Aus der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie
(Prof. Dr. med. W. Lehmann)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Eine prospektive Studie zur operativen Therapie des Beinlymphödems

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Sophia Magdalena Weiß

aus

Duderstadt

Göttingen 2018

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent	PD Dr. med. G. Felmerer
Ko-Referent:	Prof. Dr. med. L. Kretschmer
Drittreferent:	Prof. Dr. rer. nat. J. Wilting

Datum der mündlichen Prüfung: 14. Januar 2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Eine prospektive Studie zur operativen Therapie des Beinlymphödems" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den …… ……

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Stepniewski A, **Weiß SM***, Felmerer G (2019): Die mikrochirurgische Therapie beim Beinlymphödem – Eine prospektive Studie. LymphForsch 1, 6-15

*geteilte Erstautorenschaft

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis IV

Tabellenverzeichnis V

Abkürzungsverzeichnis VI

1 Einleitung 1

1.1 Zielsetzung der Dissertation 1

1.2 Das Lymphgefäßsystem 2

1.3 Aufbau des Lymphgefäßsystems 4

1.3.1 Initialgefäße 5

1.3.2 Lymphkollektoren 6

1.3.3 Lymphknoten 7

1.3.4 Lymphstämme und Lymphgänge 7

1.3.5 Der lymphatische Abfluss der unteren Extremität 8

1.4 Die Pathophysiologie des Lymphödems 9

1.4.1 Das primäre Lymphödem 11

1.4.2 Das sekundäre Lymphödem 12

1.4.3 Epidemiologie 13

1.4.4 Komplikationen 13

1.4.5 Prävention 14

1.4.6 Stadieneinteilung 15

1.5 Diagnostik 16

1.5.1 Umfangs- und Volumenmessung 17

1.5.2 Lymphszintigraphie 18

1.5.3 Indirekte und direkte Lymphographie 18

1.5.4 Indozyaningrün-Lymphographie 19

1.5.5 Kernspinlymphangiographie und Computertomographie 19

1.5.6 Bioimpedanzmessung 20

1.5.7 Dielektrizitätskonstante und prozentualer Wassergehalt der Haut 21

1.6 Therapieverfahren 23

1.6.1 Konservative Therapie 23

1.6.2 Medikamentöse Therapie 24

1.6.3 Chirurgische Therapie 24

1.6.3.1 Liposuktion 26

1.6.3.2 Autologe Lymphgefäßtransplantation 27

1.6.3.3 Autologe Lymphknotentransplantation 29

1.6.3.4 Lympho-venöse Anastomosen 31

2 Material und Methoden 34

2.1 Patientenkollektiv 34

2.2 Diagnostische Methoden 36
2.2.1 Umfangsmessung 36
2.2.2 Bioimpedanzmessung 37
2.2.3 Messung des prozentualen Wassergehaltes 38
2.2.4 Fragebogen 39
2.3 Chirurgische Verfahren 40
2.3.1 Autologe Lymphgefäßtransplantation 41
2.3.2 Autologe Lymphknotentransplantation 42
2.3.3 Lympho-venöse Anastomosen 43
2.4 Erfassung der Daten und statistische Auswertung 44

3 Ergebnisse 45
3.1 Patientenkollektiv 45
3.2 Messmethoden 46
3.2.1 Umfangsmessung 46
3.2.1.1 Einzelfallbetrachtung 46
3.2.1.2 Gesamtkollektiv 49
3.2.2 Bioimpedanzmessung 52
3.2.2.1 Einzelfallbetrachtung 52
3.2.2.2 Gesamtkollektiv 54
3.2.3 Messung des prozentualen Wassergehaltes 57
3.2.3.1 Einzelfallbetrachtung 57
3.2.3.2 Gesamtkollektiv 60
3.2.4 Fragebogen 63
3.2.4.1 Einzelfallbetrachtung 63
3.2.4.2 Gesamtkollektiv 65
3.3 Korrelation zwischen den Ergebnissen der Umfangs-, Bioimpedanz- sowie PWG-Messung und dem Fragebogen 70
3.4 Fallbeispiele 70

4 Diskussion 79
4.1 Die Messverfahren 79
4.2 Der Fragebogen 85
4.3 Zusammenhänge zwischen den Messwerten der Umfangs-, PWG- und Bioimpedanzmessung und den Ergebnissen des Fragebogens 89
4.4 Mikrochirurgische Verfahren 89
4.4.1 Autologe Lymphgefäßtransplantation 89
4.4.2 Autologe Lymphknotentransplantation 93
4.4.3 Lympho-venöse Anastomosen 100
4.4.4 Schlussfolgerung 105
4.5 Limitationen der Studie 106

5 Ausblick 108

6 Zusammenfassung 109

7 Anhang 111

Fragebogen 111

8 Literaturverzeichnis 115

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Papillomatosis cutis lymphostatica*. 16
Abbildung 2: Autologe Lymphgefäßtransplantation 29
Abbildung 3: Autologe Lymphknotentransplantation. 31
Abbildung 4: Lympho-venöse Anastomosen. 33
Abbildung 5: Hautmarkierungen für Umfangs- und PWG-Messungen 37
Abbildung 6: Messung des PWG 38
Abbildung 7: Algorithmus der chirurgischen Therapie 41
Abbildung 8: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte aller Patienten in der Übersicht. 47
Abbildung 9: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 47
Abbildung 10: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 48
Abbildung 11: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 48
Abbildung 12: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte aller Patienten im Verlauf. 50
Abbildung 13: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 50
Abbildung 14: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 51
Abbildung 15: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 51
Abbildung 16: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex aller Patienten in der Übersicht. 52
Abbildung 17: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 53
Abbildung 18: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 53
Abbildung 19: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 54
Abbildung 20: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex aller Patienten im Verlauf. 55
Abbildung 21: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 56
Abbildung 22: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 56
Abbildung 23: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 57
Abbildung 24: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte aller Patienten in der Übersicht. 58
Abbildung 25: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 58
Abbildung 26: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 59
Abbildung 27: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 59
Abbildung 28: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte aller Patienten im Verlauf. 61

Abbildung 29: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 61
Abbildung 30: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 62
Abbildung 31: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 62
Abbildung 32: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte aller Patienten in der Übersicht. 63
Abbildung 33: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 64
Abbildung 34: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 64
Abbildung 35: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 65
Abbildung 36: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf. 67
Abbildung 37: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde. 67
Abbildung 38: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde. 68
Abbildung 39: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden. 68
Abbildung 40: Fragebogen, Teilabschnitt AOFAS. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf. 69
Abbildung 41: Fragebogen, Teilabschnitt CES-D. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf. 69
Abbildung 42: Fragebogen, selbst-konzipierter Fragenteil. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf 70
Abbildung 43: Fallbeispiel 1 71
Abbildung 44: Fallbeispiel 2 73
Abbildung 45: Fallbeispiel 3 75
Abbildung 46: Fallbeispiel 4 77
Abbildung 47: Fallbeispiel 4, Flexion und Extension des Sprunggelenkes 78
Abbildung 48: Supraklavikuläre Narbe. 96

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht Patientenkollektiv 35
Tabelle 2: Übersicht der Umfangsmesswerte 49
Tabelle 3: Übersicht der L-Dex-Werte 55
Tabelle 4: Übersicht der PWG-Messwerte 60
Tabelle 5: Übersicht über die Ergebnisse des Fragebogens 66
Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse des Fragebogens, die einzelnen Fragenteile 66
Tabelle 7: Fallbeispiel 1 72
Tabelle 8: Fallbeispiel 2 73
Tabelle 9: Fallbeispiel 3 76
Tabelle 10: Fallbeispiel 4 78

Abkürzungsverzeichnis

AOFAS Score	American Orthopaedic Foot and Ankle Society Score
BMI	*body mass index*
CES-D Scale	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
Ch	Charrière
IAD	inguinale Adhäsiolyse und Dekompression
ICG	*indocyanine green*, Indocyaningrün
IPK	intermittierende pneumatische Kompression
ISL	International Society of Lymphology
K	Filtrationskoeffizient
KI	Konfidenzintervall
KPE	komplexe physikalische Entstauungstherapie
L-Dex	Lymphödem-Index
LG-Tx	autologe Lymphgefäßtransplantation
LK-Tx	autologe Lymphknotentransplantation
LVA	lympho-venöse Anastomosen
MLD	manuelle Lymphdrainage
MR	Magnetresonanz
OP	Operation
OS	Oberschenkel
P_{eff}	effektiver Filtrationsdruck
P_i	interstitieller hydrostatischer Druck
P_k	intravasaler hydrostatischer Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pkt.	Punkte
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
PWG	prozentualer Wassergehalt
$\dot{Q}_f$	über die Gefäßwand pro Zeiteinheit filtriertes Flüssigkeitsvolumen
SD	*standard deviation*
TDC	*tissue dielectric constant*
US	Unterschenkel
VEGF-C	*vascular endothelial growth factor C*
WHO	World Health Organization
Z.n	Zustand nach
σ	Reflexionskoeffizient
π_i	interstitieller kolloidosmotischer Druck
π_k	intravasaler kolloidosmotischer Druck

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Dissertation

Das sekundäre Lymphödem ist eine chronisch-progrediente Erkrankung, die nach wie vor nicht heilbar ist. Es existieren zahlreiche Versuche und Ansätze, das sekundäre Lymphödem chirurgisch zu therapieren (Felmerer et al. 2012; Becker et al. 2006; Olszewski 2013; Koshima et al. 2003; Koshima et al. 2016; Goldsmith 1974; Karri et al. 2011). Die drei in dieser Studie betrachteten Operationsverfahren umfassen die autologe Lymphgefäßtransplantation nach Baumeister (Baumeister et al. 2016), die autologe supraklavikuläre Lymphknotentransplantation (Becker 2016) und die lympho-venöse Anastomose nach Koshima (Koshima et al. 2000). Diese mikrochirurgischen Verfahren werden bereits seit Jahren oder Jahrzehnten angewandt und konnten zum Teil vielversprechende Ergebnisse liefern (Weiss et al. 2003; Batista et al. 2017; Chang et al. 2013). Der postoperative Verlauf wurde mit Hilfe einer Umfangsmessung mittels Maßbandes (Sawan et al. 2009), einer Bioimpedanzmessung (Warren et al. 2007) sowie der Bestimmung des prozentualen Wassergehaltes der Kutis und Subkutis (mittels Dielektrizitätskonstante) (Mayrovitz et al. 2008) dokumentiert. Patienten, die an einem sekundären Lymphödem leiden, müssen bisweilen mit erheblichen Einschränkungen in ihrem Alltag kämpfen, die einerseits mit einer funktionell-anatomischen Einschränkung der Bewegung und Belastbarkeit und andererseits mit einer starken psychischen Belastung assoziiert sind (Rowlands et al. 2014; Dunberger et al. 2013; Ridner 2009; Ridner 2005). Die Patienten leiden unter einem verminderten Selbstwertgefühl, einem geringen Selbstbewusstsein und pflegen weniger soziale Kontakte (Dunberger et al. 2013).

Ziel dieser Arbeit war es, den postoperativen Verlauf aller drei chirurgischen Verfahren zu vergleichen, indem am Tag vor einem Eingriff sowie drei, sechs und zwölf Monate postoperativ die genannten Messungen durchgeführt wurden. Dabei wurde ein besonderes Augenmerk auf die beiden Messgeräte L-Dex® U400 (Impedimed) und MoistureMeterD Compact® (Delfin Technologies Ltd, Finland) gelegt, mit der Fragestellung, ob diese im klinischen Alltag sowie für eine postoperative Verlaufsdokumentation des sekundären Beinlymphödems praktikabel seien.

Weiterhin war das Ziel, die postoperativen Zusammenhänge zwischen dem klinischen Bild des Lymphödems und den erhobenen Daten aus Beinumfang, Bioimpedanz und prozentu-

alem Wassergehalt darzustellen. Außerdem wurde ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität als ein weiterer wichtiger Teil der Studie eingesetzt. Die Datenerhebungen sollten jeweils am Tag vor dem betreffenden operativen Eingriff sowie drei, sechs und zwölf Monate postoperativ durchgeführt werden. Ziel der Untersuchung war es, eine Korrelation zwischen den Punktwerten der ausgefüllten Fragebögen und den Messwerten aus der Umfangs- und Bioimpedanzmessung sowie der Messung des prozentualen Wassergehaltes zu zeigen.

1.2 Das Lymphgefäßsystem

Das Lymphgefäßsystem des Menschen ist ein zentripetal gerichtetes Gefäßsystem. Dieses ist neben dem Blutgefäßsystem sehr bedeutend für die Homöostase des menschlichen Körpers. Es verläuft parallel zum venösen Gefäßsystem und erfüllt bestimmte Aufgaben, die für den Erhalt eines Gleichgewichtes, insbesondere des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie für die immunologische Abwehr essentiell sind (Kubik 2002). So dient die Lymphe dazu, die peripher im Interstitium anfallende Flüssigkeit und die darin gelösten Stoffwechselprodukte, Proteine und Immunzellen dem Körper über das Blutgefäßsystem wieder zuzuführen (Lüllmann-Rauch 2015; Borgstrom und Laurell 1953; Smith et al. 1970). Die Zusammensetzung der Lymphe in den Initialgefäßen gleicht im Wesentlichen der interstitiellen Flüssigkeit (Lüllmann-Rauch 2015). Zudem enthält die Lymphe Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren, die sie gerinnungsfähig machen (Stutman et al. 1965; Lippi et al. 2012). Je nach Drainagegebiet sind die Bestandteile der Lymphe sehr unterschiedlich. Dies hängt zum einen von der Beschaffenheit des Endothels der Blutkapillaren (kontinuierlich, diskontinuierlich, fenestriert) und zum anderen von der Basalmembran sowie von den Blutbestandteilen des Drainagegebietes ab (Lüllmann-Rauch 2015). Die Lymphe ist im Bereich des intestinalen Drainagesystems beispielsweise sehr fettreich und nimmt die in den Enterozyten gebildeten Chylomikronen auf (Azzali 1982; Tso und Balint 1986; Dixon et al. 2009); im Drainagegebiet der Leber ist sie wiederum sehr proteinreich (Yoffey und Courtice 1970; Lüllmann-Rauch 2015). Weiterhin ist die Lymphe ein wichtiges Medium des Immunsystems. In ihr können sich neben den genannten Bestandteilen auch diverse Antigene sowie Leukozyten und antigenpräsentierende Zellen befinden. Diese werden über das Lymphgefäßsystem in die Lymphknoten transportiert und dort den Lymphozyten präsentiert (Roozendaal et al. 2008; Sixt et al. 2005; Tretbar et al. 2008).

Täglich werden etwa zwei bis drei Liter Lymphflüssigkeit durch das Lymphgefäßsystem transportiert. Je nach Lage des Flüssigkeitshaushaltes kann dieses Volumen jedoch um das

20- bis 100-Fache gesteigert werden (Brandes und Busse 2010). Diese Flexibilität der Transportkapazität des Lymphgefäßsystems dient der Aufrechterhaltung einer lebenswichtigen Homöostase der Flüssigkeitskompartimente. Bei der Lymphe handelt es sich um ein aus den Blutkapillaren der Mikrozirkulation abgepresstes Filtrat. Durch das Zusammenspiel von intravasalem hydrostatischen Druck (P_k) und kolloidosmotischem Druck (π_k) der Plasmaproteine und anderer gelöster Stoffe in den Blutkapillaren sowie von hydrostatischem (P_i) und kolloidosmotischem Druck (π_i) der interstitiellen Flüssigkeit kommt es zu Filtration und Reabsorption. Der so wirkende effektive Filtrationsdruck (P_{eff}) aus den Blutkapillaren in das Interstitium wird nach E. H. Starling (Starling 1896) beschrieben als

$$P_{eff} = (P_k - P_i) - \sigma(\pi_k - \pi_i) = \Delta P - \sigma\Delta\pi.$$

In diesem Zusammenhang ist σ ein dimensionsloser Reflexionskoeffizient, der angibt, wie durchlässig die Kapillarwand für Eiweißmoleküle ist. Im Falle σ=1 wird ausschließlich Wasser filtriert, die Kapillarwand gleicht einer idealen semipermeablen Membran. Bei σ=0 werden Wasser und alle darin gelösten Stoffe filtriert (Staverman 1951). Entzündungsreaktionen führen dazu, dass σ erniedrigt ist und somit vermehrt Eiweißmoleküle ins Interstitium gelangen (Földi und Földi 2002a).

Neben diesem Zusammenspiel von Filtration und Reabsorption spielen auch die hydraulische Leitfähigkeit der Gefäßwand sowie die Kapillarwandfläche eine Rolle. Als Produkt ergeben sie den sogenannten Filtrationskoeffizienten K. Aus diesen Größen lässt sich das über die Gefäßwand pro Zeiteinheit filtrierte Flüssigkeitsvolumen als $\dot{Q}_f$ berechnen (Ehmke 2014).

$$\dot{Q}_f = K(\Delta P - \sigma\Delta\pi).$$

Der arterielle und venöse Blutdruck, die Proteinkonzentration im Plasma sowie die Kapillarpermeabilität stellen wichtige Einflussgrößen auf $\dot{Q}_f$ dar, die je nach Stoffwechsellage fluktuieren können (Wiig und Swartz 2012).

Im Bereich des arteriellen Schenkels der Mikrozirkulation ist ΔP stets größer als Δπ. Es kommt folglich zu einer Auswärtsfiltration. ΔP wird jedoch vom arteriellen zum venösen Schenkel kontinuierlich kleiner, bis es zu einem Filtrationsgleichgewicht kommt. Sobald ΔP im venösen Schenkel Δπ unterschreitet, kommt es zur Reabsorption (Ehmke 2014). Von der Gesamtmenge des gebildeten Filtrates (ca. 20 Liter täglich) werden etwa 90% (ca. 18 Liter) in die postkapillären Venolen reabsorbiert. Die restlichen 10% (ca. zwei Liter) werden aus dem Interstitium in die Lymphkapillaren geleitet und als Lymphflüssigkeit abtransportiert (Brandes und Busse 2010).

Ob die in der interstitiellen Flüssigkeit gelösten Proteine und andere Moleküle in das Lymphgefäßsystem aufgenommen oder in den venösen Schenkel der Kapillaren reabsorbiert werden können, hängt im Wesentlichen von der Größe der filtrierten Moleküle ab. Exakte Grenzwerte existieren nicht (Swartz et al. 1996; Strand und Persson 1979; Porter 1997).

Die treibende Kraft, die die interstitielle Flüssigkeit in die Lymphkapillaren leitet, ist der Druckgradient zwischen Interstitium und Lymphkapillare (Swartz 2001). Der dort herrschende negative hydrostatische Druck (Guyton 1963; Guyton et al. 1971) wird maßgeblich durch die rhythmischen Kontraktionen der glatten Muskulatur der *Tunica media* aufrecht erhalten (Olszewski und Engeset 1980). Die Gefäßklappen verhindern einen retrograden Fluss. Zudem tragen verschiedene weitere Faktoren zum zentripetalen Fluss der Lymphe bei. Hierzu zählen die Kontraktionen der angrenzenden Arterien (Swartz 2001), die Wirkung der Muskelpumpe in den Extremitäten (Olszewski und Engeset 1980) sowie die in- und exspiratorischen Druckveränderungen, die bei Inspiration zu einer Sogwirkung auf die Lymphe beim Übertritt in die *Anguli venosi* führt (Schad et al. 1978; Schmid-Schönbein 1990). Durch diese Mechanismen wird gewährleistet, dass ein permanenter Druckgradient zugunsten der Lymphkapillaren aufrecht erhalten wird, der bei Bedarf überschüssige interstitielle Flüssigkeit in das Lymphgefäßsystem leiten kann (Schmid-Schönbein 1990).

1.3 Aufbau des Lymphgefäßsystems

Das Lymphgefäßsystem gliedert sich in Lymphkapillaren, Präkollektoren, Lymphkollektoren, Lymphstämme und Lymphgänge. Die Lymphkapillaren und Präkollektoren werden auch als Initialgefäße zusammengefasst. Zwischen die Lymphkollektoren sind Lymphknoten geschaltet, die spezielle immunologische Aufgaben sowie eine Filterfunktion übernehmen.

Das Drainagesystem kann in drei Kompartimente unterteilt werden. Ein oberflächliches, ein tiefes und ein organspezifisches System. Das oberflächliche oder epifasziale System drainiert die Lymphe der Haut und der Subkutis im Bereich der Extremitäten. Das tiefe oder subfasziale System drainiert die Lymphe der Muskeln, Gelenke, Sehnenscheiden und Nerven. Diese Gefäße verlaufen zusammen mit den tief gelegenen Venen und Arterien in einer Gefäßscheide. Beide Systeme sind durch Perforansgefäße miteinander verbunden. Diese perforieren die Faszie und ermöglichen so eine Kommunikation zwischen den Systemen. Das dritte Kompartiment ist das organspezifische System, welches individuell an die Bedürfnisse und Stoffwechselfunktionen der einzelnen Organe angepasst ist (Kubik 2002).

1.3.1 Initialgefäße

Zu den Initialgefäßen zählen die Lymphkapillaren und die Präkollektoren (Kubik 2002). Lymphkapillaren liegen wie ein feinmaschiges Netz im Bindegewebe des Interstitiums. Sie strecken ihre blind endenden fingerförmigen Fortsätze zwischen den Fibrozyten aus (Leak 1976). Ihnen wird die interstitielle proteinreiche Flüssigkeit über feine, faserarme Gewebekanäle zugeführt (Hauck 1972; Hauck und Castenholz 1992). Der Durchmesser der Lymphkapillaren beträgt je nach Füllungszustand 10-60 µm, damit sind sie wesentlich größer als Blutkapillaren (Swartz 2001; Schmid-Schönbein 1990). Sie besitzen ein dünnes einschichtiges Endothel und keine oder eine diskontinuierliche Basalmembran sowie einen subendothelialen Filz. Es ist keine *Tunica muscularis* vorhanden. Die dachziegelartig übereinander gelagerten Endothelzellen sind durch Adhärenskontakte und *Fasciae occludentes* miteinander verbunden (Berens von Rautenfeld und Drenckhahn 2004; Leak und Burke 1966; Leak 1976; Schmid-Schönbein 1990). Sie liegen wie Dachschindeln übereinander, sodass klappenähnliche Formationen entstehen, über deren Öffnung die Flüssigkeitsaufnahme erfolgt und ein retrograder Fluss verhindert wird (Trzewik et al. 2001; Leak 1976). Die Endothelzellen der Lymphkapillaren sind über Ankerfilamente an den elastischen Fasern des Bindegewebes der extrazellulären Matrix befestigt (Leak und Burke 1968). Diese Ankerfilamente bestehen vornehmlich aus Fibrillin und verbinden den subendothelialen Filz mit umliegenden Kollagenfasern (Solito et al. 1997). Erhöht sich der Druck innerhalb des extrazellulären Kompartimentes, geraten die Ankerfilamente unter Spannung und üben Zug auf die Endothelzellen aus. Auf diese Weise wird das Lumen der Lymphkapillaren vergrößert, die klappenähnlichen Poren öffnen sich und Flüssigkeit strömt in die Gefäße (Leak und Burke 1966; Leak und Burke 1968; Swartz 2001). Ein Kollabieren der Kapillaren wird so auch bei höherem interstitiellem Druck verhindert (Wiig und Swartz 2012). Dank dieses sensiblen Abflusssystems ist der Körper unter physiologischen Bedingungen jederzeit in der Lage, auf ansteigende Volumina interstitieller Flüssigkeit zu reagieren, indem die Diffusions- und die Flussrate deutlich gesteigert und die hydrostatischen und osmotischen Druckgradienten aufrecht erhalten werden können.

Die Präkollektoren bilden Verbindungsgefäße zwischen Lymphkapillaren und Lymphkollektoren. Sie nehmen die Lymphe aus einem bestimmten Kapillargebiet auf und leiten sie in die pränodalen Kollektoren weiter. Ihr Durchmesser variiert stark und liegt in der Regel zwischen 35 und 150 µm. Präkollektoren zeigen einen variablen Wandaufbau. Sie besitzen, wie die Lymphkapillaren, kleine Öffnungen im Endothel, durch die die interstitielle Flüssigkeit einströmen kann. Im Verlauf treten ein- und mehrlagige Muskelzellschichten sowie vereinzelte einfache oder bikuspide Klappen auf. Somit besitzen Präkollektoren sowohl

absorbierende als auch ableitende Eigenschaften und sorgen für einen zielgerichteten zentripetalen Fluss (Sacchi et al. 1997).

1.3.2 Lymphkollektoren

Der Aufbau der Lymphkollektoren, auch Sammelgefäße genannt, ähnelt dem anatomischen Aufbau kleiner Venen. Die *Tunica media* weist in großkalibrigen Kollektoren eine Zweischichtung auf, welche aus einer dicken innen liegenden longitudinalen und aus einer dünnen äußeren zirkulären Muskelschicht besteht (Hasselhof et al. 2016). Der Durchmesser der Lymphkollektoren kann je nach Füllungszustand zwischen 100 und 600 µm liegen (Kubik 2002). Sie besitzen regelmäßig angeordnete, meist bikuspide Klappen, die aus Bindegewebe bestehen und mit einer Schicht aus Endothel überzogen sind (Schmid-Schönbein 1990). Ein von zwei Klappen begrenzter Lymphkollektorenabschnitt wird als Lymphangion bezeichnet. Mit rhythmischen Kontraktionen der glatten Muskelzellen leiten sie die Lymphe entlang des geringsten Widerstandes von Lymphangion zu Lymphangion, indem sich stets nur die in Flussrichtung weisenden Klappen öffnen und so einen unidirektionalen Fluss gewährleisten (Gashev 2008; Schmid-Schönbein 1990). Studien haben gezeigt, dass die glatte Muskulatur der *Tunica media* in gesunden Lymphgefäßen auf Veränderungen des transmuralen Druckes, also auf eine Dehnung der Gefäßwand, reagieren kann (McHale und Roddie 1976; Gashev et al. 2004). Fällt viel Lymphflüssigkeit in der Peripherie an, wird die Gefäßwand gedehnt und der transmurale Druck steigt an. Dies führt zu einem Anstieg des Lymphzeitvolumens. Die Fähigkeit der aktiven Kontraktion der Lymphangione stellt die wichtigste Komponente eines effektiven Lymphtransportes dar (Olszewski und Engeset 1980; Hasselhof et al. 2016).

Zwischen die Hauptkollektoren sind Anastomosen und entlang der einzelnen Hauptkollektoren wiederum Kollateralgefäße geschaltet. Diese variablen Gefäßverläufe gewährleisten, dass auch bei Verschluss eines oder mehrerer Lymphgefäße eine ausreichende Drainage sichergestellt ist (Kubik 2002).

Jeder Lymphkollektor drainiert eine begrenzte Hautzone. Die Hautzonen, die einem bestimmten Lymphgefäßbündel zugehörig sind, nennen sich Lymphterritorium. Innerhalb der Lymphgefäßbündel gibt es viele, in der Grenzzone zwischen zwei Lymphgefäßbündeln jedoch nur wenige Anastomosen, sodass eine Kommunikation zwischen diesen Territorien nur über das oberflächliche Drainagesystem der Haut möglich ist. Dieser gefäßarme Bereich nennt sich Wasserscheide und ist insbesondere bei Lymphabflussbehinderungen und

im Rahmen der manuellen Lymphdrainage von Bedeutung (Földi und Strössenreuther 2004; Kubik 2002).

1.3.3 Lymphknoten

Zwischen bestimmten Abschnitten der Lymphkollektoren liegen Ketten oder Gruppen von Lymphknoten. Die Lymphknoten, die direkt an ein Drainagegebiet angeschlossen sind, werden regionale oder primäre Lymphknoten genannt. Es folgen sekundäre und Sammellymphknoten. Jeder Lymphknoten ist wiederum für die Drainage eines bestimmten Hautareals zuständig. Das Drainagegebiet, das einem Lymphknoten obliegt, nennt sich tributäres Gebiet. Die Lymphknoten sind untereinander über Anastomosen und Kollateralen verbunden (Földi und Strössenreuther 2004; Kubik 2002; Lüllmann-Rauch 2015).

Im menschlichen Körper gibt es etwa 450 Lymphknoten (Willard-Mack 2006). Makroskopisch weisen sie in der Regel eine nierenförmige bis rundliche Form auf. Histologisch unterscheidet man eine Kapsel aus straffem kollagenem Bindegewebe, elastischen Fasern und einzelnen glatten Muskelzellen. Und das lymphatische Gewebe wird in *Cortex*, *Paracortex* und *Medulla* unterteilt (Willard-Mack 2006; Pabst 2004; Welsch und Deller 2010). An der konvexen Seite der Kapsel treten zahlreiche Lymphkollektoren ein, sie werden auch als *Vasa afferentia* bezeichnet. Am Hilus treten einige *Vasa efferentia* wieder aus. Zudem befinden sich hier die zu- und abführenden Blutgefäße sowie feine Nervenfasern (Lüllmann-Rauch 2015; Pabst 2004). Von der Kapsel aus ziehen bindegewebige Septen radiär in das Innere des Lymphknotens, die sogenannten Trabekel. In ihnen verlaufen die venösen und arteriellen Gefäße und Nervenfasern (Kubik 2002). Unterhalb der Kapsel befindet sich der *Cortex* aus dichtem retikulärem Bindegewebe. Er beinhaltet Primär- und Sekundärfollikel, die die B-Zell-Zone darstellen. Darunter folgt der *Paracortex* als T-Zell-Zone (Lüllmann-Rauch 2015; Weiss 1973). Die Markstränge bilden ein Netzwerk aus *Sinus*. In ihnen befindet sich ein hoher Anteil an Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten (Welsch und Deller 2010). Hochendotheliale Venolen im Bereich des *Cortex* und *Paracortex* sind maßgeblich an der Filtrierung der Lymphe und immunologischen Reaktionen beteiligt (Pabst 2004).

1.3.4 Lymphstämme und Lymphgänge

Zwischen dem zwölften Brustwirbelkörper und dem ersten bis zweiten Lendenwirbelkörper liegt die *Cisterna chyli*. Sie ist nicht bei jedem Menschen angelegt. Sie dient als Sammelreservoir für die Lymphe der unteren Extremität, des Beckens und des Magen-Darm-Traktes

und ist gleichzeitig der Ursprung des *Ductus thoracicus*. In dieses Sammelreservior münden die *Trunci lumbales dexter et sinister* sowie der *Truncus intestinalis* (Kiyonaga et al. 2012; Drake et al. 2005). Im *Ductus thoracicus* fließt die Lymphflüssigkeit nach kranial durch den *Hiatus aorticus* weiter im hinteren Mediastinum, zwischen *Aorta descendens* und *Vena azygos*, und durch das obere Mediastinum, dorsal der linken *Arteria subclavia* zur *Area jugulosubclavia* (Drake et al. 2005). Auf diesem Weg nimmt er die Lymphe aus mehreren *Trunci* auf: *Truncus bronchomediastinalis sinister, Truncus subclavius sinister* und *Truncus jugularis sinister*. Der *Ductus thoracicus* mündet in der Regel in den linken Venenwinkel (Smith et al. 2013; Kinnaert 1973). Dort sorgen eine ampulläre Aufweitung, mehrere Klappen sowie das schräge Eintreten des *Ductus* in die Vene dafür, dass ein Blutrückfluss in den Lymphgang verhindert wird (Kubik 2002; Pflug und Calnan 1968). Die Lymphe des rechten oberen Körperquadranten drainiert der *Ductus lymphaticus dexter*. Er sammelt die Lymphe jeweils aus dem *Truncus bronchomediastinalis dexter, subclavius dexter* und *jugularis dexter* und mündet in den rechten Venenwinkel (Smith et al. 2013).

Lymphstämme (*Trunci lymphatici*) und Lymphgänge (*Ductus lymphatici*) zeigen einen ähnlichen Wandaufbau. Im Vergleich zu den Lymphkollektoren haben sie ein größeres Lumen sowie eine ausgeprägte *Tunica media*. Zahlreiche Normvarianten des Verlaufes sowie der Einmündungsstellen können auftreten (Johnson et al. 2016; Boggon und Palfrey 1973).

1.3.5 Der lymphatische Abfluss der unteren Extremität

Das oberflächliche Drainagesystem der unteren Extremität kann in vier Territorien unterteilt werden, die durch lymphatische Wasserscheiden voneinander getrennt sind. Das größte und funktionell wichtigste Territorium ist das ventromediale Territorium, welches dem Drainagegebiet des ventromedialen Bündels entspricht. Es umfasst einen mittleren ventralen Streifen des Oberschenkels, die Knieregion sowie den gesamten Unterschenkel, mit Ausnahme des dorsolateralen Territoriums. Letzteres umfasst das Drainagegebiet des dorsolateralen Bündels, welches den hinteren lateralen Fußrand, die laterale Ferse, den lateralen Knöchel und einen medialen Streifen der Wade umfasst. Schließlich gibt es noch das dorsolaterale und das dorsomediale Oberschenkelterritorium. Erstgenanntes sammelt die Lymphe der dorsolateralen Gesäß- und Oberschenkelregion. Letzteres sammelt entsprechend die Lymphe der dorsomedialen Gesäß- und Oberschenkel- sowie der Perinealregion (Kubik 2002; Földi und Strössenreuther 2004). Das tiefe Drainagesystem folgt dem Verlauf der großen Arterien (Larson und Lewis 1967). Es besteht aus Haupt- und Nebenkollektoren. Das oberflächliche System drainiert in die *Nodi lymphoidei inguinales superficiales* sowie

die *Nodi lymphoidei poplitei superficiales*. Das tiefe System wiederum fließt in die *Nodi lymphoidei inguinales profundi* und die *Nodi lymphoidei poplitei profundi* (Kubik 2002; Herpertz 2010).

Weiterhin gibt es noch alternative Lymphabflusswege, wie zum Beispiel jenen, der sich dem Verlauf des *Nervus ischiadicus* anschließt und so direkt in die tiefen iliakalen Lymphknoten drainiert und die inguinalen Lymphknoten umgeht. Zudem sind wichtige Anastomosen zu nennen, die insbesondere bei Lymphabflussstörungen von Bedeutung sind. Hierzu zählen die suprapubischen Anastomosen und der axilloinguinale Kollateralweg. Über diese Kollateralen kann im Rahmen der manuellen Lymphdrainage gestaute Lymphflüssigkeit aus dem Bein über das oberflächliche Lymphgefäßsystem in andere Territorien um- und abgeleitet werden (Kubik 2002; Kasseroller 1998).

1.4 Die Pathophysiologie des Lymphödems

Nach der AWMF-Leitlinie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) der Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen ist das Lymphödem im unbehandelten Zustand „eine chronische, entzündliche Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären (anlagebedingten) oder sekundären (erworbenen) Schädigung des Lymphdrainagesystems [...]. Ein insuffizient gewordenes Lymphdrainagesystem führt zur konsekutiven Vermehrung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit. Im weiteren Verlauf ist die Erkrankung durch eine Alteration von Geweben gekennzeichnet, unabhängig von ihrer anatomischen Lokalisation“ (Leitlinie Lymphödem 2017, S. 1).

Man unterscheidet bei der Entstehung eines Lymphödems eine Hochvolumeninsuffizienz (dynamische Insuffizienz) von einer Niedrigvolumeninsuffizienz (mechanische Insuffizienz) sowie die Kombination aus beiden Insuffizienzformen. Die dynamische Insuffizienz ist definiert als ein Überschreiten der Transportkapazität durch eine pathologisch erhöhte lymphatische Last. Die mechanische Insuffizienz ist definiert als ein Überschreiten einer pathologisch erniedrigten Transportkapazität durch die normwertige lymphatische Last. Die Kombination beider Insuffizienzformen zeichnet sich durch eine pathologisch erniedrigte Transportkapazität sowie eine pathologisch gesteigerte lymphatische Last aus. Dieses Missverhältnis wird auch Sicherheitsventilinsuffizienz genannt (International Society of Lymphology 2013; Földi et al. 1987; Földi und Földi 2002b). Die lymphatische Last beschreibt das Volumen an interstitieller Gewebsflüssigkeit, die pro Zeiteinheit in einem bestimmten Gewebeareal anfällt und abtransportiert werden muss (Baumeister 2009). Darunter werden nach Földi die lymphpflichtige Eiweißlast, Wasserlast, Zelllast und Fettlast zusammengefasst (Földi et al. 1987). Die lymphatische Transportkapazität beschreibt demge-

genüber die Fähigkeit des lymphatischen Systems, ein maximales Volumen an Lymphe aus einem Gewebeanteil abzutransportieren. Sie entspricht dem maximalen Lymphzeitvolumen. Normalerweise ist die lymphatische Transportkapazität lediglich zu 10% ausgelastet. Das bedeutet, dass das Drainagesystem durch eine Steigerung des Lymphzeitvolumens auf eine erhöhte lymphatische Last reagieren und diese so kompensieren kann. Dieser Mechanismus wird als funktionelle Reserve und Sicherheitsventilfunktion bezeichnet (Földi et al. 1987; Földi und Földi 2002b).

Die Ursachen eines Lymphödems können vielfältig sein. Die pathophysiologischen Vorgänge sind noch nicht bis ins Detail erforscht. Ist der kontinuierlich zentripetale Fluss der Lymphe gestört, kommt es zu einem Rückstau in die Peripherie. Initial können die verbliebenen gesunden Gefäße oft noch durch Ausschöpfen ihrer funktionellen Reserve der Entstehung eines manifesten Lymphödems entgegenwirken (Lewis und Wald 1984). Nach gewisser Zeit kommt es jedoch zu einer Insuffizienz der glatten Muskulatur der *Tunica media* (Casley-Smith et al. 1980) und der Druck, mit dem die Lymphe aktiv anterograd gepumpt wird, lässt nach (Unno et al. 2010). Durch den erhöhten intravasalen Druck kommt es zu einer Überdehnung der Klappenringe, sodass der Schluss der Klappen nicht mehr suffizient möglich ist (Mortimer 1998; Olszewski 2008). Zudem kommt es zu einem Reflux, indem die Lymphflüssigkeit während der Systole der Wandkontraktion nicht mehr nur unidirektional, sondern auch retrograd befördert wird (Olszewski 2008). Durch das Fehlen der Sogwirkung und den steigenden hydrostatischen Druck in den Gefäßen kann die eiweißreiche Lymphflüssigkeit nicht mehr aus dem Interstitium abtransportiert werden. Dort entsteht ein unphysiologisch erhöhter osmotischer Druck, der nach gewisser Zeit zu einer Schädigung der Ankerfilamente führt sowie eine Änderung der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix zur Folge hat (Swartz 2001; Kaiserling 2002).

Die Ansammlung proteinreicher Flüssigkeit im Interstitium kann ortsständige Zellen dazu anregen, proteolytische Enzyme und proinflammatorische Mediatoren zu sezernieren. Dadurch werden Immunzellen angelockt, und es kommt zu einer weiteren Zerstörung der extrazellulären Matrix sowie zu einer Immunschwäche im lymphostatischen Gebiet. Eine stetige Vermehrung und Aktivierung von Fibroblasten sowie die Ansammlung von Adipozyten und von Makrophagen mit Lipidablagerungen führen zu Fibrosklerose und Lipidose. Dieser Prozess ist chronisch-progredient (Casley-Smith et al. 1980; Casley-Smith und Gaffney 1981; Kaiserling 2002; Földi und Földi 2002b; Swartz 2001).

1.4.1 Das primäre Lymphödem

Die Ursache der primären Lymphödeme ist kongenitaler oder unbekannter Natur (Schook et al. 2011). Sie treten auch in Zusammenhang mit einer Reihe von vererbbaren Chromosomendefekten auf (Ferrell et al. 1998; Bellini et al. 2009). Die Ursache der Leistenlymphknotenfibrose ist bislang nicht bekannt (Kinmonth und Wolfe 1980; Rada et al. 1983). Zu den Dysplasien der Lymphgefäße und Lymphknoten zählen die Aplasie, die Hypoplasie sowie die Hyperplasie (Kinmonth und Wolfe 1980; Liu et al. 2012).

