


Abb.: Vjorn / Shutterstock

Das Verhältnis der Hautfaltendicke von Abdomen und Oberschenkel und die Kompressibilität der Subkutis sind objektivierbare Kriterien zur Diagnostik des Lipödems

R. Kasseroller¹, E. Brenner²

¹Lymphologische Schwerpunktpraxis, Medizinisches Zentrum Bad Vigaun, Österreich

²Institut für Klinisch-Funktionelle Anatomie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Zusammenfassung

Einleitung: Die Diagnostik des Lipödems basiert bislang auf rein klinischen Befunden, objektive Parameter fehlen bislang. Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen einer standardisierten, sonographisch gemessenen Kompressibilität der subkutanen Fettschicht sowie dem Vergleich der Hautfaltendicke an Abdomen und Oberschenkel und der klinischen Diagnose Lipödem aufzuzeigen.

Material und Methode: Das Grundkollektiv zur Probandinnen-Auswahl bestand aus 1100 Patientinnen und Patienten. Davon wurden 1016 Patientinnen und Patienten wegen zutreffender Ausschlusskriterien ausgeschlossen. Die verbliebenen 84 Patientinnen wurden auf die klinische Diagnose „Lipödem der Beine“ untersucht. Die klinische Diagnose „Lipödem“ war bei 71 Patientinnen positiv und bei 13 Patientinnen negativ. Insgesamt haben drei Patientinnen die Teilnahme verweigert (eine mit negativer Diagnose, zwei mit positiver Diagnose); damit wurden 69 Patientinnen in der Gruppe der Lipödempatientinnen und zwölf Patientinnen in der Kontrollgruppe untersucht. Zudem wurden als weitere Kontrollgruppe sieben männliche „gesunde“ Probanden mit derselben Technik vermessen und verglichen. An Daten wurden für alle Probandinnen und Probanden das Alter, BMI, Verhältnis von Abdomen- zu Oberschenkelhautfaltendicke (nur rechts), Subkutisdicke am Oberschenkel unkomprimiert und komprimiert auf beiden Seiten erhoben.

Resultate: Die Annahme, dass die Subkutis bei Lipödempatientinnen deutlich geringer kompressibel ist, konnte an 69 Lipödempatientinnen, die keinerlei Lymphödemsymptomatik zeigten, verifiziert werden. Die Kontrollgruppen (sieben Männer, zwölf Frauen) verhielten

sich diesbezüglich negativ. Der Mittelwert dieser Kompressibilität lag in der Lipödemgruppe bei 7 %, in den Kontrollgruppen bei 22 % (Männer) bzw. 16 % (Frauen ohne Lipödem). Das Verhältnis der Hautfaltendicke an Abdomen und Oberschenkel war bei Lipödempatientinnen mit im Mittel 0,43 signifikant unter den anderen Gruppen (Männer: 1,45; Frauen ohne Lipödem: 1,16).

Diskussion: Die sonographisch gemessene Kompressibilität der Subkutis stellt einen wichtigen, objektiven Parameter zur Diagnostik des Lipödems dar. Eine zusätzliche positive Aussage liefert zudem der Vergleich der Hautfaltendicke an Abdomen und Oberschenkel mit statistisch signifikanten Unterschieden.

Schlüsselwörter: Lipödem, Lipohyperplasie, Sonographie, Kompression, Subkutis, Hautfaltendicke

The relationship between skin fold thickness on the abdomen and thigh and the compressibility of the subcutaneous skin layer are objective criteria for diagnosing lipedema

Summary

Introduction: Lipedema is diagnosed based on clinical findings. No objective parameters are available for diagnosis at present. The aim of this study is to show a possible correlation between standardized, sonographically measured compressibility of the subcutaneous fat layer and the comparison of the skin fat folds on the abdomen and thighs and the clinical diagnosis of lipedema.

Materials and methods: The basic patient for the selection of subjects consisted of 1,100 patients. Of these individuals, 1,016 patients were excluded on the basis of the

relevant exclusion criteria. The remaining 84 (female) patients were examined for the clinical diagnosis "Lipedema of the legs". The clinical diagnosis "lipedema" was positive in 71 patients and negative in 13 patients. Three patients declined to participate (1 with negative diagnosis, 2 with positive diagnosis); 69 patients in the group of lipedema patients and 12 patients in the control group were examined. In addition, 7 "healthy" male volunteers were measured and compared as a further control group using the same technique. The data collected for all subjects included age, BMI, ratio of abdominal to thigh skin fat fold (right only), and subcutis thickness at the thigh uncompressed and compressed on both sides.

Results: The assumption that the subcutaneous skin layer in lipedema patients is significantly less compressible was verified in 69 (female) patients with lipedema but without signs of lymphedema. The results of the control groups (7 men, 12 women) were negative in this respect. The mean value of this compressibility of the subcutaneous skin layer was 7 % in the lipedema group and 22 % (men) and 16% (women without lipedema) in the control groups. The ratio of skin fat folds on the abdomen and thighs in lipedema patients was 0.43 on average, significantly below that of the other groups (men: 1.45; women without lipedema: 1.16).

Discussion: The sonographically measured compressibility of the subcutis is an important objective parameter for the diagnosis of lipedema. An additional positive statement is provided by the comparison of skin fat fold thickness on the abdomen and thighs with statistically significant differences.

Keywords: lipedema, lipohyperplasia, sonography, compression, subcutis, skin fat folds

Einleitung

Das Lipödem wurde erstmals 1940 von Allen und Hines beschrieben [1]. Von den

Synonymen [2] Lipomatosis dolorosa, Lipohypertrophia dolorosa, Adipositas dolorosa, Lipalgie, Adiposalgie, schmerzhaftes Säulenbein, schmerzhaftes Lip-

ödemsyndrom, Lipohyperplasia dolorosa ist semantisch gesehen der Begriff „Lipohyperplasie“ die wohl beste Bezeichnung [3].

Die Erkrankung tritt nahezu ausschließlich bei Frauen als eine Fettverteilungsstörung mit deutlicher Disproportion zwischen Stamm und Extremitäten auf. Diese Vermehrung der Fettzellen, Lipo-hyperplasie, entsteht umschrieben, symmetrisch lokalisiert hauptsächlich an den unteren, aber auch den oberen Extremitäten [4]. Zusätzlich existieren Ödeme, die durch Orthostase verstärkt werden, sowie eine Hämatomneigung nach Bagatelltraumen [5, 6]. Charakteristisch ist außerdem eine gesteigerte Druckschmerzhaftigkeit; meist bestehen Spontanschmerzen [7, 8].

Neben einem Mangel an gesicherten Daten zur Epidemiologie des Lipödems gibt es auch Unsicherheiten bei der Diagnostik mangels objektivierbarer Symptome und Daten. Diese soll nach der S1-Leitlinie durch Anamnese, Inspektion und Palpation anhand der typischen Charakteristika erfolgen [4]. Die oft beschriebene Kapillarfragilität, die zur gesteigerten Hämatomneigung

führt, kann mittels eines Angiosterrometers nach Parrot nachgewiesen werden [9]. Nach einer jüngst erschienen Studie zeigen Lipödempatientinnen zudem eine deutlich erhöhte Hypermobilität [10]. Als weiterer Parameter findet sich bei Lipödempatientinnen ein signifikant höherer Natriumgehalt in der Haut ($14,9 \pm 2,9$ vs. $11,9 \pm 2,0$ mMol/L) und im subkutanen Fettgewebe ($11,9 \pm 3,1$ vs. $9,4 \pm 1,6$ mMol/L), zudem liegt das Fett/Wasser-Verhältnis in der Subkutis der Wade signifikant über jenem von gesunden Probandinnen ($1,2 \pm 0,48$ vs. $0,63 \pm 0,26$) [11]. Eine oft begleitende Adipositas kann die Diagnostik erschweren [12].

Konkrete Angaben zur Dicke der subkutanen Fettschicht liegen für rein periphere Fettverteilungsstörungen vor, sind deswegen aber nur für einen Teil der Fettverteilungsstörungen aussagekräftig [13]. Eine rezente Studie, in der Lymphödempatientinnen und Lipödempatientinnen mit einer

gesunden Kontrollgruppe verglichen werden, zeigt jedenfalls eine deutlich verdickte Dermisdicke bei Lymphödempatient/innen im Knöchelbereich, am Unter- und am Oberschenkel [14].

Ziel unserer Untersuchung war es festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen der klinischen Diagnose Lipödem und der Komprimierbarkeit der subkutanen Fettschicht an standardisierten Messpunkten besteht.

Gesundes normales Fettgewebe lässt sich aufgrund des geringen Flüssigkeitsgehaltes gut komprimieren. Im Gegensatz dazu ist das reine Lymphödem schlecht bzw. überhaupt nicht komprimierbar, da sich Wasser nicht komprimieren lässt [15, 16]. Darüber hinaus wurde in der Vergangenheit von verschiedener Seite immer wieder behauptet, dass der Ödemanteil beim Lipödem gering sei [17], weshalb eigentlich eine höhere Komprimierbarkeit – in Richtung Normalgewebe – möglich sein sollte.

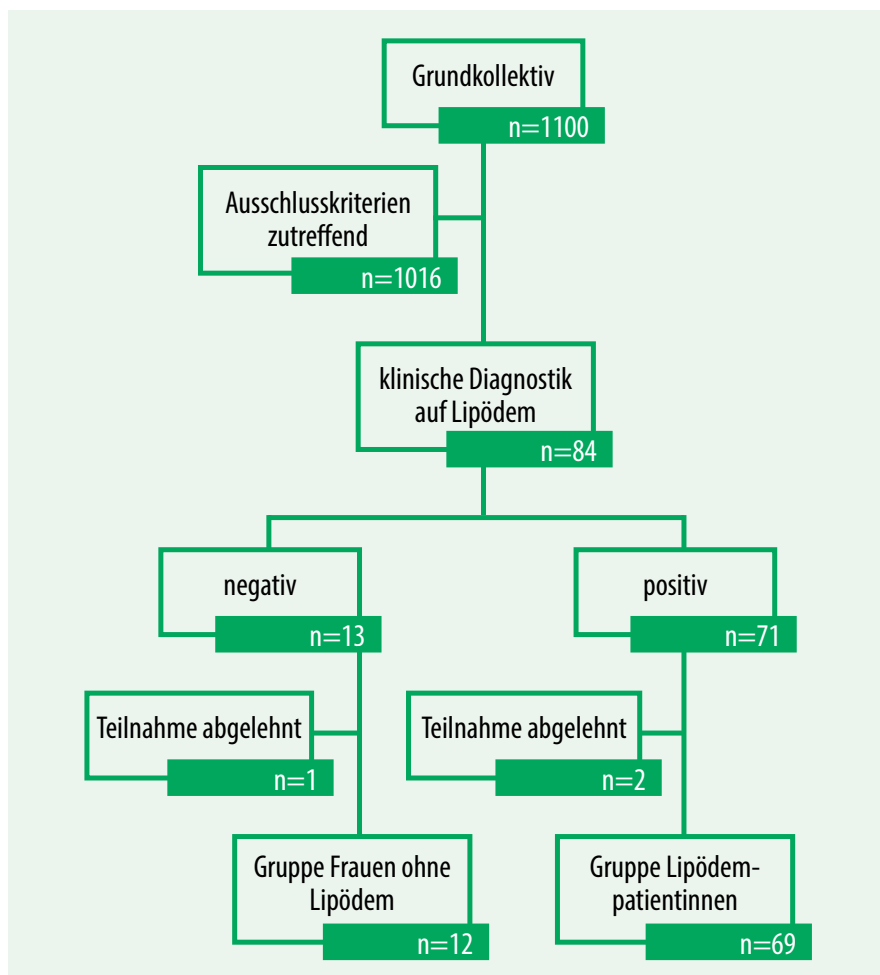


Abb. 1: Flussdiagramm zur Probandinnen-Auswahl.

Tab. 1: Ausschlusskriterien

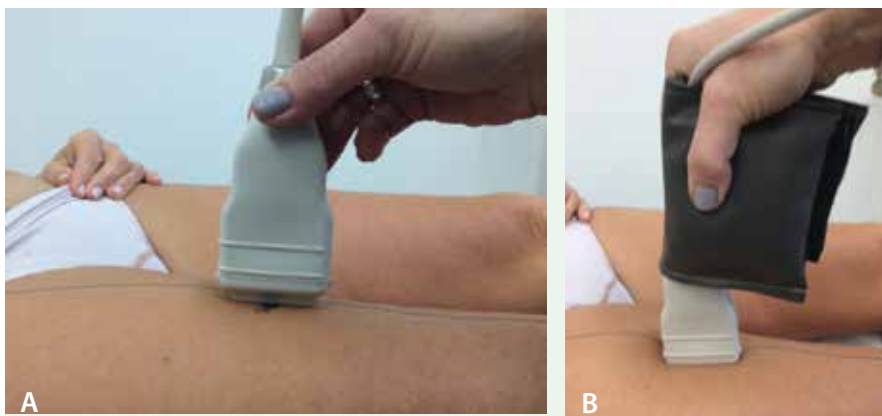
- Männer
- applizierte Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) vier Wochen vor der Untersuchung
- fettreduzierende Voroperationen an den Beinen
- Lymphödem des inguinalen Tributargebiets, diagnostiziert
- klinisch (insbesondere positives Stemmer-Kaposi-Zeichen, Dellbarkeit, signifikante Volumendifferenz) und
- sonographisch (insbesondere dermal backflow, freie Flüssigkeit in prälymphatischen Spalträumen)

Tab. 2: Klinische Parameter zur Diagnose „Lipödem der Beine“

- paradoxer Kneiftest (Pinching)
- Diskrepanz von oberer zu unterer Körperhälfte
- druckempfindliche Kompression
- anamnestisch frustrane Diätergebnisse bezüglich der Beine
- anamnestisch erhöhte Hämatomneigung

Probandinnen, Probanden und Methoden

Das Grundkollektiv zur Probandinnen-Auswahl bestand aus 1100 Patientinnen und Patienten, die in einer lymphologischen Schwerpunktpraxis vorstellig wurden. Davon wurden 1016 Patientinnen und Patienten wegen zutreffender Aus-



A: Ultraschalluntersuchung ohne zusätzliches Gewicht.
B: Ultraschalluntersuchung mit zusätzlichem Gewicht von 500 g/cm² (Gewicht: Sonderanfertigung)

Abb. 2: Ultraschalluntersuchung am Oberschenkel.

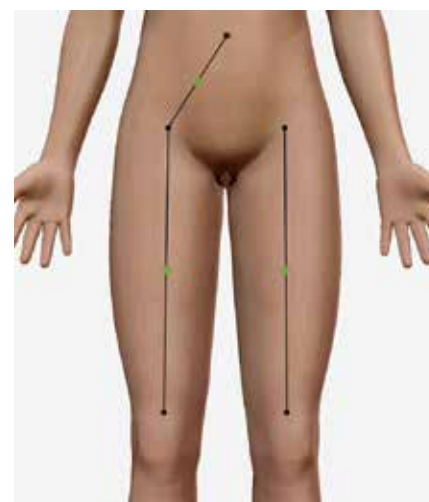


Abb. 3: Messpunkte

schlusskriterien (Tab. 1) ausgeschlossen. Die verbliebenen 84 Patientinnen wurden auf die klinische Diagnose „Lipödem der Beine“ untersucht (Tab. 2). Die klinische Diagnose „Lipödem“ war bei 71 Patientinnen positiv und bei 13 Patientinnen negativ. Insgesamt haben drei Patientinnen die Teilnahme verweigert (eine mit negativer Diagnose, zwei mit positiver Diagnose); damit wurden 69 Patientinnen in der Gruppe der Lipödempatientinnen und zwölf Patientinnen in der Kontrollgruppe (Gruppe Frauen ohne Lipödem, in der Folge vereinfachend „Frauen (gesund)“ bezeichnet) untersucht (Abb. 1). Zudem wurden als weitere Kontrollgruppe sieben männliche „gesunde“ Probanden (Gruppe „Männer (gesund)“) mit derselben Technik vermessen und verglichen.

Folgende Daten wurden für alle Probandinnen und Probanden erhoben: Alter, BMI, Verhältnis von Abdomen- zu Oberschenkelhautfettfalte (nur rechts), Subkutisdicke am Oberschenkel unkomprimiert und komprimiert auf beiden Seiten.

Zur Untersuchung wurde ein Ultraschallgerät des Typs Philips EnVisor, Chassis MC 15601, Modell MCMD02AA, Type MC2540 66500 mit einem L12-3 Schallkopf, 12 MHz, eingesetzt. Der Grauwert wurde in Neutralstellung fixiert und blieb unverändert. Die Eindringtiefe wurde mit 3-5 cm festgesetzt, die Aufsetzfläche betrug 36 mm x 10 mm = 3,6 cm²; Vorlaufgel. Der Schallkopf wurde parallel zur Extremitätenachse aufgesetzt. Einerseits wurde drucklos (= reines Schallkopfgewicht) gemessen,

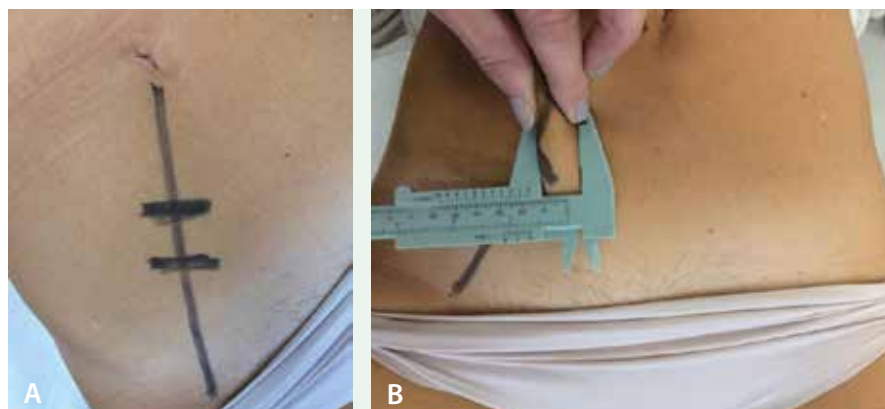
bei der Kompressionsuntersuchung dazu wurde mit einem auf den Schallkopf aufgesetzten Metallpolster (Spezialanfertigung) ein zusätzlicher Kompressionsdruck von 500 g/cm² erzielt (Abb. 2).

Alle Probandinnen und Probanden wurden ausnahmslos in Rückenlage liegend untersucht, beide Beine gestreckt mit Knierolle. Der Interventionspunkt für die sonographische Dickenmessung der Subkutis sowie die Hautfettfaltenmessung mittels Schublehre am Oberschenkel war der Halbierungspunkt auf einer Geraden von der proximalen Patellarkante (Basis patellae) zur Mitte der Leistenbeuge (Abb. 3). Der sonographisch gemessene unkomprimierte Ausgangswert und der Kompressionswert wurden an beiden Beinen bestimmt. Der abdominelle Hautfettfaltenwert wurde am

Halbierungspunkt vom Nabel zur Mitte der rechten Leistenbeuge ermittelt (Abb. 4). Dazu wurde die Hautfettsschicht mit zwei Fingern und leichtem Druck in Longitudinalrichtung abgehoben und mit einer metrischen Schublehre vermessen. Durch diese Lagerung und das daraus resultierende zur Seite Fließen wurde die Subkutanschicht in immer gleicher Weise gemessen, was im Stehen nicht möglich wäre. Die Reithosensymptomatik wurde dadurch weitgehend ausgeblendet.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels GNU PSPP-Software Version 1.2.0 durch deskriptive Statistiken, ungepaarte



A: Lage der abdominellen Hautfettfaltenwert-Messung.
B: Messung mit einer metrischen Schublehre.

Abb. 4: Hautfaldendicke-Messung am Abdomen.

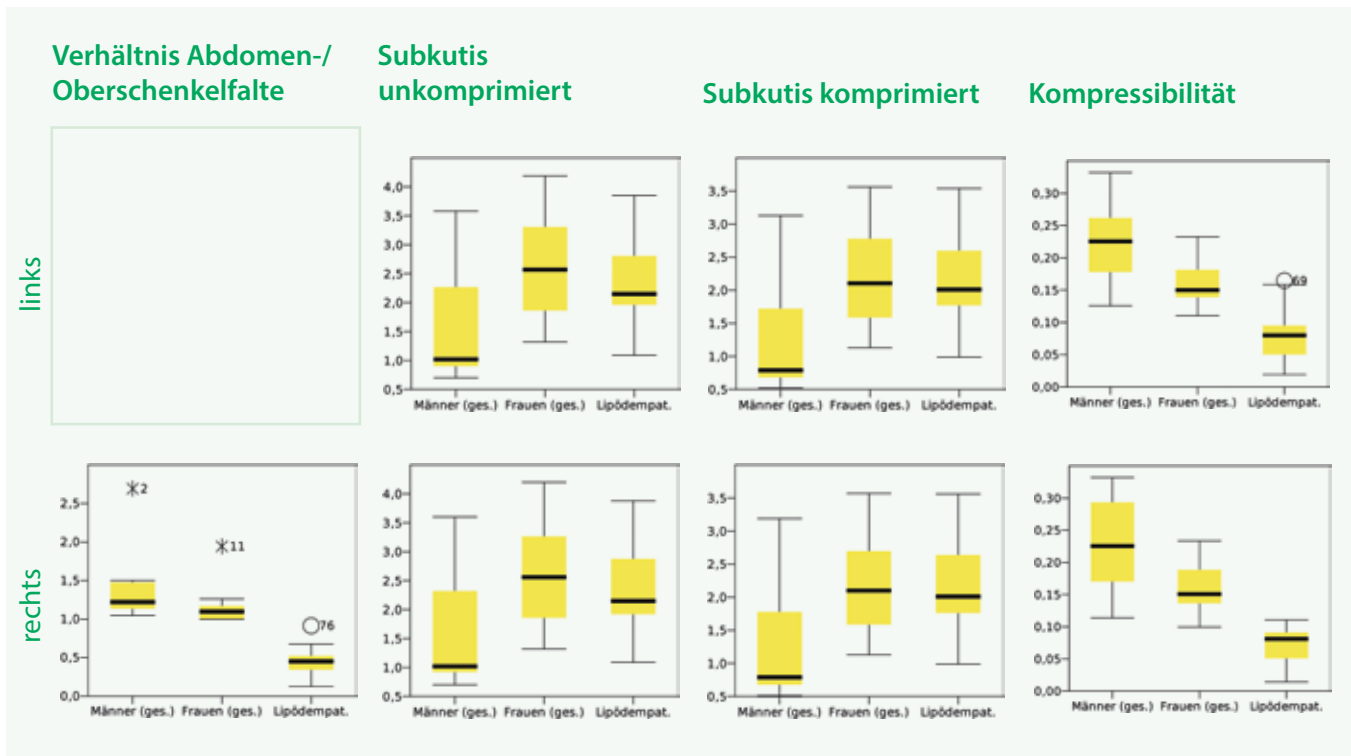


Abb. 5: Boxplots der gemessenen Hautfettfaltendicken-Verhältnisse, Subkutisdicken und der Kompressibilität.

und gepaarte T-Tests ($\alpha < 0,05$) und Korrelationsanalysen (Pearson r).

Ergebnisse

Alle sieben untersuchten Männer waren – definitionsgemäß – gesund (Tab. 3). Sie waren im Mittel 50,71 Jahre alt (95 % CI: 39,06-62,37) und hatten einen BMI von

28,29 (95 % CI: 23,86-32,71; normalgewichtig N=2, übergewichtig N=3, adipös N=2).

Die zwölf untersuchten Frauen ohne Lipödem (in der Folge als „gesunde“ Frauen bezeichnet, Tab. 3) waren im Mittel 46,26 Jahre alt (95 % CI: 38,35-54,15) und hatten einen BMI von 31,13 (95 % CI:

27,30-34,95; normalgewichtig N=2, übergewichtig N=2, adipös N=8).

Die 69 Lipödempatientinnen (Tab. 3) waren mit einer mittleren Differenz von -9,24 Jahren signifikant ($p < 0,05$) jünger als die gesunden Frauen (95 % CI: 34,04-39,99). Hinsichtlich des BMI (95 % CI: 23,61-29,28; normalgewichtig N=25, übergewichtig N=20, adipös N=24) lag kein signifikanter Unterschied vor.

	Männer		Frauen ohne Lipödem		Lipödempatientinnen	
N	7		12		69	
Parameter	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Alter [Jahre]	50,71	± 12,61	46,25	± 12,44	37,01	± 12,38
BMI [kg/m ²]	28,29	± 4,79	31,13	± 6,02	27,94	± 5,55
Abdomen-/Oberschenkelfalte	1,45	± 0,57	1,16	± 0,26	0,43	± 0,13
Subkutis rechts unkomprimiert [cm]	1,69	± 1,09	2,60	± 0,91	2,37	± 0,64
Subkutis rechts komprimiert [cm]	1,34	± 0,98	2,17	± 0,75	2,19	± 0,58
Kompressibilität rechts	23%	± 9%	16%	± 4%	7%	± 2%
Subkutis links unkomprimiert [cm]	1,66	± 1,08	2,61	± 0,92	2,37	± 0,62
Subkutis links komprimiert [cm]	1,32	± 0,95	2,18	± 0,76	2,19	± 0,57
Kompressibilität links	22%	± 7%	16%	± 3%	7%	± 3%

Tab. 3: Messwerte der untersuchten Gruppen.

Vergleich Hautfettfalten Abdomen zu Oberschenkel

Bei den sieben Männern lag das Verhältnis Abdomen-/Oberschenkelhautfettfalte im Mittel bei 1,45 (95 % CI: 0,93-1,98; Minimum: 1,05).

Bei den Frauen ohne Lipödem lag das Verhältnis Abdomen-/Oberschenkelhautfettfalte im Mittel bei 1,16 (95 % CI: 0,99-1,33; Minimum: 1,00); es besteht kein signifikanter Unterschied zu den Männern.

Die Lipödempatientinnen wiesen ein Verhältnis Abdomen-/Oberschenkelhautfettfalte im Mittel bei 0,43 (95 % CI: 0,40-0,46; Maximum: 0,91) auf; es war

Männer		Subkutis rechts			Subkutis links		
		unkomprimiert	komprimiert	Kompressibilität	unkomprimiert	komprimiert	Kompressibilität
BMI	Pearson r	0,50	0,60	-0,64	0,50	0,60	-0,64
	P	0,254	0,154	0,120	0,248	0,153	0,123
	N	7	7	7	7	7	7

Tab. 4: Korrelationen Männer.

signifikant geringer als bei Frauen ohne Lipödem ($t(79)=-14,80, p<0,001$).

Subkutis und Kompressibilität

Als Kompressibilität definierten wir den Prozentsatz, um den sich die Subkutis vom Ausgangswert komprimieren lässt.

$$\text{Kompressibilität} = \left(1 - \frac{\text{Subkutis komprimiert}}{\text{Subkutis unkomprimiert}} \right) * 100 [\text{in Prozent}]$$

Bei den (gesunden) Männern (Tab. 3, Abb. 5) fanden sich keine signifikanten Seitenunterschiede. Der BMI korrelierte

nicht mit den Messwerten und der Kompressibilität auf beiden Seiten (Tab. 4).

Bei den Frauen ohne Lipödem (Tab. 3, Abb. 5) fanden sich keine signifikanten Seitenunterschiede. Der BMI korrelierte signifikant positiv mit den Messwerten auf beiden Seiten, nicht aber mit der Kompressibilität (Tab. 5).

Bei den Lipödempatientinnen (Tab. 3, Abb. 5) fanden sich keine signifikanten Seitenunterschiede. Der BMI korrelierte signifikant positiv mit den Messwerten und der Kompressibilität auf beiden Seiten (Tab. 6).

Im Gruppenvergleich zwischen Frauen ohne Lipödem und Männern fanden sich (knapp) keine signifikanten Unterschiede

Frauen ohne Lipödem		Subkutis rechts			Subkutis links		
		unkomprimiert	komprimiert	Kompressibilität	unkomprimiert	komprimiert	Kompressibilität
BMI	Pearson r	0,62	0,66	0,17	0,61	0,64	-0,20
	P	0,033	0,020	0,594	0,034	0,024	0,524
	N	12	12	12	12	12	12

Tab. 5: Korrelationen Frauen ohne Lipödem.

Lipödempatientinnen		Subkutis rechts			Subkutis links		
		unkomprimiert	komprimiert	Kompressibilität	unkomprimiert	komprimiert	Kompressibilität
BMI	Pearson r	0,55	0,52	0,40	0,55	0,53	0,28
	p	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	0,019
	N	69	69	69	69	69	69

Tab. 6: Korrelationen Lipödempatientinnen.

aller Messwerte und der Kompressibilität mit Ausnahme der Kompressibilität auf der linken Seite. Die Kompressibilität war jedoch bei Männern deutlich höher.

Im Gruppenvergleich zwischen Frauen ohne Lipödem und Lipödempatientinnen zeigten alle Messwerte der Subkutisdicke keine signifikanten Unterschiede, wobei die unkomprimierte Subkutis auf beiden Seiten im Mittel bei Frauen ohne Lipödem etwas größer, die komprimierte Subkutis auf beiden Seiten aber geringfügig kleiner war. Anders sieht es bei der Kompressibilität aus: Hier war die Kompressibilität bei Lipödempatientinnen auf beiden Seiten mit einer mittleren Differenz von -9 % hoch signifikant (rechts: $t(12,32)=-7,57, p<0,001$; links: $t(79)=-9,59, p<0,001$) geringer und lag auf beiden Seiten bei im Mittel nur 7 %.

Diskussion

Die Auswahl der Probandinnen und Probanden beinhaltet sicherlich eine gewisse Vorselektion, da es sich eben nur um Patientinnen und Patienten handelte, welche die lymphologische Schwerpunktpraxis aufgesucht hatten. Allerdings ist gerade eine lymphologische Schwerpunktpraxis genau die Anlaufstelle, zu der Lipödempatientinnen kommen. Die zweite wesentliche Zielgruppe für eine lymphologische Schwerpunktpraxis sind Patientinnen und Patienten mit Lymphödemen; diese wurden bei gesicherter Diagnose aus der Studie ausgeschlossen.

Die Ergebnisse bei den Probandinnen ohne Lipödem und Probanden entsprachen den Erwartungen. Die bestehende These der Symmetrie des Lipödems konnte verifiziert werden. Die leicht geringere Kompressibilität der Subkutis bei Frauen ohne Lipödem im Vergleich zu Männern lässt auf einen höheren Flüssigkeitsgehalt schließen. Bei keiner Lipödempatientin konnte freie Flüssigkeit in prälymphatischen Kanälen bzw. Spalten gefunden werden [13], weshalb die oft zitierte Lymphödem-Komponente beim Lipödem für diese Patientinnen auszuschließen ist.

Der Altersunterschied der Frauen in beiden Gruppen ist im Mittelwert signifikant und soll daher an dieser Stelle angesprochen werden. Die Bandbreite

der Alter bei den Lipödempatientinnen reicht von minimal 19 Jahren bis maximal 67 Jahren; bei den Frauen ohne Lipödem von minimal 28 Jahren bis maximal 65 Jahren. Es sind also in beiden Gruppen vor-menopausale, menopausale wie auch post-menopausale Frauen vorhanden. Eine getrennte Auswertung der Gruppen ist in dieser Studie nicht machbar, da wir dieses Datum ‚Menopausen-Status‘ nicht erhoben haben. Einen Post-hoc-Cut-off einzuführen ist nicht sinnvoll und auch nicht wirklich möglich. Natürlich sind altersabhängige bzw. vom menstrualen Status abhängige Veränderungen der Hautdicke, im speziellen der Kutis, bekannt [18, 19]. Allerdings sind diese recht unterschiedlich ausgeprägt. Bedauerlicherweise ist uns aber keine konkrete Studie bekannt, die sich mit der spezifisch vom menopausalen Status anhängigen Dickenveränderung oder gar der Kompressibilität der Subkutis – unserem Zielorgan – beschäftigt. Aus unseren Daten ist ein derartiger Effekt jedenfalls nicht nachweisbar.

Eine Interpretation des BMI ist im Zusammenhang mit der disproportionalen Fettverteilungsstörung Lipödem äußerst problematisch und daher im besten Fall für die Vergleichsgruppen relevant. Wenn wäre allerdings eine altersabhängige Kategorisierung notwendig. Die oben angegebenen klassischen Kategorisierungen in normalgewichtig, Übergewichtig und adipös sind nur der Vollständigkeit halber angegeben, können aber hier nicht für etwaige weitere Auswertungen herangezogen werden. Tatsächlich korrelieren BMI und die absoluten Dickenwerte der Subkutis in beiden weiblichen Gruppen auf beiden Seiten, nicht aber bei den Männern. Allerdings sind nicht die gemessenen Absolutwerte für unsere Studie relevant, sondern die errechnete Kompressibilität.

Die Kompressibilität der Subkutis ist bei Lipödempatientinnen in unserer Studie deutlich geringer als in den Kontrollgruppen. Die reine Subkutisdickenmessung am Oberschenkel ist weder für das Lipödem noch für die Adipositas aussagekräftig; Lipödem und Reithosensymptome sind auseinanderzuhalten. Die reine Dickenmessung der Fettschicht sollte auf lokalisiert-standardisierte Punkte, wie zum Beispiel supramalleolär [13], beschränkt bleiben. Allerdings konnte eine multizentrische Registerstudie eine statistisch signifikant unterschiedliche Kompressibilität bei Lipödempatientinnen nicht bestätigen [20]. Hier ist aber festzuhalten, dass die Daten für die beiden Meßpunkte (5-8 cm proximal des Innenknöchels und 10 cm proximal der Basis patellae) nicht gesondert ausgewiesen wurden und dass die Kompressionskraft nicht normiert war („maximale Kompression“). Damit ergibt sich sicherlich eine größere Varianz zwischen den Untersucherinnen und Untersuchern. Die von den Untersuchern breite Streuung der Messergebnisse kann jedenfalls in unserer Untersuchung nicht nachvollzogen werden. Der in dieser Untersuchung gewählte Messpunkt am Oberschenkel liegt etwas weiter distal als unser gewählter Messpunkt; allerdings sollten sich die Messwerte nicht grundlegend unterscheiden. Die Bestimmung der Kompressibilität der Subkutis an zwei standardisierten Stellen (links und rechts) mit standardisierter Kompression, wie in un-

Ballett, Schneidersitz oder Spagat? Natürlich.

ofa bamberg

lastofa® forte

Die flachgestrickte
medizinische Kompression
mit Merinowolle

Neu: Jetzt auch als
Hand- und Armversorgung
erhältlich.

Lastofa Forte mit Merinowolle ist besonders weich und passt sich dank hoher Längselastizität bei jeder Bewegung optimal an den Körper an. Dabei behält die Versorgung stets ihre Passform und sorgt für einen hohen, flächig wirkenden Arbeitsdruck.



rer Studie der Fall, scheint hingegen ein objektiver Parameter zu sein und kann zu einer Verbesserung der Diagnostik des Lipödems führen.

Dasselbe gilt für die Messung der Hautfettfalte an standardisierten Punkten. Das Verhältnis Abdomen zu Oberschenkel hat mit einem Wert >1 bei Probandinnen ohne Lipödem (und auch bei Männern) gegenüber einem Wert <1 bei Lipödempatientinnen ebenfalls eine eindeutige Aussagekraft und stellt daher einen weiteren objektiveren Parameter zur Diagnose des Lipödems dar. Das annähernd gleiche Verhältnis bei Probandinnen ohne Lipödem und Männern mag überraschend erscheinen, allerdings würde sich eine geschlechtsspezifisch dünnere Haut bei Frauen durch die Verhältnisberechnung „herauskürzen“.

Beide Messungen sind in der täglichen Praxis sicherlich leichter und einfacher zu implementieren als eine Bestimmung der Hypermobilität anhand des Beighton-Scores, wie sie von *Beltran und Herbst* [10] als weiterer objektiverer Parameter verifiziert wurde, oder die komplexe MRI-basierte Bestimmung des kutanen und subkutanen Natriumgehalts, wie er von *Crescenzi et al.* durchgeführt wurde [11]. Zudem weist der Beighton-Score, wenn er so wie von *Beighton et al.* [21] angegeben implementiert wird, zwei für Lipödempatientinnen kritische Teilbestimmungen auf: die beidseitige Bestimmung der Hyperextension der Knie über 10° sowie die Beugung des Rumpfes nach vorne, Knie gerade, sodass die Handflächen leicht auf dem Boden liegen. Beide Teilparameter könnten durch die Fettverteilung beim Lipödem maskiert werden.

Authors Contribution Statement

RK designed the study, recruited and examined the patients, and contributed equally to the manuscript preparation. EB performed the literature research, the statistical analysis, and contributed equally to the manuscript preparation.

Literatur

- Allen EU, Hines EA: Lipedema of the legs: A syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. *Proc Staff Mayo Clin* 1940;15:184-187.
- Rapprich S, Dingler A, Podda M: Liposuction is an effective treatment for lipedema-results of a

study with 25 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(1):33-40. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2010.07504.x>.

3. Cornely M: [Lymphology]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(7):564-578; quiz 579. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05954.x>.

4. Brauer W, Cornely M, Faerber G, Lulay GR, Miller A, Rapprich S, et al.: S1-Leitlinie Lipödem (Registernummer 037-012). Stand: 31.10.2015; korrigierte Langfassung einstellt am 31.01.2016; AWMF online: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/037-012.html>.

5. Herpertz U: Krankheitsspektrum des Lipödems an einer Lymphologischen Fachklinik - Erscheinungsformen, Mischbilder und Behandlungsmöglichkeiten. *vasomed* 1997;9(5):301-307.

6. Herpertz U: Entstehungszeitpunkt von Lipödem. *LymphForsch* 2004;8(2):79-81.

7. Schmeller W, Meier-Vollrath I: Schmerzen beim Lipödem. *LymphForsch* 2008;12(1):8-12.

8. Brenner E: Wie kommt der Schmerz ins Lipödem? *LymphForsch* 2017;21(1):2-9.

9. Szolnok G, Ifeoluwa A, Tucza M, Varga E, Varga M, Dosa-Racz E, et al.: Measurement of capillary fragility: a useful tool to differentiate lipedema from obesity? *Lymphology* 2017;50(4):203-209.

10. Beltran K, Herbst KL: Differentiating lipedema and Dercum's disease. *Int J Obes (Lond)* 2017;41(2):240-245. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.205>.

11. Crescenzi R, Marton A, Donahue PMC, Mahany HB, Lants SK, Wang P, et al.: Tissue Sodium Content is Elevated in the Skin and Subcutaneous Adipose Tissue in Women with Lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26(2):310-317. <https://doi.org/10.1002/oby.22090>.

12. Bertsch T, Erbacher G: Lipödem – Mythen und Fakten Teil 3. *Phlebologie* 2018;47(04):188-198. <https://doi.org/10.12687/phleb2421-4-2018>.

13. Marshall M, Schwahn-Schreiber C: Lymph- und Phlebödem. *Gefäßchirurgie* 2008;13(3):204-212.

14. Iker E, Mayfield CK, Gould DJ, Patel KM: Characterizing Lower Extremity Lymphedema and Lipedema with Cutaneous Ultrasonography and an Objective Computer-Assisted Measurement of Dermal Echogenicity. *Lymphat Res Biol* 2019. <https://doi.org/10.1089/lrb.2017.0090>.

15. Breu FX, Marshall M: Neue Ergebnisse der Duplex-sonographischen Diagnostik des Lip- und Lymphödems. *Kompressionssonographie mit einer neuen 13 MHz-Linearsonde. Vasomed* 1999;11(4):164-165.

16. Marshall M, Breu FX: Neue Ergebnisse der duplexsonographischen Diagnostik des Lip- und Lymphödems. *Phlebologie* 2000;29(05):124-128. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617335>.

17. Herpertz U: *Ödeme und Lymphdrainage*. Stuttgart, NewYork, Schattauer, 2003; 164-177

18. Krackowizer P: Sonographische Dickenmessung der Cutis - Grundlage für die sonographische Lymphödemiagnostik; in: *Department für Anatomie, Histologie und Embryologie*. Innsbruck, Medizinische Universität Innsbruck, 2007, vol Dr. med.univ., p 121.

19. Krackowizer P, Brenner E: Sonographische Dickenmessung der Haut (Epidermis & Cutis) an 24 Stellen des menschlichen Körpers. *Phlebologie* 2008;37(2):83-92.

20. Hirsch T, Schleinitz J, Marshall M, Faerber G: Ist die Differenzialdiagnostik des Lipödems mittels hochauflösender Sonografie möglich? *Phlebologie* 2018;47(04):182-187. <https://doi.org/10.12687/phleb2431-4-2018>.

21. Beighton P, Solomon L, Soskolne CL: Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973;32(5):413-418.

Korrespondenzadresse

ao.Univ.Prof. Dr. Erich Brenner, MME (Bern)
Department für Anatomie, Histologie
und Embryologie
Institut für Klinisch-Funktionelle Anatomie
Medizinische Universität Innsbruck
Müllerstraße 59
6020 Innsbruck, Österreich
E-Mail: erich.brenner@i-med.ac.at

Die Lipiodol-Lymphographie – Eine Spurensuche 1961-2019

H. Weissleder, Freiburg, Deutschland

Zusammenfassung

Die Darstellung des menschlichen Lymphgefäßsystems durch intravasale Injektion des öligen Röntgen-Kontrastmittels Lipiodol UF[®] ermöglicht Einblicke in Struktur und Funktion von Lymphgefäßen und -knoten. Im Zeitraum, in dem es noch keine Computer-Tomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gab, war die Methode eine wertvolle diagnostische Bereicherung, insbesondere bei der Erfassung abnormaler Veränderungen an inguinalen, pelvinalen, lumbalen und axillären Lymphknoten.

Nach Einführung der nicht-invasiven Schnittbildverfahren Sonographie, CT und MRT sowie durch die Funktions-Lymphszintigraphie, die ICG-Fluoreszenz-Lymphographie und die indirekte Lymphangiographie hat die invasive Lipiodol-Lymphographie ihre ursprüngliche Bedeutung als diagnostische Routinemethode weitgehend verloren.

Gegenwärtig beschränkt sich die Anwendung der Methode sowohl in Form der alten intravasalen als auch der neuen intranodalen Technik der Lipiodol UF[®]-Infusion auf die Erkennung, Lokalisierung und Behandlung von posttraumatischen Lymphgefäßdefekten als Ursache von thorakalen und/oder abdominalen chylösen Erkrankungen. Bei dieser Gruppe von Krankheiten wird die Methode auch zur Lokalisierung der Cisterna chyli für nachfolgende interventionelle Maßnahmen verwendet.

Schlüsselwörter: Lipiodol-Lymphographie, Darstellung menschliches Lymphgefäßsystem, Erkennung posttraumatischer Lymphgefäßdefekte, Lokalisierung der Cisterna chyli

Lipiodol lymphography – Tracing its history from 1961 to 2019

Summary

Visualization of the human lymphatic system by means of intravascular injection of the oily contrast agent Lipiodol UF[®] provides insights into the structure and function of lymphatic vessels and lymph nodes. During the pre-CT and MRI period prior to the 1980s, the method served as a valuable diagnostic tool, particularly for detecting abnormal changes in inguinal, pelvic, lumbar and axillary lymph nodes.

After the introduction of non-invasive cross-sectional imaging techniques such as ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging, as well as the lymphoscintigraphic function test, ICG fluorescence lymphography, and indirect lymphangiography, lipiodol lymphography as an invasive method largely lost its original significance as a valuable routine diagnostic method.

At present, both the old intravascular and the new intranodal technique of Lipiodol UF[®] injection is limited to the detection, location, and treatment of lymphatic vessel defects as a cause of thoracic and/or abdominal chylous disorders. In this group of diseases, the method is also used to locate the cisterna chyli for subsequent interventional procedures.

Keywords: lipiodol lymphography, visualization of the human lymphatic system, detection of post-traumatic lymphatic vessel defects, locating cisterna chyli

Einleitung

Der nachfolgende Beitrag ist eine Mischung aus medizinischem Curriculum vitae des Autors und eigenen Erfahrungen mit der „Lipiodol UF[®]-Lymphographie“ seit 1961.

Meine ärztliche Tätigkeit begann 1953 am Allgemeinen Krankenhaus in Hamburg-Harburg mit der Ausbildung in Innerer Medizin. Diese wurde 1959 an der

Medizinischen Klinik der „Albert Ludwigs Universität“ in Freiburg abgeschlossen.

Ein Schwerpunkt der anschließenden radiologischen Tätigkeit war die Angiographie. Zu den speziellen Aufgaben dieses Teilgebietes gehörte anfänglich nur die Gefäßdarstellung peripherer arterieller Stromgebiete. Die ersten Publikationen zu diesem und anderen radiologischen Themen erfolgten Anfang der

sechziger Jahre [1-5]. Durch die Seldinger-Punktionstechnik wurde später auch die Katheterisierung anderer Blutgefäße und somit eine selektive angiographische Organdarstellung mit Nachweis von Abnormalitäten zum Beispiel in Leber, Milz, Pankreas, Nieren und Nebennieren möglich [6-9].

