

Aus der Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Prof. Dr. med. M. P. Schön)
im Zentrum Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und Dermatologie
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Beinschwellungen nach inguinale Lymphknoten Chirurgie
Eine multimodale Untersuchung zu Prävalenz und Einflussfaktoren

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Aila Luise Pratsch
aus
Lübeck

Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. L. Kretschmer

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Stürmer

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Lotz

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2012

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	2
1.1 Das maligne Melanom	2
1.1.1 Inzidenz und Pathologie des malignen Melanoms	2
1.1.2 Prognosefaktoren des Melanoms nach der AJCC-Klassifikation	3
1.1.3 Chirurgische Therapie	4
1.2 Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems	6
1.2.1 Aufbau und Funktion des lymphatischen Systems	6
1.2.2. Das lymphatische System der unteren Extremität	8
1.3 Das Lymphödem	9
1.3.1 Einteilung, Verlauf und Therapie	9
1.3.2 Ätiologie	10
1.3.3 Klinische Zeichen und Komplikationen	11
1.3.4 Einfluss von Lymphknotenchirurgie auf den Lymphtransport	11
1.3.5 Methoden zur Quantifizierung von Lymphödemen der unteren Extremität	12
1.4 Ziele der Arbeit	13
1.4.1 Hintergrund	13
1.4.2 Primäre Studienziele	14
1.4.3 Sekundäre Studienziele	15
1.4.4 Deskriptive Statistik von weiteren Risikofaktoren bzw. Confoundern	15

2. Patienten und Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.2 Messmethode	18
2.3 Untersuchungsablauf	18
2.3 Statistische Methoden	19
2.3.1 Statistische Tests	20
2.3.2 Volumetrische Definition von Schwellungen	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Patientengut	23
3.2. Patienten mit Schwellungen (Gesamtes Patientengut)	23
3.2.1. Anamnestische Angabe einer Schwellung (Schwellungsempfinden)	23
3.2.2. Schwellungen in der klinischen Untersuchung	24
3.2.3. Wechselbeziehung zwischen Schwellungsempfinden und klinisch detektierbaren Schwellungen	25
3.2.4 Erfassung von Schwellungen mittels dynamischer volumetrischer Messungen	25
3.3 Schwellungen nach Lymphknotenchirurgie in der Leiste	26
3.3.1. Charakterisierung der Patienten mit Lymphknotenchirurgie in der Leiste	26
3.3.2 Anamnestische Angaben zu Schwellungen nach LK-Chirurgie	27
3.3.3 Klinische, durch Inspektion und Palpation verifizierbare Schwellungen	28
3.4. Volumetrie bei Patienten mit LK-Chirurgie	30
3.4.1 Vergleich der Beinvolumina von rechtem und linkem Bein	30
3.4.2 Volumetrisches Korrelat von anamnestischen und klinischen Schwellungen	30

3.4.3 Volumetrische Definition von Schwellungen bezogen auf das Schwellungsempfinden	31
3.4.4 Vergleich der Volumina der operierten und nicht operierten Beine	31
3.5 Faktoren mit Einfluss auf die Beinvolumina nach LK-Chirurgie	31
3.5.1 Faktoren mit Einfluss auf die Beinvolumina nach SLNE	32
3.5.2 Faktoren mit Einfluss auf die Beinvolumina nach CLND	33
4. Diskussion	35
4.1 Schwierigkeiten bei der Quantifizierung von Beinschwellungen	35
4.2 Erfassung von Schwellungen mittels dynamischer volumetrischer Messungen	38
4.3 Beinschwellungen nach inguinaler Lymphknotenchirurgie	39
4.3.1 Risikofaktoren für das postoperative Lymphödem	39
4.3.2 Beinschwellungen nach Sentinel-Lymphonodektomie	42
4.3.3 Beinschwellungen nach inguinaler und ilioinguinaler Dissektion von Melanometastasen	43
4.4 Methoden zur Erfassung von Beinschwellungen	46
5. Zusammenfassung	49
6. Anhang	53
6.1 Tabellen	53
6.2 Abbildungen	67
6.3 Patientenaufklärung	73
6.3.1 Patientenaufklärung Kontrollen	73

6.3.2 Patientenaufklärung CVI-Patienten	74
6.3.3 Patientenaufklärung Patienten nach Lymphknotenchirurgie	75
6.4 Patientenfragebogen	76
6.4.1 Fragebogen für Kontrollpersonen und CVI-Patienten	76
6.4.2 Fragebogen für Patienten nach LK-Chirurgie	78
6.5 Untersuchungsbogen	80
6.5.1 Untersuchungsbogen für Kontrollpersonen und CVI-Patienten	80
6.5.2 Untersuchungsbogen für Patienten mit LK-Chirurgie	82
7. Literaturverzeichnis	86

Abkürzungsverzeichnis

A.:	Arteria
AG:	Aktiengesellschaft
ALM:	Akral lentiginöses malignes Melanom
ANOVA:	Analysis of Variance
BMI:	Body-Mass-Index
CLND:	completion lymph node dissection (komplettierende Ausräumung der regionalen Lymphknotenstation)
CVI:	chronische venöse Insuffizienz
et al.:	et alii = und andere
HGF/MET:	Hepatocyte growth factor und sein Rezeptor
LK:	Lymphknoten
LKM:	Lymphknotenmetastasen
LMM:	Lentigo-maligna-Melanom
Lnn.	Lympho noduli (Lymphknoten)
OP:	Operation
OS:	Oberschenkel
PT:	Primärtumor
rCLND:	radikale ilioinguinale Lymphknotendisektion
ROC:	Receiver Operating Characteristic
SA:	Sicherheitsabstand
sCLND:	superfizielle inguinale Lymphknotendisektion
SLN:	Sentinel-Lymphknoten
SLNE:	Sentinel-Lymphonodektomie
US:	Unterschenkel
V.:	Vena
vs.:	versus
Vv.:	Venae

1. Einleitung

1.1 Das maligne Melanom

1.1.1 Inzidenz und Pathologie des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist der maligne Tumor der Melanozyten, d.h. der Pigment produzierenden Zellen. Klinisch und histopathologisch können folgende Subtypen des Melanoms unterschieden werden:

1. Superfiziell spreitendes malignes Melanom (SMM): ca. 60% der Melanome, bevorzugt lokalisiert an Rücken, Brust und Extremitäten, wächst zunächst in horizontaler Richtung
2. Primär noduläres malignes Melanom (NMM): ca. 20% der Melanome, wächst bevorzugt an Rücken, Brust und Extremitäten, hat aufgrund des primär vertikalen Wachstums die schlechteste Prognose aller Melanomformen
3. Lentigo-maligna-Melanom (LMM): ca. 10% der Melanome, wächst auf dem Boden einer Lentigo maligna, tritt vor allem an sonnenexponierten Arealen der Haut auf wie am Gesicht, den Händen und Unterschenkeln
4. Akral lentiginöses malignes Melanom (ALM): ca. 5% der Melanome, lokalisiert vor allem im Bereich der Phalangen, der Handinnenflächen und der Fußsohlen
5. Sonderformen: ca.5% der Melanome, zu diesen gehören
 - amelanotische maligne Melanome (AMM)
 - okulare Melanome (konjunktivale und uveale Melanome)
 - Melanome auf großen kongenitalen Nävi
 - Melanome der Schleimhäute, die in Mund, Nasopharynx, Larynx, Vagina und Anus auftreten.

Die Inzidenz des malignen Melanoms hat in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen und erreicht in Europa 7-14/ 100.000 Einwohner (Herz 2005). Im Jahre 2006 erkrankten in Deutschland 15.830 Menschen an einem Melanom, 2.287 verstarben in Folge der Erkrankung (Husmann 2010).

Ein wichtiger ätiologischer Faktor ist das ultraviolette Licht: Schwere Sonnenbrände in der

Jugendzeit erhöhen das Melanomrisiko. Insbesondere Personen mit hellem Hauttyp sind vom malignen Melanom betroffen (Herz 2005, Fritsch 2004).

Ungefähr zwei Drittel aller Erstmetastasierungen manifestieren sich in der Haut zwischen dem Primärtumor und regionären Lymphknoten (LK) oder in den regionären LK selber (Fritsch 2004). Hautmetastasen zwischen dem Primärtumor und den regionären LK werden als In-transit-Metastasen bezeichnet. Wenn sich Hautmetastasen in der unmittelbaren Umgebung des Primärtumors befinden, werden sie auch Satellitenmetastasen genannt.

Die klassischen regionären LK-Bassins der Haut befinden sich am Hals, in der Axilla oder in der Leiste. Selten wird auch eine direkte Lymphdrainage zu den kubitalen, poplitealen und iliakalen, sehr selten zu parasternalen oder subkostalen LK beobachtet.

1.1.2 Prognosefaktoren des Melanoms nach der AJCC-Klassifikation

Die in der AJCC-Klassifikation von 2009 anerkannten Prognosefaktoren werden überwiegend vom Pathologen erhoben.

Die wichtigsten Risikofaktoren im lokalisierten Stadium (Stadium I und II) sind **die vertikale Tumordicke nach Breslow** (Einteilung in Melanome <1 mm, zwischen 1-2 mm, zwischen 2 -4 mm und >4 mm), das Vorhandensein einer **epidermalen Ulzeration** sowie die Anzahl der **Mitosen pro mm²** (Balch et al. 2009).

Im Stadium der lokoregionären Metastasierung (Stadium III) entscheiden Anzahl und Größe der Metastasen über die weitere Prognose. So unterscheidet die AJCC-Klassifikation bei Lymphknoten (LK)-Metastasen zwischen den klinisch okkulten **Mikrometastasen** und bereits **klinisch detektierbaren Makrometastasen**. Die Prognose hängt außerdem ganz entscheidend davon ab, **wie viele LK metastatisch** befallen sind. Darüber hinaus haben auch in diesem Stadium die Tumordicke und das Vorhandensein einer **Tumorulzeration** Einfluss auf die Prognose.

Bei fernmetastasierten Melanomen (Stadium IV) ist der **Ort der Fernmetastasierung** von Bedeutung: Fernmetastasen in die Haut, das subkutane Gewebe oder entfernte Lymphknoten sind mit einer besseren Prognose verbunden als Fernmetastasen in anderen Organen. Lungenmetastasen haben wiederum eine bessere Prognose als

Fernmetastasen in anderen Organen. Ein **erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel** ist mit einer schlechteren Prognose verbunden.

1.1.3 Chirurgische Therapie

1.1.3.1 Chirurgische Therapie des Primärmelanoms

Der Anspruch der operativen Therapie ist bei lokalisierter Erkrankung kurativ. Nach der Exzisionsbiopsie wird eine definitive Exzision mit Sicherheitsabstand durchgeführt. Der Sicherheitsabstand um das primäre Melanom orientiert sich an der vertikalen Dicke des Melanoms nach Breslow. Im Regelfall sind folgende definitive Sicherheitsabstände zu wählen (Sober et al. 2001):

	Sicherheitsabstand
Melanoma in situ	0,5 cm
Invasives Melanom, Breslow bis 2 mm	1 cm
Invasives Melanom, Breslow > 2 mm	2 cm

*Bei den Wuchsformen ALM (an Händen und Füßen, insbesondere an Fingern und Zehen) sowie LMM (in chronisch lichtexponierter Haut, insbesondere im Gesicht älterer Patienten) sind auch kleinere Sicherheitsabstände mit lückenloser Schnittrandkontrolle üblich.

1.1.3.2 Chirurgische Therapie von Lymphknotenmetastasen

Bei so genannten „high-risk“ Melanomen besteht das Risiko einer regionären LK-Metastasierung (LKM) bereits zum Zeitpunkt des Primärtumors. Daher wird bei einer Tumordicke nach Breslow von >1,0 mm die Wächterlymphknotenbiopsie (**Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE)**) empfohlen. Liegen noch andere ungünstige Prognoseparameter wie eine Ulzeration des Primärtumors oder eine hohe Zahl von Mitosen im Primärmelanom vor, kann die Wächterlymphknotenbiopsie auch schon bei geringeren Tumordicken in Betracht gezogen werden (Garbe und Bootz 2005). Der Sentinel-Lymphknoten (sentinel lymph node, (SLN)) ist als LK definiert, der direkt über

afferente Lymphgefäße Tumorlymphe erhält und demzufolge als erster LK des regionalen Abstromgebietes Metastasen entwickelt. Bei der SLNE wird (werden) der (die) primär tumordrainierende(n) LK durch eine Vitalfärbung mit Patentblau sowie nach radioaktiver Markierung mit Hilfe einer Gamma-Detektionssonde identifiziert, exzidiert und einer subtilen histologischen, immunhistologischen Metastasendiagnostik unterzogen. Die SLNE gilt als Staging-Untersuchung. Ihr therapeutischer Wert wird kontrovers diskutiert. Im Vergleich zu den in der Vergangenheit üblichen prophylaktischen LK-Dissektionen ist die Morbidität einer SLNE deutlich geringer (Morton et al. 2005).

Wenn der SLN frei von Metastasen ist, werden keine weiteren operativen Maßnahmen durchgeführt. Bei Patienten, bei denen Mikrometastasen im / in den Sentinel-Lymphknoten gefunden wurden, wird in aktuellen Leitlinien eine komplettierende Ausräumung der regionalen Lymphknotenstation (completion lymph node dissection (CLND)) empfohlen (Marsden et al. 2010).

Die komplette regionäre LK-Dissektion (CLND) verfolgt drei Ziele:

- 1) eine Heilung der Erkrankung;
- 2) ein exaktes „Staging“ der Erkrankung;
- 3) die lokale Tumorkontrolle im Lymphadenektomiegebiet.

Aus hohen Rezidivraten nach therapeutischer CLND (Guggenheim et al. 2008) leitet sich die Forderung ab, zur Rezidivprophylaxe möglichst alle LK im jeweiligen Zielgebiet zu exzidieren. Auch das exakte Staging erfordert eine vollständige Dissektion, gefolgt von einer subtilen histologischen Aufarbeitung. So sollten nach einer modifizierten Neck-Dissection ca. 50 LK vom Histologen beschrieben werden, ca. 12-25 LK nach Axilladissektion und ca. 9-25 LK nach ilioinguinaler Dissektion. Die Zahl der entfernten LK hängt allerdings nicht nur vom Ausmaß der LK-Dissektion ab. So haben einige Patienten wenige große LK, während andere mit multiplen kleinen LK ausgestattet sind.

1.1.3.3 Therapie von inguinalen Lymphknotenmetastasen

Beinmelanome metastasieren ganz überwiegend zu den Lymphknoten (LK) der Leistenbeuge. Distale Beinmelanome haben in weniger als 10% der Fälle zwar eine zusätzliche Lymphdrainage zur Fossa poplitea, Lymphknotenmetastasen (LKM) in der Kniekehle sind aber sehr selten (Kretschmer et al. 2011). Ein knappes Drittel der

Lymphknotenmetastasen in der Leiste stammt von Melanomen der unteren Bauch- und Rückenpartien, sehr selten vom Anus, den Genitalorganen oder aus der Blase.

Bei Auftreten von inguinalen Lymphknotenmetastasen kommen therapeutisch zwei hinsichtlich ihrer Ausdehnung unterschiedliche Operationen zur Anwendung: die oberflächliche inguinale und die radikale ilioinguinale CLND. Letztere bezieht die intrapelvinen iliakalen und Obturator-LK mit ein. Patienten mit tastbaren Metastasen in der Leiste haben in 27%-52% der Fälle auch einen Befall der Lymphknoten (LK) des kleinen Beckens (Abbas und Seitz 2011). Daher vertreten viele Autoren die Auffassung, dass bei klinisch vergrößerten LKM grundsätzlich die radikalere ilioinguinale Lymphknotendisektion durchgeführt werden sollte. Allerdings ist die Prognose von Patienten mit vergrößerten inguinalen LKM und zusätzlichen LKM der iliakalen bzw. Obturatorlymphknoten sehr schlecht (Kretschmer et al. 2001). Aus diesem Grund halten viele Autoren eine oberflächliche inguinale Dissektion für ausreichend, selbst wenn einzelne inguinale LK tastbar vergrößert sind. Eine iliakale Dissektion müsste demnach nur dann durchgeführt werden, wenn LK-Vergrößerungen im Bereich des kleinen Beckens durch bildgebende Verfahren diagnostiziert werden (Allan et al. 2008, van der Ploeg et al. 2011).

Fälle von Langzeitüberleben nach pelviner Metastasierung wurden vorwiegend für Patienten mit ausschließlich mikroskopischer (klinisch okkult) Metastasierung oder für Patienten mit „Skip-Metastasen“ im kleinen Becken (iliakale LKM ohne vorgeschaltete inguinale LKM) beschrieben (Kissin et al. 1987, Jonk et al. 1988, Strobbe et al. 1999).

1. 2 Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems

1. 2.1 Aufbau und Funktion des lymphatischen Systems

Lympe ist ein Filtrat des Blutes aus den Kapillaren in das Bindegewebe. Die hydrostatische Druckdifferenz, die zwischen dem arteriellen Schenkel des Kapillarbett und dem Interstitium besteht, ist der Grund dafür, dass ein kleiner Teil des Blutvolumens während der Kapillarpassage durch Poren zwischen den Endothelzellen filtriert wird und ins Interstitium gelangt. Folglich enthält Lymphe die meisten Komponenten des Blutplasmas, jedoch in veränderter Konzentration. Insbesondere größere Proteine werden nicht ins Interstitium filtriert, d.h. der kolloidosmotische Druck der Lymphe ist geringer als der des Blutplasmas. Die Zellen der Lymphe (200-2000/ μ L in afferenter Lymphe, 2000-

150 000/ μ L in efferenter Lymphe) sind vorwiegend T-Lymphozyten (80%), Langerhans-Zellen (6-10%), B-Lymphozyten (1-4%) und Monozyten/Makrophagen (2-8%) (Steininger et al. 2004).

Aus endothelfreien Lücken im Interstitium tritt die Lymphe in das Lumen der Lymphkapillaren, die das Rete lymphocapillare bilden. Der Durchmesser der gefüllten Lymphkapillaren beträgt 50 μ m. Die Lymphkapillaren sind von Endothelzellen ausgekleidet und es fehlt ihnen zunächst eine Basalmembran. Das Rete lymphocapillare mündet in ca. 100 μ m weite Präkolektoren ein, die mit Taschen- und Trichterklappen ausgestattet sind. Die Präkolektoren münden wiederum in Kollektoren mit einem Gefäßdurchmesser von 150-600 μ m. Kollektoren und die proximal folgenden größeren Lymphgefäße haben eine Wandgliederung bestehend aus Intima, glattmuskulärer Media und bindegewebiger Adventitia. Die Kollektoren besitzen Taschenklappen. Das Segment bestehend aus einer Klappe und dem nachgeschalteten Gefäßabschnitt bis zur nächsten Klappe bezeichnet man als Lymphangion. Die Lymphangione befördern die Lymphe aktiv durch rhythmische Kontraktionen. Kollektoren leiten die Lymphe über weite Strecken bis zur regionären Lymphknotenstation. Die Kollektoren münden als afferente Lymphgefäße in die Lymphknoten ein. Die Aufgaben der Lymphknoten können in allgemeine Filterfunktionen und durch Antigenpräsentation ausgelöste Immunreaktionen unterteilt werden.

Die Kapsel der Lymphknoten wird durch die Vasa afferentia durchbrochen und die Lymphe fließt in den unter der gesamten Kapsel gelegenen Spaltraum, den Sinus marginalis. Von dort wird die Lymphe über zahlreiche Intermediärsinus in den Marksinus weitergeleitet, aus welchem sie schließlich durch das Vas efferens aus dem Lymphknoten austritt (Steininger et al. 2004). Die Sinus sind von flachen Endothelzellen ausgekleidet, Lymphozyten und Makrophagen können das Endothel durchwandern. Im Lymphknotenmark befinden sich neben den weiten Lymphsinus strangartig angeordnete lymphatische Zellen. Diese Markstränge sind reich an Plasmazellen, die überwiegend Immunglobulin G (IgG) produzieren. Im Parakortex finden sich spezialisierte postkapilläre Venulen, sogenannte hochendotheliale Venulen, durch deren Wand Lymphozyten aus dem Blut in das Lymphknotengewebe einwandern (Lüllmann-Rauch 2009). Durch diesen Migrationsstrom enthält die efferente Lymphe etwa 100mal mehr Lymphozyten als die afferente Lymphe (Steininger et al. 2004).

Die postnodalen Lymphbahnen münden entweder in weiteren Lymphknoten oder schließen sich direkt den Lymphstämmen an (Trunci lymphatici). Schließlich erfolgt eine

Vereinigung der Lymphstämme zu den Ductus lymphatici, die dann in den linken Venenwinkel oder in den rechten Venenwinkel (Lymph des oberen rechten Körperquadranten) einmünden. Die Lymphstämme besitzen einen Durchmesser von mehreren Millimetern (Steininger et al. 2004, Schiebler und Korf 2007).

1. 2. 2. Das lymphatische System der unteren Extremität

Die Lymphbahnen und Lymphknoten der unteren Extremität lassen sich in ein oberflächliches und ein tiefes System unterteilen. Die oberflächlichen Lymphbahnen verlaufen im subkutanen Fettgewebe, in Begleitung der Vv. saphenae magna et parva (Steininger et al. 2004). Die tiefen Bahnen verlaufen gemeinsam mit den Arterien und tiefen Beinvenen. Das subfasziale, tiefe System hat eine geringere Anzahl von Kollektoren als das oberflächliche und damit auch eine geringere Lymphdrainagekapazität. Die V. saphena magna wird von durchschnittlich 8-13 miteinander verschalteten Kollektoren des ventromedialen Bündels vom Fußrücken bis zu den oberflächlichen Lymphknoten der Leiste flankiert. Diese Gruppe von Kollektoren stellt den Hauptabflussweg der unteren Extremität dar und drainiert die Lymphe der Dermis und Subkutis (Steininger et al. 2004). Die Kollektoren des Beines weisen ein deutliches Antriebssystem aus glatter Muskulatur und eine dichte Anordnung von Klappen auf, um den Lymphabfluss gegen den hydrostatischen Druck zu gewährleisten. Die V. saphena parva wird nur von 1-3 Kollektoren begleitet. Dieses sogenannte epifasziale dorsolaterale Bündel drainiert ein vergleichsweise kleines Hautareal am lateralen Fußrand, an der Ferse und Wade und führt die Lymphe über die Lnn. poplitei in subfaszial gelegene Kollektoren um die A. femoralis (Steininger et al. 2004).

Die Leistenlymphknoten setzen sich ebenfalls aus einer tiefen und einer oberflächlichen Gruppe zusammen. Die oberflächlichen befinden sich unterhalb des Ligamentum inguinale im Trigonum femorale auf der Fascia lata. Ihre Zahl variiert zwischen 4 und 25. Sie werden in einen parallel zum Leistenband angeordneten Tractus horizontalis und einen im Verlauf der V. saphena magna gelegenen Tractus verticalis unterteilt (Steininger et al. 2004).