Eine Aplasie beschreibt die fehlende Entwicklung eines Organs, trotz vorhandener Anlage (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2017). Eine gänzliche Aplasie der Lymphgefäße einer Körperregion ist jedoch mit dem Leben nicht vereinbar. Mit dem Leben vereinbar sind Aplasien von Lymphkapillaren und Lymphknoten (Földi et al. 2002).

Eine Hypoplasie bezeichnet eine verringerte Anzahl und einen verringerten Durchmesser subfaszialer Lymphkollektoren (Kinmonth und Wolfe 1980; Liu et al. 2012). Sie tritt insbesondere im Zusammenhang mit dem Ullrich-Turner-Syndrom (Alvin et al. 1967) und dem Noonan-Syndrom auf (Lanning et al. 1978).

Eine Hyperplasie kann sowohl die Sammelgefäße als auch die initialen Lymphgefäße betreffen. Es kommt zu Ektasien und folgend zur Klappeninsuffizienz (Liu et al. 2012). Man kann eine Lymphgefäßhyperplasie auch bei Patienten mit einem Nonne-Milroy-Syndrom finden (hereditäres Lymphödem Typ I) (Bollinger et al. 1983; Brice et al. 2005).

Unabhängig von der Form der Dysplasie kann man das primäre Lymphödem auch nach dem Zeitpunkt der Erstmanifestation einteilen. Man unterscheidet zwischen *Lymphoedema praecox* und *Lymphoedema tardum*. Das *Lymphoedema praecox* manifestiert sich postnatal, aber vor dem 35. Lebensjahr, meist mit Beginn in der Pubertät (Lewis und Wald 1984). Die familiäre Form stellt das hereditäre Lymphödem Typ II, auch Meige-Syndrom genannt (Wheeler et al. 1981), dar. Das weibliche Geschlecht ist häufiger betroffen als das männliche. Den größten Anteil in dieser Altersgruppe machen jedoch die spontan idiopathischen Formen aus. Die Kinder kommen in der Regel klinisch unauffällig zur Welt und entwickeln meist im Adoleszenzalter ein Lymphödem, oft ausgelöst durch ein Bagatelltrauma. Das *Lymphoedema tardum* manifestiert sich nach dem 35. Lebensjahr (Kinmonth und Wolfe 1980; Lewis und Wald 1984).

1.4.2 Das sekundäre Lymphödem

Sekundäre Lymphödeme sind immer erworben und können in jedem Lebensalter auftreten. Die Ursachen können mannigfaltig sein. Im Folgenden wird eine Auswahl an wichtigen und häufigen Ursachen aufgeführt.

Neben bereits postnatal bestehenden sekundären Lymphödemen aufgrund von intrauterinen Abschnürungen (Angeborenes Ringband (Koskimies et al. 2015)) unterscheidet man artifizielle Lymphödeme durch mutwillige Abschnürung einer Extremität mit Hilfe von Bändern oder Gürteln (De Fátima Guerreiro Godoy und Pereira De Godoy 2015; Rabe 1999), inflammatorisch bedingte Lymphödeme aufgrund von bakteriellen Infektionen (meist durch Streptokokken verursachte Erysipele) (Inghammar et al. 2014), Lymphödeme, die auf Einschnürungen durch Haare beruhen (Tourniquet-Syndrom (Bean et al. 2015)) sowie Lymphödeme, die im Rahmen von systemischen Erkrankungen entstehen, zum Beispiel bei einer chronisch venösen Insuffizienz (Eberhardt und Raffetto 2014) oder im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis (Minari et al. 1994). Sekundäre Lymphödeme können zudem das Erstsymptom eines tumorösen Wachstums sein. Bei der sogenannten *Lymphangiosis carcinomatosa* kommt es aufgrund invasiven Tumorwachstums zur Verlegung von Lymphgefäßen und somit zum Abflusshindernis (Damstra et al. 2010).

Die weltweit häufigste Ursache des sekundären Lymphödems ist die Filariose, bei der es durch Nematoden im Lymphgefäßsystem zu rezidivierenden inflammatorischen Prozessen und Ektasien der Lymphgefäße kommt, die zum Vollbild der Elephantiasis führen können (World Health Organization 1992; Dreyer et al. 2000).

In den Industriestaaten stellt das iatrogene Lymphödem die häufigste Ursache des sekundären Lymphödems dar. In den meisten Fällen tritt dieses nach Tumortherapie mit Lymphonodektomie und insbesondere nach Radiatio auf (Szuba und Rockson 1998). Dabei kommt es während der Resektion des Tumors nicht nur zu einer Durchtrennung, sondern auch zu einer zum Teil großflächigen Beschädigung von Lymphbahnen mit Funktionsverlust. Weitere iatrogene Lymphödeme können nach aortokoronarem Venenbypass (Yu et al. 2017), nach Spaltung eines Kompartment-Syndroms (Perry und Manoli 2012), postischämisch bei pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit) oder nach Varizenoperation auftreten (Pittaluga und Chastanet 2012; Hara et al. 2016).

1.4.3 Epidemiologie

Die epidemiologischen Daten in der Literatur sind divers und häufig nur grob geschätzt, da insbesondere im Falle des sekundären Lymphödems die Zahl nicht registrierter Fälle sehr hoch ist und die Ursachen weltweit verschieden sind (Leitlinie Lymphödem 2017).

Die geschätzte Inzidenz des primären Lymphödems beträgt bei Geburt ca. 1:6.000 (Dale 1985; Leitlinie Lymphödem 2017) und bei den unter 20-Jährigen ca. 1:87.000 (Smeltzer et al. 1985; Leitlinie Lymphödem 2017). Die geschätzte Inzidenz des sekundären Lymphödems in den Industriestaaten beträgt ca. 0,13-2 % (Leitlinie Lymphödem 2017). Die weltweit häufigste Ursache der sekundären Form ist die Infektion durch Nematoden. Laut WHO (World Health Organization) leiden schätzungsweise 120 Millionen Menschen im tropischen und subtropischen Raum unter der Filariose. Davon werden etwa 90 % der Infektionen durch *Wuchereria bancrofti* verursacht. Der restliche Anteil entfällt auf Infektionen durch *Brugia malayi* oder *Brugia timori* (http://www.who.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/en/). Die häufigste Ursache des sekundären Lymphödems in den westlichen Industrieländern stellt jedoch die invasive Therapie von malignen Tumorerkrankungen dar, wobei die epidemiologischen Angaben in der Literatur sehr variieren (Leitlinie Lymphödem 2017).

1.4.4 Komplikationen

Die häufigsten Komplikationen des Lymphödems stellen Infektionen dar. Aufgrund der im Bereich der Lymphostase herrschenden Immunschwäche ist dieses Areal sehr vulnerabel, und es kann bereits bei kleinsten Hautdefekten zum Eindringen von Bakterien kommen (Carlson 2014; Mallon und Ryan 1994). Das Erysipel ist eine gefürchtete Komplikation des Lymphödems. Es handelt sich hierbei um eine akute bakterielle Infektion, die sich subepidermal, entlang der Lymphgefäße und im Interstitium ausbreitet. Sie wird in den meisten Fällen durch β-hämolysierende Streptokokken der Lancefield-Gruppe A ausgelöst. In selteneren Fällen kann auch ein *Staphyloccus aureus* ursächlich sein (Herold 2017). Die häufigsten Ursachen für ein Erysipel sind ein bereits bestehendes Lymphödem sowie Risse in der Haut, insbesondere verursacht durch Pilzinfektionen im Bereich der Zehenzwischenräume, die die Eintrittspforten für Bakterien darstellen (Dupuy et al. 1999). Durch die akute Entzündungsreaktion wird die lymphatische Vorlast erhöht, sodass eine Sicherheitsventilinsuffizienz verursacht oder verstärkt werden kann. Zudem kommt es zu einer Schädigung der Lymphgefäße. Dabei absterbende Zellen führen dazu, dass oft nach Abklingen der Infektion eine aseptische Entzündung bestehen bleibt. Erstmalige Episoden können ein Lymph-

ödem verursachen, rezidivierende Episoden – bei bereits bestehendem Lymphödem – führen zu dessen Progredienz. Neben akuten Verläufen sind auch chronisch-rezidivierende möglich (Földi et al. 2002; Chlebicki und Oh 2014; Bollinger 1993). Prävention, Aufklärung und eine kalkulierte Antibiotikatherapie sind essentiell, wobei Penicillin das Mittel der Wahl darstellt. Der Einsatz einer Antibiotikaprophylaxe sollte aufgrund der Resistenzentwicklung ausgewählten Patienten vorbehalten sein (Chlebicki und Oh 2014).

Weitere Komplikationen eines lang bestehenden Lymphödems sind Hyperkeratosen der Haut oder eine *Papillomatosis cutis lymphostatica* (siehe Abbildung 1) (Wohlrab et al. 2000; Marsch 2005) sowie Lymphzysten und Lymphfisteln. Am häufigsten finden sich lymphokutane Fisteln. Es können jedoch auch lymphoanale, lymphorektale oder lymphovaginale Fisteln entstehen, die ein noch größeres Risiko schwerwiegender Infektionen mit sich bringen. Rezidivierende Erysipele sind häufig die Folge (Földi et al. 2002).

Eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation stellt das sogenannte Lymphangiosarkom oder Stewart-Treves-Syndrom dar. Es entsteht in atrophischer, verdickter, hyperkeratotischer Haut von lange bestehenden und schlecht therapierten Lymphödemen (Felmerer et al. 2016; Giannardi et al. 1960; Melsom et al. 1981). Das Stewart-Treves-Syndrom bezeichnet das Lymphangiosarkom, welches im Bereich der oberen Extremität nach Mammakarzinom und axillärer Lymphknotendissektion auftritt (Stewart und Treves 1948; Felmerer et al. 2016). Dabei handelt es sich um ein Weichteilsarkom der Haut, welches seinen Ursprung in Epithelzellen der Blutgefäße hat (Goldblum et al. 2014). Das klinische Bild ähnelt oft einem Hämatom und bedarf daher einer sorgfältigen klinischen und histologischen Abklärung (Felmerer et al. 2016). Im Verlauf entwickelt es sich zu einer Plaque oder einem Nodulus und in fortgeschrittenen Stadien können sich Nekrosen bilden. Ulzerationen, Blutungen und Infektionen sind möglich (Stewart und Treves 1948). Es zeigt ein aggressives Wachstumsmuster, eine hohe Rezidivrate sowie eine frühe Metastasierung, sodass eine radikale, primär operative Therapie indiziert ist (Stewart et al. 1995).

1.4.5 Prävention

Im Rahmen der Primärprävention, sowohl für primäre als auch sekundäre Lymphödeme, insbesondere im Latenzstadium, kommt der Aufklärung und Schulung der Patienten eine besondere Rolle zu, um einerseits Verhaltensweisen zu vermeiden, welche mit einer Erhöhung der lymphatischen Lasten einhergehen, und andererseits, um frühzeitig Erstsymptome eines Lymphödems zu erkennen (Leitlinie Lymphödem 2017; Sherman und Koelmeyer 2011; Fu et al. 2010; Fu et al. 2008). Die Patienten haben dabei darauf zu achten, keine

einschnürenden engen Kleidungsstücke und passendes weiches Schuhwerk zu tragen. Sie sollten auf eine penible Fußpflege Wert legen und Barfußgehen, Verletzungen, Überanstrengungen und starke Hitze und Kälte vermeiden. Gleiches gilt für Sonnenbrände, riskante Sportarten wie Skifahren, langes Stehen und Sitzen sowie Insektenstiche (Földi et al. 2002; Baumeister 2009; Dupuy et al. 1999). Übergewichtige Patienten sollten ihr Körpergewicht reduzieren und auf eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige Bewegung achten (Paskett et al. 2007). Systemische Erkrankungen wie beispielsweise die chronisch venöse Insuffizienz (Eberhardt und Raffetto 2014) gilt es leitliniengerecht zu therapieren und Injektionen, die Anwendung von Druckmanschetten oder ähnliche Interventionen im Bereich der lymphödemgefährdeten Gebiete zu vermeiden (Asdourian et al. 2016). Sollten Zeichen einer Infektion oder Entzündung auftreten, ist unverzüglich ein Arzt zu konsultieren (Chlebicki und Oh 2014).

Die Primärprävention des sekundären Lymphödems umfasst zudem therapeutische Aspekte, insbesondere onkologischer Erkrankungen. Durch die Etablierung der Sentinel-Technik, bei der im Lymphabstromgebiet eines Tumors der sogenannte Wächterlymphknoten oder Sentinel-Lymphknoten aufgesucht und auf eine mögliche bereits stattgehabte Metastasierung untersucht wird, kann in vielen Fällen auf eine umfangreiche Lymphadenektomie verzichtet werden. Dies führt zu einem geringeren Risiko eines postoperativen Lymphödems (Mansel et al. 2006; Füller et al. 2008). Zudem sollte, wenn möglich, eine adjuvante Bestrahlung vermieden werden (Todo et al. 2010).

Für die Sekundärprävention gelten grundsätzlich die gleichen Verhaltensregeln und Vorsichtsmaßnahmen, wie sie im Rahmen der Primärprävention erläutert wurden. Zusätzlich kommt jedoch der konservativen Therapie, im Sinne der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (KPE), besondere Bedeutung zu (Földi et al. 2000; International Society of Lymphology 2013; Leitlinie Lymphödem 2017).

Die Tertiärprävention des chronischen Lymphödems dient der Vermeidung von Komplikationen und Spätschäden, wie Erysipelen oder dem Lymphangiosarkom (Leitlinie Lymphödem 2017; Chlebicki und Oh 2014; Felmerer et al. 2016).

1.4.6 Stadieneinteilung

Zur Klassifizierung des Lymphödems werden nach der International Society of Lymphology (ISL) vier Stadien unterschieden:

Stadium 0: Latenzstadium; keine Schwellung sichtbar, jedoch bereits eingeschränkte Lymphtransportkapazität

Stadium I: Proteinreiches Ödem; Eindrückbarkeit kann vorhanden sein; reversibel durch Hochlagerung

Stadium II: Eindrückbares oder nicht eindrückbares Ödem mit fibrotischen Gewebsveränderungen und Fetteinlagerung; Hochlagerung meist ohne Auswirkung

Stadium III: Elephantiasis; meist keine Eindrückbarkeit durch weitere Vermehrung von Fibrose und Fett sowie trophische Hautveränderungen, wie Akanthose und warzenartiges Wachstum der Haut (Abbildung 1)

(International Society of Lymphology 2013)

Abbildung 1: ***Papillomatosis cutis lymphostatica***. Die Abbildung zeigt ein Lymphödem im ISL-Stadium III mit ausgeprägten trophischen Hautveränderungen (Felmerer et al. 2014).

1.5 Diagnostik

Liegen keine relevanten systemischen Begleiterkrankungen vor, kann die Diagnose eines Lymphödems in der Regel klinisch, mit Hilfe der Basisdiagnostik gestellt werden. Dazu gehören eine ausführliche Anamnese sowie die sorgfältige Inspektion und Palpation eines

erfahrenen Untersuchers. In den meisten Fällen lässt sich anschließend die Ätiologie und die Stadieneinteilung festlegen (International Society of Lymphology 2013; Leitlinie Lymphödem 2017; Baumeister 2009). Anamnestisch ist unter anderem zu erfragen, wann die Schwellung erstmalig bemerkt wurde, ob es sich um einen plötzlichen oder schleichenden Beginn handelte, ob mögliche auslösende Faktoren, wie Operationen, Bestrahlung oder Traumata, vorausgegangen sind und ob die Schwellung bei Hochlagerung reversibel ist. Bei der Inspektion sollte auf die Symmetrie geachtet werden. Lymphödeme treten überwiegend einseitig auf. Manifestieren sie sich jedoch beidseitig, ist meist eine Seitendifferenz zu beobachten. Die Hautfarbe ist in der Regel normal, die natürlichen Hautfalten vertieft und es bestehen keine Schmerzen. Bei der Palpation sollte das Stemmersche Hautfaltenzeichen untersucht werden, welches bei verbreiterten, erschwert abhebbaren Hautfalten über den Zehen oder Fingern positiv ist. Zudem sollte auf die Eindrückbarkeit des Ödems geachtet werden, die einen Hinweis auf den Grad der Fibrosklerose gibt und ein relevantes Kriterium für die Stadieneinteilung darstellt. Im Anschluss ist gegebenenfalls eine weiterführende Diagnostik durchzuführen, um für den Verlauf und die Therapie des Lymphödems relevante Begleiterkrankungen wie pAVK, postthrombotisches Syndrom oder ein Lipödem zu erfassen (Földi et al. 2002; Leitlinie Lymphödem 2017; International Society of Lymphology 2013; Baumeister 2009).

Sind die Befunde der Basisdiagnostik nicht richtungsweisend, bietet die moderne apparative Diagnostik eine Reihe von Verfahren, die die Differenzierung der Diagnose erleichtern können (International Society of Lymphology 2013). Die folgende Auflistung der diagnostischen Möglichkeiten erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es gibt diverse weitere Verfahren, die derzeit noch Teil der Forschung sind und deren Nutzen für die lymphologische Diagnostik untersucht werden muss.

1.5.1 Umfangs- und Volumenmessung

Der Umfang einer Extremität kann am einfachsten mit Hilfe eines Maßbandes gemessen werden. Dabei werden an der jeweiligen Extremität mehrere Messungen an definierten Messpunkten durchgeführt (Herpertz 2010; Blaney et al. 2015; Sawan et al. 2009).

Volumenmessungen können beispielsweise mit Hilfe der Wasserverdrängungsmethode oder der Perometrie durchgeführt werden. Bei der Wasserverdrängungsmethode wird die Extremität in ein mit warmem Wasser gefülltes Bassin getaucht und anschließend, basierend auf der durch die Extremität verdrängten Wassermenge, das Volumen der Extremität berechnet (Kaulesar Sukul et al. 1993; Herpertz 2010). Bei der Perometrie handelt es sich

um ein optoelektrisches Messverfahren. Das Gerät besteht aus einem Rahmen, der sich entlang der Extremität bewegt und dabei Infrarotstrahlen aussendet. Aus den dabei gewonnen Daten errechnet das Gerät das jeweilige Volumen der Extremität (Jain et al. 2010).

1.5.2 Lymphszintigraphie

Die Lymphszintigraphie ist ein Verfahren, das derzeit das Standardverfahren der apparativen Diagnostik des Lymphödems darstellt (Cambria et al. 1993). Man unterscheidet eine statische oder qualitative Lymphszintigraphie von einer quantitativen Funktionslymphszintigraphie (Brauer und Weissleder 2002). Dabei wird ein Depot von radioaktiv markiertem Humanalbumin subkutan in den ersten Interdigitalraum des Fußrückens injiziert, welches über die Initialgefäße aufgenommen und abtransportiert wird und sich in den regionalen Lymphknoten anreichert. Im Rahmen der Funktionslymphszintigraphie folgt unmittelbar nach der Injektion eine dynamische Phase, in der der Patient sich über eine definierte Zeitspanne bewegt. Mit Hilfe einer Gammakamera kann während und nach der Bewegung eine kontinuierliche Messung des Verlaufs des Tracers sowie der Aktivitätsanreicherung in den regionalen Lymphknoten sichtbar gemacht werden (Brauer und Weissleder 2002; Mostbeck et al. 1985; Tiedjen et al. 2002). Aus der Ankunftszeit kann die Transportgeschwindigkeit bestimmt werden. Eine verzögerte Aufnahme in die Initialgefäße sowie in die Lymphknoten sind Hinweise auf ein Lymphödem (Brauer 1996; Brauer und Weissleder 2002). Im Anschluss an die Funktionslymphszintigraphie wird eine qualitative Lymphszintigraphie als ventrale Ganzkörper- oder Teilkörperaufnahme durchgeführt (Brauer und Weissleder 2002). Diese kann Aufschluss über die Lage der Lymphkollektoren und Lymphknoten sowie über pathologisch-anatomische Veränderungen geben. Dabei lassen sich im Falle eines Lymphödems häufig rarefizierte Lymphkollektoren und Lymphknoten darstellen, und es zeigt sich oft das Phänomen des *„Dermal backflow"* (Brauer und Weissleder 2002; Herpertz 2010). Aufgrund der geschädigten Lymphgefäße kommt es hierbei zu einer diffusen Umverteilung der Lymphe über Kollateralen in die oberflächlichen Lymphgefäße und gegebenenfalls zu einem diffusen Austritt von Lymphflüssigkeit in das umliegende Gewebe (Dylke et al. 2013; Sty et al. 1979).

1.5.3 Indirekte und direkte Lymphographie

Die indirekte Lymphographie ermöglicht im Gegensatz zum direkten Verfahren die Darstellung der Initialgefäße (Partsch et al. 1984). Dazu wird ein wasserlösliches Röntgenkontrastmittel subepidermal injiziert. Zur Beurteilung der feinen Gefäße wird eine hochauflösende röntgenologische Darstellung genutzt. Da hierbei ein wässriges Kontrastmittel ver-

wendet wird, können lediglich die Initialgefäße und oberflächlichen Lymphkollektoren über eine maximale Länge von 20-40 cm dargestellt werden (Leitlinie Lymphödem 2017; Herpertz 2010; Gmeinwieser et al. 1988). Zeichen eines Lymphödems können ein unscharf begrenztes Injektionsdepot, *Dermal backflow* und erweiterte Lymphgefäße sein (Tiedjen et al. 2002).

Die direkte Lymphographie wird heutzutage nicht mehr standardmäßig durchgeführt. Bei diesem Verfahren wird ein mit Patentblau angefärbter Lymphkollektor operativ freigelegt und ein ölhaltiges Kontrastmittel direkt injiziert. Sie wird nur noch in speziellen Ausnahmefällen als diagnostisches Mittel herangezogen, da sie aufgrund ihres Nebenwirkungs- und Risikospektrums weitgehend obsolet ist. Die Gründe hierfür sind das nicht unerhebliche Risiko für Schäden an den Lymphgefäßen, Lymphknoten und dem umliegenden Gewebe sowie systemische Nebenwirkungen wie Lungenembolien und allergische Reaktionen (Tiedjen et al. 2002; Herpertz 2010; Oehlert et al. 1966).

1.5.4 Indozyaningrün-Lymphographie

Eine neuere diagnostische Methode stellt die Lymphographie mittels Indozyaningrün dar (*indocyanine green (ICG) lymphography*) (Ogata et al. 2007a). Dabei wird Indozyaningrün, ein fluoreszierender Farbstoff, subkutan in den Vorfuß und gegebenenfalls auch im Bereich des lateralen Randes der Achillessehne injiziert. Nach Aufnahme des Farbstoffes in die Lymphgefäße können die oberflächlichen Lymphbahnen mit einer Infrarotkamera sichtbar gemacht werden. Bei Lymphödempatienten können zwei Fluoreszenzmuster unterschieden werden: zum einen ein lineares Fluoreszenzmuster, welches eher in früheren Stadien des Lymphödems auftritt, zum anderen ein Fluoreszenzmuster mit dem Phänomen des D*ermal backflow*, das eher bei fortgeschrittenen Stadien eines Lymphödems auftritt (Unno et al. 2010; Unno et al. 2007; Yamamoto et al. 2011a; Yamamoto et al. 2015).

1.5.5 Kernspinlymphangiographie und Computertomographie

Im Rahmen der Kernspinlymphangiographie lassen sich mit Hilfe der unterschiedlichen Wichtungen und der Applikation von Kontrastmittel Fettgewebe und Flüssigkeit gut voneinander unterscheiden, sodass sowohl die Lymphgefäße als auch das umgebende Gewebe beurteilt werden kann (Mitsumori et al. 2015; Lu et al. 2010). Ein wasserlösliches Kontrastmittel wird intrakutan in die Zehenzwischenräume injiziert. Die Bildgebung erfolgt vor der Kontrastmittelinjektion sowie danach in festgelegten zeitlichen Intervallen (Mitsumori et al. 2015; Weiss et al. 2014). Es lassen sich so insbesondere die oberflächlichen Lymphgefäße, die Lymphknoten sowie Kollateralen und auch Venen darstellen. Die Ankunftszeit

des Kontrastmittels in den Lymphknoten bietet Rückschlüsse auf die Flussgeschwindigkeit und das Leistungsvermögen des Lymphgefäßsystems der jeweiligen Extremität. Zudem können Aufweitungen der Lymphgefäße, verzögertes Anfluten des Kontrastmittels in den Lymphknoten und das Phänomen des *Dermal backflow* als Zeichen einer Lymphostase gewertet werden (Liu et al. 2009; Notohamiprodjo et al. 2009; Mitsumori et al. 2015). Auch die funktionelle Darstellung von Lymphgefäßen in Echtzeit ist möglich (Liu et al. 2009). In Studien wird die Kernspinlymphangiographie als Alternative zur Lymphszintigraphie diskutiert und zur präoperativen Diagnostik sowie zur postoperativen Verlaufs- und Erfolgskontrolle genutzt (Lohrmann et al. 2006; Lohrmann et al. 2009; Mitsumori et al. 2015).
Die Computertomographie nimmt aufgrund der Strahlenbelastung in der Lymphödemdiagnostik nur eine untergeordnete Rolle ein. Mit diesem Schnittbildverfahren lassen sich die Lokalisation des Lymphödems, eine Verbreiterung der Subkutis, sowie deren typische honigwabenartige Verdichtung darstellen. Die Lymphgefäße können jedoch nicht dezidiert beurteilt werden. Im Bereich der Extremitäten dient die Computertomographie daher lediglich der Verlaufs- und Therapiekontrolle in Studien. In der Onkologie nimmt sie jedoch einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik abdominaler und retroperitonealer Tumoren, retroperitonealer Lymphknoten und der großen Lymphabflusswege ein, die ihrerseits die Ursache eines sekundären Lymphödems sein können (Hadjis et al. 1985; Goyal et al. 2015; Tiedjen et al. 2002).

1.5.6 Bioimpedanzmessung

Die Bioimpedanzmessung wurde zunächst für die Messung des Gesamtkörperwassers eingesetzt (Hoffer et al. 1969). Als Weiterentwicklung kommt sie nun immer häufiger in der Diagnostik des Lymphödems zum Einsatz (Erdogan Iyigun et al. 2015; Cornish et al. 2001; Warren et al. 2007; Gaw et al. 2011). Grundlage dieser Messmethode ist die unterschiedliche elektrische Leitfähigkeit von Wechselstrom verschiedener Gewebearten sowie intra- und extrazellulärer Flüssigkeit (Cornish 2006). Lymphödeme sind charakterisiert durch eine Vermehrung extrazellulärer Flüssigkeit. Wird schwacher Wechselstrom über Elektroden auf der Haut durch das Gewebe geleitet, kann der Widerstand, der dem Strom entgegengesetzt wird, gemessen werden, die sogenannte Impedanz. Niedrigfrequenter Strom fließt vermehrt durch extrazelluläre Flüssigkeit; hochfrequenter Strom fließt vermehrt sowohl durch extra- als auch durch intrazelluläre Flüssigkeit (Cornish 2006). Bei 0 Hz (Gleichstrom) läge somit die ideale Frequenz für den Einsatz in der Lymphödemdiagnostik, da sich in diesem Fall die Zellmembranen wie Isolatoren verhalten, und so der Strom ausschließlich durch die extrazelluläre Flüssigkeit geleitet wird (Cornish et al. 1992; Cornish 2006; Gaw et al.

2011). Jedoch bietet die Grenze zwischen der Elektrode und der Hautoberfläche bei 0 Hz einen zu hohen elektrischen Widerstand, der nicht überwunden werden kann (Cornish et al. 1993). Nutzt man hingegen hohe Frequenzen, verhalten sich die Zellmembranen wie elektrische Leiter, sodass der Strom sowohl durch den Intra- als auch durch den Extrazellularraum fließt. Grundsätzlich gilt, je höher das Extrazellulärvolumen, desto geringer die Impedanz (Cornish 2006; Ward et al. 1992).

Auf diesen physikalischen Grundlagen beruht das Funktionsprinzip des Messgerätes L-Dex® U400 (ImpediMed, Australia). Es sendet Wechselstrom mit 256 Frequenzen und einem Frequenzspektrum zwischen 3 und 1000 kHz aus. Aus den gemessenen Werten ermittelt es die theoretischen Impedanzwerte für die Frequenzen 0 und ∞ kHz und errechnet anschließend aus den erhobenen Daten den Lymphödem-Index (L-Dex) (Gaw et al. 2011). Der L-Dex ist der Quotient aus der Impedanz der gesunden und der Impedanz der betroffenen Extremität (Cornish 2006). Dieser dimensionslose Index wird in einem Bereich zwischen -10 und + 10 als normwertig angesehen. Die Grenzen dieses Normbereiches bilden jeweils drei Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) oberhalb sowie unterhalb eines aus Messergebnissen innerhalb einer gesunden Bevölkerungsgruppe ermittelten Referenzwertes (Cornish et al. 2001; Ward et al. 2011). Extrazelluläre Flüssigkeit und L-Dex verhalten sich proportional zu einander (Cornish et al. 1993; Cornish 2006). Nicht zu empfehlen ist die Bioimpedanzmessung jedoch bei bilateralen Lymphödemen, da der Quotient, der L-Dex, in diesen Fällen falsch-niedrig ausfällt oder gar die Abwesenheit eines Ödems suggeriert werden kann (Warren et al. 2007).

Bei jedem Messvorgang liegt der Patient entspannt auf dem Rücken. Diese Position sollte bereits einige Minuten vor der eigentlichen Messung eingenommen werden. Uhren und Schmuck werden abgelegt und die Hautpartien, auf die die Messelektroden geklebt werden sollen, werden mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel gereinigt (Cornish 2006; Erdogan Iyigun et al. 2015). Für die Messung der unteren Extremität werden die Elektroden beidseits ventral, auf Höhe der Knöchel, befestigt, sowie dorsal, am rechten Handgelenk. Das Gerät erfragt das Geschlecht, das Alter, die betroffene sowie die dominante Seite und es kann anschließend die Verbindung der Elektroden mit den Kabeln erfolgen. Das Messergebnis wird nach einigen Minuten angezeigt.

1.5.7 Dielektrizitätskonstante und prozentualer Wassergehalt der Haut

Zu den neueren diagnostischen Methoden des Lymphödems gehört die Messung der Dielektrizitätskonstante bzw. des prozentualen Wassergehaltes (PWG) der Haut. Dazu werden

in einer Messeinheit ultrahochfrequente elektromagnetische Wellen mit einer Frequenz von 300 MHz generiert. Diese werden in eine Koaxialleitung und weiter in eine offene Koaxialsonde geleitet (Nuutinen et al. 2004). Die Sonde wird mit sanftem Druck auf die Haut gesetzt, sodass sich ein bis in das subkutane Fettgewebe reichendes elektromagnetisches Feld aufbauen kann (Nuutinen et al. 2004). Wassermoleküle absorbieren die elektromagnetische Energie (Pennock und Schwan 1969; Alanen et al. 1999). Der nicht absorbierte Anteil wird reflektiert und gelangt zurück in die Koaxialleitung und die Messeinheit, die aus der reflektierten elektromagnetischen Energie die Dielektrizitätskonstante errechnet (Stuchly und Stuchly 1980). Diese ist direkt proportional zum Wassergehalt des gemessenen Hautareals und stellt eine dimensionslose Größe dar (Nuutinen et al. 2004).

Je nach Art des Messgerätes, können verschiedene Messsonden zur Verfügung stehen. Das Messinstrument MoistureMeterD® (Delfin Technologies Ltd, Finland) verfügt über vier Messsonden mit einem Durchmesser von 10, 20, 23 und 55 mm, die jeweils eine Eindringtiefe von 0,5, 1,5, 2,5 und 5,0 mm haben. Der Abstand zwischen den elektrischen Leitern beträgt jeweils 1, 3, 5 und 17 mm. Daraus folgt, dass die Eindringtiefe des elektromagnetischen Feldes proportional zum Abstand des inneren und äußeren Leiters, bzw. zum Durchmesser der Messsonde ist (Mayrovitz 2007; http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd/).

Das Messgerät MoistureMeterD Compact® (Delfin Technologies Ltd, Finland) stellt im Gegensatz dazu eine kleinere, tragbare Version des MoistureMeterD® dar, welches mit nur einer Messsonde ausgestattet ist. Diese verfügt über einen Durchmesser von 20 mm und eine Eindringtiefe von 2,5 mm. Das Gerät rechnet die gemessene Dielektrizitätskonstante automatisch um und gibt das Messergebnis als PWG an (http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd_compact/; http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd_compact/moisture meter_d_compact_technical_details/).

Die Dielektrizitätskonstante eines Vakuums beträgt 1, reines Wasser besitzt eine Dielektrizitätskonstante von 78,5 (Nuutinen 1997). Nimmt man an, dass

$$Prozentualer\ Wassergehalt\ (\%) = \frac{100 \times (Dielektrizitätskonstante - 1)}{77{,}5},$$

folgt daraus jeweils ein PWG von 0% und 100% für ein Vakuum bzw. reines Wasser (Nuutinen et al. 2004).

Für den Messvorgang der unteren Extremität nimmt der Patient am besten eine liegende Position ein. Um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollten feste Messpunkte

definiert werden, die bei jedem Messvorgang zur Anwendung kommen. Mit sanftem Druck wird die Messsonde auf die Haut gesetzt, bis das Gerät das Messergebnis anzeigt. Ein festgelegter Normbereich, mit dem die gemessenen Werte verglichen werden können, existiert derzeit nicht (Mayrovitz et al. 2009a; Mayrovitz et al. 2015b).

1.6 Therapieverfahren

1.6.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie hat einen ganz besonderen Stellenwert in der Behandlung des Lymphödems. Da es sich um eine chronisch-progrediente Erkrankung handelt, ist es von oberster Priorität, die Patienten so früh wie möglich mit einem adäquaten, professionellen Therapiekonzept zu versorgen. Da das Lymphödem nach wie vor nicht heilbar ist, sind die subjektive Beschwerdefreiheit des Patienten, eine Linderung des Leidensdruckes sowie das Zurückdrängen des Ödems – möglichst in das Latenzstadium – die primären Ziele der Therapie (Leitlinie Lymphödem 2017; Földi et al. 2002). Je weiter das Lymphödem bei Therapiebeginn fortgeschritten ist, desto langwieriger und schwieriger wird es, insbesondere das fibrosklerotisch veränderte Gewebe zu reduzieren.

Die zentrale Säule der konservativen Therapie stellt die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) dar, welche bereits 1892 von Winiwarter beschrieben wurde (von Winiwarter 1892). Sie wird in zwei Phasen unterteilt und besteht aus vier Maßnahmen: Hautpflege, manuelle Lymphdrainage (MLD) nach Vodder (Vodder 1936; Vodder 1983), Kompressionstherapie und entstauende Bewegungstherapie. Phase I der KPE dauert bis zu vier Wochen, abhängig von der Ausprägung des Ödems. Sie umfasst tägliche Hautpflege, tägliche oder bedarfsabhängig auch mehrmals tägliche MLD, 24-stündige Bandagierung sowie tägliche Bewegungstherapie. Zudem sollte eine umfassende Patientenschulung stattfinden. Phase II schließt sich direkt an Phase I an. Sie umfasst tägliche Hautpflege, bedarfsgerechte MLD, Tragen eines Kompressionsstrumpfes tagsüber und tägliche Bewegungstherapie. Insbesondere in Phase II trägt der Patient eine hohe Eigenverantwortung, mit der er Hygienemaßnahmen und Hautpflege, die in Phase I erlernten Massage- und Bandagierungstechniken sowie spezielle entstauende Atem- und Bewegungsübungen durchführt (Földi et al. 1985; Földi et al. 2002; Leitlinie Lymphödem 2017; International Society of Lymphology 2013).

Handelt es sich um ein leicht ausgeprägtes Ödem, kann ein Ausschleichen und Absetzten der KPE versucht werden. In der Regel müssen die Patienten jedoch lebenslang Kompressionsstrümpfe tragen und benötigen regelmäßige MLD. Bei stark ausgeprägten Ödemen ist

es oft nötig, in regelmäßigen Abständen wiederholt eine akute Entstauung im Sinne der Phase I zu wiederholen (Földi et al. 2002; Kasseroller 1998).
Die KPE ist bei sorgfältiger Durchführung risikofrei. Es gibt jedoch einige Kontraindikationen, die es zu beachten gilt. Dazu zählen: dekompensierte Herzinsuffizienz (Todd et al. 2011; Wilputte et al. 2005), pAVK, Phlebothrombose, ein Malignom im Lymphabstromgebiet der betroffenen Extremität sowie akute Infektionen und Entzündungen wie Erysipel und akute Thrombophlebitis (Leitlinie Lymphödem 2017; Földi et al. 2002; Herpertz 2010). Ergänzend zu der KPE können beispielweise eine intermittierende pneumatische Kompressionstherapie, Bewegungstherapie im Wasser, Manualtherapie oder Wärme- und Kältetherapie durchgeführt werden (Földi et al. 2002; Leitlinie Lymphödem 2017; International Society of Lymphology 2013).

1.6.2 Medikamentöse Therapie

Eine kausale medikamentöse Therapie des Lymphödems ist nicht möglich (Leitlinie Lymphödem 2017). Es gibt zahlreiche experimentelle, studiengestützte Untersuchungen, die sich beispielsweise mit der Reduktion extralymphvaskulärer Plasmaproteine durch Stimulation von Makrophagen beschäftigen oder mit dem Versuch, durch lokale Applikation von Mediatoren wie Serotonin oder Dopamin, die Pumpfunktion der Lymphgefäße anzuregen (Földi et al. 2002). Im Fokus der Forschung stehen bestimmte Rezeptoren und ihre Transmitter. Dazu zählen Adrenozeptoren, Serotoninrezeptoren, Purinrezeptoren, NPY (*Neuropeptide Y*)-Rezeptoren, VIP (*Vasoactive intestinal peptide*)-Rezeptoren und Bradykinin-Rezeptoren. Diese könnten in Zukunft Angriffspunkte für eine mögliche medikamentöse Therapie sein (Hasselhof et al. 2016).

Unabhängig davon, wird eine medikamentöse Therapie zur Behandlung von Komplikationen wie Erysipelen oder Mykosen eingesetzt. Eine Antibiotikaprophylaxe ist nur in ausgewählten Fällen indiziert (Chlebicki und Oh 2014). Eine Dauertherapie mit Diuretika sollte vermieden werden, es sei denn, es besteht zusätzlich eine Komorbidität, die per se einer Diuretikatherapie bedarf (Földi et al. 1985; International Society of Lymphology 2013).