Intravasale Lipiodol-Lymphographie

Die Einführung der Lymphographie mit dem öligen Kontrastmittel „Lipiodol UF[®]“ erfolgte in Freiburg Anfang 1961. Dieser Untersuchungskomplex entwickelte sich anschließend über mehrere Jahrzehnte zu dem wichtigsten meiner Forschungsthemen. Während dieses CT- und MRT-freien Zeitraumes war die Methode eine wertvolle diagnostische Bereicherung zur Beurteilung von Strukturveränderungen an den Lymphgefäßen und Lymphknoten.

Lipiodol (in den USA Ethiodol genannt), auch als ethiodisiertes Öl bezeichnet, besteht aus Jod in Kombination mit Ethylestern von Fettsäuren des Mohnsamenöls, hauptsächlich als Ethylmonoiodostearat und Ethyldiiodostearat.

Erfassbar waren allerdings nur Stromgebiete, die im Abflussbereich punktierbarer Lymphkolektoren lagen (Abb. 1). Es konnten jedoch Lymphknotenregionen dargestellt und beurteilt werden, die bis zu diesem Zeitpunkt dem diagnostischen Nachweis nicht zugänglich waren.

Das Kontrastmittel Lipiodol UF[®] gelangt über die afferenten Lymphkolektoren zuerst in den Randsinus der Lymphknoten und fließt dann über die Intermediär- und Terminalsinus in die efferenten Kollectoren (Abb. 2A).

Normale Lymphkolektoren der Extremitäten zeigen einen meist geradlinigen Verlauf und zirkuläre Einschnürungen, die durch die vorhandenen Lymphgefäßklappen hervorgerufen werden. Bei Lymphödem wurden sowohl hypo- als auch hyperplastische Kollectoren, aber auch Mischformen beobachtet. Infolge einer totalen Blockierung der lokalen Lymphdrainage kann es auch zur Ausbildung einer lymphovenösen Fistel mit Kontrastmittelübertritt in die benachbarte Vene kommen (Abb. 3).

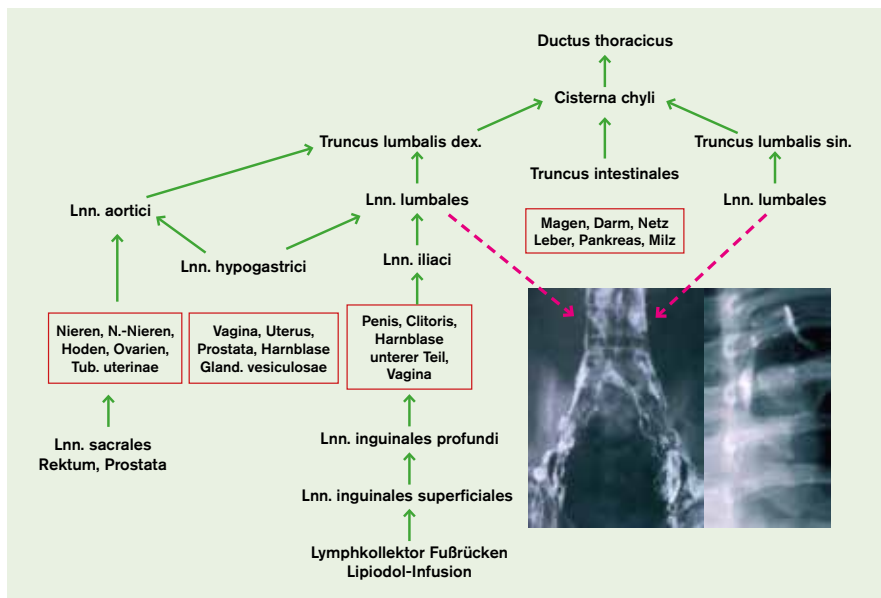


Abb. 1
Lymphabflussstationen nach Infusion des öligen Kontrastmittels Lipiodol UF® in einen Lymphkolektor des Fußrückens (Pedale Lipiodol-Lymphographie). Lymphographisch erfassbare Lymphknoten-Drainage-regionen (Markierung rot).

Normale Lymphknoten zeigen glatte Konturen sowie eine homogene kleinfleckige Speicherung des öligen Kontrastmittels (Abb. 2B). Als Folge der Infusion kommt es zu einer vorübergehenden, etwa acht bis 14 Tage nachweisbaren Größenzunahme [10]. Außerdem wurden Fremdkörperreaktionen mit Bildung von Riesenzellen gefolgt von einer bindegewebigen Umwandlung und Größenreduktion der betroffenen Lymphknoten beobachtet

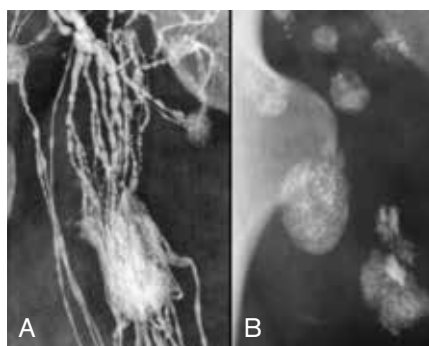


Abb. 2
Pedale Lipiodol-Lymphographie: Ausschnitt Inguinalregion. Normale inguinale Lymphkolektoren und Lymphknoten. A: Füllungsphase: normale afferente und efferente Lymphkolektoren. Die zirkulären Einschnürungen entsprechen dem Sitz der Gefäßklappen. B: Speicherphase: normal große Lymphknoten mit glatten Konturen und unauffälliger, kleinfleckiger Speicherstruktur.

[11]. Eine vollständige bindegewebige Umwandlung von Lymphknoten als Folge der Lipiodolinfusion konnte jedoch bei Verlaufskontrollen und Wiederholungsuntersuchungen nicht nachgewiesen werden.

Die im Lymphogramm erkennbare fleckförmige Verteilung des Kontrastmittels Lipiodol UF® in den Lymphknoten kann als Spiegelbild der normalen (Abb. 2B) oder abnormalen (Abb. 4) Sinusstrukturen interpretiert werden. Wie die Untersuchungen gezeigt haben, gestattet die Methode neben einer Form- und Größenbestimmung auch die Erfassung von Strukturveränderungen der Lymphknoten. Zusammen mit der Lokalisationsbestimmung des auslösenden pathologischen Prozesses gelang somit auch eine exaktere Stadieneinteilung maligner Prozesse.

Erste Ergebnisse über Erfahrungen mit der Lymphangioadenographie im Rahmen der Beurteilung retroperitonealer Lymphknotenveränderungen wurden 1963/64 [12, 13] publiziert, gefolgt von einem ausführlichen Buchbeitrag 1965 [10].

Entsprechend dem damaligen Schwerpunkt der Freiburger Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Ludwig Heilmeyer) erfolgte der Einsatz der Lipiodol-Lymphographie anfänglich vorwiegend zur Beurteilung pelviner und lum-

baler Lymphknoten bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen. Eine weitere Indikation war die frühzeitigen Erfassung von Metastasen in den regionalen Lymphknoten malignen Tumoren der Extremitäten und des Genitalbereiches (Abb. 4 und 8) [14-16].

Wie bereits erwähnt, sind normale Lymphknoten durch eine gleichmäßige, kleinfleckige Verteilung des Kontrastmittels und glatte Konturen charakterisiert. Hauptmerkmale der abnormalen Lymphknoten sind Größen- und Formänderungen sowie aufgelockerte grobfleckige Speicherstrukturen, aber auch zentrale und/oder randständige Speicherdefekte (Abb. 4).

Die lange anhaltende Speicherung des öligen Kontrastmittels in den Lymphknoten ermöglicht außerdem Kontrolluntersuchungen über einen Zeitraum von mehreren Monaten ohne Wiederholung der Lipiodol UF®-Infusion.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt waren lymphographische Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Ductus thoracicus [17-19].

Mithilfe der Röntgen-Kinematographie konnten sowohl kontinuierliche Kontraktionen segmentaler Lymphgefäßabschnitte (Lymphangione) als auch der Einfluss von atmungsbedingten thorako-abdominalen Druckänderungen auf den Lymphtransport nachgewiesen und der Entleerungsmechanismus des terminalen Ductus thoracicus in das venöse System dokumentiert werden.

Verlaufs- und Mündungsanomalien des Ductus thoracicus sind keine Seltenheit (Abb. 5 und 6). Dadurch besteht generell ein erhöhtes Verletzungsrisiko im Zusammenhang mit operativen Eingriffen in diesem Bereich, häufig gefolgt von chylösen Flüssigkeitsanreicherungen.

Wegen der engen nachbarschaftlichen Beziehungen zu Organen im Mediastinum muss jedoch auch bei einem normalen Verlauf des Ductus thoracicus mit posttraumatischen Verletzungen gerechnet werden.

Darüber hinaus sind bei operativen Eingriffen in der supraklavikulären Region und im Halsbereich ebenfalls Verletzungen der terminalen Abschnitte des Ductus thoracicus möglich.

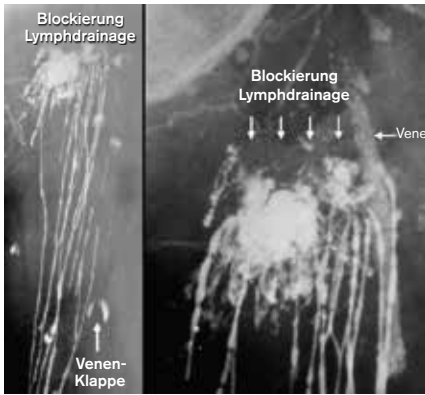


Abb. 3
Pedale Lipiodol-Lymphographie: Lymphovenöse Fistel als Folge einer Blockierung der inguinalen Lymphdrainage. Lipiodol in Lymphkolligektoren des Oberschenkels, zwei inguinalen Lymphknoten und benachbarter Vene. Das Lipiodol in der Vene wurde noch während der Untersuchung in Körperschräglage abgesaugt.

Thorakale und abdominale chylöse Flüssigkeitsansammlungen werden auch heute noch als eine Indikation für die Lipiodol-Lymphographie angesehen. Hierbei dient die Methode zur exakten Lokalisation der Lymphgefäßdefekte vor Festlegung notwendiger therapeutischer Maßnahmen. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass auch die alleinige Infusion des öligen Kontrastmittels wegen der bereits erwähnten Lipiodol-UF[®]-Fremdkörperreaktion auch therapeutisch wirksam ist und zu einem Verschluss von Lymphfisteln führen kann [20, 21].

Strömungsbehinderungen im Ductus thoracicus sind charakterisiert durch eine Erweiterung des Gefäßes (Abb. 7) und Rückstau in die zuführenden Lymphstromgebiete, meist verbunden mit Lymphödemem z.B. im Genitalbereich und den unteren Extremitäten.

Als Komplikationen der Lipiodol-Lymphographie sind vor allem die Folgen

einer Überdosierung des öligen Kontrastmittels zu nennen. Bei Volumina über 10 mL je Extremität ist mit einer Ölembolie zu rechnen. Geringe Mengen werden von der Lunge jedoch ohne Symptome toleriert. Es ist jedoch empfehlenswert, den Einstrom visuell zu kontrollieren und rechtzeitig zu beenden. Die Anzahl der Todesfälle bei einer Lipiodol-Lymphographie wurde von *Keinert* und Mitarbeitern (1982), basierend auf 40.500 Untersuchungen, mit 1:13.500 angegeben [22].

Endolymphatische Radionuklidtherapie (ELRT)

Die Tatsache, dass Lipiodol UF[®] langfristig in Lymphknoten gespeichert wird, war Anlass, die Methode auch für therapeutische Anwendungen zu nutzen. Durch eine Kombination des öligen Kontrastmittels mit einer radioaktiven Substanz ist eine intralymphatische Strahlenbehandlung maligner Prozesse in inguinalen, pelvinen und lumbalen Lymphknoten unter Schonung des Nachbargewebes möglich. Verwendet wurde ³²P-haltiges Lipiodol. Für dosimetrische Zwecke musste allerdings eine kleine Menge ¹³¹I beigemischt werden. Der Einsatz der Methode erfolgte vorwiegend bei Lymphknotenmetastasen eines malignen Melanoms der unteren Extremitäten (Abb. 8). Bei kleineren Metastasen konnte ein positiver Behandlungseffekt erzielt werden. Wegen der begrenzten Reichweite der ³²P-Beta-Strahlen von max. 7,9 mm, (durchschnittlich jedoch nur 2,8 mm) war bei größeren Speicherdefekten eine optimale Therapie leider nicht möglich; Rezidive waren vorprogrammiert.

Leider ergab die Auswertung der Langzeitergebnisse gegenüber anderen Behand-

lungsmethoden keine zufriedenstellenden Resultate. Daraufhin wurde die endolymphatische Radionuklidtherapie nach 15 Jahren beendet [23-30].

Bedeutung der Schnittbildverfahren für die Lipiodol-Lymphographie

Durch die Einführung der nicht invasiven Schnittbildverfahren Sonographie, Computer-Tomographie und Magnetresonanztomographie sowie durch die Funktions-Lymphszintigraphie, ICG-Fluoreszenz Lymphographie und indirekte Lymphangiographie hat die invasive Lipiodol-Lymphographie ihre ursprüngliche Bedeutung als diagnostische Routine-methode weitgehend verloren. Lediglich zum Nachweis und zur Lokalisation von Lymphfisteln [31, 32], aber auch im Rahmen einer prätherapeutischen Lokalisation der Cisterna chyli [33] ist eine Anwendung noch indiziert.

Intranodale Lipiodol-Lymphographie

Seit etwa 2012 wird für die Lipiodol-Lymphographie eine neue, nicht invasive Technik verwendet. Es handelt sich um eine ultraschallunterstützte Lipiodol-Injektion in Lymphknoten [20, 34, 35]. Auch diese Methode dient vorwiegend nur zur Lokalisation von abdominalen und/oder thorakalen Lymphfisteln bei chylösen Erkrankungen.

Mit der intranodalen Lipiodol-Lymphographie wird auch die Darstellung der Cisterna chyli ermöglicht. In diesem Zusammenhang findet die Methode ihren Einsatz bei einer geplanten interventionellen Therapie zur Blockade von Lymphfisteln bei chylösen Erkrankungen. Die exakte Lokalisation der Cisterna chyli ist dabei Grundvoraussetzung für die perkutane Punktion mit Einführung eines Katheters [32, 33]. Therapeutika wie embolisierende Substanzen oder Spiralen zur Blockade des Ductus thoracicus lassen sich somit exakt positionieren.

Wie Publikationen zu diesem Thema gezeigt haben, lässt sich bei chylösen Erkrankungen mit der Lipiodol-Infusion

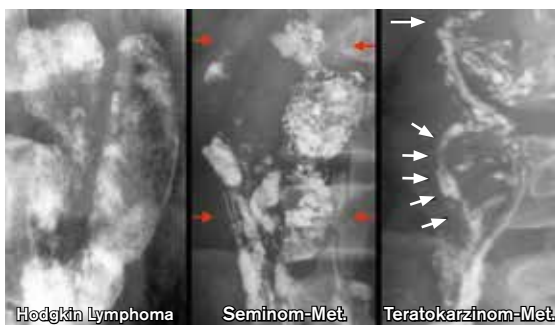


Abb. 4
Pedale Lipiodol-Lymphographie: Abnormale Speicherstrukturen in vergrößerten lumbalen Lymphknoten bei Morbus Hodgkin und Metastasen maligner Hodentumoren.

auch ein therapeutischer Effekt erzielen [20, 21, 35-37]. Das verwendete ölige Kontrastmittel kann, wahrscheinlich über den Weg einer Fremdkörperreaktion [19], ebenfalls zu einem Verschluss von bestehenden Lymphfisteln führen.

Als Beispiel sei der Beitrag von *Yamamoto et al.* (2015) genannt [20]. Bei einem 62-jährigen Patienten mit Ösophaguskarzinom (T3N1M0) entwickelte sich am neunten postoperativen Tag ein Chylothorax mit täglichen Drainagemengen von bis zu zwei Litern. Mit konservativen Maßnahmen war der Prozess nicht beeinflussbar. Nach der am 15. Tag postoperativ durchgeführten intranodalen Lipiodol-Lymphographie kam es jedoch zu einem deutlichen Rückgang der Chylusmenge, sodass die Drainage neun Tage später entfernt werden konnte.

Fazit

Abschließend kann festgestellt werden, dass die mehr als 50 Jahre alte Methode, wenn auch mit Einschränkungen, ihren Nutzen behalten hat. Die diagnostische Anwendung ist allerdings nur noch auf wenige Erkrankungen beschränkt. Indikationsschwerpunkte sind die Defektlokalisation bei chylösen Erkrankungen und Lymphozelen durch Nachweis bestehender Lymphfisteln. Die Darstellung der Cisterna chyli ermöglicht in diesem Zusammenhang auch eine interventionelle Therapie dieser Krankheitsgruppe.

Wie Beispiele gezeigt haben, ist die intranodale Lymphographie nicht nur ein diagnostisches Instrument, sondern auch eine wirksame, minimalinvasive und sichere Methode zur Behandlung von Lymphgefäßdefekten, die im Abstromgebiet punktierbarer Lymphknoten liegen [37].

Ausklang

Nach Beendigung der langjährigen Krankenhaustätigkeit begann die systematische Aufarbeitung der gesammelten Erfahrungen und Ergebnisse für das mit *Herrn Dr. C. Schuchhardt* herausgegebene Buch „Erkrankungen des Lymphgefäßsystems“, das seit 2015 in seiner 6. Auflage vor-

liegt [38]. Sehr hilfreich und erfreulich waren dabei die konstruktiven Diskussionen während meiner langjährigen aktiven Mitarbeit bei der Ausbildung von Lymphtherapeuten und Ärzten in Zusammenarbeit mit verschiedenen im In- und Ausland tätigen Lymphdrainage-Schulen, aber auch die Anregungen von Seiten der Koautoren. Allen Beteiligten auch an dieser Stelle nochmals herzlichen Dank für die wertvolle Unterstützung.

In Anlehnung an einen Vortrag anlässlich der Lymphologie 2019 – 43. Jahreskongress der DGL und Lymphologica 2019 – in Bad Krozingen am 03.-05.10.2019.

Literatur

1. Schoop W, Weissleder H: Zur Bedeutung der Blutstromgeschwindigkeit für die Entstehung und Ausbreitung arterieller Thrombosen. *Zeitschrift für Kreislaufforschung* 1961;50(19):979-986.
2. Schoop W, Weissleder H: Die Bedeutung der Gefäßlumenabnahme proximal und distal einer arteriellen Obliteration. *Zeitschrift für Kreislaufforschung* 1961;50:1221-1228.
3. Steim W, Weissleder H, Reindell H, Emmerich H: Die Bedeutung der Gefäßdarstellung für die Differentialdiagnose der Mediastinaltumoren. *Angiokardiographie, mediastinale Phlebographie und Lymphangiadenographie*. *Radiologe* 1963;3:6-16.
4. Winkelmann G, Hiemeyer V, Weissleder H, Schoop W: Die thrombolytische Behandlung mit Streptokinase bei akuten arteriellen Verschlusskrankheiten. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1963;88(48):2331-2335.
5. Schoop W, Weissleder H, Schmitt HE: Angiographische Beobachtungen beim Verschluss der Arteria profunda femoris. *Zeitschrift für Kreislaufforschung* 1964;53:64-61.

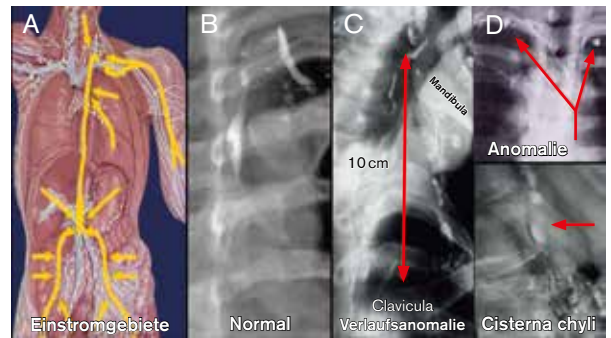


Abb. 5

Ductus thoracicus. A: Schema Einstromgebiete. Lipiodol-Lymphographie: Ductus thoracicus nach Kontrastmittel-Infusion in einen Lymphkolloktor des Fußrückens. B: Normalbefund. C: Abnormaler Verlauf bis zur Mandibula und dann zurück zur supraclavicularen Region. D: Variante mit Mündung in linken und rechten Venenwinkel.

6. Weissleder H, Baumeister L, Fischer P, Renemann H: Die selektive Darstellung der Arteria coeliaca und mesenterica superior in der abdominalen Diagnostik. *Fortschr Röntgenstr* 1966;104(02):137-149. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1227835>.
7. Weissleder H, Rädiker U, Nieman H, Emmerich J: Pancreasdiagnostik durch selektive Angiographie. *Röntgen-BI* 1967;20:501-511.
8. Weissleder H, Abdelhamid S, Kiefer H, Schmarsow R: Nebennierenvenographie bei Patienten mit Verdacht auf endokrine Hypertonie. *Fortschr Röntgenstr* 1976;124(03):235-239. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1230319>.
9. Weissleder H, Schmarsow R, Kiefer H: Phlebographische Befunde bei normalen und pathologischen Nebennieren; In: Kröpelin T (ed): *Pathologie und Radiologie von Hochdruck- und Nierenerkrankungen*. Thieme, Stuttgart, 1977, pp 109-117.
10. Weissleder H: Die Lymphographie; In: Heilmeyer L, Score R, Prager A (eds): *Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde*. Springer, Heidelberg, 1965, vol 23, pp 297-334.
11. Oehlert W, Weissleder H, Gollasch D: Lymphogramm und histologisches Bild normaler und pathologisch veränderter Lymphknoten. *Fortschr Röntgenstr* 1966;104(06):751-758. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1227911>.
12. Weissleder H: Die Lymphangiadenographie in der Beurteilung retroperitonealer Lymphknotenvergrößerung. *Dtsch Med Forsch* 1963;1:15-16.
13. Weissleder H: Technik und Ergebnisse der

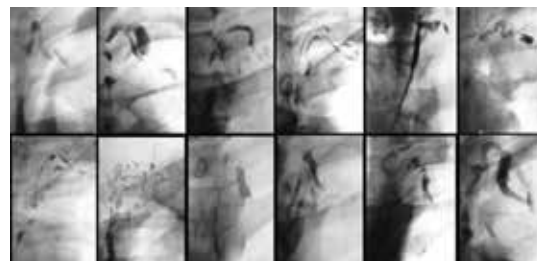


Abb. 6

Terminale Ductus thoracicus: verschiedene Mündungsvarianten.

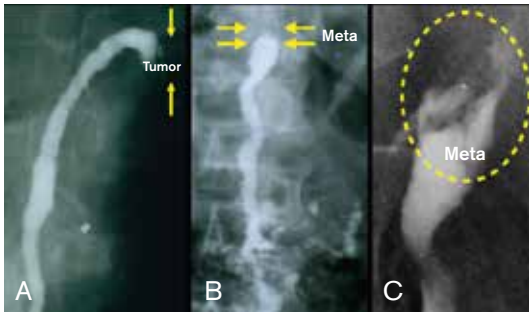


Abb. 7
Ductus thoracicus: Beispiele von Abflussbehinderungen.
A: Abflussblockade im Mündungsbereich durch Morbus Hodgkin Lymphome.
B und C: Abflussblockade durch Seminometastasen (Kontrastmittelaussparungen) in einem Klappenbereich des mittleren Ductus thoracicus.

Lymphangiadenographie. Röntgen-BI 1963;16: 289-296.

14. Weissleder H: Retroperitoneale Lymphknotenveränderungen beim Morbus Hodgkin. *Fortschr Röntgenstr* 1964;101(11):449-456. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1227578>.

15. Weissleder H: Malignant Lymphoma; In: Viamonte MJ, Rüttimann A (eds): *Atlas of Lymphography*. Thieme, Stuttgart, 1980.

16. Weissleder H, Altmann R, Blaudo K, Schröder K, Wiljasalo S, Kaiserling E: Primäre maligne Lymphome; In: M. L. Wiljasalo H, Weissleder H (eds): *Lymphographie bei malignen Tumoren*. Thieme, Stuttgart, 1983, pp 211-250.

17. Weissleder H: Röntgenkinematographische Untersuchungen des menschlichen Ductus thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964;100(04):435-440. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1227451>.

18. Weissleder H: *Lymphographische Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie des menschlichen Ductus throacicus*. Habilitationsschrift from the Radiologische Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik, Universität Freiburg. Freiburg, 1964.

19. Weissleder H: Das pathologische Lymphangiogramm des Ductus thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964;101(12):573-582. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1227595>.

20. Yamamoto M, Miyata H, Yamasaki M, Maeda N, Miyazaki Y, Takahashi T, et al.: Chylothorax after esophagectomy cured by intranodal lymphangiography: a case report. *Anticancer Res* 2015;35(2):891-895.

21. Tamura T, Kubo N, Yamamoto A, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, et al.: Cervical chyloleakage following esophagectomy that was successfully treated by intranodal lipiodol lymphangiography: a case report. *BMC Surg* 2017;17(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0218-x>.

22. Keinert K, Köhler K, Platzbecker H: Komplikationen und Kontraindikationen; In: M. L. Wiljasalo H, Weissleder H (eds): *Lymphographie bei malignen Tumoren*. Thieme, Stuttgart, 1983, pp 41-51.

23. Weissleder H, Pfannenstiel P, Strickstroch KH, Hoffmann G: Die endolymphatische Therapie mit radioaktiven Substanzen (Technik und Radiometrie). *Fortschr Röntgenstr* 1967;107(12):758-764. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1228282>.

24. Weissleder H, Pfannenstiel P, Strickstroch KH, Hoffmann G: Principles of endolymphatic therapy with radioactive substances; In: Viamonte MJ, Koehler PR, Witte M, Witte C (eds): *Progress in Lymphology II*. Thieme, Stuttgart, 1970, pp 231-235.

25. Weissleder H, Pfannenstiel P, Strickstroch KH, Hoffmann G: Principles of endolymphatic therapy with radioactive substances; in: 2nd International Congress of Lymphology. Miami, FL (USA), 1968.

26. Klemm D, Pfannenstiel P, Musshoff K, Hoffmann G, Weissleder H, J. B.: Untersuchungen über den Einfluß einer endolymphatischen und externen Strahlenbehandlung maligner Lymphome auf das menschliche Serumweißbild. *Strahlentherapie* 1969;69(Sonderband):211-214.

27. Pfannenstiel P, Wetzig E, Weissleder H, Strickstroch KH, Kleine N, Hoffmann G: Probleme der Strahlendosimetrie bei endolymphatischer Therapie mit Radionukliden. *Strahlentherapie* 1969;69(Sonderband):186-196.

28. Weissleder H, Pfannenstiel P: Radionuklidtherapie von Lymphknotenmetastasen beim malignen Melanom. *Hautarzt* 1973;24:21-24.

29. Weissleder H, Pfannenstiel P: Endolymphatische Radionuklidbehandlung; In: Emrich D (ed): *Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik und Therapie*. Thieme, Stuttgart, 1979, pp 434-445.

30. Peters P, Weissleder H, Kipper S, Ehring F, Mako-ski H, Pfannenstiel P, et al.: Intralymphatic isotope therapy - an effective alternative to the wait-and-see policy in the treatment of stage I malignant melanoma of the lower limb. *Progress in Lymphology* 1981;3:373-376.

31. Kos S, Haueisen H, Lachmund U, Roeren T: Lymphangiography: forgotten tool or rising star in the diagnosis and therapy of postoperative lymphatic vessel leakage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(5):968-973. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9026-5>.

32. Boffa DJ, Sands MJ, Rice TW, Murthy SC, Mason DP, Geisinger MA, et al.: A critical evaluation of a percutaneous diagnostic and treatment strategy for chylothorax after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33(3):435-439. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.11.028>.

33. Kim J, Won JH: Percutaneous Treatment of Chylo-us Ascites. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19(4):291-298. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.10.006>.

34. Matsumoto T, Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Masunami T, et al.: The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. *Br J Radiol* 2009;82(976):286-290. <https://doi.org/10.1259/bjr/64849421>.

35. Stecker MS, Fan CM: Lymphangiography for Thoracic Duct Interventions. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016;19(4):277-285. <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.10.010>.

36. Reisenauer JS, Puig CA, Reisenauer CJ, Allen MS, Bendel E, Cassivi SD, et al.: Treatment of Postsurgical Chylothorax. *Ann Thorac Surg* 2018;105(1):254-262. <https://doi.org/10.1016/j.athorac-surg.2017.07.021>.

37. Iwai T, Uchida J, Matsuoka Y, Kosoku A, Shimada H, Nishide S, et al.: Experience of Lymphangiography as a Therapeutic Tool for Lymphatic Leakage After Kidney Transplantation. *Transplant Proc* 2018;50(8):2526-2530. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2018.03.095>.

38. Weissleder H, Schuchhardt C (eds): *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*, 6th edition. Köln, Viavital, 2015.

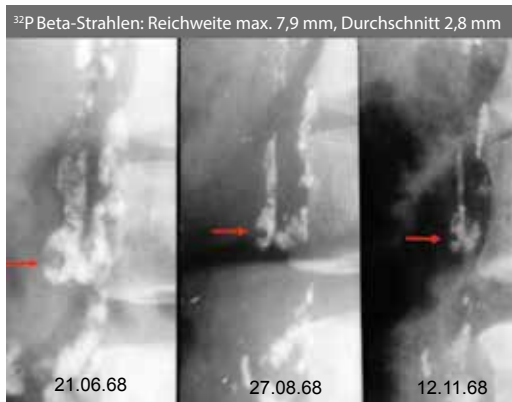


Abb. 8
Endolymphatische Radionuklidtherapie (ELRT): Verlaufskontrolle bei einem Malignen Melanom der unteren Extremität. Therapiebeginn 21.06.1968. Danach deutliche Größenabnahme der Lymphknotenmetastase (Pfeilmarkierung) während des Beobachtungszeitraumes bis zum 12.11.1968.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Horst Weissleder
 Stephaniestraße 8
 79100 Freiburg
 Deutschland
 E-Mail: horstwei@gmx.de

Die proteolytische Aktivierung des Vaskulären Endothelzellwachstumsfaktors-C

M. Lackner¹, C. Schmotz², M. Jeltsch^{3,4}

1 Universität Hamburg, Deutschland; 2 Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, Universität Helsinki, Finnland; 3 Individualized Drug Therapy Research Program, Universität Helsinki, Finnland; 4 Wihuri Research Institute, Helsinki, Finnland

Zusammenfassung

Enzymatische Schnitte der Polypeptidkette von Proteinen sind Bestandteil vieler biologischer Prozesse, so z.B. bei der Zerlegung von Proteinen während der Verdauung. Gezielte enzymatische Schnitte werden auch benutzt, um die Aktivität bestimmter Proteine ein- oder auszuschalten. Nach diesem Prinzip wird auch der lymphangiogene Vaskuläre Endothelzellwachstumsfaktor-C (VEGF-C) als Vorläufermolekül synthetisiert, welches durch die enzymatische Entfernung von Teilen des Proteins in eine aktive Form umgewandelt werden muss, bevor es seine Rezeptoren binden und aktivieren kann. Dabei werden C- und N-terminale Propeptide von VEGF-C entfernt. Die konstitutive C-terminale Spaltung wird durch Proprotein-convertasen wie Furin vermittelt. Die darauffolgende, aktivierende Spaltung kann durch mindestens vier verschiedene Proteasen erfolgen: Plasmin, ADAMTS3, Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und Cathepsin D. Resultierend aus der Prozessierung durch unterschiedliche Proteasen entstehen unterschiedliche, „reife“ VEGF-C-Formen, die sich in ihrer Affinität und ihrem Rezeptor-Aktivierungspotential unterscheiden. Das CCBE1-Protein reguliert die Prozessierung von VEGF-C durch ADAMTS3 und PSA, aber nicht die durch Plasmin.

Während des physiologischen Wachstums des Lymphgefäßsystems in der Embryonalentwicklung wird VEGF-C hauptsächlich durch die ADAMTS3-Protease aktiviert. Im Unterschied dazu wird vermutet, dass Plasmin für die Wundheilung und PSA für die mit Tumorstadium assoziierte, pathologische Lymphangiogenese verantwortlich ist. Cathepsin D wurde ebenfalls mit der Tumor-Lymphangiogenese in Verbindung gebracht; darüberhinaus könnte das im Speichel enthaltene Cathepsin D durch Wundlecken latentes VEGF-C aktivieren und dadurch die Wundheilung beschleunigen. Die molekularen Details der proteolytischen Aktivierung von VEGF-C werden erst seit kurzer Zeit intensiv erforscht und wahrscheinlich sind noch nicht alle aktivierenden Proteasen bekannt. Jedoch scheint es, dass die Aktivität von VEGF-C für verschiedene spezifische Funktionen von unterschiedlichen Proteinasen reguliert wird. Obwohl

VEGF-C in experimentellen Tierversuchen eine zentrale Stellung in der Tumorprogression und -metastasierung einnimmt, ist die Aussagekraft der bisherigen korrelativen Studien zur Rolle von VEGF-C bei Tumorerkrankungen des Menschen begrenzt. Dieser Umstand ist nicht zuletzt in den fehlenden Möglichkeiten begründet, zwischen der inaktiven und den aktiven Formen von VEGF-C zu unterscheiden.

Schlüsselwörter: VEGF-C, Lymphangiogenese, Proteinase, Proteolyse

The proteolytic activation of vascular endothelial growth factor C

Summary

The enzymatic cleavage of the protein backbone (proteolysis) is integral to many biological processes, such as for the breakdown of proteins in the digestive system. Specific proteolytic cleavages are also used to turn on or off the activity of proteins. For example, lymphangiogenic vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) is synthesized as a precursor molecule that must be converted to a mature form by the enzymatic removal of C- and N-terminal propeptides before it can bind and activate its receptors. The constitutive C-terminal cleavage is mediated by proprotein convertases such as furin. The subsequent activating cleavage can be mediated by at least 4 different proteinases: by plasmin, ADAMTS3, prostate-specific antigen (PSA) and cathepsin D. Processing by different proteinases results in distinct forms of "mature" VEGF-C that differ in their affinity and their receptor activation potential. The CCBE1 protein regulates the activating cleavage of VEGF-C by ADAMTS3 and PSA, but not by plasmin.

During embryonic development of the lymphatic system, VEGF-C is activated primarily by the ADAMTS3 proteinase. In contrast, it is believed that plasmin is responsible for wound-healing lymphangiogenesis and PSA for tumor-associated pathological lymphangiogenesis. Cathepsin D has also been implicated in tumor lymphangiogenesis. In addition, cathepsin D contained in saliva might activate latent VEGF-C upon wound licking, thereby accelerating wound healing.

The molecular details of proteolytic activation of VEGF-C have only recently been extensively explored, and it is likely that not all activating proteinases are known as yet. It appears that the activity of VEGF-C is regulated for different specific functions by different proteinases. Although VEGF-C clearly plays a pivotal role for tumor progression and metastasis in experimental animal studies, the relevance of most correlative studies on the role of VEGF-C in human cancers has been quite limited until now, also due to the lack of methods for differentiating between inactive and active forms of VEGF-C.

Keywords: VEGF-C, lymphangiogenesis, proteinases, proteolysis

Liste der benutzten Abkürzungen

ADAM	Eine Disintegrin- und Metalloproteinase (a Disintegrin and Metalloproteinase)
ADAMTS3	Eine Disintegrin- und Metalloproteinase mit Thrombospondinmotiven-3 (a Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs-3)
CatD	Cathepsin D
CCBE1	Kollagen- und Calcium-bindendes EGF-Domäne-enhaltendes Protein 1
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EZM	Extrazelluläre Matrix
HS	Hennekam-Syndrom
HSPG	Heparansulfat-Proteoglykan
KLK3	Kallikrein-verwandte Peptidase 3 (synonym mit PSA)
MMP-3	Matrix-Metalloproteinase-3
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
TGF-β	Transformierender Wachstumsfaktor-β (Transforming Growth Factor-β)
VEGF-A	Vaskulärer Endothelzellwachstumsfaktor-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A), wird oft auch nur als „VEGF“ bezeichnet
VEGF-C, -D	Vaskulärer Endothelzellwachstumsfaktor-C, -D
VEGFR	VEGF-Rezeptor
VHD	VEGF-Homologie-Domäne

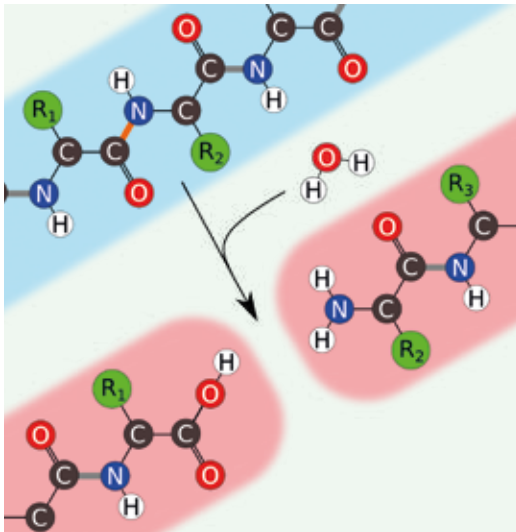


Abb. 1
 Proteolyse. Die hydrolytische Spaltung einer Peptidbindung (orange) eines Proteins (blau hinterlegt) in zwei Teile (rot hinterlegt). Peptidbindungen des Protein-Rückgrats sind mit dicken Bindestrichen dargestellt. Die Aminosäure-Seitenketten sind als grüne Kreise symbolisiert. Ohne Katalyse durch Enzyme (Proteinasen) ist diese chemische Reaktion extrem langsam.

Proteinasen (protein-spaltende Enzyme)

Proteinasen (auch Proteasen) sind Enzyme, die Proteine spalten, indem sie die Peptidbindungen der Aminosäurekette hydrolysieren (Abb. 1). Sie kommen im menschlichen Körper sowohl innerhalb (intrazellulär) als auch außerhalb (extrazellulär) von Zellen vor und sind von essentieller Bedeutung für eine Vielzahl von Zell- und Körperfunktionen, so zum Beispiel für die Prozessierung von Antigenen im Zuge einer Immunreaktion, für den Abbau von beschädigten oder überflüssig gewordenen Proteinen (z.B. in Lysosomen) sowie für die Aufspaltung von Nahrungsproteinen im Magen-Darm-Trakt. Hier zersetzen z.B. Pepsin im Magen (Vorstufe Pepsinogen,

aktiviert durch Autoproteolyse bei niedrigen pH-Werten) und Trypsin im Darm (Vorstufe Trypsinogen, aktiviert durch Autokatalyse) die mit der Nahrung aufgenommenen Proteine.

Aktivierung von Proteinen

Eine weitere wichtige Funktion erfüllen Proteinase bei der Aktivierung von Proteinen. Viele Proteine werden als inaktive Vorstufen produziert und erst bei Bedarf durch proteolytische Spaltung aktiviert. Auch die Proteinase selbst werden als inaktive Pro-Proteinase produziert und müssen durch die proteolytische Abspaltung von Propeptiden aktiviert werden. Dies ist von essentieller Bedeutung, da die unkontrollierte Aktivität von Proteinase sonst Zellen und die extrazelluläre Matrix (EZM) zersetzen würden.

Zu den vermutlich bekanntesten proteolytisch kontrollierten Prozessen zählen die Blutgerinnung, die Begrenzung der Blutgerinnung und deren Umkehrung, d.h. die Auflösung von Blutgerinnseln [1, 2]. Viele der im Blut befindlichen Gerinnungsfaktoren sind Proteinase, die wiederum andere Proteinase aktivieren usw. („proteolytische Kaskade“), um schlussendlich im letzten Schritt die proteolytische Umwandlung von löslichem Fibrinogen in polymerisierendes Fibrin zu katalysieren.

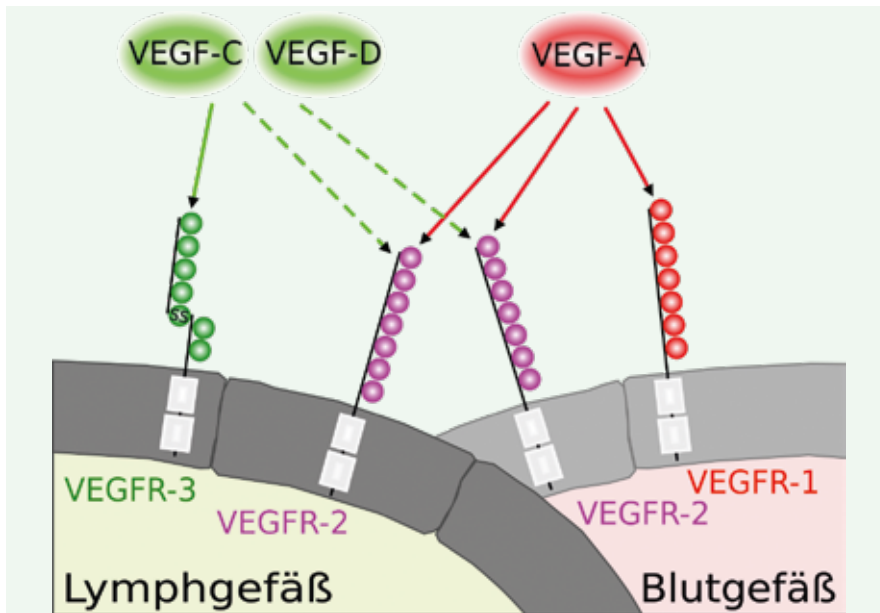


Abb. 2
 Die Wachstumsfaktoren VEGF-A, VEGF-C und VEGF-D und deren Rezeptoren. Das Wachstum und die Funktion von Blut- und Lymphgefäßen wird durch die vaskulären Endothelzellwachstumsfaktoren (VEGFs) gesteuert. VEGF-A ist der wichtigste Wachstumsfaktor für Blutgefäße und VEGF-C der wichtigste Wachstumsfaktor für Lymphgefäße. VEGF-A wird von VEGF-Rezeptor-1 (VEGFR-1) und VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR-2) erkannt. VEGF-C und VEGF-D werden von VEGF-Rezeptor-3 (VEGFR-3) und unter bestimmten Umständen auch von VEGFR-2 erkannt. VEGFR-1 kommt nur auf den Endothelzellen der Blutgefäße vor und VEGFR-3 nur auf den Endothelzellen der Lymphgefäße. Demgegenüber wird VEGFR-2 auf beiden Gefäßtypen angetroffen. Wird z.B. VEGF-C oder VEGF-D von VEGFR-3 auf der Zellmembran einer lymphatischen Endothelzelle erkannt, signalisiert dies der Zelle, dass sie sich teilen und fortbewegen soll, wodurch das Gefäßwachstum eingeleitet wird.

Aktivierung von Wachstumsfaktoren

Viele Wachstumsfaktoren und auch einige Zytokine werden als inaktive Vorstufen produziert, welche erst durch proteolytische Spaltung („Prozessierung“) aktiv werden. Zu den bekannteren Wachstumsfaktoren, die durch proteolytische Spaltung aktiv werden, gehören z.B. der Transformierende Wachstumsfaktor- β (engl. Transforming Growth Factor- β , TGF- β) [3], aber auch die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. Viele Studien haben sich mit den Mechanismen und der Regulation der VEGF-Rezeptor-Aktivierung durch die VEGFs beschäftigt [4], wohingegen relativ wenig über die vorgelagerten Prozesse

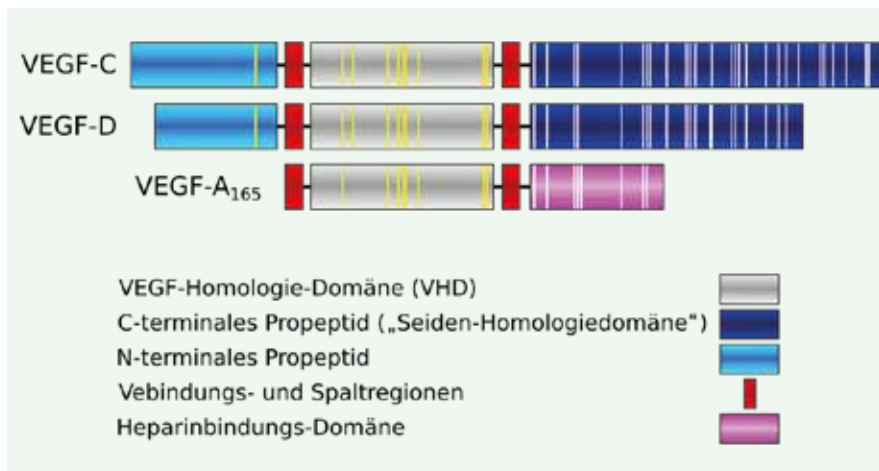


Abb. 3
Schematische Darstellung der Domänen-Organisation der VEGF-Wachstumsfaktoren am Beispiel von VEGF-C/-D und VEGF-A. Die VEGF-Wachstumsfaktoren bestehen aus der zentralen VEGF-Homologie-Domäne (in Grau) und fakultativen akzessorischen Domänen (in Blau bzw. Magenta). Die proteolytischen Schnitte finden in der Regel zwischen den Domänen (in Rot) statt. Die charakteristischen Cystein-Muster der VEGF-Familie und des C-terminalen Propeptids sind durch gelbe bzw. weiße Linien dargestellt.

der Mobilisierung und Aktivierung der VEGFs bekannt ist.