Die tiefen Leistenlymphknoten erhalten Zuflüsse aus den tief verlaufenden Kollektoren. Sie breiten sich subfaszial entlang der V. femoralis im Hiatus saphenus aus. Zu ihnen wird auch der Rosenmüller-Lymphknoten im Femoralkanal gerechnet. Sowohl die oberflächlichen als auch die tiefen Nodi lymphatici inguinales haben ihren Abfluss in den

Nodi lymphatici iliaci externi (Schiebler und Korf 2007, Steininger et al. 2004).

1.3 Das Lymphödem

1.3.1 Einteilung, Verlauf und Therapie

Das Lymphödem ist Folge einer Insuffizienz von Lymphgefäßen (Földi und Kubik 1999). Proteinreiche Flüssigkeit sammelt sich im interstitiellen Raum an, weil sie nicht adäquat abtransportiert werden kann.

Beim Lymphödem unterscheidet man nach der Entstehungsursache zwischen einer mechanischen Insuffizienz (Niedrigvolumeninsuffizienz) und einer dynamischen Insuffizienz. Bei der mechanischen Insuffizienz liegt die Störung in den Lymphgefäßen selbst: Sie sind nicht in der Lage, selbst eine regulär anfallende Menge an Lymphflüssigkeit abzutransportieren. Bei der dynamischen Insuffizienz sind die Lymphgefäße überfordert, ein erhöhtes Lymphzeitvolumen abzutransportieren, sodass durch eine stark erhöhte lymphpflichtige Last ein Lymphödem auftritt. Häufig finden sich Mischformen. Wenn die Lymphgefäße in ihrer Funktion leicht eingeschränkt sind, können sie ein reguläres, nicht erhöhtes Lymphzeitvolumen noch bewältigen. Es besteht aber eine Neigung zu Schwellungen bei erhöhtem Anfall von Lymphflüssigkeit.

Das Lymphödem beginnt mit einem akuten Stadium. Dieses ist vollständig reversibel, das heißt, mittels komplexer physikalischer Entstauungstherapie lässt sich das Ödem vollständig beseitigen. Die Schwellung ist hier weich und eindrückbar (Földi und Kubik 1999). Jedoch haben eiweißreiche Ödeme die Eigenschaft zu sekundären Gewebsveränderungen: Die Haut reagiert auf das chronische Ödem mit der Produktion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die zur Fibrosierung des Gewebes und zur Vermehrung von Fettgewebe führen. Elastin wird durch Kollagen ersetzt. Es kommt zur Verdickung und Verhärtung des Gewebes (Induration) (Gary 2007). Dieses zweite Stadium ist irreversibel.

Zur Behandlung des Lymphödems wird aktuell eine multimodale Therapie aus Übungen, Kompressionstherapie, Lymphdrainagen und nächtlichem Hochlagern der Beine empfohlen (Kerchner et al. 2008), womit das ansonsten weiter fortschreitende Krankheitsbild aufgehalten oder gebessert werden kann.

1.3.2 Ätiologie

Das Lymphödem lässt sich in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilen.

1.3.2.1 Primäres Lymphödem

Das primäre Lymphödem ist Folge einer Entwicklungsstörung der Lymphgefäße (Földi und Kubik 1999). Es sind verschiedene Genveränderungen bekannt, die unterschiedliche Typen des primären Lymphödems auslösen mit unterschiedlichem durchschnittlichem Erkrankungsalter (Gary 2007).

Das primäre Lymphödem breitet sich von distal nach proximal aus, beginnt also an den Zehen und Vorfüßen und erreicht erst im fortgeschrittenen Verlauf den Oberschenkel (Hach und Hach-Wunderle 2004). Dies ist klinisch ein wichtiger Unterschied zum sekundären Lymphödem.

1.3.2.2 Sekundäres Lymphödem

Das sekundäre Lymphödem wird im Laufe des Lebens infolge einer Erkrankung erworben. Die Ätiologie kann dabei sehr vielfältig sein. In den Industrieländern sind die Hauptursachen Malignome und ihre Behandlung, insbesondere Lymphknotendissektionen und Strahlentherapie. Eine langjährig bestehende schwere venöse Insuffizienz, Entzündungen, insbesondere Erysipele, oder Infestationen wie die Filariasis (Kerchner et al. 2008) sind weitere Ursachen des sekundären Lymphödems.

Während das Lymphödem nach Axilladisektion wegen der hohen Inzidenz des Mamma-Karzinoms gut untersucht ist, existieren bisher nur wenige Studien über das Lymphödem der Beine. Die Angaben zur Häufigkeit eines Lymphödems nach inguinaler CLND variieren zwischen 18-64% (Spillane et al. 2008, de Vries et al. 2006, Beitsch und Balch 1992, Kretschmer et al. 2008, Tonouchi et al. 2004, Karakousis und Driscoll 1994). Es ist bisher nicht endgültig geklärt, ob eine zusätzlich zur inguinalen Dissektion durchgeführte iliakale Dissektion das Risiko des Lymphödems erhöht.

Bei einem Lymphödem des Beines aufgrund von inguinalen Lymphknotenmetastasen oder infolge von inguinaler Lymphknoten Chirurgie sind die ausgeprägtesten Veränderungen in der Leiste oder am Oberschenkel zu finden (Hach und Hach-Wunderle 2004). Dabei kann auch die Leistenfalte verstrichen oder die Genitalien in das Ödem mit einbezogen sein

(Hach und Hach-Wunderle 2004).

1.3.3 Klinische Zeichen und Komplikationen

Bei Beginn der Erkrankung bemerken die Patienten häufig als erstes eine Schwellung und ein Schweregefühl des Beines. Bei der visuellen Inspektion fallen eine Umfangsvermehrung des Beines, eine Glanzhaut sowie, bei ausgeprägten Ödemen, das so genannte „Follikelzeichen“ auf, bei dem es sich um eine durch das Ödem verursachte orangenschalenartige Einziehung der Follikelöffnungen handelt (Stöberl 2011). Bei der Palpation zeigt sich die Dellbarkeit der vom Lymphödem betroffenen Extremität.

Besonders auffällig beim chronischen Lymphödem sind vertiefte Hautfalten im Bereich des Fußes (Fritsch 2004). Das Stemmersche Zeichen ist ein klinisches Zeichen des Lymphödems, bei dem es dem Untersucher nicht gelingt, eine Hautfalte an der Basis der zweiten Zehe auf der Dorsalseite des Fußes abzuheben.

Als Begleitmorbidität ist eine Zunahme von Streptokokken- und Pilz-Infektionen zu nennen (Kerchner et al. 2008). Auch Ekzeme können auftreten. Unter einer Papillomatosis lymphostatica versteht man stecknadelkopfgroße, warzenförmige Papeln, die histologisch ektatischen initialen Lymphgefäßen unter einer hyperkeratotisch-papillomatösen Epidermis entsprechen. Lymphzysten, aus denen Flüssigkeit austreten kann, sowie lymphogene Ulcera sind späte Komplikationen. Das Lymphangiosarkom (Stewart-Treves-Syndrom) ist eine äußerst seltene maligne Entartung von Endothelzellen bei lange bestehendem Lymphödem (Gary 2007). Auch die psychische und soziale Belastung der Patienten ist erheblich. Beschränkungen in der Mobilität und Schwierigkeiten bei der Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens begleiten das schwere Lymphödem.

1.3.4 Einfluss von Lymphknoten Chirurgie auf den Lymphtransport

Je nach Ausmaß einer Exzision von Lymphknoten (SLNE, inguinale oder ilioinguinale CLND) werden bei dem chirurgischen Eingriff mehr oder weniger Lymphbahnen durchtrennt. Neben der Radikalität der Operation wirken sich jedoch auch individuelle anatomische Gegebenheiten auf das Risiko der Ausbildung von Lymphödem aus: Patienten, die anlagebedingt schon viele Kollateralen zwischen Lymphbahnen ausgebildet haben, werden ein geringeres Risiko haben, ein Ödem zu entwickeln (Földi und Kubik

1999).

Nach einer operativen Durchtrennung von Lymphgefäßen bestehen unterschiedliche Möglichkeiten der Kompensation. Ein Mechanismus ist die so genannte Sicherheitsventilfunktion, wobei sich lediglich das Lymphzeitvolumen in den verbliebenen Lymphgefäßen erhöht, angetrieben durch einen erhöhten Flüssigkeitsgehalt des Interstitiums und einen erhöhten Gewebedruck. Dies führt über einen Dehnungsreiz zum Anstieg der Pulsfrequenz in den Lymphangionen und damit zu einer Steigerung des aktiven Lymphtransportes (Földi und Kubik 1999).

Später können sich Umgehungskreisläufe bilden. Im gestauten Interstitium bilden sich sogenannte prälymphatische Kanäle, insbesondere in der Adventitia von Blutgefäßen. Eine weitere kompensatorische Reaktion ist die Bildung lympho-lymphatischer Anastomosen. Dieses geschieht durch Seitenäste, die sich vor der Blockadestelle ausbilden und dann eine Verbindung zum proximalen Ende des durchtrennten Lymphgefäßes oder zu einem benachbarten Lymphgefäß herstellen. In ähnlicher Weise können sich auch lymphovenöse Anastomosen ausbilden. Ein weiterer Kompensationsmechanismus verläuft zellvermittelt, wobei Makrophagen Eiweiße aus der Ödemflüssigkeit phagozytieren. Dabei können die Makrophagen absterben und dann selbst eine lymphpflichtige Last darstellen (Földi und Kubik 1999).

Bei einem geringeren Schaden sind bei der Operation unversehrt gebliebene Lymphbahnen zunächst in der Lage, zumindest noch die reguläre Menge an Lymphflüssigkeit abzutransportieren. Dennoch muss man davon ausgehen, dass die Reservekapazität im Regelfall zumindest leicht eingeschränkt ist und somit eine Neigung zu Schwellungen bei höherem Anfall von Lymphflüssigkeit auftreten kann. Bei einem erheblichen Ausmaß der Störung kommt es zu einer manifesten Niedrigvolumeninsuffizienz, wobei die noch vorhandenen Lymphgefäße nicht mehr in der Lage sind, die regulär anfallende Lymphflüssigkeit zu drainieren.

1.3.5 Methoden zur Quantifizierung von Lymphödemen der unteren Extremität

Methoden zur Erfassung von Beinödemen sind bislang nicht standardisiert. Studien zum Lymphödem nach inguinaler Lymphknotendissektion basieren am häufigsten allein auf der **klinischen Untersuchung** oder der **Anamnese** (Wrightson et al. 2003, Kretschmer et al. 2008, Tonouchi et al. 2004, Beitsch und Balch 1992, Shada und Slingluff 2011, van der

Ploeg et al. 2011, Sabel et al. 2007). Eine einfache und verbreitete Methode zum Erfassen von Schwellungen ist die **Messung der Extremitätenumfänge** in definierten Höhen (Spillane et al. 2008, Mall et al. 2009, Karakousis und Driscoll 1994). Eine Vergrößerung des Beinumfangs um mehr als 2 cm im Vergleich zur Gegenseite schlug Holmes als Grenzwert für das Vorliegen eines Lymphödems vor, während Spillane eine Zunahme der Summe der Beinumfänge an definierten Punkten um $\geq 7\%$ als mögliche Definition beschrieb (Holmes et al. 1977, Spillane et al. 2008). Verschiedene Untersucher ziehen die **Messung der Extremitätenvolumina** der Bandmaßmethode vor (Baas et al. 1992, de Vries et al. 2006). Ein photooptisches Verfahren zur Volumenbestimmung einer Extremität ist die Messung mit einem **Perometer**, bei dem die Extremität mittels lichtemittierender Dioden abgetastet wird (Spillane et al. 2008). Die **Wasserplethysmographie** beruht auf dem Prinzip der Volumenmessung durch Wasserverdrängung (de Vries et al. 2006, Kissin et al. 1986). Volumetrische Verfahren wurden an der unteren Extremität bislang allerdings nur selten angewandt (Spillane et al. 2008, Baas et al. 1992).

Baas definierte einen Volumenunterschied $>6,5\%$ als Grenzwert für das Vorliegen eines Lymphödems (Baas et al. 1992), Spillane benutzte einen Schwellenwert der Volumendifferenz von 15% um ein Lymphödem zu definieren (Spillane et al. 2008).

Ein ganz anderer Ansatz wiederum wird bei der bioelektrischen **Impedanz-Analyse** gewählt, bei der die Veränderungen des elektrischen Wechselstromwiderstandes im ödematösen Gewebe gemessen werden, und so ein Lymphödem diagnostiziert werden kann (Warren et al. 2007).

1.4 Ziele der Arbeit

1.4.1 Hintergrund

Verschiedene klinische Fragestellungen erfordern es, den Schweregrad von Beinschwellungen reproduzierbar einschätzen zu können. Insbesondere die Bewertung von verschiedenen Eingriffen der Lymphknoten Chirurgie und deren technische Modifikationen verlangt nach Methoden zur Objektivierung der resultierenden Beinschwellungen. Die in der Literatur aufgeführten Messmethoden und Grenzwerte für das Vorliegen eines Lymphödems sind allerdings vielfältig und bisher kaum standardisiert.

In den letzten Jahren hat sich beim Melanom ein Trend zu weniger radikalen operativen Verfahren durchgesetzt. Wesentlich dazu beigetragen hat die Durchsetzung des Sentinel-Konzeptes. Bislang ist nicht geklärt, inwiefern auch nach der viel weniger invasiven SLNE Schwellungen auftreten können. Die Zahlen zur Inzidenz eines Lymphödems nach SLNE schwanken sehr stark zwischen 0,7 und 12,5% (Wrone et al. 2000, Jose et al. 2006, Topping et al. 2004, de Vries et al. 2006, Wrightson et al. 2003, Verdier et al. 2007), wobei die Rate für die inguinale SLNE etwas höher liegen dürfte (Wrone et al. 2000). Ebenfalls unklar ist noch, inwieweit auch die Operation des Primärtumors bei Patienten mit SLNE zu subjektiven und objektivierbaren Schwellungen beiträgt.

Da sich die Sentinel-Lymphonodektomie als Standardverfahren etabliert hat, werden heutzutage vorwiegend mikroskopische LKM diagnostiziert. Wenn Mikrometastasen in den oberflächlichen LK der Leistenbeuge gefunden werden, sind Metastasierungen ins kleine Becken in 14-20% der Fälle zu erwarten (Santinami et al. 2009, Soteldo et al. 2010). Patienten mit Mikrometastasen in der Leistenbeuge können, entsprechend derzeit gültigen Leitlinien, sowohl mit der inguinalen CLND (sCLND) als auch mit der radikaleren ilioinguinalen CLND (rCLND) versorgt werden (Marsden et al. 2010). Ein Überlebensvorteil oder ein Vorteil bezüglich der lokalen Befundkontrolle im Lymphadenektomiegebiet konnte bislang für keinen der beiden morbiditätsbelasteten Eingriffe überzeugend bewiesen werden. Umso entscheidender ist es zu wissen, ob der intrapelvine Anteil der Leistendisektion einen Einfluss auf die wichtigste Langzeitkomplikation, nämlich das Lymphödem hat.

Für eine gute Patientenaufklärung- und beratung sowohl vor SLNE als auch vor CLND ist es wichtig, konstitutionelle und therapeutische Faktoren zu kennen, die Häufigkeit und Ausprägung der Entwicklung von Beinschwellungen nach der Operation beeinflussen. Als mögliche Einflussfaktoren gelten hierbei postoperative Wundkomplikationen, Adipositas, Lebensalter, Aktivitätsgrad, Art der Nachbehandlung, Ausmaß der LK-Chirurgie und zusätzliche Bestrahlung (Herd-Smith et al. 2001, Soran et al. 2006, Starritt et al. 2004, Karakousis 2006, Helyer et al. 2010).

1.4.2 Primäre Studienziele

- Validierung eines objektiven Messverfahrens („Image 3D“-Verfahren) für das

Erfassen gering oder stärker ausgeprägter Lymphödeme nach inguinaler LK-Exzision bei Patienten mit malignen Tumoren (Melanomen),

- Analyse von Häufigkeit und Korrelation von allgemeinem Schwellungsempfinden, konkreten Schwellungssymptomen, klinisch nachweisbaren und volumetrisch gemessenen Schwellungen,
- Versuch der Etablierung eines dynamischen Verfahrens zur Ermittlung der Schwellungsbereitschaft bei individuellen Patienten durch Volumenmessung nach 10 minütigem Stehen und anschließendem 10 minütigem Hochlagern der Beine.

1.4.3 Sekundäre Studienziele

- Untersuchung des Einflusses von konstitutionellen Faktoren (Geschlecht, Lebensalter und Adipositas) auf subjektiv wahrgenommene und klinisch gefundene Schwellungen bei Patienten nach Lymphknotenchirurgie, Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz und Kontrollpersonen,
- Erstellung eines prädikativen Risikoprofils für die Entwicklung von Beinschwellungen vor Lymphknotenchirurgie durch Untersuchung möglicher konstitutioneller (Geschlecht, Lebensalter, Adipositas, Diabetes) und therapeutischer Einflussfaktoren (Zahl entfernter Lymphknoten, Art des Eingriffs (SLNE vs. CLND, sCLND vs. rCLND), Operation des Primärtumors),
- Ermittlung eines Grenzwertes der Volumendifferenz zwischen betroffenem Bein zur Gegenseite, ab welchem bei Patienten mit inguinaler Lymphknotenoperation ein Schwellungsempfinden zu erwarten ist.

1.4.4 Deskriptive Statistik von weiteren Risikofaktoren bzw. Confoundern

- Konstitutionelle Faktoren: Alter, Geschlecht, Gewicht (Body-Mass-Index (BMI)), Diabetes mellitus
- Therapeutische Faktoren: Zahl der entfernten LK, Art des Eingriffs (SLNE, sCLND, rCLND)
- Zeitabstand von der Lymphknotenoperation
- Wundkomplikationen: postoperative Wundinfektionen, Serome

- Primärmelanom: Lokalisation, Sicherheitsabstand bei der Exzision, Transplantatversorgung
- Menge der postoperativen Drainageflüssigkeit
- Anwendung von schwellungsmildernden Therapien (Kompressionstherapie, manuelle Lymphdrainage).

2. Patienten und Methoden

Es wurden verschiedene Methoden zur Erfassung einer Beinschwellung evaluiert, darunter anamnestische Angaben, klinische Untersuchung und apparative Messung von Beinvolumina. Vor Beginn der Untersuchungen wurde ein Studienplan erstellt und ein Ethik-Votum der Universität Göttingen eingeholt.

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von November 2007 bis Mai 2010 wurden insgesamt 164 Patienten und freiwillige gesunde Probanden aus folgenden Untergruppen untersucht: a) 74 Patienten mit inguinaler Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE), b) 34 Patienten mit kompletter inguinaler LK-Dissektion (CLND), c) 25 Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz (CVI), d) 31 Probanden ohne CVI / ohne LK-Operation (Kontrollgruppe). Von den 34 Patienten mit CLND erhielten 11 Patienten eine oberflächliche inguinale LK-Dissektion (sCLND) und 23 Patienten eine radikale inguinale und iliakale LK-Dissektion (rCLND).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Einverständnis zur Teilnahme an der Studie • ausreichende Mobilität für 10minütiges Stehen bzw. Hochlagern der Beine 	<ul style="list-style-type: none"> • manuelle Lymphdrainagen unmittelbar vor der Messung (eine begleitende textile Kompressionstherapie war kein Ausschlusskriterium) • klinisch relevante Herzinsuffizienz • Patienten mit LK-Chirurgie und vorher durchgemachter Thrombose oder klinisch relevanter CVI

2.2 Messmethode

Die Volumenmessungen erfolgten mit dem so genannten „Image 3D“-Verfahren. „Image 3D“ beruht auf einem Messprinzip, welches von der Firma corpus.e AG, Stuttgart, für die Bauerfeind AG, Zeulenroda, entwickelt wurde (Jünger et al. 2006). Das „Image 3D“ - System besteht aus einer Messplattform (Abb. 2.a, 2b), auf die ein Referenzmuster aufgedruckt ist, speziellen Messtextilien (elastische Beinstrümpfe mit photogrammetrischen Gitternetzmustern) und einer kalibrierten digitalen Videokamera. Während die Messplattform einmal komplett rotiert, werden die Beine aus allen Winkeln mit der Videokamera aufgenommen. Die aufgenommenen Bilder werden auf einen Computer übertragen und die Scan-Informationen dann zu dem dreidimensionalen Modell einer Punktwolke berechnet. Aus diesen 3D-Modellen kann man Umfangs-, Volumen- und Längenwerte der betrachteten Beinregionen bestimmen. Zur Ergebnisdarstellung und Verwaltung wurde ein internetbasierter Konfigurator genutzt. Mit „Image 3D“ können die Volumendaten für Ober- und Unterschenkel, für linkes und rechtes Bein getrennt bestimmt werden. Die Standardabweichung beträgt dabei gemäß den Angaben der Bauerfeind AG 0,02 bis 0,03 l für die Bestimmung der Beinvolumina. Es ist außerdem möglich, die erste Messung als Referenz mit den zugehörigen Höhenangaben zu speichern, so dass eine Vergleichbarkeit von mehreren Messungen bei demselben Patienten möglich ist (Jünger et al. 2006).

2.3 Untersuchungsablauf

Die Probanden wurden im Rahmen einer ambulanten Vorstellung gesehen. Alle Studienteilnehmer wurden zunächst über die geplante Messung und Untersuchung aufgeklärt und gebeten, die **Patientenaufklärung** zu unterzeichnen (Anlage 6.3). Danach wurde ein **Fragebogen** ausgefüllt (Anlage 6.4). Von diesem standen zwei Versionen zur Verfügung, einmal für CVI-Patienten und Kontrollpersonen und zum anderen für Patienten mit inguinaler LK-Operation. In dem Patientenfragebogen wurde nach Begleiterkrankungen, nach dem subjektiven Schwellungsempfinden und einer antiödematösen Therapie gefragt.

Die Schwellungsanamnese beinhaltete die wenig konkrete Frage nach diffusen Schwellungsempfindungen und drei weitere Fragen, die auf konkrete Symptome Bezug nahmen:

1. Sitzt ein Schuh (/beide Schuhe) enger am Fuß als früher?
2. Hinterlassen Strumpfbänder nach längerem Tragen Einschnürungen?
3. Besteht bei heißem Wetter ein Schweregefühl eines Beines (/ beider Beine)?

Diese Fragen werden im folgenden Text als „**Surrogatparameter der Schwellung**“ bezeichnet.

Es folgte eine **klinische Untersuchung** auf das Vorliegen von Beinschwellungen und auf Anzeichen einer CVI. Zunächst erfolgte eine visuelle Prüfung auf sichtbare Umfangsvermehrung, gespannte, glänzende Haut und eingezogene Haarfollikel, der sich eine Palpation der Haut anschloss. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung wurden in den **Untersuchungsbogen** (Anlage 6.5) eingetragen. Die phlebologischen Patienten und die Kontrollpersonen wurden mit einem Taschendoppler (Huntleigh Multi Dopplex 2) auf das Vorliegen einer venösen Insuffizienz untersucht.