1.6.3 Chirurgische Therapie

Die ersten Ansätze einer chirurgischen Therapie des chronischen Lymphödems begannen Anfang des 20. Jahrhunderts. Diverse erfolglose Versuche, die überschüssige Lymphflüssigkeit und das verdickte Subkutangewebe zu reduzieren, gingen voran. Sei es der Versuch Handleys, den Abfluss der Lymphflüssigkeit mit Hilfe von Kapillarkräften durch subkutan

implantierte Seidenfäden entlang der Extremität zu fördern (Handley 1908; Handley 1910) oder Lanz' Ansatz, die Lymphflüssigkeit der epifaszialen Lymphgefäße durch Fenestrierung der Faszie oder des Knochens in intramuskuläre oder subperiostale Lymphgefäße umzuleiten (Lanz 1911). Zeitgleich gerieten resezierende chirurgische Verfahren mehr und mehr in den Fokus der Lymphödemtherapie. Sie waren lange Zeit die einzige zielführende Möglichkeit, den Umfang der geschwollenen Gliedmaßen zu reduzieren und den Patienten Linderung ihrer Beschwerden zu verschaffen. Im Jahre 1912 wurde in der Literatur durch Sir Richard Henry Havelock Charles ein chirurgisches Verfahren zur Therapie des elephantiatischen Beinlymphödems beschrieben (Charles 1912). Dieses umfasst eine großzügige Resektion des ödematösen Gewebes bis zur Muskelfaszie, ohne diese jedoch zu verletzten. Im Anschluss sollte die Wunde großflächig mit Hauttransplantaten versorgt werden. Das Verfahren wird noch heute als „*Charles Procedure"* bezeichnet (Charles 1912; Dumanian und Futrell 1996). Ebenfalls 1912 setzte der griechische Arzt Emmanuil Kondoleon auf Basis seiner klinischen und experimentellen Beobachtungen Maßstäbe für die chirurgische Lymphödemtherapie, indem er ein noch radikaleres Verfahren, später „*Kondoleon Procedure"* genannt, entwickelte (Dimakakos et al. 2009). Er verfolgte den Ansatz, ähnlich wie Lanz 1911, durch Resektion der Muskelfaszie eine Kommunikation zwischen dem oberflächlichen und dem tiefen Lymphdrainagesystem herzustellen und so den Lymphabfluss zu steigern. Dazu resezierte er große Streifen der tiefen Faszie durch lange Hautschnitte, beidseits lateral der betroffenen Extremität. Zudem wurden Teile des fettreichen fibrosklerotischen Gewebes entfernt, um so die räumliche Nähe zwischen den epifaszialen und subfaszialen Lymphgefäßen zu schaffen (Kondoleon 1912a; Kondoleon 1912b; Weinstein und Roberts 1950). Über viele Jahre war das „*Kondoleon Procedure"* eines der wichtigsten chirurgischen Verfahren zur Therapie des chronischen Lymphödems (Dimakakos et al. 2009). Inspiriert von den neuen therapeutischen Möglichkeiten, befassten sich auch andere Chirurgen mit diesem Thema und entwickelten neue Ideen und Ansätze auf Basis der von Kondoleon und Charles beschriebenen Verfahren. Dazu zählen unter anderem die Verfahren „*Sistrunk Procedure"* (Sistrunk 1918), „*Homans-Miller Procedure"* (Homans 1936; Miller et al. 1998) und „*Thompson Procedure"* (Thompson 1962).

Mit Fortschritt der Technik entwickelten sich Mitte des 20. Jahrhunderts die mikrochirurgisch basierten Verfahren, die aufgrund ihres deutlich geringeren Risiko- und Komplikationsspektrums die resezierenden Verfahren weitgehend ablösten. Allerdings gibt es auch heute noch Chirurgen, die insbesondere das „*Charles Procedure"* wiederentdecken, um es in modifizierter Form in der Therapie des fortgeschrittenen Lymphödems einzusetzen (Sapountzis et al. 2014b; Karri et al. 2011). Nichtsdestoweniger werden diese invasiven Ver-

fahren heutzutage nur noch sehr selten durchgeführt und sollten einer strengen Indikationsstellung unterliegen.
Heute unterscheidet man zwischen mikrochirurgisch-rekonstruktiven Verfahren, zu denen die autologe Lymphgefäßtransplantation und die Interposition autologer Venen gehören, deviierende Verfahren, unter die die lympho-venösen und lymphonodulo-venösen Anastomosen sowie die autologe Lymphknotentransplantation subsumiert werden und schließlich die Resektionsverfahren, zu denen neben den genannten nur noch selten angewandten Verfahren auch die Liposuktion gezählt wird (Leitlinie Lymphödem 2017; International Society of Lymphology 2013). Im Folgenden soll neben der Liposuktion lediglich auf die in dieser Arbeit betrachteten chirurgischen Verfahren eingegangen werden.

Generell sollte das Ziel einer operativen Therapie des chronischen Lymphödems sein, den Leidensdruck zu senken, die Funktionseinschränkungen der Gliedmaße zu reduzieren und ein Zurückdrängen des Ödems in das Latenzstadium zu ermöglichen (Leitlinie Lymphödem 2017; Földi et al. 2002). Vor einem geplanten Eingriff sollte über mindestens sechs Monate (besser zwölf Monate) konservativ, im Sinne einer KPE therapiert werden (Leitlinie Lymphödem 2017). Zudem ist es sehr wichtig, den Patienten präoperativ umfassend aufzuklären. Hierbei ist insbesondere auf die eigenständigen Risiken einer Operation (OP) einzugehen, sowie darauf hinzuweisen, dass eine Heilung nicht möglich ist und postoperativ in der Regel weiterhin der Bedarf einer konservativen Therapie besteht.

1.6.3.1 Liposuktion

Mit Beginn der 1980er Jahre entwickelte Yves-Gerard Illouz das Verfahren der Liposuktion für die kosmetische Chirurgie (Illouz 1980; Illouz 1983). Er legte damit den Grundstein für die 1987 eingeführte Tumeszenz-Technik (Klein 1987). Bei dieser Methode wird ein großes Volumen an physiologischer Kochsalzlösung, versetzt mit Adrenalin und Lidocain, in das subkutane Fettgewebe infiltriert. Dies ermöglicht dem Chirurgen recht große Mengen an Fett auf einmal abzusaugen und bietet die Möglichkeit, die Operation sogar in Lokalanästhesie durchzuführen (Klein 1987). Weiterhin konnte aufgrund der Applikation des Adrenalins das Blutungsrisiko deutlich reduziert werden, insbesondere bei zusätzlicher Verwendung einer Blutsperre (Klein 1987; Goodpasture und Bunkis 1986; Wojnikow et al. 2007). Eine durch die Liposuktion gesteigerte Beeinträchtigung der bereits präoperativ reduzierten Lymphtransportkapazität konnte nicht bestätigt werden (Brorson et al. 1998). In den letzten Jahren wurden die neuen technischen Möglichkeiten dazu genutzt, das Verfahren noch effektiver und schonender zu gestalten. Dazu zählen die Ultraschall-unterstützte Liposukti-

on (U*ltrasonic-assisted liposuction* (UAL)), die Laser-unterstützte Liposuktion (*Laser-assisted liposuction* (LAL)) oder die Vibrations-assistierte Liposuktion (*Power-assisted liposuction* (PAL)) (Brorson et al. 2008b).

Im Jahre 1987 führten O'Brien und Brorson die ersten Versuche durch, die Fettabsaugung in der Therapie chronischer Lymphödeme einzusetzen (O'Brien et al. 1989; Brorson und Svensson 1997). Brorson entwickelte ein Therapiekonzept, welches neben der Liposuktion ein konservatives Therapieverfahren beinhaltete, das gegebenenfalls vor, aber vor allem nach der Operation durchgeführt wurde. Dieses als kontrollierte Kompressionstherapie (*Contolled compression therapy* (CCT)) bezeichnete Verfahren umfasst das 24-stündige Tragen der maßangefertigten Kompressiosbekleidung, um die postoperative Volumenreduktion zu erhalten (Brorson und Svensson 1998; Brorson et al. 2008b; Brorson et al. 2008a).

Voraussetzung für die Durchführung einer Liposuktion ist präoperativ das maximale Zurückdrängen der Schwellung in einen stabilen Zustand, in dem sich das Volumen der Extremität trotz adäquater Kompressionstherapie nicht weiter reduzieren lässt. Dies bedeutet, dass konservative Therapiemaßnahmen zunächst ausgeschöpft werden sollten, bis das eindrückbare Ödem in den Zustand gebracht werden konnte, in dem ein Eindrücken der Haut gar nicht oder kaum noch möglich ist (Brorson et al. 2008b; Brorson et al. 2008a). Zudem sollten alle Patienten vor einer geplanten Liposuktion über die Notwendigkeit der 24-stündigen postoperativen Kompressionstherapie aufgeklärt werden (Brorson et al. 2008b). Zu den Kontraindikationen zählen eine aktive Tumorerkrankung sowie Infektionen und Ulzerationen (Brorson et al. 2008b).

Inzwischen gibt es auch Therapieansätze, die die mikrochirurgischen Verfahren mit dem Verfahren der Liposuktion kombinieren (Cook et al. 2016; Nicoli et al. 2015), um ein noch besseres postoperatives Ergebnis zu erzielen.

1.6.3.2 Autologe Lymphgefäßtransplantation

Im Jahre 1981 veröffentlichte der deutsche Chirurg Baumeister seine Erfahrungen über die erste von ihm entwickelte und durchgeführte autologe Lymphgefäßtransplantation der unteren Extremität (Baumeister et al. 1981a; Baumeister et al. 1981b; Baumeister et al. 1986). Es folgte die Übertragung der chirurgischen Technik auf die obere Extremität, die bei Patientinnen mit einseitigem Armlymphödem nach Mastektomie Anwendung fand (Baumeister 1983; Baumeister et al. 1986). Seither hat sich dieses Verfahren in der chirurgischen Lymphödemtherapie etabliert.

Die Indikation zur Durchführung einer Lymphgefäßtransplantation ist eine einseitige lokalisierte Blockade des Lymphabflusses, die meist in der *Axilla* oder der Leiste bei Patienten nach Tumortherapie zu finden ist. Zudem sollte der Versuch einer konservativen Therapie über mindestens sechs, besser zwölf Monate vorangehen (Baumeister 1983). Kontraindikationen sind hingegen eine aktive Tumorerkrankung sowie eine Einschränkung des Lymphabflusses auch auf der Seite des Spenderbeines (Felmerer et al. 2012; Baumeister et al. 1986).

Um die feinen Lymphkollektoren intraoperativ sichtbar zu machen, wird etwa 2 ml des Farbstoffs Patentblau subkutan und intradermal in den ersten und zweiten Zehenzwischenraum des gesunden Fußes injiziert. Anschließend sucht der Chirurg mit Hilfe einer Lupenbrille die angefärbten Lymphkollektoren des ventromedialen Bündels im Bereich der Oberschenkelinnenseite auf (Abbildung 2). Von den etwa 17 dort zu findenden epifaszialen Lymphgefäßen werden zwei bis drei Kollektoren für die Transplantation mobilisiert. Dazu werden diese in einer Länge von etwa 25-30 cm mit größter Sorgfalt aus dem umgebenden Gewebe herausgelöst und distal durchtrennt. Der proximale Anteil bleibt mit den inguinalen Lymphknoten verbunden (Felmerer et al. 2012). Oberhalb der Symphyse wird ein Tunnel gebildet, in den ein Kunststoffschlauch eingelegt wird, der als Schiene für die Transplantate dient. Diese werden vorsichtig durch diesen Schlauch auf die kontralaterale Seite gezogen (Baumeister et al. 1986). Dort werden die distalen Enden spannungsfrei, End-zu-End, mit den epifaszialen aszendierenden Lymphkollektoren anastomosiert (Felmerer et al. 2012) (Abbildung 2).

Das Risiko, durch die Entnahme der Transplantate ebenfalls auf der gesunden Seite ein Lymphödem zu verursachen, ist gering, solange der Chirurg mit größtmöglicher Sorgfalt vorgeht und somit auch der Weichteilschaden so gering wie möglich bleibt (Felmerer et al. 2012). Eine perioperative Antibiose ist zur Vermeidung von postoperativen Wundinfektionen und Erysipelen erforderlich (Felmerer et al. 2012).

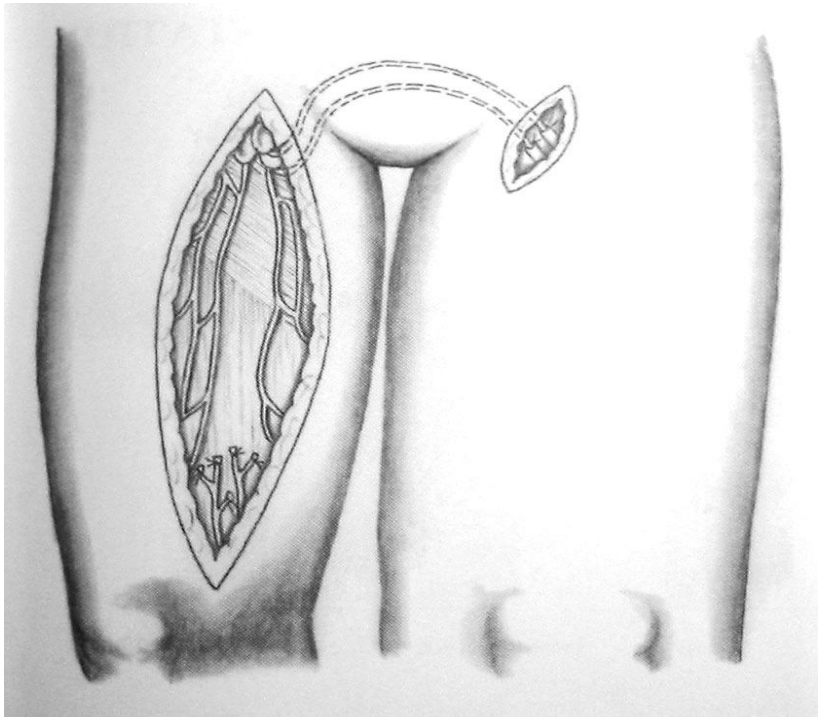

Abbildung 2: **Autologe Lymphgefäßtransplantation.** Die Abbildung zeigt das Schema der autologen Lymphgefäßtransplantation nach Baumeister. Zwei Lymphkollektoren des rechten ventromedialen Bündels kommen oberhalb der Symphyse zu liegen und werden links inguinal mit den epifaszialen aszendierenden Lymphkollektoren anastomosiert.

1.6.3.3 Autologe Lymphknotentransplantation

Die autologe Lymphknotentransplantation wurde durch C. Becker etabliert, die seit den 80er Jahren die autologe Lymphknotentransplantation zur Therapie des Armlymphödems bei Frauen nach Mammakarzinom durchführt (Becker et al. 1991; Becker et al. 2006; Becker et al. 2012). Im weiteren Verlauf entwickelte sie zusammen mit Batista und Germain diese mikrochirurgische Technik weiter, um sie in der Therapie des Beinlymphödems einzusetzen (Batista et al. 2013; Batista et al. 2017). Seither wird diese Technik vermehrt auch von anderen Chirurgen durchgeführt und weiterentwickelt, sodass die Lymphknotentransplantation inzwischen in ihrer Durchführbarkeit diverse Varianten bezüglich des Entnahme- sowie des Transplantationsortes bietet. Jede Variante beinhaltet jeweils individuelle Vor- und Nachteile, die es abzuwägen gilt. Es werden in der Regel vaskularisierte Lymphknotenpakete, mit oder ohne Haut, aus gesunden, ödemfernen Körperregionen entnommen und in den Bereich des Lymphödems transplantiert. Für eine Transplantation können Lymphknoten aus den folgenden anatomischen Lagen verwendet werden: supraklavikulär (Becker et al. 2012; Sapountzis et al. 2014a), submental (Cheng et al. 2012), inguinal (Cheng et al. 2013; Lin et al. 2009), axillär (Silva und Chang 2016), thorakal

(Becker et al. 2012) oder aus dem *Omentum majus* (Nguyen und Suami 2015) (Silva und Chang 2016). Transplantiert werden können die Lymphknoten in nicht-anatomische oder anatomische Regionen. Im Bereich der unteren Extremität bezieht sich Letztgenanntes auf die Leiste, insbesondere nach vorangegangener inguinaler Lymphknotendissektion im Rahmen einer onkologischen Therapie. Nicht-anatomische Regionen der unteren Extremität sind der Knöchel oder die Kniekehle (Silva und Chang 2016). Da sich die vorliegende Arbeit auf die Therapie des Beinlymphödems beschränkt, wird im Folgenden nur auf die Transplantation supraklavikulärer Lymphknoten in die Leiste eingegangen.

Grundsätzlich wird bei der Entnahme supraklavikulärer Lymphknoten die rechte Seite bevorzugt, um eine Verletzung des linksseitig verlaufenden großen *Ductus thoracicus* zu vermeiden (Sapountzis et al. 2014a; Mardonado et al. 2017) (Abbildung 3). Das Transplantat wird inferior durch die *Clavicula*, anterior durch den *Musculus sternocleidomastoideus* und posterior durch den *Musculus trapezius* begrenzt (Sapountzis et al. 2014a). Eine perioperative Antibiose zur Vermeidung von Wundinfektionen und Erysipelen sollte durchgeführt werden. Der Hautschnitt erfolgt etwa 1,5 cm oberhalb der *Clavicula* (Sapountzis et al. 2014a). Unter besonderer Sorgfalt und Berücksichtigung der Blutgefäße, insbesondere der *Vena jugularis externa*, und Nerven, präpariert der Operateur in die Tiefe, bis zu den das Transplantat begrenzenden Strukturen. Im Anschluss wird der *Musculus omohyoideus* freipräpariert und nach kranial umgeschlagen, um die Freilegung der *Arteria transversa colli* und ihrer Begleitvene zu ermöglichen (Sapountzis et al. 2014a; Becker et al. 2012). Es ist dabei auf anatomische Varianten des Arterienursprungs und -verlaufs zu achten. Zur arteriellen und venösen Blutversorgung des Transplantates dienen die *Arteria* und *Vena transversa colli*, sowie gegebenenfalls ein venöser Ast der *Vena jugularis externa* (Becker et al. 2012).

In der Leiste erfolgt nach dem Hautschnitt die vorsichtige Entfernung des fibrotischen Narbengewebes, bis rundherum gesundes Gewebe sichtbar ist. Kaudal des *Ligamentum inguinale* wird so ein geeignetes Transplantatbett präpariert. Anschließend werden die *Arteria* und *Vena circumflexa ilium superficialis* aufgesucht und freipräpariert. Nun kann nach Entnahme des Transplantates die Anastomosierung der Blutgefäße durchgeführt werden (Becker et al. 2012). Das Einsprossen und Anastomosieren der Lymphgefäße geschieht in der Regel von allein (Miranda Garcés et al. 2017; Aschen et al. 2014; Tobbia et al. 2009). Die genauen Mechanismen sind jedoch noch nicht endgültig erforscht. Abschließend erfolgt sowohl supraklavikulär als auch inguinal ein primärer Wundverschluss mit Drainageeinlage (Sapountzis et al. 2014a; Becker et al. 2012).

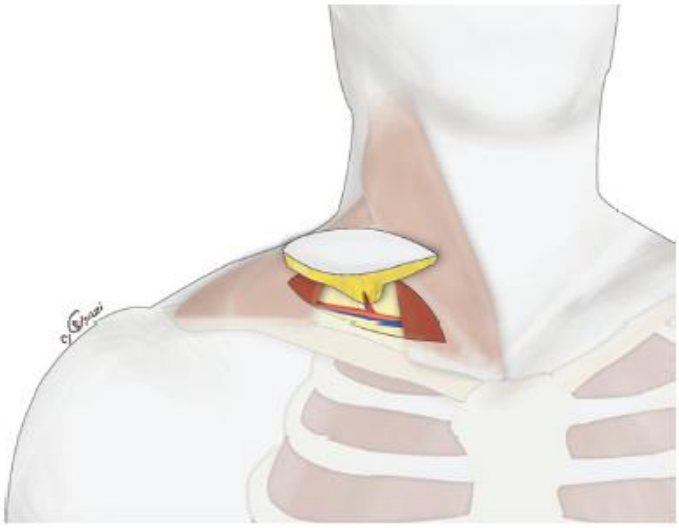

Abbildung 3: **Autologe Lymphknotentransplantation.** Die Abbildung zeigt ein Schema eines supraklavikulären Lymphknotentransplantates (Althubaiti et al. 2013). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

1.6.3.4 Lympho-venöse Anastomosen

Bereits seit den 1960er Jahren werden lympho-venöse Anastomosen in der Therapie der primären und sekundären Lymphödeme eingesetzt. Yamada (Yamada 1969), Olszewski (Nielubowicz und Olszewski 1968; Olszewski 2013) und O'Brien (O'Brien et al. 1977; O'Brien et al. 1990) gehörten zu den ersten Chirurgen, die ihre Erfahrungen und Ergebnisse publizierten. Im Laufe der Jahre haben sich die technischen Möglichkeiten in der Chirurgie weiterentwickelt, sodass es inzwischen diverse Ansätze von verschiedenen Autoren bezüglich der Durchführung lympho-venöser Anastomosen gibt (Degni 1981; Huang et al. 1985; Krylov et al. 1985; Campisi et al. 2001). Campisi et al. entwickelten zudem eine mikrochirurgische Bypass-Technik, bei der ein autologes Venentransplantat distal und proximal des Lymphabflusshindernisses mit einem Lymphkollektor anastomosiert wird, um so den Lymphabfluss wieder herzustellen. Dieses Verfahren ist insbesondere für Patienten mit Einschränkungen im venösen System geeignet (Campisi et al. 1995). Weiterhin etablierten sie das sogenannte LYMPHA-Verfahren (*Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach*), im Rahmen dessen lympho-venöse Anastomosen bereits zeitgleich zu einer Lymphknotendissektion bei Patientinnen mit Mammakarzinom durchgeführt werden, um so der Entstehung eines Armlymphödems vorzubeugen (Boccardo et al. 2009; Boccardo et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich lympho-venöse Anastomosen nach Koshima durchgeführt (Koshima et al. 2000; Koshima et al. 2003). Diese mikrochirurgische Technik erlaubt die Anastomosierung auch sehr kleiner Lymphgefäße und soll im Folgenden näher erläutert werden.

Die Operation erfolgt in Allgemeinanästhesie. Um intraoperativ möglichst gute Sicht zu haben und den Blutverlust so gering wie möglich zu halten, wird vor Operationsbeginn eine Blutsperre am proximalen Ende des ödematösen Beines angelegt. Es werden, je nach Bedarf und Ausprägung des Lymphödems, mehrere Hautinzisionen und mehrere Anastomosen durchgeführt. Nach einem etwa 3 cm langen Hautschnitt wird distal der Inzision eine kleine Menge Farbstoff intradermal injiziert, um ein Anfärben und somit eine bessere Darstellbarkeit der Lymphgefäße zu bewirken. Mit dem Operationsmikroskop und Lupenbrillen werden die feinen Lymphgefäße sowie kleinkalibrige subdermale Venen aufgesucht und freipräpariert. Konnten geeignete Gefäße gefunden werden, werden diese, nach Öffnen der Blutsperre, mit größter Sorgfalt unter dem Operationsmikroskop End-zu-End anastomosiert (Koshima et al. 2003) (Abbildung 4). Ist die Anastomose funktionsfähig, kann anschließend in der Regel eine Färbung der Vene durch die mit dem Farbstoff markierte Lymphflüssigkeit beobachtet werden (Campisi et al. 2010). Postoperativ sollte das Bein zur Nacht hochgelagert und mit elastischen Binden unter sanftem Druck, bis etwa vier Wochen nach der Operation bandagiert werden (Koshima et al. 2003).

Eine neue technische Entwicklung, die hilft, die oberflächlichen Lymphkollektoren und deren Verlauf zu beurteilen, stellt die ICG-Lymphographie dar. Dabei können bereits präoperativ geeignete Inzisionsstellen an der Extremität aufgesucht werden. Intraoperativ wird anschließend mit einem speziellen Operationsmikroskop gearbeitet, in welches bereits eine Infrarotkamera integriert ist. Die zuvor in den Bereich des zweiten Interdigitalraumes subdermal injizierte Indozyaningrünlösung macht die Lymphgefäße fluoreszierend sichtbar. So können die Hautinzisionen mit einer Länge von nur etwa 1 cm sehr klein gehalten werden (Yamamoto et al. 2014a; Chang et al. 2013).

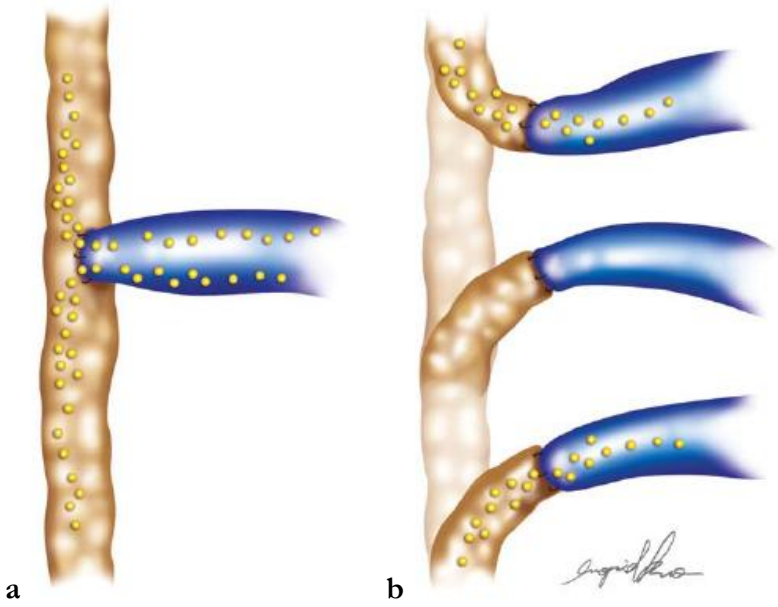

Abbildung 4: L**ympho-venöse Anastomosen.** Die Abbildung zeigt ein Schema lymphovenöser Anastomosen **(a)** als End-zu-Seit-Anastomose und **(b)** als multiple End-zu-End-Anastomosen zwischen Lymphgefäßen und kleinen Seitenästen einer größeren subdermalen Vene (Ito et al. 2016). Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser prospektiven klinischen Studie bestand aus Patienten, die sich im Studienzeitraum Mai 2012 bis Mai 2015 in der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie der Universitätsmedizin Göttingen in Behandlung befanden. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit chronischem sekundären Beinlymphödem. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt (Ethikvotum vom 15.07.2015, Antragsnummer 10/10/14).

Einschlusskriterien waren – im Falle eines Tumorleidens – eine dauerhafte Remission sowie die Abwesenheit von Infektionen und Entzündungen. Zudem sollte zuvor eine adäquate konservative Therapie über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr durchgeführt worden sein.

Jeder Patient wurde vor Einschluss in die Studie vom Prüfarzt über den Ablauf und den Zweck der Studie aufgeklärt. Es wurde ein Informationsblatt mit schriftlicher Zusammenfassung des Studieninhaltes ausgehändigt. Alle Patienten haben vor Eintritt in die Studie eine Einwilligungserklärung unterzeichnet.

Insgesamt konnten 16 Patienten in die Studie eingeschlossen werden (ein Mann, 15 Frauen) (Tabelle 1). Das mittlere Alter der Patienten bei Studieneintritt lag bei 46,7 ± 10,6 Jahren (Bereich: 26-61 Jahre), der mittlere Beobachtungszeitraum bei 1,4 ± 0,6 Jahren (Bereich: 0,5-2,7 Jahre). Präoperativ (präop.) wurden die Patientenakten eingesehen und in einem ausführlichen Gespräch eine Anamnese erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Anamnestische Schwerpunkte wurden auf die Ursachen, die Auslöser, die Latenzzeit, die bereits durchgeführte Therapie, aufgetretene Komplikationen und das persönliche Befinden der Patienten gelegt.

Postoperativ (postop.) wurden die Patienten zur Verlaufskontrolle in regelmäßigen Abständen in die Sprechstunde der Plastischen Chirurgie der Universitätsmedizin Göttingen einbestellt.

Tabelle 1: Übersicht Patientenkollektiv

Fall-Nr.	Geschlecht & Alter (Jahre)	Betroffene Seite	Ödem-stadium	Primäre Diagnose	Strahlen-/ Chemo-/ Immuntherapie	Lympho-nod-ektomie	Konservative Therapie präop.	Konservative Therapie postop.	Erysipel präop.	Komplikationen postop.	Latenz-zeit in Monaten (Jahre)	Dauer der Symptome bis OP in Monaten (Jahre)	Art der OP
1	w, 60	L	II	Zervixkarzinom	Radiatio	Ja	KPE	KPE	-	Herpes zoster links inguinal	132 (11)	48 (4)	LG-Tx
2	w, 59	L	III	Zervixkarzinom	Radiatio	Ja	KPE	KPE	3 x	Verzögerte Wundheilung	60 (5)	240 (20)	LG-Tx
3	w, 28	R	II	*Dermatofibrosarcoma protuberans*	-	Ja	KPE	KPE	-	-	3 (0,3)	96 (8)	LG-Tx
4	w, 45	L	III	Zervixkarzinom	Radiatio	Ja	KPE	KPE	Jährlich	Erysipel	228 (19)	120 (10)	LVA
5	m, 52	L	III	Hodenkarzinom + Nierenzellkarzinom	-	Ja	KPE	KPE	-	-	288 (24)	24 (2)	LG-Tx
6	w, 46	L	II	Endometriumkarzinom	Radiatio	Ja	KPE (Schenkelstrumpf)	KPE (Kniestrumpf	-	-	24 (2)	21 (1,8)	LG-Tx
7	w, 26	R	II	Primitiv neuroektodermaler Tumor (PNET), rechte Leiste	Radiatio	Ja	IPK + KPE	KPE	-	-	1 (0,1)	180 (15)	LVA
8	w, 41	R	II	Malignes Melanom	Immuntherapie	Ja	Kniestrumpf	Kniestrumpf	-	-	1 (0,1)	96 (8)	LK-Tx
9	w, 39	L	II	Zervixkarzinom+ Appendixkarzinom	-	Ja	KPE	KPE	-	-	60 (5)	16 (1,3)	LG-Tx
10	w, 51	L	II	Malignes Melanom	Immuntherapie	Ja	KPE (Schenkelstrumpf)	Kniestrümpfe im Sommer	-	-	0 (0)	26 (2,2)	LK-Tx
11	w, 52	R	II	Endometriumkarzinom	-	Ja	KPE	KPE	-	Lymphozele, supraklavikuläre Hypästhesie	2 (0,2)	96 (8)	LK-Tx
12	w, 51	R	II	Ovarialkarzinom	Chemotherapie	Ja	IPK + KPE	IPK + KPE	-	-	48 (4)	24 (2)	LVA
13	w, 35	L	II	Zervixkarzinom	Radiatio + Chemotherapie	Ja	KPE	KPE	-	-	10 (0,8)	61 (5,1)	LVA
14	w, 53	L	II	Zervixkarzinom	-	Ja	KPE	KPE	2 x	3 x Erysipel	36 (3)	120 (10)	LG-Tx
15	w, 48	L	II	Zervixkarzinom	Radiatio	Ja	KPE	KPE	-	-	84 (7)	42 (3,5)	LK-Tx
16	w, 61	L	III	Zervixkarzinom	Radiatio	Ja	KPE	KPE	2 x	Hämatom bei Antikoagulation; 3 x Erysipel	2 (0,2)	138 (11,5)	IAD
Mittel ± SD	**46,7 ± 10,6**										**61,2 ± 86 (5,1 ± 7,2)**	**84,3 ± 64,4 (7 ± 5,4)**	

w: weiblich; m: männlich; L: links; R: rechts; IPK: intermittierende pneumatische Kompression; LG-Tx: autologe Lymphgefäßtransplantation; LK-Tx: autologe Lymphknotentransplantation; LVA: lympho-venöse Anastomosen; IAD: inguinale Adhäsiolyse und Dekompression

2.2 Diagnostische Methoden

Wie bereits zuvor erläutert, stehen heute diverse Methoden für die Diagnose und Verlaufskontrolle des Lymphödems zur Verfügung. Etablierte Verfahren sind insbesondere Umfangs- und Volumenmessungen, die Lymphszintigraphie, die indirekte Lymphographie und die Kernspinlymphangiographie. Mit Ausnahme der Umfangs- und Volumenmessungen erfordern die anderen genannten Verfahren für die Darstellung der Lymphgefäße stets eine Kontrastmittel- oder Tracer-Injektion.

Die Intention dieser Studie war es, nicht-invasive, im klinischen Alltag einfach durchzuführende und reproduzierbare Messverfahren zu nutzen. Auf diesen Kriterien beruhend, kamen vier diagnostische Methoden zur Anwendung. Neben der obligatorischen Anamnese und klinischen Untersuchung wurde eine Umfangsmessung mit Hilfe eines Maßbandes als etabliertes Standardverfahren durchgeführt. Neuere Verfahren, die sich in der Lymphödemdiagnostik noch nicht fest etablieren konnten, sind die Bioimpedanzmessung und die Messung des prozentualen Wassergehaltes (PWG) der Haut. Ergänzend wurde den Patienten ein Fragebogen ausgehändigt. Dieser sollte helfen, die subjektiven Wahrnehmungen der Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität zu berücksichtigen und eine Einschätzung über die psychische Belastung der Patienten zu geben.

Alle diagnostischen Maßnahmen wurden jeweils einmalig vor jedem operativen Eingriff sowie im postoperativen Verlauf, nach drei, sechs und zwölf Monaten durchgeführt. Dazu kamen die Patienten in die Sprechstunde der Plastischen Chirurgie der Universitätsmedizin Göttingen und bekamen dort in ausführlichen Gesprächen die Gelegenheit, über die postoperativen Entwicklungen zu berichten.

2.2.1 Umfangsmessung

Zur Erfassung der Volumenzu- oder -abnahme der betroffenen Extremität wurde eine Umfangsmessung per Maßband durchgeführt. Diese Messmethode stellt ein Standardverfahren in der Lymphologie dar. Um Ungenauigkeiten während der Messung zu vermeiden, wurden die neun Messpunkte mittels wasserfesten Stiftes auf der Haut markiert. Gemessen wurde am Mittelfuß, um den Knöchel, um Unterschenkel, Knie und Oberschenkel. An Unter- und Oberschenkel wurden jeweils drei Messungen, in der Mitte sowie im proximalen und distalen Drittel, durchgeführt (Abbildung 5).

Abbildung 5: **Hautmarkierungen für Umfangs- und PWG-Messungen.** Die Abbildung zeigt eine Patientin am Tag vor einer autologen Lymphknotentransplantation. Pfeile: wasserfeste Markierungen für die Umfangsmessung, nicht eingezeichnet sind die Messpunkte im Bereich des Mittelfußes sowie des Knöchels. Sterne: beispielhaft ausgewählte Kennzeichnung der kreisrunden Messpunkte für die Messung des PWG.

2.2.2 Bioimpedanzmessung

Vor jeder Bioimpedanzmessung sollte der Patient eine entspannte liegende Position einnehmen, um etwas zur Ruhe zu kommen. Die Arme lagen seitlich, mit etwas Abstand, neben dem Körper. Die Hautbereiche, auf die die Elektroden geklebt werden sollten, wurden mit einem alkoholhaltigen Desinfektionsmittel gereinigt. Anschließend wurden die Doppelelektroden beidseits auf Höhe der Sprunggelenke sowie einseitig am rechten Handgelenk aufgeklebt. Die Messkabel wurden an das Gerät L-Dex® U400 (ImpediMed, Australia) angeschlossen und dieses eingeschaltet. Bei erstmaligem Patientenkontakt waren die Patientendaten einzugeben (Name, Geburtsdatum, betroffene Extremität, betroffene Seite, dominante Seite), bei wiederholtem Patientenkontakt konnten die gespeicherten Daten aufgerufen werden. Für den eigentlichen Messvorgang verband der Untersucher die verschiedenfarbigen Messkabel mit den Elektroden und folgte den weiteren Anweisungen auf dem Display des Gerätes. Jede Messung dauerte etwa drei Minuten.

Wenn möglich, wurden bei jedem Patienten mehrfache Messungen durchgeführt, um im Rahmen der Datenauswertung das arithmetische Mittel zu bestimmen.

2.2.3 Messung des prozentualen Wassergehaltes

Die Messung des PWG wurde an definierten Messpunkten durchgeführt. Diese wurden bei der präoperativen Aufnahmeuntersuchung mit einem wasserfesten Stift auf der Haut des Patienten markiert (Abbildung 5). Insgesamt ergaben sich so 22 Messpunkte: auf dem Fußrücken; am *Melleolus medialis* und *lateralis* sowie ventral des Sprunggelenkes (Abbildung 6); lateral, medial und ventral des Unterschenkels sowie lateral, medial und ventral des Oberschenkels.

Die Messung des PWG wurde in der Regel direkt im Anschluss an die Bioimpedanzmessung durchgeführt. Der Patient sollte entspannt auf einer Untersuchungsliege liegen und nicht schwitzen, da dadurch die Messergebnisse verfälscht werden konnten. Nach dem Einschalten des Gerätes MoistureMeterD Compact® (Delfin Technologies Ltd, Finland) war dieses unmittelbar einsatzbereit. Bei jeder Messung wurde das Gerät durch den Untersucher mit sanftem Druck auf die Haut aufgesetzt (Abbildung 6). Nach wenigen Sekunden wurde das Messergebnis auf dem Display angezeigt.

Wenn möglich, wurden bei jedem Patienten pro Messpunkt mehrfache Messungen durchgeführt, aus denen im Rahmen der Datenauswertung das arithmetische Mittel bestimmt wurde.

Abbildung 6: **Messung des PWG.** Die Abbildung zeigt das mit sanftem Druck auf die Haut aufgesetzte MoistureMeterD Compact® zur Messung des PWG.

2.2.4 Fragebogen

Im Rahmen der Therapie von Patienten mit chronischen Erkrankungen ist es wichtig zu beachten, dass die Patienten sehr oft neben ihrer körperlichen Beeinträchtigung auch psychisch stark leiden. Lymphödempatienten sind in ihrer Lebensqualität oft eingeschränkt (Rowlands et al. 2014; Ridner 2005; Zvonik et al. 2011). Sie ziehen sich aus ihrem sozialen Umfeld zurück, treffen weniger Freunde, treiben weniger Sport und haben Schwierigkeiten den Haushalt zu bewältigen. Sie empfinden ihren Alltag als anstrengend, sind schnell ermüdet und schlafen dennoch schlecht (Dunberger et al. 2013). Die Aufgaben, die sie in der Phase II der KPE zu bewältigen haben, wie manuelle Lymphdrainage, penible Körperpflege und Bewegung, werden als zeitraubend und schwer in den Alltag integrierbar wahrgenommen. Weiterhin ist das Selbstbewusstsein von Lymphödempatienten oft stark eingeschränkt. Sie haben Schwierigkeiten passende Kleidung zu finden und fühlen sich weniger attraktiv, sodass meist auch das Sexualleben in Mitleidenschaft gezogen wird (Ridner 2009; Ridner 2005).

Aus diesen Gründen war die Intention dieser Arbeit, neben den erhobenen Messdaten auch das subjektiv wahrgenommene Bild der Patienten, mit Hilfe eines Fragebogens einzubeziehen.

Dieser Fragebogen wurde individuell für Patienten mit Beinlymphödem konzipiert. Er beinhaltet Teile des AOFAS Scores (American Orthopaedic Foot and Ankle Society Score) (Kitaoka et al. 1994; https://www.krankenhaus-rummelsberg.de/fileadmin/bilderpool/rummelsberg/merkblaetter_richter/aofas_deutsch.pdf 2017) (maximal 19 Punkte), den CES-D Scale (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) (Radloff 1977; http://www.drktg.de/mz/pdf/downloads/CES-D.pdf) (maximal 60 Punkte) sowie acht selbst ausgearbeiteten Fragen (maximal 32 Punkte) (siehe Anhang). Je höher die Punktzahl, desto stärker waren die wahrgenommenen Einschränkungen der Patienten.

Der AOFAS Score besteht ursprünglich aus vier separaten Teilen, die sich auf verschiedene anatomische Bereiche des Fußes und des Sprunggelenkes beziehen: Knöchel- und Rückfußbereich, Mittelfußbereich, Großzehen-, Metatarsophalangeal- und Interphalangealbereich sowie Metatarsophalangeal- und Interphalangealbereich der zweiten bis fünften Zehen. Er wurde von der AOFAS entwickelt, um ein standardisiertes Verfahren zur Evaluierung der Funktion, des Schmerzes und von anatomischen Besonderheiten bei Patienten in orthopädischer Behandlung zur Verfügung zu stellen (Kitaoka et al. 1994). Patienten, die an einem Beinlymphödem leiden, haben insbesondere bei ausgeprägteren Ödemen oft

Schmerzen und Probleme, längere Strecken zu gehen. Außerdem kann es zu Funktionseinschränkungen im Bereich des Sprunggelenkes aufgrund der Vermehrung von Weichteilmasse kommen. Daher wurden Teile des AOFAS Scores in den Fragebogen integriert (Fragen 1-8), um die Aspekte des Schmerzes und der Funktionseinschränkung zu berücksichtigen.