Die VEGF-Familie

Die Biologie der Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D wurde in einer früheren Übersichtsarbeit eingehend beschrieben [5]. Aus diesem Grund soll an dieser Stelle lediglich eine kurze Einführung erfolgen, in welcher die für diesen Artikel relevanten Eigenschaften und Merkmale von VEGF-C und VEGF-D erläutert werden. VEGF-C und VEGF-D gehören zur VEGF-Familie (siehe auch Abbildung 2 für einen kurzen Überblick über VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D und deren Rezeptoren).

Charakteristisch für die Mitglieder dieser Familie ist als zentrales Strukturelement die VEGF-Homologie-Domäne (VHD). Sie ist knapp 100 Aminosäuren lang und hat eine charakteristische Anordnung von acht Cystein (C)-Aminosäureresten (CX₂₂CPXCVX₃RCXGC-CX₆CX₃₃₋₃₅CXC), welche untereinander Disulfidbrücken ausbilden und dadurch den VEGFs einen sehr stabilen Kern verleihen. Dieser Kern bildet auch jene Struktur, die den Rezeptor erkennt und damit ausschlaggebend ist, an welche der drei VEGF-Rezeptoren (-1, -2 und

-3) der jeweilige VEGF bindet. Zusätzlich zu diesem Kern besitzen die meisten VEGFs weitere Domänen, die entweder der VHD vor- (N-terminal) oder nach- (C-terminal) geschaltet sind (Abb. 3). Diese zusätzlichen Domänen verleihen den VEGFs die Fähigkeit, mit weiteren Bindungspartnern zu interagieren. So besitzen beispielsweise verschiedene Isoformen von VEGF-A unterschiedlich starke C-terminale Heparin-Bindungsdomänen, mit denen sie Heparansulfat binden und dadurch mehr oder weniger an Zelloberflächen und der extrazellulären Matrix (EZM) immobilisiert werden, was wiederum unterschiedliche Aktivi-

tätsprofile der Isoformen bedingt. Proteasen wie Plasmin können die längeren EZM-gebundenen VEGF-A-Isoformen in kürzere, diffusionsfähigere Isoformen umwandeln [6, 7]. Die Spaltung durch verschiedene Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), insbesondere MMP-3, wandelt z.B. die Hauptisoform VEGF₁₆₅ in kürzere, nicht Heparansulfat bindende Isoformen um [8].

Die C-terminale Domäne von VEGF-C

Auch VEGF-C und VEGF-D werden über ihre C-terminale Domäne auf Zelloberflächen und der EZM immobilisiert [9]. Im Gegensatz zu allen anderen VEGF-Familienmitgliedern hat diese C-terminale Domäne jedoch noch eine andere Funktion: Sie blockiert die Aktivität von VEGF-C und VEGF-D [10]. Es wird vermutet, dass diese Domäne räumlich den Zugang zur Rezeptorbindungsstelle blockiert. Diese Annahme würde auch erklären, warum die C-terminale Domäne von VEGF-C fast doppelt so groß ist wie die VHD. Weiterhin rätselhaft und ungeklärt ist die Herkunft dieser Proteinsequenz. In den Genomen von Wirbeltieren scheint es keinerlei homologe Sequenzen zu geben, und die ähnlichsten Proteine kommen als Bestandteil von Speichelsekreten einiger seidenspinnender Mückenlarven, z.B. Chironomus tentans [11], vor. Aus diesem Grund wird diese Domäne auch Seiden-Homologiedomäne genannt, wobei deren Aminosäuresequenz keinerlei Verwandt-

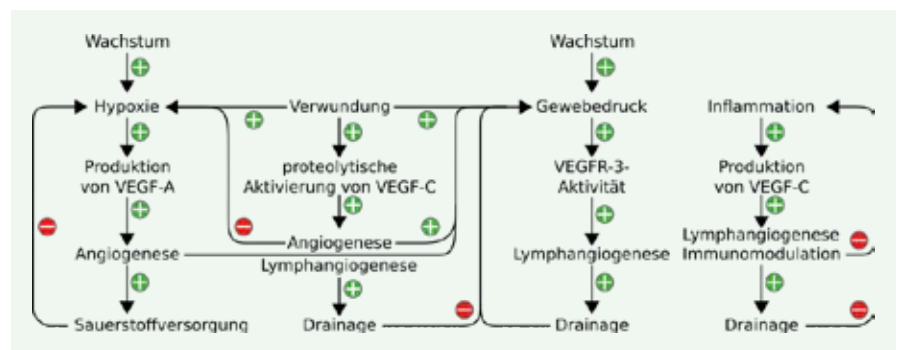


Abb. 4
Schematische Darstellung bekannter Regelkreise in der Angiogenese und Lymphangiogenese. Die Produktion von VEGF-A und VEGF-C ist im Regelfall durch negative Rückkopplung selbst-limitierend. Sobald eine ausreichende Sauerstoffversorgung sichergestellt oder der Gewebedruck normalisiert wurde, werden die Signale zum Blut bzw. für das Lymphgefäßwachstum heruntergefahren.

schaft mit den klassischen Seidenproteinen aufweist.

Hypoxie reguliert Angiogenese, aber wie wird Lymphangiogenese reguliert?

Das für die Blutgefäßbildung verantwortliche VEGF-A wird auf der Ebene der Transkription reguliert. Ist die Sauerstoffversorgung im Gewebe nicht ausreichend (Hypoxie), wird die Produktion von VEGF-A eingeschaltet, was wiederum zu Blutgefäßwachstum und Normalisierung der Sauerstoffversorgung führt [12]. Demgegenüber verbessert die VEGF-C-Produktion die Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht primär, dafür jedoch die Gewebsdrainage und den Immunzellverkehr (Abb. 4). Vermutlich wird deshalb die Produktion von VEGF-C, im Gegensatz zu VEGF-A, durch proinflammatorische Signale und nicht oder nur unwesentlich durch Hypoxie gesteuert [13–15]. Zudem kann VEGF-C zur Begrenzung der Entzündungsreaktion über verstärkte Drainage [16, 17] und Immunomodulation [18] beitragen. Eine weitere Rolle spielt VEGF-C in den für die Fettabsorption spezialisierten Lymphgefäßen der Dünndarmzotten (Lacteals), deren Existenz eine permanente Stimulation durch VEGF-C erfordert [19]. Dieses wird von Makrophagen als Antwort auf die mikrobielle Darmflora produziert [20].

Ein erhöhter interstitieller Gewebedruck verstärkt über die durch $\beta 1$ -Integrin und die Integrin-linked Kinase (ILK) vermittelte druckabhängige Signaltransduktion des VEGF-Rezeptors-3 („Mechanotransduktion“) das Wachstum von Lymphgefäßen und normalisiert damit den Gewebedruck [21, 22]. Ob der Gewebedruck auch einen Einfluss auf die Produktion oder Aktivierung von VEGF-C hat, ist derzeit jedoch unbekannt.

Während der Embryonalentwicklung wird VEGF-C durch ADAMTS3 aktiviert

Über die Identifizierung von Mutationen im CCBE1-Gen als Ursache für die systemische Lymphgefäßdysplasie im Henne-

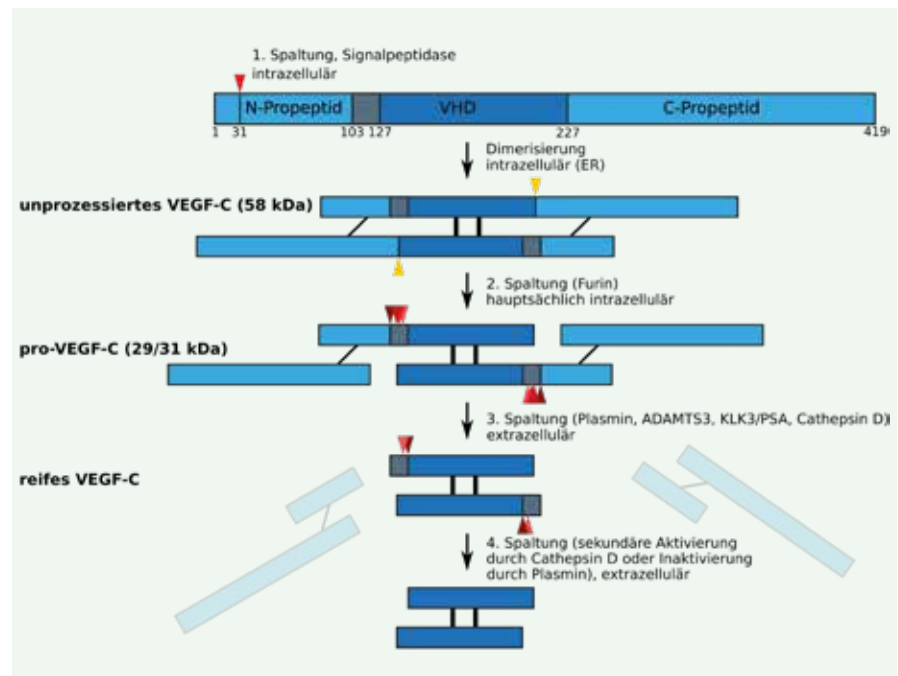


Abb. 5

Schematische Darstellung der proteolytischen Aktivierung von VEGF-C. VEGF-C wird als Vorläufer mit einer Größe von 58 kDa synthetisiert. Diese vollständige Form (präpro-VEGF-C) ist mehr als doppelt so groß wie reifes VEGF-C und wird, nachdem das Signalpeptid beim Transport in das endoplasmatische Retikulum abgespalten wurde, im trans-Golgi-Netzwerk durch die Proprotein-Konvertasen PC5, PC7 und insbesondere Furin in pro-VEGF-C umgewandelt. Dies geschieht durch die Spaltung der Polypeptidkette C-terminal von der VHD (durch ein gelbes Dreieck markiert). Ist Furin blockiert, wird unprozessiertes VEGF-C nicht in pro-VEGF-C umgewandelt [23]. Pro-VEGF-C kann den VEGFR-3 zwar binden, jedoch nicht aktivieren und fungiert daher als kompetitiver Inhibitor für aktives VEGF-C, was sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gezeigt wurde [24]. Erst ein weiterer proteolytischer Schnitt (N-terminal der VHD, durch rote Dreiecke markiert) überführt pro-VEGF-C in eine aktive Form. Reifes VEGF-C hat bei weitem die höchste Affinität für die Bindung und Aktivierung von VEGFR-2 und -3 [10]. Unprozessiertes VEGF-C ist im Zellkulturüberstand kaum nachweisbar und kommt vermutlich physiologisch nur innerhalb der Zelle vor [10].

kam-Syndrom [25] konnte mit ADAMTS3 die erste Proteinase identifiziert werden, die VEGF-C während des embryonalen Wachstums aktiviert [26, 27]. Die ADAMTS-Proteinasen sind Zelloberflächen- oder EZM-lokalisierte Multidomänenenzyme, die eng mit der ADAM-Proteinasefamilie verwandt sind, aber im Unterschied zu den membrangebundenen ADAM-Proteinasen sezerniert werden. Als weiteres Merkmal enthalten ADAMTS eine oder mehrere Wiederholungen des Thrombospondin-Typ-1-Motivs. Einige Funktionen dieser Proteinfamilie, wie z.B. die Prokollagen-Prozessierung oder die Spaltung von Proteoglykanen, sind mit der Regulierung der Angiogenese in Verbindung gebracht worden [28]. ADAMTS3 gehört aufgrund seiner Struktur zusammen mit ADAMTS2 und ADAMTS14 in die Prokollagenase-Gruppe [29] und spal-

tet, zumindest *in vitro*, auch Prokollagen-N-Propeptid [30].

Wird die Funktion von ADAMTS2 durch Mutationen beeinträchtigt, ist die proteolytische Kollagenreifung gestört und ein Bindegewebsdefekt die Folge (Ehlers-Danlos-Syndrom, Dermatosparaxis-Typ) [31]. Patienten ohne oder mit kompromittierten ADAMTS3-Genen zeigen im Gegensatz dazu keine Defizite in der Kollagensynthese, dafür aber ausgeprägte Defizite in der Entwicklung des Lymphgefäßsystems [32, 33].

Obwohl die Biosynthese von VEGF-D der von VEGF-C (schematisch dargestellt in Abbildung 5) sehr ähnelt [34], kann ADAMTS3 VEGF-D nicht aktivieren [26, 35]. Auch die anderen Prokollagenasen der ADAMTS-Familie (ADAMTS2 und ADAMTS14) können VEGF-C nicht aktivieren [26].

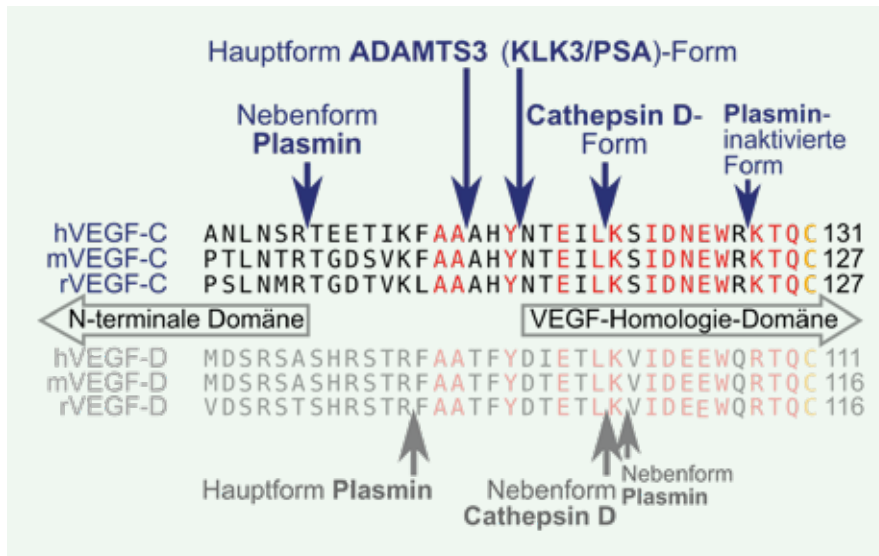


Abb. 6
Schematische Darstellung der proteolytischen Prozessierungsstellen in den Aminosäuresequenzen von VEGF-C und VEGF-D. Die Aktivierung von VEGF-C und VEGF-D erfolgt durch die proteolytische Spaltung des Proteins zwischen der N-terminalen Domäne und der VEGF-Homologie-Domäne. Je weiter C-terminal (nach rechts in der Darstellung) die Spaltung von VEGF-C erfolgt, desto geringer ist die biologische Aktivität der resultierenden VEGF-C-Form [42]. Die Spaltung von VEGF-C durch Plasmin innerhalb der VEGF-Homologie-Domäne führt zur kompletten Inaktivierung von VEGF-C [26]. Alternativ kann VEGF-C auch durch lösliche Isoformen seiner Rezeptoren sequestriert und damit inaktiviert werden [44]. Abbildung 6 modifiziert unter Creative Commons nach [42].

Aktivierung von VEGF-C in der Wundheilung durch Plasmin und Cathepsin D

Die Wiederherstellung von Sauerstoffversorgung und Immunfunktion durch Blut- und Lymphgefäße sind wichtige Bestandteile der Wundheilung. Eine Beschleunigung der Wundheilung durch VEGF-C wurde erstmals 2004 im Tierversuch beobachtet [36, 37]. Bei der Aktivierung von Blutplättchen während des Wundverschlusses wird inaktives VEGF-C aus den α -Granula freigesetzt [38]. Plasmin, das später an der Auflösung der temporären Fibrin-Matrix beteiligt ist [39], kann wahrscheinlich dieses und auch latent in der extrazellulären Matrix eingelagertes VEGF-C [40] aktivieren [41]. Auch im Speichel vorhandenes Cathepsin D aktiviert effektiv VEGF-C [42]. Die Beschleunigung der Wundheilung durch Speichel [43] lässt sich zum Teil vielleicht auch auf die Aktivierung von VEGF-C durch Cathepsin D zurückführen. Allerdings werden bei der Wundheilung noch viele andere Enzyme freigesetzt, die eine relativ breite Substratspezifizität besit-

zen wie z.B. MMP-3 und die evtl. neben der Aktivierung durch Mobilisierung von EZM-gebundenem VEGF-A auch zur Aktivierung von VEGF-C beitragen können.

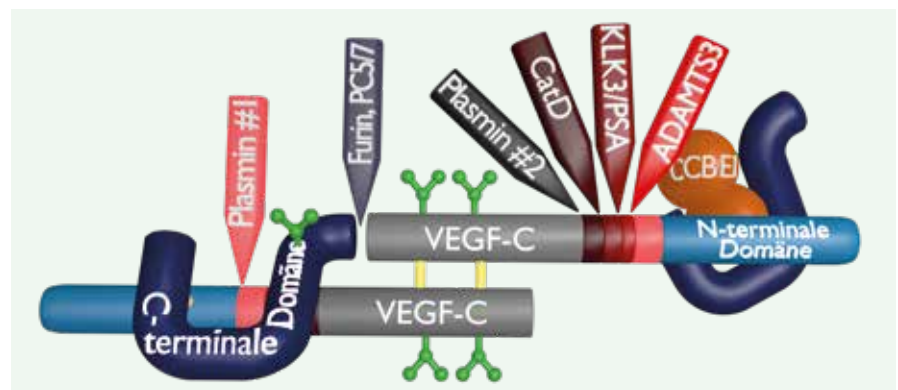


Abb. 7
Schematische Darstellung des hypothetischen Wirkmechanismus von CCBE1. Die C-terminale Domäne (in Dunkelblau) des pro-VEGF-C versperrt einigen Enzymen den Zugang zu ihren proteolytischen Schnittstellen (links). Das CCBE1-Protein verursacht eine Konformationsänderung in VEGF-C und gibt damit die Schnittstellen frei (rechts). Für ADAMTS3 und KLK3/PSA ist der CCBE1-Effekt auf die VEGF-C-Aktivierung belegt, und für Cathepsin D wird er vermutet. Nachdem VEGF-C z.B. an der primären Schnittstelle von Plasmin (#1) aktiviert wurde, kann Cathepsin D noch mit einem zusätzlichen Schnitt das Protein verkürzen (sogenannte sekundäre Aktivierung). Je kürzer das N-terminale Ende des aktiven VEGF-C, desto schwächer bindet und aktiviert es seine Rezeptoren. Mit der Spaltung an der sekundären Schnittstelle von Plasmin (#2) verliert VEGF-C jegliche Aktivität gegenüber VEGFR-2 und VEGFR-3.

Aktivierung von VEGF-C durch das Prostata-spezifische Antigen (PSA, KLK3)

Etwas überraschend, aber nicht ohne Vorwarnung [45], stellte sich heraus, dass das in der Prostatakrebs-Früherkennung umstrittene PSA (Prostata-spezifisches Antigen) VEGF-C aktivieren kann [42]. Trotz seiner Prominenz als Bluttest ist weniger bekannt, dass es sich bei PSA um eine Proteinase handelt, deren biologische Hauptaufgabe es ist, die gelförmige Konsistenz des männlichen Ejakulats zu verflüssigen, was den Samenzellen erst die Fortbewegung ermöglicht [46].

Schon vor über 20 Jahren wurde VEGF-A in Samenflüssigkeit nachgewiesen [47, 48], wo es die Beweglichkeit der Spermatozoen positiv beeinflusst [49]. Interessanterweise konnte aber erst kürzlich nachgewiesen werden, dass auch VEGF-C ein Bestandteil des männlichen Ejakulats ist, und dass die Aktivierung dieses VEGF-C zeitgleich mit der Verflüssigung des männlichen Ejakulats durch PSA stattfindet [42]. Ob und welche Auswirkungen dies auf die Reproduktion hat, ist noch nicht geklärt. VEGF-C wird sicherlich für die Implantation des Embryos in die Gebärmutterschleimhaut benötigt, obwohl VEGF-C hier eher auf die Blut-

gefäße einwirkt [33]. VEGF-C könnte aber auch für die Immunmodulation eine Rolle spielen [50] oder es könnte – wie schon für VEGF-A beschrieben [49] – einen direkten chemotaktischen oder chemokinetischen Effekt auf die Spermatozoen ausüben.

Die Schlüsselstellung von CCBE1 als Cofaktor der Aktivierung

Um schnell auf veränderten Bedarf reagieren zu können, ist es sinnvoll, die Verzögerung durch den vorgeschalteten Prozess der VEGF-C-Produktion zu vermeiden und inaktives („latentes“) VEGF-C auf Vorrat zu produzieren und bei Bedarf zu aktivieren. Eine ähnliche Form der Speicherung und Aktivierung ist z.B. von TGF- β bekannt [51]. Auch die heparinbindenden Isoformen von VEGF-A werden durch reversible Bindung an extrazelluläre Proteine inaktiviert und können bei Bedarf z.B. durch proteolytische Spaltung durch Plasmin reaktiviert werden [6]. Eine Zusammenfassung aller bisher publizierten, VEGF-C aktivierenden Enzyme und der exakten Position der Spaltstellen findet sich in Abbildung 6.

Das Kollagen- und Calcium-bindende EGF-Domäne-enthaltende Protein 1 (CCBE1) reguliert die VEGF-C-aktivierende Funktion der ADAMTS3-Proteinase. CCBE1 besteht aus zwei Domänen: Die N-terminale Domäne wird hauptsächlich aus drei EGF-ähnlichen Repeats gebildet und die C-terminale Domäne aus zwei Kollagenmotiven. Beide Domänen sind in der Lage, die Aktivierung von VEGF-C durch ADAMTS3 zu beschleunigen. Die N-terminale Domäne von CCBE1 ist für die Kolokalisierung von VEGF-C und ADAMTS3 mit CCBE1 zum

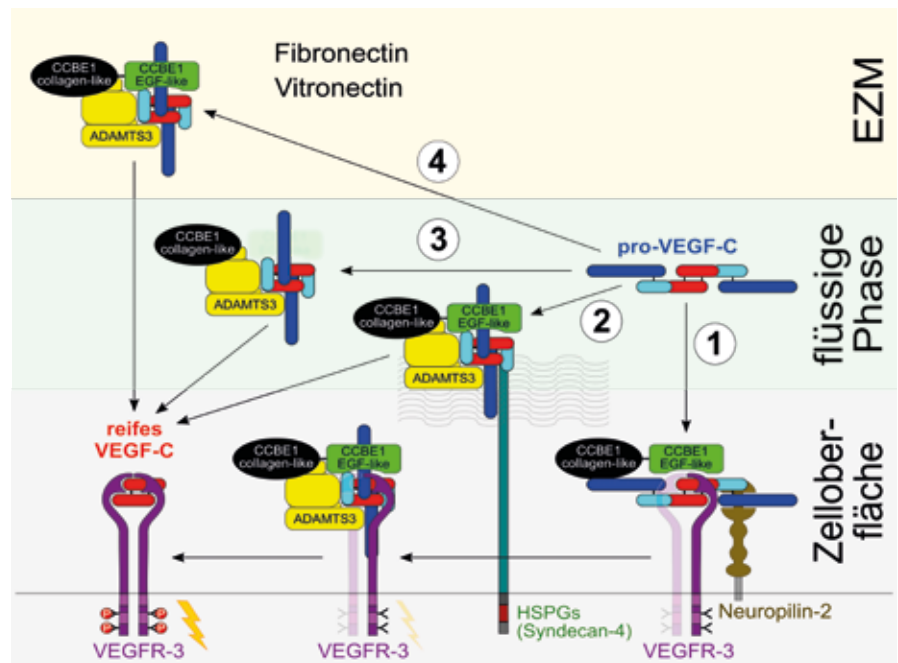


Abb. 8

Die verschiedenen Aktivierungswege von VEGF-C. Die proteolytische Spaltung von pro-VEGF-C durch ADAMTS3 dient der Aktivierung und Mobilisierung von VEGF-C. Die Aktivierung von VEGF-C kann in vier verschiedenen Umgebungen erfolgen:

1. Aktivierung von VEGFR-3-gebundenem pro-VEGF-C [26],
2. Aktivierung von HSPG-gebundenem VEGF-C [9],
3. Aktivierung von VEGF-C in der löslichen Phase [35],
4. Aktivierung von EZM-gebundenem VEGF-C [40].

VEGFR-3-gebundenes, aber inaktives VEGF-C kann nach proteolytischer Aktivierung sofort mit der Signalübertragung beginnen (Aktivierungsmodus 1), während HSPG-gebundenes VEGF-C zuerst vom HSPG dissoziieren und den VEGFR-3 finden muss (Aktivierungsmodus 2). Die Aktivierung von VEGF-C kann auch in der löslichen Phase stattfinden (Aktivierungsmodus 3). Immunohistochemisch findet man jedoch den überwiegenden Anteil von pro-VEGF-C, CCBE1 und ADAMTS3 gebunden an die extrazelluläre Matrix (EZM, Aktivierungsmodus 4) oder auf Zelloberflächen (Aktivierungsmodi 1 und 2). CCBE1 hat für die Aktivierung zwei Aufgaben: Die C-terminale Domäne beschleunigt die proteolytische Spaltung, während die N-terminale Domäne pro-VEGF-C zur effizienten Bildung des trimeren Aktivierungskomplexes rekrutiert. Abb. 8 modifiziert unter Creative Commons nach [40].

nigen. Die N-terminale Domäne von CCBE1 ist für die Kolokalisierung von VEGF-C und ADAMTS3 mit CCBE1 zum

Aktivierungskomplex verantwortlich, und die C-terminale Domäne beschleunigt die katalytische Spaltung von VEGF-C durch

Protease	Schnittstelle	Anmerkungen	diese Form aktiviert:	Referenz
Plasmin (primäre Schnittstelle)	Arg102 ↓ Thr103	Nebenform, vermutlich verantwortlich für die Aktivierung von VEGF-C in der Wundheilung	VEGFR-2 VEGFR-3	[26, 41]
ADAMTS3	Ala111 ↓ Ala112	Hauptform, für die Lymphangiogenese während der Embryonalentwicklung, CCBE1-reguliert	VEGFR-2 VEGFR-3	[26, 32, 33, 40]
KLK3/PSA	Tyr114 ↓ Asn115	aktiviert VEGF-C in der Samenflüssigkeit, CCBE1-reguliert	VEGFR-2 VEGFR-3	[42]
Cathepsin D	Leu119 ↓ Lys120	in Samenflüssigkeit und Speichel enthalten	hauptsächlich VEGFR-3	[42]
Plasmin (sekundäre Schnittstelle)	Arg127 ↓ Lys128	inaktive Form		[26]

Tab. 1

Vier Proteinasen sind in der Literatur als VEGF-C-Aktivatoren bekannt. Eine Sonderstellung nimmt Plasmin ein, weil es bei längerer Einwirkung VEGF-C inaktiviert, indem es an einer sekundären Schnittstelle schneidet.

ADAMTS3 [40]. Vermutlich erfolgt die Beschleunigung dadurch, dass CCBE1 eine sterische Blockade der Schnittstellen durch die C-terminale Domäne von VEGF-C aufhebt (Abb. 7). Die hinsichtlich der Lokalisierung des Aktivierungskomplexes verschiedenen Aktivierungswege von VEGF-C werden in Abbildung 8 erläutert.

Das **Hennekam-Syndrom (HS)** ist eine seltene angeborene Erkrankung, deren Hauptmerkmal ein generalisiertes Lymphödem ist. Ursprünglich wurden Mutationen im CCBE1-Gen als Ursache identifiziert. Mittlerweile sind jedoch Mutationen in drei verschiedenen Genen bekannt, die HS auslösen können. Für zwei dieser Gene (CCBE1 und ADAMTS3) ist deren Funktion innerhalb des VEGF-C-Signaltransduktionswegs bekannt. Es wird vermutet, dass das dritte Gen (FAT4) ebenfalls eine wichtige Funktion innerhalb des VEGF-C-Signaltransduktionswegs ausübt.

Aktivierung von VEGF-C in Tumoren

Obwohl VEGF-C und dessen Aktivierung unabdingbar für die Entwicklung des Lymphgefäßsystems sind [33, 52] und im erwachsenen Organismus zumindest einige lymphatische Gefäße permanent VEGF-C für ihre Aufrechterhaltung benötigen [19], muss die Menge des aktiven VEGF-C genau reguliert werden. Eine Deregulierung mit katastrophalen Folgen findet bei Tumorerkrankungen statt.

Der Zusammenhang zwischen dem von VEGF-A vermittelten Blutgefäß- und Tumorwachstum ist gut untersucht, und VEGF-A wird auch in der anti-angiogenen Tumorthherapie durch den Wirkstoff Bevacizumab (Avastin®) gezielt blockiert [53]. Wahrscheinlich wird die Mehrzahl aller Tumoren klinisch nie relevant, weil sie nicht die Fähigkeit erwerben, das Wachstum von Blutgefäßen anzuregen [54]. Ohne die Umschaltung auf VEGF-A-Produktion und die damit einsetzende Vaskularisierung („angiogenic switch“) können diese Tumore nie größer als wenige Millimeter wachsen, weil ihnen Sauerstoff und Nährstoffe fehlen [55, 56].

Allerdings können Tumore nicht nur VEGF-A, sondern auch VEGF-C produ-

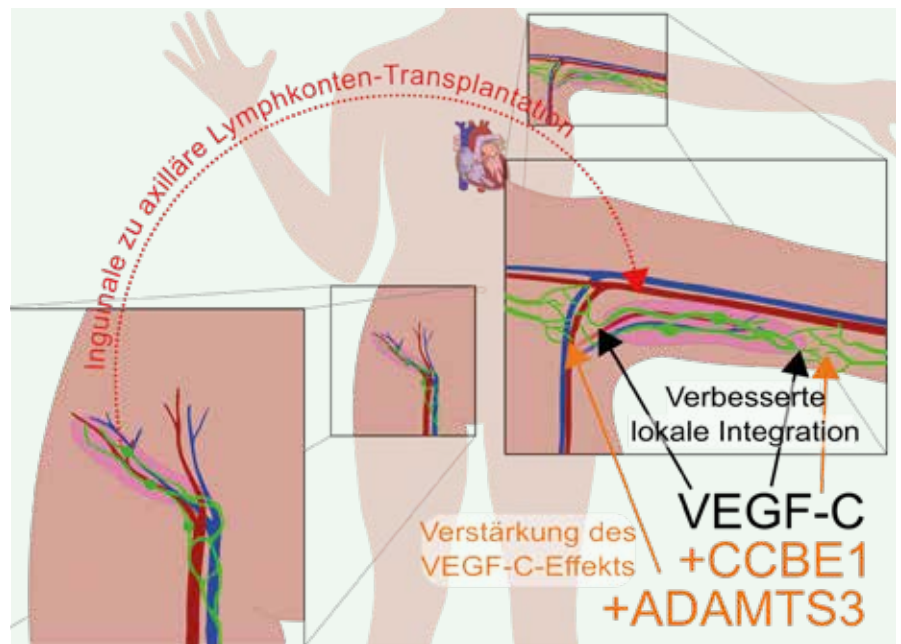


Abb. 9

Gentherapie mit AdVEGF-C. Eine in den letzten Jahren vermehrt angewandte Therapie für Brustkrebs-assoziiertes Lymphödem ist die autologe Lymphknoten-Transplantation [88, 89]. In vorklinischen Studien konnten die Behandlungserfolge (Integration des transplantierten Lymphknotens in das lokale Lymphgefäßnetzwerk) durch die gleichzeitige Administration von VEGF-C verbessert werden [90]. Mit dieser Strategie hat Lymfactin® erfolgreich die Phase I der klinischen Studien abgeschlossen und befindet sich in Phase II. Als Weiterentwicklung von Lymfactin® wird eine gleichzeitige Verabreichung von VEGF-C mit dem VEGF-C-aktivierenden ADAMTS3 und/oder CCBE1 diskutiert.

zieren. Der Einfluss von VEGF-C auf das Tumorwachstum erfolgt auf mehreren Ebenen:

1. VEGF-C kann VEGFR-2 aktivieren und dadurch VEGF-A als Blutgefäß-Wachstumsfaktor ersetzen [57].
2. VEGF-C kann VEGFR-3 stimulieren, welches sich insbesondere auf neu sprossenden Blutgefäßen des Tumors findet [58].
3. Tumorzellen können auch selbst VEGF-Rezeptoren exprimieren und durch VEGF-C autokrin oder parakrin zum Wachstum angeregt werden [59].
4. VEGF-C kann das Lymphgefäßwachstum anregen und dadurch die Metastasierung vorantreiben [60–62].

Anders als für die Blockade von VEGF-A gibt es für die Blockade von VEGF-C noch keine zugelassene medikamentöse Therapie. Dies lässt sich vielleicht damit erklären, dass durch die unterschiedliche proteolytische Aktivierung viele verschiedene Formen von VEGF-C entstehen. Eine wirksame Blockierung müsste vermutlich alle Formen von VEGF-C und darüber hinaus vermutlich auch alle For-

men von VEGF-D blockieren, da VEGF-D ähnliche Signale für das Tumorwachstum liefern kann wie VEGF-C [63].

Welche Proteinase VEGF-C bei Tumorerkrankungen aktivieren, ist experimentell noch nicht erforscht, aber Cathepsin D und PSA dürften zumindest für bestimmte Tumortypen eine Rolle spielen. Die Expression von Cathepsin D wurde schon vor langer Zeit mit der Tumormetastasierung korreliert [64]. Obwohl im Gegensatz zu Cathepsin D der Zusammenhang zwischen PSA und Tumorentwicklung viel intensiver studiert wurde, kommen verschiedene Studien zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen bezüglich einer den Tumor begünstigenden Funktion von PSA [65–69]. Einige Autoren postulieren, dass PSA das frühe Tumorwachstum begünstigt, aber in späteren Stadien dessen Entwicklung hemmt [70]. In jedem Fall sind mit der Aktivierung von VEGF-C durch Cathepsin D und PSA mögliche mechanistische Bindeglieder identifiziert worden, welche die experimentelle Beantwortung dieser und ähnlicher Fragen ermöglichen.

Pro-VEGF-C oder aktives VEGF-C?

Die überwiegende Mehrheit der Studien über die Rolle von VEGF-C für das Tumorstadium beschreiben die Korrelation von VEGF-C-Messwerten mit dem Krankheitsverlauf. Keine einzige dieser Studien unterscheidet allerdings zwischen aktivem und pro-VEGF-C. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass erst seit 2014 bekannt ist, dass pro-VEGF-C inaktiv ist und dass es noch keinen Test gibt, der die beiden Formen voneinander unterscheiden kann. Für RNA-basierte Expressionsanalysen (z.B. Gene-Chip®, RNA-Seq) ist dies auch strenggenommen nicht möglich, da alle VEGF-C-Formen von demselben RNA-Transkript des VEGF-C-Gens produziert werden. Eine Unterscheidung der unterschiedlichen VEGF-C-Formen wäre mit einem Antikörper-basierten Test (ELISA, Western-Blot) möglich, aber z.Z. existiert ein solcher Test noch nicht. Die Mehrheit der kommerziell verfügbaren Antikörper gegen VEGF-C ist nicht einmal in der Lage, VEGF-C überhaupt mit der notwendigen Empfindlichkeit zu erkennen [42]. Daher ist es nicht überraschend, dass die Datenlage unübersichtlich ist.

Mittlerweile geht die Zahl der klinischen Studien, die die VEGF-C-Expression von Tumoren mit dem Krankheitsverlauf korrelieren in die Hunderte (Pubmed-Anfrage: <https://mjlab.fi/pubmed1>). Einige Studien finden einen Zusammenhang zwischen gemessenen VEGF-C-Werten und dem Krankheitsverlauf [71, 72], währenddessen ein solcher Zusammenhang aus anderen Studien nicht ersichtlich wird [73]. Kontrollierte Tierversuche bestätigen allerdings zumeist die wichtige Rolle von VEGF-C für die Metastasierung von Tumoren [60, 74, 75], und auch molekularbiologische Mechanismen wurden für den Zusammenhang identifiziert [76].

Aktivierung von VEGF-C für prolymphangiogene Therapien

Obwohl Lymphödeme behandelbar sind, bleibt das Ziel der Forschung eine ursächlich wirkende Therapie, weil mit Lymphdrainage und Bandagierung nur die Symptome eines insuffizienten

Lymphsystems unter Kontrolle gehalten werden. Mit Bestatin (Ubenimex) und Lymfactin® wurde in den letzten Jahren mit ersten Versuchen für medikamentöse Lymphödem-Therapien begonnen. Die Studien zu Bestatin der US-Firma Eiger BioPharmaceuticals wurden allerdings schon im Herbst 2018 nach der zweiten Phase abgebrochen, weil weder primäre noch sekundäre Ziele erreicht wurden [77]. Im Gegensatz dazu sind die Phase-2-Studien des finnischen Pharma-Startups Herantis zu Lymfactin® gerade ausgeweitet worden [78]. Beide Medikamente beruhen auf unterschiedlichen Wirkmechanismen. Aufgrund der Beobachtung, dass das Schmerzmittel Ketoprofen Lymphödem-symptome im Mausmodell lindert [79], wurde das Ketoprofen-ähnliche, aber spezifischere Bestatin für klinische Studien ausgewählt [80]. Ketoprofen und Bestatin gehören zur Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika, und Details über deren Einfluss auf das Lymphgefäßsystems sind weitgehend unbekannt. Demgegenüber ist Lymfactin® ein gentechnologisches Biopharmazeutikum, das auf der körpereigenen VEGF-C-Produktion nach Verabreichung eines rekombinanten adenoviralen Vektors (AdVEGF-C) beruht (Abb. 9) und dessen Wirkmechanismus gut erforscht ist [81–83]. Je nach Anwendungsgebiet könnte die Verfügbarkeit von körpereigenen Proteinase und CCBE1 für die Aktivierung von VEGF-C für Lymfactin®/AdVEGF-C ein limitierender Faktor sein. Im Tierversuch reagierte z.B. Muskelgewebe auf die Gentherapie mit VEGF-C nur mit moderater Lymphangiogenese; und erst als VEGF-C mit CCBE1 kombiniert wurde, kam es zu einem starken Wachstum der Lymphgefäße [26].

Weil das Lymphsystem nicht nur für die Drainage wichtig ist, sondern auch für die Immunfunktion, ist es nicht überraschend, dass VEGF-C als pharmakologisches Zielobjekt für eine ganze Reihe von Krankheiten des Immunsystems identifiziert wurde. Zu diesen zählen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen [84], Psoriasis [85] und rheumatoide Arthritis [17], aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie Multiple Sklerose und die Alzheimer-Krankheit [86]. Kontrovers und interessant ist auch der Report über die erfolgreiche VEGF-C-Therapie

beim experimentellen Herzinfarkt im Tiermodell [87].

Anzumerken ist, dass bei diesen prolymphangiogenen Anwendungen ein der Tumorthherapie konträr gegenüberstehendes Ziel verfolgt wird. Beim Lymphödem und den Immunerkrankungen soll VEGF-C meist verstärkt aktiviert werden, währenddessen in der Tumorthherapie VEGF-C blockiert werden soll. Insbesondere bei Ödemen, die als Folge operativer Krebsbehandlung auftreten, scheint dies ein gewagter Balanceakt zu sein.