Danach schlossen sich **Volumenmessungen** der Beine mit dem „Image 3D“-System an. Vor der ersten Volumenmessung wurden die Patienten gebeten, zehn Minuten zu stehen, ohne die Beine zu bewegen. Dabei sollte eine Lymphostase provoziert werden. Vor der zweiten Messung wurden die Patienten aufgefordert, die Beine in einer definierten Position hochzulagern (Abb. 2c). Nach Ablauf von zehn Minuten in dieser Position erfolgte die erneute Messung mit „Image 3D“. Aus der Differenz der beiden Beinvolumina nach Stehen und nach Hochlagern sollten Aussagen über die Drainagefähigkeit des Lymphsystems des Beines gewonnen werden, wobei sowohl die operierte, als auch die gesunde Körperhälfte bewertet wurden. Das gesunde Bein fungierte quasi als Kontrolle.

2.3 Statistische Methoden

Die folgenden **konstitutionellen Einflussfaktoren** wurden geprüft: das Geschlecht, das Alter (\leq vs. >60 Jahre), das Vorliegen einer Adipositas ($\text{BMI} <$ vs. $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) oder eines Diabetes mellitus (ja vs. nein).

Die folgenden **therapeutische Faktoren** wurden untersucht: der zeitliche Abstand von der Lymphknoten-OP (Monate), die postoperativ mittels Redon-Drain geförderte Drainagemenge (ml), die Zahl der entfernten Lymphknoten, die Ausdehnung der inguinalen Lymphknotendissektion (SLNE, sCLND, rCLND), die Lokalisation des Primärtumors (OS, US vs. Rumpf/Fuß), ein Verschluss der Exzisionswunde des

Primärtumors mittels Hauttransplantation (ja vs. nein), der Sicherheitsabstand bei Exzision des Primärtumors (>1 vs. ≤ 1 cm). Die folgenden **Komplikationen** wurden registriert: eine Serombildung (ja vs. nein), eine Wundinfektion (einschließlich Spätinfektionen wie z.B. Erysipel) (ja vs. nein).

Die Anwendung **schwellungslimitierender Therapien** wurde ebenfalls untersucht. Wir registrierten, wie lange eine Kompressionstherapie durchgeführt wurde (<6 Monate, 6-12 Monate, >12 Monate) bzw. ob manuelle Lymphdrainagen in Anspruch genommen wurden (ja vs. nein)

2.3.1 Statistische Tests

Mit dem t-Test haben wir die folgenden metrischen Daten geprüft:

- die absoluten und prozentualen Volumenunterschiede zwischen dem rechten und dem linken Bein oder dem operierten und dem nicht-operierten Bein, Unterschiede in den Probandengruppen bezüglich des zeitlichen Abstandes von der Lymphknoten-OP (Monate), der postoperativ mittels Redon-Drain geförderten Drainagemenge (ml) und der Zahl der entfernten Lymphknoten,
- die Volumenunterschiede des operierten Beines zur Gegenseite im Paarvergleich der drei Untergruppen a. Patienten mit weder klinisch nachweisbarer noch subjektiv bemerkter Schwellung, b. Patienten mit rein subjektiv empfundener Schwellung und c. Patienten mit subjektiv empfundener und klinisch nachweisbarer Schwellung,
- den Zusammenhang zwischen der Höhe der prozentualen Volumendifferenz zwischen operiertem und nicht-operiertem Bein mit dem Geschlecht, einem höheren Lebensalter, dem Vorliegen von Adipositas oder von Diabetes mellitus, der Ausdehnung der inguinalen Lymphknotendissektion, der Lokalisation des Primärtumors, dem Verschluss der Exzisionswunde des Primärtumors mittels Hauttransplantation, einem erhöhten Sicherheitsabstand bei Exzision des Primärtumors, einer Serombildung oder einer Wundinfektion.

Mit dem **Mann-Whitney-U-Test** wurden die folgenden ordinalen Daten untersucht:

- die Assoziation zwischen den konstitutionellen Faktoren Geschlecht, höheres

Lebensalter, Adipositas und Diabetes mit anamnestischen und klinischen Schwellungen,

- der Zusammenhang zwischen der Angabe von allgemeinem Schwellungsempfinden mit der Häufigkeit der Nennung von konkreten Schwellungssymptomen im Fragebogen,
- Unterschiede in den einzelnen Probandengruppen in Bezug auf das Geschlecht, ein höheres Lebensalter, eine Adipositas, einen Diabetes mellitus, die Lokalisation des PTs, eine Hauttransplantation zur Deckung der Wunde des Primärtumors, den verwendeten Sicherheitsabstand bei der Exzision des PTs, das Auftreten eines Seroms, einer Wundinfektion sowie Unterschiede im Hinblick auf die Ausprägung der Schwellung (Schwellungsempfinden, konkrete Schwellungssymptome und klinische Untersuchung) und der Anwendung schwellungslimitierender Therapien,
- der Zusammenhang zwischen subjektivem Schwellungsempfinden bzw. klinisch diagnostizierter Schwellung und dem Geschlecht, dem Lebensalter, einer Adipositas, einem Diabetes mellitus, der Ausdehnung der inguinalen Lymphknotendissektion, der Lokalisation des Primärtumors, dem Verschluss der Exzisionswunde des Primärtumors mittels Hauttransplantation, einem erhöhten Sicherheitsabstand bei Exzision des Primärtumors, einer Serombildung oder einer Wundinfektion.

Mit dem **Chi-Quadrat-Test** wurde geprüft, ob eine einzelne Probandengruppe signifikant häufiger ein konkretes Schwellungssymptom angegeben hat als eine andere Probandengruppe. Mit dem **Kruskal-Wallis-Test** wurde geprüft, ob die vier untersuchten Probandengruppen sich global unterschieden in der Angabe der konkreten Schwellungssymptome aus dem Fragebogen. Mit der **Korrelation nach Pearson** wurde geprüft, ob die prozentuale Volumendifferenz zwischen dem operierten und dem nicht-operierten Bein von dem zeitlichen Abstand von der Lymphknoten-OP, der postoperativ mittels Redon-Drain geförderten Drainagemenge oder der Zahl der entfernten Lymphknoten abhängig war.

Mit der univariaten **ANOVA** (Analysis of variance) wurden die Volumendifferenzen zwischen operierten und nicht-operierten Beinen innerhalb von drei Untergruppen auf

signifikante Unterschiede geprüft. Die drei Untergruppen waren: 1) Patienten mit weder klinisch nachweisbarer noch subjektiv bemerkter Schwellung, 2) Patienten mit rein subjektiv empfundener Schwellung und 3) Patienten mit subjektiv empfundener und klinisch nachweisbarer Schwellung.

Bei allen Tests wurde jeweils zum Alpha-Niveau 5% getestet.

2.3.2 Volumetrische Definition von Schwellungen

Zur Ermittlung eines möglichst idealen volumetrischen Schwellenwertes der gefühlten Schwellung haben wir für die Patienten mit Lymphknotendissektionen eine Receiver-Operating-Characteristic (**ROC**)-Kurve erstellt: Für jeden gemessenen prozentualen Volumenunterschied zwischen operiertem und nicht-operiertem Bein, berechneten wir Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate: basierend auf dem subjektiven Schwellungsempfinden als Goldstandard) und Falsch-Positiv-Rate. In dem zugehörigen Diagramm trugen wir Sensitivität als Ordinate und Falsch-Positiv-Rate als Abszisse ein. Als optimaler Cut-Off wurde der zum maximalen Youden-Index gehörige Referenzwert gewählt. Der Youden-Index ergibt sich aus: (Sensitivität + Spezifität -1).

3. Ergebnisse

3.1. Patientengut

Es wurden insgesamt 164 Patienten und Kontrollpersonen untersucht. Das Studienkollektiv bestand im Einzelnen aus 74 Patienten mit inguinaler Sentinel-Lymphonodektomie (SLNE), 34 weiteren Patienten mit einer kompletten Lymphknotendissektion der Leiste (CLND) (inguinale CLND n=11, ilioinguinale CLND n=23), 25 Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz (CVI) und 31 Kontrollpersonen. Bei zwei Patienten wurde zusätzlich zu einer inguinalen SLNE auch eine popliteale SLNE durchgeführt. Wichtige klinische und therapeutische Charakteristika unserer Patientengruppen sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

3.2. Patienten mit Schwellungen (Gesamtes Patientengut)

3.2.1. Anamnestische Angabe einer Schwellung (Schwellungsempfinden)

Im Gesamtkollektiv gaben 67 Patienten (40,9%) gefühlte Schwellungen des Beines an. Darunter waren 7 Kontrollpersonen (22,6%), 12 Patienten mit CVI (48%), 23 Patienten mit SLNE (31,1%) und 25 Patienten mit CLND (73,5%).

3.2.1.1 Einfluss konstitutioneller Faktoren auf das Schwellungsempfinden

Wie man der Tabelle 3.2.1.1 entnehmen kann, berichteten **Frauen** signifikant häufiger über ein **Schwellungsempfinden** als Männer. Höheres Lebensalter und BMI waren dagegen nicht mit der Angabe eines Schwellungsempfindens assoziiert.

3.2.1.2 Fragebogen zu Schwellungsindikatoren (Surrogatparameter einer Unterschenkelschwellung)

Bei den oben beschriebenen Surrogatparametern der Schwellung (Engersitzen des Schuhs, Strumpfbandabdrücke, Schweregefühl bei Hitze) war ein einziger Parameter positiv bei 40% der Patienten, 2 Parameter bei 12% und alle 3 Parameter bei 8%. Am häufigsten wurde die Frage nach Strumpfbandabdrücken bejaht (47%, Tab. 3.2.1.2). CVI-Patienten berichteten am häufigsten über Strumpfbandabdrücke (72%, $P < 0,01$ bei Vergleich CVI vs. restliches Patientenkollektiv). Die Frage nach dem Engersitzen der Schuhe wurde überwiegend von den CLND-Patienten bejaht (35%, $P = 0,01$ bei Vergleich

CLND vs. restliches Patientenkollektiv), von CVI- und SLNE-Patienten sehr selten und von den Kontrollpersonen nie. Schweregefühl bei Hitze wurde am häufigsten von den CLND-Patienten (44%) und von den CVI-Patienten (36%) angegeben. SLNE-Patienten und Kontrollpersonen beschrieben diese Beschwerden viel seltener.

Die mittlere Anzahl der mit ja beantworteten Fragen betrug 0,6 bei den Kontrollpatienten, 0,7 bei den SLNE-Patienten, 1,2 bei den CLND-Patienten und 1,2 bei den CVI-Patienten ($P < 0,01$). Wie erwartet gaben die Patienten mit Schwellungsempfinden auch deutlich häufiger Schwellungssymptome im Fragebogen an als die Patienten ohne Schwellungsempfinden (1,4 positive versus 0,5 positive Parameter, $P < 0,001$).

Erstaunlicherweise beantworteten 17% der Patienten keine der oben erwähnten Fragen positiv, obwohl sie über ein allgemeines Schwellungsempfinden berichtet hatten. Von den Patienten ohne Schwellungsempfinden waren meist nur Strumpfbandabdrücke angegeben, die somit nur einen geringen Wert als Schwellungssymptom besitzen. Kaum einmal gaben Patienten ohne Schwellungsempfinden an, dass 2 Symptome (in 3%) und sogar alle 3 der abgefragten Symptome (in 2%) vorliegen würden. Sind mindestens zwei der abgefragten Symptome der Schwellung bejaht worden, besteht eine hohe Spezifität (94,8%), aber geringe Sensitivität (41,8%) in Bezug auf die Angabe von Schwellungsempfinden.

3.2.2. Schwellungen in der klinischen Untersuchung

Bei 32 Probanden des Gesamtkollektives (19,8%) wurden Schwellungen klinisch diagnostiziert (1 der 31 Kontrollperson (3,2%), 3 der 25 CVI-Patienten (12,5%), 11 der 74 SLNE- (15,1%) und 17 der 34 CLND-Patienten (50%)). Bemerkenswert ist, dass Oberschenkelschwellungen ausschließlich bei Patienten mit LK-Chirurgie auftraten ($n=15$; 9,3%). Zwei der 74 Patienten mit SLNE (2,7%) und 13 der 34 Patienten mit CLND (38,2%) hatten klinisch diagnostizierbare OS-Schwellungen.

Wie man der Tabelle 3.2.2 entnehmen kann, war eine **Adipositas** vermehrt mit klinisch diagnostizierten Schwellungen assoziiert. Weibliches Geschlecht oder höheres Lebensalter hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit einer klinisch diagnostizierbaren Schwellung.

3.2.3. Wechselbeziehung zwischen Schwellungsempfinden und klinisch detektierbaren Schwellungen

Von den 67 Patienten mit Schwellungsempfinden hatten 28 klinisch verifizierbare Schwellungen. Das heißt, weniger als die Hälfte der Patienten mit Schwellungsempfinden hatte klinisch diagnostizierbare Schwellungen. Die Sensitivität der klinischen Untersuchung bei Annahme des Schwellungsempfindens als Goldstandard betrug nur 42,4%. Von den 97 Patienten ohne Schwellungsempfinden hatten 92 Patienten auch keine klinischen Schwellungszeichen. Es ergibt sich damit eine hohe Spezifität der klinischen Untersuchung von 94,8% in Bezug auf das Schwellungsempfinden. Von den insgesamt 32 Patienten mit klinisch diagnostizierten Schwellungen hatte die überwiegende Mehrzahl (87,5%, n=28) auch eine dazugehörige Schwellungsanamnese.

Bei den im Fragebogen erhobenen Surrogatmarkern der US-Schwellung ist die Zahl der bejahten Fragen von Bedeutung: Werden mindestens zwei Surrogatmarker der Schwellung bejaht, besteht eine hohe Spezifität (94,8%), aber geringe Sensitivität (41,8%) bezüglich des Schwellungsempfindens der Patienten.

3.2.4 Erfassung von Schwellungen mittels dynamischer volumetrischer Messungen

Grundsätzlich sollte ein Ödem abnehmen, wenn das betroffene Bein hochgelagert wird. Eine quantitative Einordnung erwies sich jedoch als schwierig: Der OS nimmt einerseits Volumen aus dem US auf und verliert darüber hinaus Volumen in Richtung Bauchraum. Zur Vereinfachung dieses komplexen Geschehens haben wir grafisch nur die Volumenverschiebung der gesamten Extremität dargestellt (Abb. 3.2.4). Bei Patienten mit CLND wirkte sich die Blockierung der Leiste so aus, dass trotz signifikant höherer Beinvolumina nur eine ähnlich geringe absolute Volumenabnahme wie auch nach SLNE stattfand. Die mittlere Volumenabnahme des Beines nach Hochlagern war in allen Patientengruppen kleiner als ein Prozent.

Es lässt sich aus Tabelle 3.2.4 die Tendenz ablesen, dass die Kontrollpersonen nur eine vernachlässigbar kleine Volumenabnahme nach Hochlagern haben. Die prozentual und absolut stärkste Volumenabnahme wurde bei Patienten nach SLNE beobachtet, wobei der Unterschied zu den CLND-Patienten nur sehr gering war. Das macht eine lymphatische Blockade in der Leiste nach CLND wahrscheinlich, denn immerhin starteten die CLND-Patienten sogar von einem signifikant höheren Beinvolumen (7,14 l CLND-Patienten,

6,88 | SLNE-Patienten).

3.3 Schwellungen nach Lymphknotenchirurgie in der Leiste

3.3.1. Charakterisierung der Patienten mit Lymphknotenchirurgie in der Leiste

3.3.1.1 Gegenüberstellung klinische Charakteristika SLNE vs. CLND

Die klinischen Charakteristika der Patientengruppen mit SLNE bzw. CLND sind in Tabelle 3.3.1.1 dargestellt. Aus der Gegenüberstellung der Patientengruppen SLNE und CLND wird ersichtlich, dass die SLNE-Operation ein kleinerer, weniger morbiditätsbelasteter Eingriff ist. Das spiegelt sich in der signifikant geringeren Anzahl entfernter Lymphknoten, einer geringeren Drainagemenge aus dem postoperativ eingelegten Redon-Drain, einer kürzeren Drainagedauer und der geringeren Zahl von Wundinfektionen wider.

Interessanterweise waren die Patienten der SLNE-Gruppe auch signifikant älter, im Median um 6,5 Jahre. Das Primärmelanom wurde in der Gruppe der CLND-Patienten im Mittel mit einem größeren Sicherheitsabstand exzidiert ($P=0,02$). Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag die LK-OP bei den operierten Patienten im Median 18 (0-136 Monate) Monate zurück. Patienten mit Melanomen des Ober- oder Unterschenkels, bei denen möglicherweise die Operation des Primärtumors die Schwellneigung des Beines beeinflusst, waren in der SLNE- und CLND-Gruppe in ungefähr gleicher Häufigkeit vertreten.

3.3.1.2 Gegenüberstellung klinische Charakteristika inguinaler (sCLND) vs. ilioinguinaler Lymphadenektomie (rCLND)

Auch eine Gegenüberstellung der klinischen Charakteristika (Tab. 3.3.1.2) von Patienten mit sCLND und mit rCLND ist wichtig, um zu prüfen, ob ein homogenes Patientenkollektiv vorliegt. Bei den konstitutionellen Faktoren fällt auf, dass mehr adipöse Patienten eine sCLND als eine rCLND erhalten haben ($P=0,09$). Die Zahl der entfernten Lymphknoten ($P=0,11$), die Drainagemenge ($P=0,02$), die Drainagedauer ($P=0,06$) und die Häufigkeit von postoperativen Wundinfektionen ($P=0,16$) unterscheiden sich ebenfalls signifikant oder mit Trend zur Signifikanz und spiegeln damit den Unterschied zwischen den beiden Operationen hinsichtlich Invasivität und Komplikationsrate wider.

3.3.2 Anamnestische Angaben zu Schwellungen nach LK-Chirurgie

3.3.2.1 Anamnestische Angaben zum Schwellungsempfinden

Insgesamt gaben 44% der operierten Patienten an, Schwellungen zu haben. Patienten mit SLNE (31%) waren deutlich seltener betroffen als Patienten mit CLND (74%) ($P < 0,001$) (Tab.3.3.2.1). Bei den konkreten Schwellungssymptomen geben Patienten mit CLND häufiger ein Engersitzen des Schuhs ($P = 0,03$) und ein Schweregefühl bei Hitze ($P = 0,01$) an als Patienten mit SLNE.

3.3.2.2 Anamnestische Angaben zur Anwendung von schwellungsmildernden Therapien

Eine Kompressionstherapie wurde deutlich häufiger und länger von den CLND-Patienten angewendet (Tab. 3.3.2.2). So führten 58,8% der Patienten mit CLND Kompressionstherapie längerfristig ($>$ ein Jahr) durch, im Vergleich mit nur 16,2% in der Gruppe der SLNE-Patienten ($P < 0,001$). Korrespondierend erhielten 62% der CLND Patienten und 17,6% der SLNE-Patienten schon manuelle Lymphdrainage ($P < 0,001$).

3.3.2.3 Faktoren mit Einfluss auf das subjektive Schwellungsempfinden nach SLNE

Die Operation des Primärtumors hatte einen ausgeprägten Einfluss auf das Schwellungsempfinden. So gaben Patienten häufiger Schwellungen an, wenn das **Primärmelanom am Unterschenkel** gelegen war (50% vs. 15%, $P = 0,001$) beziehungsweise, wenn zum Wundverschluss ein **Transplantat** verwendet wurde (55% vs. 14%, $P < 0,001$). Das subjektive Schwellungsempfinden war tendenziell auch ausgeprägter, wenn eine **Wundinfektion** aufgetreten war ($P = 0,05$). **Frauen** klagten tendenziell häufiger über ein allgemeines Schwellungsempfinden als Männer ($P = 0,07$). Das Schwellungsempfinden in Abhängigkeit verschiedener Prognosefaktoren ist in Tab. 3.3.2.3 dargestellt.

Das Vorliegen eines Seroms nach der OP ($P = 0,16$), die Anzahl der entfernten Sentinel-LK ($P = 0,25$), die Menge der Drainageflüssigkeit aus dem Redon-Drain ($P = 0,41$), die Zeit nach der SLNE ($P = 0,90$), ein höheres Lebensalter ($P = 0,93$), eine Adipositas ($P = 0,22$) und Diabetes ($P = 0,17$) beeinflussten das subjektive Schwellungsempfinden nicht signifikant.

3.3.2.4 Faktoren mit Einfluss auf das subjektive Schwellungsempfinden nach CLND

Bei den Patienten mit CLND hat die Ausdehnung der Lymphadenektomie eine entscheidende Rolle gespielt: Patienten mit der **radikaleren ilioinguinalen CLND** gaben in 83% der Fälle Schwellungsempfindungen im operierten Bein an, Patienten mit nur inguinaler Lymphadenektomie in 54,5%. Der Unterschied tendierte zur Signifikanz ($P=0,09$). Patienten mit einer ilioinguinalen Dissektion berichteten häufiger über Schwellungsempfinden bei Hitze (48% vs. 36%) oder einem zu eng sitzenden Schuh (39% vs. 27%). Darüber hinaus wandten Patienten mit rCLND Kompressionstherapie häufiger längerfristig an (>1 Jahr) (65% vs. 45%) und es wurde ihnen häufiger manuelle Lymphdrainage verschrieben (70% vs. 45%).

Vollkommen unerwartet gaben CLND-Patienten mit **Adipositas signifikant seltener ein Schwellungsempfinden an** (44,4%) als nicht-adipöse Patienten (84%, $P=0,03$). Der Sicherheitsabstand um den Primärtumor ($P=0,66$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Schwellungsempfinden der CLND-Patienten. Auch die Lokalisation des Primärtumors am Unterschenkel ($P=0,39$) bzw. eine Versorgung mit einem Transplantat ($P=0,79$) waren ohne signifikanten Einfluss. Das Vorhandensein eines Seroms ($P=0,58$), eine Wundinfektion nach der CLND ($P=0,91$), die Zahl der entfernten Lymphknoten (0,89), die postoperative Drainagemenge ($P=0,53$), die Zeitspanne nach der CLND ($P=0,99$), das Geschlecht ($P=0,36$), das Lebensalter ($P=0,94$) und ein Diabetes ($P=0,42$) hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf das Schwellungsempfinden.

3.3.3 Klinische, durch Inspektion und Palpation verifizierbare Schwellungen

3.3.3.1 Häufigkeit von klinisch diagnostizierten Schwellungen nach Lymphknoten-Chirurgie

Klinisch erkennbare Schwellungen waren bei 15% der SLNE-Patienten und bei 50% der CLND-Patienten vorhanden.

Die Prozentsätze für Ober- und Unterschenkel sind in Tabelle 3.3.3.1 dargestellt. Es fällt auf, dass OS-Schwellungen nach CLND häufiger sind als US-Schwellungen, oder zumindest in ähnlicher Häufigkeit auftreten. Dagegen sind OS-Schwellungen nach SLNE eher selten.