Der CES-D Scale ist ein Selbsteinschätzungsfragebogen, der entworfen wurde, um psychische Symptome in der allgemeinen Bevölkerung aufzudecken. Er wurde folglich nicht für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe konzipiert. Er hat eine hohe Test-Retest-Reliabilität (Radloff 1977) und thematisiert alltägliche Dinge wie Appetit, Schlaf, Angst, Hoffnung, Antrieb, Glück und Zuversicht. Da Patienten, die unter einem chronischen, oft langjährig bestehenden Lymphödem leiden, in vielen Fällen auch psychisch belastet sind, wurde der CES-D Scale ebenfalls in den Fragebogen integriert (Fragen 17-36).

Einige Aspekte, die wir als wichtig erachtet haben, wurden durch die Fragen des AOFAS Scores sowie des CES-D Scale nicht abgedeckt, sodass ergänzende Fragen ausgearbeitet und in den Fragebogen integriert wurden. Diese Fragen thematisieren insbesondere Alltagssituationen, die für gesunde Menschen ganz selbstverständlich, jedoch für Lymphödempatienten oft schwierig sind. Dazu gehören Einschränkungen beim Sport, im Sexualleben oder die Schwierigkeit passende Kleidung zu finden. Aber auch Schamgefühl und die Angst vor einer Zunahme des Ödems werden thematisiert (Fragen 9-16).

Der Fragebogen wurde einmalig vor der Operation sowie drei, sechs und zwölf Monate postoperativ ausgehändigt.

2.3 Chirurgische Verfahren

Alle mikrochirurgischen Eingriffe wurden in Intubationsnarkose, mit Hilfe von Lupenbrillen und einem Operationsmikroskop (Leica® M525 F40, Wetzlar, Germany) durchgeführt. Solange keine Kontraindikationen vorlagen, erhielten alle Patienten postoperativ eine Antibiose mit Cefuroxim (zunächst 3 x 1,5 g i.v. (intravenös) über drei Tage; anschließend 2 x 500 mg p.o. (per os) bis zum Fadenzug, in der Regel nach drei Wochen), eine suffiziente Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema sowie eine Ulkus- und eine Thromboseprophylaxe.

Das Vorgehen zur Auswahl des chirurgischen Verfahrens ist in Abbildung7 dargestellt.

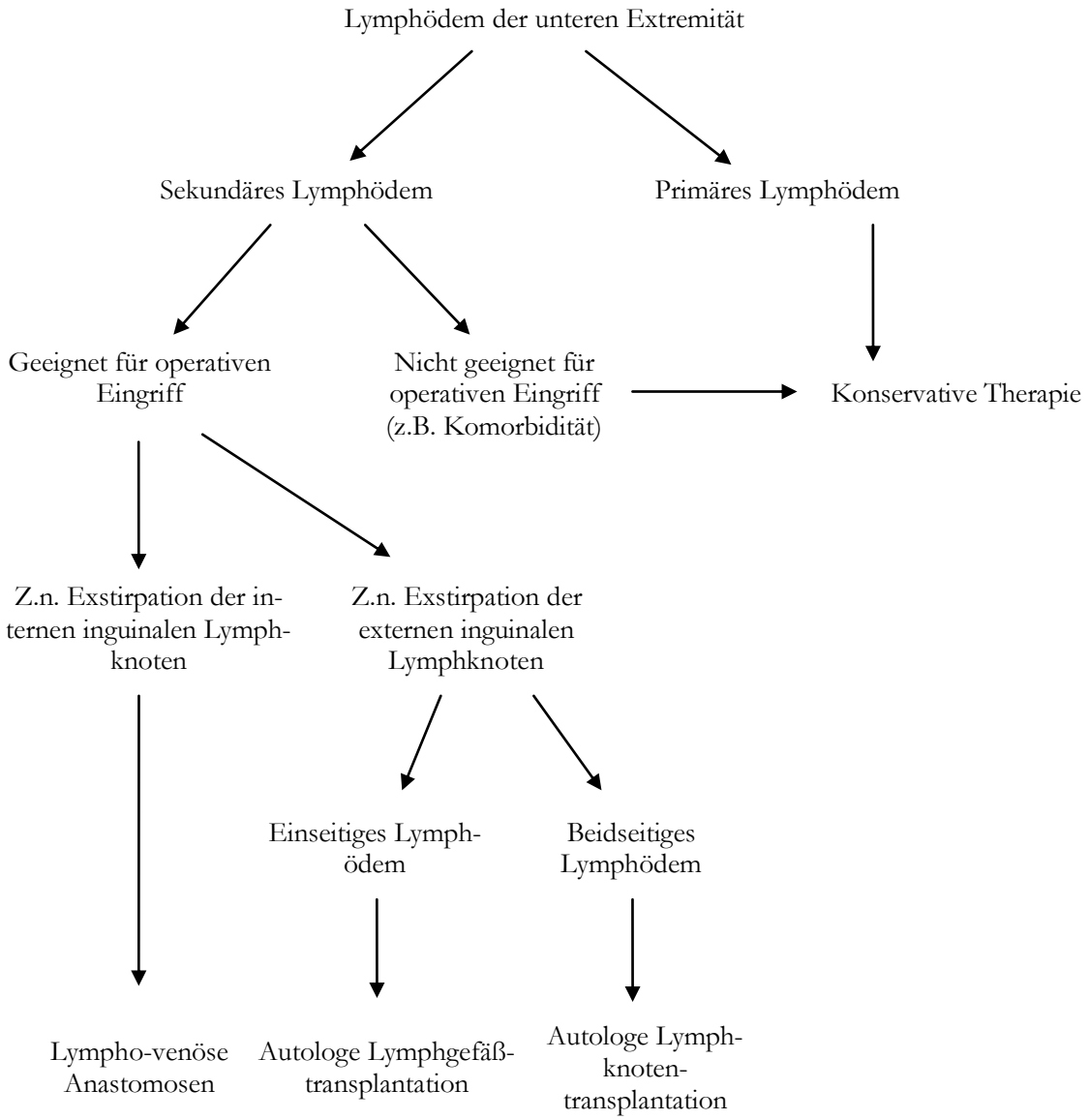

Abbildung 7: **Algorithmus der chirurgischen Therapie.** Z.n.: Zustand nach

2.3.1 Autologe Lymphgefäßtransplantation

Eine essentielle Voraussetzung für die Durchführung einer autologen Lymphgefäßtransplantation ist der Ausschluss einer möglichen Schwellneigung auf der Seite des Spenderbeines. Daher wurde präoperativ stets eine gründliche körperliche Untersuchung durchgeführt, mit besonderem Augenmerk auf etwaige Anzeichen einer Einschränkung der Lymphtransportkapazität der kontralateralen Seite.

Mit Beginn der Narkose erhielt jeder Patient vor Operationsbeginn eine Antibiotikaprophylaxe. Das intraoperative Vorgehen sah wie folgt aus: Zunächst wurden subkutan und intradermal, im Bereich des ersten und zweiten Interdigitalraumes des Fußes, maximal 2 ml

Patentblaulösung injiziert. Die Injektion wurde auf der Seite vorgenommen, auf der die Transplantate entnommen werden sollten. Nach kurzem Abwarten und leichter Massage des Unterschenkels wurde eine Schräginzision medial der *Arteria femoralis* des nicht ödematösen Oberschenkels gesetzt, die anschließend nach distal auf ca. 20-30 cm im Verlauf der Lymphbahnen verlängert wurde. Der Operateur suchte anschließend im Subkutangewebe die inzwischen blau gefärbten Lymphkollektoren des ventromedialen Bündels auf, von denen er - unter Schonung des umliegenden Gewebes - zwei bis drei Exemplare vorsichtig zwischen Knie und Leiste mit Hilfe einer Lupenbrille freipräparierte. Diese wurden weiter mobilisiert und mit einer Länge von 20-30 cm distal abgetrennt. Die proximale Verbindung zu den inguinalen Lymphknoten blieb bestehen. Zeitgleich setzte er medial der *Arteria femoralis* des ödematösen Beines eine ca. 5 cm lange Querinzision, um dort im Subkutangewebe zwei bis drei aszendierende Lymphkollektoren darzustellen. Auch ohne Injektion von Farbstoff können hier auf kurzer Strecke relativ einfach Lymphgefäße gefunden werden. Im Anschluss wurde durch stumpfe Präparation ein subkutaner Tunnel oberhalb der Symphyse gebildet, durch den zunächst eine Redondrainage und anschließend spannungsfrei die Lymphgefäßtransplantate gezogen wurden. Nachdem sich der Operateur über die korrekte Position der Transplantate vergewissert hatte, konnte die Redondrainage entfernt werden. Es folgte die mikroskopische Anfertigung der Mikroanastomosen zwischen den Transplantaten und den Anschlussgefäßen des ödematösen Beines. Diese wurden End-zu-End, durch Einzelknopfnähte, mit einer 10.0 Prolenenaht und Fibrinkleber erstellt. Die abgetrennten Gefäßstümpfe wurden sorgfältig legiert. Nach Einlegen einer Easy-Flow-Drainage in das Transplantatbett sowie einer Redondrainage (12 Charrière (Ch)) an die Entnahmestelle erfolgte der zweischichtige Wundverschluss.

Postoperativ wurde eine absolute Bettruhe über drei Tage angeordnet. Bei komplikationslosem postoperativem Verlauf konnten die Patienten anschließend vorsichtig mobilisiert werden.

2.3.2 Autologe Lymphknotentransplantation

Im Rahmen dieser Dissertation wurden ausschließlich Transplantationen supraklavikulärer Lymphknoten in die Leiste vorgenommen.

Der Operateur führte zu Beginn eine Hautinzision mit einem Abstand von einem Querfinger oberhalb der rechten *Clavicula* durch. Nach Durchtrennen des Platysmas konnte die *Vena jugularis externa* aufgesucht und mit einer Durchstechungsligatur versehen werden. Es folgte die weitere Präparation auf den *Musculus omohyoideus* und dessen Durchtrennung im

sehnigen Anteil. Anschließend suchte der Operateur das Lymphknotenpaket oberhalb des *Plexus brachialis* auf und stellte die *Arteria transversa colli* mit ihrer Begleitvene dar. Unter sorgfältiger Schonung von *Nervus phrenicus et accessorius* präparierte er das Lymphknotenpaket frei, dessen Versorgung durch die *Arteria transversa colli* und deren Begleitvene zunächst bestehen blieb. In der Zwischenzeit erfolgte die Präparation in der Leiste. Eventuell vorhandenes narbiges Gewebe wurde entfernt, um eine Druckentlastung der tiefen, noch intakten Lymphgefäße herbeizuführen. Anschließend konnte die *Arteria femoralis communis* und ein Arterienast der *Arteria femoralis superficialis* freigelegt sowie eine Begleitvene aufgesucht und angeschlungen werden. Es folgte die Abtrennung des Lymphknotenpaketes von der Blutgefäßversorgung. Das Lymphknotenpaket wurde im Anschluss in der Leiste mittels End-zu-End-Anastomose an die Blutgefäße angeschlossen. Hierzu kamen Einzelknopfnähte mit einer 8.0 Prolenenaht und Fibrinkleber zum Einsatz. Im Bereich der Entnahmestelle wurde eine Redondrainage (12 Ch) eingelegt und das Platysma mit fortlaufend Monocryl der Stärke 3.0 readaptiert. Es erfolgten ein zweischichtiger Wundverschluss, die Versorgung des Transplantatbettes mit einer Easy-Flow-Drainage und schließlich ein mehrschichtiger Hautverschluss.

Postoperativ wurde eine absolute Bettruhe über drei Tage angeordnet. Bei komplikationslosem postoperativem Verlauf konnten die Patienten anschließend vorsichtig mobilisiert werden.

2.3.3 Lympho-venöse Anastomosen

Vor Operationsbeginn wurde zunächst die potentielle Schnittführung markiert und an dieser Stelle eine kleine Menge Tumeszenz-Lösung infiltriert. Kaudal der jeweiligen Schnittstelle wurde intra- und subkutan eine kleine Menge Patentblau injiziert. Es folgten der Hautschnitt sowie die Präparation in die Tiefe mit Hilfe des Operationsmikroskopes. Der Operateur suchte vorsichtig Lymphgefäße und Venen auf, stellte diese dar und mobilisierte sie. Es sollten möglichst kräftige Lymphgefäße mit guter Drainagefunktion sowie Venolen mit etwa gleichem Durchmesser freipräpariert werden. Nach sorgfältiger Präparation erfolgte die End-zu-End-Anastomose in Einzelknopftechnik mit Prolene der Stärke 11.0 - 12.0. Mit Hilfe sanfter Massage wurde anschließend der Lymphfluss angeregt, um eine Durchgängigkeit der Anastomose zu überprüfen. War das Ergebnis zufriedenstellend, folgte der zweischichtige Hautverschluss.

In den meisten Fällen wurden mehrere Anastomosen an Ober- und Unterschenkel angefertigt. Die Wahl der Anzahl und der Lokalisation der Anastomosen hing von der individuel-

len Ausprägung und Verteilung des Lymphödems sowie der für die Anastomosen zur Verfügung stehenden Lymphgefäße und Venen ab.

Einige Eingriffe wurden mit Unterstützung der ICG-Lymphographie durchgeführt. Dazu wurde mit Operationsbeginn eine kleine Menge des fluoreszierenden Farbstoffes, im Bereich des Vorfußes, subkutan injiziert und nach kurzer Massage der Haut und der Wade geeignete Lymphgefäße unter einem speziellen Operationsmikroskop mit integrierter Infrarotkamera (Novadaq Spy Intraoperative Imaging System (Novadaq Technologies Inc., Winnipeg, Manitoba)) aufgesucht. Es folgten die Hautinzisionen mit anschließender Anastomosierung der Gefäße. Bei guter Durchgängigkeit der Anastomosen konnte ein Auswaschen des fluoreszierenden Farbstoffes aus den Lymphgefäßen in die Venen beobachtet werden.

Postoperativ sollte am Tag der Operation zunächst Bettruhe eingehalten werden. Eine vorsichtige Mobilisation konnte bei komplikationslosen Wunderverhältnissen am ersten postoperativen Tag erfolgen.

2.4 Erfassung der Daten und statistische Auswertung

Die erhobenen Daten jedes Patienten wurden mit dem Programm Microsoft Excel, Version 2007 (Microsoft Corporation, Washington, USA) gesammelt und gespeichert.

Die deskriptive Analyse sowie die graphische Darstellung erfolgten mit dem Programm Statistica, Version 13.2 (StatSoft Inc.Tulsa, OK, USA). Es wurden Liniendiagramme generiert, die den zeitlichen Verlauf der Messergebnisse jedes einzelnen Patienten, abhängig von der durchgeführten Operation, veranschaulichen. Zudem wurden Diagramme zur Darstellung der Mittelwerte ± 0,95 KI (Konfidenzintervall) erstellt, die den Datenverlauf aller Patienten in Abhängigkeit von der durchgeführten Operation zeigen.

Die Varianzanalyse führten wir mit Hilfe des Programms R 3.1.2 durch. Dazu wurde mittels einer ANOVA (*analysis of variance*) analysiert, ob signifikante Unterschiede der Messergebnisse zwischen den einzelnen Messzeitpunkten vorlagen. Ein p-Wert $< 0{,}05$ wurde als signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 16 Patienten (ein männlicher, 15 weibliche Teilnehmer) in die Studie eingeschlossen werden. (siehe Tabelle 1). Sie wurden im Zeitraum Mai 2012 bis Mai 2015 in der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund eines sekundären Beinlymphödems behandelt. Das mittlere Alter der Patienten bei Studieneintritt lag bei 46,69 Jahren (Bereich: 26-61 Jahre), der mittlere Beobachtungszeitraum bei 1,35 Jahren (Bereich: 0,5-2,67 Jahre). In fünf Fällen war die rechte Extremität, in elf Fällen die linke betroffen. Zwölf Patienten wurden nach der Klassifikation der ISL in das Stadium II, vier Patienten in das Stadium III eingestuft. Das Zervixkarzinom stellte die häufigste primäre Diagnose dar. Zweit- und dritthäufigste Ursache waren das Maligne Melanom und das Endometriumkarzinom. Die weiteren ursächlichen Erkrankungen setzten sich wie folgt zusammen: Ovarialkarzinom, Hodenkarzinom, Nierenzellkarzinom, Appendixkarzinom, *Dermatofibrosarcoma protuberans* und Primitiv neuroektodermaler Tumor (PNET). Die meisten Patienten haben neben einer operativen Therapie auch Chemo-, Strahlen- oder Immuntherapie erhalten. Bei allen Patienten wurde eine Lymphonodektomie durchgeführt. Die mittlere Latenzzeit bis zur Manifestation des Lymphödems betrug 5,1 Jahre (Bereich: 0-24 Jahre), die mittlere Dauer bis zur operativen Therapie des Lymphödems 7,02 Jahre (Bereich: 1,33-20 Jahre). Insgesamt wurden sieben autologe Lymphgefäßtransplantationen, vier Lymphknotentransplantationen, vier Operationen zur Anlage lympho-venöser Anastomosen und eine Adhäsiolyse des Narbengewebes im Bereich des Leistenbandes zur Dekompression durchgeführt. Die meisten Patienten hatten postoperativ denselben Bedarf an konservativer Therapie wie präoperativ. Eine Patientin konnte nach ihrer Lymphgefäßtransplantation von einem Schenkelstrumpf auf einen Kniestrumpf umsteigen. Eine andere Patientin konnte nach autologer Lymphknotentransplantation sowohl auf manuelle Lymphdrainage als auch auf eine dauerhafte Kompression mittels Kompressionsstrumpf verzichten. Lediglich im Sommer trug sie aufgrund der Wärme einen Kniestrumpf (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 10). Bei prä- und postoperativen Komplikationen traten teilweise rezidivierende Erysipele auf, die jedoch in beiden Fällen (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 14 und 16) bereits präoperativ aufgetreten waren. Bei einer Patientin konnte postoperativ ein Sistieren der rezidivierenden Infektionen beschrieben werden (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 2). Weitere postoperative Komplikationen waren eine verzögerte

Wundheilung (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 2), ein Herpes zoster im Leistenbereich (siehe Tabelle1, Fall-Nr. 1), ein Hämatom im Bereich der Operationsnarbe bei Antikoagulation (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 16) sowie eine Lymphozele und supraklavikuläre Hypästhesien nach Entnahme von supraklavikulären Lymphknoten (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 11). Diese aufgeführten Komplikationen standen jedoch nicht alle im direkten Kausalzusammenhang mit dem zuvor durchgeführten operativen Eingriff am Lymphgefäßsystem.

3.2 Messmethoden

Alle Messungen wurden präoperativ sowie drei, sechs und zwölf Monate postoperativ durchgeführt. Sind Patienten auch nach den zwölf Monaten noch zur Nachuntersuchung in unsere Klinik gekommen, wurden die Messungen fortgeführt.

3.2.1 Umfangsmessung

3.2.1.1 Einzelfallbetrachtung

Die Abbildung 8 zeigt die pro Patient und Messzeitpunkt errechneten Mittelwerte der Umfangsmessungen der jeweiligen betroffenen Extremität. In den Abbildungen 9-11 werden diese nochmals einzeln, nach den jeweils durchgeführten Operationsverfahren unterteilt, dargestellt.

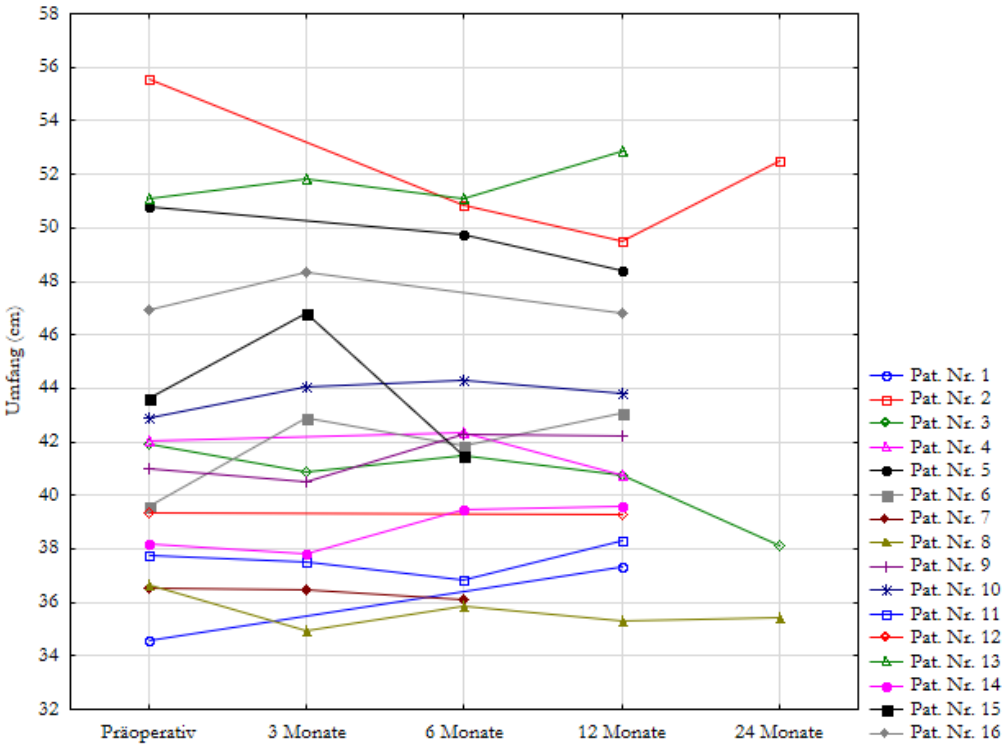

Abbildung 8: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte aller Patienten in der Übersicht.

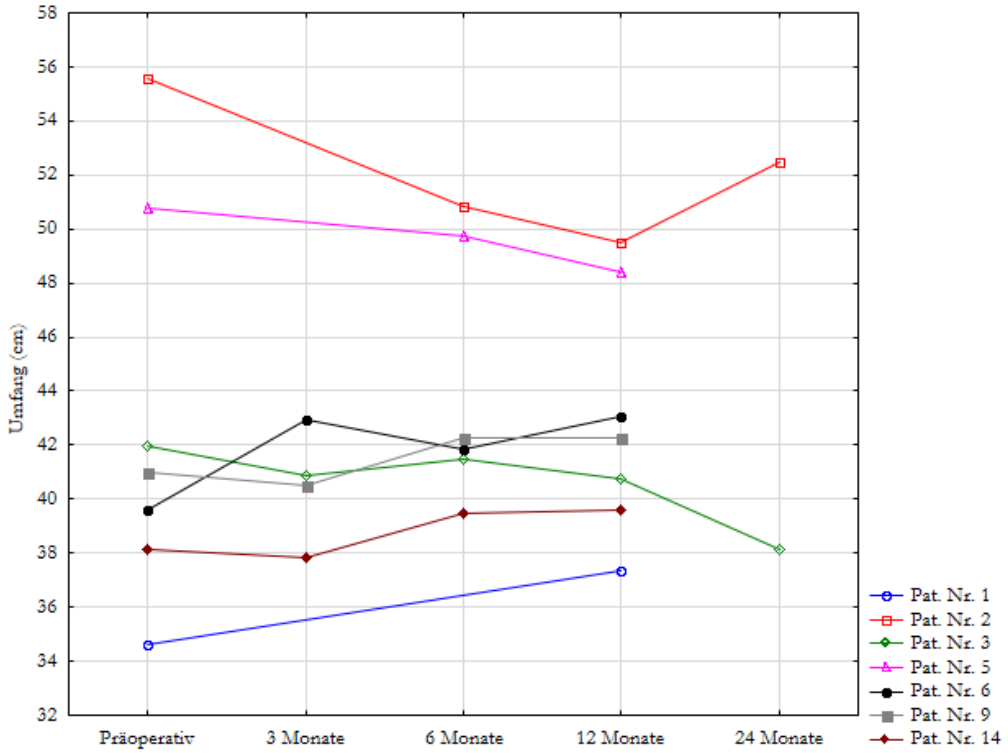

Abbildung 9: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

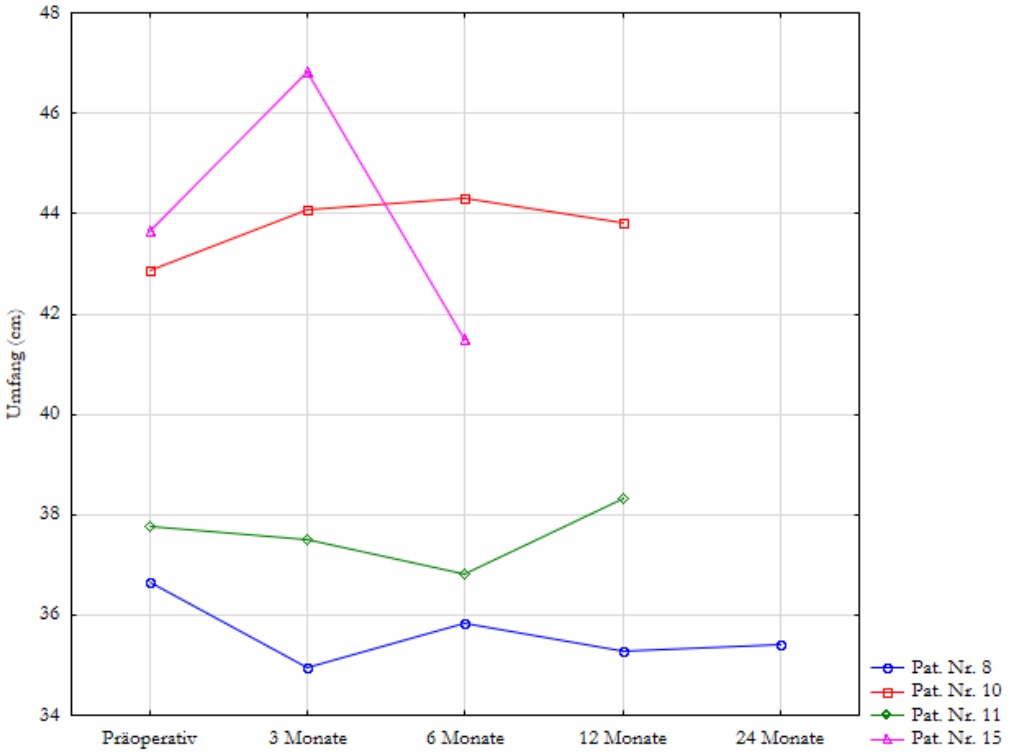

Abbildung 10: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

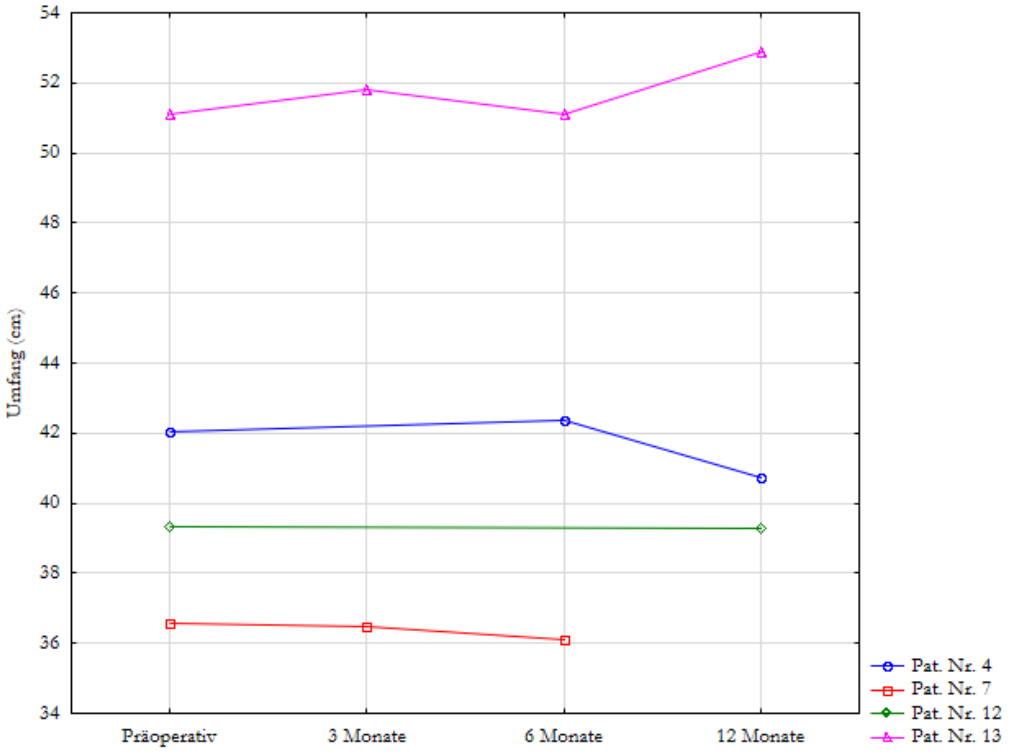

Abbildung 11: Einzelfallbetrachtung: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.1.2 Gesamtkollektiv

Abbildungen 12-15 und Tabelle 2 zeigen das Verhalten der mittleren Umfangsmesswerte aller Patienten im Verlauf. Dargestellt sind die Mittelwerte ± 0,95 KI. Der mittlere postoperative Umfang hat sich in unserem Patientenkollektiv kaum verändert, was mit Hilfe der zuvor dargestellten Einzelfallbetrachtung zu erklären ist. Diese zeigt Fälle mit Zunahme und solche mit Abnahme des Umfangs, sodass bei Betrachtung der gesamten Kohorte kaum ein Unterschied darstellbar ist.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der durchgeführten mikrochirurgischen Therapie und dem Umfang der betroffenen Extremitäten darzustellen, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Ein p-Wert von $p<0,05$ wurde als signifikant gewertet. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der Umfangsmesswerte zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt werden.

Tabelle 2: **Übersicht der Umfangsmesswerte.** Angegeben als Mittelwerte ± 0,95 KI. Alle Angaben in cm.

	Gesamt	LG-Tx	LK-Tx	LVA	IAD
Präoperativ	42,6 ± 2,4	43,7 ± 3,9	40,2 ± 4,4	42,3 ± 4,9	46,9 ± 11,6
3 Monate	42,0 ± 2,8	40,5 ± 4,3	40,8 ± 4,5	44,1 ± 8,6	48,4 ± 11,7
6 Monate	42,6 ± 2,6	44,3 ± 4,0	39,6 ± 4,5	43,2 ± 6,2	*
12 Monate	42,7 ± 2,6	43,0 ± 3,5	39,1 ± 4,9	44,3 ± 6,7	46,8 ± 11,9

* keine Messung erfolgt

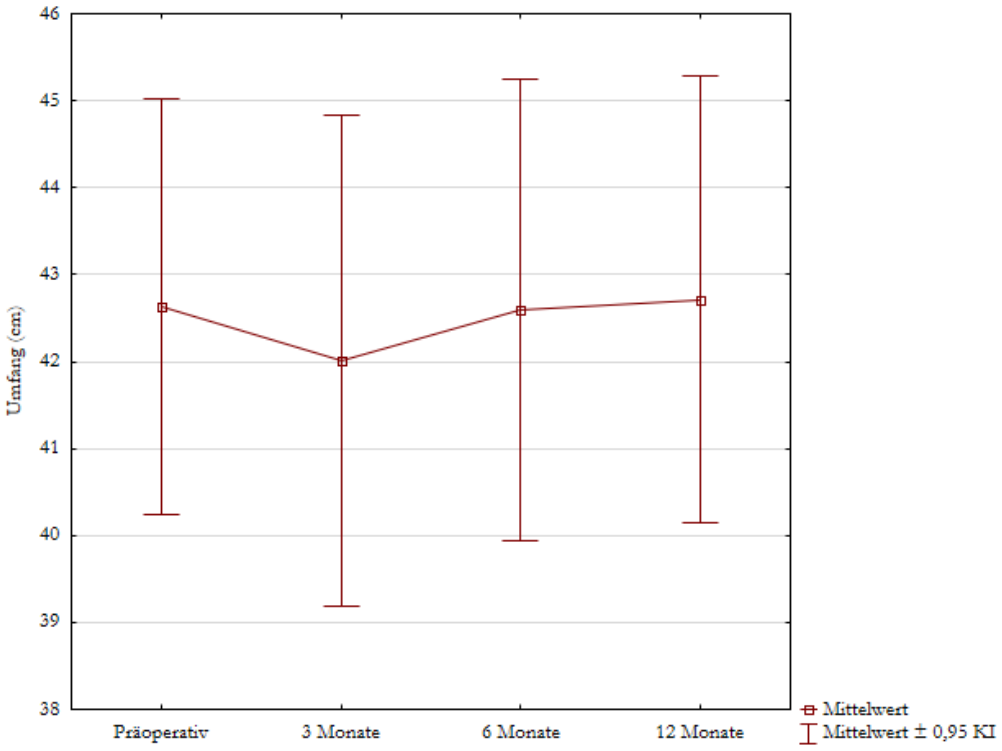

Abbildung 12: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte aller Patienten im Verlauf.

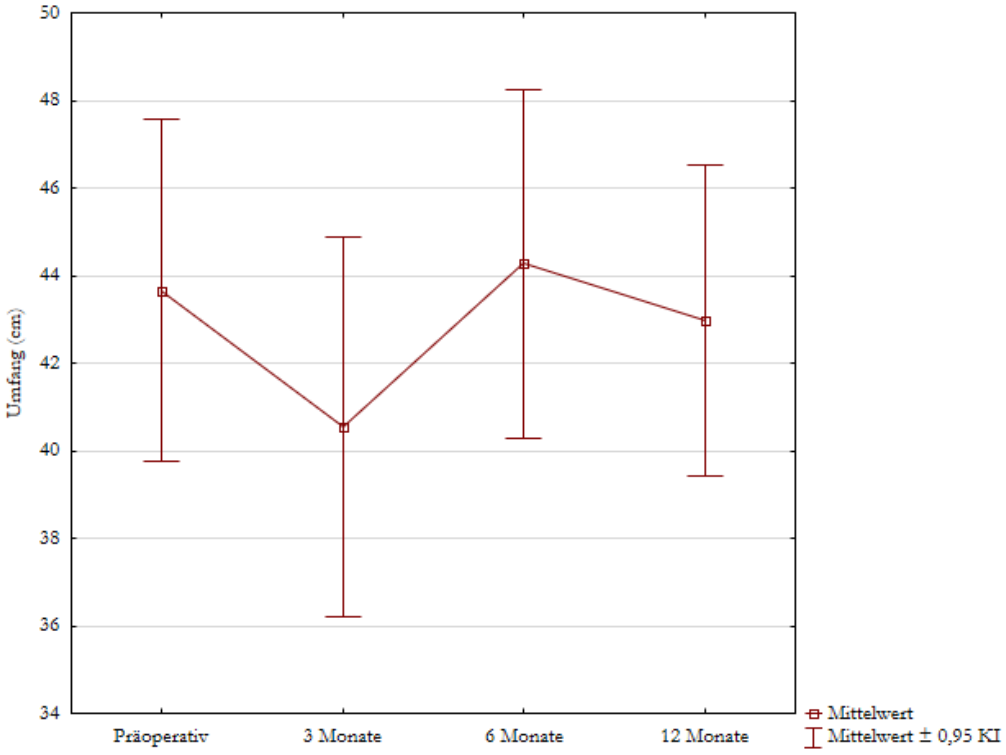

Abbildung 13: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

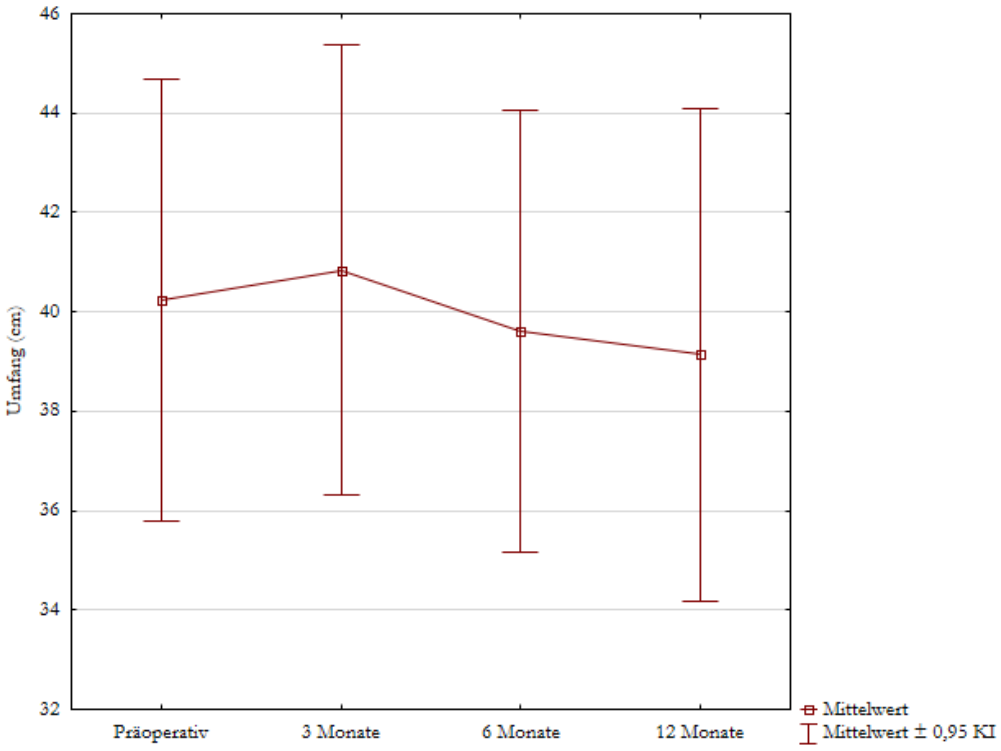

Abbildung 14: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

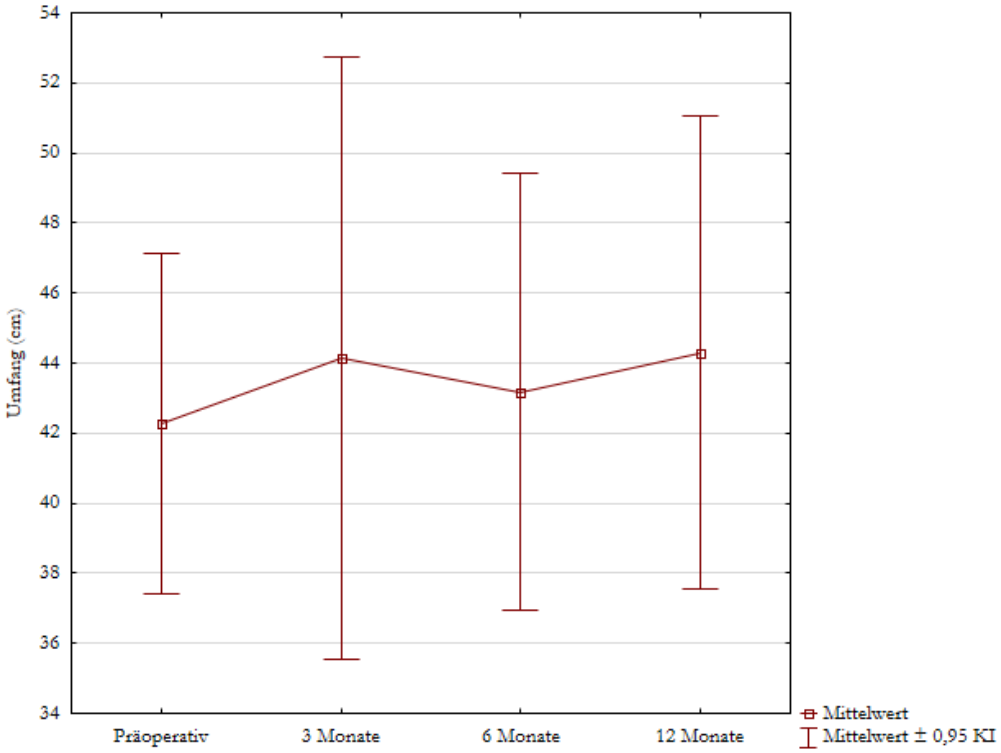

Abbildung 15: Gesamtkollektiv: Mittlere Umfangsmesswerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.2 Bioimpedanzmessung

3.2.2.1 Einzelfallbetrachtung

Die Abbildung 16 zeigt die pro Patient und Messzeitpunkt errechneten Mittelwerte des L-Dex der jeweiligen betroffenen Extremität. Ein L-Dex zwischen -10 und +10 wird als normwertig angesehen. In den Abbildungen 17-19 werden die Ergebnisse nochmals einzeln, nach den jeweils durchgeführten Operationsverfahren unterteilt, dargestellt.