Literatur

- Longstaff C, Kolev K: Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.* JTH 2015;13 Suppl 1:S98-105. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.12935>
- Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH: New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol. Rev.* 2013;93(1):327–58. <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00016.2011>
- Travis MA, Sheppard D: TGF- β Activation and Function in Immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2014; 32(1): 51–82. <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-immunol-032713-120257>
- Simons M, Gordon E, Claesson-Welsh L: Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016;17(10):611–25. <https://www.nature.com/nrm/journal/v17/n10/full/nrm.2016.87.html>
- Krebs R, Jeltsch M: Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. Teil 1. Grundlagen und Embryonalentwicklung. *Lymphol. Forsch. Prax.* 2013;17(1):30–7. http://jeltsch.org/sites/jeltsch.org/files/JeltschMichael_Lymphforsch2013_30.pdf
- Ferrara N: Binding to the Extracellular Matrix and Proteolytic Processing: Two Key Mechanisms Regulating Vascular Endothelial Growth Factor Action. *Mol. Biol. Cell* 2010;21(5):687–90. <http://www.molbiolcell.org/content/21/5/687>
- Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, Chen H, Heinsohn H, Vandlen R, et al.: The Carboxyl-terminal Domain(111165) of Vascular Endothelial Growth Factor Is Critical for Its Mitogenic Potency. *J. Biol. Chem.* 1996;271(13):7788–95. <http://www.jbc.org/content/271/13/7788>
- Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Iruela-Arispe ML: Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J. Cell Biol.* 2005;169(4):681–91. <http://jcb.rupress.org/content/169/4/681>
- Johns SC, Yin X, Jeltsch M, Bishop JR, Schuksz M, Ghazal RE et al.: Functional Importance of a Proteoglycan Co-Receptor in Pathologic Lymphangiogenesis. *Circ. Res.* 2016;119(2):210–21. <http://circres.ahajournals.org/content/early/2016/05/25/CIRCRESAHA.116.308504>
- Joukov V, Sorsa T, Kumar V, Jeltsch M, Claesson-Welsh L, Cao Y, et al.: Proteolytic processing regu-

- lates receptor specificity and activity of VEGF-C. *EMBO J.* 1997; 16(13): 3898–911. <https://www.embopress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/16.13.3898>
11. Dignam SS, Case ST: Balbiani ring 3 in *Chironomus tentans* encodes a 185-kDa secretory protein which is synthesized throughout the fourth larval instar. *Gene* 1990; 88(2): 133–40. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/037811199090024L>
12. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.* 2003; 9(6): 669–76. <https://www.nature.com/articles/nm0603-669>
13. Baluk P, Tammela T, Ator E, Lyubynska N, Achen MG, Hicklin DJ, et al.: Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation. *J. Clin. Invest.* 2005; 115(2): 247–57. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC544601/>
14. Krebs R, Tikkanen JM, Ropponen JO, Jeltsch M, Jokinen JJ, Yla-Herttuala S, et al.: Critical Role of VEGF-C/VEGFR-3 Signaling in Innate and Adaptive Immune Responses in Experimental Obliterative Bronchiolitis. *Am. J. Pathol.* 2012; 181(5): 1607–20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944012005895>
15. Ristimäki A, Narko K, Enholm B, Joukov V, Alitalo K: Proinflammatory Cytokines Regulate Expression of the Lymphatic Endothelial Mitogen Vascular Endothelial Growth Factor-C. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(14): 8413–8. <http://www.jbc.org/content/273/14/8413>
16. Huggenberger R, Siddiqui SS, Brander D, Ullmann S, Zimmermann K, Antsiferova M, et al.: An important role of lymphatic vessel activation in limiting acute inflammation. *Blood* 2011; 117(17): 4667–78. <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2010-10-316356>
17. Zhou Q, Guo R, Wood R, Boyce BF, Liang Q, Wang Y-J, et al.: VEGF-C attenuates joint damage in chronic inflammatory arthritis by accelerating local lymphatic drainage. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8): 2318–28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149728/>
18. Christiansen AJ, Dieterich LC, Ohs I, Bachmann SB, Bianchi R, Proulx ST, et al.: Lymphatic endothelial cells attenuate inflammation via suppression of dendritic cell maturation. *Oncotarget* 2016; 7(26): 39421–35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129942/>
19. Nurmi H, Saharinen P, Zarkada G, Zheng W, Robciuc MR, Alitalo K: VEGF-C is required for intestinal lymphatic vessel maintenance and lipid absorption. *EMBO Mol. Med.* 2015; 7(11): 1418–25. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4644375/>
20. Suh SH, Choe K, Hong SP, Jeong S, Mäkinen T, Kim KS, et al.: Gut microbiota regulates lacteal integrity by inducing VEGF-C in intestinal villus macrophages. *EMBO Rep.* 2019; 20(4). <https://www.embopress.org/doi/abs/10.15252/embr.201846927>
21. Planas-Paz L, Strilić B, Goedecke A, Breier G, Fässler R, Lammert E: Mechanoinduction of lymph vessel expansion. *EMBO J.* 2012; 31(4): 788–804. <https://www.embopress.org/cgi/doi/10.1038/emboj.2011.456>
22. Urner S, Planas-Paz L, Hilger LS, Henning C, Branopolski A, Kelly-Goss M, et al.: Identification of ILK as a critical regulator of VEGFR3 signalling and lymphatic vascular growth. *EMBO J.* 2019; 38(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331728/>
23. Basak A, Khatib A-M, Mohottalage D, Basak S, Kolajova M, Bag SS, et al.: A Novel Enediynyl Peptide Inhibitor of Furin That Blocks Processing of proPDGF-A, B and proVEGF-C. *PLoS ONE* 2009; 4(11). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2778948/>
24. Khatib A-M, Lahlii R, Scamuffa N, Akimenko M-A, Ernest S, Lomri A, et al.: Zebrafish ProVEGF-C Expression, Proteolytic Processing and Inhibitory Effect of Unprocessed ProVEGF-C during Fin Regeneration. *PLoS ONE* 2010; 5(7). <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011438>
25. 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(12): 1272–4. <http://www.nature.com/ng/journal/v41/n12/full/ng.484.html>
26. Jeltsch M, Jha SK, Tvorogov D, Anisimov A, Leppänen V-M, Holopainen T, et al.: CCBE1 Enhances Lymphangiogenesis via A Disintegrin and Metalloprotease With Thrombospondin Motifs–Mediated Vascular Endothelial Growth Factor-C Activation. *Circulation* 2014; 129(19): 1962–71. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.113.002779>
27. Le Guen L, Karpanen T, Schulte D, Harris NC, Koltowska K, Roukens G, et al.: Ccbe1 regulates Vegfc-mediated induction of Vegfr3 signaling during embryonic lymphangiogenesis. *Development* 2014; 141(6): 1239–49. <http://dev.biologists.org/content/141/6/1239>
28. Apte SS: A Disintegrin-like and Metalloprotease (Reprolysin-type) with Thrombospondin Type 1 Motif (ADAMTS) Superfamily: Functions and Mechanisms. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(46): 31493–7. <http://www.jbc.org/content/284/46/31493>
29. Colige A, Vandenberghe I, Thiry M, Lambert CA, Beeumen JV, Li S-W, et al.: Cloning and Characterization of ADAMTS-14, a Novel ADAMTS Displaying High Homology with ADAMTS-2 and ADAMTS-3. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(8): 5756–66. <http://www.jbc.org/content/277/8/5756>
30. Fernandes RJ, Hirohata S, Engle JM, Colige A, Cohn DH, Eyre DR, et al.: Procollagen II Amino Propeptide Processing by ADAMTS-3 INSIGHTS ON DERMATOSPAXIS. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(34): 31502–9. <http://www.jbc.org/content/276/34/31502>
31. Van Damme T, Colige A, Syx D, Giunta C, Lindert U, Rohrbach M, et al.: Expanding the clinical and mutational spectrum of the Ehlers–Danlos syndrome, dermatosparaxis type. *Genet. Med.* 2016; 18(9): 882–91. <https://www.nature.com/articles/gim2015188>
32. Brouillard P, Dupont L, Helaers R, Coullie R, Tiller GE, Peeden J, et al.: Loss of ADAMTS3 activity causes Hennekam lymphangiectasia–lymphedema syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2017; 26(21): 4095–104. <https://academic.oup.com/hmg/article/26/21/4095/4060581>
33. Janssen L, Dupont L, Bekhouche M, Noel A, Leduc C, Voz M, et al.: ADAMTS3 activity is mandatory for embryonic lymphangiogenesis and regulates placental angiogenesis. *Angiogenesis* 2015; : 1–13. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10456-015-9488-z>
34. 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(45): 32127–36. <http://www.jbc.org/content/274/45/32127>
35. Bui HM, Enis D, Robciuc MR, Nurmi HJ, Cohen J, Chen M, et al.: Proteolytic activation defines distinct lymphangiogenic mechanisms for VEGFC and VEGFD. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(6): 2167–80. <https://www.jci.org/articles/view/83967>
36. Saaristo A: Vascular endothelial growth factor-C gene therapy restores lymphatic flow across incision wounds. *FASEB J.* 2004; 18(14): 1707–9. <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.04-1592fje>
37. Saaristo A, Tammela T, Farkkilä A, Kärkkäinen M, Suominen E, Yla-Herttuala S, et al.: Vascular endothelial growth factor-C accelerates diabetic wound healing. *Am. J. Pathol.* 2006; 169(3): 1080–7.
38. Wartiovaara U, Salven P, Mikkola H, Lassila R, Kaukonen J, Joukov V, et al.: Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb. Haemost.* 1998; 80(1): 171–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9684805>
39. Schäfer BM, Maier K, Eickhoff U, Todd RF, Kramer MD: Plasminogen activation in healing human wounds. *Am. J. Pathol.* 1994; 144(6): 1269–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887462/>
40. Jha SK, Rauniyar K, Karpanen T, Leppänen V-M, Brouillard P, Vikkula M, et al.: Efficient activation of the lymphangiogenic growth factor VEGF-C requires the C-terminal domain of VEGF-C and the N-terminal domain of CCBE1. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 4916. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04982-1>
41. 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(6): 863–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2194198/>
42. Jha SK, Rauniyar K, Chronowska E, Mattonet K, Maina EW, Koistinen H, et al.: KLK3/PSA and cathepsin D activate VEGF-C and VEGF-D. *eLife* 2019; 8: e44478. <https://elifesciences.org/articles/44478>
43. Brand HS, Ligtenberg AJM, Veerman ECI: Saliva and Wound Healing. *Saliva Secret. Funct.* 2014; 24: 52–60. <https://www.karger.com/Article/Full-Text/358784>
44. Singh N, Tiem M, Watkins R, Cho YK, Wang Y, Olsen T, et al.: Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3 is essential for corneal alymphaticity. *Blood* 2013; 121(20): 4242–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

PMC3656456/

45. Matsumura M, Bhatt AS, Andress D, Clegg N, Takayama TK, Craik CS, et al.: Substrates of the prostate-specific serine protease prostate/CLK4 defined by positional-scanning peptide libraries. *The Prostate* 2005; 62(1): 1–13. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.20101/abstract>
46. de Lamirande E: Semenogelin, the main protein of the human semen coagulum, regulates sperm function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2007; 33(1): 60–8. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-958463>
47. Brown LF*, Yeo K-T, Berse B, Morgentaler A, Dvorak HF, Rosen S: Vascular Permeability Factor (Vascular Endothelial Growth Factor) is Strongly Expressed in the Normal Male Genital Tract and is Present in Substantial Quantities in Semen. *J. Urol.* 1995; 154(2): 576–9. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534701671143>
48. Obermair A, Obruca A, Pöhl M, Kaider A, Vales A, Leodolter S, et al.: Vascular endothelial growth factor and its receptors in male fertility. *Fertil. Steril.* 1999; 72(2): 269–75. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028299002344>
49. Iyibozkurt AC, Balcik P, Bulgurcuoglu S, Arslan BK, Attar R, Attar E: Effect of vascular endothelial growth factor on sperm motility and survival. *Reprod. Biomed. Online* 2009; 19(6): 784–8. <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648309000832/abstract>
50. Kalkunte SS, Mselle TF, Norris WE, Wira CR, Sentman CL, Sharma S: VEGF C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 2009; 182(7): 4085–92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616376/>
51. Hyytiäinen M, Penttinen C, Keski-Oja J: Latent TGF-beta binding proteins: extracellular matrix association and roles in TGF-beta activation. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2004; 41(3): 233–64. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408360490460933>
52. 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(1): 74–80. <http://dx.doi.org/10.1038/ni1013>
53. Weis SM, Cheresh DA: Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat. Med.* 2011; 17(11): 1359–70. <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm.2537>
54. Folkman J, Kalluri R: Cancer without disease. *Nature* 2004; 427(6977): 787. <https://www.nature.com/articles/427787a>
55. Baeriswyl V, Christofori G: The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2009; 19(5): 329–37. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X09000649>
56. Hanahan D, Folkman J: Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell* 1996; 86(3): 353–64. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867400801087>
57. Carpenter RL, Paw I, Zhu H, Sirkisoos S, Xing F, Watabe K, et al.: The gain-of-function GLI1 transcription factor TGLI1 enhances expression of VEGF-C and TEM7 to promote glioblastoma angiogenesis. *Oncotarget* 2015; 6(26): 22653–65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4673189/>
58. Tammela T, Zarkada G, Wallgard E, Murtomäki A, Suchting S, Wirzenius M, et al.: Blocking VEGFR-3 suppresses angiogenic sprouting and vascular network formation. *Nature* 2008; 454(7204): 656–60. <https://www.nature.com/articles/nature07083>
59. Michaelsen SR, Staberg M, Pedersen H, Jensen KE, Majewski W, Broholm H, et al.: VEGF-C sustains VEGFR2 activation under bevacizumab therapy and promotes glioblastoma maintenance. *Neuro-Oncol.* 2018; 20(11): 1462–74. <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/20/11/1462/5043488>
60. Karpunen T, Egeblad M, Karkkainen MJ, Kubo H, Ylä-Herttua S, Jäättelä M, et al.: Vascular Endothelial Growth Factor C Promotes Tumor Lymphangiogenesis and Intralymphatic Tumor Growth. *Cancer Res.* 2001; 61(5): 1786–90. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/5/1786>
61. Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, Compagni A, Baetens D, Prevo R, et al.: Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J.* 2001; 20(4): 672–82. <https://www.embopress.org/cgi/doi/10.1093/emboj/20.4.672>
62. Skobe M, Hawighorst T, Jackson DG, Prevo R, Janes L, Velasco P, et al.: Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat. Med.* 2001; 7(2): 192–8. https://www.nature.com/articles/nm0201_192
63. Harris NC, Paavonen K, Davydova N, Roufail S, Sato T, Zhang Y-F, et al.: Proteolytic processing of vascular endothelial growth factor-D is essential for its capacity to promote the growth and spread of cancer. *FASEB J.* 2011; 25(8): 2615–25. <https://www.fasebj.org/doi/full/10.1096/fj.10-179788>
64. Spyrtos F, Hacene K, Rouéssé J, Brunet M, Andrieu C, Desplaces A, et al.: Cathepsin D: An Independent Prognostic Factor for Metastasis of Breast Cancer. *The Lancet* 1989; 334(8672): 1115–8. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673689914876>
65. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW: Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91(19): 1635–1640. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/91/19/1635.short>
66. Ishii K, Otsuka T, Iguchi K, Usui S, Yamamoto H, Sugimura Y, et al.: Evidence that the prostate-specific antigen (PSA)/Zn2+ axis may play a role in human prostate cancer cell invasion. *Cancer Lett.* 2004; 207(1): 79–87. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304383503006736>
67. LeBeau AM, Kostova M, Craik CS, Denmeade SR: Prostate-specific antigen: an overlooked candidate for the targeted treatment and selective imaging of prostate cancer. *Biol. Chem.* 2010; 391(4): 333–43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3454521/>
68. Mattsson JM, Laakkonen P, Stenman U, Koistinen H: Antiangiogenic properties of prostate-specific antigen (PSA). *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2009; 69(4): 447–51. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365510903056031>
69. Webber MM, Waghay A, Bello D: Prostate-specific antigen, a serine protease, facilitates human prostate cancer cell invasion. *Clin. Cancer Res.* 1995; 1(10): 1089–94. <http://clincancerres.aacr-journals.org/content/1/10/1089>
70. Koistinen HK, Stenman U-H: PSA (Prostate-Specific Antigen) and other Kallikrein-related Peptidases in Prostate Cancer. In: Magdolen V, Sommerhoff C, Fritz H, Schmitt M, editors. *Kallikrein-related Peptidases. Novel Cancer related Biomarkers.* deGruyter; 2012. page 61–81. <https://researchportal.helsinki.fi/en/publications/psa-prostate-specific-antigen-and-other-kallikrein-related-peptid>
71. Jennbacken K, Vallbo C, Wang W, Damber J-E: Expression of vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) and VEGF receptor-3 in human prostate cancer is associated with regional lymph node metastasis. *The Prostate* 65(2): 110–6. <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.20276>
72. Yang Z-S, Xu Y-F, Huang F-F, Ding G-F: Associations of nm23H1, VEGF-C, and VEGF-3 Receptor in Human Prostate Cancer. *Molecules* 2014; 19(5): 6851–62. <http://www.mdpi.com/1420-3049/19/5/6851>
73. Mori R, Dorff TB, Xiong S, Tarabolous CJ, Ye W, Groshen S, et al.: The relationship between proangiogenic gene expression levels in prostate cancer and their prognostic value for clinical outcomes. *The Prostate* 2010; 70(15): 1692–700. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pros.21204>
74. Brakenhielm E, Burton JB, Johnson M, Chavarria N, Morizono K, Chen I, et al.: Modulating metastasis by a lymphangiogenic switch in prostate cancer. *Int. J. Cancer* 2018; 121(10): 2153–61. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.22900>
75. Burton JB, Priceman SJ, Sung JL, Brakenhielm E, An DS, Pytowski B, et al.: Suppression of Prostate Cancer Nodal and Systemic Metastasis by Blockade of the Lymphangiogenic Axis. *Cancer Res.* 2008; 68(19): 7828–37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2800077/>
76. Rinaldo F, Li J, Wang E, Muders M, Datta K: RALa regulates vascular endothelial growth factor-C (VEGF-C) synthesis in prostate cancer cells during androgen ablation. *Oncogene* 2007; 26(12): 1731–8. <https://www.nature.com/articles/1209971>
77. Eiger BioPharmaceuticals: Eiger BioPharmaceuticals Announces Phase 2 ULTRA Results of Ubenimex in Lower Leg Lymphedema: Study Did Not Meet Primary or Secondary Endpoint. *Eiger-Bio2018*; <http://www.eigerbio.com/eiger-biopharmaceuticals-announces-phase-2-ultra-results-of-ubenimex-in-lower-leg-lymphedema-study-did-not-meet-primary-or-secondary-endpoint/>
78. Herantis Pharma Plc: Herantis Pharma Announces Expansion of its Phase 2 Study AdeLE in Breast Cancer Associated Lymphedema with Two Centers in Sweden. *Herantis Pharma* 2019;

<http://herantis.com/release/herantis-pharma-announces-expansion-of-its-phase-2-study-adele-in-breast-cancer-associated-lymphedema-with-two-centers-in-sweden/>

79. Jin DP, An A, Liu J, Nakamura K, Rockson SG: Therapeutic Responses to Exogenous VEGF-C Administration in Experimental Lymphedema: Immunohistochemical and Molecular Characterization. *Lymphat. Res. Biol.* 2009; 7(1): 47–57. <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/lrb.2009.0002>

80. Tian W, Rockson SG, Jiang X, Kim J, Begaye A, Shuffle EM, et al.: Leukotriene B4 antagonism ameliorates experimental lymphedema. *Science Translational Medicine* 2017; 9(389): eaal3920. <http://stm.sciencemag.org/content/9/389/eaal3920>

81. Enholm B, Karpanen T, Jeltsch M, Kubo H, Stenback F, Prevo R, et al.: Adenoviral Expression of Vascular Endothelial Growth Factor-C Induces Lymphangiogenesis in the Skin. *Circ. Res.* 2001; 88(6): 623–9. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/res.88.6.623>

82. Honkonen KM, Visuri MT, Tervala TV, Halonen PJ, Koivisto M, Lahtenvuo MT, et al.: Lymph Node Transfer and Perinodal Lymphatic Growth Factor Treatment for Lymphedema. *Ann. Surg.* May 2013 2013; 257(5): 961–7. <https://insights.ovid.com/article/00000658-201305000-00026>

83. Visuri MT, Honkonen KM, Hartiala P, Tervala TV,

Halonen PJ, Junkkari H, et al.: VEGF-C and VEGF-C156S in the pro-lymphangiogenic growth factor therapy of lymphedema: a large animal study. *Angiogenesis* 2015; 18(3): 313–26. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10456-015-9469-2>

84. Wang X, Zhao J, Qin L: VEGF-C mediated enhancement of lymphatic drainage reduces intestinal inflammation by regulating IL-9/IL-17 balance and improving gut microbiota in experimental chronic colitis. *Am. J. Transl. Res.* 2017; 9(11): 4772–84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5714765/>

85. Liew S-C, Das-Gupta E, Chakravarthi S, Wong S-F, Lee N, Safdar N, et al.: Differential expression of the angiogenesis growth factors in psoriasis vulgaris. *BMC Res. Notes* 2012; 5: 201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3392727/>

86. Dissing-Olesen L, Hong S, Stevens B: New Brain Lymphatic Vessels Drain Old Concepts. *EBioMedicine* 2015; 2(8): 776–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563157/>

87. Klotz L, Norman S, Vieira JM, Masters M, Rohling M, Dubé KN, et al.: Cardiac lymphatics are heterogeneous in origin and respond to injury. *Nature* 2015; 522(7554): 62–7. <http://www.nature.com/nature/journal/v522/n7554/full/nature14483.html>

88. Becker C: Treatment of Breast Cancer-Related

Lymphedema Using Combined Autologous Breast Reconstruction and Autologous Lymph Node Transplantation. *Breast Reconstr. - Curr. Perspect. State Art Tech.* 2013; <https://www.intechopen.com/books/breast-reconstruction-current-perspectives-and-state-of-the-art-techniques/treatment-of-breast-cancer-related-lymphedema-using-combined-autologous-breast-reconstruction-and-au>

89. Früh FS, Harder Y: Die vaskularisierte Lymphknoten-Transplantation. *Cardiovasc* 2017; 16(5): 16–20. <https://www.medizinonline.ch/artikel/die-vaskularisierte-lymphknoten-transplantation>

90. Tammela T, Saaristo A, Holopainen T, Lyytikä J, Kotronen A, Pitkonen M, et al.: Therapeutic differentiation and maturation of lymphatic vessels after lymph node dissection and transplantation. *Nat. Med.* 2007; 13(12): 1458–66. <http://www.nature.com/nm/journal/v13/n12/full/nm1689.html>

Korrespondenzadresse

PD Dr. Michael Jeltsch
Individualized Drug Therapy
Research Program
Faculty of Medicine, University of Helsinki
P.O.B. 63 (Haartmaninkatu 8)
00290 Helsinki, Finland
E-Mail: michael@jeltsch.org

Anerkennung als Lymphologisch Physiotherapeutische Schwerpunktpraxis für Praxis Martin Morand



Foto: DGL

Dr. Anya Miller und Martin Morand

In seiner physiotherapeutischen Praxis mit Schwerpunkt Lymphologie in Berlin betreut Martin Morand zusammen mit seinem Team Patientinnen und Patienten mit Lymphödemen auf hohem Niveau (www.praxis-morand.de). Neben der fachlichen Qualifikation zeichnet ihn die gute Zusammenarbeit mit Ärztinnen und Ärzten und Sanitätshäusern aus. Im November wurde ihm die Anerkennung als Lymphologisch Physiotherapeutische Schwerpunkt-

praxis (LPS) nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V. und nach der Überprüfung aller erforderlichen Unterlagen auf Antrag erteilt. Frau Dr. Anya Miller, Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V., überreichte ihm die Anerkennungsurkunde persönlich. Herzlichen Glückwunsch!

Quelle: DGL

Der Einfluss mechanischer Kräfte auf das sich entwickelnde Lymphgefäßsystem

L. S. Hilger, E. Lammert

Institut für Stoffwechselfysiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Institut für Vaskular- und Inselzellbiologie, Deutsches Diabetes-Zentrum (DDZ), das Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Lymphatische Endothelzellen (LEZ) bilden die innere Zellschicht der Lymphgefäße aus und sind diversen mechanischen Kräften ausgesetzt. Hier beschreiben wir die Rolle von mechanischen Einflüssen auf LEZ, auch im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheitsbildern, und gehen insbesondere auf die Rolle mechanischer Reize beim Wachstum von Lymphgefäßen ein. Molekular fokussieren wir uns auf den Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 (VEGFR3), wie er durch mechanische Reize und β 1-Integrin aktiviert wird und wie diese Aktivierung zur Vermehrung der LEZ und unter Umständen zum übermäßigen, nicht-physiologischen Wachstum der Lymphgefäße führen kann.

Schlüsselwörter: Lymphatische Endothelzellen, Lymphangiogenese, mechanische Reize, VEGFR3, β 1-Integrin

The influence of mechanical forces on the developing lymphatic system

Summary

Lymphatic endothelial cells (LECs) form the inner lining of lymphatic vessels and are exposed to multiple different mechanical forces. Here we describe the role of mechanical forces on LECs in relation to several diseases, focusing specifically on mechanical stimuli during lymphatic vascular growth. On a molecular level, we describe vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR3) and how it is activated via mechanical stimuli and β 1-integrin, leading to LEC proliferation, which can result in abnormal overgrowth of the lymphatic vessels.

Keywords: Lymphatic endothelial cells, lymphangiogenesis, mechanical stimuli, VEGFR3, β 1-integrin

Einleitung

Die lymphatischen Endothelzellen (LEZ) der initialen Lymphgefäße, früher als Lymphgefäßkapillaren bezeichnet, welche die interstitielle Flüssigkeit aus den Geweben aufnehmen, überlappen einander [1], und sie sind über knopfähnliche „Button-like Junctions“ miteinander verknüpft [2, 3]. Ihre basal liegenden Zelloberflächen sind durch Ankerfilamente und andere Proteine an die extrazelluläre Matrix (EZM) gebunden [4, 5]. Hierdurch bilden die initialen Lymphgefäße klappenähnliche Strukturen zwischen ihren einzelnen Bausteinen aus, welche sich öffnen, sobald der Druck in dem Interstitium hoch genug ist [6]. Die basale Oberfläche der initialen

Lymphgefäße wird darüber hinaus nur von einer diskontinuierlichen, fibronektinhaltigen Basalmembran ummantelt [7], was ebenfalls den Einstrom der interstitiellen Flüssigkeit in die initialen Lymphgefäße begünstigt. Insgesamt ermöglichen es also die morphologischen Eigenschaften der initialen Lymphgefäße, rasch größere Ansammlungen interstitieller Flüssigkeit aus der EZM in ein Lymphgefäß aufzunehmen. Der interstitielle Druck erhöht dabei den Zug auf die knopfähnlichen Verbindungen zwischen den LEZ, führt zu einer Streckung der LEZ und zur Öffnung der initialen Lymphgefäße. Dieser Vorgang wird zusätzlich durch den niedrigen Innendruck innerhalb der initialen Lymphgefäße gefördert, der ein Druckge-

fälle herstellt und somit den Einfluss der Flüssigkeit in die initialen Lymphgefäße beschleunigt [8, 9].

Sobald die interstitielle Flüssigkeit aufgenommen wurde, wird sie als Lymphe bezeichnet. Gelangt die Lymphe aus den initialen Lymphgefäßen in die weiterleitenden Präkollektoren, wird dort ein Rückfluss in die Initialen durch lymphatische Klappen verhindert [10]. Obwohl die Präkollektoren, genau wie die initialen Lymphgefäße, von LEZ ausgekleidet sind, haben diese eine andere Form und weisen keine knopfähnlichen, sondern enge, einem Reißverschluss ähnliche, Verbindungen untereinander auf [2]. Die Präkollektoren bilden dabei zunächst den Übergang zwischen den initialen Lymphgefäßen und den Kollektoren und stehen morphologisch zwischen beiden Gefäßtypen. Die Kollektoren sammeln die Lymphe aus mehreren Präkollektoren und leiten den Lymphfluss weiter. Sowohl die Präkollektoren als auch die Kollektoren besitzen lymphatische Klappen, die denen der Venen strukturell und molekular ähnlich sind [11].

Anhand der lymphatischen Klappen kann man einen Präkollektor und einen Kollektor in einzelne Abschnitte, sogenannte Lymphangien, unterteilen. Der Lymphfluss drückt beim Übergang von einem Lymphangion in das nächste die sich in Flussrichtung befindliche Klappe auf, während die bereits passierte Klappe durch den Lymphdruck im Lymphangion geschlossen wird. Dort, wo sich eine Lymphgefäßklappe befindet, entstehen für die LEZ demnach besondere Bedingungen: Direkt hinter der Klappe verändert sich der laminare, anliegende Lymphfluss, und es kommt zu Turbulenzen oder Verwirbelungen, die dann die Strömungskräfte auf die LEZ verändern [12]. Auch auf diese mechanischen Reize müssen LEZ angepasst sein, um die Funktionalität des Gefäßes zu gewährleisten. Daher bestehen die Lymphgefäßklappen aus zwei Schichten LEZ mit spezialisierter Genexpression und Form, von denen die eine Schicht nur den unidirektionalen Lymphfluss erfährt, der durch die Klappe gedrückt wird, während die andere Seite dem verwirbelten Lymphfluss hinter der Klappe ausgesetzt ist (Abb. 1). Demzufolge sind die LEZ, die den unidirektionalen Fluss erfahren, eher von gestreckter Form, während die LEZ auf der Seite der Verwirbelungen eher kubisch geformt sind [13].

Die lymphatischen Klappen verhindern zwar einen Rückfluss der Lymphe in die Präkollektoren, können den Weitertransport jedoch nicht allein bewerkstelligen. Für diese Aufgabe befinden sich rund um die Kollektoren glatte Muskelzellen (smooth muscle cells), welche kontrahieren und somit einen mechanischen Druck von außen auf die Gefäßwand ausüben, der die Lymphe durch das Gefäß schiebt [14]. Der Druck, den diese mitunter dicke Muskelschicht als intrinsische Pumpe pulsierend aufbringen kann [15], ist teilweise mit dem arteriellen Druck vergleichbar. Dieser Mechanismus wird durch die Kontraktion von Skelettmuskeln und durch die Peristaltik von Organen aus der direkten Umgebung noch verstärkt. Zu dem mechanischen Druck von außen gesellen sich zudem der Druck der Lymphe von Innen gegen die Gefäßwände sowie der hydrostatische Druck. Ebenfalls üben Strömungskräfte (wie z.B. Scherkräfte) der sich bewegenden Lymphe einen mechanischen Einfluss auf die LEZ der Kollektoren aus [16].

Lymphangiogenese und die Rolle von Mechanosensoren

Zusammenfassend betrachtet gibt es innerhalb und außerhalb der Lymphgefäße zahlreiche unterschiedliche mechanische Reize, die auf LEZ einwirken (Abb. 1). Bereits während der Embryogenese strömt Flüssigkeit in die sich von den Blutgefäßen abtrennenden und sich noch in der Entwicklung befindenden Lymphgefäße ein und aktiviert Mechanosensoren auf den Zelloberflächen der LEZ. So werden intrazelluläre Signalwege angeschaltet, die zur Proliferation der LEZ und zum Wachstum der Lymphgefäße – also zur Lymphangiogenese – führen [17]. Der Lymphfluss und die damit verbundenen unterschiedlichen mechanischen Reize sind auch wichtig für die Entstehung der Lymphgefäßklappen innerhalb der Kollektoren [13]. Hierfür werden bestimmte Transkriptionsfaktoren benötigt, wobei besonders GATA2 essentiell ist: Mutationen in GATA2 stellen eine Ursache für primäre Lymphödeme dar [18], und der Genverlust sorgt für eine fehlerhafte Klappenentwicklung [19]. Sowohl der Verlust des Transkriptionsfaktors FOXC2, als auch der des Rezeptor-

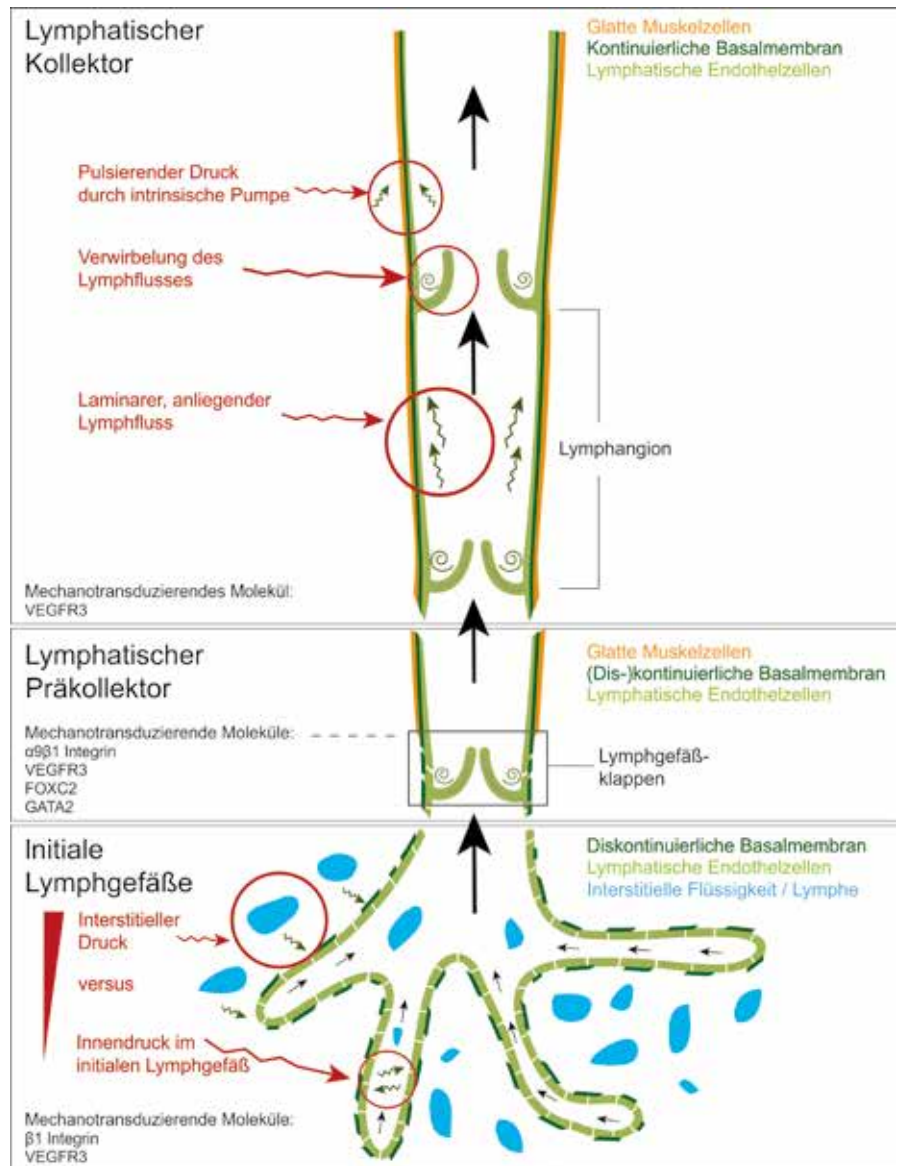


Abb. 1

Schematische Darstellung eines Teils eines Lymphgefäßes mit initialen Lymphgefäßen, Präkollektoren und Kollektoren sowie der unterschiedlichen mechanischen Einflüsse, welche auf die lymphatischen Endothelzellen (LEZ) einwirken und von mechanotransduzierenden Proteinen verarbeitet werden.

Das Zusammenspiel aus interstitiellem Druck, dem Gefäßinnendruck und den morphologischen Eigenschaften der Initialen ermöglicht den Einstrom der Lymphe aus dem Interstitium in die Initialen. Ihre LEZ verarbeiten mechanische Reize unter anderem über Signalwege von $\beta 1$ -Integrin und dem Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 (VEGFR3). Sobald die Lymphe eine Lymphgefäßklappe zu einem lymphatischen Präkollektor oder einem Kollektor passiert, entstehen Verwirbelungen des Lymphflusses am Endothel, während ein Rückfluss verhindert wird. Für die Anpassung an die bei den Verwirbelungen auftretenden Kräfte sind die LEZ der Lymphgefäßklappen mit den mechanotransduzierenden Proteinen $\alpha 9\beta 1$ -Integrin, VEGFR3, Forkhead box protein C2 (FOXC2) und GATA2 ausgestattet. Zwei aufeinander folgende Lymphgefäßklappen begrenzen ein Lymphangion. Der pulsierende Druck der intrinsischen Pumpe aus glatten Muskelzellen bewegt die Lymphe durch die Kollektoren vorwärts. Dabei entsteht ein laminarer, anliegender Fluss an den LEZ, welcher unter anderem von VEGFR3 verarbeitet wird. Für eine detaillierte mechanistische Beschreibung einer ähnlichen Darstellung wird verwiesen auf Urner S, Kelly-Goss M, Peirce SM, Lammert E: Mechanotransduction in Blood and Lymphatic Development and Disease. *Adv Pharmacol* 2018;81:155-208 [48].

Tyrosin-Kinase (RTK)-Liganden EphrinB2 führen zum vollständigen Ausbleiben der Klappenentwicklung und somit zu gestörtem Lymphfluss [20, 21].

Um oben genannten Lymphfluss wahrzunehmen und in intrazelluläre Signale umzuwandeln, fungieren Integrine als Mechanosensoren auf LEZ [22, 23]. Diese heterodimeren Rezeptoren bestehen aus einer von 18 α -Untereinheiten sowie einer von acht β -Untereinheiten, welche insgesamt zu 24 verschiedenen Integrinen zusammengesetzt werden können [24]. Als Transmembranrezeptor bindet β 1-Integrin extrazellulär an Komponenten der EZM, wie beispielsweise Fibronectin, und intrazellulär an diverse Adapterproteine. Auf diese Weise kann β 1-Integrin sowohl Signale aus der EZM in die LEZ hineinleiten als auch Signale aus der Zelle hinaus an die EZM weitergeben [25]. Erst kürzlich wurde β 1-Integrin auf den hepatischen Endothelzellen, die den LEZ ähnlich sind (z.B. aufgrund der Expression von LYVE-1 oder VEGFR3), eine Rolle in der durch mechanische Reize induzierten Leberregeneration zugeteilt [26]. Dem α 9 β 1-Integrin kommt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Lymphgefäßklappen zu. Dieser Rezeptor für Fibronectin und EMILIN1 ist vorwiegend in den Endothelzellen der Lymphgefäßklappen exprimiert, und seine Gendeletion führt zu einer fehlerhaften Klappenentwicklung und somit zu einem gestörten Lymphfluss [27, 28]. Verschiedene Studien konnten weiterhin zeigen, dass eine Blockade von α 9-Integrin durch Antikörper die Neubildung von Lymphgefäßklappen reduziert [29], ohne dabei die Lymphangiogenese selbst zu beeinflussen [30].

Weiterhin kommuniziert β 1-Integrin als Antwort auf mechanische Reize mit dem VEGFR3, einer wichtigen RTK in LEZ, deren Signale für das Überleben, die Proliferation und die Migration der LEZ wichtig sind [31]. VEGFR3 hat zwei typische Liganden, die Vascular Endothelial Growth Factors C und D (VEGF-C und VEGF-D), also Wachstumsfaktoren [32], die an die extrazelluläre Domäne des VEGFR3 binden und so eine Autophosphorylierung in einigen Tyrosinen des intrazellulären Teils der RTK hervorrufen. Diese Aktivierung führt wiederum zur Anschaltung einiger Signalwege, die am Überleben, an der Proliferation und

Migration der LEZ beteiligt sind. Somit führt die VEGFR3-Aktivierung zur Lymphangiogenese [33], und Genmutationen dieser RTK haben schwerwiegende Folgen und können z.B. die Milroy-Krankheit, ein angeborenes Lymphödem, verursachen [34].

Einflüsse während Embryogenese

Schon im Jahre 2008 wurden Indizien dafür gefunden, dass es während der Embryogenese weitere Einflüsse auf den VEGFR3 gibt, die ihn (unabhängig von VEGF-C und -D) aktivieren und somit die Lymphangiogenese in Gang setzen können [35]. Die Kommunikation mit Mechanosensoren (wie z.B. mit Integrinen) ermöglicht es dem VEGFR3, auch auf mechanische Signale mit Proliferation und Lymphangiogenese zu reagieren. Bei dieser Kommunikation interagiert β 1-Integrin mit VEGFR3, sobald es mit der EZM verbunden ist. Diese Interaktion löst dann eine VEGFR3-Tyrosin-Phosphorylierung aus [36, 37], die möglicherweise an anderen Tyrosinen erfolgt als die durch VEGF-C und -D ausgelöste Autophosphorylierung [38]. Die durch bestimmte mechanische Reize (wie z.B. durch Streckung von LEZ) induzierte Phosphorylierung des VEGFR3 und Proliferation von LEZ sowie die anschließende Lymphangiogenese sind ohne β 1-Integrin nicht möglich. Eine endothelzellspezifische Gendeletion dieses Rezeptors in Mäusen führt folglich zu einer reduzierten VEGFR3-Phosphorylierung und einer verringerten Entwicklung der Lymphgefäße, wodurch Ödeme entstehen und die Embryonalentwicklung tödlich verläuft [17].

Intrazellulär sind β 1-Integrine unter anderem an ein Adapterprotein namens Integrin-Linked-Kinase (ILK) indirekt gebunden [39], welches kürzlich als ein Regulator der VEGFR3-Signale in LEZ beschrieben wurde. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass mechanische Reize, wie beispielsweise ein Strecken der LEZ, zur transienten Entfernung von ILK aus β 1-Integrin-haltigen fokalen Adhäsionen und zur vermehrten Interaktion zwischen β 1-Integrin und VEGFR3 führt. Durch letztere Interaktion wird VEGFR3 durch Src-Familie-Kinasen (SFK) phosphoryliert und aktiviert, wodurch es zur verstärkten Lymphangiogenese kommt [40]. Interessanterweise

wurden ILK-Mutationen mit humanen Kardiomyopathien in Zusammenhang gebracht. Eine Studie konnte zum Beispiel zeigen, dass eine Mutation im ILK-Gen mit der Entwicklung der arhythmogenen Kardiomyopathie verknüpft ist [41], und auch in Bezug auf genetische Ursachen für hypertrophe Kardiomyopathie konnte ein Zusammenhang mit ILK hergestellt werden [42, 43, 44, 45]. Ein kombinierter Gendefekt von ILK und LAMA4 (dem Gen für Laminin- α 4) konnte ebenfalls in Patienten mit schwerer Kardiomyopathie gefunden werden [46], was die Bedeutung von ILK und Proteinen der Basalmembran für das Herz als biomechanische Pumpe belegt. Allerdings spielt ILK auch in den Lymphgefäßen des Herzens eine Rolle, in dem es das Wachstum der kardialen Lymphgefäße sowohl unter physiologischen als auch pathologischen Bedingungen kontrolliert [40].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass LEZ in den verschiedenen Segmenten der Lymphgefäße dazu in der Lage sind, ihr Verhalten auf molekularer Ebene an mechanische Reize anzupassen. Die Interaktion von β 1-Integrinen und VEGFR3 kommt beispielsweise durch Druck von interstitieller Flüssigkeit auf die Initialen zustande und begünstigt das Wachstum von Lymphgefäßen. Diese Lymphangiogenese kann zum einen physiologisch erfolgen und dafür sorgen, dass interstitielle Flüssigkeit besser durch mehr Lymphgefäße abtransportiert wird [17]. Sie kann aber auch pathologisch erfolgen, wenn eine nicht produktive Lymphangiogenese stattfindet. In letzterem Fall kommt es nämlich ohne Behandlung nicht zu einem Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit, wodurch der interstitielle Flüssigkeitsdruck trotz induziertem Lymphgefäßwachstum nicht reduziert wird und eine negative Rückkopplung auf das Wachstum der Lymphgefäße ausbleibt.

Dies ist beispielsweise auch in Mäusen mit einer endothelzellspezifischen ILK-Gendeletion der Fall, bei welchen die stark erhöhte VEGFR3-Phosphorylierung zwar ein deutliches Lymphgefäßwachstum hervorruft, welches jedoch nicht physiologisch ist und somit nicht zum Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit beiträgt. Embryonen dieser Mauslinie weisen also trotz vergrößerter lymphatischer Strukturen ein Ödem auf [40]. Eine Lymphdrainage ist demnach im Falle einer drohenden patho-

logischen Lymphangiogenese (wie z.B. nach Entfernen von Lymphknoten) notwendig, um einen gerichteten Abtransport der interstitiellen Flüssigkeit zu bewirken und so ein unproduktives Lymphgefäßwachstum zu verhindern [47]. Erfolgt dieser Abtransport nicht, würden die fibrotischen Folgen dieses dauerhaft erhöhten interstitiellen Flüssigkeitsdruckes zudem eine produktive Lymphangiogenese erschweren [47].

Ausblick

Untersuchungen zu Lymphödemen und Herzinfarkt belegen, dass funktionierende Lymphgefäße den Verlauf verschiedener Erkrankungen maßgeblich beeinflussen können. Ihre Grundbausteine, die LEZ, sind darauf ausgelegt, diverse mechanische Reize über Mechanosensoren wahrzunehmen und zu verarbeiten. In den kommenden Jahren wird es wichtig sein, mehr über Integrin-vermittelte Signale in LEZ herauszufinden, um verschiedene mit Lymphgefäßanomalien assoziierte Erkrankungen besser verstehen und schließlich effizienter als bislang behandeln zu können.

Literatur

- Leak LV: Studies on the permeability of lymphatic capillaries. *J Cell Biol* 1971;50:300-323. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.50.2.300>.
- Baluk P, Fuxe J, Hashizume H, Romano T, Lashnits E, Butz S, et al.: Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels. *J Exp Med* 2007;204:2349-2362. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20062596>.
- Yao LC, Baluk P, Srinivasan RS, Oliver G, McDonald DM: Plasticity of button-like junctions in the endothelium of airway lymphatics in development and inflammation. *Am J Pathol* 2012;180:2561-2575. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.02.019>.
- Leak LV, Burke JF: Ultrastructural Studies on Lymphatic Anchoring Filaments. *Journal of Cell Biology* 1968;36:129-149. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.36.1.129>.
- Solito R, Alessandrini C, Fruschelli M, Pucci AM, Gerli R: An immunological correlation between the anchoring filaments of initial lymph vessels and the neighboring elastic fibers: a unified morphofunctional concept. *Lymphology* 1997;30:194-202.
- Trzewik J, Mallipattu SK, Artmann GM, Delano FA, Schmid-Schönbein GW: Evidence for a second valve system in lymphatics: endothelial microvalves. *Faseb J* 2001;15:1711-1717.
- Leak LV: The structure of lymphatic capillaries in lymph formation. *Fed Proc* 1976;35:1863-1871.
- Benoit JN, Zawieja DC, Goodman AH, Granger HJ: Characterization of intact mesenteric lymphatic pump and its responsiveness to acute edemagenic stress. *Am J Physiol* 1989;257:H2059-2069. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.1989.257.6.H2059>.
- Rahbar E, Aki T, Cote GL, Moore JE, Jr., Zawieja DC: Lymph transport in rat mesenteric lymphatics experiencing edemagenic stress. *Microcirculation* 2014;21:359-367. <http://dx.doi.org/10.1111/micc.12112>.
- Bouvier K, Brunet I, Del Toro R, Gordon E, Prahst C, Cristofaro B, et al.: Semaphorin3A, Neuropilin-1, and PlexinA1 are required for lymphatic valve formation. *Circ Res* 2012;111:437-445. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.269316>.
- Bazigou E, Wilson JT, Moore JE: Primary and secondary lymphatic valve development: Molecular, functional and mechanical insights. *Microvasc Res* 2014;96:38-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.008>.
- Wilson JT, Wang W, Hellerstedt AH, Zawieja DC, Moore JE: Confocal image-based computational modeling of nitric oxide transport in a rat mesenteric lymphatic vessel. *J Biomech Eng* 2013;135:51005. <http://dx.doi.org/10.1115/1.4023986>.
- Sabine A, Agalarov Y, Maby-El Hajjami H, Jaquet M, Hägerling R, Pollmann C, et al.: Mechanotransduction, PROX1, and FOXC2 cooperate to control connexin37 and calcineurin during lymphatic-valve formation. *Dev Cell* 2012;22:430-445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2011.12.020>.
- von der Weid PY, Zawieja DC: Lymphatic smooth muscle: the motor unit of lymph drainage. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:1147-1153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2003.12.008>.
- Chong C, Scholkmann F, Bachmann SB, Luciani P, Leroux JC, Detmar M, et al.: In vivo visualization and quantification of collecting lymphatic vessel contractility using near-infrared imaging. *Sci Rep* 2016;6:22930. <http://dx.doi.org/10.1038/srep22930>.
- Breslin JW: Mechanical forces and lymphatic transport. *Microvasc Res* 2014;96:46-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.013>.
- Planas-Paz L, Strlic B, Goedecke A, Breier G, Fassler R, Lammert E: Mechanoinduction of lymph vessel expansion. *The EMBO journal* 2012;31:788-804. <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2011.456>.
- Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al.: Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011;43:929-931. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.923>.
- Kazenwadel J, Betterman KL, Chong CE, Stokes PH, Lee YK, Secker GA, et al.: GATA2 is required for lymphatic vessel valve development and maintenance. *J Clin Invest* 2015;125:2979-2994. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI78888>.
- Makinen T, Adams RH, Bailey J, Lu Q, Ziemiacki A, Alitalo K, et al.: PDZ interaction site in ephrinB2 is required for the remodeling of lymphatic vasculature. *Genes Dev* 2005;19:397-410. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.330105>.
- Petrova TV, Karpanen T, Norrmen C, Mellor R, Tamakoshi T, Finegold D, et al.: Defective valves and abnormal mural cell recruitment underlie lymphatic vascular failure in lymphedema distichiasis. *Nat Med* 2004;10:974-981. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1094>.
- Ingber D: Integrins as mechanochemical transducers. *Curr Opin Cell Biol* 1991;3:841-848. [http://dx.doi.org/10.1016/0955-0674\(91\)90058-7](http://dx.doi.org/10.1016/0955-0674(91)90058-7).
- Sun Z, Costell M, Fassler R: Integrin activation by talin, kindlin and mechanical forces. *Nat Cell Biol* 2019;21:25-31. <http://dx.doi.org/10.1038/s41556-018-0234-9>.
- Humphries JD, Byron A, Humphries MJ: Integrin ligands at a glance. *J Cell Sci* 2006;119:3901-3903. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.03098>.
- Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 2002;110:673-687. [http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00971-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00971-6).
- Lorenz L, Axnick J, Buschmann T, Henning C, Urner S, Fang S, et al.: Mechanosensing by beta1 integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival. *Nature* 2018;562:128-132. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0522-3>.
- Bazigou E, Xie S, Chen C, Weston A, Miura N, Sorokin L, et al.: Integrin-alpha9 is required for fibronectin matrix assembly during lymphatic valve morphogenesis. *Dev Cell* 2009;17:175-186. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.017>.
- Danussi C, Belluz LD, Pivetta E, Modica TME, Muro A, Wassermann B, et al.: EMILIN1/alpha 9 beta 1 Integrin Interaction Is Crucial in Lymphatic Valve Formation and Maintenance. *Molecular and Cellular Biology* 2013;33:4381-4394. <http://dx.doi.org/10.1128/Mcb.00872-13>.
- Altioek E, Ecoiffier T, Sessa R, Yuen D, Grimaldo S, Tran C, et al.: Integrin Alpha-9 Mediates Lymphatic Valve Formation in Corneal Lymphangiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:6313-6319. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-17509>.
- Kang GJ, Truong T, Huang E, Su V, Ge S, Chen L: Integrin Alpha 9 Blockade Suppresses Lymphatic Valve Formation and Promotes Transplant Survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:5935-5939. <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.16-20130>.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07083>.
- Krebs R, Jeltsch M: Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. Teil 1. *Grundlagen und Embryonalentwicklung. Lymph-Forsch* 2013;17:30-37.
- Mäkinen T, Veikkola T, Mustjoki S, Karpanen T, Catimel B, Nice EC, et al.: Isolated lymphatic endothelial cells transduce growth, survival and migratory signals via the VEGF-C/D receptor VEGFR-3. *The EMBO journal* 2001;20:4762-4773.
- Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vikkula M: Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 2000;67:295-301.
- Haiko P, Makinen T, Keskkitalo 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. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.02214-07>.