3.3.3.2 Faktoren mit Einfluss auf die klinisch diagnostizierte Schwellung nach SLNE

Bei der klinischen Untersuchung wurde bei den Patienten mit **Adipositas** deutlich häufiger eine Schwellung diagnostiziert: bei 37,5% der adipösen Patienten wurde eine Beinschwellung gefunden im Vergleich mit nur 8,8% bei den nicht-adipösen Patienten ($P=0,01$). Auch bei den Patienten mit **Diabetes** wurden häufiger Schwellungen gefunden (40,0% hatten Schwellungen gegenüber 11,1% bei Patienten ohne Diabetes, $P=0,02$). Hier ist jedoch ein sekundärer Zusammenhang möglich, da diese Gruppe häufig auch gleichzeitig adipös war. Darüber hinaus wurden klinisch Schwellungen bei der Hälfte der Patienten mit einem vorangegangenen **Serom** gefunden, im restlichen Patientengut waren es nur 13% ($P=0,05$).

Bei SLNE-Patienten mit einem **Primärtumor des Unterschenkels** wurde bei der klinischen Untersuchung des Unterschenkels bei 18,2% eine Schwellung festgestellt. Im Vergleich dazu waren Schwellungen nur bei 7,5% der Patienten mit einem Primärtumor in anderer Lokalisation (Oberschenkel, Fuß, Rumpf) klinisch erkennbar ($P=0,17$). Der bei der Auswertung der subjektiven Wahrnehmung gefundene Zusammenhang zwischen Schwellung und Transplantat kann bei der klinischen Untersuchung nicht reproduziert werden (US-Schwellungen in 12% versus 11,5%, $P=0,97$).

Ein großer Sicherheitsabstand ($P=0,66$), Wundinfektionen nach der OP ($P=0,58$), die Anzahl der entfernten Sentinel-LK ($P=0,77$), die Drainagemenge ($P=0,38$), die Zeitspanne nach der SLNE ($P=0,40$), das Geschlecht ($P=0,28$) und das Alter ($P=0,79$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die klinisch diagnostizierte Schwellung.

3.3.3.3 Faktoren mit Einfluss auf die klinisch diagnostizierte Schwellung nach CLND

50% der CLND-Patienten hatten klinisch diagnostizierbare Schwellungszeichen (45% nach oberflächlicher und 52% nach tiefer Leistendisektion ($P=0,73$)). Die Lokalisation des Primärtumors ($P=0,28$), der angewendete Sicherheitsabstand ($P=0,11$) und eine Transplantatversorgung ($P=0,97$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf klinisch erfassbare Schwellungen nach CLND. Ein Serom ($P=0,39$), eine Wundinfektion nach der Operation ($P=0,16$), die Zahl der entfernten Lymphknoten ($P=0,66$), die Drainagemenge ($P=0,30$), die Zeitspanne nach der CLND ($P=0,41$), eine Adipositas ($P=0,72$) und ein Diabetes ($P=1,00$) wirkten sich ebenfalls nicht entscheidend auf die Häufigkeit der klinischen diagnostizierten Schwellungen aus.

Bei einer gesonderten Betrachtung von Ober- und Unterschenkel fanden sich die folgenden Zusammenhänge: 38,2% der Patienten mit Leistendisektion hatten klinisch erkennbare OS-Schwellungen, 32,3% hatten US-Schwellungen. **Weibliche Patienten** tendierten zu mehr klinisch erkennbaren OS-Schwellungen ($P=0,05$). Während 75% der **über 60jährigen** Patienten US-Schwellungen hatten, waren es bei jüngeren Patienten nur 19% ($P<0,01$).

3.4. Volumetrie bei Patienten mit LK-Chirurgie

3.4.1 Vergleich der Beinvolumina von rechtem und linkem Bein

Zunächst musste untersucht werden, ob Rechtshänder im Durchschnitt ein messbar dickeres rechtes Bein und Linkshänder ein dickeres linkes Bein haben. Theoretisch wäre ein Bias durch stärker entwickelte Muskulatur des dominanten Beines denkbar, ähnlich wie es am Arm beschrieben wurde (Starritt et al. 2004). Bei den volumetrischen Messungen mit „Image 3D“ fanden wir, dass bei den Kontrollpersonen das linke, meist nicht dominante Bein im Median 10 ml dicker war als das rechte (Range -460 bis +260 ml). Der wahre Unterschied zwischen linkem und rechtem Bein lag bei unseren Kontrollpersonen zwischen -49 ml bis +71 ml und war nicht statistisch signifikant.

3.4.2 Volumetrisches Korrelat von anamnestischen und klinischen Schwellungen

Patienten, die weder Schwellungsempfindungen noch klinische Zeichen der Schwellung aufwiesen, hatten im Mittel nur eine geringe Flüssigkeitseinlagerung (mittlere Volumendifferenz zur Gegenseite von **0,9%** ($\pm 3,7\%$); entsprechend einem Volumenzugewinn von 71 ml). Patienten mit Schwellungsempfinden, aber ohne klinisch erkennbare Schwellungszeichen hatten ein im Mittel um **2,2%** ($\pm 3,0\%$) dickeres Bein, entsprechend 150 ml Volumeneinlagerung. Das ist deutlich mehr als bei Patienten ohne Schwellungsempfinden ($P=0,13$). Patienten, die neben subjektivem Schwellungsempfinden auch eine klinisch nachweisbare Schwellung hatten, wiesen im Durchschnitt einen Volumenunterschied von **5,9%** ($\pm 5,4\%$) zwischen dem operierten und dem nicht-operierten Bein auf. Dies entsprach 477 ml Flüssigkeitseinlagerung. Der Unterschied zu Patienten mit rein subjektiv empfundener Schwellung war hochsignifikant ($P=0,01$). Der globale Vergleich der drei Gruppen war ebenfalls hochsignifikant ($P<0,001$, Abb. 3.4.2).

3.4.3 Volumetrische Definition von Schwellungen bezogen auf das Schwellungsempfinden

Um einen volumetrischen Schwellenwert für das Schwellungsempfinden zu definieren, haben wir die Volumendifferenz zwischen dem operierten und dem nicht operierten Bein gesucht, die den besten Kompromiss zwischen hoher Sensitivität und hoher Spezifität darstellt. Der durch eine ROC-Kurve (Abb. 3.4.3) ermittelte Schwellenwert fand sich bei einem Volumenunterschied von 2,4%. Dies entsprach einer mittleren Flüssigkeitseinlagerung von 161 ml. Bei einem Volumenunterschied von über 2,4% gaben 62,0% der Patienten ein Schwellungsempfinden an und bei einem Volumenunterschied von weniger als 2,4% waren es 29,3%. Die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität) für diese volumetrische Ödemschwelle betrug 64,6%, die Richtig-Negativ-Rate (Spezifität) war 68,3%. 100% Spezifität würde erst bei einem Cut-Off-Wert von über 9,1% Volumenunterschied zwischen dem operierten und nicht-operierten Bein erreicht. 100% Sensitivität würde man nur erreichen, wenn man einen negativen Cut-Off-Wert wählt (3,9% Volumenabnahme). Diese Resultate zeigen, dass das Schwellungsempfinden eine subjektive Größe ist, die nicht in jedem Fall mit den gemessenen Volumenveränderungen korreliert.

3.4.4 Vergleich der Volumina der operierten und nicht operierten Beine

Lymphknotenexzisionen aus der Leiste führten sowohl am Oberschenkel als auch am Unterschenkel zu einer Zunahme der mittleren Beinvolumina, nach CLND (mittlere Volumenzunahme 351 ml, mittlere Volumendifferenz 4,5%) ausgeprägter als nach SLNE (mittlere Volumenzunahme 114 ml, mittlere Volumendifferenz 1,5%). Bei den nicht-operierten Probanden existierten dagegen keine nennenswerten Volumenunterschiede zwischen rechtem und linkem Bein (siehe Tabelle 3.4.4, Abb. 3.4.4).

3.5 Faktoren mit Einfluss auf die Beinvolumina nach LK-Chirurgie

Die Gruppen mit SLNE und CLND unterschieden sich signifikant. CLND-Patienten hatten signifikant höhere Volumenunterschiede.

3.5.1 Faktoren mit Einfluss auf die Bein volumina nach SLNE

Ein **Sicherheitsabstand von >1 cm** bei Operation des Primärtumors am Oberschenkel wirkte sich statistisch signifikant auf das Volumen des gesamten Beines aus ($P=0,01$). Zwei weitere Faktoren waren signifikant: Patienten mit **Serom** hatten im Median ein um 5,6% dickeres operiertes Bein, Patienten ohne Serom nur ein um 1,1% dickeres Bein ($P=0,001$). **Adipöse Patienten** hatten im Median ein um 2,9% dickeres operiertes Bein, nicht-adipöse Patienten ein nur um 0,2% dickeres Bein ($P=0,03$).

Patienten mit **Diabetes mellitus** zeigten eine signifikant höhere Volumendifferenz zwischen operiertem und nicht-operiertem Unterschenkel ($P=0,03$). Bei der Betrachtung des gesamten Beines war die Volumendifferenz allerdings nicht signifikant. Bei diesem Befund muss berücksichtigt werden, dass der Durchschnitts-BMI der SLNE-Patienten mit Diabetes ($32,0 \text{ kg/m}^2$) signifikant höher war als bei Patienten ohne Diabetes mellitus ($26,9 \text{ kg/m}^2$) und somit möglicherweise die sekundäre Korrelation von Körpergewicht und Diabetes für diese Beobachtung verantwortlich ist.

Eine erhöhte Drainagemenge unmittelbar postoperativ ($>200 \text{ ml}$, $P=0,38$), die Anzahl der entfernten SLNs ($P=0,23$), eine Wundinfektion nach der OP ($P=0,46$), die Zeitspanne nach SLNE ($P=0,81$), das Geschlecht ($P=0,54$) und ein höheres Lebensalter ($P=0,69$) waren nicht signifikant.

3.5.1.1 Einfluss der Operation des Primärmelanoms auf Beinschwellungen bei Patienten mit SLNE

Patienten mit **Primärtumoren am Unterschenkel** hatten deutlich öfter gefühlte Schwellungen als Patienten mit Melanomen anderer Lokalisationen (50% im Vergleich zu 15%, $P=0,001$). Dagegen hatten Patienten mit einem Primärtumor (PT) am Oberschenkel weniger Schwellungen wahrgenommen als Patienten mit Melanomen anderer Lokalisationen (11,1% im Vergleich zu 37,5%, $p=0,04$). Eine Primärtumorlokalisierung an Fuß / Rumpf und ein erhöhter Sicherheitsabstand hatten keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf von den Patienten angegebene Schwellungen. Bemerkenswert ist auch, dass die Patienten, die mit einem **Transplantat** versorgt wurden, häufiger ein Schwellungsempfinden angaben ($P < 0,001$).

Bei SLNE-Patienten mit Primärmelanom des Oberschenkels hing die Volumenzunahme des Beines vom Sicherheitsabstand um den Primärtumor ab. Bei einem

Sicherheitsabstand von >1 cm betrug die mittlere Volumenzunahme des Beines 3,8%, bei Sicherheitsabstand von ≤ 1 cm dagegen nur 0,3% ($P=0,01$). Die Volumenzunahme findet sich dabei sowohl am Oberschenkel als auch am Unterschenkel. Das ist insofern bemerkenswert, als dass eine Exzision mit größerem Sicherheitsabstand eigentlich einen größeren Gewebeverlust und damit eine Volumenabnahme des Oberschenkels impliziert (Abb. 3.5.1.1).

Am Unterschenkel findet sich dagegen eine Tendenz geringerer Volumenzunahme nach der Exzision eines US-Melanoms mit einem großen Sicherheitsabstand. Hier scheint sich der Substanzdefekt durch die größere Exzision stärker auszuwirken. Die US-Volumenzunahme beträgt nur 0,5% bei einem SA von >1 cm, im Gegensatz zu 5,2% ($P=0,12$) bei nur kleinerem Sicherheitsabstand um ein am Unterschenkel lokalisiertes Melanom. Dieser Befund steht im Gegensatz zum subjektiven Schwellungsempfinden.

Wir stellten uns die Frage, wie sich die Oberschenkelvolumina nach SLNE verhalten, wenn Patienten mit Oberschenkelmelanomen ausgeschlossen werden. In dieser Konstellation kann eine OS-Schwellung eigentlich nur durch die SLNE verursacht sein. Außerdem entfällt ein wichtiger Störfaktor, weil ein Substanzdefekt durch die Operation des Primärtumors die gemessene Volumendifferenz möglicherweise verkleinert. Wir beobachteten einen prozentualen Volumenzugewinn des Oberschenkels von durchschnittlich $1,5\% \pm 4,7$ (55 ± 187 ml), was seinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur nicht-operierten Gegenseite darstellte ($P=0,02$).

3.5.2 Faktoren mit Einfluss auf die Beinvolumina nach CLND

Ein wichtiges Resultat der vorliegenden Untersuchung war, dass eine **tiefe, ilioinguinale CLND** zu einer signifikant höheren Volumendifferenz führte als eine nur oberflächlichere inguinale CLND. Parallel mit dem Ausmaß der Leistendisektion war auch die Anzahl entfernter Lymphknoten signifikant mit der Volumenzunahme des Oberschenkels korreliert ($r = 0,41$, $P=0,03$).

Nicht signifikant waren die Lokalisation des Primärtumors ($P=0,35$), die Transplantatversorgung ($P=0,37$) und der Sicherheitsabstand um den PT (bei PT des OS: $P=0,29$; bei PT des US: $P=0,55$). Es bestand weiterhin keine signifikante Korrelation zwischen der Drainagemenge nach Lymphadenektomie ($P=0,55$) und der prozentualen Volumendifferenz zwischen dem operierten und dem nicht-operierten Bein. Auch fand sich

keine signifikante Abhängigkeit der Volumendifferenz von der Zeitspanne nach CLND ($P=0,45$), einer Serombildung ($P=0,58$) oder einer Wundinfektion ($P=0,93$). Darüber hinaus waren das Geschlecht ($P=0,51$), ein erhöhtes Lebensalter ($P=0,38$), Adipositas ($P=0,83$) und Diabetes mellitus ($P=0,94$) ohne signifikanten Einfluss auf das in der Volumetrie festgestellte Ausmaß der Schwellung nach CLND

3.5.2.1 Einfluss des intrapelvinen Anteils einer ilioinguinalen Lymphadenektomie auf die Beinschwellung

Nach ilioinguinaler Dissektion war das operierte Bein durchschnittlich 5,5% ($\pm 4,5$) dicker als das nicht-operierte Bein, im Vergleich zu einer Volumendifferenz von nur 2,5% ($\pm 5,1$) nach ausschließlich inguinaler Dissektion. Dabei trat eine Volumenzunahme des Beines von 435 ml nach radikaler ilioinguinaler Lymphadenektomie auf. Der mittlere Volumenzugewinn des Beines nach oberflächlicher, inguinaler Lymphadenektomie betrug nur 175 ml. Wegen der vielfältigen Gründe für US-Schwellungen haben wir insbesondere den Volumenzugewinn des Oberschenkels nach Leistendissektion ausgewertet. Hierbei fand sich eine signifikant geringere Volumenzunahme nach inguinaler Lymphadenektomie im Vergleich zur radikaleren ilioinguinalen Dissektion. Eine Zusammenfassung aller Unterschiede in den Surrogatparametern der Schwellung zwischen Patienten mit rein inguinaler bzw. ilioinguinaler Lymphknotendissektion bietet Tabelle 3.5.2.1.

4. Diskussion

Bis heute sind Beinschwellungen nicht einheitlich definiert; die Quantifizierung von Beinschwellungen ist schwierig. Die Resultate verschiedener Arbeitsgruppen sind dadurch nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Wir versuchen in dieser Arbeit, die Begriffe „subjektives Schwellungsempfinden“, „klinisch diagnostizierbare Schwellung“ und „Beinvolumenzugewinn“ bezüglich Aussagekraft und relativer Häufigkeit näher zu charakterisieren. Um dies zu erreichen, wurden für diese Studie Patienten mit inguinaler Lymphknotenoperation, Patienten mit chronisch venöser Insuffizienz und Kontrollpersonen auf Beinschwellungen untersucht.

Das Lymphödem nach inguinaler Lymphadenektomie ist eine gefürchtete Komplikation. Am Arm ist es aufgrund der Häufigkeit des Mamma-Karzinoms gut untersucht. Weitaus weniger Studien haben sich mit dem Lymphödem des Beines nach inguinaler Lymphknotenchirurgie beschäftigt. Besonders wenig ist bislang über Schwellungen nach inguinaler SLNE bekannt.

Bei Patienten mit LK-Chirurgie interessierten uns drei Aspekte besonders: 1. Welche Faktoren erhöhen das Risiko, dass nach einer inguinalen Lymphknotenoperation Beinschwellungen auftreten? 2. Welche Rolle spielen die SLNE und die Exzision des Primärtumors als ursächliche Faktoren für Beinschwellungen? 3. Hat der intrapelvine Anteil der Leistendisektion einen Einfluss auf die Entstehung eines Lymphödems?

Wir versuchten, uns dem Problem von Beinschwellungen zu nähern, indem wir simultan drei Messgrößen erfassten: 1) das subjektive Schwellungsempfinden, 2) die klinisch diagnostizierbaren Schwellungen und 3) die Beinvolumina, gemessen mit dem „Image 3D“-Verfahren.

4.1 Schwierigkeiten bei der Quantifizierung von Beinschwellungen

Das subjektive Schwellungsempfinden erfassten wir mittels eines Fragebogens, in welchem nach allgemeinen Schwellungsempfindungen und darüber hinaus nach dem zusätzlichen Vorhandensein von spezifischen Schwellungssymptomen (Strumpfbandabdrücke, Schweregefühl bei Hitze, Engersitzen des Schuhs) gefragt wurde. Wir fanden in allen vier untersuchten Probandengruppen einen unerwartet hohen Anteil von Patienten, die ein diffuses Schwellungsempfinden angaben: 48% bei den CVI-Patienten, 31% bei den SLNE-Patienten und 74% bei den CLND-Patienten. Sogar 23%

der Kontrollpersonen gaben Schwellungsempfindungen an.

Strumpfbandabdrücke als einzeln stehendes Symptom wurden sehr häufig auch von den Kontrollpersonen beobachtet und sind daher wenig spezifisch. Das Vorhandensein von mindestens zwei Schwellungssymptomen erwies sich dagegen als sehr spezifisch, aber relativ wenig sensitiv. Das Engersitzen des Schuhs scheint indikativ für das Vorliegen von Schwellungen stärkeren Ausmaßes zu sein. Die Beine unserer Patienten mit LK-Chirurgie hatten einen signifikanten mittleren Volumenzugewinn von durchschnittlich über 400 ml (nicht im Ergebnisteil gezeigt), wenn dieses Symptom angegeben wurde.

Kontrollpersonen spürten ein Engersitzen des Schuhs kein einziges Mal.

Bemerkenswert ist, dass klinisch diagnostizierbare Oberschenkelschwellungen ausschließlich bei Patienten mit LK-Chirurgie auftraten und damit typisch für das sekundäre Lymphödem nach Lymphknotendissektion sind (Hach und Hach-Wunderle 2004, Stöberl 2011). Oberschenkelschwellungen waren sogar auch bei 2 der 74 Patienten mit SLNE diagnostizierbar. Flüssigkeitseinlagerungen am Unterschenkel sind dagegen typisch für Nebenerkrankungen wie CVI, Herz- oder Niereninsuffizienz. Sie können auch durch die Operation von primären Melanomen des Unterschenkels oder durch Medikamenteneinnahme entstehen (Stöberl 2011).

Unsere Untersuchungen zeigen außerdem, dass Schwellungsempfindungen viel häufiger sind als eine klinisch detektierbare Schwellung. Mögliche Ursachen von Schwellungsempfindungen sind die eben beschriebenen Nebenerkrankungen, die auch zu einer klinisch sichtbaren Unterschenkelschwellung führen können, oder so genannte „Occasional leg“-Symptome, die sich teilweise auf emotionale Störungen zurückführen lassen (Blättler et al. 2008). Leidenius et al. haben vermutet, dass die Prävalenz von Lymphödemem bei der Benutzung von Fragebögen deutlich überschätzt wird (Leidenius et al. 2005). Natürlich spielt bei der Angabe eines subjektiven Schwellungsempfindens eine unterschiedliche Perzeption vergleichbarer Empfindungen durch unterschiedlich strukturierte Persönlichkeiten eine Rolle. Unsere Untersuchungen der Beinvolumina bei operierten Patienten zeigen jedoch, dass die Patienten mit Schwellungsempfinden, aber ohne klinische Schwellungszeichen eine deutlich höhere mittlere Volumenzunahme des Beines hatten als Patienten, die weder ein Schwellungsempfinden angaben, noch klinische Zeichen der Schwellung zeigten (2,2% vs. 0,9%). Obwohl in der klinischen Untersuchung keine Schwellungen entdeckt werden konnten, hatten diese Patienten durchschnittlich eine Flüssigkeitseinlagerung von 150 ml im betroffenen Bein. Derart

geringe Flüssigkeitseinlagerungen können anscheinend bei der klinischen Untersuchung nicht immer aufgedeckt werden. Sie werden aber von den Patienten als gefühlte Schwellung wahrgenommen und können mit dem „Image 3D“-System detektiert werden. Diese geringgradigen Flüssigkeitseinlagerungen könnten die bisher unerklärte hohe Prävalenz der Schwellung bei der Verwendung von Fragebögen erklären.

Ein Ziel von volumetrischen Messungen in vorherigen Studien war es, einen Schwellenwert der Volumendifferenz des operierten Beines zur Gegenseite zu ermitteln, der als objektives Entscheidungskriterium für die Diagnose eines Lymphödems dienen soll. Basierend auf dem von uns ermittelten Schwellenwert von mindestens 2,4% Bein volumendifferenz, der auf dem Schwellungsempfinden als Goldstandard beruht, erhalten wir sehr hohe „Schwellungsraten“ von 34% nach SLNE und 74% nach CLND. Diese Werte stimmen aber tatsächlich gut überein mit der Häufigkeit der gefühlten Schwellung (31% und 74%).