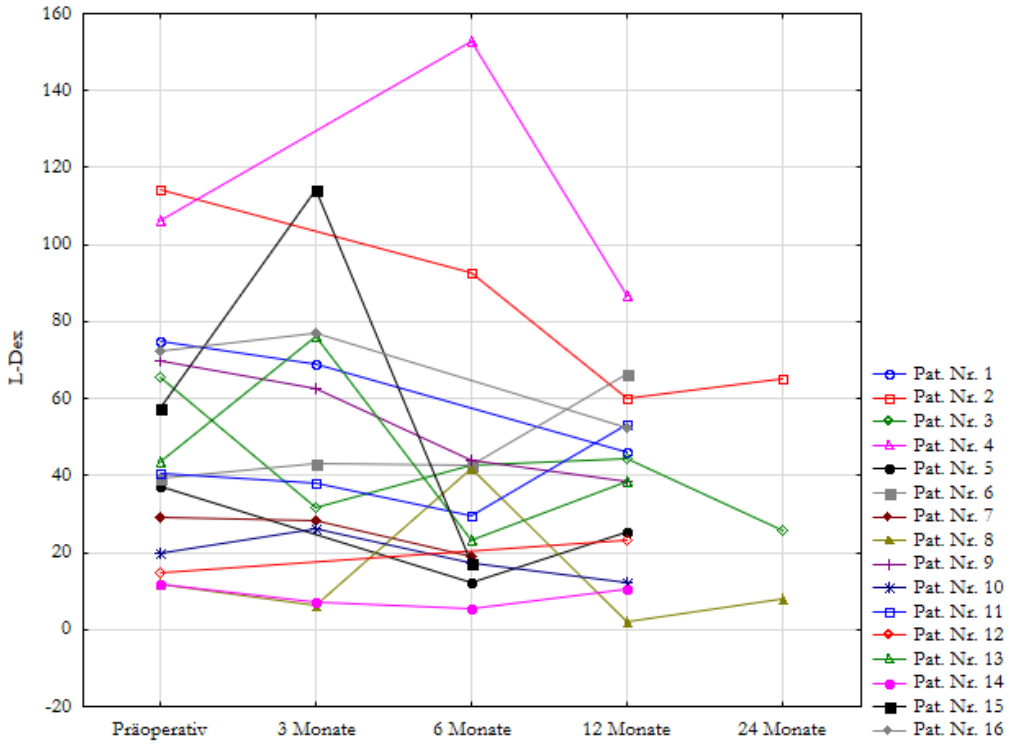

Abbildung 16: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex aller Patienten in der Übersicht.

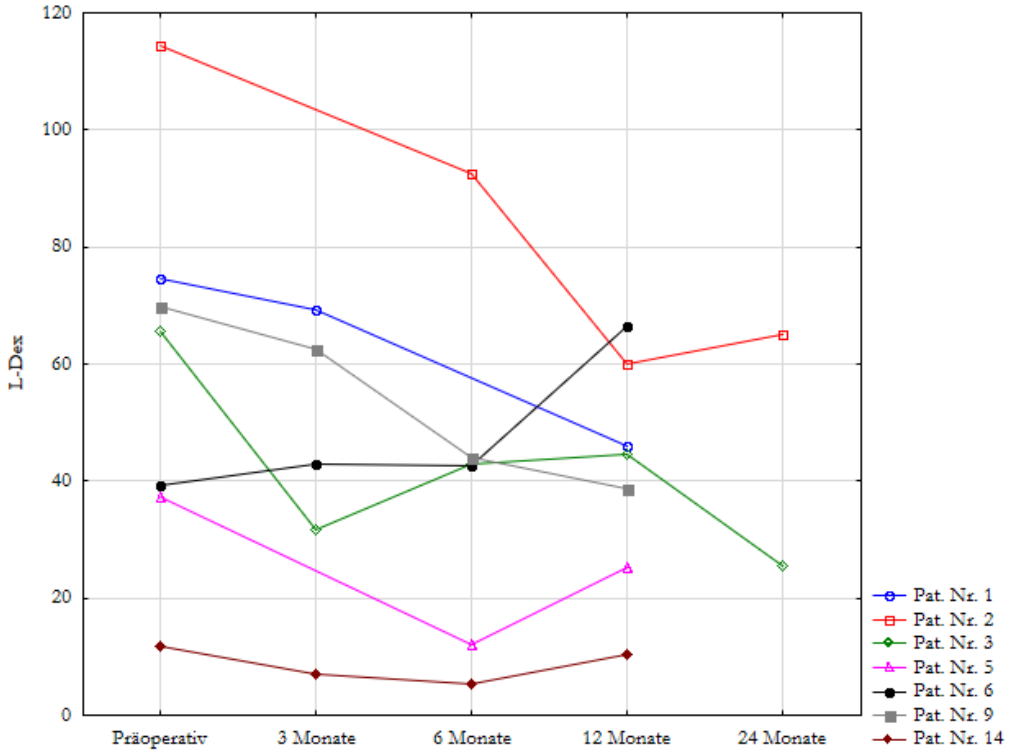

Abbildung 17: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

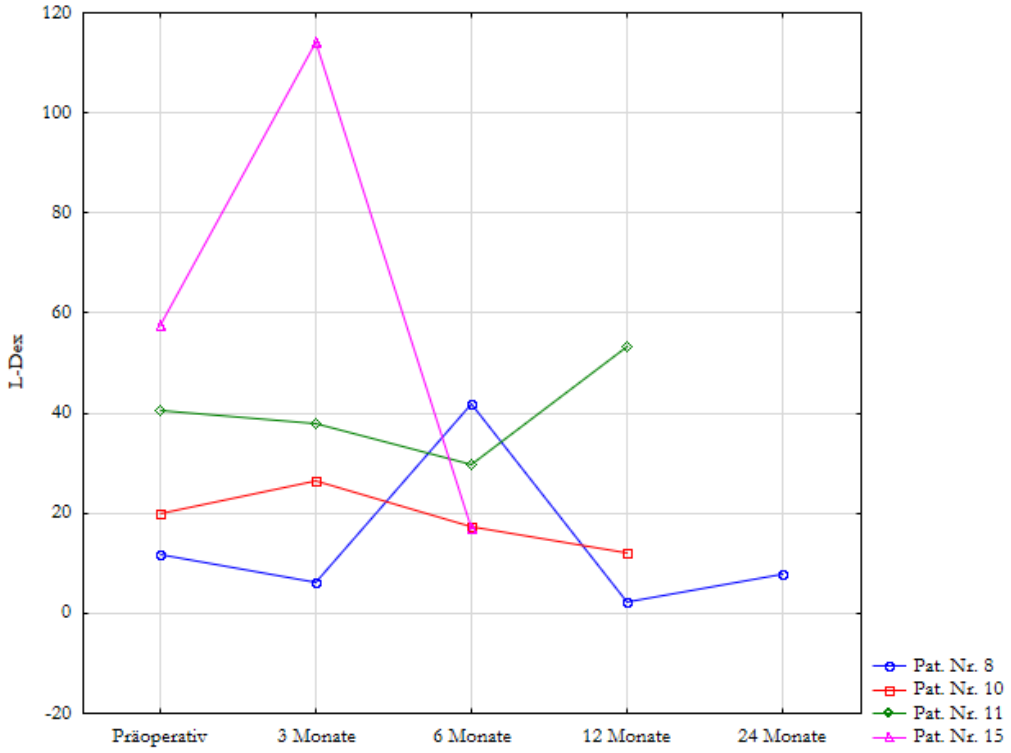

Abbildung 18: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

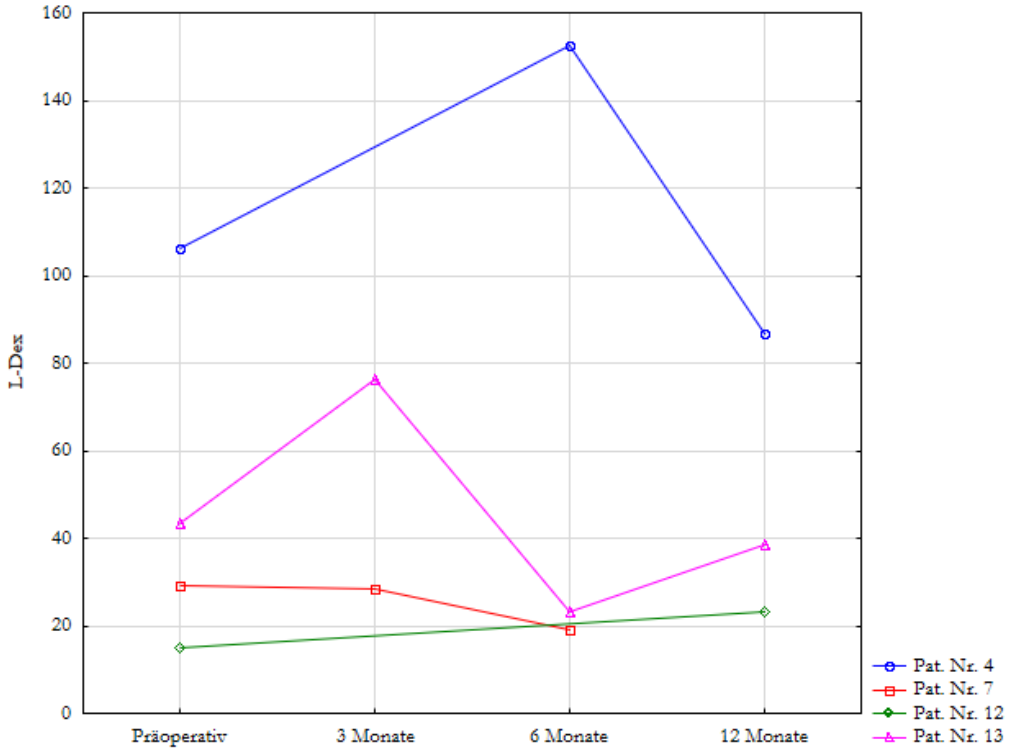

Abbildung 19: Einzelfallbetrachtung: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen lymphovenöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.2.2 Gesamtkollektiv

Abbildungen 20-23 und Tabelle 3 zeigen das Verhalten der mittleren L-Dex-Werte aller Patienten im Verlauf. Dargestellt sind die Mittelwerte ± 0,95 KI. Der mittlere postoperative L-Dex hat in unserem Patientenkollektiv über die Zeit von 50,5 ± 16,9 auf 40,0 ± 13,6 abgenommen. Insbesondere die Ergebnisse der Kohorten der Lymphgefäß- und Lymphknotentransplantation zeigen eine positive postoperative Entwicklung. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich durch die chirurgische Therapie ein verbesserter Lymphabfluss eingestellt hat, der sich in einer durch den L-Dex gemessenen Reduktion der extrazellulären Flüssigkeit widerspiegelt. Diese Unterschiede sind jedoch auf einem Niveau von $p<0,05$ statistisch nicht signifikant.

.

Tabelle 3: **Übersicht der L-Dex-Werte.** Angegeben als Mittelwerte ± 0,95 KI. Der L-Dex stellt eine dimensionslose Größe dar.

	Gesamt	LG-Tx	LK-Tx	LVA	IAD
Präoperativ	50,5 ± 16,9	59,0 ± 30,6	32,4 ± 33,0	48,4 ± 64,1	72,4 ± 0
3 Monate	48,3 ± 20,4	42,7 ± 30,9	46,1 ± 75,2	52,2 ± 303,7	76,9 ± 0
6 Monate	41,6 ± 24,2	39,9 ± 32,4	26,5 ± 18,7	65,1 ± 188,6	*
12 Monate	40,0 ± 13,6	41,6 ± 17,8	22,6 ± 67,4	49,5 ± 82,2	52,4 ± 0

* keine Messung erfolgt

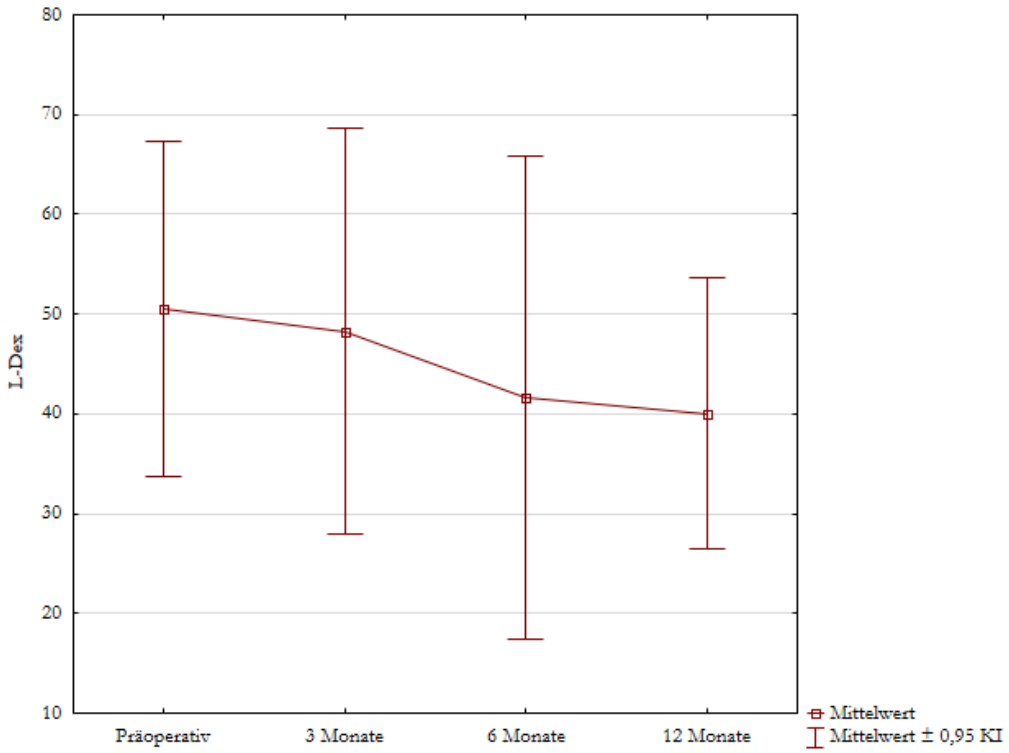

Abbildung 20: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex aller Patienten im Verlauf.

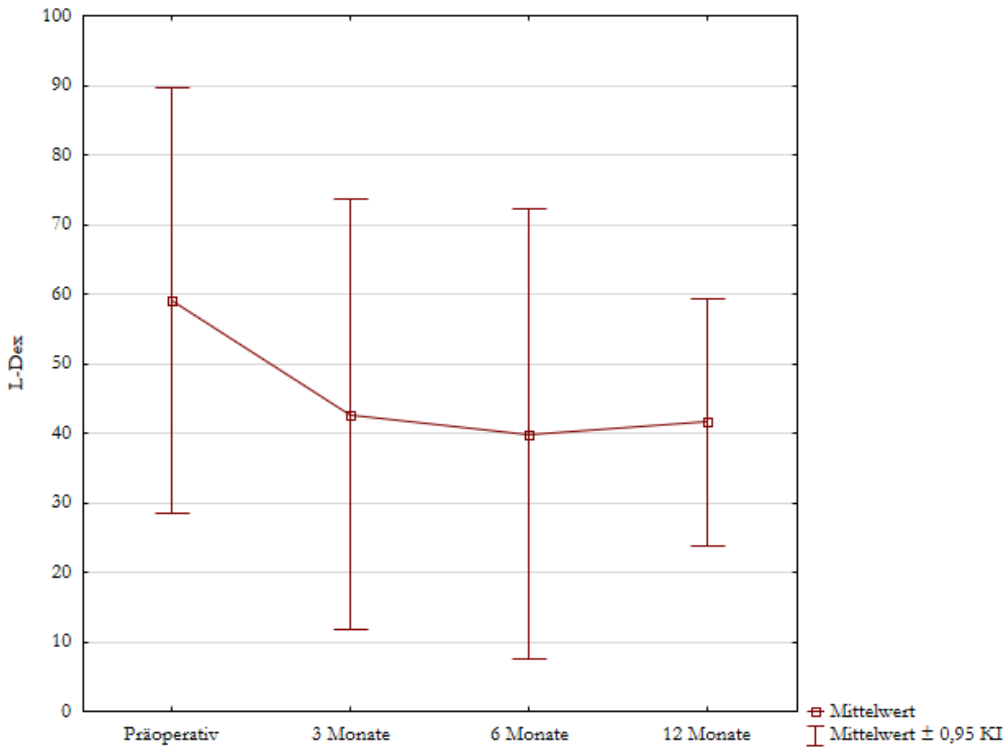

Abbildung 21: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

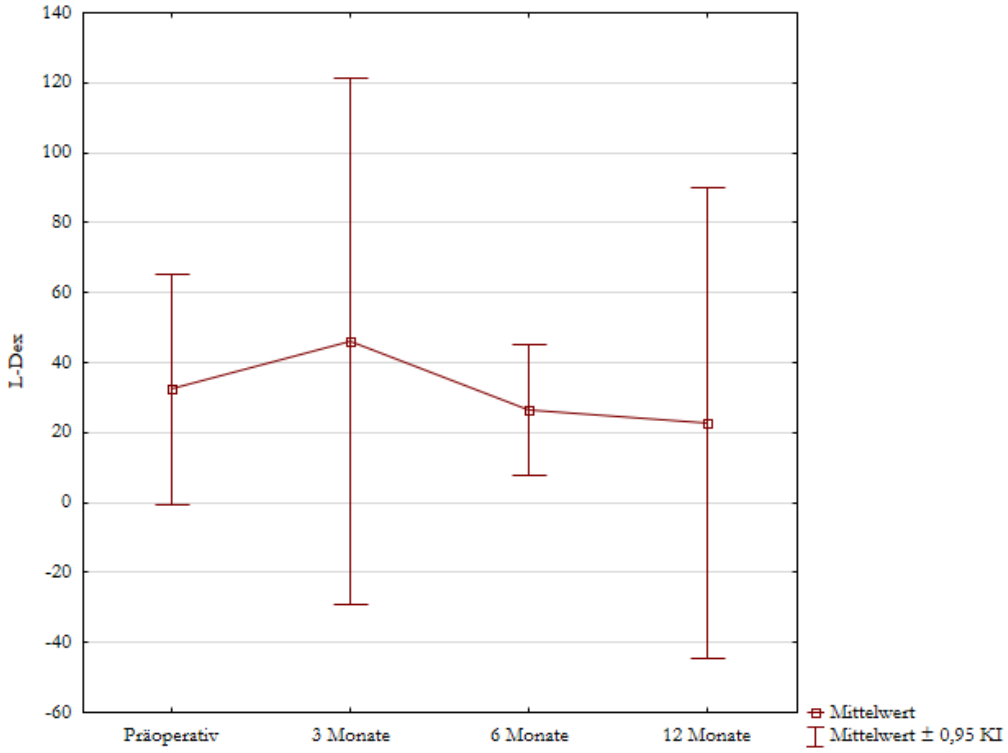

Abbildung 22: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

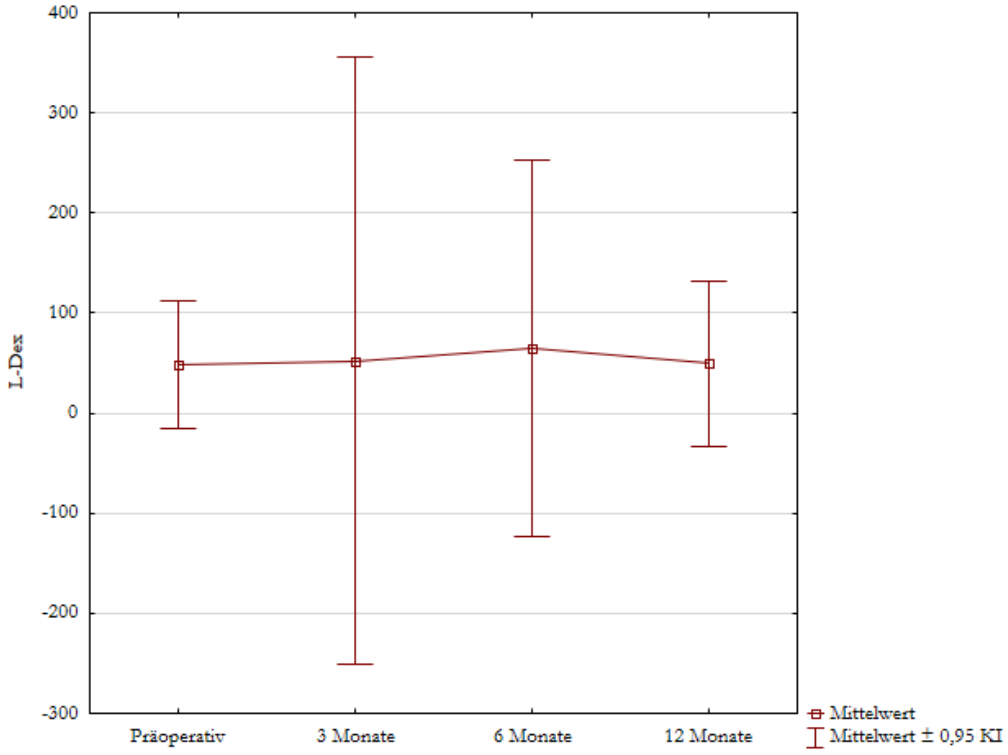

Abbildung 23: Gesamtkollektiv: Mittlerer L-Dex der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.3 Messung des prozentualen Wassergehaltes

3.2.3.1 Einzelfallbetrachtung

Die Abbildung 24 zeigen die pro Patient und Messzeitpunkt errechneten Mittelwerte des PWG der jeweiligen betroffenen Extremität. In den Abbildungen 25-27 werden die Ergebnisse nochmals einzeln, nach den jeweils durchgeführten Operationsverfahren unterteilt, dargestellt.

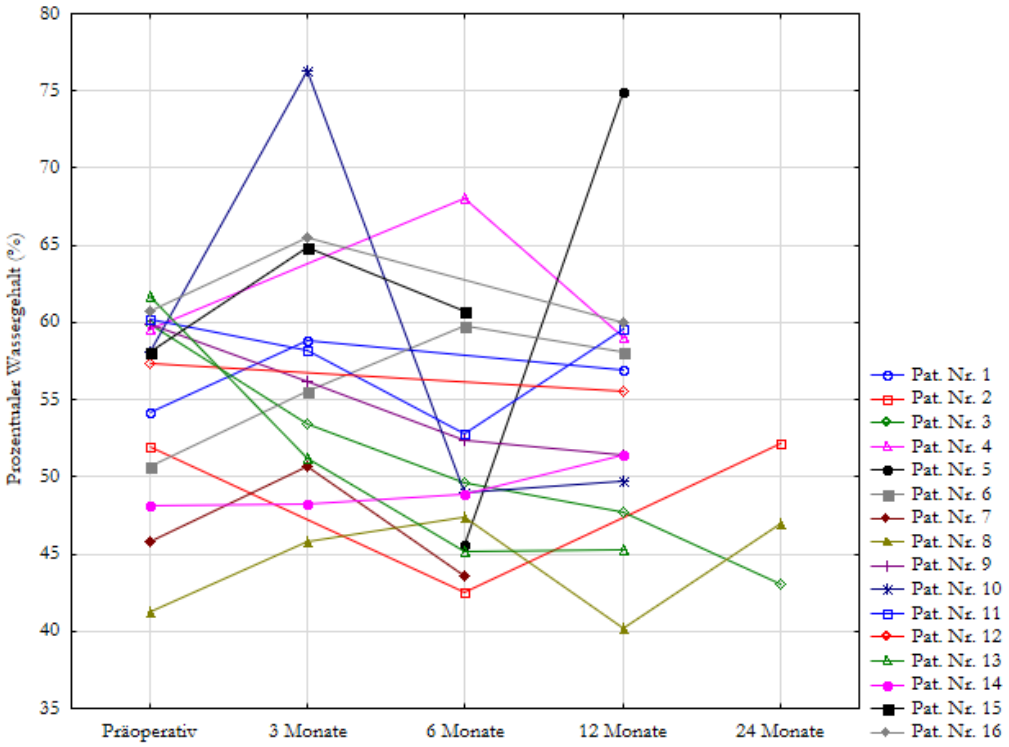

Abbildung 24: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte aller Patienten in der Übersicht.

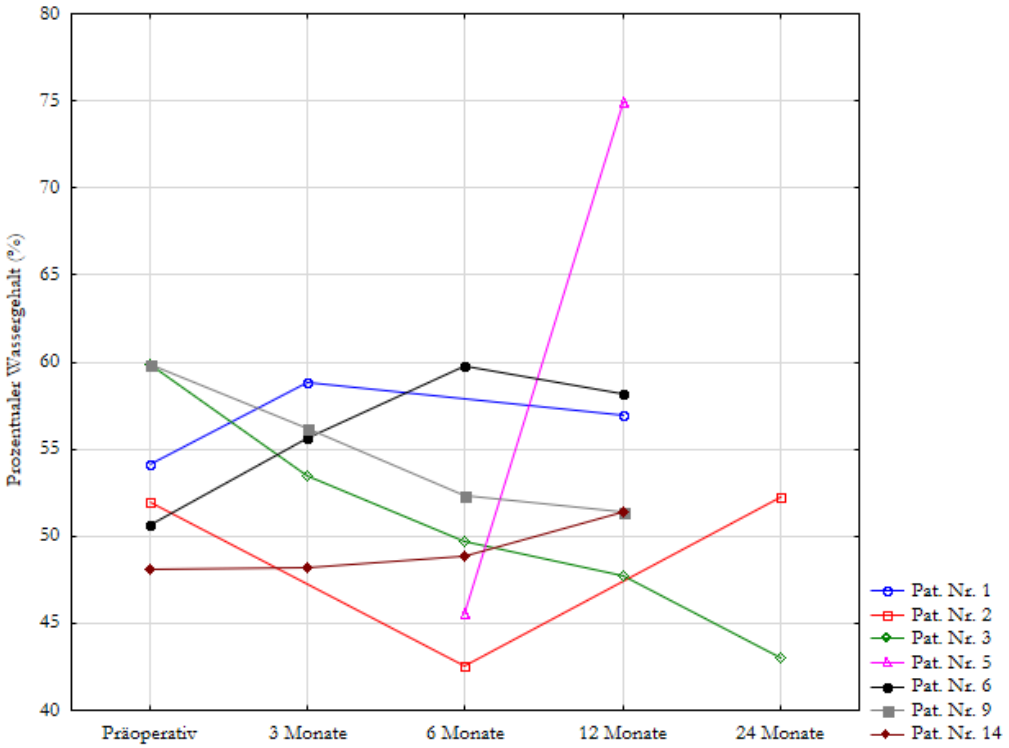

Abbildung 25: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

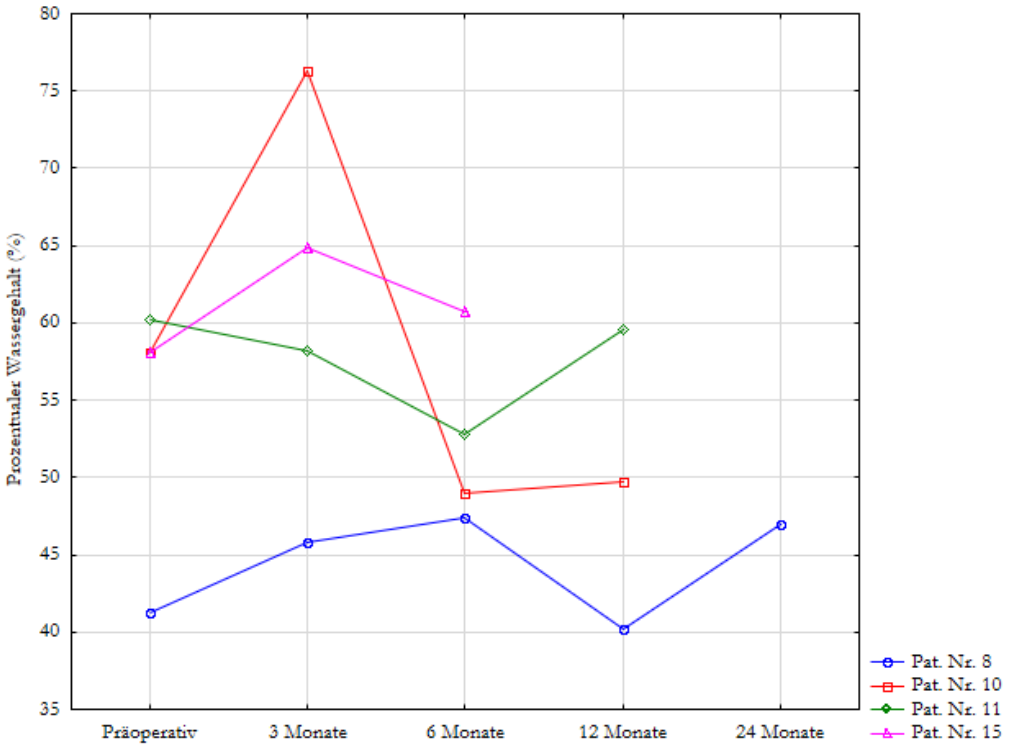

Abbildung 26: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

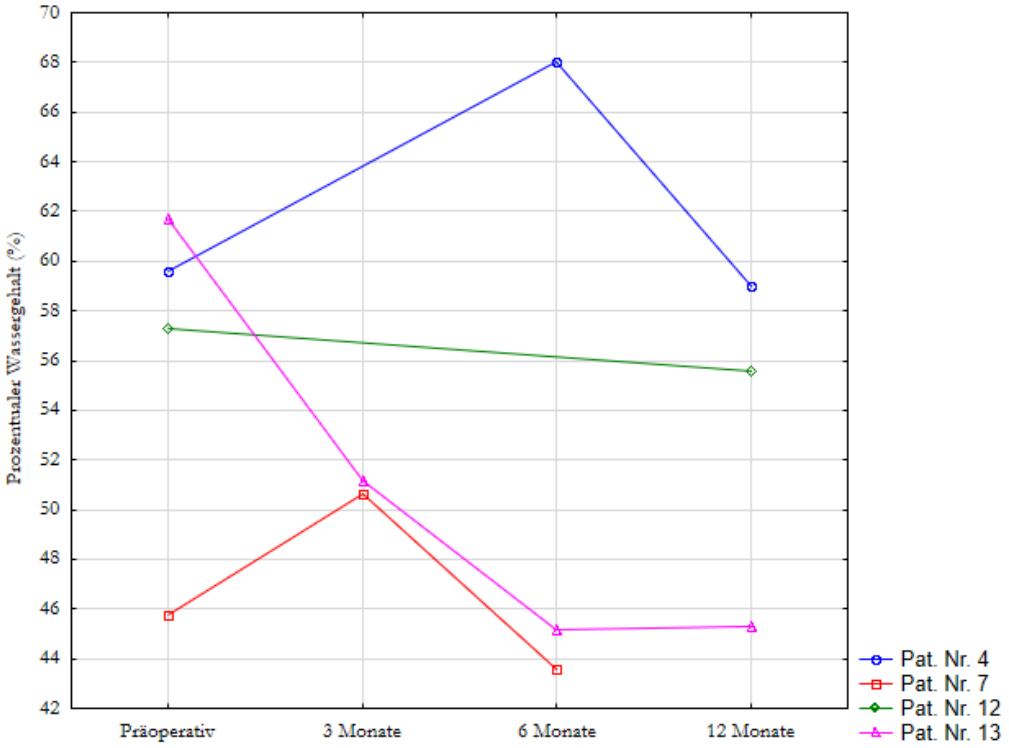

Abbildung 27: Einzelfallbetrachtung: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.3.2 Gesamtkollektiv

Abbildungen 28-31 und Tabelle 4 zeigen das Verhalten der mittleren PWG-Messwerte aller Patienten im Verlauf. Dargestellt sind die Mittelwerte ± 0,95 KI. Die Kurvenverläufe stellen sich sehr variabel dar. Der mittlere postoperative PWG hat sich in unserem Patientenkollektiv von 55,2 ± 1,3 % auf 54,6 ± 1,5 % reduziert. In der Kohorte der autologen Lymphknotentransplantation reduzierte sich der mittlere PWG von 54,4 ± 2,7 % auf 49,8 ± 2,9 %.

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich durch die chirurgische Therapie ein verbesserter Lymphabfluss eingestellt hat, der sich in einer Reduktion des PWG widerspiegelt. Auf einem Signifikanzniveau von $p<0,0005$ konnte ein signifikanter Unterschied des PWG zwischen den Zeitpunkten der ersten (präoperativ) und der dritten Messung (sechs Monate postoperativ) festgestellt werden. Der Unterschied zwischen der präoperativen Messung und der Messung zwölf Monate postoperativ stellte sich jedoch nicht signifikant dar ($p=0,56088$).

Tabelle 4: **Übersicht der PWG-Messwerte.** Angegeben als Mittelwerte ± 0,95 KI. Alle Angaben in %.

	Gesamt	LG-Tx	LK-Tx	LVA	IAD
Präoperativ	55,2 ± 1,3	54,1 ± 2,1	54,4 ± 2,7	56,1 ± 2,3	60,7 ± 3,8
3 Monate	57,0 ± 1,6	54,5 ± 2,1	61,1 ± 3,2	50,9 ± 2,6	65,5 ± 4,3
6 Monate	51,3 ± 1,4	49,9 ± 1,8	52,5 ± 2,8	52,3 ± 3,4	*
12 Monate	54,6 ± 1,5	56,8 ± 2,3	49,8 ± 2,9	53,3 ± 2,6	60,0 ± 3,8

* keine Messung erfolgt

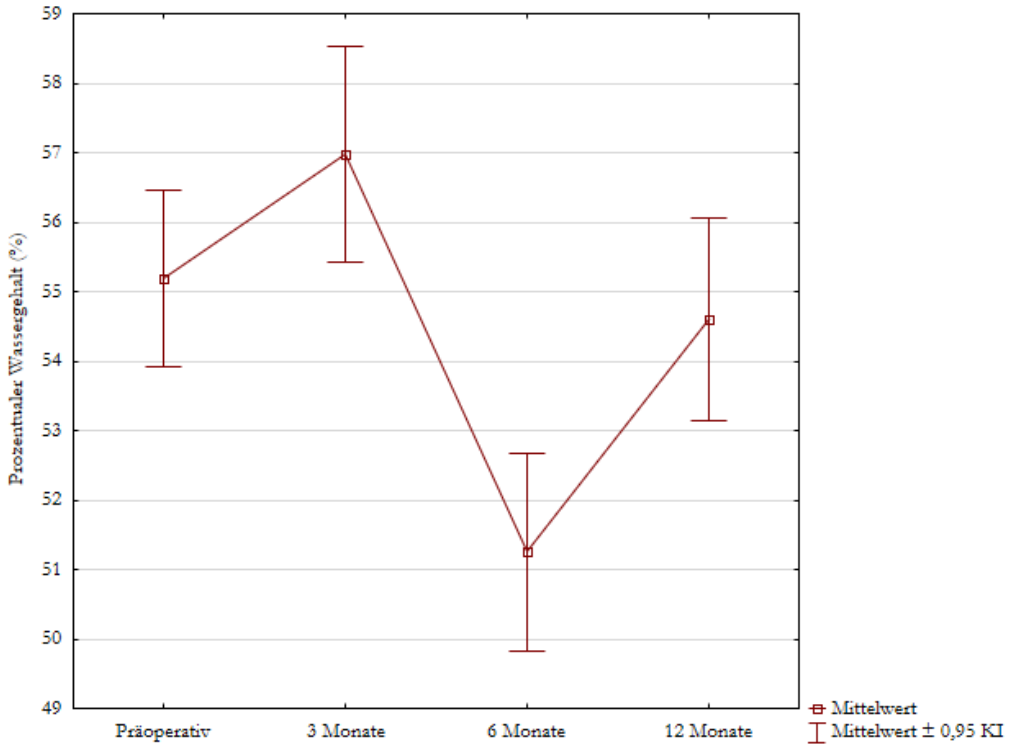

Abbildung 28: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte aller Patienten im Verlauf.