36. Wang JF, Zhang XF, Groopman JE: Stimulation of beta(1) integrin induces tyrosine phosphorylation of vascular endothelial growth factor receptor-3 and modulates cell migration. *J Biol Chem* 2001;276:41950-41957. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M101370200>.

37. 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. <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.20106>.

38. 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. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.206326>.

39. Hannigan GE, Leung-Hagsteejn C, Fitz-Gibbon L, Coppolino MG, Radeva G, Filmus J, et al.: Regulation of cell adhesion and anchorage-dependent growth by a new beta 1-integrin-linked protein kinase. *Nature* 1996;379:91-96. <http://dx.doi.org/10.1038/379091a0>.

40. Urner S, Planas-Paz L, Hilger LS, Henning C, Branopolski A, Kelly-Goss M, et al.: Identification of ILK as a critical regulator of VEGFR3 signalling and lymphatic vascular growth. *Embo Journal* 2019;38:e99322. http://dx.doi.org/ARTN_e99322
10.15252/embj.201899322.

41. Brodehl A, Williams T, Rezazadeh S, Munsie N, Duff H, Childs SJ, et al.: Mutations in ILK (integrin linked kinase) are associated with human arrhythmic cardiomyopathy and decreased survival in zebrafish. *Eur Heart J* 2017;38:342-342. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx502.P1601>.

42. Cirino AL, Lakdawala NK, McDonough B, Conner L, Adler D, Weinfeld M, et al.: A Comparison of Whole Genome Sequencing to Multi-gene Panel Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Genet* 2017;10:e001768. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001768>.

43. Cirino AL, Lakdawala NK, McDonough B, Conner L, Adler D, Weinfeld M, et al.: A Comparison of Whole Genome Sequencing to Multi-gene Panel Testing in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients. *Circ Cardiovasc Gene* 2017;10:e001768. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.117.001768>.

44. Hannigan GE, Coles JG, Dedhar S: Integrin-linked kinase at the heart of cardiac contractility, repair, and disease. *Circ Res* 2007;100:1408-1414. <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000265233.40455.62>.

45. Lu H, Fedak PW, Dai X, Du C, Zhou YQ, Henkelman M, et al.: Integrin-linked kinase expression is elevated in human cardiac hypertrophy and induces hypertrophy in transgenic mice. *Circulation* 2006;114:2271-2279. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642330>.

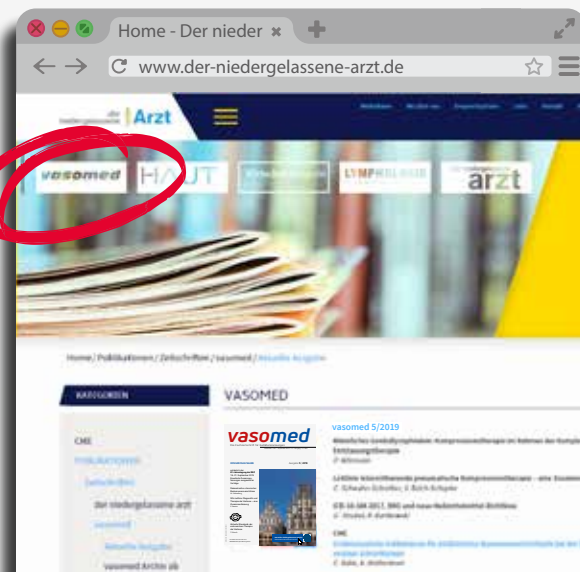
46. Knoll R, Postel R, Wang J, Kratzner R, Hennecke G, Vacaru AM, et al.: Laminin-alpha4 and integrin-linked kinase mutations cause human cardiomyopathy via simultaneous defects in cardiomyocytes and endothelial cells. *Circulation* 2007;116:515-525. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.689984>.

47. Sabine A, Saygili Demir C, Petrova TV: Endothelial Cell Responses to Biomechanical Forces in Lymphatic Vessels. *Antioxid Redox Signal* 2016;25:451-465. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2016.6685>.

48. Urner S, Kelly-Goss M, Peirce SM, Lammert E: Mechanotransduction in Blood and Lymphatic Vascular Development and Disease. *Adv Pharmacol* 2018;81:155-208. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.apha.2017.08.009>.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Eckhard Lammert
Institut für Stoffwechselphysiologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf, Deutschland
E-Mail: lammert@uni-duesseldorf.de



Neues online-Portal der vasomed mit aktueller Ausgabe, Zeitschriftenarchiv, CME-Fortbildungen, Abrechnungstipps und Terminen!



kostenlose
CME

Die auflagenstärkste
phlebologische Fach-
zeitschrift im deutsch-
sprachigen Raum!



INFOLETTER

Medizinische Schwerpunkte:

- Phlebologie
- Angiologie
- Gefäßchirurgie
- Lymphologie
- Wundheilung

Abonnieren Sie den vasomed-Infoletter!
Aktuelle Informationen für Gefäßmediziner
zu Fortbildungen, Fachbeiträgen und
Abrechnung.

www.der-niedergelassene-arzt.de/newsletter/

Sekundäres Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs: ein Fallbericht

D. Bojinović-Rodić, T. Ivanković, J. Nikolić-Pucar, S. Kopčanski-Miljanović

Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation „Dr. Miroslav Zotović“, Banja Luka, Bosnien und Herzegowina

Zusammenfassung

Das sekundäre Lymphödem der äußeren Genitalien ist eine ungewöhnliche und behindernde Nebenwirkung der Beckenbestrahlungstherapie bei invasivem Prostatakrebs. Das Therapiemanagement von Lymphödem nach der Behandlung von Prostatakrebs ist nach wie vor umstritten. Derzeit umfassen die Therapiekonzepte konservative (Komplexe Physikalische Entstauungstherapie) und chirurgische Therapieoptionen zur Reduzierung des Genitalvolumens, aber es gibt keine Therapiestandards.

Dieser Fallbericht beschreibt einen Patienten mit sekundärem Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs, der nicht auf eine konservative Therapie ansprach.

Schlüsselwörter: Lymphödem der äußeren Genitalien, Prostatakrebs, konservative Behandlung

Secondary lymphedema of the external genitalia and lower extremities after prostate cancer treatment: A case report

Summary

Secondary lymphedema of the external genitalia is an uncommon and disabling side effect of pelvic radiation therapy for invasive prostate cancer.

Therapy of lymphedema after prostate cancer treatment remains controversial. Currently, therapeutic concepts include conservative therapy (complex decongestive physical therapy) and surgery to reduce genital volume, however, no therapy standards exist at present.

This paper describes a patient who developed secondary lymphedema of the external genitalia and the lower extremities after prostate cancer treatment and did not respond to conservative therapy.

Keywords: lymphedema of the external genitalia, prostate cancer, conservative treatment

Einführung

Das Lymphödem der äußeren Genitalien beim Mann ist eine seltene Entität, die durch Anschwellungen der Haut und des Unterhautgewebes des Penis und des Skrotums aufgrund einer Insuffizienz der physiologischen Lymphdrainage gekennzeichnet ist [1].

Es kann zu Missbildungen der äußeren Genitalregion, Bewegungseinschränkungen, Harndrang, Inkontinenz, Schmerzen und wiederkehrenden subkutanen Infektionen aufgrund beeinträchtigter Selbst-

hygiene führen. Darüber hinaus kommt es bei den Patienten zu sexuellen Dysfunktionen, Bekleidungsproblemen, sozialer Isolation und verminderter Lebensqualität [2, 3].

Der häufigste ätiologische Faktor des penoskrotalen sekundären Lymphödems in tropischen Ländern ist die Filariose, während Tuberkulose, neoplastische Tumore, Fettleibigkeit, Trauma, Strahlentherapie und Lymphadenektomie in anderen Teilen der Welt häufige Ursachen sind [1, 3-6].

Derzeit beinhalten Therapiekonzepte konservative und chirurgische Maßnah-

men zur Reduzierung des Genitalvolumens, aber es gibt keine Therapiestandards [6].

Die empfohlene konservative Behandlung des genitalen Lymphödems bei Männern ist eine Kombination aus manueller und mechanischer Lymphdrainage, Kompressionsmechanismen (Kompressionsstrümpfe und Verbände), myolympkinetischen Übungen sowie Ausbildung des Patienten in der Selbstbehandlung mit manueller Lymphdrainage (MLD), Selbstbandagierung sowie der erforderlichen hygienischen Maßnahmen [1, 2, 7].

Die chirurgische Behandlung ist bei Patienten mit mittelschweren bis schweren chronischen genitalen Lymphödem indiziert, die zunächst mit der KPE Phase I maximal entödematisiert wurden [1, 3].

Der Zweck dieses Beitrages ist es, über den Fall eines Patienten mit Lymphödem der äußeren Genitalien sowie der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs und der konservativen Behandlung zu berichten.

Für die Veröffentlichung dieses Fallberichts und der dazugehörigen Bilder wurde vom Patienten eine schriftliche Einwilligung eingeholt.

Fallbericht

Ein 69-jähriger männlicher Patient, pensionierter Musiker, berichtete über seine acht Monate lang andauernde Krankengeschichte, bei der es zu einer allmählich zunehmenden Vergrößerung von Hodensack und Penis kam, verbunden mit Schmerzen, Unannehmlichkeiten und Schwierigkeiten bei hygienischer Versorgung sowie beim Gehen und Urinieren in aufrechter Haltung. Ebenso schollen die unteren Extremitäten an, was mit einem Gefühl der Schwere und Müdigkeit in den Beinen nach 200 m Gehen assoziiert war. In den ersten sechs Monaten nahm das Ödem spontan ab und verursachte keine Beschwerden.

Seine bisherige Krankengeschichte war von Bedeutung. Vor zwei Jahren und acht Monaten unterzog er sich einer transurethralen Resektion der Prostata (Histopathologie: Prostataadenokarzinom, Grad III), gefolgt von einer Hormontherapie [Luteinisierendes Hormon Releasing

Hormon (LHRH)-Agonist Leuprolid (18 Monate) und Antiandrogen Bicalutamid (sechs Monate)] sowie einer externen radikalen Strahlentherapie (in einem anderen Krankenhaus).

Die körperliche Untersuchung ergab eine riesige Penis- und Skrotalmasse – der mittlere Umfang des Penis betrug 20 cm, der Skrotumumfang 50 cm – mit normaler Haut, nicht löchrig und verdickt, bilaterales Ödem der unteren Extremitäten (positives Kaposi-Stemmer-Zeichen), mit Spider- und Netzvenen und ekzematoider Dermatitis der Prätibialregion, die von einem Dermatologen diagnostiziert und behandelt wurde (Abb. 1).

Die arteriellen Pulse der A. femoralis und A. poplitea waren normal (3+), der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis schwach, aber nachweisbar (1+). Der gesamte Bewegungsumfang der unteren Extremitäten war reduziert: Hüftbeugung 90°/120°, Streckung 10°/30°, Abduktion 30°/45°, Außenrotation 10°/45°, Innenrotation 10°/35°; Kniebeugung 90°/140°; OSG-Dorsalflexion 10°/20°, OSG-Plantarflexion 20°/45°.

Die klinische Diagnose war eindeutig: sekundäres Lymphödem der äußeren Genitalien und unteren Gliedmaßen, Stadium II (gemäß International Society of Lymphology (ISL) Staging).

Alle Laborbefunde einschließlich komplettem Blutbild, Urinanalyse, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Blutzucker, TSH, T4, Albumin, AP, Tumormarker für Pros-

tatakrebs (FPSA, TPSA, Index PSA) lagen innerhalb der Grenzen der Referenzwerte.

Der Knöchel-Arm-Index (ABI) lag in einem normalen Bereich. Die Venensonographie der unteren Extremitäten zeigte keine tiefe Venenthrombose und keine chronische venöse Insuffizienz.

Ultraschall (US), Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) des Bauches und des Beckens zeigten strahlentherapeutische Folgen im Beckenbereich ohne Wiederholung oder Ausbreitung des früheren Tumors.

Der Patient wurde mit einer Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) behandelt, die folgendes umfasste: Hautpflege, MLD des Rumpfes und der unteren Gliedmaßen, mehrschichtige Kurzzug-Kompressionsverbände der Gliedmaßen und der äußeren Genitalien (zwei bis drei Stunden pro Tag wegen Beschwerden des Patienten) und Übungen (Zwerchfellatmung und myolymphokinetische Übungen).

Nach drei Wochen KPE berichtete er, dass sich die Symptome, insbesondere in den unteren Gliedmaßen, reduziert und sich die Gehstrecke verbessert hätten. Das Lymphödem von Penis und Hodensack blieb trotz Behandlung unverändert, das Lymphödem der unteren Gliedmaßen wurde um 2 % reduziert (6 cm Gesamtumfang weniger an jedem Glied). Der Bewegungsumfang der unteren Extremitäten war der gleiche wie vor der Behandlung.

Diskussion

In diesem Bericht haben wir einen Fall eines Lymphödems des Penis und des Hodensackes vorgestellt, das in unserem Land recht selten vorkommt. Diese klinische Erkrankung tritt in tropischen Ländern häufiger auf, da dort die Filariasis, die wiederum die Hauptätiologie ist, öfter anzutreffen ist [1].

Es wurde geschätzt, dass 20 % der männlichen Bevölkerung in tropischen Ländern an einem skrotalen Lymphödem leiden. In Industrieländern kommt das Skrotallymphödem in der Regel sekundär nach Operationen und Bestrahlungen im Beckenbereich vor [1, 8].

Es gibt wenige Informationen über die Inzidenz des Lymphödems der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs. In einigen Studien wird die Rate nach einer ausgedehnten Lymphadenektomie mit 0 % - 10 % angegeben.

Rasmusson *et al.* berichteten über eine geringe Inzidenz von Lymphödem der unteren Extremitäten nach Beckenlymphadenektomie und Bestrahlung der Beckenlymphknoten bei Patienten mit Prostatakrebs (27 % Grad 1 und 9 % Grad 2, während keiner Grad 3 oder 4 gemäß der Common Toxicity Criteria (CTC)-Skala 4.0 aufwies) [9].

Die Häufigkeit des genitalen Lymphödems nach der Behandlung von Prostatakrebs ist unbekannt. Wie bei anderen Arten von sekundären Lymphödem tritt die Erkrankung typischerweise im ersten Jahr nach der Krebsbehandlung auf, kann sich aber bis zu 30 Jahre später entwickeln. Das genitale Lymphödem kommt typischerweise in Kombination mit dem Lymphödem der unteren Extremitäten vor; eine systematische Dissektion der Beckenlymphknoten schädigt das Lymphsystem der unteren Extremitäten, was zu einer verminderten Fähigkeit führt, überschüssiges Wasser und Zellen aus dem Interstitialraum aufzunehmen [9, 10].

Das Lymphödem der Penoskrotalregion nach Prostatakrebs kann zunächst asymptomatisch oder durch minimale Symptome gekennzeichnet sein, die vom Patienten oft nicht angegeben werden. Später, zusätzlich zu den ästhetischen Veränderungen, verursacht die Erkrankung Unannehmlichkeiten und Schmerzen, Lymphorrhoe sowie wiederkehrende



Abb. 1

Sekundäres Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten.

Erysipele [10]. Bei der Mehrheit der Patienten bleibt das Lymphödem chronisch und behindert Gehen, Anziehen, Sexualfunktion, soziales Leben und allgemeine Lebensqualität [1, 2].

Das penoskrotale Lymphödem ist eine lähmende und psychisch belastende Erkrankung, die eine komplexe Behandlung, insbesondere bei chronischen Formen mit Gewebefibrose, erfordert [11, 12].

Derzeit gibt es keinen Standardtherapieansatz und kein validiertes Instrument zur Beurteilung des genitalen Lymphödems.

Die richtige Behandlung des sekundären Lymphödems beinhaltet die Aufklärung der Patienten, um Symptome zu erkennen, die auf einen frühen Krankheitsbeginn hinweisen, einschließlich Schwere, Hautenge, Schmerzen, Taubheitsgefühl, Schwäche, Funktionsbeeinträchtigung oder Schmerzen [10].

Traditionell war die Behandlung dieser Krankheit von ihrer Ätiologie und ihrem klinischen Stadium abhängig. Für einige Patienten mit Frühstadien ist eine konservative Behandlung ausreichend [1, 3, 8, 10].

Diese Behandlung stellt die KPE dar, die Folgendes umfasst: Hautpflege, MLD, Kompressionstherapie und körperliche Übungen.

Die Ergebnisse einer klinischen Studie, die Patienten mit genitalem Lymphödem nachverfolgte, wiesen bei 64 % der Patienten Erfolge auf. Die anfängliche Behandlung des Lymphödems war konservativ mit Kompression und Erhöhung der Genitalien und der Verabreichung von Breitbandantibiotika, um wiederkehrende Erysipele zu verhindern, die schließlich die Elastizität der Haut zerstören würden [13].

Unsere Ergebnisse zeigten eine Verringerung der Symptome und eine Verbesserung des Gehwegs. Das Lymphödem der unteren Gliedmaßen wurde nur um 2 % reduziert, und das penoskrotale Lymphödem war unverändert wie vor der Behandlung.

Die Kompressionstherapie mit möglichst nicht rutschenden adhäsiven Kurzzugbinden ist eine der wichtigsten Maßnahmen der KPE. Sie ist wichtig, um nach der MLD des penoskrotalen Lymphödems die erreichte Entödematization zu konservieren und die Form und Größe der Genitalien zu verbessern. *Facio et al.* zeigten eine neue Option für

die Behandlung des männlichen genitalen Lymphödems mit einem Kompressionskleidungsstück aus Grosgrain, einem Baumwoll-Polyestergewebe. Dieses Kompressions-Kleidungsstück wird in Handarbeit nach Penisgröße gefertigt und mit Klettverschluss befestigt, es lässt sich leicht an- und ablegen [2].

In unserem Fall verwendeten wir mehrschichtige Kurzzug-Kompressionsverbände an den Gliedmaßen und den äußeren Genitalien, was für den Patienten unangenehm war. Nach der Behandlung empfahlen wir ihm das Tragen von Kompressionsstrümpfen für die unteren Gliedmaßen und spezielle Genitalpolster zur Suspension der äußeren Genitalien. Wir hoffen, dass dies zur Kontrolle des Genitalödems beitragen kann, bis ein individuelles genitales Lymphödemkleidungsstück für unseren Patienten verfügbar wird.

Unabhängig von der Ätiologie ist die Chirurgie bei allen Patienten mit einem extrem großen chronischen genitalen Lymphödem, das mit irreversiblen subkutanen Schäden verbunden ist, die erste Wahl. Vor der Durchführung einer Operation zur Behandlung des genitalen Lymphödems sollten extrem große Skrotalhernien, Filariasis und Malignome ausgeschlossen werden [3].

Die Operationstechniken lassen sich in zwei Gruppen einteilen: konservierende Chirurgie und chirurgische Entfernung. Konservierende Operationen sind mikrochirurgische und supramikrochirurgische Techniken, die den Bereich der lymphatischen Obstruktion rekonstruieren oder umgehen, um die Lymphdrainage zu verbessern. Diese Techniken wurden aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse aufgegeben. Die chirurgische Entfernung, gefolgt von einer Penoskrotoplastik, führt hingegen zu einem ausgezeichneten Ergebnis [4].

Schlussfolgerungen

Die Behandlung des genitalen Lymphödems bei Männern ist komplex und war in diesem Fall auch enttäuschend.

Der Erfolg eines konservativen Managements erfordert eine frühzeitige Identifizierung und Behandlungsstrategie dieser Erkrankung. In unserem Fall haben

wir mit einer konservativen Behandlung keine akzeptablen Ergebnisse erzielt.

Obwohl die chirurgische Behandlung ein hervorragendes kosmetisches und funktionelles Ergebnis liefern kann, bleibt diese Therapieoption bei der Behandlung des penoskrotalen Lymphödems nach Prostatakarzinomtherapie umstritten. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich, um die Behandlung dieser beeinträchtigenden Erkrankung zu verbessern.

Literatur

11. Vives F, García-Perdomo HA, Ocampo-Flórez GM: Giant lymphedema of the penis and scrotum: a case report. *Autops Case Rep* 2016;6(1):57-61. <https://doi.org/10.4322/acr.2016.026>.
2. Facio MF, Spessoto LC, Gatti M, Ferraz Arruda PF, Ferraz Arruda JG, Antoniassi TS, et al.: Clinical Treatment of Penile Fibrosis After Penoscrotal Lymphedema. *Urol Case Rep* 2017;11:14-16. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2016.12.001>.
3. Tanhaevash R, Franiel T, Grimm MO, Horstmann M: Gigantic Suprapubic Lymphedema: A Case Study. *World J Mens Health* 2016;34(2):148-152. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2016.34.2.148>.
4. Kirakoya B, Zango B, Pare AK, Kabore AF, Yameogo C: Reconstructive surgery for giant penoscrotal elephantiasis: about one case. *Basic Clin Androl* 2014;24(1):16. <https://doi.org/10.1186/2051-4190-24-16>.
5. Nishimoto S, Kinoshita M, Miyazaki Y, Kawai K, Kakibuchi M: Lymphoedema of the penis and scrotum as a sequela of chronic skin infection. *J Surg Case Rep* 2016;2016(7):rjw127. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjw127>.
6. Torio-Padron N, Stark GB, Földi E, Simunovic F: Treatment of male genital lymphedema: an integrated concept. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(2):262-268. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.10.003>.
7. de Godoy JM, Facio FN, Jr., de Carvalho EC, Godoy Mde F: New compression mechanism in penile-scrotal lymphedema and sexual rehabilitation. *Urol Ann* 2014;6(1):88-90. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.127025>.
8. Lu Q, Jiang ZH, Zhao ZZ, Wu LM, Wu GY, Suo ST, et al.: Assessment of the lymphatic system of the genitalia using magnetic resonance lymphography before and after treatment of male genital lymphedema. *Medicine* 2016;95(21):e3755. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003755>.
9. Rasmusson E, Gunnlaugsson A, Blom R, Björk-Eriksson T, Nilsson P, Ahlgren G, et al.: Low rate of lymphedema after extended pelvic lymphadenectomy followed by pelvic irradiation of node-positive prostate cancer. *Radiat Oncol* 2013;8(1):271. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-271>.
10. Sopracordevole F, Manciola F, Canzonieri V, Buttignol M, Giorda G, Ciavattini A: Laser CO2 treatment for vulvar lymphedema secondary to gynecological cancer therapy: A report of two cases and review of the literature. *Oncol Lett*

Kommentar der Herausgeber

zu Bojinović-Rodić D et al. „Sekundäres Lymphödem der äußeren Genitalien und der unteren Extremitäten nach der Behandlung von Prostatakrebs: ein Fallbericht“:

Die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie des sekundären Bein- und Genitallymphödems ist nicht alltäglich, jedoch für gut ausgebildete Lymphtherapeuten mit Interesse an diesem Krankheitsbild gut und erfolgreich durchzuführen.

Die im vorliegenden Fallbericht beschriebene physiotherapeutische Vorgehensweise entspricht jedoch nicht den deutschen Ausbildungs- und Behandlungsstandards. Scheinbar beschränkt sich das Erfahrungsspektrum der Autorinnen zur Genitallymphödembehandlung auf umfangreiche Literaturrecherchen und eben diesen Einzelfall.

Das Genitallymphödem ist unserer Ansicht nach immer vor dem Beinlymphödem zu behandeln, d.h. solange das Genitallymphödem nicht abfließt, macht es keinen Sinn, das Beinlymphödem zu therapieren. Da es sich hier um eine mechanische Insuffizienz des Lymphgefäßsystems handelt, stehen nicht ausreichend Abflussmöglichkeiten zur Verfügung. Die Menge an Lymphe muss der Transportkapazität möglicher Abflusswege „angepasst“ werden, sonst ist die Therapie insuffizient.

In diesem Fall würden wir zudem eine Differentialdiagnose anstreben, um einen malignen Prozess auszuschließen, damit sowohl das Beinlymphödem und das Genitallymphödem immer auf ein für den Patienten erträgliches Maß reduziert werden können.

Dieser Fallbericht zeigt jedoch auch, welchen Stellenwert ein umfassender Ausbildungsstandard haben kann, der auch seltene Fälle wie Genitallymphödeme einschließt. Wir haben uns zur Veröffentlichung entschlossen, um die kritische Auseinandersetzung mit diesem eher seltenen Krankheitsbild zu ermöglichen und laden alle Leserinnen und Leser herzlich ein, die vorgestellten Vorgehensweisen mit der eigenen Therapieplanung für einen derartigen Fall zu vergleichen.

2015;9(4):1889-1892. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2961>.

11. Halperin TJ, Slavin SA, Olumi AF, Borud LJ: Surgical management of scrotal lymphedema using local flaps. *Ann Plast Surg* 2007;59(1):67-72; discussion 72. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000258448.17867.20>.

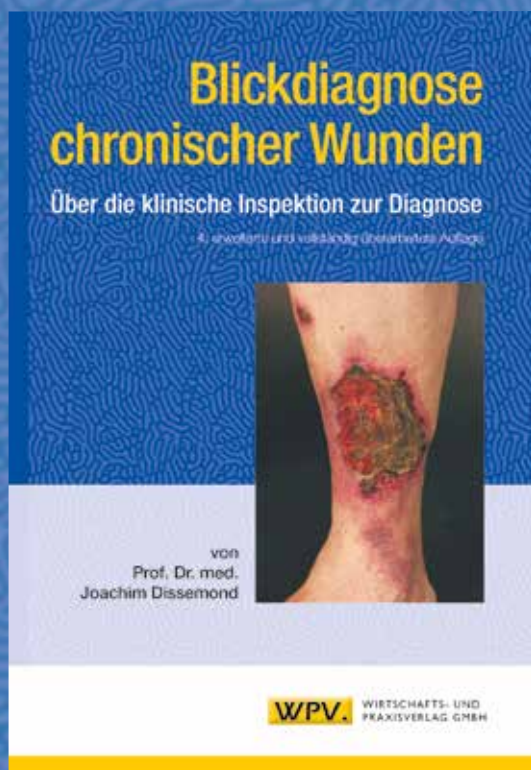
12. Mukenge S, Pulitano C, Colombo R, Negrini D, Ferla G: Secondary scrotal lymphedema: a novel microsurgical approach. *Microsurgery* 2007;27(8):655-656. <https://doi.org/10.1002/micr.20426>.

13. Garaffa G, Christopher N, Ralph DJ: The management of genital lymphoedema. *BJU international* 2008;102(4):480-484. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07559.x>.

Korrespondenzadresse

Dr. Dragana Bojinović-Rodić
Institut für Physikalische Medizin und
Rehabilitation „Dr. Miroslav Zotović“
Slatinska 11, Banja Luka 78000
Bosnien und Herzegowina
E-Mail: dbojinovic@yahoo.com

VORANKÜNDIGUNG



Prof. Dr. med. Joachim Dissemond
Blickdiagnose chronischer Wunden
Über die klinische Inspektion zur Diagnose

4. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage
Mit zahlreichen farbigen Bildern und Tabellen
ISBN 978-3-934371-64-4
WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH
Ladenpreis: 42 Euro

Erscheint Anfang 2020

Bestellungen über

Tel. 0221/988301-00
Fax 0221/988301-05
E-Mail: info@wpv.de
[www.der-niedergelassene-arzt.de/
publikationen/fachbuecher/](http://www.der-niedergelassene-arzt.de/publikationen/fachbuecher/)

(Bei Bestellungen berechnen wir die Versandkosten.)



Führt die definierte Abpolsterung unter der Intermittierenden Pneumatischen Kompressionstherapie (IPK-Plus) zu einer Verbesserung der Entstauung beim Lymphödem?

M. Morand

Physiotherapie-Praxis Martin Morand, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Im Idealfall sollte die Behandlung mit der Intermittierenden Pneumatischen Kompression (IPK) nur von Lymphdrainagetherapeuten und Ärzten mit Erfahrung in der Lymphangiologie eingeleitet werden. Sie haben eine ausreichende Ausbildung im aktuellen Modus der Entstauungstherapie erhalten. Die IPK-Plus ist ein eigenständiges Verfahren und kann nur bedingt als Ersatz für die Manuelle Lymphdrainage (MLD) bzw. die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) angesehen werden. Eine umfassende Aufklärung der betroffenen Patienten ist unerlässlich, und Anweisungen zur Selbstbehandlung können bei Medizinprodukten nicht gegeben werden.

Schlüsselwörter: Intermittierende Pneumatische Kompression (IPK), Kompression, Unterpolsterung, Lymphödem, Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE), Ödem

Does defined padding as part of intermittent pneumatic compression (IPC) promote decongestion in patients with lymphedema?

Summary

Ideally, intermittent pneumatic compression (IPC) treatment should be initiated only by lymph drainage therapists and physicians experienced in lymphangiology. They have undergone adequate training in the latest iteration of decongestion therapy. IPC plus is a procedure in its own right and is only a limited replacement for manual lymph drainage (MLD) or complete physical decongestion therapy (CDT). Patients must be fully informed about IPC and must be made aware that medical devices are not intended for self-treatment.

Keywords: intermittent pneumatic compression (IPC), compression, padding, lymphedema, complete physical decongestive therapy (CDT), edema

Einleitung

Bei der herkömmlichen Anwendung der Intermittierenden Pneumatischen Kompression (IPK) – auch Apparative Intermittierende Kompression (AIK) genannt – wirkt eine glatte, feste Kunststoffhülle auf den Hautmantel. Ohne Zweifel gelingt es unter IPK-Anwendungen, das Ödemvolumen deutlich zu reduzieren. Bei sorgfältiger Indikationsstellung, Beachtung der Kontraindikationen sowie korrekter Anwendung des Gerätes handelt es sich bei der IPK um eine sichere Therapiemaßnahme [1].

Zur Wirkungsweise der IPK liegen Veröffentlichungen vor, in denen gezeigt wird, dass Gewebsflüssigkeit in den Gewebsspalten nach zentral verschoben wird. Daher wird eine Anwendung der IPK bei distal betonten Extremitäten-Lymphödemem ohne Rumpfbeteiligung adjuvant zur KPE empfohlen [2].

Unter Anwendung der IPK kommt es zu einer Flüssigkeitsverdrängung durch das Gewebespaltensystem und das klapfenlose Netz der initialen Lymphgefäße [3]. Weiterhin wird angenommen, dass eine direkte Anregung der Lymphkolektoren oder auch eine indirekte Wirkung

über eine Stimulation des die Lymphangiomotorik steuernden vegetativen Nervensystems erfolgt [4].

Bei vom Autor durchgeführten Praxis-tests mit drei Probandinnen kam es unter einer 60-minütigen IPK-Anwendung zu einer Ödemabnahme im distalen Bereich, aber auch zu einer Zunahme im Bereich der Oberschenkel bzw. des Oberarms [5].

Wenn ausschließlich eine glatte, relativ feste Fläche auf den Hautmantel wirkt, ist es nicht verwunderlich, dass kaum eine lockernde bzw. entstauende Wirkung im Hinblick auf fibrotische Hautveränderungen festgestellt werden kann. In Zweifel zu ziehen ist, ob unter solchen Bedingungen auch jede zu entstauende Region erfasst wird, sobald wir es beispielsweise mit einem Hohlraum wie der retromalleolären Region zu tun haben.

Genitallymphödem, hervorgerufen durch die IPK, wurden in keiner Studie seit 1998 beschrieben [1]. Es liegen ebenfalls keine Veröffentlichungen vor, dass es über IPK-Anwendungen möglich ist, effektiv eine Entödematisierung im Rumpf- bzw. Genitalbereich herbeizuführen.

Die IPK-Plus

Die Wirkung verändert sich entschieden, wenn zwischen einer handelsüblichen Manschette und einer zu entödematisierenden Region eine ausdrücklich mindestens 7 cm dicke Schicht von 0,5 bis 1,0 cm gewürfeltem elastischen Schaumstoff aufgebracht wird. An den Extremitäten verwendet man eine Muffe, an anderen Stellen kommen Kissen in Betracht, deren Wandung z.B. aus einem handelsüblichen Baumwollschlauchverband bestehen kann.

Auf ein Absteppen einzelner Kammern wird bewusst verzichtet, damit nach dem Prinzip „hohe Auflage gleich höherer Druck“ fallbezogen regional Gestaltungsspielräume geschaffen werden können.

Auf diese Weise haben wir es mit einer adaptiv unebenen Polsterinlage zu tun, die als Ein- bzw. Zwischenlage in einer obligatorisch zur IPK dazugehörigen Manschette mit verwendet wird.

Eine solch beschriebene Komponente hält einer Kochwäsche stand. Im weiteren Text wird diese Form der Anwendung als IPK-Plus bezeichnet.



Abb 1
Bei der IPK-Plus wird zwischen der IPK-Manschette und der zu entödematisierenden Region eine mindestens 7 cm dicke Schicht von 0,5 bis 1,0 cm gewürfeltem elastischen Schaumstoff aufgebracht.

Die Verwendung der Einlage aus den späten achtziger Jahren geht auf den Therapeuten *Bernd Schneider* zurück, der zwar auf KPE spezialisiert war, der die IPK aber nicht mit diesen sogenannten Schneider-Packs bzw. -Muffen eingesetzt hat, sondern diese Komponenten sehr gut verträglich unter Kompressionsbandagen verwendete.

Bis heute wurden keine Untersuchungen der Wirkungsweise durchgeführt. Rückblickend kann man aber sagen, dass zahlreiche sehr erfahrene Mitarbeiter der Földiklinik (Fachklinik für Lymphologie), Ärzte und Physiotherapeuten von den sicht- und tastbaren Behandlungsergebnissen sehr beeindruckt waren. Aussagefähige Veröffentlichungen sind mir nicht bekannt. Es liegen knapp kommentierte Bilder vor, die nur zu Teilen die Schneiderschen Ideen aufzeigen [6].

Der Autor und Anwender der IPK-Plus geht, basierend auf seiner Entwicklung, noch einige Schritte weiter.

Zur Verwendung kommen bisher drei verschiedene Schaumstoffe unterschiedlicher Festigkeitsgrade, die bereits seit den sechziger Jahren unter lymphologischen Kompressionsverbänden zum Einsatz

kommen. Verwendet man diese nun in der beschriebenen Weise unter IPK, gilt als Faustregel:

Weiche und daher gut dellbare Ödeme, posttraumatische Schwellungen mit geschädigten Gewebsstrukturen und hoher Druckempfindlichkeit sowie das Lipödem werden mit 1 cm messenden Quadern aus Polyurethanschaum auf Polyetherbasis, Raumgewicht (RG)=35 und einer Stauchhärte von 5,4 kPa behandelt. Die Typenbezeichnung im Schaumstoffhandel für dieses Material lautet: CP 3554.

Da man mit den gleichen Schaumstoffen auch ödematöse Bereiche des Rumpfes und der Genitalregion erfolgreich entödematisiert, bedeutet dies im Umkehrschluss, dass dieselben Körperabschnitte auch vor einer unerwünschten Verlagerung von Ödemen geschützt werden können. Eine solch schützende Form von Unterpolsterung ist immer dann geboten, wenn Patienten mit einer zentralen Abflussstörung behandelt werden.

Bei einer Lymphödempneumatik im fortgeschrittenen Stadium mit einer häufig verfestigten Schwellung und zur Erweichung der sogenannten lymphostatischen Fibrose werden kleine 5 mm große Würfelchen aus deutlich festeren Schaumstoffen eingesetzt. Die besten Resultate wurden in vielen Praxistests mit dem Verbundschaumstoff RG=120 und mit Trocellen®, RG=30, erzielt.

Im Augenblick müssen solche Komponenten noch zeitaufwendig im Eigenbau gefertigt werden.

Erfolge in der praktischen Anwendung von IPK-Plus

In den Jahren 2015 bis 2019 wurden von mir zahlreiche Anwendungsbeobachtungen über die Wirkung der IPK-Plus gemacht. Durchgeführt wurden die Anwendungen mit dem lymphamat® (Bösl Medizintechnik, D-Aachen).

Folgendes kann festgestellt werden: Die Wirkung im Hinblick auf eine Flüssigkeitsverdrängung wird nicht nur quantitativ erheblich gesteigert, sondern eine Ödemabnahme findet im Verlauf der gesamten Extremität statt. Durch die Unterpolsterung können signifikant

höhere Drücke toleriert werden, und eine IPK-Anwendung unter solchen Bedingungen wird als deutlich angenehmer empfunden. Findet eine solche Anwendung über mehrere Stunden statt, kann eine beträchtliche Volumenreduktion herbeigeführt werden.

Als Regel gilt: Je weicher sich das Ödem darstellt, desto stärker und schneller ist die Wirkung.

Sowohl bei weiblichen wie auch männlichen Patienten konnte eine effektive entödematisierende Wirkung im Genitalbereich erreicht werden; hierzu wurde die Behandlung mittels einer Hosenmanschette durchgeführt.

Nachteile, gerade auch bei männlichen Patienten, in Form von Beschwerden konnten bisher nicht festgestellt werden. Es ist durchaus denkbar, dass die üppige weiche Unterpolsterung für die gute Verträglichkeit sorgt.

Eine Lockerung und entstauende Wirkung von fibrotischen Gewebeveränderungen ist auf diesem Weg möglich. Bei weit fortgeschrittener stark ausgeprägter indurierter Haut ist jedoch zusätzliche Handarbeit mit den speziellen bekannten MLD-Behandlungstechniken erforderlich.

Darüber hinaus kann ein wie oben beschriebener Muff in einen von Hand gelegten Kompressionsverband verbaut werden. Wenn Patienten zusätzlich für



Abb 2
Spezieller Muff zur Unterpolsterung.

Bewegung in diesen Kompressionsbandagen sorgen, entfaltet eine solche Maßnahme eine ebenfalls stark gewebeauflockernde und entstauende Wirkung.

Bezüglich der Behandlung der lymphostatischen Fibrose haben wir inzwischen einige Patienten, die mittels eines Heimgerätes IPK-Plus-Unterpolsterung einsetzen. Diese Patienten haben sich ohne Ausnahme zuvor einer leitliniengerechten KPE (Phase I) unterzogen und besitzen maßangefertigte flachgestrickte Kompressionsware. Die Untersuchungen durch Umfangmessungen und Palpation in der Phase II der KPE zeigen deutliche Hinweise, dass sich möglicherweise eine lymphostatische Fibrose zurückbildet. Auf jeden Fall lassen sich die guten Behandlungsergebnisse aus der Phase I der KPE nicht nur messbar konservieren, sondern auch optimieren. Die IPK kann sowohl in der Entstauungsphase als auch in der Erhaltungsphase der KPE eingesetzt werden [7].

Ob tatsächlich ein Rückgang von Fibrose auf diesem Wege möglich ist, bleibt zunächst hypothetisch, wir hoffen auf entsprechende Ergebnisse aus Untersuchungen in dieser Richtung.

Erstaunlich gut wurden solche Anwendungen schmerzfrei von Patienten mit durch Traumen verursachten Ödemen vertragen, selbst wenn ein solches Trauma erst einen Tag zuvor erlitten wurde.

Bezüglich entzündlicher Ödeme konnten sehr gute Behandlungsergebnisse bei Patienten nach erlittenem Erysipel erzielt werden. Es sei aber betont, dass diese bereits unter einer Antibiotikatherapie standen und wir dazu die ausdrückliche Genehmigung durch die behandelnden Ärzte eingeholt hatten.

Sehr gut angesprochen haben IPK-Plus-Anwendungen bei Patientinnen mit einem Lipödem. IPK-Plus ist hier sowohl eine unverzichtbare Maßnahme zur Entstauung, die eine Voraussetzung für später gut sitzende Kompressionsstrümpfe ist, als auch ein hilfreiches Verfahren in der Nachbehandlung nach einer erfolgten Liposuktion.

Bezüglich der Behandlung von posttraumatischen Ödemen sollte selbstverständlich bei Patienten nach frischen Frakturen und bei Verdacht auf ein vorliegendes Kompartiment-Syndrom keine



Abb 3

Für die IPK-Plus wird eine handelsübliche Hosenmanschette verwendet.

IPK-Plus-Behandlung erfolgen. Weiterhin muss der Zustand der Haut so stabil sein, dass dieser die zwangsläufig entstehenden mechanischen Reize zugemutet werden können.

IPK-Plus-Behandlungen wurden auch mit einer Sportlerin (Leichtathletin) und einer ebenfalls professionell arbeitenden Tänzerin durchgeführt, die bereits Erfahrung mit der IPK in herkömmlicher Weise hatten. Beide unterzogen sich regelmäßig über zwei Monate IPK-Plus-Behandlungen nach Training, Auftritten bzw. nach Wettkämpfen und schätzen diese als eine sehr wirkungsvolle Maßnahme zur Regeneration. Die Anwendungen wurden mittels Hosenmanschette durchgeführt, so dass die Unterpolsterung auch über den inguinalen Lymphknoten wirken konnte.

Übereinstimmend äußerten sich beide Probandinnen, dass sie eine Anwendung IPK-Plus als wirkungsvoller und angenehmer empfanden als eine ohne solche Unterpolsterung. Palpatorisch konnte der Anwender feststellen, dass sich Schwellungen der regionären Lymphknoten verminderten.

Lymphknoten verfügen über eine feste bindegewebige Kapsel, es ist daher nicht anzunehmen, dass man diese mit irgendwelchen Techniken direkt in sinnvoller Weise behandeln könnte. Vorstellbar wäre, dass die bei der IPK-Plus verwendeten

Schaumstoffkörper die lymphgefäßreichen Zonen zwischen den epifaszialen Lymphknoten erreichen und bei den dort befindlichen Vasa afferentia et efferentia eine Steigerung der Lymphangiomotorik bewirken könnten.

Eine IPK-Behandlung sollte im Optimalfall nur von auf dem Gebiet der Lymphangiologie geschulten und erfahrenen Ärzten sowie Lymphdrainagetherapeuten eingeleitet werden, die bereits über genügend Erfahrung mit der bisher gängigen KPE verfügen [8].