Baas ermittelte einen volumetrischen Grenzwert des Lymphödems von mind. 6,5% Volumenzuwachs des betroffenen Beines, indem bei einer gesunden Kontrollgruppe von 27 Probanden eine Variationsbreite in der Volumendifferenz zwischen beiden Beinen von 0-6,5% gefunden wurde. Von dieser Beobachtung ausgehend, wurden Bein volumendifferenzen bis 6,5% als normal und Volumendifferenzen, die darüber hinausgehen, als pathologische Schwellung interpretiert (Baas et al. 1992). Bei Anwendung des von Baas et al ermittelten Schwellenwertes von 6,5% Volumenzunahme würden 7% unserer SLNE-Patienten und 35% der CLND-Patienten als von einem leichten Lymphödem betroffen kategorisiert werden. Von Spillane wurde, auf subjektiven Patientenangaben basierend, ein Cut-Off-Wert von $\geq 15\%$ Volumenzunahme ermittelt (Spillane et al. 2008). Im Vergleich zu unserer Studie ist das Patientenkollektiv jedoch allein aus Patienten nach CLND zusammengesetzt. Damit bestanden also durchschnittlich viel stärker ausgeprägte Beinschwellungen als in unserem Kollektiv, welches zu einem großen Anteil aus Patienten nach SLNE bestand. Darüber hinaus wurden von Spillane nur Schwellungen, die von den Patienten als „mittelgradig“ oder „schwergradig“ eingestuft wurden, berücksichtigt. Der von Spillane errechnete Schwellenwert hatte zwar eine sehr hohe Spezifität (95%), aber eine niedrige Sensitivität (56%) (Spillane et al. 2008). Dies zusammen kann erklären, warum wir im Vergleich zu dieser Studie einen deutlich niedrigeren Schwellenwert errechnet haben. Bei Anwendung des von Spillane ermittelten Grenzwertes von 15% würde keiner unserer Patienten nach CLND als von einem

Lymphödem betroffen kategorisiert. Die resultierenden großen Unterschiede in den Schwellungsraten verdeutlichen, wie abhängig die Prävalenz des Lymphödems vom jeweils gewählten Schwellenwert ist. Wie aus Tab. 4.4 ersichtlich, kann auch eine Rangfolge der Sensitivität bezüglich der Untersuchungsmethoden aufgestellt werden. Dabei ergeben sich bei Kategorisierung nach dem Schwellungsempfinden die höchsten Schwellungsraten, deutlich niedrigere Raten basierend auf der klinischen Untersuchung, während die Definition von Schwellung über einen Volumenunterschied $>6,5\%$ in einer scheinbar noch geringeren Prävalenz mündet. Diese Beobachtungen zeigten, dass die Prävalenz von Beinschwellungen je nach Methode der Erfassung und, bei quantitativen Messverfahren, je nach dem gewählten Schwellenwert variiert. Die höchsten Schwellungsraten werden durch Fragebögen ermittelt, deutlich geringere Schwellungsraten durch die klinische Untersuchung. Die geringsten Schwellungsraten werden gefunden, wenn die in der Literatur gebräuchlichen volumetrischen Schwellenwerte des Lymphödems zu Grunde gelegt werden.

4.2 Erfassung von Schwellungen mittels dynamischer volumetrischer Messungen

Das Beinvolumen erfassten wir in dieser Arbeit in zwei verschiedenen Messungen: einmal nach zehnminütigem Stehen und einmal nach zehnminütigem Hochlagern der Beine. Damit haben wir auch die Veränderung des Beinvolumens nach einem Positionswechsel gemessen. Wir versprachen uns von diesen dynamischen Volumenmessungen nicht nur die aktuell bestehende Schwellung des Beines zu erfassen, sondern die dahinter stehende Pathophysiologie eines kompromittierten Lymphabflusses von Patienten nach Lymphknoten Chirurgie sichtbar machen zu können. Unsere Vermutung war, dass sich nach Hochlagern der Beine das gemessene Beinvolumen in allen Gruppen reduzieren müsste. Darüber hinaus war unsere Hypothese, dass das Beinvolumen nach Hochlagern in den einzelnen Gruppen unterschiedlich stark rückläufig sein müsste und dass die Gruppe der Kontrollpersonen dabei den Maßstab für einen unbeeinflussten physiologischen Volumenrückgang darstellen würde.

Die Kontrollpersonen zeigten erwartungsgemäß nur eine sehr geringe Volumenabnahme nach Hochlagern. In der Gruppe der operierten Patienten wirken wahrscheinlich zwei gegenläufige Effekte: Einerseits besteht eine Einschränkung des Lymphrückflusses während des Hochlagerns durch die Unterbrechung der Lymphgefäße und die

postoperative Vernarbung, andererseits liegt eine erhöhte Menge an Lymphflüssigkeit im Gewebe vor, welche einen größeren hydrostatischen Druck während des Hochlagerns ausübt. Dieser Druck könnte zur Verstärkung des Volumenstromes in den Lymphbahnen und somit zu einem größeren Volumenrückgang führen. In unserer Untersuchung haben wir eine Tendenz dahingehend gefunden, dass bei den operierten Patienten ein größerer Volumenrückgang zu beobachten war. Die prozentual und absolut stärkste Volumenabnahme wurde bei Patienten nach SLNE beobachtet (1,0%), wobei der Unterschied zu den CLND-Patienten sehr gering war (0,9%). Dieser Beobachtung könnte zugrunde liegen, dass der Lymphfluss bei Patienten mit CLND deutlich stärker eingeschränkt ist als bei Patienten mit SLNE. Ohne diese Blockade müsste es bei CLND-Patienten zu einem erhöhten Lymphstrom bedingt durch den größeren hydrostatischen Druck kommen. In der Gruppe der CVI-Patienten haben wir erwartet, dass das Beinvolumen besonders starken Schwankungen unterliegen müsste, da insuffiziente Venenklappen im Stehen zu einer raschen Füllung der Beinvenen führen, die nach Hochlagern der Beine rasch wieder verschwinden sollte. Der Mittelwert der Volumenabnahme nach Hochlagern lag tatsächlich über dem der Kontrollen, beträgt aber im Durchschnitt nur 0,9% des Beinvolumens.

Die dynamischen Volumenmessungen weisen darauf hin, dass sich das durch ein Lymphödem erhöhte Beinvolumen beim Hochlagern zurückbildet. Andererseits wirkt eine erhebliche Blockade des Rückstroms nach CLND dieser Tendenz entgegen. Die bekannten Volumenschwankungen bei CVI-Patienten dürften größer ausfallen, wenn das Volumen am hoch gelagerten Bein gemessen werden könnte.

4.3 Beinschwellungen nach inguinale Lymphknotenchirurgie

4.3.1 Risikofaktoren für das postoperative Lymphödem

In vorherigen Studien beschriebene Einflussfaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Lymphödems waren das Ausmaß der LK-Chirurgie, Komplikationen der Operationswunde (Soran et al. 2006, Starritt et al. 2004), die Art der Nachbehandlung (Karakousis 2006), der Aktivitätsgrad der betroffenen Extremität (Soran et al. 2006), eine Adipositas (Helyer et al. 2010), das Lebensalter (Starritt et al. 2004) und eine zusätzliche Bestrahlung (Herd-Smith et al. 2001, Starritt et al. 2004).

SLNE-Patienten mit postoperativem Serom wiesen in unserer Untersuchung signifikant

häufiger eine Beinschwellung auf. Diese Assoziation zwischen Serom und Schwellung ist nahe liegend, weil ein Serom durch eine Blockade im Verlauf großer Lymphgefäße zustande kommt. Wir haben darüber hinaus gefunden, dass adipöse SLNE-Patienten signifikant häufiger sowohl klinisch detektierbare als auch volumetrisch nachweisbare Schwellungen aufwiesen. Für CLND-Patienten konnten wir dies nicht zeigen, was an der geringen Fallzahl dieser Gruppe liegen könnte. Andere Autoren haben einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Lymphödem bei Patientinnen mit Brustkrebs beschrieben (Helyer et al. 2010, Soran et al. 2006, Goldberg et al. 2010). Es ist bekannt, dass der Lymphfluss durch eine Adipositas behindert wird und dass es bei Adipösen auch ohne Operation zu einer Anreicherung von proteinreicher Lymphflüssigkeit im subkutanen Gewebe kommt (Yosipovitch et al. 2007). Allerdings fand Spillane keinen Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Lymphödem, speziell nach inguinaler bzw. ilioinguinaler CLND (Spillane et al. 2008). Sabel hat bei Patienten mit inguinaler Lymphknotendisektion beobachtet, dass ein erhöhter BMI einen unabhängigen Risikofaktor für Wundkomplikationen darstellt (Sabel et al. 2007). Die resultierenden Vernarbungen können ihrerseits zur Ursache von Schwellungen werden. Soran hat die Wundinfektion als Risikofaktor des Lymphödems beschrieben (Soran et al. 2006). Bei der geringen Wundinfektionsrate für Patienten mit SLNE und der nur geringen Fallzahl von Patienten mit CLND konnten wir in dieser Studie jedoch keinen Einfluss der Wundinfektion auf die klinisch diagnostizierbare Schwellung bzw. auf den Volumenzugewinn des operierten Beines nachweisen. Patienten mit Wundinfektion nach SLNE hatten allerdings häufiger ein subjektives Schwellungsempfinden.

Die Operation des Primärtumors war für SLNE-Patienten ein Einflussfaktor, der weiter unten ausführlich diskutiert wird, für CLND-Patienten war sie hingegen nicht von Bedeutung. Die Anzahl der entfernten SLNs erwies sich als ebenfalls nicht signifikant. Goldberg fand bei Brustkrebspatientinnen damit übereinstimmend keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der entfernten Sentinel-Lymphknoten und der Prävalenz eines postoperativen Armödems (Goldberg et al. 2010).

Starritt hat ebenso wie wir keine Korrelation zwischen der Zeit, die die Lymphknotenoperation zurücklag, und der Häufigkeit bzw. dem Schweregrad des Lymphödems gefunden (Starritt et al. 2004). Spillane beschrieb im Gegensatz dazu für Patienten nach inguinaler LK-Chirurgie, dass eine Beinschwellung häufig schon sehr früh beginnen, sich innerhalb von 6 Monaten aber oftmals wieder zurückbilden würde (Spillane

et al. 2008). Damit übereinstimmend fand James bei Patienten nach ilioinguinaler Lymphknotendisektion, dass die Schwellung des Beines in den ersten sechs Monaten am stärksten ausgeprägt ist (James 1982). Andererseits zeigt ein Review von Cormier (Cormier et al. 2010) eher eine mögliche Zunahme der Prävalenz von Lymphödemen mit fortschreitender Zeit nach der OP.

Weibliche Patienten gaben nach SLNE häufiger ein Schwellungsempfinden an als männliche. Dies könnte jedoch, wie an anderer Stelle ausführlich beschrieben, auf die häufigere Unterschenkellokalisation des primären Melanoms bei Frauen zurückzuführen sein. El Ansari fand bei einer Befragung zum physischen und psychischen Wohlbefinden, dass Frauen öfter gesundheitliche Probleme angaben als Männer, ohne tatsächlich auch häufiger krank zu sein (El Ansari et al. 2011). Das heißt, dass Frauen Veränderungen des eigenen Körpers wie Schwellungen genauer wahrnehmen könnten. Frauen sind auch bezüglich des postoperativen Schmerzempfindens sensibler als Männer (Aubrun et al. 2005). Bei weiblichen CLND-Patienten wurden häufiger Schwellungen des Oberschenkels bei der klinischen Untersuchung gefunden als bei männlichen Patienten. Dadurch ergibt sich die Vermutung, dass die Fettgewebenskonsistenz bzw. -verteilung bei Frauen die Ödembildung beeinflusst. Vorangegangene Studien zeigten zwar keinen Einfluss des Geschlechtes auf die Lymphödemeinigung, allerdings bezieht sich ein Großteil der Forschung zu Lymphödemen auch auf die axilläre Dissektion nach Mamma-Karzinom, wodurch ein Geschlechtervergleich erschwert ist. Ein Review von Rockson kommt zu der Schlussfolgerung, dass es keine Rolle für die Entwicklung eines Lymphödems spielt, ob bei der Frau ein prä- oder postmenopausaler Status vorliegt (Rockson 1998).

Wie Helyer, Spillane und Starritt fanden auch wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer postoperativen Schwellung nach Lymphknotenchirurgie und dem Lebensalter (Helyer et al. 2010, Spillane et al. 2008, Starritt et al. 2004). Allerdings wurden US-Schwellungen bei älteren Patienten mit CLND häufiger klinisch diagnostiziert. Für einen Zusammenhang mit dem Alter spricht, dass eine bestehende chronisch venöse Insuffizienz einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Lymphödems der unteren Extremität darstellt (Kerchner et al. 2008), und diese sich wiederum häufiger als Komorbidität bei älteren Patienten findet. Im Gegensatz dazu beschreibt Armer, dass jüngere Patienten sogar häufiger unter einem Armlymphödem nach Mammakarzinom zu leiden scheinen (Armer und Fu 2005). Dies mag damit zu tun haben, dass bei älteren Patienten mitunter weniger radikale Operationsverfahren angewendet werden.

4.3.2 Beinschwellungen nach Sentinel-Lymphonodektomie

Die inguinale SLNE gilt als komplikationsträchtiger als eine SLNE in anderer Lokalisation (Wrone et al. 2000, Kretschmer et al. 2008). Das gilt insbesondere in Bezug auf postoperative Schwellungen. Nach inguinaler SLNE werden in der Literatur Schwellungsraten zwischen 1,5% und 12,5% angegeben (Wrightson et al. 2003, Topping et al. 2004, Wrone et al. 2000, Kretschmer et al. 2008, Verdier et al. 2007).

Nach der Operation eines primären Melanoms mit Sicherheitsabstand und einer zusätzlichen, inguinalen SLNE gaben 31% der Patienten Schwellungsempfindungen im Fragebogen an. Schwellungsempfindungen sind in der Mehrzahl der Fälle als ein Dyskomfort leichten Grades einzuschätzen. Die Lokalisation des Primärtumors am Unterschenkel und damit verknüpft eine Transplantatversorgung führten zu mehr „gefühlten Schwellungen“. Man könnte unterstellen, dass Missempfindungen im Narbenbereich besonders am Unterschenkel als Schwellungsempfinden fehlinterpretiert werden. Schwellungsempfindungen wurden signifikant häufiger im Zusammenhang mit einer Wundinfektion angegeben. Dem könnte zu Grunde liegen, dass eine Wundinfektion zu verstärkter Narbenbildung mit konsekutiver Störung des Lymphflusses führen kann.

Unterschenkelmelanome werden meist bei Frauen diagnostiziert. Auch in unserem Patientenkollektiv war bei Frauen der Primärtumor häufiger als bei Männern am Unterschenkel lokalisiert. Dies könnte erklären, warum Frauen signifikant mehr Schwellungsempfindungen als Männer hatten.

Klinisch detektierbare Schwellungen nach Melanom-Exzision plus SLNE waren zwar nur halb so häufig wie die „gefühlte Schwellung“, wurden aber immerhin bei 15% der Patienten gefunden. Auffällig war ein anderes Schwellungsmuster bei den SLNE-Patienten: Während wir bei CLND-Patienten Schwellungen am Oberschenkel und am Unterschenkel in gleicher Häufigkeit beobachtet haben, war bei den SLNE-Patienten klinisch detektierbar meist nur der Unterschenkel betroffen.

Die durchschnittliche Volumenzunahme des operierten Beines im Vergleich zur Gegenseite betrug 1,5%. Über der von Baas (Baas et al. 1992) definierten Lymphödemschwelle von 6,5% Volumenzugewinn im Vergleich zur Gegenseite lagen 7% unserer SLNE-Patienten. De Vries hatte unter Anwendung desselben Grenzwertes bei Patienten mit inguinaler SLNE eine Prävalenz des Lymphödems von 6% gefunden

(de Vries et al. 2006). Jose berichtete eine Inzidenz von 7% diagnostiziert durch klinische Untersuchung und bestätigt durch eine auch volumetrisch gefundene Volumenzunahme der operierten Seite jeweils über 6% (Jose et al. 2006).

Die signifikanten Faktoren der „gefühlten Schwellung“ (Unterschenkellokalisation des Primärmelanoms, weibliches Geschlecht, Transplantatversorgung des Primärtumors) konnten tendenziell auch in der klinischen Untersuchung nachvollzogen werden, nicht aber durch die volumetrischen Messungen.

Dabei muss beachtet werden, dass die Exzision des Primärtumors lediglich zu Schwellungen distal der Wunde führen kann. Am distalen Unterschenkel gibt es nur kleinere Lymphgefäße und ein spärliches Subkutangewebe. Damit existiert offenbar nicht genügend Raum, um volumetrisch gut messbare Schwellungen zu erzeugen. Dessen ungeachtet führt die Exzision am Unterschenkel überdurchschnittlich häufig zu Schwellungsempfindungen.

Karakousis berichtete über eine größere Neigung zu Lymphödemen bei Exzision des Primärtumors mit größerem Sicherheitsabstand (Karakousis 2006). Wir konnten diesen Zusammenhang volumetrisch nur bei Oberschenkelmelanomen nachvollziehen. Hier betrug die mittlere Volumenzunahme des Beines 3,8% bei großem Sicherheitsabstand, aber nur 0,3% bei kleinem Sicherheitsabstand. Dieses Ergebnis ist nicht unerwartet, weil distal einer Oberschenkelnarbe ein ausreichend großes Drainagegebiet vorhanden ist, sodass volumetrisch messbare Schwellungen entstehen können. Zudem können bei der Exzision des Primärtumors größere Lymphkollektoren des ventromedialen Bündels verletzt werden, insbesondere medial des Kniegelenkes und im ventromedialen Bereich des Oberschenkels.

Auch bei Ausschluss der Patienten mit einer Lokalisation des Primärtumors am Oberschenkel haben wir bei den SLNE-Patienten eine signifikante Erhöhung des Oberschenkelvolumens im Vergleich zur Gegenseite gefunden. Das heißt, dass auch die SLNE selbst Beinschwellungen erzeugt. Unsere Ergebnisse belegen daher eindeutig, dass sowohl die inguinale SLN - Biopsie als auch die zugehörige Operation eines primären Melanoms Beinschwellungen auslösen bzw. verstärken können.

4.3.3 Beinschwellungen nach inguinaler und ilioinguinaler Dissektion von Melanommetastasen

Es ist bis heute nicht zweifelsfrei geklärt, ob eine zusätzlich zur inguinalen Dissektion durchgeführte iliakale Dissektion das Lymphödemrisiko erhöht. In der Literatur werden die Lymphödemraten zwischen 13,5% und 40% nach superfizieller Leistendissektion (van der Ploeg et al. 2011, Kissin et al. 1987, Karakousis und Driscoll 1994, Shada und Slingluff 2011) und zwischen 13% und 78% nach kombinierter ilioinguinaler Lymphadenektomie angegeben (van der Ploeg et al. 2011, Kissin et al. 1987, Strobbe et al. 1999, Karakousis und Driscoll 1994, Shaw und Rumball 1990, Sabel et al. 2007, Mall et al. 2009). Manche Autoren berichten über tendenziell höhere Schwellungsraten infolge der zusätzlichen Ausräumung im kleinen Becken (van der Ploeg et al. 2011, Shaw und Rumball 1990, Sabel et al. 2007) andere bezweifeln, dass der iliakale Anteil der Dissektion die Schwellungsraten erhöht (Kissin et al. 1987, Karakousis und Driscoll 1994, Spillane et al. 2008, Hughes et al. 2000). Die Zweifel werden durch die Beobachtung genährt, dass eine isolierte intrapelvine Lymphadenektomie meist keine Beinschwellungen zur Folge hat. Das deckt sich mit Erfahrungen, dass selbst nach bilateralen iliakalen Lymphadenektomien wegen Prostatakarzinomen kaum einmal Beinschwellungen auftreten.

Das adäquate Ausmaß einer Leistendissektion muss noch durch prospektive Studien etabliert werden. Dabei dürfte der Effekt auf das Gesamtüberleben bzw. auf die lokale Befundkontrolle die entscheidende Rolle spielen. Bei Patienten mit klinisch unauffälligen inguinalen LK wäre insbesondere eine Verbesserung der nuklearmedizinischen Bildgebung wünschenswert, um eine direkte Lymphdrainage vom Primärtumor zu den intrapelvinen LK besser nachweisen zu können. Dies könnte hier die Entscheidung zur intrapelvinen Dissektion erleichtern (Kretschmer et al. 2003).

Bis zum Nachweis eines Überlebensvorteils durch die radikalere Chirurgie muss die aus einer ilioinguinalen CLND resultierende zusätzliche Morbidität jedoch genau beobachtet werden. Unsere komplexen Untersuchungen zu verschiedenen Surrogatparametern der Beinschwellung suggerieren eindeutig, dass der iliakale Anteil der ilioinguinalen CLND zu verstärkten Beinschwellungen beiträgt. Patienten mit ilioinguinaler Lymphadenektomie waren bezüglich aller Surrogatparameter der Schwellung häufiger betroffen. Ein allgemeines Schwellungsempfinden äußerten mehr als zwei Drittel der radikal operierten Patienten, aber nur die Hälfte der Patienten mit oberflächlicher Dissektion. Die radikal Operierten berichteten häufiger von Schwellungsempfinden bei Hitze oder einem zu eng sitzenden Schuh. Manuelle Lymphdrainagen wurden Patienten mit ilioinguinaler CLND häufiger verschrieben.

In wenigen Studien wurde die Volumenzunahme der unteren Extremität gemessen, meist mit Hilfe von Wasserverdrängungstechniken. Nach Leistendisektion beobachtete James (James 1982) eine Volumenzunahme von >100 ml bei 80% der operierten Beine und von >500 ml bei 30% der operierten Beine. Bei Anwendung des von Baas definierten Schwellenwertes für ein geringgradiges Lymphödem von 6,5% Volumenzunahme (Baas et al. 1992) würden 35% unserer Patienten als von einem leichten Lymphödem betroffen kategorisiert werden (27% nach inguinaler, 39% nach ilioinguinaler CLND). De Vries (de Vries et al. 2006) fand dagegen, dass 64% der Patienten mit ilioinguinaler CLND (9 von 14) über der Lymphödemschwelle von 6,5% lagen. Spillane benutzte einen Schwellenwert von 15% Volumendifferenz (Spillane et al. 2008). Nach dieser Definition wäre keiner unserer CLND-Patienten von einem Lymphödem betroffen.

Die von uns ermittelte Lymphödemrate von 35% steht im Kontrast zu einer klinischen Ödemrate von 50% und zu subjektiven Schwellungsempfindungen bei über 70% der Patienten mit Leistendisektion.

Die Registrierung von Schwellungen des Unterschenkels ist theoretisch ungenauer, weil die Gründe für US-Schwellungen vielfältig sind. Da das sekundäre postoperative Lymphödem am Oberschenkel beginnt (Hach und Hach-Wunderle 2004), scheint uns eine isolierte Volumenmessung des Oberschenkels zur Quantifizierung des postoperativen Lymphödems am besten geeignet zu sein. Wir fanden eine signifikant höhere Flüssigkeitseinlagerung in den Oberschenkel nach der radikaleren ilioinguinalen CLND ($P=0,006$).

Unabhängig von den verschiedenen Definitionen der oberen Grenze der Leistendisektion existiert eine Vielzahl von technischen Modifikationen, welche alle zum Ziel haben, die postoperative Morbidität und damit die Lymphödemraten zu vermindern. Dazu gehören die Erhaltung der V. saphena magna, die Schonung der Fascia lata und die Transposition des Musculus sartorius auf die Femoralgefäße (Abbas und Seitz 2011). Außerdem wurden minimal invasive, endoskopische Techniken eingeführt (Schneider et al. 2003, Spillane et al. 2011, Delman et al. 2010). Wegen einer fehlenden methodischen Standardisierung bei der Erfassung des Ausmaßes eines Lymphödems konnte bisher keine dieser Techniken ihre Überlegenheit bezüglich postoperativer Schwellungen eindeutig beweisen (Abbas und Seitz 2011). Die Volumenmessung speziell des Oberschenkels mit neu entwickelten volumetrischen Messmethoden wie dem „Image 3D“ scheint geeignet, postoperative Lymphödeme in zukünftigen Studien reproduzierbar zu quantifizieren.