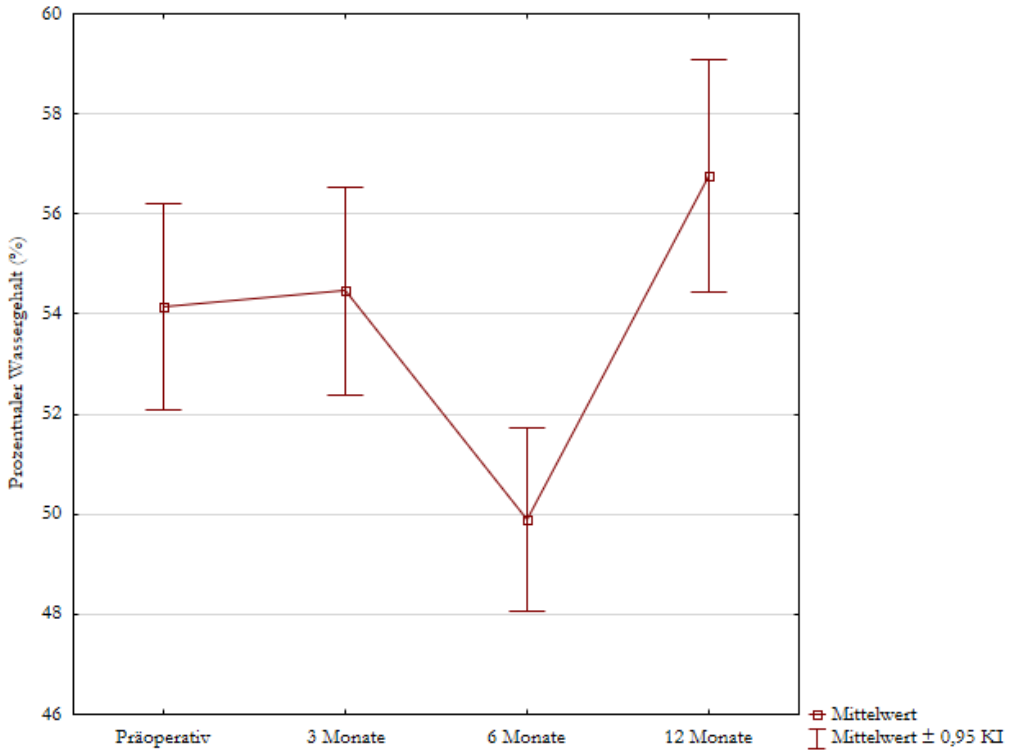

Abbildung 29: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

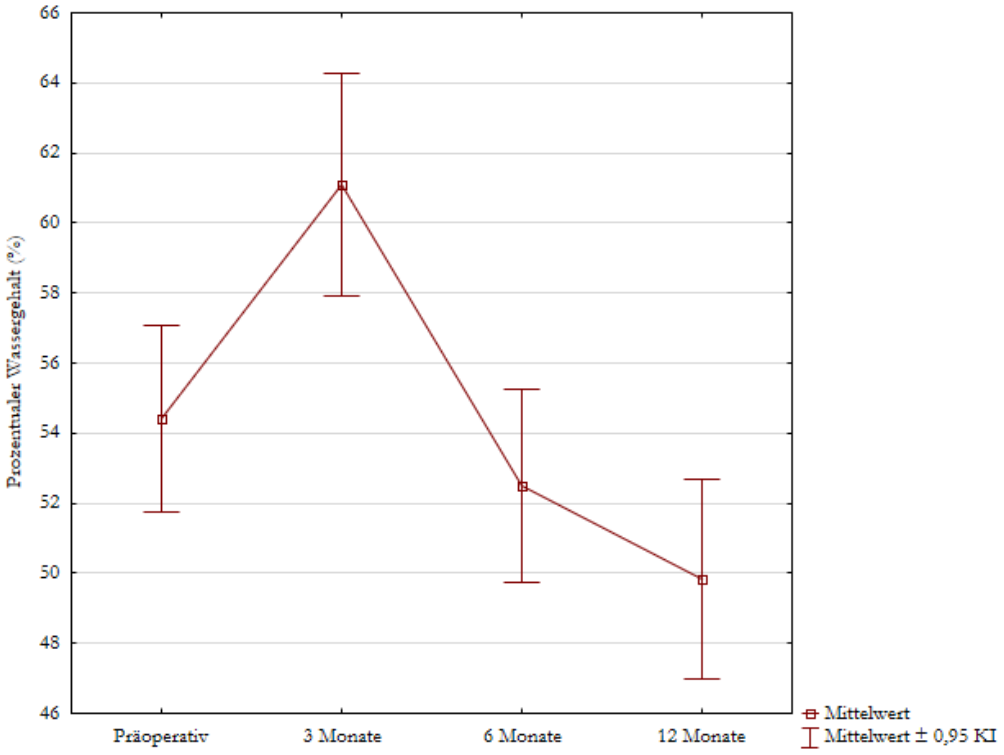

Abbildung 30: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

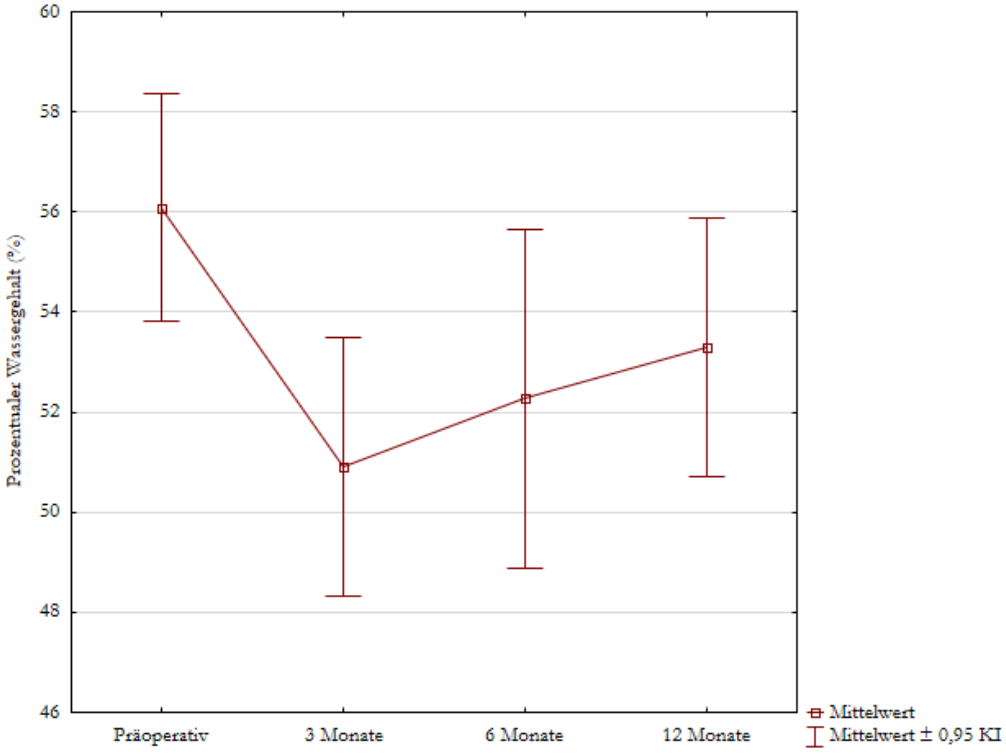

Abbildung 31: Gesamtkollektiv: Mittlere PWG-Messwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.4 Fragebogen

Der Fragebogen bestand aus drei Teilabschnitten. Diese setzten sich wie folgt zusammen: Acht Fragen und maximal 19 Punkte entstammten dem AOFAS Score; 20 Fragen und maximal 60 Punkte entstammten der CES-D Scale und acht Fragen waren selbst-konzipiert und bezogen sich auf mögliche Beeinträchtigungen des alltäglichen Lebens der Patienten; sie ergaben maximal 32 Punkte. Insgesamt war somit eine maximale Punktzahl von 111 Punkten zu erreichen. Je höher die Punktzahl, desto stärker waren die wahrgenommenen Einschränkungen der Patienten.

3.2.4.1 Einzelfallbetrachtung

Die Abbildung 32 zeigt die pro Patient und Messzeitpunkt errechneten Mittelwerte aller drei Teilabschnitte des Fragebogens. In den Abbildungen 33-35 werden die Ergebnisse nochmals einzeln, nach den jeweils durchgeführten Operationsverfahren unterteilt, dargestellt.

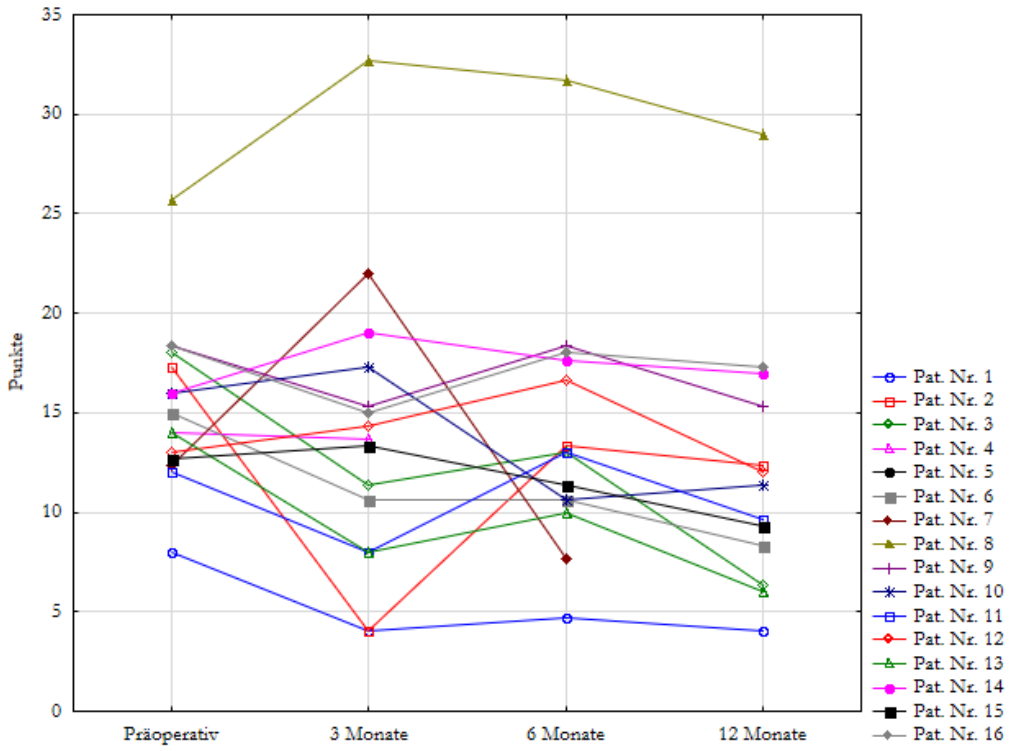

Abbildung 32: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte aller Patienten in der Übersicht.

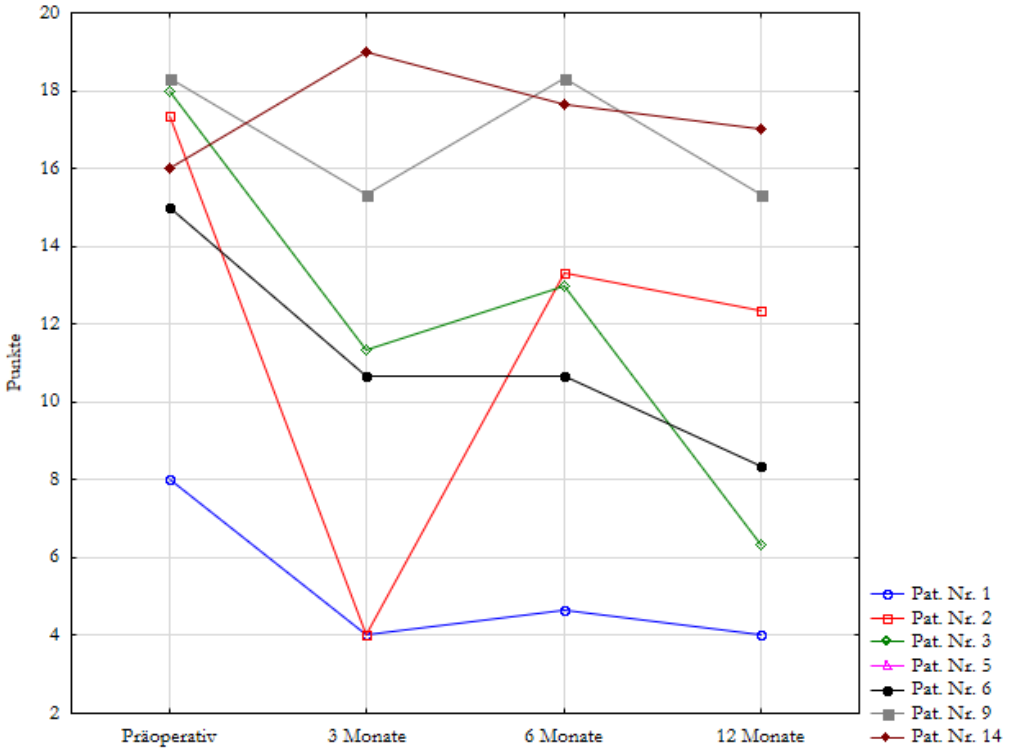

Abbildung 33: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

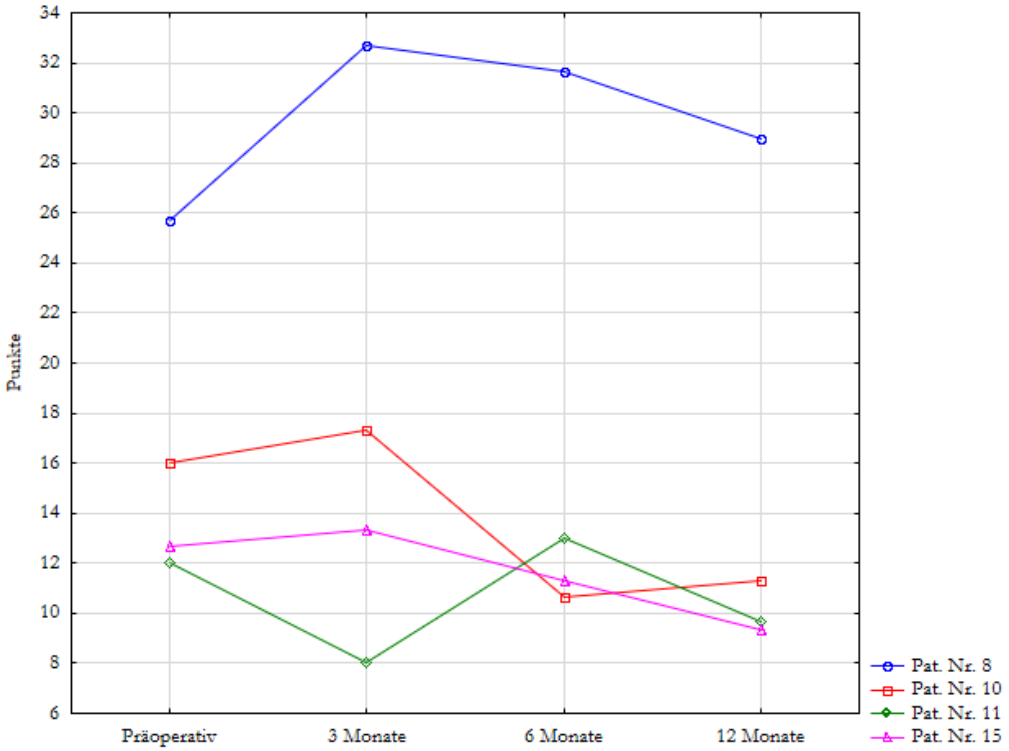

Abbildung 34: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

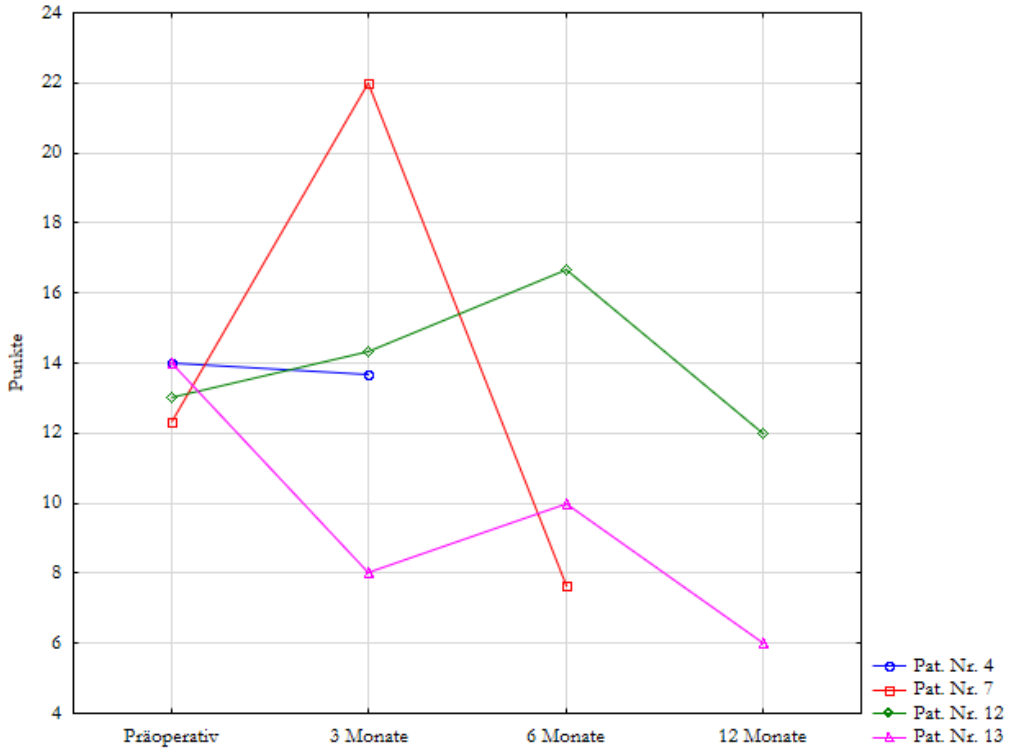

Abbildung 35: Einzelfallbetrachtung: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

3.2.4.2 Gesamtkollektiv

Abbildungen 36-39 und Tabelle 5 zeigen das Verhalten der mittleren Punktwerte des Fragebogens aller Patienten im Verlauf. Dargestellt sind die Mittelwerte ± 0,95 KI. Der mittlere Punktwert ist sowohl im gesamten Patientenkollektiv (von 15,4 ± 2,9 auf 12,2 ± 3,4) als auch innerhalb der einzelnen Kohorten gefallen und spiegelt sich in den absteigenden Kurvenverläufen der Graphen wider. Um die jeweiligen Teilabschnitte des Fragebogens (AOFAS Score, CES-D Scale, selbst-konzipierter Fragenteil), welche ja verschiedenartige Einschränkungen durch das Lymphödem beleuchten, darzustellen, wurden diese Teilabschnitte nochmals graphisch und tabellarisch ausgewertet (Abbildungen 40-42, Tabelle 6). Auch hier zeigen sich in allen Abbildungen absteigende Kurvenverläufe. Insbesondere die Entwicklung des CES-D Scale (Reduktion von 17,5 ± 4,9 auf 12,5 ± 7,7) und der selbstkonzipierten Fragen (Reduktion von 23,5 ± 2,3 auf 19,8 ± 4,0) sprechen dafür, dass es durch die chirurgische Therapie zu einer Steigerung des psychischen Befindens sowie zu einer Minderung der Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Patienten gekommen war. Auf einem Signifikanzniveau von $p<0,05$ waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant.

Tabelle 5: **Übersicht über die Ergebnisse des Fragebogens.** Angegeben als Mittelwerte ± 0,95 KI.

	Gesamt	LG-Tx	LK-Tx	LVA	IAD
Präoperativ	15,4 ± 2,9	15,4 ± 4,2	16,6 ± 7,8	13,3 ± 5,8	18,3 ± 28,3
3 Monate	13,9 ± 3,6	10,7 ± 4,0	17,8 ± 9,7	14,5 ± 8,2	15,0 ± 31,0
6 Monate	14,0 ± 3,3	12,9 ± 3,9	16,7 ± 9,4	11,4 ± 7,8	18, 0 ± 22,4
12 Monate	12,2 ± 3,4	10,6 ± 4,1	14,8 ± 8,6	9,0 ± 9,4	17,3 ± 30,7

Tabelle 6: **Übersicht über die Ergebnisse des Fragebogens, die einzelnen Fragenteile.** Angegeben als Mittelwerte ± 0,95 KI.

	Gesamt	AOFAS	CES-D	Selbst-konzipiert
Präoperativ	15,4 ± 2,9	5,2 ± 1,8	17,5 ± 4,9	23,5 ± 2,3
3 Monate	13,9 ± 3,6	4,1 ± 1,6	16,2 ± 8,0	21,5 ± 4,1
6 Monate	14,0 ± 3,3	4,8 ± 1,9	16,4 ± 7,2	21,0 ± 3,8
12 Monate	12,2 ± 3,4	4,2 ± 1,5	12,5 ± 7,7	19,8 ± 4,0

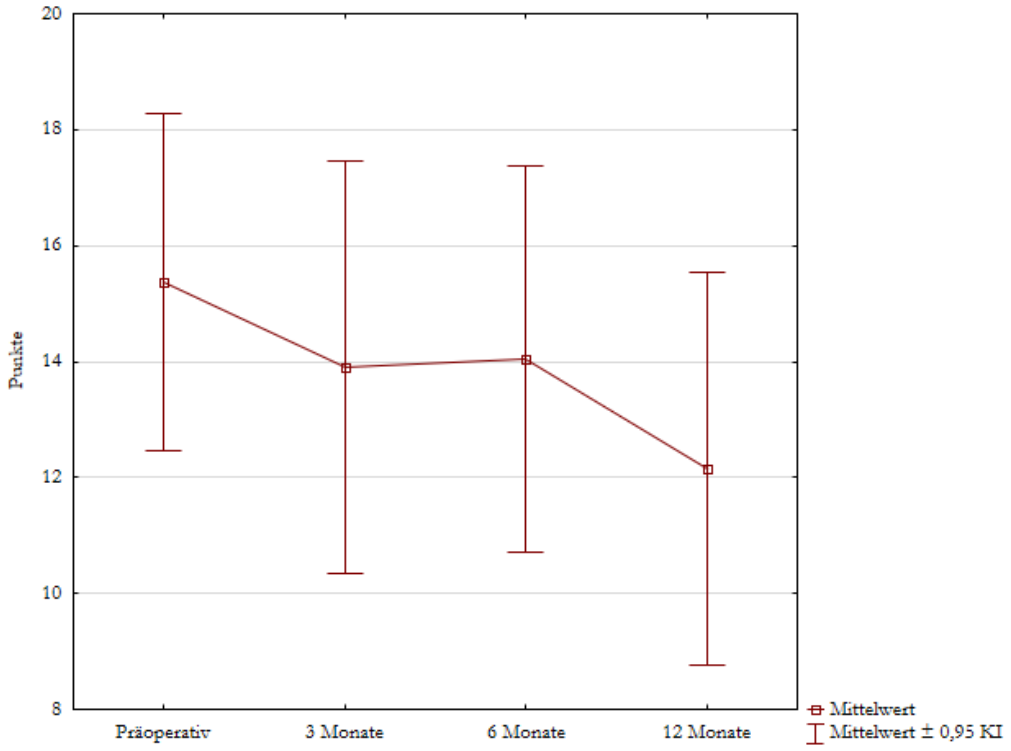

Abbildung 36: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf.

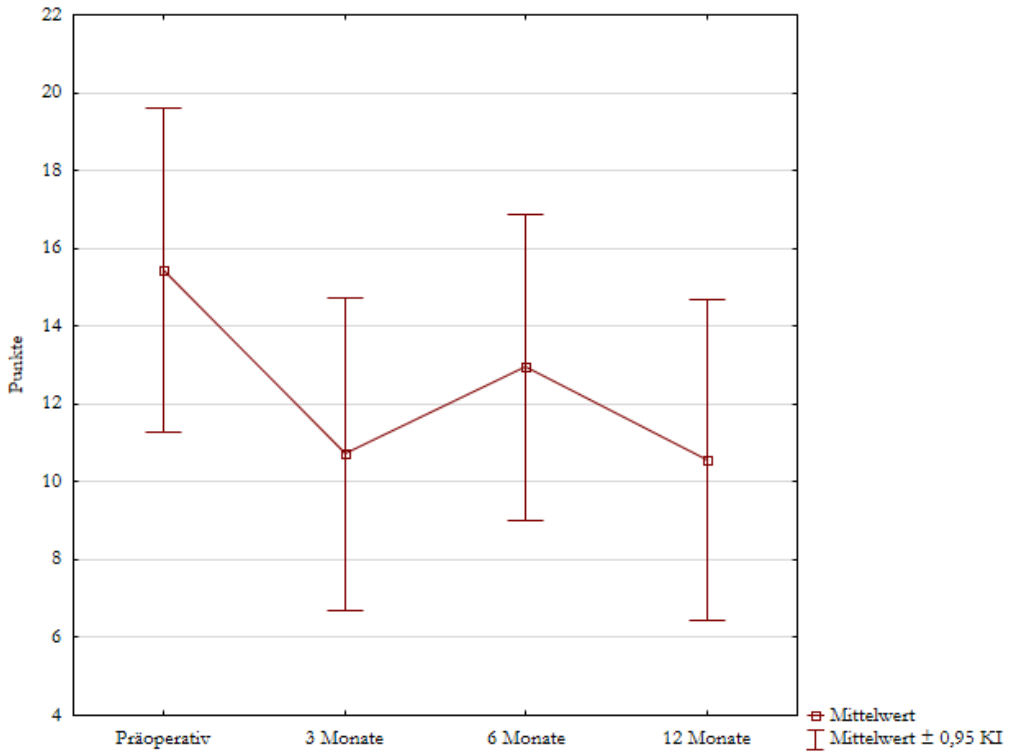

Abbildung 37: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt wurde.

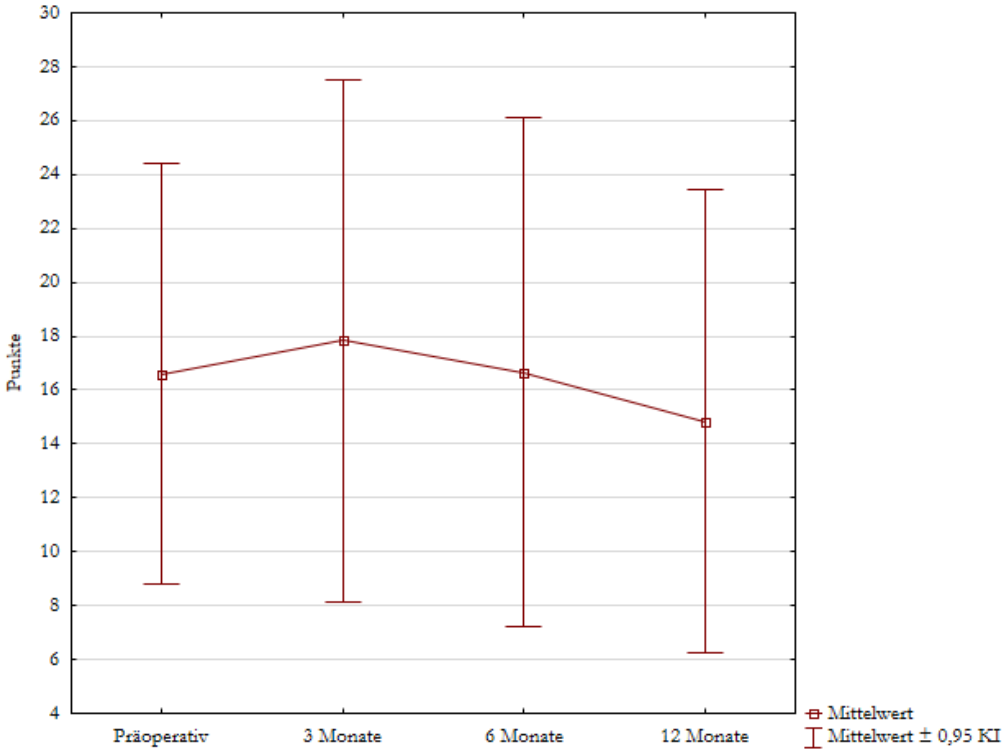

Abbildung 38: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen eine autologe Lymphknotentransplantation durchgeführt wurde.

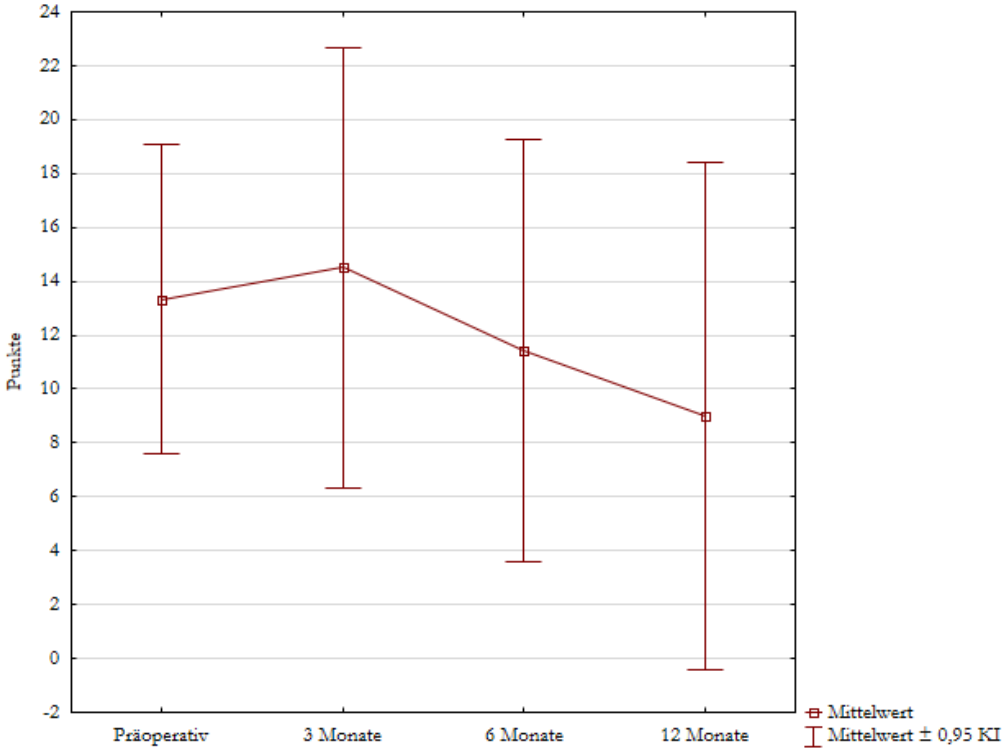

Abbildung 39: Fragebogen gesamt. Mittlere Punktwerte der Patienten, bei denen lympho-venöse Anastomosen durchgeführt wurden.

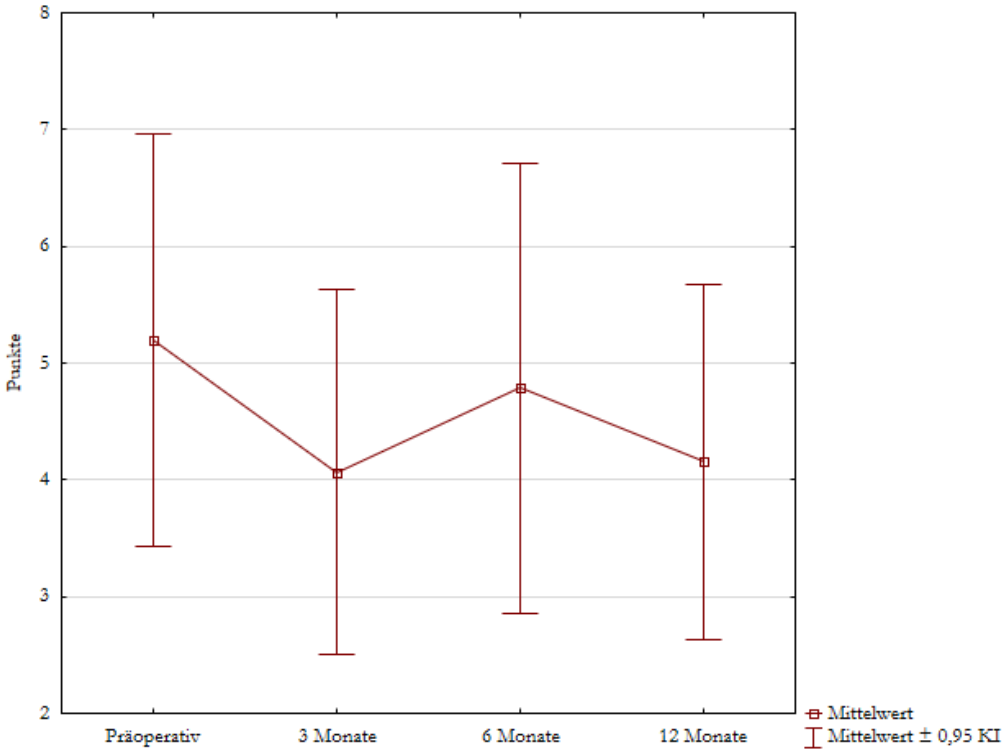

Abbildung 40: Fragebogen, Teilabschnitt AOFAS. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf.

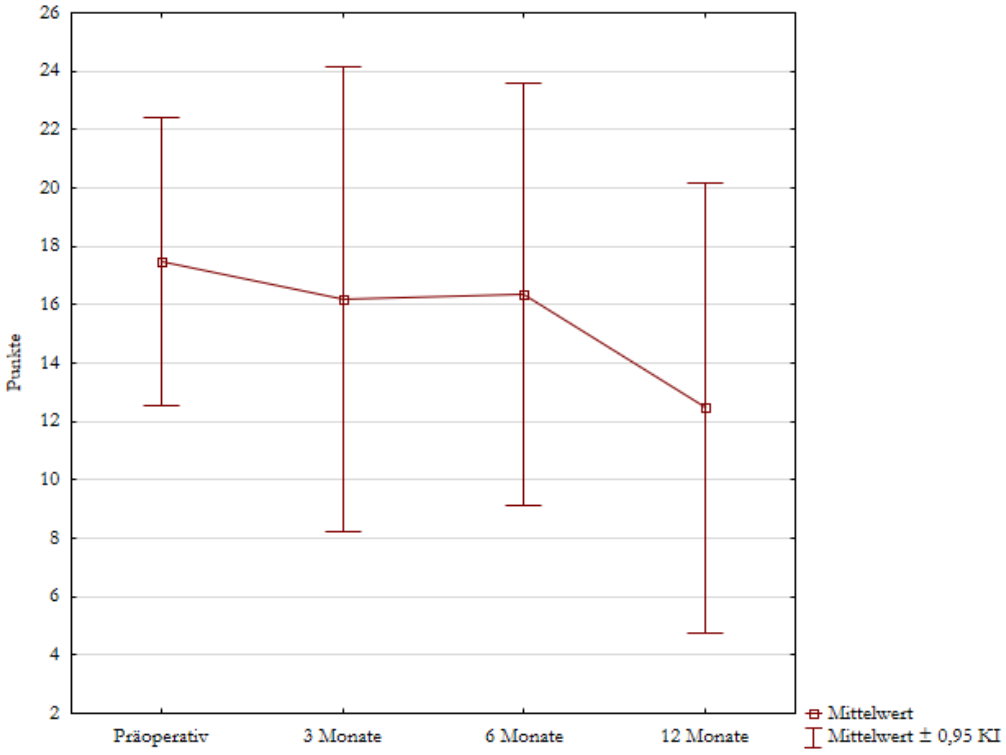

Abbildung 41: Fragebogen, Teilabschnitt CES-D. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf.

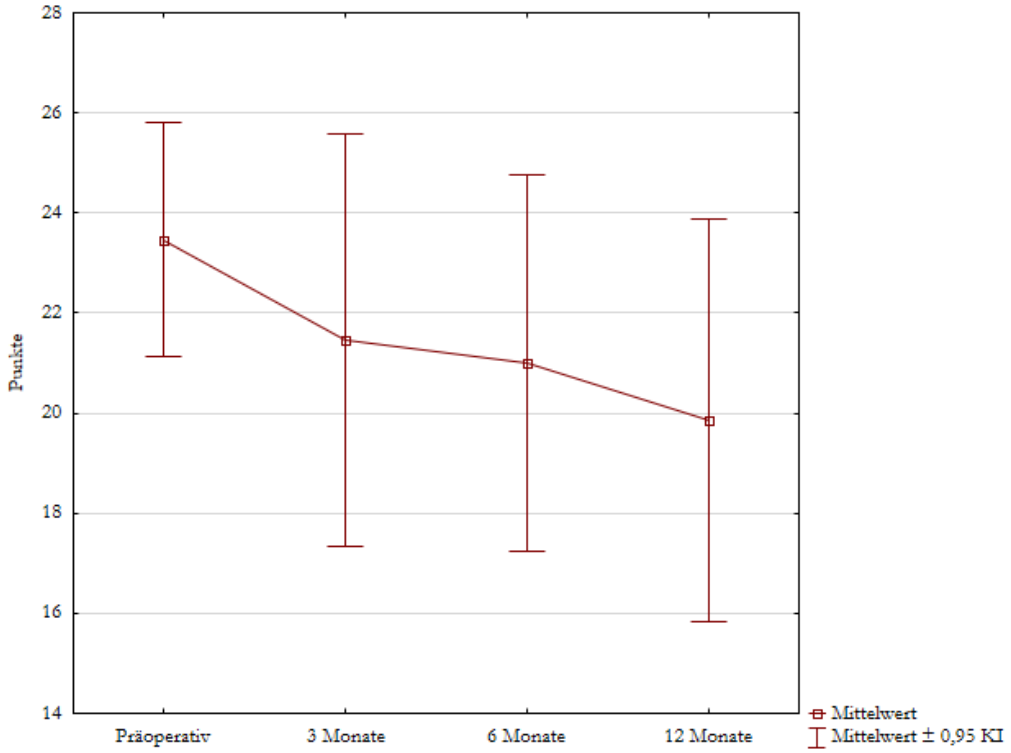

Abbildung 42: Fragebogen, selbst-konzipierter Fragenteil. Mittlere Punktwerte aller Patienten im Verlauf.

3.3 Korrelation zwischen den Ergebnissen der Umfangs-, Bioimpedanz- sowie PWG-Messung und dem Fragebogen

Es konnte rechnerisch keine signifikante Korrelation zwischen den Messwerten des Umfangs, des PWG sowie der Bioimpedanz und den Ergebnissen des Fragebogens festgestellt werden.

3.4 Fallbeispiele

Fallbeispiel 1:

Die Abbildung 43 zeigt eine 59-jährige Patientin (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 2) mit einem sekundären Lymphödem des linken Beines. Die Aufnahmen entstanden präoperativ sowie zwei Jahre nach autologer Lymphgefäßtransplantation. Die primäre Diagnose war ein Zervixkarzinom, welches im Jahre 1989 mittels Wertheim-Meigs-Operation und Bestrahlung therapiert wurde. Mit einer Latenzzeit von etwa fünf Jahren trat das sekundäre Lymphödem erstmals auf, welches sich über insgesamt 20 Jahre zu einem Lymphödem des Stadiums III nach ISL-Klassifikation mit ausgeprägten trophischen Hautveränderungen entwickelte. Der mittlere Umfang des linken Beines reduzierte sich von 55,6 ± 14,2 cm präoperativ auf 52,5 ± 14,5 cm zwei Jahre postoperativ. Der mittlere L-Dex reduzierte sich in

diesem Zeitraum von 114,3 ± 2,5 auf 65,1 ± 3,7. Der mittlere PWG veränderte sich wenig von 52,0 ± 14,8 % auf 52,2 ± 10,9 %. Betrachtet man die mittleren Werte des Unterschenkels, wo die größte Umfangsreduktion von 62,8 ± 2,5 cm auf 57,0 ± 6,1 cm stattgefunden hatte, reduzierten sich die Werte des PWG dort im Mittel von 63,2 ± 15,3 % auf 61,3 ± 9,0 % (Tabelle 7).

Abbildung 43: **Fallbeispiel 1.** Die Abbildung zeigt eine 59-jährige Patientin mit sekundärem Lymphödem des linken Beines, ISL-Stadium III, mit trophischen Hautveränderungen, insbesondere im Bereich des linken Unterschenkels. **(a-c)** Präoperativ; **(d-f)** zwei Jahre nach autologer Lymphgefäßtransplantation. Es ist ein deutlicher Rückgang der Schwellung, insbesondere im Bereich des linken Unterschenkels zu sehen.

Tabelle 7: **Fallbeispiel 1.** Mittlere Umfangs-, PWG- und L-Dex-Messwerte. Angegeben als Mittelwerte ± SD.

	Umfang (cm)			PWG (%)			L-Dex
	Gesamt	OS	US	Gesamt	OS	US	
Präoperativ	55,6 ± 14,2	65,2 ± 3,7	62,8 ± 2,5	52,0 ± 14,8	49,7 ± 10,9	63,2 ± 15,3	114,3 ± 2,5
Zwei Jahre postoperativ	52,5 ± 14,5	63,9 ± 7,4	57,0 ± 6,1	52,2 ± 10,9	50,1 ± 5,0	61,3 ± 9,0	65,1 ± 3,7

OS: Oberschenkel; US: Unterschenkel

Fallbeispiel 2:

Die Abbildung 44 zeigt eine 28-jährige Patientin (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 3) mit sekundärem Lymphödem des rechten Beines, ISL-Stadium II, sieben Tage, ein Jahr sowie zwei Jahre postoperativ. Die primäre Diagnose war ein *Dermatofibrosarcoma protuberans*, welches chirurgisch, inklusive inguinaler und retroperitonealer Lymphonodektomie, entfernt wurde. Das Lymphödem bildete sich etwa drei Monate nach dem primären Eingriff und wurde etwa acht Jahre später mittels autologer Lymphgefäßtransplantation in unserer Klinik therapiert. Der mittlere Umfang des rechten Beines reduzierte sich von 41,9 ± 11,2 cm präoperativ auf 38,1 ± 10,1 cm zwei Jahre postoperativ. Der mittlere L-Dex sank von 65,6 ± 0 auf 25,6 ± 0,2 und der mittlere PWG von 59,8 ± 14,5 % auf 43,1 ± 8,4 % (Tabelle 8). Insbesondere im Bereich des Oberschenkels ist zwei Jahre nach der autologen Lymphgefäßtransplantation kaum noch eine Umfangsdifferenz, im Vergleich zur kontralateralen Seite, zu erkennen. Die Patientin war sehr zufrieden mit dem postoperativen Ergebnis und konnte eine deutliche Symptomlinderung verspüren.