Die IPK-Plus, also die IPK mit Unterpolsterung, stellt ein eigenständiges Verfahren dar und ist nur bedingt als ein Ersatz zu MLD bzw. KPE zu betrachten. Die umfassende Aufklärung der betroffenen Patienten ist unerlässlich, und Anweisungen zur Selbstbehandlung können bei Medizinprodukten nicht gegeben werden.

Kontraindikationen

Es gelten bei der Anwendung der IPK-Plus die für die MLD/KPE bekannten und in der Leitlinie IPK aufgeführten Gegenanzeigen. Eine solche Anwendung muss für Patienten beschwerdefrei durchgeführt werden können; ist dies nicht gegeben, sollte keine IPK-Plus-Behandlung durchgeführt werden.



Abb 4

Zur Erweichung lymphostatischer Fibrosen werden 5 mm große Würfelchen aus deutlich festeren Schaumstoffen eingesetzt, die Wirkung ist auf der Haut der entödematisierten Extremität erkennbar.

Klaustrophobie (Platzangst) macht ab bestimmten Schweregraden eine Anwendung unter Umständen unmöglich. Sehr selten ereignen sich allergische Hautreaktionen nach einem Kontakt mit Schaumstoffen.

Fazit

IPK-Plus arbeitet, basierend auf der klassischen IPK, mit einer zusätzlichen speziellen Form der Unterpolsterung.

Im Gegensatz zu einer herkömmlichen Art der IPK-Anwendung ergeben sich folgende Vorteile:

- Die in einer Zeiteinheit mobilisierte Flüssigkeitsmenge ist erheblich höher als mit der klassischen IPK.
- An den Extremitäten wird nicht nur distal, sondern auch proximal eine Ödemreduktion erreicht.
- Neu ist die Beobachtung, dass eine lymphostatische Fibrose über einen apparativen Weg erweicht und entstaut werden kann.
- Eine Anwendung mit Unterpolsterung wird signifikant als deutlich angenehmer empfunden als IPK auf herkömmliche Weise.

Hinweis

Unter www.methode-morand.de finden an der IPK-Plus näher interessierte Leser eine ganze Reihe von Anwendungsbeobachtungen. Den dort beschriebenen Fällen liegen unterschiedliche lymphangiologische Erkrankungen zugrunde, die zu behandlungsbedürftigen Ödemen führten und mit Erfolg behandelt werden konnten. Die bisherigen Fallzahlen sind noch zu niedrig; der Autor geht jedoch davon aus, dass sich die dort dargestellten Behandlungserfolge in einem hohen Maße reproduzieren lassen, da Ödeme auch ganz unterschiedlicher Genese sehr verlässlich auf bestimmte Maßnahmen reagieren.

Martin Morand spezialisierte sich unmittelbar nach einem Ausbildungslehrgang MLD/KPE im Juni 1985 auf die Behandlung von Patienten mit lymphangiologischen Erkrankungen. Unter anderem war er über vier Jahre in einer Fachklinik für Lymphologie, der Földiklinik, in Hinterzarten tätig. Im Anschluss an seine Klinik­tätigkeit erfolgte eine Ausbildung zum Fachlehrer für MLD/KPE mit einer folgenden über drei Jahre dauernden Lehrtätigkeit. Seit 1995 leitet er ein Lymphzentrum in Berlin, in welchem sein

Team und er Patienten mit lymphangiologischen Ödemerkrankungen, alternativ zu einer stationären Fachklinikbehandlung, die MLD/KPE-Physikalische Zwei-Phasen-Therapie anbieten.

Literatur

1. Schwahn-Schreiber C, Reich-Schupke S, Breu FX, Rabe E, Buschmann I, Döller W, et al.: S1-Leitlinie: Leitlinie Intermittierende pneumatische Kompression (IPK, AIK) [AWMF Reg.Nr. 037/007]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/037-007.html>, 2018.
2. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme [AWMF Reg.Nr. 058-001]. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>, 2017.
3. Zaleska M, Olszewski WL, Cakala M, Cwikla J, Budlewski T: Intermittent Pneumatic Compression Enhances Formation of Edema Tissue Fluid Channels in Lymphedema of Lower Limbs. *Lymphat Res Biol* 2015;13:146-153. <http://dx.doi.org/10.1089/lrb.2014.0010>.
4. Weissleder H, Schuchhardt C (Hrsg.): Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Viavital, Köln 2015; 588.
5. Morand M: Methode Morand/IPK-Plus. <https://www.methode-morand.de/>, o.J.
6. Földi M, Földi E, Kubik S: Lehrbuch Lymphologie. Elsevier - Urban & Fischer, München 2010.
7. Dissemond J, Protz K, Hug J, Kröger K: Patientengerechte Versorgung – Ein Konzept der individualisierten Kompressionstherapie. *Vasomed* 2017;29:252-253.
8. Moffatt CJ, Doherty DC, Morgan P: Best practice for the management of lymphoedema; in *Lymphoedema Framework* (ed): International consensus. MEP Ltd, London 2006.

Korrespondenzadresse

Martin Morand
 Physiotherapie-Praxis Martin Morand
 Ludwigkirchstraße 3
 10719 Berlin, Deutschland
 E-Mail: morand@t-online.de

Lymphologie 2019

43. Jahreskongress der DGL und Lymphologica 2019 der GDL

03. – 05. Oktober 2019 in Bad Krozingen

Abstracts der Kurse, Workshops und Vorträge

Refresher-Kurs

Therapeutische Innovationen in der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie, mit live Patientenvorstellung

O. Gültig, Lymphologic® med. Weiterbildungs GmbH, D-Aschaffenburg;
H. Pritschow, Praxis für physikalische Therapie und Lymphologische Schwerpunktpraxis Hans Pritschow, D-Waldkirch;
T. Zähringer, Földiklinik, D-Hinterzarten

Der Refresher-Kurs hat zum Ziel, jedem Teilnehmenden die aktuellen theoretischen und praktischen Entwicklungen in der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) zu vermitteln und die praktische Anwendung am Patienten zu zeigen. Themen sind u.a.:

- Organisatorische Grundlagen der ambulanten Lymphödemtherapie.
- Aktuelles zur Befundaufnahme, rationaler Behandlungsaufbau bei lymphostatischen Ödemen.
- Aktuelle wissenschaftliche Studien aus der nationalen/internationalen Lymphologie.
- Neues zur Diabetologie (Wunde/Ödem), zur kardialen Insuffizienz, zur peripheren arteriellen Verschlusskrankung (PAVK), zur Lymphödemprävention (MLD) und zur palliativen Versorgung.
- Zügige Anlage des individualisierten lymphologischen Kompressionsverbandes.
- Live-Patientenvorstellungen mit praktischer Erweiterung der MLD-Grifftechniken, entsprechend der Ödemreaktion.
- Innovative Behandlungsmöglichkeiten werden vorgestellt und diskutiert.
- Alle Fragen werden beantwortet!

Workshops

Ambulante KPE: Alltagstaugliche Kompressionsbandagierung – krankheitsspezifisch, stadiengerecht, effektiv – ist das möglich? Patientenvorstellung

K. Störr, B. Brengartner, Praxis für physikalische Therapie und Lymphologische Schwerpunktpraxis Hans Pritschow, D-Waldkirch

Die Alltagstauglichkeit eines Kompressionsverbandes ist entscheidend dafür, ob der/die Patient/in ihn in seinem/ihrer sozialen Umfeld, am Arbeitsplatz und zu Hause („er-“) trägt. Wie kann die Effizienz der Kompression unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Ödemstadiums und des Krankheitsbilds gewährleistet werden? Diese Frage soll in diesem Workshop beantwortet werden inklusive Patientenvorstellung.

Die Rolle der Wundranddrainage in der Behandlung chronischer Wunden beim Lymphödem

A. Glod, Gesundheitszentrum Spaichingen, D-Spaichingen; B. Schneider, Földiklinik, D-Hinterzarten

Die Wundranddrainage ist eine spezielle Massagetechnik zur Förderung der Wundheilung bei chronischen Wunden im Rahmen eines Lymphödems. Die Wundranddrainage bewirkt eine Lockerung der Wundrandfibrosen und reduziert die Ödemsituation der Wundumgebung. Hierdurch werden die Migration von Keratinozyten vom Wundrand in die Wunde und damit der Wundverschluss gefördert. Der Workshop erläutert die physiologischen Grundlagen und Indikationen der Methode und demonstriert

die Technik der Wundranddrainage in der Praxis.

Die palliative Situation in der Lymphologie – von der Leichtigkeit in die Schwere

G. Erbacher, Földiklinik, D-Hinterzarten

Wenn Heilung als wenig wahrscheinlich erscheint und die Linderung zum vorrangigen Ziel wird, entsteht oft eine Situation mit besonderer Herausforderung. Die Auseinandersetzung mit Tod und Sterben konfrontiert mit einem Spektrum an scheinbar Gegensätzlichem und berührt tief. Im Workshop befassen wir uns mit unserer eigenen Haltung zu Tod und Sterben und mit dem Umgang mit schwierigen Momenten. Wir befassen uns aber auch mit der Leichtigkeit in der Schwere sowie dem Lachen und dem Humor trotz der Trauer. Ebenso wichtig ist die Psychohygiene der Unterstützenden und Therapeut/innen, um Menschen in palliativer Situation auf eine Weise begleiten zu können, die für Patient/in und Behandelnden eine Bereicherung sein kann.

Lymphödem und chronische Wunde: Möglichkeiten des modernen Wundmanagements in Klinik und Praxis

A. Glod, Gesundheitszentrum Spaichingen, D-Spaichingen; P. Völkle, Földiklinik, D-Hinterzarten

Den idealen Wundverband für alle Wundphasen gibt es nicht. Dieser Workshop stellt die essentiellen Wundprodukte des phasengerechten Wundmanagements bei chronischen Wunden im Rahmen eines Lymphödems vor. Hierbei werden gesundheitsökonomische Aspekte berücksichtigt und praktische Tipps und Tricks,

vor allem in der Kombination von Wundbehandlung und Kompressionstherapie, dargestellt.

Sonographische Lymphknoten-diagnostik (Vortrag und Diskussion)

W. Brauer, D-Freiburg

Neben der Darstellung von Größe, Form und groben Strukturveränderungen von Lymphknoten lassen sich mit der hochauflösenden Sonographie zahlreiche weitere diagnostisch relevante Details der Lymphknoten-anatomie erkennen. In vielen Fällen kann die Sonographie richtungsweisende Informationen bei Lymphadenopathien bieten und helfen, diagnostische Lymphadenektomien zu reduzieren oder zu vermeiden. In einer Powerpointpräsentation werden detailliert die sonographischen Kriterien normaler und pathologischer Lymphknoten beschrieben und die Grenzen der Sonographie aufgezeigt. Es wird dargelegt, wie sich normale Lymphknoten von reaktiven Lymphknoten und malignen Lymphomen sowie von Lymphknotenmetastasen unterscheiden lassen, aber auch, wo die Sonographie an ihre Grenzen kommt.

Der Workshop wendet sich an Kolleginnen und Kollegen, Allgemeinmediziner/innen und Spezialist/innen, die hochauflösenden Ultraschall betreiben und sich in der klinischen Routine gelegentlich oder gezielt mit dem Erkennen und der Abklärung von Lymphadenopathien auseinandersetzen.

Ambulanter Rehabilitationssport für Lymphödempatienten

A. Dunker, D-Plettenberg

Lymphentstauungsgymnastik beinhaltet fließende Bewegungen in Abflussrichtung des Lymphsystems zur Unterstützung der Lymphentstauung im Selbstmanagement. Der Antrieb der Lymphflüssigkeit erfolgt normalerweise automatisch durch die Eigenmotorik der Gefäße selbst. Bei Defekten des Lymphsystems muss teilweise auf Handbetrieb umgestellt werden. Die übliche Therapieform ist die KPE. Diese besteht aus fünf Säulen. Eine Säule ist die Bewegungstherapie: körperliche Aktivität, Entstauungsübungen. Bei jeder Bewegung erhöht sich die Transportkapazität, und somit entsteht auch mehr Lymphflüssigkeit. Die gut sitzende Kompression/Bandage und die richtig dosierte Bewegungseinheit (individuell unterschiedlich) garantieren einen optimalen Lymphabfluss.

Beim Sport empfiehlt es sich, die Übungen unter Tragen der Kompression/Bandage durchzuführen, weil so die Wirkung der Muskelpumpe von außen verstärkt wird. Die Muskelpumpe ist ein biomechanischer Ablauf, der den Rücktransport des venösen Blutes sowie des lymphatischen Systems durch die Bewegungen der Muskeln unterstützt. Nicht der Muskel arbeitet gegen die Kompressionsversorgung, sondern der Kompressionsstrumpf arbeitet gegen den Muskel (Widerlager). Lymphfluss funktioniert nur mit Bewegung!

Durch den Blick dieser personenzentrierten Ödemtherapie betrachten wir den Menschen als Ganzes. Der personenzentrierte Ansatz arbeitet nicht mit Deutungen und theoretischen Erklärungen, sondern mit dem Bestreben, unseren Körper zu begreifen. Es geht also um Verstehen, nicht um Erklären. Diese Bewegungsform wirkt somit ganzheitlich unter Verfolgung eines bio-psycho-sozialen Ansatzes.

Der ambulante zertifizierte Rehabilitationssport speziell für Ödempatient/innen stellt eine ergänzende Maßnahme zur stationären, medizinischen Rehabilitation dar. Der Rehasport ist gesetzlich verankert und wird zeitlich befristet von den Kostenträgern finanziert. Im Regelfall erfolgt die ärztliche Verordnung für die Absolvierung von 50 Einheiten bei mindestens 45 Minuten in höchstens 18 Monaten. Für Patient/innen ist die Verordnung zuzahlungsfrei; für Arzt/innen budgetfrei. Jeder Arzt und jede Ärztin hat die Möglichkeit, eine Rehasportverordnung (Muster 56) auszustellen, ebenso jede Rehabilitationsklinik (Muster G 850). Bevor der Rehasport über das Muster 56 begonnen werden kann, bedarf es vorab der Genehmigung der Krankenkasse.

Im Sozialgesetzbuch ist der Rehabilitationssport als „ergänzende Leistung zur medizinischen Rehabilitation ...“ (§ 64, Abs. 1 Nr. 3 SGB IX) gesetzlich festgeschrieben. Damit ist der Rehasport eine Pflichtleistung, auf die behinderte oder von Behinderung bedrohte Menschen und chronisch Kranke Anspruch haben. Konkrete Umsetzungsrichtlinien dazu liefert



Kurhaus Bad Krozingen

die zugehörige „Rahmenvereinbarung vom 01.01.2011“.

Die Übungsleiter/innen haben einen besonderen Qualifizierungsnachweis gemäß der „Qualifikationsanforderungen Übungsleiter Rehasport“ vom 01.01.2012 der BAR erbracht. Um die Lymphentstauungsgymnastik als eigenständige Rehabilitationssportgruppe leiten zu dürfen, bedarf es der Ausbildung Rehabilitation B-Lizenz Innere Medizin.

Die Sportvereine (Leistungserbringer) sind rechtlich zum Qualitätsmanagement verpflichtet. Dies ergibt sich aus § 19 der Rahmenvereinbarung. Darin heißt es: „Die Rehabilitationssportgruppen sind zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von Ihnen erbrachten Leistung verpflichtet. Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden. Für die Rehasportgruppen besteht die Verpflichtung, an einem Qualitätssicherungsprogramm der Rehabilitationsträger teilzunehmen.“ Das Anerkennungsverfahren ist bundesweit einheitlich.

Der Behandlungserfolg ist nur gewährleistet, wenn es nicht zu einer Unterbrechung der „Therapiekette“ kommt. In Kombination mit der Manuellen Lymphdrainage (MLD), Kompressionsversorgung, Hautpflege und einem guten Selbstmanagement nehmen Schwellung, Spannung und Schmerz ab. Es kommt zu einer besseren Beweglichkeit. Mehr Bewegung bedeutet auch bessere Lebensqualität. Bewegung hilft außerdem, Stress abzubauen. Da die Patient/innen ihre eigenen Stärken nutzen, nehmen sie aktiv am Genesungsprozess teil und fördern so ihr Selbstbewusstsein und Selbstwertgefühl.

Lymphtaping bei Arm-Bein- und Thoraxödemen – orthopädische Probleme, neurologische Aspekte

P. Gerstlauer, Städtische Rehakliniken, D-Bad Waldsee

Bei der KPE von Lymphödempatient/innen sehen wir häufig eine Multimorbidität, d.h. neben dem bestehenden Lymphödem finden sich internistische, orthopädische, neurologische und funktionelle Erkrankungen. Hier bietet das funktionell elastische Taping einen viel-

versprechenden Ansatz, sowohl die Effizienz der MLD zu erhöhen, als auch die anderen Problemstellungen therapeutisch anzugehen. In Verbindung mit einem differenzierten Übungsprogramm und dem Selbstmanagement des/der Lymphödempatient/in wird der lymphatisch entstauende Effekt und die körperliche Funktions- und Leistungsfähigkeit in der Tape-Anlage nachhaltig unterstützt.

Im Fokus des Workshops steht eine zielgerechte Tape-Anlage, welche situationsspezifisch, befundorientiert, patientenzentriert im Rahmen des Clinical Reasoning Prozesses Anwendung findet. Der Workshop bedeutet für mich nicht nur eine theoretische Herangehensweise an die Problemstellungen, sondern die konkrete Anwendung an Patient/innen. Workshopteilnehmende sind eingeladen, Problemstellungen von Patient/innen mitzubringen und Lösungsansätze zu diskutieren.

Einfluss von Ernährungs- und Lebensstilveränderungen bei Ödemerkrankungen

G. Faerber, Zentrum für Gefäßmedizin, D-Hamburg

In der Literatur findet sich wenig über die Bedeutung der Ernährung in der Lymphologie. In den aktuellen Leitlinien zur Therapie des Lymphödems wird lediglich allgemein die Adipositasprophylaxe empfohlen sowie eine spezielle Diät bei chylösen Ergüssen, beim lymphostatischen Eiweißverlust und beim chylösen Refluxsyndrom genannt.

Es ist wichtig, über falsche Ernährungsmythen aufzuklären. So ist eine eiweißarme Diät, wie sie beim Lymphödem immer noch von einigen Ärzt/innen propagiert wird, nicht sinnvoll, da eine Hypoproteinämie bekanntermaßen selbst zu Ödemen führen kann.

Tatsächlich sehen wir in der Praxis immer mehr schwerst adipöse Patient/innen mit Lymphödemen. Insgesamt sind weniger als 30 % aller Lymphödempatient/innen normalgewichtig. Das Adipositas-assoziierte Lymphödem stellt inzwischen den größten Anteil unter den sekundären Lymphödemen dar. Die Adipositas bewirkt aber bei allen Lymphödemen eine signifikante Verschlechterung der Lymph-

gefäßfunktion, auch bei einem vorbestehenden primären Lymphödem und bei sekundären Lymphödemen. Der Anteil der adipösen Lipödempatientinnen liegt bei deutlich über 50 %, die bei ihnen im Verlauf zu beobachtenden sekundären Lymphödeme sind in der Regel Folge der Adipositas, nicht des Lipödems.

Auch wenn mechanische Faktoren wie das Gewicht des abdominalen Fetts und der Fettschürze, die zunehmende Immobilität und damit das Versagen der Lymphmotorik eine Rolle spielen, kommt den metabolischen Folgen der Adipositas die entscheidende Rolle zu. Dem fatalen Teufelskreis aus Adipositas, Insulinresistenz und Inflammation gilt es durch Veränderungen der Ernährung und des Lebensstils entgegenwirken bzw. ihn zu durchbrechen. Im Rahmen des Workshops werden verschiedene Strategien vorgestellt, wie dieses Ziel erreicht werden kann.

Vorträge

1. Lebende Legenden und Pioniere der Lymphologie

Lipiodol-Lymphographie, eine Spurensuche 1961 – 2019

H. Weissleder, D-Freiburg

Der Beitrag ist eine Mischung aus medizinischem Curriculum vitae des Autors und seinen Erfahrungen mit der „Lipiodol UF®-Lymphographie“ seit 1961.

Die Darstellung des menschlichen Lymphgefäßsystems durch intravasale Injektion des öligen Kontrastmittels Lipiodol UF® ermöglicht Einblicke in Struktur und Funktion von Lymphgefäßen und -knoten. Während des Zeitraums, als es noch keine Computer-Tomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) gab, war die Methode eine wertvolle diagnostische Bereicherung, insbesondere bei der Erfassung abnormaler Veränderungen an pelvinalen, lumbalen und axillären Lymphknoten.

Nach Einführung der nicht invasiven Schnittbildverfahren Sonographie, CT und MRT sowie durch die Funktions-Lymphszintigraphie, die ICG-Fluoreszenz-Lymphographie und die indirekte Lymphangiographie hat die invasive

Lipiodol-Lymphographie ihre ursprüngliche Bedeutung als diagnostische Routinemethode weitgehend verloren. Gegenwärtig beschränkt sich die Methode sowohl in Form der alten intravaskulären als auch der neuen intranodularen Technik der Lipiodol UF®-Infusion auf die Erkennung, Lokalisierung und Behandlung von Lymphgefäßdefekten als Ursache von thorakalen und/oder abdominalen chylösen Erkrankungen. Bei dieser Gruppe von Krankheiten wird die Methode auch zur Lokalisierung der Cisterna chyli für nachfolgende interventionelle Maßnahmen verwendet.

(s. auch Beitrag S. 83-87 in diesem Heft)

Faszination Lymphologie – Legenden und Realitäten

C. Schuchhardt, D-Freiburg

Bis in die zweite Hälfte des 20. Jahrhunderts stellte die Lymphologie eine absolute Nischendisziplin dar. Kaum eine medizinische Fachdisziplin war sich darüber im Klaren, dass eventuell auch die Lymphgefäße bei der Pathophysiologie „ihrer“ Krankheitsbilder eine Rolle spielen könnten. In der Ausbildung des Medizinstudenten kam (ja man muss leider sagen: kommt) das Lymphgefäßsystem praktisch nicht vor, sodass es auch später in Ausübung der ärztlichen Tätigkeit keine Rolle spielte. Das primäre Lymphödem stellte eine exotische Diagnose dar; das sekundäre Lymphödem, z.B. nach Mammakarzinom-Behandlung, galt als bedauerlicher, nicht behandelbarer Kollateralschaden, der meist rasch von der rezidierten Grunderkrankung eingeholt wurde.

35 Jahre später hat man den Eindruck, als reißen sich die verschiedenen Fachgesellschaften geradezu um die Lymphologie und würden sie liebend gerne in ihre Weiterbildungscurricula integrieren. Von der Chirurgie bis zur Augenheilkunde, von der Phlebologie, Gefäßchirurgie zur Dermatologie, alle beginnen die wichtigen Zusammenhänge zu erkennen.

Im Überblick von 35 Jahren wird versucht, aus den damals bestehenden vielleicht oft visionären Vorstellungen einerseits die Meilensteine der Entwicklung der Lymphologie der letzten Jahre, aber auch alte und neue Probleme darzustel-

len. Weltweit hat inzwischen die Faszination an lymphologischen Fragestellungen enorm zugenommen, ein Faktum, welches den alten „Lymphologen“ auch bei Kenntnis unvermeidlicher Rückschläge hoffnungsvoll in die Zukunft schauen lässt.

Mein Weg zur Lymphgefäßchirurgie

R. Baumeister, Chirurgische Klinik
München Bogenhausen, D-München

Man steht zum einen immer auf der Schulter anderer, wenn es um Neu- und Weiterentwicklungen geht. Zum anderen gilt es häufig, eine Balance zu finden zwischen einer breiten Ausbildung und der Notwendigkeit einer Spezialisierung.

Meine Ausbildung in der Allgemeinchirurgie einerseits und eine Spezialisierung in der Gefäßchirurgie und plastische Chirurgie ergab die Chance, Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von Lymphödem auszuloten. Von meinem Lehrer in der plastischen Chirurg Prof. Heinz Bohmert hatte ich als Behandlungsmethode des Lymphödems die Thompson-Methode gelernt, die einerseits aus einer Resektion, andererseits aus einer Umleitung von Lymphe aus dem oberflächlichen in das tiefe Kompartiment der Extremität bestand. Durch meinen Lehrer in der Gefäßchirurgie Prof. Hans Martin Becker war ich mit den verschiedenen Verfahren eines Bypasses bei einer lokalen Gefäßunterbrechung bestens vertraut.

Die Verbindung zu den Lymphgefäßen war aber nur möglich durch meinen Lehrer in der Mikrochirurgie Prof. Sun Lee aus San Diego/USA, der mir erste Präparationen am Ductus thoracicus ermöglichte. Schließlich bedurfte es zur Umsetzung einer weiteren Persönlichkeit, die sich intensiv immunologisch mit dem Lymphsystem auseinandersetzte: Prof. Walter Brendel, der mit seinem Antilymphozyten-Serum die Überlebenschancen bei der ersten Herzverpflanzung in Südafrika deutlich erhöhte. In seinem „Institut für experimentelle Chirurgie“ lernte ich, therapeutische Wirkungen nicht nur zu behaupten, sondern zunächst experimentell zu entwickeln und auch später durch Messungen zu belegen.

Herausgekommen ist die „Rekonstruktive Lymphgefäßchirurgie“, die lokale Lymphbahn-Unterbrechungen, wie sie in



Foto: Erich Spiegelhalter/Schwarzwald Tourismus
Markgräflerland – Schwarzwaldblick auf Ballrechten

Europa als Ursache von Lymphödem am häufigsten sind, mithilfe patienteneigener Lymphgefäße überbrücken kann.

Bei der klinischen Durchführung von über 400 Lymphbahn-Rekonstruktionen ging es immer um eine klare Indikationsstellung, auch unter Berücksichtigung vorausgegangener konservativer Therapiemaßnahmen, um sorgfältigste Durchführung der Eingriffe und um eine exakte Dokumentation mit Messungen auch durch unabhängige Untersucher.

So konnte gezeigt werden, dass sich nach der Rekonstruktion der Lymphabstrom signifikant verbessert, zum Teil auch normalisiert. Ebenso konnte verdeutlicht werden, dass Lymphgefäßtransplantate auch mehr als zehn Jahre nach der Operation durchgängig und funktionstüchtig bleiben. Auch wurde sichtbar, dass sich die Lebensqualität der Patienten signifikant erhöht, insbesondere wenn sie auf weitere, fortdauernde zusätzliche Maßnahmen verzichten können.

Stichpunktartig werden die Ergebnisse der experimentellen, wie auch der klinischen Ergebnisse vorgestellt.

2. Lymphologie und Psychologie

Was bewegt Lymphtherapeut/innen außer der Lymphe?

Lymphdrainagetherapie aus Sicht einer Lymphdrainagetherapeutin mit psychosozialer, psychoonkologischer Ausbildung

A. Horig, CH-Luzern

Ein/e Lymphtherapeut/in ist nicht „nur“ mit dem Ödem und der Entstauung konfrontiert. Ödemkrankheitsbilder haben körperliche, psychische und soziale Ursache

chen und Folgen, die sich gegenseitig beeinflussen. Durch die sehr nahe bzw. intime und intensive Arbeit mit den Patient/innen gibt es für die Lymphtherapeut/innen oft auch einen psychosozialen Beraterauftrag. Persönliche Therapeutenhaltung und Gesprächsführung sind wichtig, um sich als Therapeut/in vor Überforderung und Burn-out zu schützen. Wichtige Schutzfaktoren sind dabei die Einstellung zu unserem Beruf, unsere Beziehungen zu den Patient/innen und Familien. Hierzu wurde Wesentliches für eine gelingende Gesprächsführung vorgestellt.

Die palliative Situation – von der Leichtigkeit in der Schwere

G. Erbacher, Földiklinik, D-Hinterzarten

Wenn Heilung als wenig wahrscheinlich erscheint und die Linderung zum vorrangigen Ziel wird, entsteht oft eine Situation mit besonderer Herausforderung. Die Auseinandersetzung mit Tod und Sterben konfrontiert mit einem Spektrum an scheinbar Gegensätzlichem und berührt tief. Es werden einige Herausforderungen im Umgang mit Tod und Sterben näher betrachtet wie z.B. der Umgang mit der Angst, aber auch Humor in der palliativen Situation. Wie bei der Linderung von Beschwerden die interdisziplinäre Arbeit zusammen wirkt und gelingt, wird an einem Fallbeispiel einer palliativen Tumorpatientin mit stärksten Schmerzen vorgestellt. Von großer Bedeutung ist die Psychohygiene der Unterstützenden und Therapeut/innen, um Menschen in palliativer Situation auf eine Weise begleiten zu können, die für Patient/in und Behandelnden eine Bereicherung sein kann.

3. Neues aus Forschung und Praxis

3D-histopathologische Diagnostik des Lymphödems und des Lipödems mittels VIPAR: Kriterien, Gemeinsamkeiten und Unterschiede

R. Haegerling, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité Universitätsmedizin, D-Berlin, und Cardiovascular and Cell Sciences Institute, St. George's University of London/UK

Trotz großer Fortschritte im Bereich der lymphologischen Grundlagenforschung und der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren zur Analyse von Gewebeproben basiert die histologische Diagnostik des Lymphödems und Lipödems weiterhin weitestgehend auf zweidimensionale Analyseverfahren. Studien aus unserem Labor konnten jedoch zeigen, dass eine zweidimensionale histologische Untersuchung der Gewebeproben unzureichend ist, um die komplexen und für die jeweiligen Erkrankungen charakteristischen Gewebeveränderung ausreichend zu beschreiben.

Um die Limitationen des gegenwärtigen Goldstandards der zweidimensionalen Histologie zu überwinden, haben wir VIPAR, ein Verfahren zur dreidimensionalen Histopathologie, entwickelt. Dieses Verfahren basiert auf optischer Schnittbildung humaner Gewebebiopsien in toto mittels eines lichtblatmikroskopischen Verfahrens. Im Anschluss an die Aufnahme erfolgt eine dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßnetzwerkes und des umgebenden Gewebes sowie eine automatische Extraktion und Berechnung relevanter Parameter, um eine detaillierte Beschreibung des Gewebes durchführen zu können.

Basierend auf dieser Technik haben wir in einem ersten Schritt humane Kontrollgewebeproben der Haut und des Fettgewebes verschiedener Körperregionen dreidimensional visualisiert und die entsprechenden Parameter berechnet. Damit konnten wir beginnen, einen 3D-Atlas der menschlichen Haut und des Fettgewebes zu generieren, der allen anschließenden Untersuchungen als Referenz dienen soll.

Im Anschluss wurden Hautbiopsien von primären Lymphödempatient/innen dreidimensional analysiert und die zugrundeliegenden Pathologien beschrieben. Durch Korrelation der dreidimensionalen Daten mit dem Genotyp des Patienten, d.h. der für das Lymphödem ursächlichen Genmutation, können nun erstmals 3D-Phänotyp-Genotyp-Korrelationen durchgeführt werden.

Neben dem Lymphödem haben wir ebenfalls Lipödemprouben untersucht und das Gewebe in Hinblick auf Veränderungen im Blut- und Lymphgefäßsystem sowie Adipozyten analysiert. Dabei sind

beim Vergleich zwischen Lipödem- und Kontrollgewebe keine signifikanten oder nur geringe Veränderungen des Blut- und Lymphgefäßsystems aufgefallen. Interessanterweise konnte die 3D-Beschreibung der Adipozyten jedoch charakteristische Veränderungen im Volumen und dem durchschnittlichen Zelldurchmesser offenlegen. Da diese Daten gegenwärtig auf eine geringe Anzahl untersuchter Gewebeproben basieren, sind weitere Untersuchungen nötig, um die identifizierten Veränderungen an einer größeren Kohorte zu bestätigen und einen 3D-histopathologischen Diagnostiktest für das Lipödem zu entwickeln.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir nun erstmals mittels des 3D-Histopathologieverfahrens VIPAR die histologischen Veränderungen beim Lymph- und Lipödem detailliert beschreiben und vergleichen können. Durch Analyse weiterer Proben werden wir wichtige Einblicke in die Pathogenese der jeweiligen Erkrankungen erhalten sowie durch die 3D-Histologie eine sichere Diagnose ermöglichen.

Lymphgefäßbildung und Interventionen

C. Pieper, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Bonn, D-Bonn

Hintergrund: Bildgebende Untersuchungen des Lymphsystems waren über Jahrzehnte neben indirekten Methoden wie Ultraschall und Szintigraphie auf die technisch aufwendige und heutzutage weitgehend aus der klinischen Routine verschwundene direkte Röntgenlymphangiographie beschränkt. Getrieben durch die Entwicklung neuer interventionell-radiologischer Behandlungsmethoden am Lymphsystem wurden in den vergangenen Jahren große Fortschritte in der non-invasiven Bildgebung des Lymphgefäßsystems gemacht. Ziel des Vortrags ist, dass aktuell verfügbare Spektrum der lymphatischen Bildgebungsmodalitäten, interventioneller Techniken und möglicher Indikationen darzustellen.

Methoden und Indikationen: Der Vortrag behandelt zwei Themenfelder:

1. Lymphgefäßbildung: Zur Darstellung des Lymphgefäßsystems steht neben der traditionellen direkten Röntgenlymphangiographie – die zur reinen

Diagnostik allenfalls noch in Ausnahmefällen indiziert ist – aus radiologischer Sicht heutzutage vor allem die Magnet-Resonanz-Lymphangiographie (MRL) zur Verfügung. Hiermit ist sowohl eine dynamische Untersuchung peripherer Lymphgefäße und -knoten (Lymphödem, periphere Lymphleckagen, Lymphozelen) als auch des zentralen Lymphgefäßsystems des Körperstamms (Lymphflecken z.B. Chylothorax, Chylaszites, Chyloperikard, Lymphgefäßmalformationen) in hoher anatomischer Auflösung möglich. Weitere spezielle Indikationen für die MRL können ein genitales Lymphödem oder zentrale Lymphflusspathologien (chylöser Reflux z.B. mit Bronchitis plastica oder idiopathischem Chylothorax) sein. Hochaufgelöste Darstellungen der Lymphgefäßanatomie können darüber hinaus zur Planung operativer Eingriffe an Lymphgefäßen genutzt werden.

2. Lymphgefäßinterventionen:

Moderne minimal-invasive, bildgesteuerte Interventionstechniken stellen zunehmend eine Alternative zu chirurgischen Therapieoptionen von Lymphleckagen, z.B. von peripheren Leckagen nach Lymphknotenextirpationen/Gefäßoperationen, von Lymphozelen sowie von zentralen Lymphleckagen (Chylothorax, Chylaszites, Chyloperikard) dar. Lymphflusspathologien mit chylösem Reflux, wie man sie bei Patienten mit Chylurie, idiopathischem Chylothorax/Chylaszites/Chyloperikard oder einer Bronchitis plastica (v.a. im Rahmen kongenitaler Herzfehler) beobachtet, können ebenfalls interventionell behandelt werden. In speziellen Fällen können interventionelle Behandlungsoptionen auch bei ödematösen Zuständen erfolgversprechend sein, v.a. bei Patienten mit genitalem Lymphödem.

Schlussfolgerung: Moderne Bildgebungstechniken zur direkten non-invasiven Darstellung des Lymphgefäßsystems und des Lymphflusses eröffnen seit wenigen Jahren neue diagnostische Möglichkeiten bei einer Vielzahl verschiedener Pathologien und haben zur Entwicklung neuer interventioneller Therapiekonzepte u.a. von Lymphflusspathologien geführt.

Lieber weniger Bauch- oder weniger Beinumfang? Wie stoffwechselaktiv ist das Fettgewebe der Lipödem-Betroffenen?

K. Mühlberg, Klinik und Poliklinik für Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig, D-Leipzig

Einleitung: Dass ein „Zuviel“ an Fettgewebe ungünstige Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System zeigt, ist insbesondere für das viszerale Bauchfett adipöser Menschen gut belegt. Aber gilt das auch für das „Zuviel“ an Fett der Lipödem-Betroffenen, welches sich an Armen und Beinen manifestiert?

Material und Methoden: Um diese Frage zu beantworten, wurden in einer Pilotstudie jeweils 25 Frauen mit Adipositas, 25 Frauen mit einem Lipödem ohne Adipositas sowie 17 Frauen mit kombiniertem Lipödem und Adipositas hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikoprofils untersucht und mit einer Gruppe 13 gesunder Frauen verglichen. Die Frauen der einzelnen Gruppen waren im Mittel zwischen 30 und 33 Jahre alt ($p=0,766$). Erfasst wurden sowohl anthropometrische Daten (Unterbrust-/Bauch-/Hüftumfang, Größe, Gewicht), Bodyimpedanzanalysen (BIA), laborchemische Parameter (CRP, Lipidstatus), Fettgewebszytokine (Adipokine) sowie mögliche Frühmanifestationen atherosklerotischer Erkrankungen auf morphologischer Ebene (Intima-Media-Dicke, Carotis-Plaque) und funktioneller Basis (flussvermittelte Vasodilatation, FMD).

Ergebnisse: Adipöse Frauen hatten einen durchschnittlichen BMI von 40,5 mit 45 % Fettmasse, die Frauen der kombinierten Adipositas-/Lipödem-Gruppe einen BMI von 31,6 mit 42 % Fettmasse, Lipödem-Betroffene einen BMI von 24,1 und 20 % Fettmasse sowie Gesunde einen BMI von 22,7 und 16 % Fettmasse. 44 % der Adipösen, 53 % der gemischten Gruppe sowie 60 % der Lipödem-Betroffenen hatten eine positive Raucheranamnese, jedoch nur 15 % der Gesunden.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich CRP, HDL und LDL. Leptin war in der Gruppe der Lipödem-Patientinnen und in der mit Adipositas kombinierten Lip-

ödem-Gruppe im Mittel nahezu doppelt so hoch nachweisbar wie bei alleiniger Adipositas, auch Adiponektin zeigte signifikant höhere Werte beim Lipödem und Adipositas-kombinierten Lipödem im Vergleich zu Adipösen. Die niedrigste Intima-Media-Dicke wiesen die Gruppen der Lipödeme und der mit Adipositas kombinierten Lipödeme auf im Vergleich zur Adipositas-Gruppe. Die FMD zeigte die höchsten Werte in der Gruppe der Lipödeme und Gesunden. Carotis-Plaques waren nachweisbar bei 60 % der Adipositas-Patientinnen, 50 % der mit Adipositas kombinierten Lipödeme, jedoch in nur 8 % der Lipödem-Betroffenen.

Diskussion: Die Ergebnisse dieser Pilotstudie lassen vermuten, dass Lipödem-Fettgewebe eine von viszeralem Fett unterscheidbare hormonelle Aktivität aufweist und möglicherweise eine kardiovaskulär protektive Funktion innehaben könnte. Welche Rolle dabei die Fettmasse als solche, unabhängig vom Verteilungsmuster oder gerade in Abhängigkeit hiervon spielt, bedarf weiterführender Analysen, welche in Arbeit sind.

Lipödem – wo ist das Ödem?

T. Hirsch, Praxis für Innere Medizin und Gefäßkrankheiten, D-Halle/Saale

Einleitung: Die aktuell gültige deutsche S1-Leitlinie zur Behandlung des Lipödems aus dem Jahr 2015 empfiehlt neben der Kompressionstherapie und der Liposuktion die Ödementstauung mittels Manueller Lymphdrainage (MLD). Die Abgrenzung der Erkrankung zur Adipositas, asymptomatischer Lipohypertrophie und venöser Insuffizienz stellt ein differenzialdiagnostisches Problem dar. Dabei spielt eine Rolle, dass insbesondere im Rahmen der Adipositas sekundäre Beinlymphödeme auftreten können, welche jedoch ein vollkommen anderes Krankheitsbild darstellen und nicht mit einem Lipödem verwechselt werden dürfen.

Eine Vielzahl von Publikationen zielt auf die Unterscheidung des Lipödems vom Lymphödem ab. Übereinstimmend bei allen Autoren basiert die Differenzialdiagnostik auf dem Flüssigkeitsnachweis in der Bildgebung (Ultraschall, MRT) beim Lymphödem. Vergleichende Untersuchungen des Lipödems mit Adipositas und



Rathaus von Bad Krozingen bei Nacht.

schmerzloser Lipohypertrophie liegen bislang nicht vor.

Material und Methoden: Im Rahmen einer multizentrischen Registerstudie (fünf Zentren) wurden im Zeitraum von 01/2016 bis 05/2017 Beine (n=294) von insgesamt 147 Patientinnen mit Lipödem (n=136), Lymphödem (n=20), Lipödem mit sekundärem Lymphödem (n=30), Lipohypertrophie (n=42) und Adipositas (n=30) sowie von Gesunden (n=36) sonographisch untersucht. Es wurden Messungen der Dicke von Kutis und Subkutis an den Unter- und Oberschenkeln sowie von deren Kompressibilität durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Analyse der Sonomorphologie. Dabei wurde untersucht, ob sich ein sonographisches Korrelat für das sogenannte Matratzenphänomen und ein Ödem im engeren Sinne nachweisen lässt.

Ergebnisse: Spezielle sonomorphologische Eigenschaften, die ein Lipödem von den anderen Krankheitsentitäten bzw. vom Gesunden abgrenzen lassen, konnten nicht übereinstimmend und überzeugend herausgearbeitet werden. Die Kompressibilität des Kutis-Subkutis-Komplexes ist vollkommen unspezifisch und lässt keinen Rückschluss auf die Diagnose Lipödem zu. Im Gegensatz zu anderen Ödemkrankheiten wie Lymphödem, chronische venöse Insuffizienz, Herz- und Niereninsuffizienz gelingt der Nachweis von Flüssigkeitseinlagerungen im Unterhautgewebe von Patienten mit einer „schmerzhaften Lipohypertrophie“ nicht.

Schlussfolgerungen:

1. Im Rahmen der Diagnostik eines Lipödems muss insbesondere die Abgrenzung zum Adipositas-bedingten lymphostatischen Ödem bedacht werden.
2. Die Indikation zur MLD im Rahmen der Behandlung des Lipödems lässt sich nicht mit der Notwendigkeit zur Ödementstauung begründen.
3. Die Krankheitsbezeichnung Lipödem für das Phänomen einer schmerzhaften Lipohypertrophie ist irreführend, da ein Ödem nicht zu belegen ist.

**4. Multikausale Lymphödeme
Neues zu Zucker und Adipositas**

A. Meyer-Gersbach, St. Claraspital Basel, Department of Research, CH-Basel; Co-Autorin: B. Wölnerhanssen

Übermäßiger Zuckerkonsum erweist sich als gesundheitsschädigend für diverse Organsysteme und ist mitverantwortlich für Karies, Übergewicht, metabolisches Syndrom mit beeinträchtigter Glukosetoleranz bis zum Diabetes mellitus, Blutfettstörungen, arterielle Hypertonie, Hepatosteatose und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Der Konsum von Zucker sollte dringend reduziert werden. Um das Risiko einer Gewichtszunahme und von Karies zu verringern, empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) maximal sechs Teelöffel/Tag (ca. 25 g/Tag) für Erwachsene und 10 g/Tag für Kinder. Im Jahr 2015 lag der durchschnittliche Jahreskonsum von

Zucker in Deutschland bei rund 31 kg pro Kopf – was einem täglichen Konsum von etwa 24 Teelöffeln Zucker entspricht. Haushaltszucker macht dabei weniger als 20 % aus – die Zuckereinnahme erfolgt hauptsächlich ‚unbemerkt‘ in Form sogenannter ‚versteckter‘ Zucker und eben nicht als offensichtliche Zuckerwürfel, die man gezielt in den Kaffee gibt. Versteckte Zucker sind in vielen vorgefertigten Produkten vorhanden, die primär keine Zuckerquelle erwarten lassen. Oft sind die vorhandenen Zucker zudem mit zahlreichen Alternativnamen angegeben, die natürlich und gesund klingen: Agavensirup, Birnendicksaft oder Kokosblütenzucker. Weltweit werden nun Maßnahmen ergriffen, um dem Zuckerkonsum entgegenzutreten. So wurde in diversen Ländern eine Steuer auf Süßgetränke erhoben, und erste Erfolge in der Reduktion des Süßgetränkekonsums lassen sich ausmachen. Zu einem gewissen Grad können Surrogate hilfreich sein. Künstliche Süßstoffe sind allerdings nicht inert, und der chronische Konsum erweist sich zunehmend als ungünstig für den Stoffwechsel und die Darmflora. Natürliche Süßungsmittel wie Xylitol, Erythritol und seltene Zucker versprechen ein günstigeres Profil.