4.4 Methoden zur Erfassung von Beinschwellungen

Die Erfassung von Beinschwellungen ist bislang kaum standardisiert und stark von der Untersuchungsmethode abhängig. Oft basieren die Angaben zur Häufigkeit von Schwellungen auf der klinischen Untersuchung und Anamnese. Naturgemäß sind diese Ergebnisse vom Untersucher bzw. der Perzeption des Patienten abhängig. Die Schwellungsanamnese alleine ist nach LK-Chirurgie wenig spezifisch. So klagte auch knapp ein Viertel unserer Kontrollpatienten über Beinschwellungen.

Bei der retrospektiven Erfassung von Schwellungsparametern aus den Krankenunterlagen dürften große Ungenauigkeiten der Daten vorliegen. Darauf basierende Ergebnisse müssen daher mit Zurückhaltung interpretiert werden. Messungen der Extremitätenumfänge an definierten Stellen wurden von verschiedenen Autoren vorgeschlagen (Holmes et al. 1977, Karakousis und Driscoll 1994), haben sich in unseren Händen allerdings als schlecht reproduzierbar erwiesen (Kretschmer et al. 2008).

Für die Gewährleistung der Vergleichbarkeit von Studien ist der richtige Zeitpunkt der Untersuchung entscheidend: Schwellungsraten, die von manchen Untersuchern unmittelbar nach der Lymphknotenoperation oder zumindest noch während des Krankenhausaufenthaltes erhoben wurden, dürften wenig repräsentativ sein, weil sich das Lymphödem erst nach der Entfernung der Lymphdrainagen unter ambulanter Belastung entwickelt. Tonouchi et al haben die Schwere des Ödems nach der Dauer des Persistierens der Schwellungen klassifiziert (Tonouchi et al. 2004). Dieser Ansatz wird durch Beobachtungen in Frage gestellt, die suggerieren, dass ein Lymphödem im Zeitverlauf eher noch zunehmen kann (Cormier et al. 2010).

Die Bestimmung eines Lymphödems mit Hilfe der Impedanzanalyse ist ein interessanter Ansatz. Bei dieser Methode werden die Veränderungen des elektrischen Wechselstromwiderstandes im ödematösen Gewebe gemessen. Nachteile hierbei sind jedoch, dass die notwendigen Messgeräte nicht überall verfügbar sind und dass die Diagnose eines Lymphödems allein auf der Veränderung der Menge der interstitiellen Flüssigkeit im Gewebe beruht.

Nur wenige Studien zum postoperativen Lymphödem basierten auf volumetrischen Messungen. Die von Baas und de Vries gewählte Methode der Wasserplethysmographie ist zwar sehr genau, hat aber den Nachteil, dass sie sehr aufwendig ist in der

Durchführung und unkomfortabel für den Patienten (Baas et al. 1992, de Vries et al. 2006). Spillane hat volumetrische Messungen mit Hilfe eines Perometers durchgeführt (Spillane et al. 2008). Bei Messung mit einem Perometer wird ein beweglicher Messrahmen mit lichtemittierenden Dioden über die Extremität geschoben und diese so genau vermessen. Nachteilig ist, dass jeweils nur ein Bein gemessen werden kann und nicht beide Beine gleichzeitig wie es bei „Image 3D“ möglich ist. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass bei Wiederholungsmessungen an einem Bein der gleiche Messbereich gewählt wird, um die Vergleichbarkeit mit vorherigen Messungen zu gewährleisten (Jünger et al. 2006).

Die von uns durchgeführten Volumenmessungen mit „Image 3D“ erwiesen sich als ausgesprochen hilfreich. Wir fanden, dass das allgemeine Schwellungsempfinden gut mit dem ermittelten Volumenunterschied zwischen dem operierten Bein und dem nicht-operierten Bein korreliert. Als Schwachstelle erwies sich, dass das „Image 3D“-Messsystem bei sehr adipösen Patienten versagt: Faltenbildung an den Beinen verhindert ein korrektes Messen des Beinvolumens.

Eine weitere Schwäche dieses Messsystems ist, dass nur am stehenden Patienten zuverlässig gemessen werden kann. Das hat unsere dynamischen Messungen nach Hochlagern der Beine sicher gestört. Trotz unserer Bemühungen, die Zeit zwischen Hochlagern der Beine und Messen im Stehen möglichst kurz zu halten, wurde der Effekt des Hochlagerns mit großer Wahrscheinlichkeit während der Messung teilweise wieder aufgehoben. Dies hat die Auswertbarkeit der Ergebnisse der dynamischen Messungen eingeschränkt. Schon nach kurzem Stehen könnten die Flüssigkeitseinlagerungen in den Beinen wieder auftreten.

Bislang steht für die direkte Beobachtung des Lymphabflusses die Lymphoszintigraphie zur Verfügung, die aber keine zufrieden stellende Auflösung hat. Magnetresonanz-Lymphangiographie hingegen ist ein prinzipiell geeignetes, aber noch nicht etabliertes Verfahren, welches zudem teuer und aufwändig ist (Liu et al. 2010). Liu konnte zeigen, dass mittels kontrastmittelverstärkter MRT-Aufnahmen sowohl die präzise Darstellung der Anatomie der lymphatischen Gefäße und der Lymphknoten möglich ist als auch funktionelle Aussagen. So zeigte er, dass die maximale Geschwindigkeit des Lymphtransportes des Kontrastmittels Gadobenat-Dimeglumin bei Patienten mit primärem Lymphödem erniedrigt war.

Hinsichtlich der Dynamik des Lymphabflusses konnten wir mit Hilfe unserer Methode keine

klinisch relevanten Ergebnisse erzielen. Generell hat die Volumetrie ihre Stärken vor allem bei der quantitativen Erfassung von proximal gelegenen Schwellungsursachen (SLNE in der Leiste, Serom, großer Sicherheitsabstand am Oberschenkel). Liegt die Schwellungsursache eher distal (am Unterschenkel), ist die Befragung bezüglich des Schwellungsempfindens überlegen, weil weiter distal nur ein kleines Drainagegebiet vorhanden ist, in welchem kaum volumetrisch gut erfassbare Schwellungen entstehen können.

5. Zusammenfassung

Beinschwellungen nach inguinaler Lymphknotenoperation sind noch nicht umfassend erforscht. Auch die Begriffe „Schwellungsempfinden“, „klinisch diagnostizierte Schwellung“ und „Lymphödem“ sind bislang unzureichend charakterisiert. Insbesondere ist der Zusammenhang von subjektiv wahrgenommener Schwellung, klinisch gefundener Schwellung und volumetrisch bestimmter Bein volumenzunahme kaum untersucht. Es fehlt daher die Grundlage, die Ergebnisse bisheriger Studien zu Häufigkeit und Schweregrad von Beinschwellungen vergleichen zu können. Die volumetrischen Messungen dieser Arbeit haben wir mit dem „Image 3D“-System durchgeführt, welches im Rahmen dieser Studie auch als Messmethode der klinischen Forschung etabliert werden sollte. Neben der Messung der Bein volumendifferenz des operierten Beines zur Gegenseite wollten wir auch prüfen, ob sich eine Einschränkung des Lymphflusses auf der operierten Seite durch Beobachtung der Volumenveränderungen zwischen der Volumenmessung nach Stehen und nach Hochlagern der Beine nachweisen lässt.

Eine wichtige Frage war, welche Risikofaktoren nach inguinaler Lymphknotenoperation zu postoperativen Beinschwellungen beitragen. Des Weiteren sollten Häufigkeit und Schweregrad des Auftretens von Beinschwellungen nach der vergleichsweise wenig invasiven SLNE untersucht werden. Die Arbeit sollte in diesem Rahmen auch prüfen, ob die Schwellungen nach SLNE durch die inguinale SLN-Biopsie oder vielmehr durch die Exzision von primären Melanomen des Beines hervorgerufen werden. Ein weiteres Ziel der Arbeit war, zu klären, ob nach radikaler ilioinguinaler CLND die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Lymphödems im Vergleich zur rein inguinalen CLND erhöht ist.

Zum Erreichen der Ziele dieser prospektiven Studie haben wir verschiedene Aspekte von Beinschwellungen bei 164 Probanden (31 Kontrollpersonen, 25 Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz, 74 Patienten mit inguinaler Sentinel-Lymphonodektomie, 34 mit kompletter inguinaler Lymphknotendissektion) analysiert: a) die subjektiv wahrgenommene Schwellung, b) die klinisch gefundene Schwellung und c) Bein volumendifferenzen, ermittelt durch Volumenmessung der Beine mittels des „Image 3D“-Verfahrens. Beim „Image 3D“-Verfahren werden digitale Bilder der Beine aufgenommen, die die Erstellung von dreidimensionalen Modellen ermöglichen. Mit Hilfe dieser Modelle kann das Beinvolumen berechnet werden. Die Volumenmessungen der Beine wurden jeweils nach Stehen und nach Hochlagern durchgeführt, um auch die Volumenverschiebung

beobachten zu können.

23% der Kontrollpersonen, 48% der Patienten mit CVI, 31% der Patienten nach SLNE und 74% der Patienten nach CLND gaben Schwellungsempfinden im Fragebogen an.

Die klinisch gefundenen Schwellungsraten waren deutlich niedriger und betragen 3% bei den Kontrollpersonen, 13% bei den Patienten mit CVI, 15% bei den Patienten nach SLNE und 50% bei den Patienten nach CLND.

Die mittels „Image 3D“-System gemessene mittlere Beinvolumendifferenz betrug bei Patienten mit SLNE 1,5% und bei Patienten mit CLND 4,5%. Bei den Kontrollpersonen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen rechtem und linkem Bein gefunden werden.

Ab einer Volumendifferenz zwischen operiertem und nicht-operiertem Bein von $>2,4\%$ ist mit der Angabe von Schwellungsempfindungen zu rechnen. Bei der Anwendung eines Grenzwertes von 6,5% Volumenzunahme des operierten Beines betragen die Lymphödemraten nach SLNE und CLND 7% bzw. 35%.

Patienten mit inguinale Lymphknotenchirurgie haben wir in drei Gruppen unterteilt: 1) Patienten ohne Schwellungsempfinden und ohne klinisch diagnostizierbare Schwellungen, 2) Patienten mit rein subjektiv wahrgenommener Schwellung und 3) Patienten mit subjektiv wahrgenommener und auch klinisch gefundener Schwellung. In diesen Gruppen betragen die mittleren Volumenzunahmen des operierten Beines 71 ml (0.9%), 150 ml (2.2%) und 477 ml (5.9%) ($P<0.001$).

Nach inguinale SLNE plus Melanomexzision mit Sicherheitsabstand wurde volumetrisch eine Volumenzunahme sowohl des Unterschenkels als auch des Oberschenkels gefunden.

Nach SLNE hatten adipöse Patienten ($BMI>30$) signifikant häufiger sowohl klinisch detektierbare als auch volumetrisch nachweisbare Schwellungen. Auch SLNE-Patienten mit postoperativem Serom hatten häufiger klinisch detektierbare und volumetrisch nachweisbare Schwellungen.

Für SLNE-Patienten konnten wir zeigen, dass Oberschenkelmelanome, die mit einem großen Sicherheitsabstand entfernt wurden, zu einer signifikant größeren Beinvolumenzunahme ($P=0,01$) führten, während eine Lokalisation des Primärtumors am

Unterschenkel zu signifikant mehr „gefühlten Schwellungen“ führte.

Nach kompletter Lymphadenektomie in der Leistenregion wurden die folgenden Zusammenhänge beobachtet: Patienten mit radikaler ilioinguinaler Lymphknotendisektion (rCLND) äußerten häufiger Schwellungsempfinden im operierten Bein als Patienten mit rein inguinaler Lymphknotendisektion (83% vs. 55%, $P=0,09$), hatten häufiger klinisch erkennbare Schwellungszeichen (52% vs. 45%) und eine signifikant größere Volumenzunahme der Oberschenkel der operierten Beine ($P=0,01$). Darüber hinaus erhielten die radikal operierten Patienten häufiger manuelle Lymphdrainagen (70% vs. 45%) und wiesen eine signifikant höhere Drainagemenge aus dem Redon-Drain auf.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, dass Schwellungsempfindungen viel häufiger sind als eine klinisch detektierbare Schwellung. Von den abgefragten, spezifischen Schwellungssymptomen hat sich die Angabe eines Engersitzens des Schuhs als besonders indikativ für das Vorliegen von Schwellungen stärkeren Ausmaßes erwiesen. Klinisch diagnostizierbare Oberschenkelschwellungen traten ausschließlich bei Patienten mit LK-Chirurgie auf und sind damit typisch für das sekundäre Lymphödem nach Lymphknotendisektion

Unsere Untersuchungen der Beinvolumina bei operierten Patienten zeigten, dass die Patienten mit Schwellungsempfinden, aber ohne klinische Schwellungszeichen eine deutlich höhere mittlere Volumenzunahme des Beines hatten als Patienten, die weder ein Schwellungsempfinden angaben, noch klinische Zeichen der Schwellung zeigten. Dies zeigt, dass geringe Flüssigkeitseinlagerungen der Beine schon von den Patienten wahrgenommen werden, bevor der Untersucher diese sicher diagnostizieren kann.

Weiterhin verdeutlicht die Arbeit, dass Angaben über die Prävalenz von Beinschwellungen äußerst abhängig sind von der Methode der Erfassung und, bei quantitativen Messverfahren, vom gewählten Schwellenwert. Bei einer Kategorisierung nach dem Schwellungsempfinden ergeben sich die höchsten Schwellungsraten, deutlich niedrigere Raten werden bei klinischer Untersuchung aufgedeckt, noch geringer ist die Prävalenz, wenn ein Volumenzuwachs von $>6,5\%$ zu Grunde gelegt wurde.

„Image 3D“ hat sich als sehr nützliche Methode zur Quantifizierung von Schwellungen erwiesen. Die Anwendung dieser Methode ermöglicht die Beurteilung von Beinschwellungen nach LK-Chirurgie und könnte dadurch zukünftig beispielsweise die Bewertung verschiedener Ansätze zur Vermeidung der operationsbedingten Morbidität

deutlich erleichtern.

Hinsichtlich der Dynamik des Lymphabflusses konnten wir keine klinisch relevanten Ergebnisse erzielen. Generell hat die Volumetrie ihre Stärken bei der quantitativen Erfassung von proximal gelegenen Schwellungsursachen. Liegt die Schwellungsursache eher distal (am Unterschenkel), ist die Befragung bezüglich des Schwellungsempfindens überlegen, weil weiter distal nur ein kleines Drainagegebiet vorhanden ist, in welchem kaum volumetrisch gut erfassbare Schwellungen entstehen können.

Vor einer SLNE sollten übergewichtige Patienten auf ihr erhöhtes Risiko von Beinschwellungen hingewiesen werden.

Unsere Ergebnisse beweisen, dass sowohl die inguinale SLN - Biopsie als auch die zugehörige Operation eines primären Melanoms Beinschwellungen auslösen bzw. verstärken können. Wichtig ist aus diesem Grund, dass der Operateur auch bei der Operation des Primärtumors versuchen sollte, Lymphgefäße so weit wie möglich zu verschonen.

Bei den CLND-Patienten zeigten alle untersuchten Schwellungsparameter, dass eine radikale ilioinguinale Lymphknotendissektion häufiger zu Schwellungen führte als eine weniger radikale inguinale Lymphknotendissektion.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 3.1: Klinische und therapeutische Charakteristika der Studienteilnehmer

Gruppe / Merkmal	Kontrollgruppe (N=31)	CVI (N=25)	SLNE (N=74)	CLND (N=34)
Geschlecht weiblich / N (%)	13 (41,9%)	10 (40,0%)	43 (58,1%)	16 (47,1%)
Alter (in Jahren) (Median und Range)	56 (23- 83)	68 (43- 83)	60 (25- 90)	53,5 (12- 72)
BMI / kg/m ² (Median und Range)	24,6 (19,6- 34,4)	27,5 (20,3- 37,4)	27,1 (20,7- 45,5)	26,1 (17,9- 40,2)
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m ²)	6 (19,4%)	6 (24,0%)	16 (21,6%)	9 (26,5%)

CVI: chronisch venöse Insuffizienz, SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendissektion, BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 3.2.1.1: Konstitutionelle Faktoren und
allgemeines Schwellungsempfinden

Schwellungen vorhanden		P
weiblich	40 (48,8%)	0,04
männlich	27 (32,9%)	
Alter ≤60 Jahre	28 (38,4%)	0,56
Alter >60 Jahre	39 (42,9%)	
BMI ≤ 30 kg/m ²	16 (43,2%)	0,74
BMI > 30 kg/m ²	51 (40,2%)	

BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 3.2.1.2: Angabe von Schwellungssymptomen in den einzelnen Patientengruppen

	Gesamt	Kontroll- gruppe	CVI	SLNE	CLND	P*
Engersitzen des Schuhs	17% (28)	0% (0)	16% (4)	16% (12)	35% (12)	<0,01
Strumpfbandabdrücke	47% (77)	58% (18)	72% (18)	38% (28)	38% (13)	<0,01
Schweregefühl bei Hitze	24% (40)	6% (2)	36% (9)	19% (14)	44% (15)	<0,01

CVI: chronisch venöse Insuffizienz, SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendisektion

*Globale Testung auf Unterschiede in der Häufigkeitsangabe zwischen den vier verschiedenen Patientengruppen

Tabelle 3.2.2: Konstitutionelle Faktoren und Schwellungen in der klinischen Untersuchung

Schwellungen vorhanden		P
weiblich	19 (23,5%)	0,24
männlich	13 (16,0%)	
Alter ≤60 Jahre	13 (18,1%)	0,63
Alter >60 Jahre	19 (21,1%)	
BMI ≤ 30 kg/m ²	19 (15,2%)	<0,01
BMI > 30 kg/m ²	13 (35,1%)	

BMI: Body-Mass-Index

Tabelle 3.2.4: Absolute und prozentuale Volumenabnahme der Beinvolumina nach Hochlagern:

(Mittelwerte mit Standardabweichung)

	Kontroll- gruppe	CVI	SLNE (nur operierte Beine)	CLND (nur operierte Beine)
Δ (Stehen – Hochlagern) in mL	40 ml \pm 260	63 ml \pm 148	72 ml \pm 169	68 ml \pm 138
Volumenabnahme des Beines in %	0,53% \pm 3,4	0,87% \pm 2,4	0,99% \pm 2,4	0,94% \pm 1,9

Δ (Stehen –Hochlagern): Volumenunterschied der Beine zwischen der Messung nach Stehen und nach Hochlagern, CVI: chronisch venöse Insuffizienz, SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendissektion

Tabelle 3.3.1.1: Gegenüberstellung klinische Charakteristika SLNE vs. CLND

	SLNE (N=74)	CLND (N=34)	P
Geschlecht weiblich	43 (58,1%)	16 (47,1%)	0,29
Alter > 60	36 (48,6%)	8 (23,5%)	0,01
Adipositas (BMI > 30)	16 (21,6%)	9 (26,5%)	0,58
Mittlere Zahl entfernter LK	2,1 (± 1,1)	12,3 (± 5,0)	<0,001
Mittlere Drainagemenge (ml)	144 (± 419)	1573 (± 1257)	<0,001
Mittlere Drainagedauer (Tage)	3,1 (± 2,1)	12,8 (± 3,5)	<0,001
Wundinfektionen der Leiste *	4 (5,4%)	12 (35,3%)	< 0,001
Serom	5 (6,8%)	6 (17,6%)	0,09
Sicherheitsabstand > 1 cm	44 (59,5%)	26 (83,9%)	0,02
Hauttransplantation	31 (41,9%)	10 (29,4%)	0,22
Lokalisation des PT am OS oder US	52 (70,3%)	23 (67,7%)	0,79

*einschließlich Spätinfektionen wie z. b. Erysipel

SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendisektion, LK: Lymphknoten, BMI: Body-Mass-Index, PT: Primärtumor, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel

Tabelle 3.3.1.2: Gegenüberstellung klinische Charakteristika sCLND vs. rCLND

	sCLND (N=11)	rCLND (N=23)	P
Geschlecht weiblich	5 (45,5%)	11 (47,8%)	0,92
Alter > 60	2 (18,2%)	6 (26,1%)	0,63
Adipositas (BMI > 30)	5 (45,5%)	4 (17,4%)	0,09
Mittlere Zahl entfernter LK	10,1 ±5	13,4 ±5	0,11
Mittlere Drainagemenge (ml)	898 ml (±578)	1960 ml (±1390)	0,02
Mittlere Drainagedauer (Tage)	10,8 ±4	14 ±3	0,06
Wundinfektionen der Leiste *	2 (18,2%)	10 (43,5%)	0,16
Serom	3 (27,3%)	3 (13,0%)	0,33
Sicherheitsabstand > 1 cm	7 (70%)	19 (90,5%)	0,16
Hauttransplantation	2 (18,2%)	8 (34,8%)	0,34
Lokalisation des PT am OS oder US	7 (63,6%)	16 (69,6%)	0,75

*einschließlich Spätinfektionen wie z. b. Erysipel

sCLND: inguinale Lymphknotendisektion, rCLND: ilioinguinale Lymphknotendisektion, LK: Lymphknoten, BMI: Body-Mass-Index, PT: Primärtumor, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel

Tabelle 3.3.2.1: Anamnestische Angaben zu Schwellungen des Unterschenkels oder des Fußes nach Lymphknotenchirurgie

	SLNE	CLND	P
Schwellungs-empfinden (allgemein)	31,1% (23)	73,5% (25)	< 0,001
Engersitzen des Schuhs	16% (12)	35% (12)	0,03
Strumpfband-abdrücke	38% (28)	38% (13)	0,97
Schweregefühl bei Hitze	19% (14)	44% (15)	0,01

SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendisektion

Tabelle 3.3.2.2: Anamnestische Angaben zu Anwendung von Kompressionstherapie nach Lymphknoten Chirurgie

Anwendung Kompressions-therapie	nie	< 6 Mon.	6-12 Mon.	>1 Jahr
SLNE n=74	21 (28,4%)	27 (36,5%)	14 (18,9%)	12 (16,2%)
CLND n=34	4 (11,8%)	4 (11,8%)	6 (17,6%)	20 (58,8%)

SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendisektion

Tabelle 3.3.2.3: Schwellungsempfinden nach SLNE in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren

Schwellungsempfinden vorhanden		P
Weibliches Geschlecht	17 (39,5%)	0,07
Männliches Geschlecht	6 (19,4%)	
Wundinfektion postoperativ	3 (75%)	0,05
Keine Wundinfektion	20 (28,6%)	
PT: am OS	2 (11,1%)	0,04
PT: nicht am OS	21 (37,5%)	
PT: am US	17 (50,0%)	<0,01
PT: nicht am US	6 (15,0%)	
PT: an Fuß/ Rumpf	4 (18,2%)	0,12
PT: nicht an Fuß/ Rumpf	19 (36,5%)	
SA > 1cm	13 (29,5%)	0,74
SA ≤ 1cm	10 (33,3%)	
Transplantat	17 (54,8%)	< 0,001
Kein Transplantat	6 (14,0%)	

SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , PT: Primärtumor, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel, SA: Sicherheitsabstand

Tabelle 3.3.3.1: Klinische Untersuchung auf Schwellungen nach Lymphknotenchirurgie

	SLNE	CLND	P
Klinisch Schwellung des Beines (%)	15,1	50,0	< 0,001
Klinisch Schwellung OS (%)	2,7	38,2	< 0,001
Klinisch Schwellung US (%)	12,3	32,4	0,01

SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendisektion, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel

Tabelle 3.4.4: Einfluss der Operation auf die Beinvolumina

Nach Stehen	Mittl. V operiertes Bein / ml	Mittl. V gesundes Bein / ml	Mittl. ΔV / ml	Mittl. ΔV (%)	P
SLNE OS	4275 ± 828	4215 ± 834	60 ± 186	1,61% $\pm 4,6$	<0,01
SLNE US	2606 ± 669	2552 ± 617	54 ± 150	1,98% $\pm 5,3$	<0,01
CLND OS	4651 ± 1070	4424 ± 972	227 ± 288	5,16% $\pm 5,9$	< 0,001
CLND US	2641 ± 514	2517 ± 462	124 ± 201	4,94% $\pm 7,8$	<0,01
Kontrolle + CVI OS	Links: 4358 ± 935	Rechts: 4349 ± 930	9 ± 176	Linker OS ist im Mittel 0,11% dünner als der rechte OS ($\pm 2,4$)	n.s.
Kontrolle + CVI US	Links: 2498 ± 536	Rechts: 2485 ± 529	14 ± 120	Linker US ist im Mittel 0,10% dicker als der rechte US ($\pm 3,3$)	n.s.