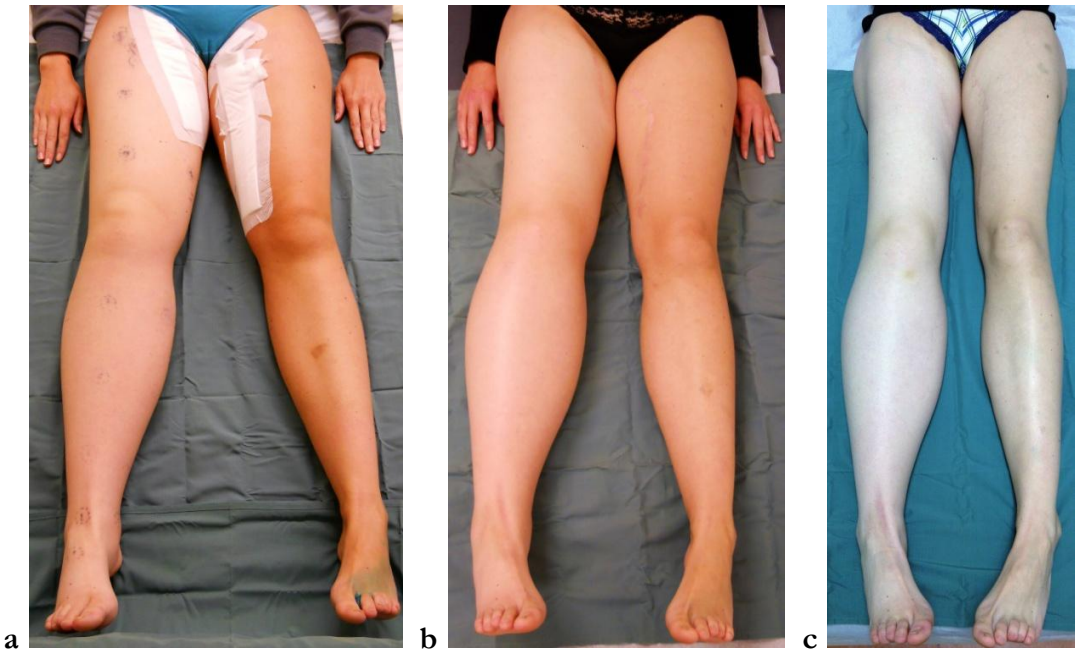

Abbildung 44: **Fallbeispiel 2.** Die Abbildung zeigt eine 28-jährige Patientin mit sekundärem Lymphödem des rechten Beines, ISL-Stadium II, **(a)** sieben Tage, **(b)** ein Jahr sowie **(c)** zwei Jahre nach autologer Lymphgefäßtransplantation. Es ist ein kontinuierlicher Rückgang der Schwellung zu sehen. Im Bereich des Oberschenkels ist zwei Jahre postoperativ kaum noch eine Umfangsdifferenz wahrzunehmen.

Tabelle 8: **Fallbeispiel 2.** Mittlere Umfangs-, PWG- und L-Dex-Messwerte. Angegeben als Mittelwerte ± SD.

	Umfang (cm)			PWG (%)			L-Dex
	Gesamt	OS	US	Gesamt	OS	US	
Präoperativ	41,9 ± 11,2	52,5 ± 6,9	42,0 ± 5,7	59,8 ± 14,5	48,4 ± 8,9	69,6 ± 11,3	65,6 ± 0
Ein Jahr postoperativ	40,8 ± 11,8	51,8 ± 5,7	40,6 ± 8,7	47,7 ± 11,5	36,5 ± 4,0	57,1 ± 7,2	44,5 ± 0,6
Zwei Jahre postoperativ	38,1 ± 10,1	46,7 ± 5,5	39,4 ± 7,2	43,1 ± 8,4	37,0 ± 3,5	49,8 ± 8,6	25,6 ± 0,2

Fallbeispiel 3:

Abbildung 45 zeigt eine 51-jährige Patientin (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 10) mit sekundärem Lymphödem des linken Beines, ISL-Stadium II. Primäre Diagnose war ein Malignes Melanom des Unterschenkels, welches mittels Resektion sowie ilioinguinaler Lymphonodektomie und Interferon therapiert wurde. Obgleich sich die Umfangsmesswerte im Mittel kaum geändert haben (42,9 ±14,3 cm präoperativ, 43,8 ±13,8 cm ein Jahr postoperativ), konnte eine Reduktion des mittleren PWG von präoperativ 58,1 ± 12,3 % auf postoperativ 49,8 ± 9,5 % und eine Reduktion des mittleren L-Dex von 19,8 ± 0,3 auf 12,2 ± 0,4 verzeichnet werden (Tabelle 9). Das Gewebe der betroffenen Extremität war nach einem Jahr sehr weich geworden und die Patientin konnte im Rahmen der Kompressionstherapie von einem Schenkelstrumpf auf einen Kniestrumpf wechseln, den sie in der Regel nur bei Bedarf trug (langes Stehen oder Sitzen, an warmen Tagen). Zudem war es möglich, die Frequenz der manuellen Lymphdrainage sukzessive zu reduzieren.

Abbildung 45: **Fallbeispiel 3.** Die Abbildung zeigt eine 51-jährige Patientin mit sekundärem Lymphödem des linken Beines, ISL-Stadium II, **(a-c)** präoperativ sowie **(d-f)** ein Jahr postoperativ. Es ist nur eine leichte Volumenreduktion im Bereich des Unterschenkels zu erkennen.

Tabelle 9: **Fallbeispiel 3.** Mittlere Umfangs-, PWG- und L-Dex-Messwerte. Angegeben als Mittelwerte ± SD.

	Umfang (cm)			PWG (%)			L-Dex
	Gesamt	OS	US	Gesamt	OS	US	
Präoperativ	42,9 ± 14,3	58,8 ± 7,9	38,6 ± 7,0	58,1 ± 12,3	52,5 ± 6,8	69,4 ± 5,4	19,8 ± 0,3
Ein Jahr post-operativ	43,8 ± 13,8	58,7 ± 9,0	40,5 ± 5,0	49,8 ± 9,5	41,7 ± 5,8	56,7 ± 7,1	12,2 ± 0,4

Fallbeispiel 4:

Abbildung 46 zeigt eine 39-jährige Patientin (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 9) mit sekundärem Lymphödem des linken Beines, ISL-Stadium II. Die primären Diagnosen waren ein Zervixkarzinom, welches mittels Wertheim-Meigs-Operation therapiert wurde und ein Appendixkarzinom, welches durch Hemikolektomie und Lymphonodektomie therapiert wurde. Fünf Jahre nach der Wertheim-Meigs-Operation trat das Lymphödem erstmals auf. Nach 16 Monaten wurde eine autologe Lymphgefäßtransplantation durchgeführt, welche insbesondere im Bereich des Knies, des Knöchels und des Fußrückens zu einer Volumenreduktion geführt hatte, obgleich die mittleren Umfangsmesswerte dies nicht widerspiegeln (41,0 ± 9,8 cm präoperativ; 42,2 ± 12,4 cm ein Jahr postoperativ). Der mittlere PWG reduzierte sich jedoch von 60,0 ± 11,7 % auf 51,4 ± 10,1 % und im Bereich des Unterschenkels sogar von 69,7 ± 4,0 % auf 59,5 ± 4,4 %. Der mittlere L-Dex sank von 69,9 ± 0,1 auf 38,7 ± 0,2 (Tabelle 10). Da im Bereich des Sprunggelenkes und der Wade auch nach autologer Lymphgefäßtransplantation eine vermehrte Stauung an Lymphe zu verzeichnen war, wurde 20 Monate nach diesem Eingriff eine lympho-venöse Anastomose im unteren Drittel des medialen Unterschenkels durchgeführt. Bereits einen Tag nach der Operation berichtete die Patientin von einer merklichen Volumenreduktion des Fußes sowie von einer deutlich verbesserten Flexion im Bereich des oberen Sprunggelenkes und zeigte sich sehr zufrieden mit dem postoperativen Ergebnis (Abbildung 47).

Abbildung 46: **Fallbeispiel 4.** Die Abbindung zeigt eine 39-jährige Patienten mit sekundärem Lymphödem des linken Beines, ISL-Stadium II, **(a, c-e)** präoperativ sowie **(b, f-h)** ein Jahr nach autologer Lymphgefäßtransplantation. Es ist ein Rückgang der Schwellung im gesamten linken Bein zu sehen, insbesondere im Bereich des Knies, des Knöchels und des Fußrückens (Pfeil).

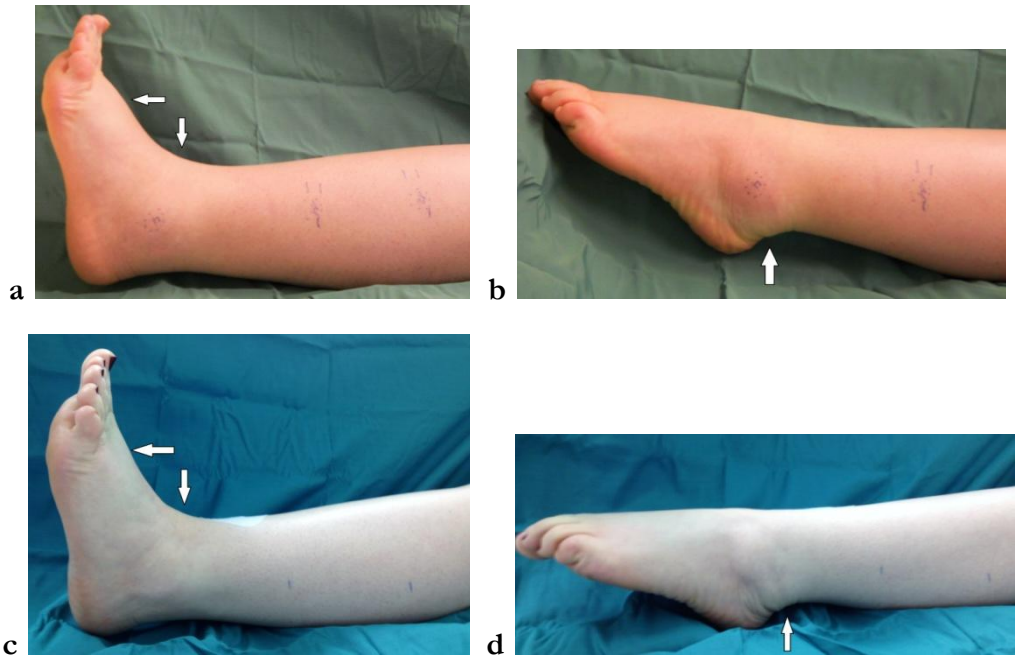

Abbildung 47: **Fallbeispiel 4, Flexion und Extension des Sprunggelenkes.** Die Abbildung zeigt den linken Fuß der Patientin in Flexions- und Extensionsstellung, **(a, b)** präoperativ (vor autologer Lymphgefäßtransplantation) und **(c, d)** fünf Tage nach lymphovenöser Anastomose im unteren Drittel des medialen Unterschenkels. Es ist eine deutliche Reduktion der Schwellung im Bereich des Knöchels und des Fußrückens zu sehen (Pfeile) sowie eine bessere Flexion und Extension im Sprunggelenk.

Tabelle 10: **Fallbeispiel 4.** Mittlere Umfangs-, PWG- und L-Dex-Messwerte. Angegeben als Mittelwerte ± SD.

	Umfang (cm)			PWG (%)			L-Dex
	Gesamt	OS	US	Gesamt	OS	US	
Präoperativ	41,0 ± 9,8	51,1 ± 3,6	40,6 ± 3,5	60,0 ± 11,7	48,5 ± 7,0	69,7 ± 4,0	69,9 ± 0,1
Ein Jahr nach LG-Tx	42,2 ± 12,4	55,6 ± 8,1	40,8 ± 3,3	51,4 ± 10,1	43,8 ± 9,4	59,5 ± 4,4	38,7 ± 0,2
Fünf Tage nach LVA	40,6 ± 12,2	53,5 ± 9,1	39,2 ± 4,5	51,6 ± 8,6	45,3 ± 6,6	59,4 ± 5,4	33,1 ± 0,3

4 Diskussion

4.1 Die Messverfahren

Im Laufe der Jahrzehnte haben sich die diagnostischen Verfahren in der Lymphologie aufgrund der rasanten technischen Entwicklung stark ausgeweitet. Es steht heutzutage ein breites Spektrum an technischen Möglichkeiten zur Verfügung, die die Diagnose des Lymphödems erleichtern sollen. Wie bereits erläutert, zählen zu den etablierten Verfahren Umfangs- und Volumenmessungen, die Lymphszintigraphie, die indirekte Lymphographie und inzwischen auch die Kernspinlymphangiographie. Mit Ausnahme der Umfangs- und Volumenmessungen bedarf es für die Durchführung der letztgenannten Verfahren stets einer Injektion von Kontrastmittel oder eines Tracers, um die Lymphgefäße darstellen zu können.

Nach wie vor ist die Lymphgefäßszintigraphie der diagnostische Goldstandard (Cambria et al. 1993). In dieser Arbeit haben wir jedoch von der Verwendung dieses Verfahrens abgesehen, da es keinem allgemeingültigen Algorithmus unterliegt und die Untersuchungsergebnisse stark untersucherabhängig sind (Brauer 2005; Herpertz 2010; Tiedjen et al. 2002). Zudem bringt es eine geringe aber doch erwähnenswerte Strahlenbelastung für den Patienten mit sich. Die Intention dieser Studie war es, nicht-invasive, im klinischen Alltag einfach durchzuführende und reproduzierbare Messverfahren zu nutzen. Auf diesen Kriterien beruhend, kamen neben der körperlichen Untersuchung drei weitere Verfahren zur Anwendung: die Umfangsmessung, die Bioimpedanzmessung und die Messung des prozentualen Wassergehaltes (PWG) der Haut.

Die Umfangsmessung per Maßband gehört zu den Standardmessverfahren in der lymphologischen Diagnostik. Sie ist günstig, bedarf wenig Fachkunde und ist schnell, einfach und überall durchzuführen. Sie sollte jedoch nicht als alleiniges diagnostisches Mittel eingesetzt werden (Sawan et al. 2009; Smoot et al. 2011). Ein Nachteil der Umfangsmessung besteht nämlich darin, dass das Messergebnis keine Rückschlüsse auf die Verteilung der verschiedenen Weichteilkomponenten zulässt (Smoot et al. 2011). Wie bereits unter 1.4 erläutert, findet bei persistierenden Lymphödemen ein chronisch-progredienter Umbauprozess des Bindegewebes in der betroffenen Extremität statt. Aufgrund des konstant erhöhten interstitiellen Druckes kommt es zu einer Fibrosierung und Fetteinlagerung, die neben der angestauten Lymphflüssigkeit zusätzlich für Elastizitätsverlust und eine Erhöhung des Volu-

mens sorgt (Swartz 2001). Das heißt, dass es, insbesondere bei Lymphödemen im Stadium II und III, nach mikrochirurgischem Eingriff, trotz eines verbesserten Lymphabflusses, lediglich nur zu einer geringen Reduktion des Umfangs kommen kann, obwohl sich gegebenenfalls bereits die Symptome reduziert haben und das Gewebe weicher geworden ist. Die Umfangsmessung kann folglich den postoperativen Erfolg einer mikrochirurgischen Intervention unter Umständen nicht adäquat widerspiegeln. Erst die Zu- oder Abnahme größerer Mengen angestauter Flüssigkeit im Gewebe führen auch zu einer Umfangsvermehrung oder -reduktion. Laut Lahtinen et al. bewirkt eine Steigerung des Wassergehaltes in der Haut um 20 % lediglich eine Volumenvermehrung von 2% (Lahtinen et al. 2015). Ähnlich verhält es sich vermutlich bei einer Volumenreduktion. Umfangs- und Volumenmessungen können folglich geringe Schwankungen der Extremitätenvolumina nicht detektieren.

Ein weiterer Nachteil der Umfangsmessung zeigte sich bei Gewichtzu- und –abnahme der Patienten, da sich natürliche Gewichtschwankungen auf die Umfangsmessung auswirken können (Mikes et al. 1999). Eine Teilnehmerin dieser Studie (siehe Tabelle 1, Fall-Nr. 13) hat gegen Ende der Datenerhebung Körpergewicht zugenommen. Dies spiegelt sich im ansteigenden Kurvenverlauf zwischen dem dritten (sechs Monate postoperativ) und vierten (zwölf Monate postoperativ) Messzeitpunkt wider (Abbildung 11). Der L-Dex sowie der PWG nehmen im Verlauf jedoch ab (Abbildungen 19 und 27). Bei alleiniger Betrachtung der Umfangsmesswerte würde somit fälschlich eine Zunahme des Lymphödems suggeriert werden. Diese Erkenntnis legt nahe, dass bei jedem Patienten und jeder Messung auch das Körpergewicht und der *body mass index* (BMI) berücksichtigt werden sollten (Mikes et al. 1999). Daher haben Yamamoto et al. einen Lymphödem-Index für die untere Extremität entwickelt, der die individuellen Schwankungen des Körpergewichtes respektiert. So ist ein besserer Vergleich der Patienten untereinander sowie einzelner Patienten im Verlauf möglich (Yamamoto et al. 2011b).

Die Umfangsmessung ist eine stets untersucherabhängige Messmethode (Sawan et al. 2009). Nach eigener Erfahrung können, je nach Zugkraft am Maßband, Messungenauigkeiten von mehreren Millimetern bis zu einem Zentimeter möglich sein. Aus diesem Grund und den zuvor erläuterten Gründen sollte sie daher stets mit weiteren diagnostischen Methoden kombiniert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die Diagnostik daher um die Bioimpedanzmessung sowie die Messung des PWG der Haut erweitert. Bewertet wurden die Handhabbarkeit, inwieweit sich diese Verfahren in den klinischen Alltag integrieren ließen, sowie die Eignung für eine postoperative Verlaufsdokumentation.

Die Bioimpedanzmessung wurde mit dem Gerät L-Dex® U400 (Impedimed, Australia), die Messung des PWG mit dem MoistureMeterD Compact® (Delfin Technologies Ltd, Finland) durchgeführt. Beide Geräte zeichnen sich durch eine einfache und untersucherunabhängige Anwendbarkeit aus (Fu et al. 2013; Jensen et al. 2012). In Hinblick auf die Praktikabilität im klinischen Alltag stellten sich jedoch folgende Unterschiede heraus.

Das Gerät MoistureMeterD Compact® baut mit Hilfe von ultrahochfrequenten elektromagnetischen Wellen ein elektromagnetisches Feld auf, dessen Eindringtiefe in die Haut bei 2,5 mm liegt (Nuutinen et al. 2004; http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd_compact/moisturemeter_d_compact_technical_details/). Aus der gemessenen Dielektrizitätskonstante des Gewebes (*tissue dielectric constant*, TDC) generiert das Gerät den PWG (http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd_compact/). Hierbei wird die Energie des elektromagnetischen Feldes durch gebundene und freie Wassermoleküle, sowohl des Intra- als auch des Extrazellulärraumes, absorbiert (Pennock und Schwan 1969; Alanen et al. 1999). Aufgrund der Fülle an Messdaten, die wir pro Patient und Messvorgang erhoben haben, war es für uns oft schwierig zu evaluieren, ob eine Verbesserung oder Verschlechterung des Lymphödems eingetreten war. Dies wurde zusätzlich durch das Fehlen von festen Grenz- und Normwerten erschwert (Mayrovitz et al. 2009a; Mayrovitz et al. 2015b). Der Großteil der Studien, die die TDC-Messung untersuchen, wurde an der oberen Extremität bei Patientinnen mit Mammakarzinom durchgeführt (Nuutinen et al. 1998; Mayrovitz 2007; Mayrovitz et al. 2009b; Mayrovitz et al. 2015b). Im Falle einer Datenerhebung – beginnend vor einer chirurgischen Intervention und Strahlentherapie – empfehlen Mayrovitz et al., für jeden Messpunkt einen präoperativen Ausgangswert plus drei Standardabweichungen als individuellen Referenzwert für jeden Patienten festzulegen (Mayrovitz et al. 2015a). Eine weitere Möglichkeit wäre, eine umfangreiche Datenerhebung innerhalb einer Gruppe gesunder Individuen durchzuführen und aus den gewonnenen Ergebnissen allgemeingültige Normwerte zu bestimmen (Czerniec et al. 2015; Mayrovitz et al. 2015a). Es bedarf hier weiterer Untersuchungen, die sich mit dieser Fragestellung befassen.

Der Vorteil dieses Messverfahrens besteht darin, zwischen einzelnen Bereichen einer Extremität zu unterscheiden und so gezielt Veränderungen der TDC bzw. des PWG an ausgewählten Stellen untersuchen zu können (Mayrovitz et al. 2015b). Dabei sollte der Untersucher darauf achten, bei jeder Messung identische Messpunkte zu verwenden, da die TDC bzw. der PWG von der Dicke und der Zusammensetzung des subkutanen Gewebes abhängig ist (Nuutinen et al. 1998; Alanen et al. 1998). Jensen et al. haben unter anderem un-

tersucht, inwieweit TDC-Werte der unteren Extremität reproduzierbar und untersucherabhängig sind. Dabei zeigte sich im Bereich des Mittelfußes folgende Problemstellung: Aufgrund der geringen Menge an subkutanem Fettgewebe, bei einer Eindringtiefe des elektromagnetischen Feldes von 2,5 mm, können oberflächlich liegende Strukturen, wie Sehnen, Nerven, Muskeln, Knochen sowie größere Blutgefäße, die vermehrt Wasser enthalten, die TDC verfälschen. Im Ergebnis läge dann ein falsch-hoher PWG vor. Bereits kleine Veränderungen im Platzieren der Messsonde können so die Messergebnisse beeinflussen (Jensen et al. 2012).
Möchte sich der Untersucher nicht nur auf einzelne Bereiche der Extremität beschränken, sondern diese im Ganzen beurteilen, kann diese Untersuchung sehr zeitaufwändig werden. Wir haben jedes zu untersuchende Bein mit insgesamt 22 Messpunkten versehen (siehe Abbildung 5), um eine möglichst genaue Abbildung des Lymphödems durch die Messwerte zu erreichen. An jedem Messpunkt wurden jeweils drei Messungen durchgeführt. Dieses sehr zeitaufwändige Vorgehen nahm pro Patient etwa 20 Minuten in Anspruch. In einem zeitlich knapp geregelten klinischen Alltag kann es gegebenenfalls schwierig werden, das Verfahren auf diese Weise durchzuführen. Mayrovitz et al. haben jedoch herausgefunden, dass eine hohe Korrelation zwischen einmaliger und mehrmaliger Messung der TDC besteht (Mayrovitz et al. 2009b). Auf dieser Erkenntnis basierend, wäre es folglich durchaus möglich, den Messvorgang zu optimieren, indem lediglich eine Messung pro Messpunkt durchgeführt würde.

Das Gerät L-Dex® U400 sendet Wechselstrom mit einem Frequenzspektrum zwischen 0 und 1000 kHz aus und misst dabei die Impedanz, den elektrischen Widerstand (Gaw et al. 2011). Aus den Impedanzwerten errechnet es den L-Dex, welcher sich proportional zum Volumen der extrazellulären Flüssigkeit verhält (Gaw et al. 2011). Die Bioimpedanzmessung zeichnete sich durch eine einfache Handhabbarkeit und geringen Zeitaufwand aus. Bereits nach einer Messung, welche etwa ein bis zwei Minuten in Anspruch nahm, wurde das Ergebnis für die gesamte Extremität angezeigt. Mit Hilfe eines vorgegebenen Normbereiches, der zwischen -10 und + 10 liegt (Cornish et al. 2001; Ward et al. 2011), ließ sich schnell evaluieren, ob eine Verbesserung oder Verschlechterung des Lymphödems im Verlauf eingetreten war. Das Gerät sendet niederfrequenten Strom aus, der für die Patienten unschädlich ist und die Eigenschaft besitzt, frequenzabhängig durch die Flüssigkeit des Intra- und Extrazellulärraumes zu fließen (Cornish 2006). Lymphödeme sind charakterisiert durch Ansammlungen proteinreicher extrazellulärer Flüssigkeit. Daher ist dieses Messverfahren besonders für den Einsatz in der lymphologischen Diagnostik geeignet. In der Literatur wird jedoch kontrovers diskutiert, inwieweit die Bioimpedanzmessung in der Früher-

kennung von Lymphödemen einsetzbar ist (Cornish et al. 2001; Cornish et al. 2000; Warren et al. 2007; Erdogan Iyigun et al. 2015; Lahtinen et al. 2015).
Wie bereits erläutert, ist der L-Dex ein Quotient, der sich aus der Impedanz der gesunden und der Impedanz der betroffenen Extremität zusammensetzt. Bei operativen Eingriffen, insbesondere im Bereich des kleinen Beckens, kann es nach ausgedehnter Lymphknotenexstirpation und Bestrahlung zu einer beidseitigen Ausprägung eines Lymphödems kommen. Bestimmt man in einem solchen Fall den L-Dex, kann dieser falsch-niedrig ausfallen oder sogar normwertig sein. Aus diesem Grunde empfehlen Warren et al., die Bioimpedanzmessung nicht zur Früherkennung, sondern besser im Rahmen der Verlaufskontrolle bei Lymphödemen einzusetzen (Warren et al. 2007).
Die Autoren Cornish et al. und Erdogan Iyigun et al. haben in ihren Studien untersucht, ob die Bioimpedanzmessung für die postoperative Früherkennung von sekundären Lymphödemen nach Mastektomie sowie gegebenenfalls Lymphonodektomie mit Radiatio geeignet ist. Die Ergebnisse zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität des Messverfahrens. Die Autoren sprechen daher die Empfehlung aus, die Bioimpedanzmessung in der Lymphödemfrüherkennung einzusetzen, da nach ihren Studienergebnissen bereits Initialstadien erkannt werden können, noch bevor klinisch eine Schwellneigung eruierbar ist (Erdogan Iyigun et al. 2015; Cornish et al. 2001; Cornish et al. 2000).

Lahtinen et al. haben in einer anderen Studie die Tauglichkeit sowohl der TDC-Messung, als auch der Bioimpedanzmessung für die Frühdiagnose von Armlymphödemen untersucht. Sie führten regelmäßige postoperative Untersuchungen bei 100 Patientinnen mit der Diagnose Mammakarzinom nach operativer Therapie, axillärer Lymphknotendissektion und Bestrahlung durch. Innerhalb des ersten postoperativen Jahres wurden neben der körperlichen Untersuchung Volumenmessungen mit der Wasserverdrängungsmethode, Bioimpedanzmessungen sowie TDC-Messungen des Ober- und Unterarmes durchgeführt. Im Ergebnis wurde bei 38 Patientinnen ein Lymphödem diagnostiziert. Davon konnte in 25 Fällen (65,8 %) die TDC-Messung, und lediglich in 16 Fällen (42,1 %) die Bioimpedanzmessung, zur korrekten Diagnose führen. In Kombination mit der Volumenmessung zeigte die TDC-Messung jedoch eine Steigerung der Sensitivität von 65,8 % auf 97,4 %, die Bioimpedanzmessung zeigte in Kombination mit der Volumenmessung eine Steigerung der Sensitivität von 42,1 % auf 81,5 % (Lahtinen et al. 2015). Die Autoren stellten fest, dass sich der bei der Bioimpedanzmessung erzeugte Wechselstrom natürlicherweise den Weg des geringsten Widerstandes sucht und dieser vermutlich subfaszial durch die Muskelloge führt. Die Eindringtiefe des elektromagnetischen Feldes der TDC-Messung beträgt jedoch lediglich 2,5 mm. Beide Messverfahren decken folglich unterschiedliche Kompartimente ab

(Lahtinen et al. 2015). Dies könnte möglicherweise eine Erklärung für die teilweise etwas widersprüchlichen Verläufe der L-Dex- und PWG-Messwerte unserer Studie sein, welche beispielsweise in der Kohorte der lympho-venösen Anastomosen zu finden sind. Der mittlere PWG nahm über den Beobachtungszeitraum ab (Reduktion von 56,4 ± 2,3 % auf 53,3,8 ± 2,6 %; Tabelle 4), der mittlere L-Dex (Tabelle 3) sowie der mittlere Umfang (Tabelle 2) nahmen jedoch zu (L-Dex: von 48,4 ± 64,1 auf 49,5 ± 82,2; Umfang: von 42,3 ± 4,9 auf 44,3 ± 6,7). Innerhalb der Kohorte der autologen Lymphgefäßtransplantation kam es ebenfalls zu einem entgegengesetzten Verhalten: der mittlere PWG nahm innerhalb eines Jahres zu, von 54,1 ± 2,1 % auf 56,8 ± 2,3 % (Tabelle 4), der mittlere L-Dex nahm jedoch ab, von 59,0 ± 30,6 auf 41,6 ± 17,8 (Tabelle 3).

In Zusammenschau der Literatur sowie der Erkenntnisse dieser Arbeit wird deutlich, dass keine der untersuchten Messmethoden geeignet ist, als alleiniges diagnostisches Verfahren zufriedenstellende Ergebnisse zu liefern. Die Kombination verschiedener Methoden und das Zusammenführen der jeweiligen Vorteile sind daher zu empfehlen. Die Umfangsmessung stellt nach wie vor eine schnelle und einfach durchzuführende Methode dar, um ergänzend zu anderen Messverfahren den klinischen Verlauf eines Lymphödems zu dokumentieren. Es sollte jedoch stets der BMI des Patienten, beispielsweise durch die Verwendung des Lymphödem-Index (Yamamoto et al. 2011b), berücksichtigt werden. Die Bioimpedanzmessung und die PWG-Messung sollten zurückhaltend für die Frühdiagnose von Lymphödemen eingesetzt werden, da erstere bei beidseitiger Manifestation zu falschnegativen Messergebnissen führen kann (Warren et al. 2007), für letztere stehen keine allgemeingültigen Referenzwerte zur Verfügung. Die TDC-Messung scheint hingegen in Kombination mit einer Volumenmessung für die Frühdiagnostik in Frage zu kommen (Lahtinen et al. 2015). Diese Erkenntnis beruht jedoch auf einer Studie zum sekundären Armlymphödem, sodass es hier weiterer Untersuchungen auch zum sekundären Beinlymphödem bedarf.

Um die Messverfahren für eine Verlaufsdokumentation zu nutzen, ist es wichtig, vor einer geplanten chirurgischen Intervention bereits die ersten Messungen durchzuführen und postoperativ regelmäßige Messungen anzuschließen. Dieses Vorgehen bringt den Vorteil mit sich, dass für die Messung des PWG individuelle Referenzwerte jedes Patienten zur Verfügung stehen. Werden die Messungen zudem nur einmalig pro Messpunkt durchgeführt, nimmt dies weniger Zeit in Anspruch und führt zu einer deutlich besseren Vereinbarkeit mit den klinischen Arbeitsabläufen.

4.2 Der Fragebogen

Patienten, die an einem chronischen Lymphödem leiden, leiden in der Regel nicht nur physisch, sondern auch psychisch und weisen Anzeichen von depressiven Verstimmungen bis hin zu manifesten Depressionen auf (Ridner 2009; McDaniel et al. 1995; Hann et al. 1999; Ridner 2005). Wir ließen den Patienten daher in regelmäßigen Abständen einen Fragebogen zukommen, um herauszufinden, wie sehr sich die Teilnehmer durch ihr Lymphödem in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlten, und um eventuelle positive Auswirkungen der durchgeführten mikrochirurgischen Eingriffe auf die Lebensqualität zu dokumentieren. Dieser Fragebogen enthielt Fragen zu funktionell-motorischen Einschränkungen (mögliche Gehstrecke, Bedarf an Hilfsmitteln, Schmerz usw.), Fragen, die auf depressive Verstimmungen abzielten (Appetit, Zuversicht, Angst usw.) sowie Fragen zum alltäglichen Leben und dessen Einschränkungen durch das Lymphödem (Einschränkungen im Haushalt, Angst vor Zunahme des Lymphödems, Schwierigkeit, passende Kleidung zu finden) (siehe Anhang).

Im Verlauf dieser Arbeit fanden viele Gespräche mit den Patienten statt. In diesen Gesprächen hatten die Patienten die Möglichkeit, über den Fragebogen und dessen Inhalte zu sprechen. Es wurde deutlich, wie präsent das Lymphödem im Alltag der Patienten war. Das tägliche Tragen der Kompressionsstrümpfe, insbesondere im Sommer, bei hohen Temperaturen, und die Schmerzen des prall geschwollenen Beins stellten nur einen Teil der alltäglichen Einschränkungen dar. Allzeit präsent war das Gefühl der Scham, das die Patienten sehr belastete und sie sowohl im privaten als auch im beruflichen Leben begleitete. Besuche im Schwimmbad oder das Tragen eines Rockes wurden in der Regel vermieden. Stets hatten die Betroffenen das Gefühl, alle Menschen starrten nur auf ihr geschwollenes Bein. Das Selbstbewusstsein und das Gefühl von Attraktivität litten darunter. Immer wieder klagten die Patienten zudem über die Schwierigkeit, passende modische Kleidung und passendes Schuhwerk zu finden. Es wurden teilweise maßgeschneiderte Hosen in Auftrag gegeben, um bequeme Kleidung tragen zu können, die die Asymmetrie der Beine zu kaschieren vermochte. Eine Patientin berichtete sogar darüber, dass sie im Winter mit einer Plastiktüte um den Fuß gebunden vor die Tür treten musste, da das Bein und der Fuß auf eine solche Größe angeschwollen waren, dass kein Schuh mehr passte.

In einer Studie von Dunberger et al. untersuchten die Autoren, mit Hilfe eines Fragebogens, inwieweit sich die Lebensqualität von Krebspatientinnen mit und ohne Lymphödem unterscheidet. Es wurden 606 Patientinnen mit einer gynäkologischen Krebsdiagnose in die Studie eingeschlossen. Alle teilnehmenden Probandinnen galten als geheilt und jede hatte

sich im Rahmen ihrer Krebstherapie einer Bestrahlung unterzogen. 218 der 606 Patientinnen entwickelten ein sekundäres Beinlymphödem. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine signifikant geringere Lebensqualität in der Kohorte der Patientinnen mit Beinlymphödem. Sie fühlten sich durch das Ödem deutlich in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt, sie zogen sich aus ihrem sozialen Umfeld zurück, gingen weniger aus, trafen weniger Freunde und litten unter Schlafstörungen. Sie machten sich häufiger Sorgen über ein mögliches Rezidiv und überinterpretierten Symptome ihres Körpers diesbezüglich. Zudem waren sie, bedingt durch die umfangreiche Krebstherapie, häufiger von Inkontinenz betroffen, ein Leiden, welches die Lebensqualität immens einschränken kann (Dunberger et al. 2013; Dunberger et al. 2010). Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen auch unseren Erfahrungen, die wir mit Hilfe der Fragebögen und auch in Patientengesprächen gesammelt haben.

Dass all diese Einschränkungen und Leiden auch ihre psychischen Spuren hinterlassen, verwundert nicht. Dies führte dazu, dass einige Teilnehmer unserer Studie die Fragebögen nur unregelmäßig, unvollständig oder gar nicht ausfüllten. Sie fühlten sich durch die Fragen zu sehr an ihr Leid erinnert und mochten sich nicht mit der zumeist vorangegangenen Krebserkrankung auseinandersetzen. Nichtsdestoweniger zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, wenngleich sie auch nicht signifikant sind, dass die Lebensqualität der Patienten postoperativ durch die chirurgische Lymphödemtherapie gesteigert werden konnte (Abbildung 36). Die mittleren Punktwerte reduzierten sich von 15,4 ± 2,9 (präoperativ) auf 12,2 ±3,4 Punkte, ein Jahr postoperativ (Tabelle 5). Insbesondere die Ergebnisse des CES-D Scale, ein Fragebogen zum möglichen Vorliegen einer Depression (Radloff 1977), haben sich zwischen dem dritten (sechs Monate postoperativ) (16,4 ± 7,2 Punkte) und dem vierten (zwölf Monate postoperativ) (12,5 ± 7,7 Punkte) Messzeitpunkt deutlich verbessert (Tabelle 6), veranschaulicht durch den abfallenden Kurvenverlauf in Abbildung 41.

Bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse von Fragebögen ist stets zu beachten, dass jeder Patient Situationen, Ereignisse oder Gefühle unterschiedlich wahrnimmt und bewertet. Jeder Mensch hat eine individuelle Art, mit Problemen, Sorgen und Ängsten umzugehen und lässt sich von diesen unterschiedlich stark beeinflussen. Daraus folgt, dass die Angaben, die die Probanden in den Fragebögen gemacht haben, einer individuellen Wahrnehmung und Gewichtung unterliegen. Zudem können zusätzliche freudige oder traurige Ereignisse im Leben der Probanden die Ergebnisse der Fragebögen positiv oder negativ beeinflussen. Dies macht den Vergleich der Daten untereinander schwierig (Springer et al. 2011).

Im Verlauf der Arbeit ist uns immer wieder eine Diskrepanz zwischen den erhobenen Messwerten und der individuellen Wahrnehmung der Patienten aufgefallen. Obwohl die erhobenen Daten eindeutig für eine Verbesserung des Lymphödems sprachen, hatten dennoch viele Patienten in diesen Fällen das Gefühl, der Zustand des Beines stagnierte oder hätte sich gar verschlechtert. Grund dieser negativen Wahrnehmungen waren vermutlich die hohen Erwartungen, die die Patienten im Vorhinein an die Operation hatten. Der große Wunsch bestand darin, dass nach der Operation ein Bein wieder dem anderen gleiche. Folglich wurden kleine Fortschritte, wie ein schnelleres Abschwellen des Beines, eine bessere Beweglichkeit oder eine Reduktion des Spannungsschmerzes oft gar nicht wahrgenommen, da diese in den Augen der Patienten nicht dem angestrebten Erfolg entsprachen. Diese Darstellung zeigt, wie wichtig eine frühzeitige und umfassende Aufklärung der Patienten ist. In einem ausführlichen Gespräch sollten daher nicht nur die Risiken und Komplikationen eines solchen Eingriffs besprochen werden, sondern auch die therapeutischen Grenzen, um Enttäuschungen zu vermeiden. Der Arzt sollte genau darauf achten, nicht zu hohe Erwartungen zu schüren. Da die postoperative Entwicklung eines Lymphödems von vielen verschiedenen Faktoren abhängen kann, ist es nicht möglich, eine genaue Vorhersage über den Erfolg oder Misserfolg einer chirurgischen Intervention zu treffen. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem, ob im Rahmen einer Tumortherapie eine Bestrahlung stattgefunden hat, wie weit der fibrosklerotische Umbau des Gewebes fortgeschritten ist, mit welcher Häufigkeit Erysipele aufgetreten sind oder mit welcher Konsequenz und Qualität eine konservative Therapie begonnen und beibehalten wurde. Es sollten folglich primär realistische Ziele, wie beispielsweise die Reduktion von Spannungsschmerz, von Komplikationen wie Erysipelen und Lymphfisteln oder eine Reduktion des Bedarfs an konservativer Therapie thematisiert werden.

Wie wichtig Aufklärung ist, zeigt sich bereits zu einem früheren Zeitpunkt. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der letzten Jahre machen deutlich, dass aufgrund der chronisch-progredienten Entwicklung der Lymphödeme ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn essentiell ist, da die histomorphologischen Veränderungen an den Lymphgefäßen bereits zu einem frühen Zeitpunkt einsetzen (Mihara et al. 2012b). Im Rahmen der Sekundärprävention kann das Risiko für eine Progredienz sowie das Risiko für Komplikationen reduziert werden. Eine zentrale Voraussetzung ist jedoch die konsequente Aufklärung, sowohl der Patienten als auch des Fachpersonals.