**Gemeinsame Sitzung:
Das multikausale Lymphödem**

Aus der Sicht des/r Internisten/in

M. Oberlin, Földiklinik, D-Hinterzarten

Zunehmende Multimorbidität der Bevölkerung mit permanentem Anstieg des Körpergewichtes und weiteren, Lymphödem-aggravierenden Begleiterkrankungen führen zu einer Änderung der Lymphödem-Entstehung und beeinflussen dadurch auch die lymphologische Therapie. In der Lymphologischen Fachklinik stellt inzwischen das multikausale Lymphödem eine sehr häufige Diagnose da. In der Regel kann keine einzelne Ödemursache identifiziert werden, ein Ödembeginn ist oft schwer zu definieren. Es sind die unteren Extremitäten beim Erwachsenen betroffen. In dem Vortrag werden die wichtigsten Komorbiditäten beim multikausalen Lymphödem dargestellt. Eine möglichst ursächliche Thera-

pie dieser Komorbiditäten ist entscheidend für den Erfolg der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie, eingebettet in die gesamtmedizinische Behandlung des/r Patient/in. Wünsche des/r Patient/in und Prognose der Begleiterkrankungen müssen bei der Physikalischen Therapie berücksichtigt werden.

Aus Sicht des/r Physiotherapeuten/in

T. Zähringer, D-Hinterzarten

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

Folgende Faktoren können Bestandteile des multikausalen Lymphödems sein:

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

Eine physiotherapeutische Herausforderung stellt das Erkennen von therapie relevanten Problemen dar. Im Eingangsbefund sollten unbedingt die für die KPE-Behandlung wichtigen Kontraindikationen erfasst sowie alle gewonnenen Informationen, wie Durchblutungssituation, Hautbeschaffenheit, Kraft- und Sensibilitätsstörungen, Haltung, Stand- und Gangsicherheit usw., in den Behandlungsplan einbezogen werden. Die KPE wird hinsichtlich der Griffintensität und



Markgräflerland – Schwarzwaldblick auf Ölbergkapelle bei Ehrenkirchen.

Kompressionsanlage modifiziert werden müssen. Eine interdisziplinäre Betrachtungsweise in der Therapie ist bei diesen Patienten besonders wichtig.

Im Vortrag werden die Herausforderungen, denen sich der/die Lymphtherapeut/in stellen muss, beschrieben und mögliche Lösungsansätze aufgezeigt. Um eine Verbesserung der Ödemsituation zu erreichen, muss es gelingen, alle ödemrelevanten Faktoren mit in die Therapie einzubeziehen. Die Erfassung und Behandlung von Mobilitätseinschränkungen sowie des Fitnesszustandes sind wesentliche Bestandteile der erfolgreichen Ödembehandlung bei diesem Krankheitsbild.

5. Lymphologie, Chirurgie und Onkologie

Möglichkeiten der mikrochirurgischen Lymphabflussrekonstruktion

K. Seidenstücker, Privatärztliches Zentrum Ufergarten, D-Solingen

Einleitung: Zur Sicherung unserer Ergebnisqualität und zur Weiterentwicklung unseres Indikationsalgorithmus untersuchen wir alle Patient/innen, die eine operative Lymphabflussrekonstruktion erhalten, in definierten Zeiträumen (sechs Monate, ein Jahr, 18 Monate, zwei Jahre p.o.) nach. Wir dokumentieren die Umfänge, Volumina, die Frequenz der konservativen Therapie und die Erysipelereignisse, um eine klare, stadienabhängige Therapieempfehlung festzulegen.

Material und Methodik: Wir rekonstruieren den Lymphabfluss stadien- und befundabhängig mit lymphovenösen Anastomosen (LVA) oder dem vaskulären Lymphknotentransfer (vasculare lymph node transfer, VLNT). Beide Techniken nutzen die Redirektion der angestauten Lymphflüssigkeit ins venöse System als Abflussalternative. Bei fortgeschrittenem Lymphödem mit fixierter, irreversibler Fettzellhypertrophie kombinieren wir die o.g. rekonstruktiven Verfahren mit einer Gewebeablation per Liposuktion (LS).

Ergebnisse: Von 1/2016 bis 6/2019 haben wir in unserer Klinik 202 Patient/innen operiert, die an einem primären (n=23) oder sekundären Lymphödem (n=179) litten. 64 Pat. erhielten LVAs, 129 Pat. einen VLNT, von denen 46 Pat. die Kombination aus VLNT + LS. Betrachtet man die Ergebnisse der Patient/innen mit Armlymphödem (n=123), hatten die Pat., die LVAs erhalten hatten, eine anfängliche Reduktionsrate (RR) von 57,5 % sechs Monate postoperativ, die sich zwölf Monate postoperativ verschlechterte auf 15 % RR. Der VLNT konnte sechs Monate postoperativ eine RR von 45,8 % erzielen, und die Umfänge reduzierten sich nach 18 Monaten postoperativ weiter auf 68,6 % RR. Die Kombination aus VLNT + LS konnte sechs Monate postoperativ eine RR von 76 % erzielen. Mit Reduktion der Kompressionsdauer verschlechterte sich die RR auf 55,3 % 18 Monate postoperativ.

Diskussion: Aus diesen Ergebnissen entwickelten wir einen dynamischen

Algorithmus, der die Indikationskriterien sowie unser Nachbehandlungsregime für die verschiedenen operativen Lymphabflussrekonstruktionen definiert.

5a. Grundlagenwissenschaften

Altersabhängige Veränderungen des Lymphsystems in Bezug zu deren immunologischer Funktion

V. Schacht-Stahlbock, Institut für Pathologie, Med. Hochschule Hannover, D-Hannover

Lymphknoten sind zwischen die Lymphgefäße als Filterstationen geschaltet, um pathogene Substanzen aus dem Kreislaufsystem herauszufiltern und körperfremde Stoffe dem Immunsystem zu präsentieren, sodass entsprechend wirksame Antikörper gebildet werden können. Somit erfüllen Lymphknoten eine Schlüsselfunktion in der Immunabwehr.

Über die Degeneration von Lymphknoten im zunehmenden Alter ist wenig bekannt. Es existieren nur einzelne Berichte in der Literatur, inwiefern die anatomischen Strukturen wie der Lymphknotensinus, die periphere und tiefe Lymphknotenrinde, das Lymphknotenmark sowie die afferenten und efferenten Gefäße dem Alterungsprozess unterworfen sind. Auch ist unklar, inwiefern sich permanent im Lymphknoten gespeicherte Fremdkörper wie Tattopigmente auf die Lymphknotenarchitektur und somit auch auf das Immunsystem auswirken.

Systematische Schnittfärbungen von Lymphknoten stellen mit zunehmendem Alter Änderungen im Fettgehalt, der fibrotischen Areale, der Anzahl von Lymphozyten sowie der hochendothelialen Venolen dar. Inwiefern sich aus diesen histologischen Untersuchungen Rückschlüsse auf die aktive Immunabwehr stellen lassen, mag derzeit noch Spekulation sein. Dass sich jedoch das Immunsystem des älteren Menschen von demjenigen z.B. junger Erwachsener unterscheidet, liegt aufgrund bestimmter im Alter zunehmender Erkrankungen mit immunologischem Hintergrund auf der Hand. Insofern können vorliegende Untersuchungen als mögliche Erklärung für einzelne klinisch bereits bekannte Beobachtungen dienen, werfen aber selbst wiederum die Frage auf, ob sich

durch eine gezielte Aktivierung einzelner Komponenten der im Lymphknoten mit zunehmendem Alter abnehmenden Zellpopulationen ein Vorteil für den älteren Patienten an sich erzielen lässt.

Lymphologische Forschung: Wie funktioniert das?

M. Jeltsch, Wihuri Research Institute, Institute of Biomedicine & Translational Cancer Biology Program, Universität Helsinki, FIN-Helsinki

Wissenschaft basiert auf den Resultaten vorausgegangener Forschung; wir sind Zwerge auf den Schultern von Riesen [1]. Dieser Vortrag will zeigen, wie wir von einer Fragestellung zur nächsten treiben und uns so langsam und mit Umwegen einem Gesamtverständnis des Lymphgefäßsystems nähern.

Gene des VEGF-C/VEGFR-3-Signaltransduktionsweges können von Mutationen betroffen sein, die sich direkt in erblichen Lymphödemen oder als Prädisposition für erworbene Lymphödeme manifestieren. Z.B. verursachen Mutationen im Wachstumsfaktor VEGF-C (Vascular Endothelial Growth Factor-C) [2] und seinem Rezeptor VEGFR-3 [3] erbliche Lymphödeme. 2009 wurden Mutationen im CCBE1-Gen als Ursache des Hennekam-Syndroms (Hauptsymptom: generalisiertes Lymphödem) identifiziert [4]. Daraufhin haben wir die Molekularpathogenese des Hennekam-Syndroms erforscht. Die wichtigsten Ergebnisse: 1) VEGF-C muss enzymatisch geschnitten werden, um aktiv zu werden. 2) Das verantwortliche Enzyme ist ADAMTS3. 3) CCBE1 beschleunigt die VEGF-C-Aktivierung [5].

Wie die Beschleunigung funktioniert, war unbekannt. Das CCBE1-Protein besteht aus zwei unterschiedlichen Teilen („Domänen“). Verschiedene Labore waren sich uneinig, welche der beiden Domänen die Beschleunigung verursacht [6, 7]. Letztendlich zeigt sich, dass beide Domänen unabhängig voneinander die VEGF-C-Aktivierung beschleunigen. Die N-terminale Domäne tut dies, indem sie VEGF-C und ADAMTS3 z.B. auf Zelloberflächen konzentriert [8]. Die CCBE1- und die ADAMTS3-Knock-out-Mäuse [9, 10] bestätigten unsere Ergebnisse: In die-

sen Mäusen entwickelt sich das Lymphgefäßsystem nicht. Danach wollten wir wissen, ob es außer ADAMTS3 andere Enzyme gibt, die VEGF-C aktivieren. Wir vermuteten, dass solche Enzyme am pathologisches Lymphgefäßwachstum bei Tumorerkrankungen oder an der Wundheilung beteiligt sein könnten.

Auf die richtige Spur brachte uns Matsumura et al., der eine Tetrapeptid-Bibliothek mit Kallikrein-like peptidase 4 (KLK4) gescreent und daraufhin ~70 potentielle Substrate für KLK4 postuliert hatte, darunter auch VEGF-C [11]. Wir haben erfolglos KLK4 getestet, aber KLK3 (= Prostata-spezifisches Antigen) aus unserem Nachbarlabor war erfolgreich. Die physiologische Funktion von PSA ist die Verflüssigung des Ejakulats, damit Spermatozoen schwimmen können. Wir fanden beträchtliche Mengen VEGF-C in Samenflüssigkeit, die zeitgleich mit der Verflüssigung des Ejakulats aktiviert wurden [12]. Neben einer potentiellen Funktion für die Reproduktion könnte VEGF-C durch sein (lymph)angiogenes Potential den bisher undefinierten Zusammenhang zwischen PSA-Werten und Prostatakrebs-Prognose herstellen. Von den andere Körperflüssigkeiten, die wir untersucht haben, aktivierte Speichel sehr effizient VEGF-C. Als aktivierende Protease identifizierten wir Cathepsin D12. Unsere Arbeitshypothese ist, dass Wundlecken inaktives, in der extrazellulären Matrix deponiertes VEGF-C aktiviert und damit die Wundheilung beschleunigt. Darüber hinaus wurde Cathepsin D interessanterweise schon vor 30 Jahren mit lymphatischer Mammakarzinom-Metastasierung in Verbindung gebracht [13]. Unsere nächsten Experimente werden überprüfen, welche Proteasen VEGF-C in real existierenden Tumoren aktivieren und ob sich lymphatische Tumormetastasierung durch spezifische Protease-Hemmer verhindern oder verzögern lässt.

Literatur unter: <https://jeltsch.org/Abstrakt-BadKrozingen2019>

(s. auch Beitrag S. 88-98 in diesem Heft)

Absence of lymphatic morphological changes but a distinct biochemical niche underlie lipedema development

E. Gousopoulos, CH-Zürich
A. Stylianaki¹, G. Felmerer¹, A. Wang²,
P. Giovanoli², N. Lindenblatt²,
E. Gousopoulos^{1,2}

1 Division of Plastic Surgery, Department of Trauma Surgery, Orthopaedics and Plastic Surgery, University Medical Center Göttingen, Georg-August-University, D-Göttingen; 2 Clinic of Plastic Surgery and Hand Surgery, University Hospital Zurich, University of Zurich, CH-Zurich

Background: Lipedema is a common adipose tissue disorder affecting women, characterized by a symmetric subcutaneous adipose tissue deposition, particularly of the lower extremities. It is usually misdiagnosed as obesity or lymphedema, thus remaining an undertreated disease. Lipedema is diagnosed mainly clinically and little is known about the histopathological hallmarks of the disease or the molecular mechanisms involved.

Methods: The aim of the present study is to characterize in detail the morphological and molecular alterations in the lymphatic vascular component of lipedema patients compared to healthy controls. The histopathological and molecular characterization was conducted on anatomically matched skin and fat issue biopsies, as well as fasting serum probes obtained from lipedema as well as gender and BMI matched control patients undergoing elective plastic surgical operations.

Results: Analysis of systemic circulating cytokines showed increased levels of VEGF-C, without alternation of other vascular cytokines. Interestingly though histological evaluation of the cutaneous lymphatic and blood vessels revealed no morphological changes in lipedema patients in comparison to the controls. Gene expression profile analysis revealed no changes of typical lymphatic vessel markers, beside the overexpression of VEGFR3, consistent with an increased macrophage infiltrate, without changes in the T cell component.

Conclusions: No morphological changes in the lymphatic component are pre-

sent in lipedema. The distinct cytokine environment present in the later stages of the disease may be secondary to lipedema progression and possibly associated with modified vascular permeability. As such, lipedema presents a distinct entity, different than adiposity or lymphedema, where the molecular background still needs to be identified.

Messages:

- Increased systemic levels of VEGF-C in lipedema.
- The lymphatic vessels appear morphologically unaltered in lipedema in comparison to the control patients.
- Increased macrophage infiltration without changes in the lymphoid cell component in lipedema.
- The role of the macrophage infiltrate needs to be clarified in the future.

Struktur des Interstitiums – Flüssigkeitsverteilung und -transport

E. Brenner, Institut für Klinisch-Funktionelle Anatomie, Medizinische Universität Innsbruck, A-Innsbruck

Einleitung: Das Interstitium beschreibt die Flüssigkeit, die Proteine, die gelösten Stoffe und die extrazelluläre Matrix (ECM), die die zelluläre Mikroumgebung im Gewebe umfassen [1]. Dieses Interstitium besitzt eine zentrale Rolle für die Flüssigkeitsverteilung und -regulation des Körpers. Etwa 20 % der im Körper verteilten Flüssigkeit, i.e. das „Lösungsmittel H₂O“, befinden sich im Interstitium.

Struktur des Interstitiums und Flüssigkeitsverteilung: Der Raum des Interstitiums wird von unspezifischen Zellen (Fibrozyten und -blasten, Monozyten, Lymphozyten, Granulozyten, Plasmazellen u.a.), Strukturproteinen (Kollagen, Elastin u.a.), amorphen Makromolekülen (Glykosaminoglykane, Proteoglykane) sowie der interstitiellen Flüssigkeit (mit den gelösten Substanzen) gefüllt.

Die Proteoglykane mit ihrem „Kiel“ aus Hyaluronsäure und den angehängten Proteoglykan-Untereinheiten, in denen an einem Core-Protein unzählige Glykosaminoglykane angeheftet sind [2], sind extrem hydrophil und bilden mit der interstitiellen Flüssigkeit ein Gel. Der „restliche Bereich“, die Sol-Phase, formt die so-

nannten extra- bzw. prälymphatischen Kanäle [3, 4]. Für Makromoleküle steht hier nicht einmal der gesamte Raum zur Verfügung, denn ihre Geometrie wie auch ihre etwaige Ladung beschränken den zur Verfügung stehenden Raum deutlich [1].

Flüssigkeitstransport: Die Flüssigkeit wird aus den Blutkapillaren in das Interstitium filtriert. Entgegen früherer Annahmen findet dabei ausschließlich eine Filtration in das Interstitium, aber keine Rückresorption in die Kapillaren statt [5]. Das filtrierte Volumen, oftmals mit der Starlingschen Gleichung beschrieben, wird dabei zusätzlich durch die Glykokalix der Blut-Endothelzellen beeinflusst [6]. Im Interstitium angekommen, verteilt sich die interstitielle Flüssigkeit größtenteils auf die Gel-Phase der Proteoglykane und zum geringen Teil auf die Sol-Phase. Da die Proteoglykane eine hohe negative Ladungsdichte besitzen, verteilen sich auch die gelösten Kationen und Anionen ungleichmäßig. Die Flüssigkeitsaufnahme in die initialen Lymphgefäße folgt ebenfalls dem Starlingschen Gleichgewicht. Die jeweiligen Parameter unterscheiden sich jedoch wesentlich von der Kapillarseite, sodass hier die Resultierende eine Netto-Ultra-Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit in das Lymphgefäßsystem darstellt [7]. Der Druckgradient ist relativ gering und beträgt etwa 0,09 mmHg/mm [8]. Neben diesem hydraulischen Mechanismus könnte auch noch ein vesikulärer Transportmechanismus bestehen [9, 10].

Literatur

1. Wiig H, Swartz MA: Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev* 2012;92:1005-1060. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00037.2011>.
2. Buckwalter JA, Rosenberg LC: Electron microscopic studies of cartilage proteoglycans. Direct evidence for the variable length of the chondroitin sulfate-rich region of proteoglycan subunit core protein. *J Biol Chem* 1982;257:9830-9839.
3. Casley-Smith JR: The fine structure and functioning of tissue channels and lymphatics. *Lymphology* 1980;13:177-183.
4. von Recklinghausen F: Die Lymphgefäße und ihre Beziehung zum Bindegewebe. Berlin, August Hirschwald, 1862.
5. Brenner E: Das Lymphsystem und das Starlingsche Gleichgewicht. *LymphForsch* 2018;22:9-13.
6. Levick JR, Michel CC: Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardi-*

ovasc Res 2010;87:198-210. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvq062>.

7. Brenner E: Plasma - interstitielle Flüssigkeit - Lymphe. Der Weg von H₂O aus den Blutgefäßen in die Lymphgefäße. *LymphForsch* 2009;13:25-27.

8. Schmid-Schonbein GW: Microlymphatics and lymph flow. *Physiol Rev* 1990;70:987-1028. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.1990.70.4.987>.

9. Azzali G: The ultrastructural basis of lipid transport in the absorbing lymphatic vessel. *J Submicrosc Cytol* 1982;14:45-54.

10. Dixon JB, Raghunathan S, Swartz MA: A tissue-engineered model of the intestinal lacteal for evaluating lipid transport by lymphatics. *Biotechnology and bioengineering* 2009;103:1224-1235.

Die Genetik des primären Lymphödems – neuste Erkenntnisse aus Forschung und Diagnostik

R. Hägerling, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité Universitätsmedizin Berlin, D-Berlin, und Cardiovascular and Cell Sciences Institute, St. George's University of London, London/UK

Durch die Entwicklung neuartiger Sequenzierverfahren konnten große Fortschritte bei der Identifizierung genetisch bedingter Erkrankungen erzielt werden. Allen voran das Next-Generation-Sequencing (NGS) stellt mittlerweile eine wichtige und essenzielle Methode im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik dar und hat bei vielen Fragestellungen die klassische Sanger-Sequenzierung als Gold-Standard abgelöst.

Mittels dieser Technologie konnten in den letzten Jahren viele Gene identifiziert werden, die – sofern mutiert – als ursächlich für das primäre Lymphödem angesehen werden. Jedoch trotz dieser Fortschritte kann gegenwärtig nur in ca. 25 % aller Fälle die ursächliche Veränderung für das primäre Lymphödem identifiziert werden.

Die Gründe hierfür sind vielfältig. Eine Ursache stellt sicherlich der Fokus der gegenwärtigen Analysen auf die kodierenden Bereiche des Genoms dar, die meist mittels einer NGS-basierten Genpanelanalyse oder eines Whole-Exome-Sequencing durchgeführt werden. Hierbei werden gezielt die Exons sowie Splice-Stellen der jeweiligen Gene analysiert, jedoch intronische Bereiche nur unzureichend erfasst. Um neben dem kodierenden auch das nicht-kodierende Genom, d.h. auch die



Foto: T. Bad Krozingen

Die Vita Classica Terme in Bad Krozingen bietet ein Heilbad und in dem Wohlfühlhaus Massagen und Bäder an. Hier das Japanbad.

Introns mit den regulatorischen Elementen zu untersuchen, kann eine Whole-Genome-Sequenzierung durchgeführt werden. Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass sowohl kodierende als auch nicht-kodierende Bereiche des menschlichen Genoms analysiert werden und wir somit auch Informationen über Veränderungen in den regulatorischen Elementen (z.B. Promotoren, Enhancer oder Silencer) erhalten. Dieses Verfahren wird bereits erfolgreich in der molekulargenetischen Diagnostik der Extremitätenfehlbildungen verwendet, jedoch sind entsprechende Studien für das angeborene Lymphödem bisher nicht veröffentlicht worden.

Um die Fortschritte im Bereich der Sequenziertechnologien zu nutzen und damit die Quote geklärter Fälle zu erhöhen, führen wir eine stufenbasierte Diagnostik durch, die neben einer Genpanelanalyse eine Whole-Exome- bzw. Whole-Genome-Sequenzierung umfasst. Im Rahmen des Vortrags soll diese Stufen-diagnostik anhand einiger ausgewählter Fälle aus dem klinischen Alltag dargestellt werden.

6. Lipödem: Notwendiger Paradigmenwechsel?

Lipödem aus der Sicht einer Psychologin

G. Erbacher, Földiklinik, D-Hinterzarten

Das Lipödem ist keine psychische Erkrankung. Dennoch spielt die Psyche

eine enorm wichtige Rolle beim Schmerzgeschehen. Dabei sei betont, es handelt sich um ganz realen Schmerz. Und der Einbezug der psychischen Ebene kann ganz real zu Schmerzlinderung führen. Psychisch gut aufgestellt zu sein oder wieder zu werden, ist wesentlich, um von der hilflosen Betroffenen zur Expertin für den eigenen Körper zu werden.

Zentrale Themen sind die Akzeptanz des eigenen Körpers, die Selbstakzeptanz sowie die Stärkung des Selbstwertgefühls – auch gerade in Zeiten eines extrem dünnen und für viele Frauen unerreichbaren Schönheitsideals.

Stressregulation, um die eigene Balance wieder zu finden, aber auch der Umgang mit wüsten Erfahrungen aus der Vergangenheit, die die Beziehung zum eigenen Körper schwierig machen, sind häufige Themen in der Psychotherapie.

Manche Frauen finden ihren Weg selbst, andere suchen ein Coaching oder Psychotherapie, damit sie sich nicht mehr als „die Lipödem-Patientin“ definieren und abwerten, sondern als Frau erleben – und sich vielleicht sogar als schöne Frau entdecken.

Lipödem aus der Sicht eines Arztes

T. Bertsch, Földiklinik, D-Hinterzarten

Die Krankheit Lipödem erfährt gerade einen längst überfälligen Paradigmenwechsel. Für die Jahrzehnte tradierte und publizierte Behauptung „das Lipödem sei eine progrediente Ödemerkrankung“ gibt es ebenso wenig wissenschaftliche Evidenz wie für viele weitere Mythen um das Lipödem. Der Perspektivenwandel des Lipödems wird seit Anfang des Jahres 2018 in der Artikelserie „Lipödem – Mythen und Fakten“ publiziert und findet weltweit Anerkennung [1-4].

Dieser neue und inzwischen auch international von renommierten Experten vertretene Ansatz fokussiert auf die tatsächlichen Beschwerden der Patientinnen. So leiden Patienten mit Lipödem neben einer meist durch psychische Faktoren veränderten Schmerzsymptomatik im Weichteilgewebe ihrer Beine (manchmal auch der Arme) vor allem an ihrer Gewichtssituation, an gesellschaftlicher Stigmatisierung von Adipositas im Allge-



Foto: TI Sasbachwalden

Wanderung durch Weinreben im Schwarzwald.

meinen und nicht dem Zeitgeist entsprechenden Beinen im Besonderen.

Der Vortrag beschreibt diesen Paradigmenwechsel aus der Perspektive eines Arztes, dem jährlich weit mehr als 1000 Patientinnen mit der Diagnose Lipödem bzw. „Lipolymphödem“ stationär vor allem aber auch ambulant zugewiesen werden.

Literatur

Bertsch T, Erbacher G: Lipödem – Mythen und Fakten Teil 1. Phlebologie 2018;47:84–92.

Bertsch T, Erbacher G: Lipödem – Mythen und Fakten Teil 2. Phlebologie 2018;47:120–126.

Bertsch T, Erbacher G: Lipödem – Mythen und Fakten Teil 3. Phlebologie 2018;47:188–197.

Bertsch T, Erbacher G, Torio-Padron N: Lipödem – Mythen und Fakten Teil 4. Phlebologie 2019;48:47–56.

European Lipoedema Forum – aktuelle Therapieempfehlungen zum Lipödem

G. Faerber, Zentrum für Gefäßmedizin, D-Hamburg

Im März 2019 fand in Hamburg das zweite European Lipoedema Forum statt mit dem Ziel, mithilfe der wissenschaftlichen Literatur und der langjährigen klinischen Erfahrung der Teilnehmer einen Konsens zu Diagnose und Therapie des Lipödems zu erstellen. Beteiligt waren ca. 20 konservativ und chirurgisch tätige Ärzte,

Ernährungsmediziner, Physiotherapeuten, Psychologen und Specialist Nurses (lymphoedema/lipoedema) aus sieben europäischen Ländern sowie die Vorsitzende von Lipoedema UK, der britischen Patientenvertretung.

Im Ergebnis zeichnet sich ein Paradigmenwechsel bezüglich der diagnostischen Kriterien und folgerichtig der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen dahingehend ab, dass für die Diagnose Lipödem Disproportion und Schmerz als Major Symptome vorhanden sein müssen, nicht aber ein Ödem, das nur bei einer Subgruppe der Patientinnen nachweisbar ist und deshalb nicht als pathognomonisch angesehen werden kann. Es bestand weiterhin Konsens darüber, dass der Progression der Adipositas und hinsichtlich der Schmerz Wahrnehmung psychischen Faktoren große Bedeutung zukommt. Somatisch spielt dabei nach neuen Erkenntnissen die chronische Inflammation des Fettgewebes eine entscheidende Rolle, aber auch chronischer Stress, Angst und Depression können über Entzündungsparameter den Schmerz verschlimmern und so die psychische Belastung steigern.

Ziel der therapeutischen Maßnahmen soll die physische und psychische Stärkung der Patientin sein, dementsprechend sollten dazu frühzeitige Aufklärung über das Krankheitsbild und aggravierende

Faktoren, Bewegungs- und Kompressions-therapie, Gewichtsmanagement, psychosoziale Therapie und Schulung im Selbstmanagement gehören sowie in geeigneten Fällen auch die Lipsosuktion. Die einzelnen Maßnahmen werden im Vortrag erörtert.

7. Grenzen überwinden

Herausforderung weibliches Genitallymphödem

M. Földi, Földiklinik, D-Hinterzarten

Einleitung: Die Diskrepanz könnte größer kaum sein: extremer Leidensdruck der betroffenen Patientinnen einerseits, mangelndes medizinisches Wissen bei den „health care professionals“ andererseits – die Diagnostik und Therapie ebenso betreffend wie die Fähigkeit, mit einem schambehafteten Thema (selbst-)sicher und kompetent umzugehen.

Epidemiologische Daten zum Genitallymphödems sind rar. Was darüber hinaus für die Lymphologie im Gesamten gilt, trifft auf das weibliche Genitallymphödem im Besonderen zu: Als interdisziplinäres, verschiedene Professionen betreffendes Krankheitsbild sind Spezialisten rar. Leider trifft dies auch häufig für die ersten und vertrauten Ansprechpartner/innen Betroffener zu: die betreuenden Frauenärzt/innen.

Ein Fallbericht, und was wir daraus lernen sollten: Zu welchen Problemen dies im Einzelfall führen kann, zeigt der Fallbericht einer Betroffenen mit sekundärem Genitallymphödem nach Cervixkarzinom. Anhand ihres Beispiels sollen folgende Aspekte angesprochen werden:

- Klinische Manifestationen des Genitallymphödems
- Differentialdiagnostik von Vulvaveränderungen
- Differentialdiagnostik des genitalem Flüssigkeitsabgangs
- Komplikationen des Genitallymphödems
- Therapeutische Überlegungen beim Genitallymphödem
- Psychosoziale und Lebensqualitätsrelevante Aspekte

Zielsetzung und Zusammenfassung: Ziel der Präsentation ist es, uns als lymphologische Spezialisten für das im Ver-

sorgungssystem schlecht abgebildete Krankheitsbild des weiblichen Genitallymphödems zu sensibilisieren, spezielle interdisziplinäre Herausforderungen und Probleme zu beleuchten und dadurch einen Beitrag zur verbesserten Versorgung betroffener Patientinnen zu leisten.

Herausforderung männliches Genitallymphödem

P. Dern, Urologie am Theater, D-Freiburg;
B. Schneider, Földiklinik, D-Hinterzarten

In unserem Vortrag werden sie informiert über männliche Genitallymphödeme. Wir stellen den normalen lymphologischen Abfluss, den Behandlungsaufbau, Bandagemöglichkeiten und Hilfsmittel im normalen Alltag vor.

Kopf-Hals-Lymphödem und Schluckstörung – eine Herausforderung für Diagnostik und Therapie

T. Meier-Lenschow, D-Freising

Ungefähr 50/100.000 Menschen erkranken pro Jahr in Deutschland an einem Krebs im Kopf-Hals-Bereich. Über alle Tumorstadien gerechnet überleben gut die Hälfte die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Die Behandlung dieser Malignome ist in vielen Fällen eine anspruchsvolle Kombination aus operativen, strahlen- und chemotherapeutischen Maßnahmen. Da die Metastasierung dieser Krebsarten überwiegend über das Lymphsystem des Halses erfolgt, zielt die Therapie mit voller Wucht auf diesen Lymphabfluss.

Fast zwangswise Folge der Therapie ist die Entwicklung eines Lymphödems, in ca. 56 % als äußeres Lymphödem im Gesichts- und Halsbereich gut erkennbar, in 68 % als inneres Lymphödem nur durch die endoskopische Untersuchung verifizierbar. Das innere Ödem beeinträchtigt aufgrund der Schwellung, Induration und Fibrosierung v.a. den Schluckvorgang – ein komplexes Ineinandergreifen von sensorischen, motorischen und muskulären Strukturen.

Nicht normal Essen und Trinken zu können bedeutet eine hochgradige Einschränkung der Lebensqualität für die Betroffenen, führt zur Malnutrition und Isolation. Die Hartnäckigkeit des Lymph-

ödems im Kopf-Hals-Bereich erfordert neben präventiven Maßnahmen eine jahrelange Therapie – ambulant wie auch stationär – und eine engagierte KPE durch erfahrene Therapeutinnen und Therapeuten.

Der Vortrag zeigt mit vielen Videosequenzen der fiberoptischen Schluckuntersuchung, die im Prinzip jede HNO-Praxis durchführen kann, wie sich das Lymphödem auf die Anatomie des Halses und den Ablauf des Schluckens auswirkt und visualisiert die Problematik. Zusätzliche diagnostische Tools wie Bildgebung und Ultraschall ergänzen die Abklärung. Ein Ausblick auf Prophylaxe und Therapie der Lymphabflussstörung aus HNO-Sicht lädt zur Diskussion ein.

Lymphödem: Kein Sport, viel Sport? Was gilt?

S. Wagner, Reha-Clinic AG Bad Zurzach, CH-Bad Zurzach

Beim Aktivieren des Kreislaufes kommt es aus rein physiologischer Sicht zu einer Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit und damit zu einer Mehrbelastung des Lymphgefäßsystems. Aus diesem Grunde wurde über viele Jahre beim Patienten mit einem Lymphödem eine eher zurückhaltende sportliche Aktivität empfohlen. In den letzten 20 Jahren sind zahlreiche Studien gemacht worden, die diesen Aspekt untersuchten. Die Studien erfolgten weitgehend an Patienten mit einem Lymphödem der oberen Extremitäten, nur vereinzelt an den unteren Extremitäten. Die untersuchte sportliche Tätigkeit umfasst Ausdauertraining, Krafttraining, gymnastische Übungen. In keiner dieser zahlreichen Studien konnte unter der sportlichen Tätigkeit eine auffällige Verschlechterung des Lymphödemvolumens oder eine Erstmanifestation eines Lymphödems festgehalten werden. Einzig eine Studie, die den Effekt des Walkings untersuchte, konnte eine signifikante Volumenabnahme bestätigen.

Die Frage Sport mit oder ohne Strumpf wurde nur in wenigen Arbeiten untersucht. Das Resultat ist, dass sportliche Tätigkeit mit Strumpf sicher besser ist als ohne, dass aber Sport ohne Strumpf immer noch besser ist als gar keine sportliche Tätigkeit. Sport führt zu einer besseren Lebensqualität.

In diesem Sinne soll der Patient seinem bisher ausgeübten sportlichen Hobby weiter frönen bzw. eine sportliche Tätigkeit aufnehmen, falls bisher nicht gemacht. Individuelle Limits je nach Sportart (Schläge auf das Bein beim Fußball oder auf den Arm im Volleyball) sind zweifelsohne sicher nicht optimal. Ebenso mag eine individuelle Belastungsgrenze bestehen (Distanz beim Jogging). Dies sind aber Leistungsgrenzen, die jeder Patient für sich individuell herausfinden muss. Sportliche Tätigkeiten im kühlen Wasser sollten aus pathophysiologischen Gründen unbedingt empfohlen werden. Es gibt dazu aber keine überzeugenden Studien.

Herzinsuffizienz und KPE – wann darf ich, wann nicht?

S. Sörensen, Abt. Innere Medizin und internistische Notfall- und Intensivmedizin, Ilmtalklinik Krankenhaus Mainburg, D-Mainburg

Mit dem zunehmenden Erfolg der onkologischen Therapien erreichen unsere Patienten mit sekundären Lymphödemem erfreulicherweise ein höheres Lebensalter. Damit verbunden sind aber auch die Entwicklung altersbedingter kardiovaskulärer Erkrankungen wie z.B. die Herzinsuffizienz, die Aortenklappenstenose und das Vorhofflimmern. Diese kardiovaskulären Erkrankungen können zum einen ebenfalls zu Ödemen führen und andererseits aber auch eine Limitation für die klassische KPE darstellen. Insbesondere die Herzinsuffizienz stellt dabei die Behandelnden vor große Probleme. Es liegt ein definiertes klinisches Syndrom mit der Trias typischer Symptome, typischer Zeichen und objektivierbare Zeichen einer strukturellen Dysfunktion des Herzens vor.

Schon diese Mannigfaltigkeit der unspezifischen Symptome und Zeichen wie Atemnot und Ödeme, Schwäche und Müdigkeit, aber auch schneller Puls und schnelles Atmen macht es ohne zusätzliche Informationen schwierig, eine Herzinsuffizienz sicher zu diagnostizieren. Vor allem aber auch noch einen dekompensierten oder rekompensierten Zustand zu erkennen resp. auch festlegen zu wollen, erfordert Erfahrung und geht meist nicht ohne zusätzliche Untersuchungen.

Allen voran sei dabei auf die Echokardiographie hingewiesen, die uns vor allem hilft, die strukturellen Erkrankungen des Herzens (die ja immer einer Herzinsuffizienz zugrunde liegen) darzustellen, aber auch neue Laborwerte wie das BNP helfen die Erkrankung zu erkennen und auch eine Dekompensation besser abzuschätzen. In der Therapie der Herzinsuffizienz steht immer zuerst die Behandlung der kardialen strukturellen Grunderkrankung im Vordergrund, gefolgt von einer Prognoseverbesserung durch eine medikamentöse und auch einer Bewegungstherapie. In der akuten Dekompensation steht die Symptomkontrolle und -reduktion im Mittelpunkt.

Die akute kardiale Dekompensation stellt eine Kontraindikation zur KPE dar. Klinische Zeichen, die es zu erkennen gilt, sind dabei Distanzrasseln beim Atmen, Halsvenenstau, deutliche Zunahme der peripheren Ödeme, Anstieg des Pulses auf >110/min, deutlich reduzierte Belastbarkeit und bei geringerer Anstrengung auftretende Atemnot.

Auf der anderen Seite können wir, wenn die Belastbarkeit gleich bleibt, der Puls <110/min und die Atemnot nur bei hoher resp. gleicher Belastung auftritt, trotz der Diagnose einer Herzinsuffizienz mit gutem Gewissen unserer lymphologischen Tätigkeit am Patienten nachgehen. Ich möchte Ihnen dazu praktische Tipps geben, wie Sie die KPE bei herzinsuffizienten Patienten anwenden.

8. Lymphpromis

Qualitätssicherung durch Netzwerk-Gründung, ...denn Lymphologie ist Teamwork

O. Gültig, Lymphologic® med. Weiterbildungs-GmbH, D-Aschaffenburg

Qualität in der Lymphologie ist die Summe der bestmöglichen Dienstleistungen aller beteiligten medizinischen Berufe für die/den akut oder chronisch Erkrankte/n in diesem Fachgebiet. In diesem Teamwork der medizinischen Berufe wird der Patient immer aktiv mit eingebunden. Noch vor 20 Jahren gab es neben den bekannten Fachkliniken für Lymphologie nur sehr wenige ambulant arbeitende ärztliche Spezialist/innen oder physiothe-

rapeutische Praxen in Deutschland, die eine optimale Versorgung von Patient/innen mit chronischen lymphostatischen Ödemen gewährleisten konnten.

Durch die Möglichkeit der curriculären Fortbildung in der Lymphologie für niedergelassene Ärzte/innen durch Lymphologic med. Weiterbildung unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie ab dem Jahr 2000 änderte sich diese Situation in Deutschland grundlegend.

Die inzwischen über 900 fortgebildeten Ärzte/innen haben in über 90 Regionen Deutschlands Lymphologienetzwerke gegründet. Zu jeder Gründung bzw. Vereinsgründung erhielten die Verantwortlichen viele grundlegende Informationsmaterialien von Lymphologic und dem Lymphologicum Deutsches Netzwerk e.V. Die Gründungsveranstaltungen selbst wurden fast immer vom Lymphologic-Team begleitet.

In diesen Lymphologienetzwerken wird eng und immer auf Augenhöhe miteinander zusammengearbeitet um die beiden Phasen der KPE erfolgreich zu verwirklichen. Neben den viertel- bis- halbjährlichen internen Treffen und Fortbildungen aller Netzwerker hat sich daraus eine bunte Öffentlichkeitsarbeit entwickelt. Die Zahl der öffentlichen Patientenveranstaltungen mit ausgezeichneten Vorträgen von Ärzten/innen, Lymphtherapeuten, Kompressionsversorgern und der Bundes-Lymphselbsthilfe e.V. ist heute kaum mehr zu überschauen. Damit konnte auch die Früherkennung und Behandlung der lymphostatischen Ödeme wesentlich verbessert werden.

Die Zeitschrift „Lympholife“ des Lymphologicum e.V. und das jährliche Lymphologic-Rundbrief Journal (Auflage 41.000) begleiten diese Aktivitäten aus Sicht der betroffenen Patienten und aller beteiligten medizinischen Berufe.

Auch wissenschaftliche Fachbücher können diesen Netzwerkgedanken begleiten. Aus diesem Grund wurde der „Leitfaden Lymphologie“ (Gültig, Miller, Zöltzer, Elsevier Verlag ISBN 978-3-437-48780-4) so angelegt, dass jedes lymphangiologische Krankheitsbild jeweils immer in der gesamten Versorgungskette abgebildet wird.

In diesem Buch sind die jeweilige Pathophysiologie und Diagnostik, die spezielle lymphtherapeutische Behandlung, das zu dem jeweiligen Krankheitsbild gehörende unterstützende Selbstmanagement bis hin zur adäquaten Kompressionsversorgung immer in einem Kapitel zusammengestellt.

Dieses Teamwork in Lymphnetzen ist so erfolgreich, dass es inzwischen auch in einigen anderen Ländern Nachahmer gefunden hat.

Ambulante KPE Phase I in der Lymphologischen Physiotherapeutischen Schwerpunktpraxis

H. Pritschow, Praxis für physikalische Therapie und Lymphologische Schwerpunktpraxis Hans Pritschow, D-Waldkirch

Seit 1977 sind in der ambulanten Lymphödemtherapie große Fortschritte erzielt worden. War früher die Entödematisierung von Lymphödemen lymphologischen Fachkliniken vorbehalten, findet heute die KPE Phase I und die KPE Phase II wohnortnah und kontinuierlich in der ambulanten Lymphologischen Physiotherapeutischen Schwerpunktpraxis (LPS) statt. Diese Entwicklung war und ist nur durch die Zusammenarbeit aller beteiligten Berufsgruppen in der Versorgungskette des Lymphödems möglich. Der Lymphdrainagetherapeut fungiert als Koordinator in der interdisziplinären Zusammenarbeit innerhalb der Versorgungskette, gleichzeitig auch als Patienten-Coach, der die Therapieplanung sowohl mit dem Patienten als auch mit dem Arzt abstimmt und für das Erreichen des Therapiezieles verantwortlich zeichnet.

Die neu gestaltete Entlassmanagement-Regelung von lymphologischen Fachkliniken wird die Zusammenarbeit mit den Lymphdrainagetherapeuten in Physiotherapie- oder Massagepraxen intensivieren und soll helfen, die Konservierung des entödematisierten Lymphödems nach Verlassen der Klinik zu optimieren.

Zusammenfassung: Mit der Verbesserung der Qualifikationen der niedergelassenen Massage- und Physiotherapiepraxen, nicht nur im therapeutischen Sinne, sondern auch in organisationstechnischen Abläufen, können immer mehr Lymph-

Foto: Erich Spiegelhalter/ Schwarzwald Tourismus



Schwarzwaldhaus im Winter.

ödempatient/innen in der ambulanten Lymphologischen Physiotherapeutischen Schwerpraxis entödematisiert und adäquat kompressionsversorgt werden.

Literatur

1. Pritschow H, Schuchardt C (Hrsg.): Das Lymphödem und die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie, 5. Aufl, WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH, Köln 2018.
2. KVBW PDF-Dokument: heilmittel-tour-vollmer.pdf
3. Mögliche ärztl. Verordnung bei Lymphödemem und deren Kombinationsformen. Arbeitskreis ärztliche Verordnung, Lymphnetz Ostwürttemberg, Anforderung: Lymphnetz@gmx.de
4. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme von 2018. 058-0011_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2017-05.pdf

Lebensqualität von Lymphödemepatienten/innen

G. Klose, Klose Training & Consulting, Lafayette, Co/USA

Die Lymphedema Life Impact Scale (LLIS) wurde 2015 von Jan Weiss, PT, DHS, CLT-LANA, in Springfield, Missouri/USA, entwickelt und validiert. Es handelt sich dabei um einen umfassenden, lymphödemspezifischen Fragebogen zur Feststellung von Beeinträchtigungen und Aktivitätseinschränkungen sowie der Bemessung der Lebensqualität bei Menschen mit Extremitätenlymphödemem. Der Bewertungsbogen umfasst 18 Fragen, welche physische, psychosoziale und

funktionale Bereiche abdecken. Darüber hinaus wird auch die Häufigkeit von Infektionserkrankungen (Erysipel) erfasst.

Auf dem Gebiet der Lymphologie wurden in den letzten Jahren mehrere zustandsspezifische Fragebögen zur funktionellen oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität veröffentlicht. Die meisten sind jedoch darauf ausgelegt, nur Lymphödeme der oberen Extremitäten nach einer Brustkrebserkrankung zu bewerten. Die LLIS umfasst hingegen Fragen nach lymphödemspezifischen Beeinträchtigungen bei Patienten mit Alltyp-Extremitätenlymphödemem. 17 der 18 Fragen werden vom Patienten auf einer Skala von null bis vier bewertet. Das Ergebnis kann anschließend im dazugehörigen Impairment Score Calculator eingegeben und ermittelt werden. Nach einer Serie von Behandlungen wird der Fragebogen vom Patienten erneut ausgefüllt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Bei einer Verbesserung von $\geq 7,27$ Punkten hat der Patient eine klinisch relevante Verbesserung seines Zustandes erfahren, was dementsprechend als Behandlungserfolg verzeichnet werden kann. In den USA hat sich die LLIS als wichtiges Werkzeug bei der Erfassung von lymphödemspezifischen Beschwerden etabliert und wird von Lymphödemtherapeuten und Wissenschaftlern immer häufiger und mit Erfolg eingesetzt.

Literatur

Validation of the Life Impact Scale (LLIS) Version 2: A Condition-Specific Measurement Tool for Persons with Lymphedema. Weiss J, Daniel T. Rehabilitation Oncology, 2018.

Firmenkurse für Sanitätshausmitarbeiter/innen

Ein Strumpf zum Glück – die High-Lights und Neuheiten aus dem Hause medi

I. Wermers, medi GmbH & Co. KG, D-Bayreuth

Die Zeiten, in denen Kompressionsstrümpfe abwertend Gummistrümpfe genannt wurden, diese hässlich und unbequem waren, sind definitiv vorbei.