V: Volumen, ΔV : Volumenunterschied zwischen operiertem und nicht-operiertem Bein (SLNE+CLND) bzw. zwischen linkem und rechtem Bein (Kontrolle+CVI), CVI: chronisch venöse Insuffizienz, SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie, CLND: komplette Lymphknotendissektion, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel

Tabelle 3.5.2.1: Surrogatparameter der Schwellung nach oberflächlicher inguinaler und nach radikaler ilioinguinaler Lymphadenektomie

	Inguinale CLND	Ilioinguinale CLND	P
Subjektives Schwellungsempfinden	55% (6)	83% (19)	0,09
Zwei von drei Fragebogenparametern positiv*	27% (3)	39% (9)	0,52
Kompressionstherapie > 1 Jahr	45% (5)	65% (15)	0,29
Lymphdrainage erhalten	45% (5)	70% (16)	0,19
Klinisch diagnostizierbare Schwellungen	45% (5)	52% (12)	0,73
Mittl. ΔV % Gesamtes Bein	2,45% \pm 5,11 (175 ml \pm 362)	5,54% \pm 4,48 (435 ml \pm 405)	0,10
Mittl. ΔV % OS	1,29% \pm 6,12	7,01% \pm 4,83	0,02
Volumenzugewinn > 6,5%	27% (3)	39% (9)	0,52

CLND: komplette Lymphknotendissektion, ΔV : Volumenunterschied zwischen dem operierten und dem und nicht-operierten Bein, OS: Oberschenkel, US: Unterschenkel

*Fragebogenparameter 1) Strumpfbandabdrücke, 2) Schuh sitzt enger, 3) Schwellungsgefühl bei Hitze

Tabelle 4.4: Anamnestische, klinische und volumetrisch ermittelte Schwellungen

	Kontrollen	CVI	SLNE	CLND
Diffuses Schwellungsempfinden	22,6% (7)	48,0% (12)	31,1% (23)	73,5% (25)
Klinisch diagnostizierte Schwellung	3,2% (3)	12,5% (3)	15,1% (11)	50,0% (17)
Volumenunterschied der Beine > 6,5%***	0% (0)*	8,0% (2)*	6,8% (5)**	35,3% (12)**

SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie , CLND: komplette Lymphknotendisektion

- *rechtes vs. linkes Bein
- ** operiertes vs. nicht-operiertes Bein
- *** Ödemschwelle nach Baas et al.

6.2 Abbildungen

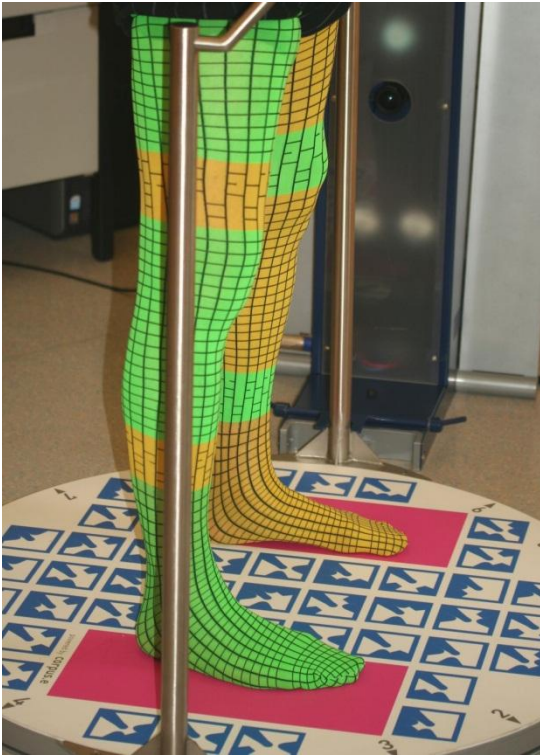


Abb. 2.a
Messplattform und Messtextilien jeweils mit Referenzmuster

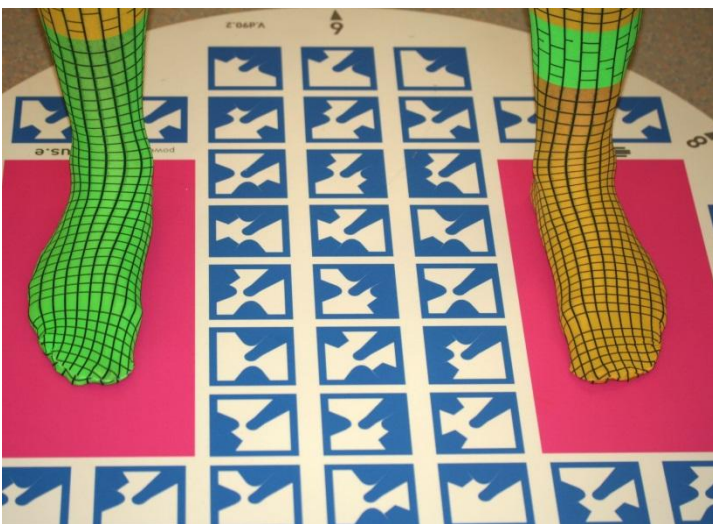


Abb. 2.b
Der Proband steht während der gesamten Messung ohne sich zu bewegen mit den Füßen innerhalb der pinken Rechtecke, während die Messplattform einmal komplett rotiert wird



Abb. 2.c

Zur Durchführung der dynamischen Messung wurden die Beine der Probanden vor der zweiten Messung zehn Minuten hochgelagert

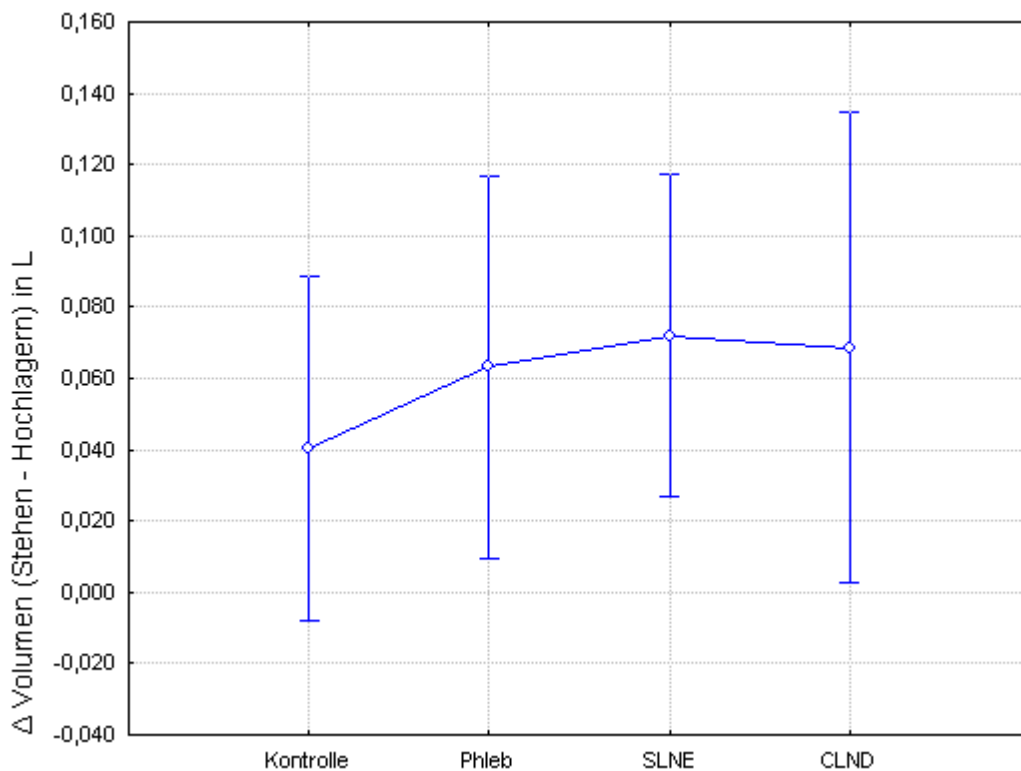


Abb. 3.2.4: Volumenverminderung nach Hochlagern der Beine, (SLNE+CLND: Betrachtung des operierten Beines, Phleb+ Kontrolle: Betrachtung beider Beine), Mittelwerte und 0,95 Konfidenzintervalle

Δ (Stehen –Hochlagern): Volumenunterschied der Beine zwischen der Messung nach Stehen und nach Hochlagern, Kontrolle: Kontrollpatienten, Phleb: chronisch venöse Insuffizienz, SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie, CLND: komplette Lymphknotendisektion

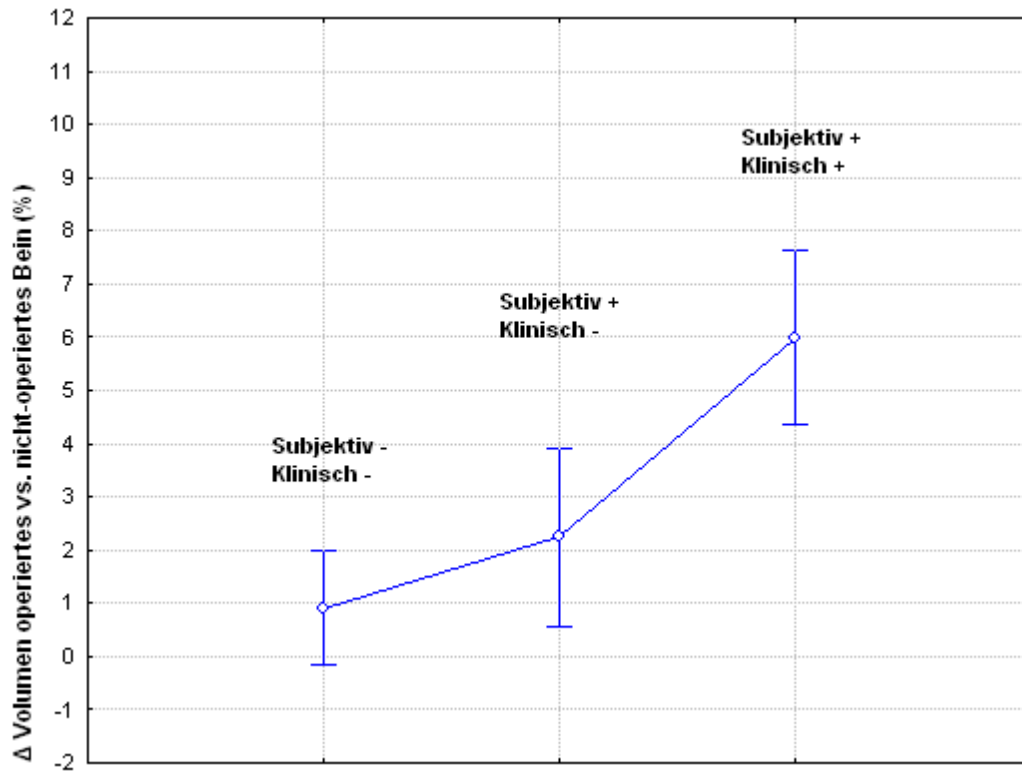


Abb.3.4.2: Volumenzunahme des operierten Beines im Vergleich zur Gegenseite bei Patienten ohne klinische Schwellungszeichen oder Schwellungsempfinden (Subjektiv -, Klinisch -), Patienten mit alleinigem Schwellungsempfinden (Subjektiv +, Klinisch -) und Patienten mit zusätzlich auch klinisch nachweisbarer Schwellung (Subjektiv +, Klinisch +), Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle der prozentualen Volumendifferenzen

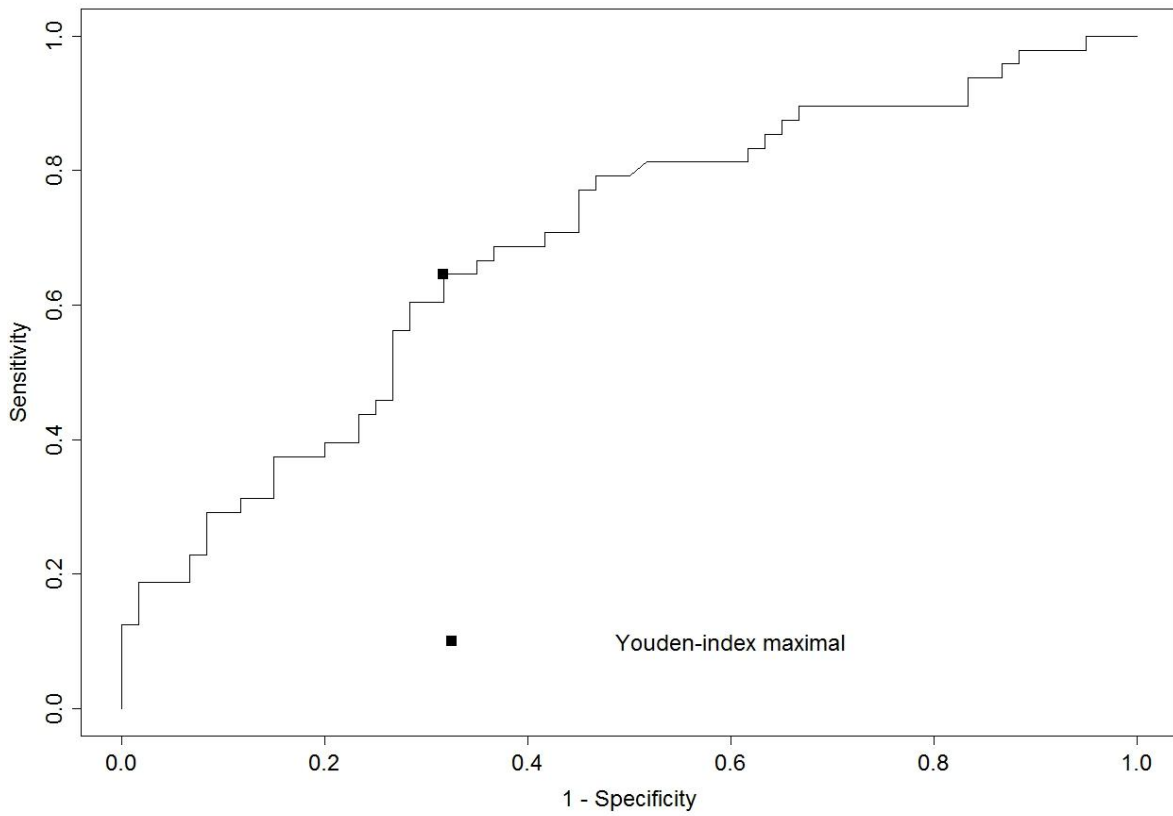


Abb. 3.4.3: Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve auf den Angaben des subjektiven Schwellungsempfindens basierend

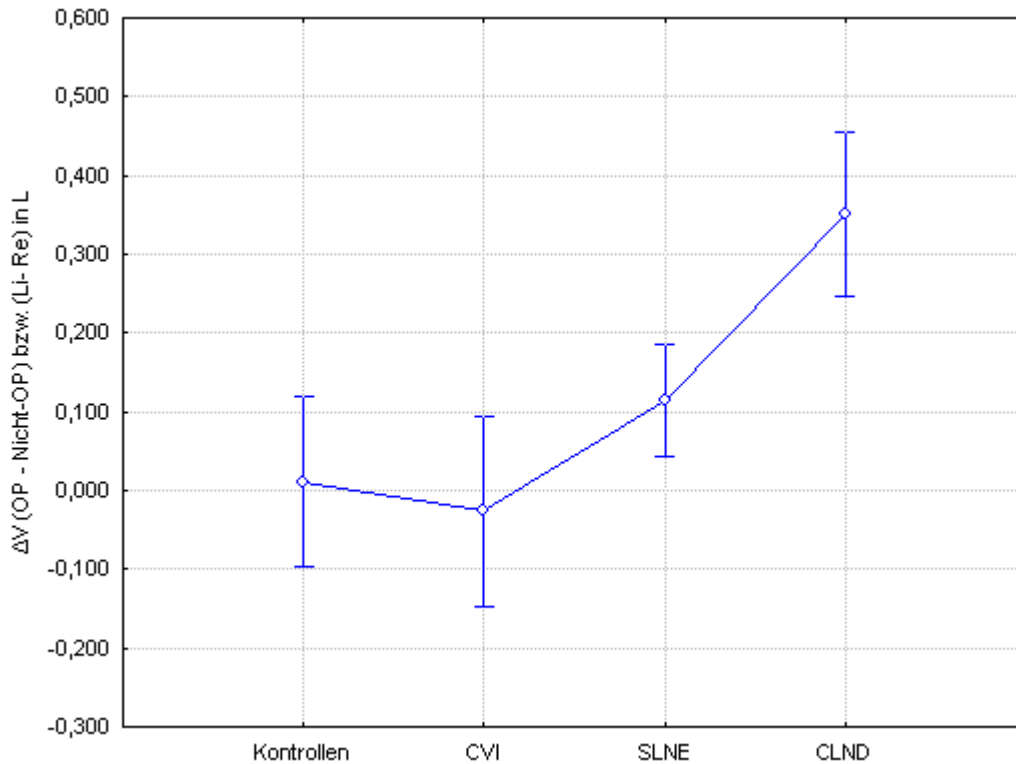


Abb. 3.4.4: Volumendifferenzen zwischen operiertem und nicht-operiertem Bein: Bei den Gruppen SLNE und CLND ist der Volumenunterschied (ΔV) zwischen operierten und nicht operiertem Bein abgebildet, für die Kontrollgruppe und die CVI Patienten jeweils ΔV zwischen linkem und rechtem Bein (Mittelwerte und 0,95 Konfidenzintervalle) Es wird deutlich, dass es nach LK-Chirurgie zu einer signifikanten Volumenzunahme kommt, am deutlichsten bei den CLND Patienten.
SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie, CLND: komplette Lymphknotendissektion, CVI: chronisch venöse Insuffizienz

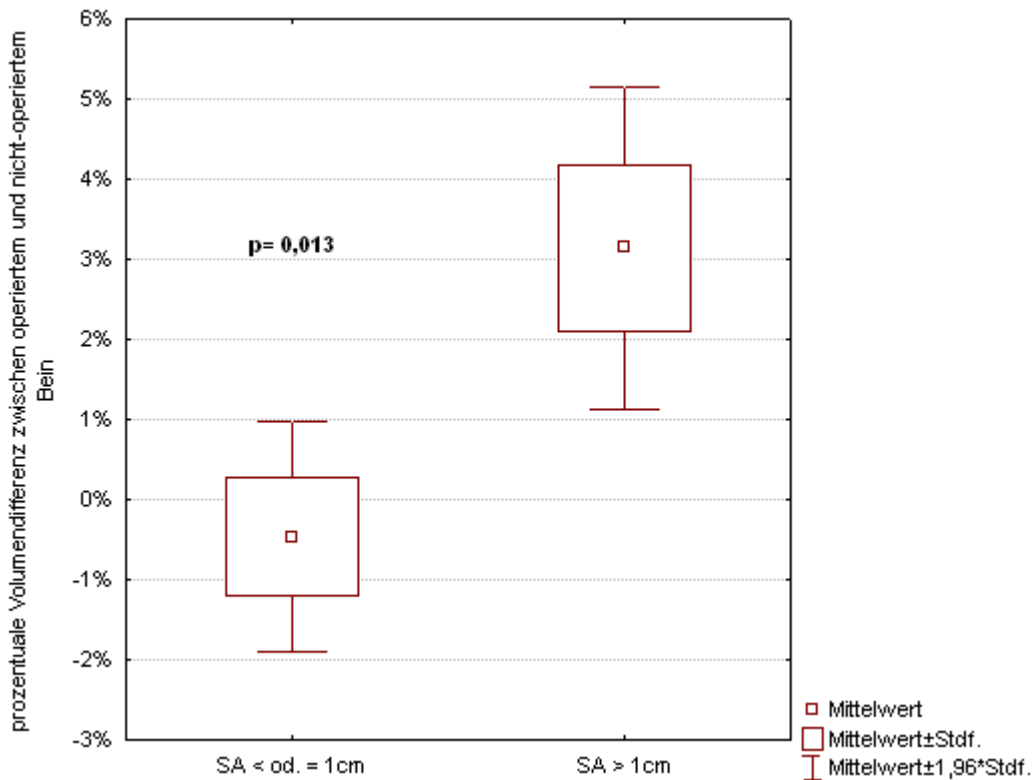


Abb. 3.5.1.1: Einfluss eines großen Sicherheitsabstandes auf die Beinschwellung, Teil der SLNE-Patienten mit PT des Oberschenkels
SLNE: Sentinel-Lymphonodektomie, SA: Sicherheitsabstand, Stdf.: Standardfehler

6.3 Patientenaufklärung

6.3.1 Patientenaufklärung Kontrollen

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte(r) Frau / Herr

Wir möchten die Schwellungsneigung von gesunden Kontrollpersonen, Patienten mit venöser Insuffizienz und Patienten nach Lymphknotenoperation in der Leiste vergleichen. Dazu bitten wir Sie, zunächst einen speziellen Fragebogen auszufüllen. Es folgt eine berührungsfreie Messung des Volumens Ihrer Beine vor und nach kurzzeitigem Hochlagern der Beine. Dazu wird ein Gerät verwendet, das auch zur Anpassung von Kompressionsstrümpfen dient. Die gesammelten Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Die Untersuchung wird von Frau Aila Pratsch oder von Frau Manuela Lovasz durchgeführt. Studienleiter ist Prof. Dr. Lutz Kretschmer, der die Lymphknotenoperationen durchführt (Für evtl. Rückfragen - Te.l. 0551 396416, Fax. 0551 394150).