Feinste Transparenz und eine Vielfalt an Trendfarben, Fashion- und Design-Elementen bis hin zu Swarovski-Kristallen, lassen Kompressionsstrümpfe wie ein Kleidungsstück aussehen.

Um die Patienten optimal und indikationsgerecht zu versorgen, ist die Bandbreite der Versorgungsmöglichkeiten der unteren und oberen Extremitäten inzwischen sehr groß.

Die Produkte in der Kompressionstherapie werden ständig weiterentwickelt und das Portfolio optimiert.

Lassen Sie sich von den Neuheiten aus dem Hause medi begeistern und faszinieren.

Wir haben für Sie die High-Lights aus Bayreuth mitgebracht, um Ihnen und Ihren Patienten die Therapiekette in der Lymphologie mit Kompression so leicht wie möglich zu machen.

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V.



Liebe Mitglieder,

der Kongress in Bad Krozingen liegt schon einige Wochen zurück, und immer noch denke ich an die spannende Konstellation aus Berichten der Legenden der Lymphologie und den aktuellen wissenschaftlichen Ergebnissen. Wir haben gelernt, diskutiert und gefeiert.

In einer sehr harmonischen Mitgliederversammlung wurde in Rekordzeit ein neuer Vorstand gewählt, und ich danke für die Zustimmung zur Fortsetzung meiner Präsidentschaft. Auch *Frau Dr. Gabriele Faerber, Thomas Künzel, Oliver Gültig, Frau Dr. Yvonne Frambach* und *Prof. Hellmuth Zöltzer* sind weiter dabei. Neue Generalsekretärin ist *Frau Dr. Barbara Netopil*. Sie ist seit vielen Jahren aktiv und bekannt in der Lymphologie. Wir freuen uns, dass sie ihre Expertise nun in der Vorstandsarbeit einbringt. Gleichzeitig danken wir *Dr. Tobias Bertsch* für seine Arbeit der vergangenen Jahre. Er hat sehr viel zum Thema Lipödem bewegt und wird intensiv am Aufbau internationaler Forschung zu diesem Thema arbeiten.

Die Hauptschriftleitung unserer Zeitschrift wurde von *Prof. Jörg Wilting* an *Prof. Erich Brenner* übergeben. Auch er hat viele Jahre Erfahrung in der Forschung und multiple Publikationen auf dem Gebiet der Lymphologie. *Herr Prof. Brenner* bietet allen Mitgliedern an, bei der Erstellung von Publikationen für unsere Zeitschrift zu helfen. Wenn Sie zum Beispiel einen interessanten Fall betreuen und denken, dass mehr Kollegen davon erfahren sollten, nehmen Sie einfach Kontakt mit *Prof. Brenner* auf. Die Kontaktdaten sind auf der Homepage und im Impressum der Zeitschrift.

Den Bereich operative Lymphologie vertritt künftig *Dr. Mario Marx*. Als plastischer Chirurg ist er regelmäßig selbst aktiv in der operativen Behandlung von Lymphödemen und wird uns mit aktuellem Wissen versorgen.

Die Forschungsförderung wurde überarbeitet, und wir haben erstmals einen Forschungspreis am Festabend überreicht. *Herr Dr. Haegerling* und sein Team erhalten 5000 Euro für ihre Arbeit. Nach Gesprächen mit den Vertretern der Industrie zeichnet sich ab, dass künftig vielfältige Unterstützung, z.B. durch Reisestipendien oder Forschungsförderung, möglich sein wird. Die Einzelheiten zur Mitgliederversammlung finden Sie im Protokoll in dieser Ausgabe.

Wichtig ist der Wechsel unserer Jahrestagung vom Herbst in das Frühjahr. Um dennoch die erforderliche Mitgliederversammlung abhalten zu können, treffen wir uns am 28.03.2020 beim Emmendinger Lymphtag. Ab 2021 wird der große Jahreskongress im März oder April stattfinden. Das Datum geben wir rechtzeitig bekannt.

Am Anfang des letzten Kongresses hörten wir, was die Gründungsväter und -mütter der Lymphologie in Deutschland geleistet und erlebt haben. Verbunden hat alle, dass sie Menschen gefunden haben, die die Begeisterung für die Lymphologie geteilt haben. Das hat maßgeblich zum Fortschritt des kleinen Spezialgebietes beigetragen. Heute bezeichnet man das als Networking, und ich möchte alle Mitglieder einladen, sich an der Kontaktaufnahme und an Gesprächen zu beteiligen. Sie haben eine lymphologische Frage? Schauen Sie doch einfach mal online in unsere Therapeuten- und Arztlisten. Oder Sie rufen in der Geschäftsstelle bei *Frau Hermann* an. Sie hast fast immer eine Idee, wer weiterhelfen kann. Oder *Oliver Gültig*, der weltweit vernetzt ist und im entferntesten Zipfel der Welt Lymphologen kennt.

Unsere Gesellschaft hat sehr viele beeindruckende Persönlichkeiten mit großer Fachkenntnis. Nutzen Sie die Chance auf ein Treffen live (Kongress!) oder digital (www.dglymph.de).

Ihre

Dr. med. Anya Miller

Präsidentin der DGL



Deutsche Gesellschaft für Lymphologie

Lindenstraße 10, 79877 Friedenweiler

Telefon: 07651/971611, Fax: 07651/971612

E-Mail: post@dglymph.de

Internet: www.dglymph.de

Einladung zur Mitgliederversammlung 2020

Sehr geehrtes Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie,

hiermit lade ich Sie zur Mitgliederversammlung am Samstag, den 28. März 2020, ein. Die Sitzung findet im Rahmen des Emmendinger Lymphtages um 12.00 Uhr in der Steinhalle, Steinstraße 3, 79312 Emmendingen statt.

Tagesordnung:

1. Bericht des Vorstandes
2. Bericht des Geschäftsführers
3. Bericht der Kassenprüfer/Entlastung des Vorstandes
4. Wahl eines Kassenprüfers
5. Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis“
6. Kongress 2021
7. Verschiedenes

Abstimmungsbedürftige Anträge müssen bis zum 28. Februar 2020 dem Sekretariat der DGL vorliegen.

Mit freundlichem Gruß

Dr. med. Barbara Netopil
Generalsekretärin

Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie e.V.



Protokoll der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie

Veranstaltungsort: Kurhaus Bad Krozingen, Kurhausstraße 1, 79189 Bad Krozingen,
am Freitag, den 04. Oktober 2019, von 17:00 Uhr bis 18.45 Uhr

Tagesordnung:

1. Bericht des Vorstandes:
 - Bericht der Präsidentin
 - Mitgliederversammlung 2020/Kongress 2021
 - Bericht des Sprechers der physiotherapeutischen Arbeitsgruppen
2. Bericht des Geschäftsführers
3. Änderung/Erhöhung der Mitgliedsbeiträge
4. Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis“
5. Bericht der Kassenprüfer/Entlastung des Vorstands
6. Wahl eines Kassenprüfers
7. Wahl des Gesamtvorstands
8. Verschiedenes

Herr Dr. Tobias Bertsch begrüßt die Mitglieder. Es sind 89 Mitglieder anwesend. Die Versammlung ist beschlussfähig. Es gibt keine Einwände gegen die Umstellung der Tagesordnung.

Verstorben sind seit Oktober 2018:

- *Dr. Keck, Oliver*, Uhlingen – Mitglied seit 2008
- *Reither, Hubertus*, Bad Säckingen – Mitglied seit 2007
- *Schelker, Annette*, Bern – Mitglied seit 1993

1. Bericht des Vorstands

Bericht der Präsidentin:

- *Frau Dr. Anya Miller* dankt den Tagungspräsidenten für den gelungenen Kongress.
- Seit Oktober 2018 fanden insgesamt fünf Vorstandssitzungen statt, vier online, davon eine Sondersitzung zur Forschungsförderung, und eine in Bad Krozingen.
- Die aufgrund der neuen DSGVO notwendige Aktualisierung der Datenschutzerklärung erbrachte inzwischen einen guten Rücklauf. Nur die Mitglieder, die die neue Datenschutzerklärung unterschrieben haben, werden in die Therapeuten- und Ärztelisten aufgenommen. Das Formular ist auf der Homepage im Mitgliederbereich abrufbar.
- Zu Jahresbeginn gab es einen Wechsel in der Hauptschriftleitung der LymphForsch. Nachfolger von *Herrn Prof. Jörg Wilting* wurde *Herr Prof. Erich Brenner*.
- Nach dem Vorstoß des Bundesministers für Gesundheit, die Liposuktion beim Lipödem als Kassenleistung zuzulassen, und dem Vorschlag des gemeinsamen Bundesausschusses, diese für das Stadium III zu genehmigen, wurde zunächst ein gemeinsames Schreiben der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (DGP) und der DGL an den G-BA geschickt. Ende Juni wurden die AWMF-

Gesellschaften von diesem um eine Stellungnahme gebeten, die von einer Arbeitsgruppe aus Mitgliedern des Vorstands der DGP und der DGL erarbeitet und im August bei der Anhörung in Berlin vertreten wurde. Aufgrund der Entscheidung des G-BA vom 19.09.2019, die Kostenübernahme im Stadium III unter Auflagen zu genehmigen, wird von der DGP aktuell eine Pressemitteilung erarbeitet, der sich die DGL anschließen wird.

- Forschungsförderung DGL: Erstmals wird im Rahmen des Festabends der DGL-Forschungspreis überreicht, der alle zwei Jahre vergeben werden wird. Der mit 5000 Euro dotierte Preis soll Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Lymphologie, der Lymphangiologie und der Ödemkrankheiten fördern sowie die partnerschaftliche Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Physiotherapeuten und anderen an der Versorgung von Ödempatienten beteiligten Fachgruppen vertiefen. Die Ausschreibung ist über die Homepage abzurufen.
- Forschungsförderung Industrie: Bereits in Cottbus wurde mit der Firma Bauerfeind die Übernahme eines Forschungspreises (Bauerfeind Lymphology Award) in die Wege geleitet. Da die Vertragsverhandlungen noch nicht endgültig abgeschlossen sind, wird die erstmalige Vergabe erst 2021 erfolgen. In einem Brief an alle Kompressionsstrumpffirmen rief *Frau Dr. Miller* diese dazu auf, sich ebenfalls bei der Forschungsförderung einzubringen. Es gab bereits ein Gespräch mit der Firma Juzo, die seit vielen Jahren die DGL unterstützt, indem sie die Einnahmen aus den Juzo-Lymphsymposien spendet. Jetzt sollen Weiterbildungsassistenten durch Reisestipendien für die Lymphologie begeistert werden. Nach dem Besuch der Kongresse sollen die Stipendiaten einen Bericht für die LymphForsch schreiben. Auf diese Weise soll nicht nur Interesse für die Lymphologie geweckt, sondern das Wissen um lymphologische Krankheitsbilder auch in andere Fächer wie Gynäkologie oder Pädiatrie hineingetragen werden. Weitere Gespräche werden im Oktober mit Jobst, Medi und Sigvaris stattfinden, die alle bereits ihre Bereitschaft erklärt haben. Auch Physiotherapeuten werden dazu ermuntert, Kasuistiken zu veröffentlichen. Hierfür hat *Prof. Brenner* sich bereit erklärt, eine Art Patenschaft für die Veröffentlichung in der LymphForsch zu übernehmen.

Mitgliederversammlung 2020/Kongress 2021:

Die Jahrestagungen werden ab dem Jahr 2021 ins Frühjahr verlegt, um den übervollen Kongresskalender im Herbst zu entzerren. Am 28.03.2020 wird im Rahmen des Emmendinger Lymphtagsatzungsgemäß eine Mitgliederversammlung stattfinden, 2021 im Raum Bad Nauheim die nächste Jahrestagung, Kongresspräsident wird *Herr PD Dr. Simon Classen* sein. Es wird

beabsichtigt, die Jahrestagungen in Zukunft unter wechselnden Präsidenten an einem Ort abzuhalten, um den erheblichen jährlichen Arbeitsaufwand für die Vorarbeiten zu reduzieren und durch längerfristige Verträge Kosten zu sparen. Die Frage aus dem Mitgliederkreis, ob man bedacht habe, dass im Februar immer der Campus Lymphologicum stattfindet, wird dahingehend beantwortet, dass die Jahrestagungen im März oder April stattfinden sollen.

Bericht des Sprechers der Physiotherapeuten:

- Im April wurde der Praxis von *Herrn Jörn Kunst* (Lymphprofis) in Berlin die erste Anerkennung als Lymphologisch Physiotherapeutische Schwerpunktpraxis erteilt, im Juni folgte mit der Praxis von *Herrn Martin Morand* die zweite.
- Die Befundbögen wurden von *Herrn Thomas Künzel* aktualisiert und um eine Seite für die Eigenanamnese mit Fotoerlaubnis erweitert. Außerdem gibt es jeweils eine Seite für die oberen und unteren Extremitäten. Sie sollen auf der Homepage im Mitgliederbereich im internen Bereich abrufbar sein. Damit sollen auch die Datenerhebung und die Erstellung von Kasuistiken erleichtert werden. Das International Lymphology Framework (ILF) möchte die Bögen ebenfalls verwenden, eine Kooperation sei im Planungsstadium.
- *Herr Hans Pritschow* fragt, ob die Bögen bereits fertig seien, da er diese gerne diskutieren würde. Daraufhin bildet sich spontan eine Arbeitsgruppe, bestehend aus *Herrn Pritschow*, *Frau Dr. Frambach* und *Herrn Künzel*. Erst nach endgültiger Fertigstellung werden die Bögen online gehen. *Herr Pritschow* bemerkt, dass die Befunderhebung möglicherweise besser in den Händen erfahrener Physiotherapeuten aufgehoben sei als in denen von Ärzten, da diese oft nicht über die nötige Expertise verfügten. Aus dem Mitgliederkreis kommt die dringende Bitte, die Befundbögen zeitgemäß zu digitalisieren, da nur dann der Zugriff auf die Daten möglich sei.
- *Herr Dr. Bertsch* wird die Frage gestellt, warum es in der Lymphologie Parallelorganisationen geben müsse, und eine Mitarbeit bzw. Präsenz z.B. im ILF sinnvoll sei. *Herr Dr. Bertsch* legt dar, dass es z.B. in Australien, den USA und anderen Ländern nicht nur eine große Expertise gebe, sondern inzwischen auch viel lymphologisch geforscht werde. So führe z.B. *Prof. Christine Moffat* in England eine große Studie durch, an der Deutschland nicht beteiligt sei, obwohl wir mehr lymphologische Kliniken und Praxen hätten. Wenn wir international aktiv würden, hätten wir mehr Gewicht, könnten Daten sammeln und voneinander lernen.

2. Bericht des Geschäftsführers

- Mitgliederentwicklung:
Die Mitgliederzahl ist leicht rückläufig, wobei die Zahl der Therapeuten leicht abnimmt und die der Ärzte leicht zu. Die Mitgliederzahl ging von 1052 Mitgliedern im Jahr 2017 auf 1027 im Jahr 2018 zurück und liegt momentan bei 1022.
- Homepage:
2017 über 88.000 Besuche, 2018 über 82.000. Für 2019 sind ähnliche Zahlen zu erwarten (bisher über 76.000).
- Einnahmenüberschussrechnung:
Der Kongress 2018 erbrachte einen Überschuss von über 17.000 Euro, sodass sich das Defizit aus Gesamteinnahmen

und Gesamtausgaben von 22.000 Euro auf 5000 Euro reduzierte. Allerdings wird es sich 2020 vermutlich durch den Ausfall des Kongresses wieder erhöhen, da die wirtschaftliche Situation der Gesellschaft entscheidend von den Kongresseinnahmen durch Kurse und Aussteller abhängt. Das liquide Vermögen der Gesellschaft betrug Ende 2018 21.396 Euro. Aufgrund der finanziellen Situation wurde die Forschungsförderung vorübergehend reduziert.

3. Mitgliedsbeiträge

- Die Konsolidierung der Finanzen erfordert eine moderate Erhöhung der Mitgliedsbeiträge. Die Erhöhung des Beitrags für Ärzte um 10 Euro wurde bereits im letzten Jahr angekündigt. Bei Doppelmemberschaft in der DGL und GDL soll der Beitrag um jeweils fünf Euro erhöht werden. Bei ca. 320 ärztlichen Mitgliedern wird dies zu einer Mehreinnahme von etwa 3000 Euro führen. Alle anderen Beiträge bleiben unverändert. Der Eintritt bleibt jederzeit möglich, jedoch wird immer der Jahresbeitrag fällig.
- Die Erhöhung der Beiträge wird von der Mitgliederversammlung ohne Gegenstimmen bei vier Enthaltungen angenommen.

4. Zeitschrift „Lymphologie in Forschung und Praxis“

Bericht des Hauptschriftleiters:

- *Herr Prof. Erich Brenner*, Innsbruck, wurde im Januar mit Heft 1/2019 Nachfolger von *Herrn Prof. Jörg Wilting*, Göttingen, als Hauptschriftleiter. Er dankt zunächst seinem Vorgänger für seine unermüdliche Arbeit und *Frau Katrin Breitenborn* vom WPV-Verlag für die gute Zusammenarbeit. Die Listung der einzigen deutschsprachigen Zeitschrift aus dem Bereich der Lymphologie bei Scopus, der Zitations- und Datenbank des Elsevier-Verlags, bleibt dank der großartigen Arbeit von *Prof. Wilting* erhalten. Der Scopus Cite Score 2018 war 0,09; im Vergleich dazu liegt die „Lymphatic Research and Biology“ bei 1,66, das „Journal of Vascular Surgery, Venous and Lymphatic Disorders“ bei 1,64 und das „European Journal of Lymphology and Related Disorders“ bei 0,05. Die „Lymphology“ ist gar nicht gelistet.
- Inhaltsverzeichnisse für die Jahrgänge 1977-2018 der Zeitschrift für Lymphologie und der Lymphologie in Forschung und Praxis wurden von *Prof. Hellmuth Zöltzer* angelegt und von *Frau Breitenborn* ergänzt (unter www.lymphforsch.de).
- Die Sichtbarkeit der Zeitschrift im Internet muss erhöht werden. Hierfür sind zumindest Abstracts bzw. Summaries in englischer Sprache auf der Website notwendig. Für die aktuelle Ausgabe und das Archiv ab 2018 liegen die Summaries hier bereits auf Englisch und Deutsch vor. Außerdem wurden vollständige bibliographische Referenz und Korrespondenzadresse eingeführt. Die Hinweise für Autoren wurden aktualisiert. Es ist geplant, die vollständigen Beiträge zunächst automatisiert auf Englisch zu übersetzen und sie dann zu redigieren. *Herr Prof. Brenner* versucht, Ausgaben mit Schwerpunktthemen zu erreichen. Dies ist bei der letzten Ausgabe mit dem Schwerpunkt Chirurgie bereits gelungen.
- Die Website wurde aktualisiert, sodass man mit www.lymphforsch.de direkt zur Zeitschrift gelangt.
- Ziel ist eine wissenschaftliche Zeitschrift, die zitiert wird. Hierfür ist es notwendig, Abstracts bei Online-Portalen wie ResearchGate

oder Mendeley einzustellen. *Herr Prof. Brenner* bittet alle Mitglieder, insbesondere auch Therapeuten, um Manuskripte. Praxiserfahrungen sollten angesichts der enorm variablen Patientenbilder in Form von Fallberichten weitergegeben werden. Mit digitalisierten Datenbögen könnten durch die Mitglieder, Ärzte und Therapeuten zusammengenommen bis zu 10.000 Fälle multizentrisch ausgewertet werden. Außerdem wären kleine klinische Studien und Multi-Centre-Studien wünschenswert.

- Abschließend gibt *Herr Prof. Brenner* einen kurzen Überblick über seinen persönlichen beruflichen Werdegang:
 - 1990: Dr. med. univ. (Innsbruck)
 - 1996: Facharzt für Anatomie (Österreich)
 - 2002: Master of Medical Education (Bern)
 - 2003: Univ. Doz. für Anatomie (Innsbruck)
 - 2004: ao.Univ. Prof. (Innsbruck)

5. Bericht der Kassenprüfer/Entlastung des Vorstands

- Die Prüfung der Unterlagen der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie und des Kongressordners erfolgte am 9. August 2019 in den Räumen der DGL in Friedenweiler durch *Herrn Walter Häufle-Rhein* und *Herrn Friedrich Bessel*. Anfangs- und Endbestände stimmten überein. Die Unterlagen waren in einem ordentlichen Zustand und ließen sich übersichtlich überprüfen. Es gab keine Beanstandungen. Die Versammlung wird deshalb um Entlastung des Vorstands gebeten.
- Der Vorstand wird von der Mitgliederversammlung einstimmig entlastet.

6. Wahl eines Kassenprüfers

- *Herr Bessel* wird zur Wiederwahl vorgeschlagen. Es gibt keine weiteren Vorschläge. *Herr Bessel* wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.

7. Wahl des Gesamtvorstands

- Präsident/in:
 - *Frau Dr. Anya Miller* wird zur Wiederwahl vorgeschlagen; keine weiteren Vorschläge.
 - Sie wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.
- Generalsekretär/in:
 - *Herr Dr. Bertsch* stellt sich nicht zur Wiederwahl.
 - *Frau Dr. Barbara Netopil* wird von *Frau Dr. Miller* vorgeschlagen. Sie ist seit 2005 in der Lymphologie tätig, zunächst bei *Dr. Ulrich Herpertz*.
 - Sie wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.
- Geschäftsführer/in:
 - *Herr Ralph Martig* stellt sich zur Wiederwahl. Keine weiteren Vorschläge.
 - Er wird bei einer Enthaltung einstimmig wiedergewählt und nimmt die Wahl an.
- Schriftführer/in:
 - *Frau Dr. Gabriele Faerber* wird zur Wiederwahl vorgeschlagen; keine weiteren Vorschläge.
 - Sie wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.

- Sprecher/in der physiotherapeutischen Berufsgruppen:
 - *Herr Thomas Künzel* wird zur Wiederwahl vorgeschlagen; keine weiteren Vorschläge.
 - Er wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.
 - Vorsitzende/r des Schulungsausschusses:
 - *Frau Dr. Faerber* schlägt *Frau Dr. Christina Schreiber*, Hamburg, vor. Sie ist seit über 20 Jahren lymphologisch tätig, sie unterrichtet seit vielen Jahren bei Lymphologic die Lymphtherapeuten und ist Mitgründerin und jetzige Vorsitzende des Hamburger Lymphnetzes. Sie kann aus familiären Gründen nicht anwesend sein, hat aber ihre Bereitschaft zur Kandidatur und im Falle ihrer Wahl die Annahme der Wahl erklärt.
 - Sie wird einstimmig gewählt.
 - Hauptschriftleiter/in der „Lymphologie in Forschung und Praxis“:
 - *Herr Prof. Erich Brenner* stellt sich weiter zur Verfügung; keine weiteren Vorschläge.
 - Er wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.
 - Beisitzer/in aus dem Kreis der Lymphdrainagen- und Ödemtherapeuten:
 - *Herr Oliver Gültig* tritt erneut an; keine weiteren Vorschläge.
 - Er wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt und nimmt die Wahl an.
 - Beisitzer/in aus dem Kreis der ästhetischen Lymphologie:
 - *Frau Dr. Yvonne Frambach* stellt sich erneut zur Verfügung; keine weiteren Vorschläge;
 - Sie wird bei einer Enthaltung einstimmig gewählt.
 - Beisitzer aus dem Kreis für operative Lymphologie:
 - *Herr Prof. Wilfried Schmeller* kandidiert nicht mehr. *Frau Dr. Miller* dankt ihm für sein großes Engagement. *Herr Dr. Mario Marx* vom Elbtalklinikum Radebeul wird vorgeschlagen. Er ist Facharzt für Allgemein-, Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie. Es gibt keine weiteren Vorschläge.
 - *Herr Dr. Marx* wird einstimmig bei einer Enthaltung gewählt und nimmt die Wahl an.
 - Vorsitzende/r des wissenschaftlichen Beirats:
 - *Herr Prof. Hellmuth Zöltzer* und *Frau Dr. Yvonne Frambach* werden vorgeschlagen und möchten das Amt gerne gemeinsam ausüben.
 - Sie werden einstimmig bei zwei Enthaltungen gewählt.
- ### 8. Verschiedenes
- Aus dem Mitgliederkreis wird die Frage gestellt, welche Forschungsprojekte gefördert wurden. Aufgrund der finanziellen Situation wurden im letzten Jahr keine Forschungsgelder vergeben.
 - *Frau Jessica Hack*, Baden-Baden, fragt, welche Möglichkeiten es gibt, in Zukunft mit dem ILF zusammenzuarbeiten. Deutschland habe in Chicago 2019 gefehlt. Sie reicht ihr Anliegen zusammen mit einer Auflistung der in Chicago anwesenden National Frameworks schriftlich ein mit der Bitte, diesen Punkt bei der nächsten Mitgliederversammlung in die Tagesordnung aufzunehmen.

- *Frau Barbara Sturm* berichtet von einer polnischen Schule an der Grenze zu Deutschland, die eine Lymphtherapeutenausbildung mit erheblich geringerem Unterrichtsumfang anbietet, aber trotzdem auf der Homepage des VDEK stehe. *Herr Künzel* wird sich um die Angelegenheit kümmern. *Herr Gültig* ergänzt, dass die Arbeitsgemeinschaft der Lymphtherapeutenschulen bereits dagegen vorgeht, weil die Qualität nicht ausreichend sei.
- Weiterhin macht *Herr Gültig* den Vorschlag, die curricular weitergebildeten Ärzte zu einem Refresherkurs einzuladen, zum Beispiel zum Thema pAVK und Lymphologie. Bisher hätten sich immer zu wenige Teilnehmer gemeldet. Die Schirmherrschaft könne die DGL übernehmen, evtl. im Rahmen des Kongresses in Bad Nauheim. *Frau Dr. Miller* und *Herr Gültig* haben einen Brief an

alle diese Ärzte geschrieben, der auch auf der Homepage veröffentlicht sei, mit dem Ziel, auch andere Niedergelassene für die Versorgung lymphologischer Patienten mit ins Boot zu holen. Diese wüssten oft nicht, dass die Weiterverordnung von Lymphdrainagen bei entsprechender Indikation budgetneutral ist.

Da keine weiteren Wortmeldungen vorliegen, bedankt sich *Frau Dr. Miller* beim Kongresspräsidenten für einen wunderbaren ersten Tag, beendet die Mitgliederversammlung um 18.40 Uhr und wünscht allen einen schönen Festabend.

Dr. med. Gabriele Faerber
Schriftführerin

Dr. med. Anya Miller
Präsidentin

Dr. med. Barbara Netopil
Generalsekretärin

15.01.2020 Elmshorn
Seminar Wunddokumentation mit Kerstin Protz
www.icwunden.de

25.01.2020 Bochum
9. Bochumer Lymphtag
Ly@aekwl.de; decampos@aekwl.de

27.-31.01. + 28.-29.02.2020 Duisburg
Ärztlicher Wundexperte ICW
veranstaltungen@icwunden.de

29.01.2020 Mannheim
2. Symposium Gefäßanomalien
www.umm.de/izga

08.02.2020 Bad Nenndorf
1. Wundsymposium WNHW
www.wundnetz-hannover-west.de

08.-09.02.2020 Kassel
04.-05.04.2020 Aschaffenburg
16.-17.05.2020 Pommelsbrunn
Ärztfortbildung Lymphologie
www.lymphologic.de

14.-15.02.2020 Frankfurt/Main
Campus Lymphologicum
www.lymphologicum.de/campus

28.-29.02.2020 Bonn
26. Bonner Venentage
www.bonner-venentage.de
info@wpv-verlag.de

29.02.2020 Freiburg
12. Freiburger Wundsymposium
www.freiburger-wundsymposium.de

08.03.2020 Abu Dabhi/UAE
ICC Session at WUWHS Conference
www.icc-compressionclub.com

08.-12.03.2020 Abu Dabhi/UAE
World Union of Wound Healing Societies Conference
www.wuwhs2020.com

11.-13.03.2020 Würzburg
11. ICW-Süd-HWX-Kongress
kongress@institutschwarzkopf.de

13.-14.03.2020 Berlin
Angio-Update
www.angio-update.com

14.-21.03.2020 in mehreren Städten Deutschlands
5. Deutscher Lymphtag
www.lymphtag.de

20.-21.03.2020 Magdeburg
10. Mitteldeutscher Wundkongress
www.mitteldeutscherwundkongress.de

21.03.2020
8. Lymphologische Fachtagung SFML
www.sfml.ch

21.03.2020 Winsen/Aller
6. Lymphselbsthilfetag & 5. Lip-/Lymphtag Celle
www.lymphselbsthilfe.de/lymphselbsthilfetag

28.03.2020 Emmendingen
Emmendinger Lymphtag
em-lymphtag20@gmx.de

17.-18.04.2020 Wolfsberg/Österreich
6. Lymphkliniktag Wolfsberg
info@lymphklinik.at

20.-24.04 + 15.-16.05.2020 Hamburg
Ärztlicher Wundexperte ICW
veranstaltungen@icwunden.de

TERMINE

25.04.2020 Berlin
9. Berliner Lymphologisches Symposium
sandra.schaeffer@juzo.de

25.04.2020 Borken
4. Lip- und Lymphödemtag
www.lymphnetz-mitteldeutschland.de

06.-08.05.2020 Bremen
Deutscher Wundkongress & Bremer Pflegekongress
www.bremer-pflegekongress.de

13.-15.05.2020 London/UK
European Wound Management Association Conference 2020
www.ewma.org

15.05.2020 London/UK
ICC Annual Meeting 2020
www.icc-compressionclub.com

15.-16.05.2020 Wien/Österreich
35th International Várady Workshop for Phlebology, Lymphology and Angiology
www.veinsinternational.com

15.-16.05.2020 Dresden
17. Dresdner Gefäßtagung
www.orbera.de

16.05.2020 London/UK
4th International Lymphoedema Symposium
dace.zanker@juzo.de

27.06.2020 Garching
11. Münchner Lymph-Symposium
sandra.schaeffer@juzo.de

Mitteilungen der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen e.V.



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

am Freitag, den 04.10.2019, 12:30 bis 13:15 Uhr im Kurhaus Bad Krozingen,
Kurhausstraße 1, 79189 Bad Krozingen

Versammlungsleiter: *Prof. Dr. Dr. Rüdiger Baumeister*
Protokollführer: *Dr. Michael Oberlin*

Die Einladung zur ordentlichen Mitgliederversammlung erfolgte schriftlich am 04.09.2019 mit Zusendung des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung vom 06.10.2017. Es wurden keine Anträge auf weitere TOP gestellt. Die Versammlung war mit 18 anwesenden Mitgliedern beschlussfähig.

TOP 2: Das an alle Mitglieder verschickte Protokoll der Versammlung vom 06.10.2017 wurde einstimmig genehmigt.

TOP 3: *Prof. Baumeister* stellt seine Funktion als langjähriger Präsident der GDL aus Altersgründen zur Wahl. In seinem Bericht über seine Präsidentschaft erwähnt er als sein vorrangiges Ziel – neben einer Stärkung der GDL – die Verständigung zwischen den lymphologischen Gesellschaften in Deutschland und das gegenseitige Verständnis zwischen konservativ und operativ Therapierenden. Er verweist auf zwei von ihm in München veranstaltete *Lymphologica*-Kongresse sowie einen gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie veranstalteten Kongress in Marktoberdorf. Die Weiterentwicklung der S2k-Leitlinie, die inzwischen auch in englischer Sprache vorliegt, war wichtig und stärkte das wissenschaftliche Profil der Lymphologie. Die angestrebte Anerkennung der Lymphologie in Form einer Zusatzbezeichnung war allerdings unter anderem durch den Widerstand anderer Fachgesellschaften und hier insbesondere der Phlebologen (DGP) nicht möglich. Als Alternative bleibt derzeit ein lymphologisches Curriculum, wie es unter Mitwirkung auch der GDL bei der Landesärztekammer Westfalen-Lippe angeboten wird. *Prof. Baumeister* ist derzeit noch Mitglied des Exekutivkomitees der International Society of Lymphology (ISL) und Vizepräsident der European Society of Lymphology (ESL).

TOP 4: *Dr. Oberlin* stellt sich noch einmal als Generalsekretär zur Wahl. Er berichtet über ein Leitlinien-Nachtreffen in Hinzertarten im April 2018. Bereits 2020 sollen erste Anstöße zur Weiterentwicklung der S2k-Leitlinie erfolgen.

TOP 5: *Dr. Stephan Wagner* berichtet über die aktuelle Mitgliederzahl: Total 113. Austritte 10, verstorben 3 (*Michael Földi, Krayenbühl, Hördegen*), Eintritte 4.
Es erfolgt eine Schweigeminute zum Gedenken an die Verstorbenen.

TOP 6: Die Einnahmen und Ausgaben 2017/2018 werden vorgestellt – dabei stellt die Zahlung an die DGL über 6790 € für den Kongress in Bad Soden den größten Posten dar. Die hohen Jahreskosten für die Bankverbindung werden erörtert. Eine Anpassung der GDL-Mitgliedsbeiträge ab 2020 wird vorgestellt und einstimmig durch die Mitglieder angenommen: Ordentliche Mitglieder 35 € (mit Journal 60 €), Außerordentliche Mitglieder 20 € (mit Journal 45 €), Doppelmitglieder 25 €.

TOP 7: Beide Rechnungsprüfer (*Dr. Ina Rüsing, Dr. Klaus Schrader*) sind anwesend. Das schriftliche Ergebnis der Kassenprüfung liegt vor. Die Jahresrechnungen 2017 und 2018 werden abgenommen und der komplette Vorstand einstimmig entlastet. *Dr. Rüsing* und *Dr. Schrader* stehen weiter als Rechnungsprüfer zur Verfügung.

TOP 8: Ein Vorschlag zur Neuwahl des Vorstandes der GDL wird durch *Prof. Baumeister* vorgestellt. Dieser Vorschlag wird seitens der anwesenden Mitglieder einstimmig angenommen.

Somit besteht der neue Vorstand 2019 bis 2021 aus:

Präsident: *PD Dr. Gunther Felmerer*

1. Vizepräsident: *Prof. Jörg Wilting*

2. Vizepräsident: *Prof. Jochen Rössler*

Schatzmeister: *Dr. Stephan Wagner*

Generalsekretär: *Dr. Michael Oberlin*

Weitere Vorstandsmitglieder: *Frau PD Dr. Vivien Schacht,*

Prim. Dr. Walter Döller, Prim. Dr. Christian Ure, Frau Dr. Martha Földi

Rechnungsprüfer: *Dr. Klaus Schrader, Frau Dr. Ina Rüsing*

Wissenschaftlicher Beirat: *Frau Prof. Etelka Földi, Prof. Rüdiger Baumeister, PD Dr. Jens Wallmichrath, Prof. Michael Koller*

TOP 9: Definitive Aussagen im Hinblick auf einen gemeinsamen Kongress 2021 mit der DGL sind noch nicht möglich. Vermutlich wird Bad Nauheim für die DGL für längere Zeit der Kongressort sein.

TOP 10: Zum Stand Lipödem berichtet *PD Dr. Felmerer* nach drei Terminen beim G-BA: Das Städtische Klinikum Darmstadt ist beauftragt worden, die Multicenter-Studie durchzuführen, weitere Teilnehmer sind ihm nicht bekannt. Geleitet wird die Studie vom Studienzentrum Köln (*Prof. O. Cornely*). Es wird aller Voraussicht nach eine Kostenübernahme für Lipödem-Patienten im Stadium III geben. Aus lymphologischer Sicht ist es fragwürdig, Patienten in diesem Stadium abzusaugen. Die Komplikationsrate ist hier höher.

Mitteilungen der Gesellschaft für Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder und sonstige lymphologische Therapien e. V.



Foto: Wittlinger Therapiezentrum GmbH

Frau Prof.ⁱⁿ Hildegard Wittlinger

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die Gesellschaft für Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder gratuliert **Frau Prof.ⁱⁿ Hildegard Wittlinger** zum neunzigsten Geburtstag, den sie am 2. Dezember 2019 im Kreise ihrer Familie feierte.

Wir alle kennen *Prof.ⁱⁿ Wittlinger* als Heilmasseurin, Fachlehrerin für Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder/KPE, Mitgründerin unserer Gesellschaft und Buchautorin, aber auch als engagierte Vortragende.

Hildegard Wittlinger wurde 1929 in Stuttgart geboren. Nach Abschluss ihrer schulischen Ausbildung studierte sie Sprachen (Englisch und Spanisch). Im Jahre 1959 heiratete die Jubilarin den damaligen Konditor und Bäcker *Günther Wittlinger*. 1965 entschied sich *Günther Wittlinger* kurzerhand für einen Neustart und erlernte im Alter von 40 Jahren das Massagehandwerk. 1966 zog die *Familie Wittlinger* von Stuttgart nach Walchsee. Im selben Jahr hörten sie von einem sehr medizinischen und sehr schwierigen Kurs in Lymphdrainage-Massage. *Günther Wittlinger* besuchte dann auch einen Grundkurs von *Dr. phil. Emil Vodder* in Ulm und kommentierte diesen nach seiner Rückkehr schlicht und einfach: „**Das ist es!**“ Diese drei Worte haben seither das Leben der *Familie Wittlinger* bestimmt und eng mit *Dr. Vodder* verbunden. Die ersten Kurse in Walchsee mit *Dr. Vodders* Beteiligung fanden 1966/67 mangels eines Lehrsaals in einem geräumten Gästezimmer statt. Als Therapieliegen dienten Tische mit Auflagen.

Mit der Erlaubnis *Dr. Vodders*, die Originaltechnik zu unterrichten und seinen Namen weiter zu führen, gründete die *Familie Wittlinger* im Jahr 1971 die *Dr. Vodder Schule*, die direkt an das *Wittlinger Therapiezentrum* angeschlossen ist. Auf Drängen von *Dr. Vodder* und seiner Gattin hatte sich auch *Hildegard Wittlinger* der Lymphdrainage zugewandt. Nach einer Prüfung durch *Prof. Dr. Kuhnke* und *Dr. Asdonk* erhielt sie 1972 die Lehrerlaubnis für die Manuelle Lymphdrainage. In die Entwicklung und das Erarbeiten von wissenschaftlichen Wirknachweisen der Manuellen Lymphdrainage waren *Hildegard* und *Günther Wittlinger* in Zusammenarbeit mit *Prof. Dr. Dr. Hutzscheneuter* eingebunden.

Schon 1972 wurde das *Ehepaar Wittlinger* zu Vorträgen in die USA eingeladen. Der erste Auftritt im selben Jahr in Amerika war eine Enttäuschung. Trotz eines erfolgreichen Vortrags in New York war die einzige Frage, wo man

denn die Maschine, die eine solche Wirkweise hätte, kaufen könne. Erst Anfang der 80er Jahre kamen Einladungen zu Kursen aus Amerika. Der erste Grundkurs fand dann 1982 in Toronto statt. Bis 1993 musste aber ein Therapeut nach Europa reisen, um eine komplette Ausbildung in der Kombinierten/Komplexen Physikalischen Entstauung (KPE) zu erhalten. Erst 1993 wurden alle drei Ausbildungsstufen mit dem vollen Ausbildungsprogramm in Vancouver, BC, angeboten. Im darauf folgenden Jahr wurde dann von *Robert Harris* in Kooperation mit der Dr. Vodder Akademie in Walchsee die Dr. Vodder School – North America (jetzt Dr. Vodder School International) gegründet.

Mit dem Tod von *Günther Wittlinger* 1986 begann für *Hildegard Wittlinger* eine schwierige Zeit. Neben der Führung des Stammhauses in Walchsee/Tirol musste sie auch die Kurse in Deutschland, im europäischen Ausland und in Übersee halten. Gerade in Deutschland schlugen ihr auch Ressentiments entgegen, ob sie denn auch die Kurse ebenso gut leiten könne wie ihr verstorbener Mann? Und warum könne eine österreichische Lymphdrainage-Schule eine Therapie lehren, die dann von deutschen Krankenkassen zur Abrechnung anerkannt wird?

Noch im gleichen Jahr übernahm *Dieter Wittlinger* die Leitung des Betriebes und damit kam für *Frau Prof.ⁱⁿ Wittlinger* eine gewisse Entlastung und sie konnte zu längeren Auslandsreisen aufbrechen. So war sie oft wochenlang auf „Lymphtour“ von Florida über Texas nach Kalifornien und Portland zurück über Philadelphia und Washington. Sie war in Vancouver und in ihrem Lieblingssort Victoria. In Europa wurde sie hauptsächlich nach Spanien und Italien zu Kursen eingeladen.

Die Kompetenz und langjährige Erfahrung der Jubilarin auf dem Gebiet der Lymphologie wurde im Jahr 2002 auch vom österreichischen Staat honoriert; *Bundespräsident Klestil* verlieh ihr für ihre Forschungstätigkeit und Kompetenz auf dem Gebiet der Lymphologie den Berufstitel Professor.

Noch immer reist *Frau Prof.ⁱⁿ Hildegard Wittlinger* mit ihrem unverwechselbaren Elan ins Ausland, um Refresher-Kurse zu geben.

Ad multos annos!

Für die GfMLV

ao.Univ.Prof. Dr. Erich Brenner, MME(Bern)

Präsident der GfMLV

Die Lymphe im Fluss

SAVE THE DATE!

Samstag, 21. März 2020

8. Lymphologische Fachtagung

„Die 5 Säulen der MLD/KPE“

Mit interessanten Vorträgen und Workshops rund um die fünf Säulen der MLD/KPE im therapeutischen Alltag

Anmeldungen bis zum 31. Januar 2020 erhalten eine Reduktion von CHF 30

Online-Anmeldung unter www.sfml.ch, Anmeldeschluss 15. März 2020

Beschränkte Platzzahl, Anmeldung erforderlich!

WB

Für die SFML-Fachtagung können 7 WB-Stunden angerechnet werden



SFML – Schweizerischer Fachverband für Manuelle
Lymphdrainage, 8832 Wollerau

AUS UNSEREM VERLAG

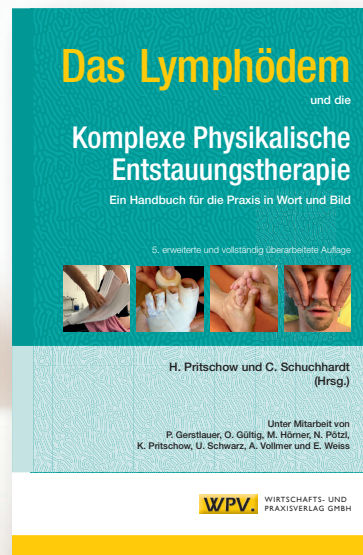


H. Weissleder und
C. Schuchhardt (Hrsg.)

Erkrankungen des Lymphgefäß- systems

6. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage
mit 322 Abb. und 94 Tab.
719 Seiten
Format: 12,5 x 19 cm
ISBN: 978-3-934371-53-8
Best.-Nr. 6830053
WPV. Wirtschafts-
und Praxisverlag GmbH
Köln 2015
Preis: 46,- Euro

WPV. Wirtschafts-
und Praxisverlag GmbH
Belfortstraße 9
50668 Köln



H. Pritschow und
C. Schuchhardt (Hrsg.)

Das Lymphödem und die Komplexe Physi- kalische Entstauungs- therapie

5. erweiterte und vollständig überarbeitete Auflage
mit 540 Abb. und 38 Tab.
339 Seiten
Format: 15,5 x 22,5 cm
ISBN 978-3-934371-60-6
(Print), 978-3-934371-61-3
(E-Book)
Best.-Nr. 6930060 für Print
WPV. Wirtschafts-
und Praxisverlag GmbH
Köln 2018
Preis: 38,50 Euro für Buch
oder E-Book



S. Reich-Schupke und
M. Stücker (Hrsg.)

Moderne Kompressionstherapie

Ein praktischer Leitfaden
mit 80 Abb. und 24 Tab.
188 Seiten
Format: 14,8 x 21 cm
ISBN: 978-3-934371-50-7
Best.-Nr. 6830050
WPV. Wirtschafts-
und Praxisverlag GmbH
Köln 2013
Preis: 38,50 Euro

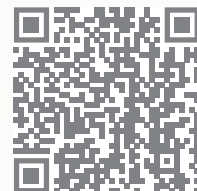
Bestellungen über

Tel. 0221/988301-00 • Fax 0221/988301-05

E-Mail: info@wpv.de

[www.der-niedergelassene-arzt.de/
publikationen/fachbuecher/](http://www.der-niedergelassene-arzt.de/publikationen/fachbuecher/)

(Bei Bestellungen berechnen wir die Versandkosten.)





Dip Dye Collection

Weitere Informationen zu
Juzo Kompressionsstrümpfen:



www.juzo.de



Lebensfreude in Bewegung