Ich bin einverstanden, an der Studie teilzunehmen

Datum

Unterschrift

6.3.2 Patientenaufklärung CVI-Patienten

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte(r) Frau / Herr

Bei Ihnen wurde eine venöse Insuffizienz diagnostiziert. Wir möchten die Schwellungsneigung von Patienten mit venöser Insuffizienz objektivieren und mit der Schwellungsneigung von Patienten nach Lymphknotenoperation in der Leiste vergleichen. Dazu bitten wir Sie, einen speziellen Fragebogen auszufüllen. Dann folgt eine berührungsfreie Messung des Volumens Ihrer Beine vor und nach kurzzeitigem Hochlagern der Beine. Dazu wird ein Gerät verwendet, das auch zur Anpassung von Kompressionsstrümpfen dient. Die gesammelten Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Die Untersuchung wird von Frau Aila Pratsch oder von Frau Manuela Lovasz durchgeführt. Studienleiter ist Prof. Dr. Lutz Kretschmer, der die Lymphknotenoperationen durchführt (Für evtl. Rückfragen - Te.l. 0551 396416, Fax. 0551 394150).

Ich bin einverstanden, an der Studie teilzunehmen

Datum

Unterschrift

6.3.3 Patientenaufklärung Patienten nach Lymphknotenchirurgie

Patienteninformation und Einverständniserklärung

Sehr geehrte(r) Frau / Herr

Sie sind in unserer Einrichtung an den Lymphknoten in der Leiste operiert worden. Diese Operation kann Beinschwellungen nach sich ziehen. Durch eine Untersuchung wollen wir herausfinden, bei welchen Patienten die Gefahr von Beinschwellungen nach einer Lymphknotenoperation besonders groß ist. Dazu bitten wir Sie, einen speziellen Fragebogen auszufüllen. Es folgt eine Untersuchung der Beine sowie eine Ultraschalluntersuchung ihrer Venen. Schließlich wird das Volumen Ihrer Beine vor und nach kurzzeitigem Hochlagern der Beine berührungsfrei gemessen. Dazu wird ein Gerät verwendet, das auch zur Anpassung von Kompressionsstrümpfen dient. Die gesammelten Daten werden vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben. Die Untersuchung wird von Frau Aila Pratsch im Rahmen ihrer Doktorarbeit durchgeführt. Studienleiter ist Prof. Dr. Lutz Kretschmer, der die Lymphknotenoperationen durchführt (Für evtl. Rückfragen - Te.l. 0551 396416, Fax. 0551 394150)

Wir danken für ihre Bereitschaft, an der Lösung des Problems der Beinschwellungen mitzuwirken

Aila Pratsch

Ich bin einverstanden, an der Studie teilzunehmen

Datum

Unterschrift

6.4 Patientenfragebogen

6.4.1 Fragebogen für Kontrollpersonen und CVI-Patienten

Patienten-Fragebogen - für Patienten mit CVI und Kontrollpersonen-

Laufende Nummer:

Sind Sie zuckerkrank?

ja	
nein	

Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit jemals eine Thrombose (ein Blutgerinnsel) einer Beinvene diagnostiziert?

ja	
nein	

Leiden Sie allgemein unter geschwollenen Beinen?

ja	
nein	

Sitzt ein Schuh/ beide Schuhe enger am Fuß als früher?

ja	
nein	

Hinterlassen Strumpfbändern nach längerem Tragen Einschnürungen?

ja	
nein	

Besteht bei heißem Wetter ein Schweregefühl der Beine?

ja	
nein	

Führen Sie eine Kompressionstherapie mit elastischen Binden oder Strümpfen durch?

ja	
nein	

Falls ja, wie lange schon?

Weniger als 6 Monate	
6- 12 Monate	
Bis zum heutigen Tag	

6.4.2 Fragebogen für Patienten nach LK-Chirurgie

Patienten-Fragebogen - für Patienten nach inguinaler Lymphknotenchirurgie-

Laufende Nummer:

Sind Sie zuckerkrank?

ja	
nein	

Wurde bei Ihnen in der Vergangenheit jemals eine Thrombose (ein Blutgerinnsel) einer Beinvene diagnostiziert?

ja	
nein	

Leiden Sie nach der Lymphknoten-Operation in der Leiste allgemein unter Schwellungen?

ja	
nein	

Sitzt der Schuh am operierten Bein enger am Fuß als vor der Operation?

ja	
nein	

Hinterlassen Strumpfbändern am operierten Bein nach längerem Tragen Einschnürungen?

ja	
nein	

Besteht bei heißem Wetter ein Schweregefühl des operierten Beines?

ja	
nein	

Führten Sie nach der Lymphknoten-Operation eine Kompressionstherapie mit elastischen Binden oder Strümpfen durch?

ja	
nein	

Falls ja, wie lange?

Weniger als 6 Monate	
6- 12 Monate	
Bis zum heutigen Tag	

Haben Sie nach der Operation manuelle Lymphdrainage erhalten bzw. erhalten Sie immer noch manuelle Lymphdrainage?

ja	
nein	

6.5 Untersuchungsbogen

6.5.1 Untersuchungsbogen für Kontrollpersonen und CVI-Patienten

Patientendaten-Erfassungsbogen

- für Patienten mit CVI/ Kontrollpersonen-

Laufende Nummer:

Datum der Untersuchung:

Patientendaten:

Männlich	
Weiblich	
Größe in cm	
Gewicht/kg	
BMI	

Klinische palpierbare Ödeme:

	ja	nein
OS		
US/ Knöchel		

Klinische Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz:

	ja	nein
Corona phlebectatica		
Varizen		
Besenreiser		
Pigmentierungen		
Ulcus/ abgeheiltes Ulcus		

Messwerte „Image 3D“-Volumetrie:

	Beinvolumen nach 10min Stehen	Beinvolumen nach 10 min Hochlagern
Linkes Bein		
Rechtes Bein		

Cw-Doppler- Venöser Reflux

Krosseninsuffizienz	ja	nein
Linkes Bein		
Rechtes Bein		

6.5.2 Untersuchungsbogen für Patienten mit LK-Chirurgie

Patientendaten-Erfassungsbogen - für Patienten nach inguinaler Lymphknoten Chirurgie-

Laufende Nummer:

Datum der Untersuchung:

Patientendaten:

männlich	
weiblich	
Größe in cm	
Gewicht/kg	
BMI	

Datum der LK-Operation:

Monate bis zur Nachuntersuchung:

Lokalisation des Primärtumors:

Rumpf	
OS	
US	
Fuß	

Sicherheitsabstand um den Primärtumor:

Bis 1 cm	
Bis 2 cm	
>2 cm	

Wundverschluss Primärmelanom:

	ja	nein
Primärverschluss		
Sekundärheilung		
Transplantat		
Verschiebeplastik		

Art der LK-OP:

	rechts	links
SLNE		
inguinale Lymphadenektomie		
ilioinguinale Lymphadenektomie		

Wundheilung Leisten-OP:

	ja	nein
Primärheilung		
Wundkomplikation		

Art der Wundkomplikation (Leisten-OP):

	ja	nein
Wundinfektion		
Serom		

Redon-Drain:

Drainagedauer (in Tagen, inkl. OP-Tag)	
Drainagemenge nach LK-OP (in ml)	

Klinisch palpierbare Ödeme des operierten Beines:

	ja	nein
OS		
US/ Knöchel		

Klinische Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz:

	ja	nein
Corona phlebectatica		
Varizen		
Besenreiser		
Pigmentierungen		
Ulcus/ abgeheiltes Ulcus		

Messwerte „Image 3D“-Volumetrie:

	Beinvolumen nach 10 min Stehen (in L)	Beinvolumen nach 10 min Hochlagern (in L)
Operiertes Bein		
Nicht-operiertes Bein		

Cw-Doppler- Venöser Reflux (außer nach kompletter Lymphadenektomie)

Krosseninsuffizienz	ja	nein
Operiertes Bein		
Nicht-operiertes Bein		

7. Literaturverzeichnis

Abbas S, Seitz M (2011): Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. *Surg Oncol* 20, 88-96

Allan C, Hayes A, Thomas J (2008): Ilioinguinal lymph node dissection for palpable metastatic melanoma to the groin. *ANZ J Surg* 78, 982-6

Armer J, Fu M (2005): Age differences in post-breast cancer lymphedema signs and symptoms. *Cancer Nurs* 28, 200-7

Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B (2005): Sex- and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 103, 156-60

Baas PC, Schraffordt Koops H, Hoekstra HJ, van Bruggen JJ, van der Weele LT, Oldhoff J (1992): Groin dissection in the treatment of lower-extremity melanoma. Short-term and long-term morbidity. *Arch Surg* 127, 281-6

Balch C, Gershenwald J, Soong S, Thompson J, Atkins M, Byrd D, Buzaid A, Cochran A, Coit D, Ding S et al. (2009): Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27, 6199-206

Beitsch P, Balch C (1992): Operative morbidity and risk factor assessment in melanoma patients undergoing inguinal lymph node dissection. *Am J Surg* 164, 462-5

Blättler W, Kreis N, Lun B, Winiger J, Amsler F (2008): Leg symptoms of healthy people and their treatment with compression hosiery. *Phlebology* 23, 214-21

Cormier J, Askew R, Mungovan K, Xing Y, Ross M, Armer J (2010): Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer* 116, 5138-49

de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ (2006): Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 32, 785-9

Delman K, Kooby D, Ogan K, Hsiao W, Master V (2010): Feasibility of a novel approach to inguinal lymphadenectomy: minimally invasive groin dissection for melanoma. *Ann Surg Oncol* 17, 731-7

El Ansari W, Stock C, UK Student Health Group; Snelgrove, Snelgrove S, Hu X, Parke S, Davies S, John J, Adetunji H, Stoate M et al. (2011): Feeling healthy? A survey of physical and psychological wellbeing of students from seven universities in the UK. *Int J Environ Res Public Health* 8, 1308-23

Földi M, Kubik S: *Lehrbuch der Lymphologie*. 4.Auflage; Urban und Fischer, München 1999

Fritsch P: *Dermatologie, Venerologie*. 2. Aufl; Springer, Berlin u.a. 2004

Garbe C, Bootz F: *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Hauttumoren*. Thieme, Stuttgart 2005

Gary D (2007): Lymphedema diagnosis and management. *J Am Acad Nurse Pract* 19,72-8

Goldberg J, Wiechmann L, Riedel E, Morrow M, Van Zee K (2010): Morbidity of sentinel node biopsy in breast cancer: the relationship between the number of excised lymph nodes and lymphedema. *Ann Surg Oncol* 17, 3278-86

Guggenheim M, Hug U, Jung F, Rousson V, Aust M, Calcagni M, Künzi W, Giovanoli P (2008): Morbidity and recurrence after completion lymph node dissection following sentinel lymph node biopsy in cutaneous malignant melanoma. *Ann Surg* 247, 687-93

Hach W, Hach-Wunderle V (2004): Primäre und sekundäre Lymphödeme. *Gefäßchirurgie* 9, 54-63

Helyer L, Varnic M, Le L, Leong W, McCready D (2010): Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J* 16, 48-54

Herd-Smith A, Russo A, Muraca M, Del Turco M, Cardona G (2001): Prognostic factors for lymphedema after primary treatment of breast carcinoma. *Cancer* 92, 1783-7

Herz E: Maligne Tumoren und Paraneoplasien; in: *Dermatologie*; hrsg. v. Moll I; 6.Auflage; Thieme, Stuttgart 2005, 306-349

Holmes EC, Moseley HS, Morton DL, Clark W, Robinson D, Urist MM (1977): A rational approach to the surgical management of melanoma. *Ann Surg* 186, 481-490

Hughes T, A'Hern R, Thomas J (2000): Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. *Br J Surg* 87, 892-901

Husmann G: *Krebs in Deutschland 2005/2006*. 7. Ausgabe ; Robert Koch-Institut, Berlin 2010

James J (1982): Lymphoedema following ilio-inguinal lymph node dissection. *Scand J Plast Reconstr Surg* 16, 167-171

Jonk A, Kroon B, Rümke P, van der Esch E, Hart A (1988): Results of radical dissection of the groin in patients with stage II melanoma and histologically proved metastases of the iliac or obturator lymph nodes, or both. *Surg Gynecol Obstet* 28, 28-32

Jose R, Holmes J, Nath S, Imran D (2006): Lymphoedema following sentinel node biopsy- a need for informed consent. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 59, 312-4

Jünger M, Haase H, Ebert G, Leber K (2006): Berührungslöse Umfangsmessung der Beine. *Medizinisch-Orthopädische Technik* 126, 41-43

Karakousis C (2006): Surgical procedures and lymphedema of the upper and lower extremity. *J Surg Oncol* 93, 87-91

Karakousis C, Driscoll D (1994): Groin dissection in malignant melanoma. *Br J Surg* 81, 1771-4

Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G (2008): Lower extremity lymphedema update: pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Acad Dermatol* 59, 324-31

Kissin MW, Simpson D, Easton D, White H, Westbury G (1987): Prognostic factors related to survival and groin recurrence following therapeutic lymph node dissection for lower limb malignant melanoma. *Br J Surg* 74, 1023-26

Kissin MW, Della Rovere GQ, Easton D, Westbury G (1986): Risk of lymphoedema following the treatment of breast cancer. *British Journal of Surgery* 73, 580-84

Kretschmer L, Neumann C, Preußner K, Marsch W (2001): Superficial inguinal and radical ilioinguinal lymph node dissection in patients with palpable melanoma metastases to the groin--an analysis of survival and local recurrence. *Acta Oncol* 40, 72-78

Kretschmer L, Altenvoerde G, Meller J, Zutt M, Funke M, Neumann C, Becker W (2003): Dynamic lymphoscintigraphy and image fusion of SPECT and pelvic CT-scans allow mapping of aberrant pelvic sentinel lymph nodes in malignant melanoma. *Eur J Cancer* 39, 175-83

Kretschmer L, Thoms KM, Peeters S, Haenssle H, Bertsch HP, Emmert S (2008): Postoperative morbidity of lymph node excision for cutaneous melanoma-sentinel lymphonodectomy versus complete regional lymph node dissection. *Melanoma Research* 18, 16-21

Kretschmer L, Sahlmann C, Bardzik P, Thoms K, Bertsch H, Meller J (2011): The popliteal fossa - a problem zone for sentinel lymphonodectomy. *J Dtsch Dermatol Ges* 9, 123-7

Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K (2005): The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol* 92, 23-31

Liu N, Lu Q, Liu P, Wu X, Wang B (2010): Comparison of radionuclide lymphoscintigraphy and dynamic magnetic resonance lymphangiography for investigating extremity lymphoedema. *Br J Surg* 97, 359-65

Lüllmann-Rauch R: Taschenlehrbuch Histologie. 3. Auflage; Thieme, Stuttgart 2009

Mall J, Reetz C, Koplín G, Schäfer-Hesterberg G, Voit C, Neuss H (2009): Surgical technique and postoperative morbidity following radical inguinal/iliacal lymph node dissection - a prospective study in 67 patients with malignant melanoma metastatic to the groin. *Zentralbl Chir* 134, 437-42

Marsden J, Newton-Bishop J, Burrows L, Cook M, Corrie P, Cox N, Gore M, Lorigan P, Mackie R, Nathan P et al. (2010): British Association of Dermatologists (BAD) Clinical Standards Unit. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma 2010. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63, 1401-19

Morton D, Cochran A, Thompson J, Elashoff R, Essner R, Glass E, Mozzillo N, Nieweg O, Roses D, Hoekstra H et al. (2005): Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 242, 302-11

Rockson S (1998): Precipitating factors in lymphedema: myths and realities. *Cancer* 83, 2814-6

Sabel M, Griffith K, Arora A, Shargorodsky J, Blazer D3, Rees R, Wong S, Cimmino V, Chang A (2007): Inguinal node dissection for melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *Surgery* 141, 728-35

Santinami M, Carbone A, Crippa F, Maurichi A, Pellitteri C, Ruggeri R, Zoras O, Patuzzo R (2009): Radical dissection after positive groin sentinel biopsy in melanoma patients: rate of further positive nodes. *Melanoma Res* 19, 112-8

Schiebler TH, Korf H: Anatomie. 10. Auflage; Steinkopff, Darmstadt 2007

Schneider C, Brodersen J, Scheuerlein H, Tamme C, Lippert H, Köckerling F (2003): Combined endoscopic and open inguinal dissection for malignant melanoma. *Langenbecks Arch Surg* 388, 42-7

Shada A, Slingluff Jr. C (2011): Regional control and morbidity after superficial groin dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 18, 1453-9

Shaw J, Rumball E (1990): Complications and local recurrence following lymphadenectomy. *Br J Surg* 77, 760-4

Sober AJ, Chuang TY, Duvic M, Farmer ER, Grichnik JM, Halpern AC, Ho V, Holloway V, Hood A, Johnson T et al. (2001): Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 45, 579-86

Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Samuel Wieand H, Vogel V, Johnson R (2006): Breast cancer-related lymphedema--what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? *Breast J* 12, 536-43

Soteldo J, Ratto E, Gandini S, Trifirò G, Mazzarol G, Tosti G, Rastrelli M, Verrecchia F, Baldini F, et al. (2010): Pelvic sentinel lymph node biopsy in melanoma patients: is it worthwhile? *Melanoma Res* 20, 133-7

Spillane AJ, Tucker M, Pasquali S (2011): A pilot study reporting outcomes for melanoma patients of a minimal access ilio-inguinal dissection technique based on two incisions. *Ann Surg Oncol* 18, 970-6

Spillane AJ, Saw RP, Tucker M, Byth K, Thompson JF (2008): Defining lower limb lymphedema after inguinal or ilio-inguinal dissection in patients with melanoma using classification and regression tree analysis. *Ann Surg* 248, 286-93

Starritt E, Joseph D, McKinnon J, Lo S, de Wilt J, Thompson J (2004): Lymphedema after complete axillary node dissection for melanoma: assessment using a new, objective definition. *Ann Surg* 240, 866-74

Steininger B, Pabst R, Berens von Rautenfeld D, Drenckhahn D: Lymphatisches System; in: Anatomie – Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 2; hrsg. v. Drenckhahn D; 16. Auflage ; Urban und Fischer, München 2004, 141-184

Stöberl C (2011): Klinische Differentialdiagnose der Beinschwellung. Z Gefäßmed 8, 11-18

Strobbe L, Jonk A, Hart A, Nieweg O, Kroon B (1999): Positive iliac and obturator nodes in melanoma: survival and prognostic factors. Ann Surg Oncol 6, 255-262

Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Konishi N, Tanaka K, Mohri Y, Mizutani H, Kusunoki M (2004): Operative Morbidity Associated with Groin Dissections. Surg Today 34, 413-418

Topping A, Dewar D, Rose V, Cavale N, Allen R, Cook M, Powell B (2004): Five years of sentinel node biopsy for melanoma: the St George's Melanoma Unit experience. Br J Plast Surg 57, 97-104

van der Ploeg A, van Akkooi A, Schmitz P, van Geel A, de Wilt J, Eggermont A, Verhoef C (2011): Therapeutic Surgical Management of Palpable Melanoma Groin Metastases: Superficial or Combined Superficial and Deep Groin Lymph Node Dissection. Ann Surg Oncol 18, 3300-3308

Verdier E, Auquit-Auckbur I, Young P, Corven C, Chomant J, Courville P, Vera P, Milliez P, Joly P (2007): Complications after sentinel lymph node excision in patients with malignant melanoma. Ann Dermatol Venereol 134, 439-42

Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ (2007): The Use of Bioimpedance Analysis to Evaluate Lymphedema. Ann Plast Surg 58, 541-3

Wrightson WR, Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Reintgen DS, Ross MI, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, McMasters KM et al. (2003): Complications associated with sentinel lymph node biopsy for melanoma. Ann Surg Oncol 10, 676-80

Wrone D, Tanabe K, Cosimi A, Gadd M, Souba W, Sober A (2000): Lymphedema after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma: a report of 5 cases. *Arch Dermatol* 136, 511-4

Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A (2007): Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 56, 901-16

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kretschmer für die Überlassung des Themas und die kompetente fachliche Unterstützung und Betreuung.

Darüber hinaus möchte ich Frau M. Lovasz für die organisatorische Hilfe und Unterstützung bei der Koordination und Durchführung der Messungen danken.

Bei Herrn Dr. Jung und Herrn S. Schneider aus der Abteilung Medizinische Statistik möchte ich mich bedanken für die Beratung bei der Planung und Auswertung der Arbeit.

Der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie und der Bauerfeind AG möchte ich für die finanzielle Unterstützung durch ein Doktorandenstipendium danken.

Des Weiteren möchte ich der Bauerfeind AG danken für die Überlassung des Messsystems „Image 3D“, Herrn Dr. Thomä und Herrn Dr. Ebert für die ausführliche Beantwortung technischer Fragen zum Messsystem und Herrn Leppin für die professionelle Hilfe bei der praktischen Durchführung der Messungen.

Lebenslauf

Ich wurde am 03.09.1983 in Lübeck als erste Tochter von Elmar Pratsch und Dr. Monika Bals-Pratsch geboren. Von 1989-1993 besuchte ich die Wartburg-Grundschule in Münster, von 1993-1996 die Marienschule, bischöfliches Gymnasium in Münster, und anschließend die Ernestinenschule zu Lübeck, städtisches Gymnasium, wo ich 2002 mein Abitur ablegte.

Von 2002 bis 2003 studierte ich Molekulare Biotechnologie an der Universität zu Lübeck (Bachelor-Studiengang). 2003 nahm ich mein Medizinstudium an der Georg-August-Universität Göttingen auf, das ich im Frühjahr 2010 mit Bestehen des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung erfolgreich abschloss. Parallel zum Medizinstudium unterstützte ich als studentische Hilfskraft im vorklinischen Studienabschnitt die Betreuung des Präparierkurses am Institut für Anatomie (2005) und im klinischen Studienabschnitt die Betreuung des Kurses „Ärztliche Basisfertigkeiten“, der gemeinsam von den Abteilungen Allgemeinmedizin und Psychosomatik organisiert wird (2007-2009). Darüber hinaus war ich am Institut für Ethik und Geschichte der Medizin als studentische Hilfskraft zuständig für die Unterstützung von ausländischen Gastdozenten und der wissenschaftlichen Arbeit (2007-2009).

Im Rahmen meines Praktischen Jahres absolvierte ich das Tertian Innere Medizin am Evangelischen Krankenhaus in Oldenburg, das chirurgische Tertian am Rambam Medical Center, Haifa/Israel, das Wahltertia in Dermatologie absolvierte ich jeweils zur Hälfte am Universitätsklinikum Göttingen und am Mount Sinai Medical Center, New York/USA. Nach dem Abschluss des Medizinstudiums bin ich nach Israel gezogen und habe am 1.11.2011 mein Internship – Jahr am Hillel Yaffe Medical Center in Hadera/Israel begonnen.