Frühsymptome bei Lymphödempatienten werden häufig auch von fachkundigem Personal nicht richtig und nicht rechtzeitig erkannt (Lockwood-Rayermann 2007). Die erforderliche Einleitung einer konservativen Therapie wird somit hinausgezögert. Zudem werden

Krebspatienten vor einer Tumortherapie oft schlecht über das postoperative Risiko eines sekundären Lymphödems sowie über die notwendigen präventiven Maßnahmen aufgeklärt (Ryan et al. 2003). Fu et al. untersuchten entsprechend bei Brustkrebspatientinnen, inwieweit sich eine umfassende Aufklärung über vermeidbare Risikofaktoren auf die Ausprägung eines Armlymphödems auswirkt. Betrachtet wurde die Anzahl der durch das Ödem verursachten Symptome. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen nach Brustkrebstherapie. Ein Teil der Patientinnen war zuvor von den behandelnden Ärzten über die Brustkrebserkrankung sowie das Risiko, sekundär ein Lymphödem entwickeln zu können, aufgeklärt worden. Sie vermieden Infektionen und Verletzungen sowie die Überbeanspruchung des Armes. Der andere Teil der Probandinnen blieb uninformiert. Es zeigte sich, dass die Anzahl der beklagten Symptome in der Gruppe der Patientinnen, die zuvor umfassende Informationen erhalten hatten, signifikant geringer war (Fu et al. 2010).
In den Patientengesprächen, die wir im Laufe der Studie geführt haben, brachten die Patienten ähnliche Kritikpunkte zum Ausdruck. Viele bemängelten, nur unzureichend oder gar nicht über die Risikofaktoren und die typischen Anzeichen eines sekundären Lymphödems informiert worden zu sein. Da das Risiko für Lymphödeme nach Operation und insbesondere nach Bestrahlung aber gegeben ist, sollten alle Tumorpatienten entsprechend informiert werden. Mit diesem Wissen sind die Patienten zudem in der Lage, bei ersten Anzeichen einer Schwellung oder Entzündung einen Arzt zu konsultieren. Einige von ihnen bemängelten jedoch, auch bei Ärzten und Physiotherapeuten einen offensichtlichen Aufklärungs- und Informationsbedarf gesehen zu haben. Das allgemeine Wissen über die Lymphologie, und insbesondere über die chirurgischen Therapiemöglichkeiten des Lymphödems scheint nach Aussagen der Patienten noch nicht sehr verbreitet zu sein. Ärzte und Physiotherapeuten stellen jedoch das Bindeglied zwischen den Patienten und einer adäquaten Therapie dar. Folglich ist es wichtig, dass hier gute Fort- und Weiterbildungen stattfinden, sodass Patienten über ihre Therapiemöglichkeiten umfassend aufgeklärt werden und anschließend auch besser mit der Diagnose „Lymphödem“ umgehen können.

Unser Fragebogen hat gezeigt, dass eine operative Therapie durchaus dazu beiträgt, das psychische Wohlbefinden sowie die funktionell-motorischen Einschränkungen zu verbessern. Um einer Progredienz entgegen zu wirken, muss früh interveniert werden. Dazu bedarf es jedoch einer guten interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Ärzten verschiedener Fachrichtungen, Physiotherapeuten und den Patienten sowie jeweils einer umfassenden Bildung und Aufklärung über dieses Thema. So können ausgeprägte klinische Verläufe und

das damit einhergehende physische und psychische Leiden der betroffenen Patienten verhindert werden.

4.3 Zusammenhänge zwischen den Messwerten der Umfangs-, PWG- und Bioimpedanzmessung und den Ergebnissen des Fragebogens

Mit dem regelmäßigen Aushändigen des Fragebogens an die Patienten verfolgten wir das Ziel, neben den gewonnen Messdaten der Umfangs-, PWG- und Bioimpedanzmessung auch Informationen über die Selbsteinschätzung der Patienten zu bekommen und damit Rückschlüsse auf den Einfluss der chirurgischen Verfahren auf die Lebensqualität ziehen zu können. Rechnerisch zeigte sich in der statistischen Auswertung keine signifikante Korrelation. Vergleicht man jedoch den mittleren L-Dex und den mittleren PWG aller Patienten im Verlauf (Abbildungen 20 und 28) mit den mittleren Punktwerten des gesamten Fragebogens (Abbildung 36) sowie des AOFAS Score (Abbildung 40), des CES-D Scale (Abbildung 41) und der selbst-konzipierten Fragen (Abbildung 42), so zeigen sich in den graphischen Darstellungen jeweils absteigende Kurvenverläufe, die einen direkten Zusammenhang vermuten lassen. Dies würde bedeuten, dass die mikrochirurgischen Eingriffe dazu beitragen, den Lymphabfluss in der vom Lymphödem betroffenen Extremität zu steigern und so zu einer Linderung der Symptome und einer Steigerung der Lebensqualität zu führen. Ein größerer Umfang der Stichprobe hätte diese Zusammenhänge ggf. darstellen können.

4.4 Mikrochirurgische Verfahren

4.4.1 Autologe Lymphgefäßtransplantation

Die autologe Lymphgefäßtransplantation ist ein mikrochirurgisches Verfahren, welches Anfang der 1980er Jahre von Baumeister erstmals durchgeführt wurde (Baumeister et al. 1981a; Baumeister et al. 1981b). Dazu werden Lymphkollektoren der gesunden Extremität freipräpariert, über die Symphyse geleitet und mit epifaszialen aszendierenden Kollektoren des geschwollenen Beines anastomosiert (Baumeister et al. 2016). Auf diese Weise kann der Lymphabfluss im Bereich des Lymphödems gesteigert werden.

Von 1980 bis 2011 haben Baumeister et al. insgesamt 352 Patienten mit Hilfe der autologen Lymphgefäßtransplantation behandelt. Davon 143 Patienten mit Beinlymphödem. Die Ergebnisse dieser Langzeitstudie sind sehr aussichtsreich. Insbesondere die Langzeitergeb-

nisse der oberen Extremität sind bemerkenswert: die Armvolumina der Patienten, die über einen Zeitraum von über zehn Jahren betreut wurden (n=16), glichen sich in etwa dem durchschnittlichen Volumen von gesunden Probanden an. In der Gruppe der Patienten mit Beinlymphödem hat sich das präoperative Volumen von 12,530 m^3, zwei Jahre postoperativ signifikant auf 10,786 m^3 reduziert (Baumeister et al. 2016).

Auch andere Autoren konnten in ihren Studien gute Ergebnisse nach Lymphgefäßtransplantationen erzielen. Felmerer et al. führten bei 14 Patienten mit sekundärem Lymphödem autologe Lymphgefäßtransplantationen durch. Von diesen 14 Patienten litten fünf Patienten an einem Beinlymphödem. Innerhalb des mittleren Beobachtungszeitraumes von 2,6 Jahren, konnte sich bei zwei der fünf Patienten der Lymphabfluss soweit verbessern, dass kein Volumenüberschuss mehr messbar war (Felmerer et al. 2012).

Weiss et al. untersuchten über sieben bzw. acht Jahre, mit Hilfe von lymphszintigraphisch ermittelten Transportindices die Langzeitergebnisse von 20 bzw. acht Patienten nach Lymphgefäßtransplantation. Die Ergebnisse zeigten sowohl bei 17/20 Patienten, als auch bei 8/8 Patienten einen signifikant verbesserten Lymphabfluss, wobei 2/8 Patienten sogar einen normwertigen Transportindex (Ti<10) aufwiesen (Weiss et al. 2003; Weiss et al. 1996).

Diese exemplarisch ausgewählten Studien zeigen, dass die autologe Lymphgefäßtransplantation eine effektive Therapiemöglichkeit für Patienten mit sekundärem Lymphödem darstellt. Das Fallbeispiel Nr. 1 (siehe 3.4 Fallbeispiele) zeigt eine 59-jährige Patientin, präoperativ (Abbildung 43 a-c) sowie zwei Jahre postoperativ (Abbildung 43 d-f), nach autologer Lymphgefäßtransplantation. Bevor der chirurgische Eingriff vorgenommen wurde, litt die Patientin bereits seit 20 Jahren unter ihrem Lymphödem. Obwohl es präoperativ bereits durch trophische Hautveränderungen und Verhärtungen, entsprechend dem ISL-Stadium III, gekennzeichnet war, konnten wir durch die Lymphgefäßtransplantation eine mittlere Umfangsreduktion des betroffenen Beines von 55,6 ± 14,2 cm präoperativ auf 52,5 ± 14,5 cm zwei Jahre postoperativ erzielen. Der mittlere L-Dex reduzierte sich in diesem Zeitraum sogar von 114,3 ± 2,5 auf 65,1 ± 3,7. Der mittlere PWG veränderte sich kaum von 52,0 ± 14,8 % auf 52,2 ± 10,9 %. Betrachtet man jedoch die mittleren Werte des Unterschenkels, wo die größte Umfangsreduktion von 62,8 ± 2,5 cm auf 57,0 ± 6,1 cm stattgefunden hat, reduzierten sich die Werte des PWG dort im Mittel von 63,2 ± 15,3 % auf 61,3 ± 9,0 % (Tabelle 7). Das Gewebe war trotz des weit fortgeschrittenen Stadiums sehr viel weicher geworden und es traten keine Erysipele mehr auf (siehe Tabelle 1).

Das Fallbeispiel Nr. 2 zeigt eine 28-jährige Patientin, sieben Tage, ein Jahr sowie zwei Jahre nach autologer Lymphgefäßtransplantation (Abbildung 44 a-c). Der Bildverlauf zeigt, dass

der chirurgische Eingriff, kombiniert mit einer effektiven konservativen Therapie und Reduktion des Körpergewichtes, zu einem sehr guten optischen Ergebnis geführt hat. Der mittlere Umfang des rechten Beines reduzierte sich von 41,9 ± 11,2 cm, präoperativ, auf 38,1 ± 10,1 cm zwei Jahre postoperativ. Der mittlere L-Dex sank von 65,6 ± 0 auf 25,6 ± 0,2 und der mittlere PWG von 59,8 ± 14,5 % auf 43,1 ± 8,4 % (Tabelle 8). Insbesondere im Bereich des Oberschenkels war zwei Jahre nach dem Eingriff kaum noch eine Umfangsdifferenz, im Vergleich zur kontralateralen Seite zu erkennen.

Neben diesen Langzeiterfolgen gab es jedoch auch Patienten, die trotz *lege artis* durchgeführter Lymphgefäßtransplantation schlechte Messergebnisse in allen drei Messungen (Umfang, PWG, L-Dex) aufwiesen und nach wie vor unter Spannungsschmerz, Bewegungseinschränkungen und ggf. rezidivierenden Erysipelen litten (vgl. Fall-Nr. 14, Tabelle 1 und Abbildungen 9, 17, 25).

Mihara et al. haben die morphologischen und histologischen Veränderungen von Lymphkollektoren in Abhängigkeit vom jeweiligen Ödemstadium untersucht. Sie fanden heraus, dass erste Veränderungen an den Lymphgefäßen bereits stattfanden, bevor klinische Anzeichen eines Lymphödems zu erkennen waren. Mit zunehmender Progredienz veränderte sich das Verhältnis von Muskelzellen und Kollagenfasern, in Relation zum Durchmesser des Lumens. Die Dicke der glatten Muskel- und Kollagenfaserschicht der Gefäßwand nahm zu, während das Lumen kleiner wurde und im Stadium III sogar teilweise vollständig okkludiert war. Bei diesen Muskelzellen handelte es sich jedoch zunehmend um transformierte glatte Muskelzellen, die außerdem eine Hypertrophie der Kollagenfasern verursachten. Dies hatte zur Folge, dass die Gefäße ihre Elastizität und Kontraktilität einbüßten. Währen die Autoren im Stadium 0 noch zarte, weiche, fast durchsichtige Lymphgefäße sahen, fanden sie im Stadium III oft harte, verdickte Stränge, die ihre kontraktilen Eigenschaften weitgehend verloren hatten (Mihara et al. 2012b).

Mit ihrem propulsiven Transportmechanismus der Lymphangione sind Lymphkollektoren jedoch ganz wesentlich an der Fortleitung der Lymphe beteiligt (Hasselhof et al. 2016). Olszewski untersuchte korrespondierend, inwieweit sich der intravasale Lymphdruck und der Lymphfluss mit zunehmendem Lymphödemstadium verändern. Die Ergebnisse zeigten deutlich, dass aufgrund von Degeneration und Funktionsverlust glatter Muskelzellen sowie durch den fortschreitenden fibrosklerotischen Umbauprozess die Kontraktionen der Lymphgefäße sukzessive weniger wurden und diese schließlich nicht mehr ausreichten, um einen suffizienten Lymphfluss aufrechtzuerhalten (Olszewski 2008). Während bei gesunden Menschen die Kontraktionen der umliegenden Skelettmuskulatur weniger Einfluss auf den Lymphfluss und die Kontraktionen der Lymphangione haben, konnte in Olszewskis Arbeit

der Fluss in den Lymphkollektoren weit fortgeschrittener Lymphödeme fast nur noch durch den Effekt der Muskelpumpe sowie durch äußere Kompression und Massage aufrecht erhalten werden. Hinzu kam, dass durch den erhöhten intravasalen hydrostatischen Druck die Gefäße zunächst dilatierten (entsprechend dem Ektasie-Typ, Stadium I (Mihara et al. 2012b)) und es anschließend zu einer Insuffizienz der Gefäßklappen kam. Dies resultierte in einem Vor- und Zurückpendeln der Lymphe; ein kontinuierlich anterograder Lymphfluss war nicht mehr möglich (Olszewski 2008). Weiterhin kann es bei fortgeschrittenen Lymphödemen auch zu einer Schädigung des feinen Lymphgefäßnetzes der Haut kommen. Dies kann unter anderem durch das erhöhte interstitielle Volumen und die verdickte Kutis bedingt sein, die vermehrt Druck auf die zarten Lymphgefäße ausüben. Aber auch rezidivierende entzündliche Prozesse, wie Phlebitiden oder Erysipele, tragen zu einem Funktionsverlust der Initialgefäße bei (Cambria et al. 1993; Mellor et al. 2000). Da sich die Umbauprozesse chronisch-progredient verhalten und man nicht weiß, bis zu welchem Zeitpunkt diese noch reversibel sind (Mihara et al. 2012b), ist es wichtig, so früh wie möglich mit einer Therapie zu beginnen.

Die pathophysiologischen Veränderungen können eine Erklärung sein, warum sich bei einigen Patienten nach durchgeführter autologer Lymphgefäßtransplantation keine Besserung der Symptome und der diagnostischen Messwerte eingestellt haben. Daraus wird deutlich, wie wichtig die sorgfältige präoperative Anamnese und die körperliche Untersuchung ist, um eine Schwellneigung des Spenderbeines auszuschließen. Viele Patienten mit sekundärem Beinlymphödem haben im Rahmen ihrer onkologischen Therapie jedoch eine Bestrahlung im Bereich des Beckens erhalten, die zu Schäden der ableitenden pelvinen Lymphgefäße führen kann. Es ist also durchaus möglich, dass das kontralaterale Bein bei einigen Patienten klinisch gesund aussieht und auch anamnestisch keine Schwellneigung zu erfragen ist, die Lymphgefäße jedoch auch auf dieser Seite bereits durch fibrosklerotische Umbauprozesse in ihrer Funktion eingeschränkt sind (Mihara et al. 2012b). Diese Hypothese legt nahe, neben Anamnese und körperlicher Untersuchung eventuell ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Darstellung von Lymphgefäßen heranzuziehen. Zurzeit stellt, wie bereits erläutert, die Lymphgefäßszintigraphie das Standardverfahren in der Lymphödemdiagnostik dar (Cambria et al. 1993). Neue Studien haben jedoch gezeigt, dass es bereits deutlich überlegene Verfahren gibt, die die Lymphgefäßszintigraphie in den nächsten Jahren ablösen könnten. Mihara et al. haben die Lymphszintigraphie, ICG-Lymphographie, Magnetresonanzlymphangiographie (MR-Lymphangiographie) und Computertomographie miteinander verglichen. Diese Verfahren wurden im Rahmen der Diagnostik bei Patienten mit sekundärem einseitigen Lymphödem der oberen Extremität, ISL-Stadium I, durchge-

führt. Dabei zeigte sich, dass die ICG-Lymphographie sowie die MR-Lymphangiographie mit einer Sensitivität von 1,0 den anderen Diagnoseverfahren überlegen waren. Insbesondere im Vergleich zu der ICG-Lymphographie lieferte die Lymphszintigraphie deutlich häufiger falsch-negative Ergebnisse. Die Autoren empfahlen daher, vor einer geplanten autologen Lymphgefäßtransplantation zunächst eine ICG-Lymphographie durchzuführen, um den Zustand des Lymphgefäßsystems zu beurteilen. Im Anschluss sollte eine MR-Lymphangiographie folgen, die die Veränderungen des umgebenden Gewebes darstellt. Aufbauend auf den Untersuchungsergebnissen, kann anschließend die Indikation für eine chirurgische Therapie gestellt werden (Mihara et al. 2012a). Da bereits erfolgreiche Studien zur ICG-Lymphographie an der unteren Extremität durchgeführt wurden (Yamamoto et al. 2011c), ist davon auszugehen, dass die von Mihara et al. ausgesprochenen Empfehlungen auch auf die Diagnostik der unteren Extremität übertragbar sind. Natürlich beinhaltet die ICG-Lymphographie auch Limitationen, wie beispielsweise eine geringe Eindringtiefe in das Gewebe, was insbesondere für die Diagnostik der unteren Extremität limitierend sein könnte, und Einschränkungen des Sichtfeldes (Ogata et al. 2007b). Folglich bedarf es hier weiterer Studien, die die Effektivität der beschriebenen Vorgehensweise sowie die Auswirkungen der Limitationen auf die Untersuchungsergebnisse untersuchen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die autologe Lymphgefäßtransplantation, sogar in weit fortgeschrittenen Lymphödemstadien, eine Umfangsreduktion sowie eine Linderung der Symptome erzielen kann. Von großer Bedeutung ist es, präoperativ eine Schwellneigung des Spenderbeines auszuschließen, um ein postoperatives beidseitiges Lymphödem zu vermeiden und eine gute Funktionsfähigkeit des Transplantates zu gewährleisten. Dazu bietet die moderne Diagnostik neue Verfahren, mit denen sich der Zustand des Lymphgefäßsystems beurteilen lässt. Fraglich ist jedoch, bei wie vielen Patienten die Verwendung zusätzlicher diagnostischer Mittel in der präoperativen Untersuchung tatsächlich zu einer Aufdeckung von relevanten Lymphtransporteinschränkungen des Spenderbeines führen kann. Es bedarf auch hier weiterer Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen.

4.4.2 Autologe Lymphknotentransplantation

Die autologe Lymphknotentransplantation wurde in den 1980er Jahren durch C. Becker geprägt. Das Prinzip dieses mikrochirurgischen Verfahrens besteht darin, gesunde unbestrahlte Lymphknoten, eingebettet in vaskularisiertes Fettgewebe, an Körperstellen zu transplantieren, an denen es beispielsweise aufgrund von Vernarbungsprozessen, nach Be-

strahlung oder Lymphknotendissektion zu einer Blockade des Lymphflusses gekommen ist (Becker et al. 1991; Becker et al. 2006; Becker et al. 2012). Die transplantierten Lymphknoten fungieren in diesem Bereich als natürliche lympho-venöse Anastomosen, indem die von den Lymphknoten absorbierte Lymphe innerhalb der Lymphknoten teilweise in die hochendothelialen Venolen abgegeben und abtransportiert wird (Lin et al. 2009; Cheng et al. 2014). Becker et al. untersuchten in einer retrospektiven klinischen Studie das postoperative Ergebnis von 24 Patientinnen nach autologer Lymphknotentransplantation. Alle Patientinnen befanden sich in Remission nach einer Brustkrebserkrankung und bei jeder von ihnen ist zuvor im Rahmen der Tumortherapie eine axilläre Lymphonodektomie durchgeführt worden. Als Transplantate dienten vaskularisierte Leistenlymphknoten, die in die *Axilla* transplantiert wurden. Bei sieben Patientinnen nahmen die Autoren im Verlauf eine zweite Transplantation von Leistenlymphknoten der kontralateralen Seite an den Ellenbogen vor, da das Ergebnis im Bereich des Unterarmes nach dem vorangegangenen Eingriff noch nicht zufriedenstallend war. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 8,3 Jahren hatte sich bei 10/24 Patientinnen der Armumfang normalisiert. Bei sechs Patientinnen reduzierte sich der Umfang um über 50 % des Ausgangswertes, bei wiederum sechs Patientinnen um weniger als 50 % des Ausgangswertes und bei zwei Patientinnen konnten postoperativ keine Veränderungen gemessen werden (Becker et al. 2006).

Kurze Zeit später wurde diese Technik der vaskularisierten Lymphknotentransplantation auch in der Therapie chronischer Beinlymphödeme eingesetzt. Batista et al. therapierten zwischen 1990 und 2012 38 Patienten mit sekundärem Beinlymphödem, wovon drei Patienten eine beidseitige Manifestation zeigten. Im Rahmen vorangegangener Therapiemaßnahmen war bei 30/38 Patienten eine inguinale Lymphonodektomie und bei 27/30 Patienten eine Bestrahlung durchgeführt worden. In der überwiegenden Mehrheit der Fälle entnahmen die Autoren die Transplantate der seitlichen Thoraxwand, aber auch der kontralateralen Leiste oder des Halses. Im Ergebnis zeigte sich bei fünf Beinen eine moderate Reduktion des Volumenüberschusses von 30-80 % und bei vier Beinen sogar gute Ergebnisse, mit einer Reduktion des Volumenüberschusses von über 80 %. Weiterhin konnte bei fünf Beinen eine mittlere Volumenreduktion von 12,8 % ermittelt werden. Zwei Patienten, die präoperativ einen sehr ausgeprägten Befund aufwiesen, zeigten postoperativ keine Volumenreduktion (Batista et al. 2017). Cheng et al. therapierten insgesamt sechs Patienten mit sekundärem Beinlymphödem der ISL-Stadien II und III, indem sie jeweils ein submentales Lymphknotenpaket in den Bereich des Knöchels transplantierten. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Volumendifferenz zwischen den präoperativen Ausgangswerten und den

postoperativ erhobenen Volumenmessungen. Zudem konnte die Häufigkeit von Erysipelen reduziert sowie eine Steigerung der Lebensqualität verzeichnet werden (Cheng et al. 2012).
In unserer Studie wurden insgesamt vier autologe Lymphknotentransplantationen durchgeführt. Die Lymphknotenpakete wurden jeweils supraklavikulär freipräpariert und in die Leiste der betroffenen Extremität transplantiert. Fallbeispiel Nr. 3 zeigt eine 51-jährige Patientin mit sekundärem Beinlymphödem der linken Seite, nach Malignem Melanom des Unterschenkels und Resektion des Tumors sowie ilioinguinaler Lymphonodektomie (Abbildung 45). Obgleich sich die Umfangsmesswerte nach autologer Lymphknotentransplantation im Mittel kaum geändert haben, konnte eine Reduktion des mittleren PWG von präoperativ 58,1 ± 12,3 % auf postoperativ 49,8 ± 9,5 % und eine Reduktion des mittleren L-Dex von 19,8 ± 0,3 auf 12,2 ± 0,4 verzeichnet werden (Tabelle 9). Das Gewebe der betroffenen Extremität war nach einem Jahr sehr weich geworden, und die Patientin konnte im Rahmen der Kompressionstherapie von einem Schenkelstrumpf auf einen Kniestrumpf wechseln, den sie in der Regel nur bei Bedarf trug (langes Stehen oder Sitzen, an warmen Tagen). Zudem war es möglich, die regelmäßigen Termine der manuellen Lymphdrainage sukzessive zu reduzieren. Diese postoperativen Erfolge spiegelten sich entsprechend in einer Steigerung der Lebensqualität wider (Abbildung 34, Fall-Nr. 10).

Diese Publikationen sowie die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die autologe Lymphknotentransplantation eine vielversprechende Therapiemöglichkeit des sekundären Beinlymphödems darstellt. Im Rahmen dieser Therapie stehen verschiedene potentielle Entnahmestellen der Transplantate zur Verfügung. Hierbei sind eine möglichst geringe Hebemorbidität und ein unauffälliger, ästhetischer Narbenverlauf anzustreben.
Ciudad et al. haben in einer aktuellen retrospektiven Studie die Häufigkeit postoperativer Komplikationen nach autologer Lymphknotentransplantation verschiedener Hebestellen untersucht. Insgesamt wurden 110 Patienten über zwei Jahre postoperativ betreut. Davon litten elf Patienten unter einem primären Lymphödem und 99 Patienten unter einem sekundären Lymphödem. In 41 Fällen war die obere Extremität und in 69 Fällen die untere Extremität betroffen. Die Chirurgen entnahmen die Lymphknoten inguinal, supraklavikulär oder dem *Omentum majus*. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden lediglich drei Komplikationen im Bereich der Hebestellen dokumentiert. Zwei Patienten entwickelten eine Leckage mit Austritt von Lymphflüssigkeit, jeweils nach inguinaler und nach supraklavikulärer Lymphknotenentnahme. Bei einem dritten Patienten bildete sich direkt postoperativ, nach Transplantation supraklavikulärer Lymphknoten, ein Hämatom, welches chirurgisch mittels Ligatur der *Arteria transversa colli* versorgt wurde (Ciudad et al. 2017).

Weiterhin wird in der Literatur die Entnahme submentaler Lymphknoten diskutiert. Cheng et al. konnten diesbezüglich gute Ergebnisse mit zufriedenstellender Umfangsreduktion der betroffenen Extremitäten erzielen (Cheng et al. 2012). Andere Autoren bevorzugen jedoch die Transplantation supraklavikulärer Lymphknoten, da die Narbe im Schatten der supraklavikulären Hautfalte kaum sichtbar ist (siehe Abbildung 48) (Althubaiti et al. 2013) und das Risiko der intraoperativen Läsion des *Ramus marginalis mandibularis*, welches bei der Entnahme submentaler Lymphknoten gegeben ist, umgangen wird (Cheng et al. 2012). Diesbezüglich gibt es in der Literatur jedoch neue Ansätze, um die Hebemorbidität weiter zu minimieren (Poccia et al. 2017).

Abbildung 48: **Supraklavikuläre Narbe.** Unauffälliger supraklavikulärer Narbenverlauf ein Jahr nach autologer Lymphknotentransplantation.

Um zu gewährleisten, dass die transplantierten Lymphknoten schnell und effektiv ihre Funktion aufnehmen können, sollten möglichst nur gesunde und unbestrahlte Lymphknoten transplantiert werden. Da sekundäre Beinlymphödeme häufig nach chirurgischer Therapie und Bestrahlung aufgrund von Malignomen des kleinen Beckens oder der Genitalien auftreten, ist zu empfehlen, die Verwendung kontralateraler inguinaler Lymphknoten zur Therapie sekundärer Beinlymphödeme nach fundierter Indikationsstellung durchzuführen. Hinzu kommt das Risiko, ein iatrogenes Lymphödem auf der Spenderseite zu verursachen; dies gilt ebenso für die Entnahme axillärer Lymphknoten (Vignes et al. 2013; Pons et al. 2014).

Nach unseren Recherchen existiert derzeit in der Literatur nur ein Bericht über die Entwicklung eines iatrogenen Armlymphödems nach Präparation eines supraklavikulären Lymphknotenpaketes (Lee et al. 2015). Abgesehen davon zeigen aktuelle Studien, dass die postoperativen Komplikationen relativ gering sind. Mardonado et al. untersuchten die Hebemorbidität nach supraklavikulären Lymphknotentransplantationen. Von insgesamt 100

Patienten litten 78 Patienten an einem sekundären Lymphödem und 22 an einem primären Lymphödem. Die Lymphknotenpakete wurden zum Teil mit der darüber liegenden Haut freipräpariert (n=16) und sowohl in die *Axilla* als auch in die Leistenregion transplantiert. Während des mittleren Beobachtungszeitraumes von elf Monaten ging keines der Transplantate verloren. Bei zwei Patienten traten supraklavikuläre Wundinfektionen auf, bei drei Patienten kam es zu einer Leckage mit Austritt von Lymphflüssigkeit und in einem Fall bildete sich ein Jahr postoperativ eine Lymphozele, die chirurgisch entfernt wurde. Wenige Patienten berichteten über leichte Parästhesien im Bereich der Narbe im ersten postoperativen Monat (Mardonado et al. 2017). Die Ergebnisse von Mardonado et al. korrespondieren in etwa mit den Beobachtungen unserer Studie. Nur bei einer Teilnehmerin (Fall Nr. 11, Tabelle 1) konnten wir postoperativ Komplikationen im Bereich der Hebestelle verzeichnen. Etwa zehn Tage nach dem Eingriff bildete sich eine Lymphozele, die mehrfach punktiert wurde. Zudem klagte die Patientin über eine leichte supraklavikuläre Hypästhesie. Der wichtigste Faktor zur Minimierung der Hebemorbidität ist jedoch der Chirurg selbst. Aufgrund der anatomischen Nähe zum *Plexus cervicalis* und den großen Gefäßen des Halses sowie aufgrund möglicher Verlaufsvarianten ist die Erfahrung des Chirurgen bei diesem Eingriff von großer Bedeutung. Er muss neben der chirurgischen Technik auch die Anatomie, die Normvarianten, die Risiken und die möglichen Komplikationen beherrschen (Mardonado et al. 2017).

Wie bereits aus den Darstellungen der verschiedenen Arbeiten hervorging, findet man in der Literatur neben der Transplantation von Lymphknoten in die Leiste auch die Variante, diese in den Bereich des Knöchels (Cheng et al. 2012) oder auf den Fußrücken (Sapountzis et al. 2014a) zu transplantieren. Der Vorteil, den die Autoren dabei angeben, ist die Unversehrtheit des Gewebes sowie die Möglichkeit, die in der Peripherie gestaute Lymphe direkt im Stauungsgebiet aufzunehmen, ohne dass die Lymphe gegen die Schwerkraft transportiert werden muss (Sapountzis et al. 2014a; Cheng et al. 2012). Der Knöchel ist ein Bereich des Körpers, der in der Regel keiner Bestrahlung ausgesetzt wird. Folglich befindet sich dort gesundes Gewebe, ohne Vernarbungen oder sekundäre Strahlenschäden. Da die Patienten jedoch neben Symptomen wie Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und Spannungsgefühl auch sehr unter dem optischen Aspekt ihres Lymphödems leiden, sollte versucht werden, ein kosmetisch ansprechendes postoperatives Ergebnis zu erzielen. Da sich natürlicherweise im Bereich des Knöchels oder des Fußrückens kaum Binde- und Fettgewebe befindet, tragen Transplantate an diesen Stellen besonders auf und sind druckexponiert. Zwar kann im postoperativen Verlauf eine epidermale Deepithelisation und Entfer-

nung von überschüssigem Gewebe vorgenommen werden (Cheng et al. 2012), eine Verdickung wird jedoch stets bleiben.

Bei der inguinalen Lymphknotentransplantation besteht der therapeutische Ansatz darin, genau dort die Eigenschaften funktionsfähiger Lymphknoten zu nutzen, wo das Gewebe durch Bestrahlung, Vernarbung und Entfernung von gesundem Gewebe geschädigt wurde. Hierbei ist es wichtig vor der Transplantation das fibrosierte und narbige Gewebe zu entfernen, um für Entspannung und Entlastung im Transplantatbett zu sorgen (Becker et al. 2012). Das postoperative Ergebnis ist in der Regel sehr ansprechend, ohne funktionelle Einschränkungen.

Um das beste postoperative Ergebnis im Sinne des Patienten erzielen zu können, sollte nach sorgfältiger Befunderhebung gemeinsam mit diesem das Vorgehen besprochen werden. Sind die externen inguinalen Lymphknoten entfernt worden und liegen keine Kontraindikationen vor, sollte eine inguinale Transplantation in Erwägung gezogen werden. Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben oder beschränkt sich die Manifestation des Lymphödems insbesondere auf den distalen Bereich des Beines, kann eine Transplantation in den Bereich des Knöchels erwogen werden, sofern der Patient mit den kosmetischen Nachteilen einverstanden ist.

Wie bereits unter 1.6.3.3 erläutert, werden die freipräparierten Lymphknotenpakete mit den jeweils zu- bzw. abführenden Blutgefäßen anastomosiert. Tobbia et al. haben in einem Tiermodell gezeigt, dass die Transplantation vaskularisierter gesunder Lymphknoten das Risiko eines Lymphödems nach Lymphonodektomie deutlich reduzieren kann. Die Autoren transplantierten popliteale vaskularisierte und nicht vaskularisierte Lymphknoten in Schafen und verglichen die Volumenänderungen der Extremitäten sowie die Histologie und die postoperative Funktionsfähigkeit der Lymphknoten mit den Ergebnissen zweier Kontrollgruppen. In der Gruppe der vaskularisierten Lymphknotentransplantationen war eine deutlich bessere Lymphtransportfähigkeit sowie eine geringere Ausprägung postoperativer Lymphödeme messbar. Zudem zeigten die Ergebnisse eine signifikante Korrelation zwischen der Gesundheit und der Transportfähigkeit der transplantierten vaskularisierten Lymphknoten (Tobbia et al. 2009).

Die intraoperative Sicherstellung der Blutversorgung ist folglich für das Überleben der Lymphknoten und die angestrebte Volumenreduktion von großer Bedeutung. Man sollte annehmen, dass es zudem essentiell ist, neben der Anastomosierung der Blutgefäße auch eine direkte Kommunikation der Lymphgefäße – im Sinne lympholymphatischer Anastomosen – herzustellen. Klinische Studien haben jedoch gezeigt, dass die transplantierten Lymphknoten nach gewisser Zeit ihre Funktion auch ohne weiteres Zutun aufnehmen

können (Miranda Garcés et al. 2017; Cheng et al. 2014). Die genauen Vorgänge, die dabei vonstattengehen, sind jedoch noch nicht umfassend erforscht. Yan et al. und Aschen et al. 2014 haben jeweils in einem Mausmodell untersucht, inwieweit sich Lymphgefäße nach operativen Eingriffen neu bilden bzw. anastomosieren können. Yan et al. transplantierten dazu Hautlappen in Mäuseschwänze und verglichen ihre Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe, bei der lediglich eine Hautinzision – ohne Transplantat – durchgeführt wurde (Yan et al. 2011). Wissenschaftler vermuten, dass Makrophagen in der Lage sind, eine Metamorphose zu lymphatischen Endothelzellen zu durchlaufen. Sie könnten folglich in der Lage sein, direkt an der Neubildung von Lymphgefäßen beteiligt zu sein (Maruyama et al. 2005). Makrophagen exprimieren VEGF-C (v*ascular endothelial growth factor C*). Dieser ist Ligand des VEGFR 3 (*vascular endothelial growth factor receptor 3*) und maßgeblich an der Lymphangiogenese beteiligt. Zwei Wochen postoperativ konnten Yan et al. an den distalen Rändern der Transplantate hohe VEGF-C-Konzentrationen und große Ansammlungen von Makrophagen in Kombination mit neu gebildeten Gefäßstrukturen nachweisen. Diese Gefäße wurden mit hoher Wahrscheinlichkeit von den Makrophagen des Empfängergewebes gebildet. Sechs Wochen postoperativ war die VEGF-C-Expression im Zentrum des Transplantats am höchsten, und es wurde eine gleichmäßigere Verteilung der Makrophagen über das Transplantat nachgewiesen. Die Lymphgefäße am Rande der Transplantate bestanden zu einem Teil aus Endothelzellen des Spenders und zu einem Teil aus Endothelzellen des Empfängers, wobei über 90 % der randständigen Lymphgefäße als Gefäße des Empfängers identifiziert wurden (Yan et al. 2011). Dies zeigt, dass es nicht nur zu Anastomosierungen sondern auch zum Einsprossen von neu gebildeten Lymphgefäßen und somit zu einem funktionellen Einwachsen der Transplantate kommt. Daran beteiligt sind vermutlich die Expression von VEGF-C sowie die Infiltration von Makrophagen, beginnend in der Peripherie. Insgesamt konnte sowohl zwei als auch sechs Wochen postoperativ eine signifikant höhere Aufnahme von intradermal appliziertem Technetium-99m in die transplantierten Lymphknoten sowie ein geringerer Grad an Fibrosierung und eine geringere Dicke der Haut im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden (Yan et al. 2011).

Aschen et al. transplantierten axilläre Lymphknoten in Mäusen und verglichen die Ergebnisse mit einer Kontrollgruppe. Bereits 14 Tage postoperativ zeigte sich eine Aufnahme von Technetium-99m in den transplantierten Lymphknoten. Weitere zwei Wochen später entsprach die Leuchtkraft des aufgenommenen Isotops bereits fast derjenigen der Kontrollgruppe. Weiterhin war es drei Wochen nach Transplantation zu einer Besiedlung der Lymphkonten mit lymphatischen Endothelzellen des Empfängers gekommen, und im perinodalen Fettgewebe sowie in neu gebildeten Lymphgefäßen konnten hohe Konzentra-

tionen an VEGF-C nachgewiesen werden. Die Konzentration an endogenem VEGF-C korrelierte zudem mit dem Grad der Endothelzellbesiedlung sowie mit der Anzahl in das Transplantat einsprossender Lymphgefäße (Aschen et al. 2014). Die Ergebnisse machen deutlich, dass nach der Transplantation eine Regeneration der Lymphgefäße vonstattengegangen sein musste und sich zwischen den Lymphgefäßen des Spender- und Empfängergewebes vermutlich Anastomosen ausgebildet haben. Auch beschreiben die Autoren, dass sich die neu proliferierenden Lymphgefäße innerhalb der Lymphknoten in direkter Nähe der hochendothelialen Venolen befanden und somit die anatomische Nähe für einen direkten lympho-venösen Austausch geschaffen worden war (Aschen et al. 2014).

Die aufgeführten klinischen und experimentellen Studien skizzieren, wie die postoperativen Erfolge nach autologer Lymphknotentransplantation bei sekundärem Lymphödem zu erklären sind. Durch hohe VEGF-C-Expression und Infiltration von Makrophagen bilden sich vermutlich Anastomosen und neue Lymphkapillaren aus. Diese Vorgänge beginnen zunächst in der Peripherie des Transplantates, und es bilden sich später funktionelle Verbindungen mit den Lymphknoten. Dieser Prozess bedarf einiger Zeit, bis sich ein ausreichend großes Kapillarnetz und genügend Anastomosen ausbilden konnten, um die Transportkapazität zu steigern. Wenn zudem zu einem frühen Zeitpunkt der Therapie – auf Basis einer sensitiven Diagnostik – mit dem Patienten gemeinsam die beste Variante einer Transplantation im Sinne eines postoperativ zufriedenstellenden Ergebnisses gefunden wird, stellt die Lymphknotentransplantation eine sehr gute Option der chirurgischen Therapie des sekundären Beinlymphödems dar.

4.4.3 Lympho-venöse Anastomosen

Bereits Anfang der 1960er Jahre wurde in Tierversuchen an der Idee geforscht, durch Anastomosen zwischen dem lymphatischen und venösen Gefäßsystem chronische Lymphödeme zu therapieren (Danese et al. 1962; Laine und Howard 1963; Yamada 1969; Gilbert et al. 1976). Die Erkenntnisse, die aus diesen experimentellen Studien hervorgingen, wurden nur kurze Zeit später in der Therapie primärer und sekundärer Lymphödeme des Menschen eingesetzt (Nielubowicz und Olszewski 1968; O'Brien et al. 1977). Im Laufe der Jahrzehnte hat sich die Mikrochirurgie stark weiterentwickelt und mit ihr die chirurgischen Ansätze zur Durchführung lympho-venöser Anastomosen. Das bedeutet, dass sich der Begriff „lympho-venöse Anastomose" nicht auf ein bestimmtes chirurgisches Verfahren

bezieht, sondern viele Möglichkeiten umfasst, die Kommunikation zwischen lymphatischem und venösem Gefäßsystem herzustellen.

O'Brien et al. führten bei Patienten mit sekundärem Lymphödem der unteren Extremität jeweils mehrere Anastomosen dorsal des Knöchels sowie anteromedial des Oberschenkels durch, indem zuvor mit Patentblau angefärbte Lymphgefäße mit oberflächlichen Venen anastomosiert wurden (O'Brien et al. 1990). Olszewski veröffentlichte 2013 seine langjährigen Erfahrungen und Daten über lympho-venöse Anastomosen zur Therapie des Beinlymphödems. Er führte pro Patient jeweils nur eine Anastomose im Bereich der Leiste durch. Diese Anastomose wurde entweder zwischen einem inguinalen Lymphknoten und der *Vena saphena magna* oder einem Lymphgefäß und einer Vene gleichen Kalibers, mittels End-zu-Seit-Anastomose, durchgeführt (Olszewski 2013). Campisi et al. berichteten ebenfalls über ihre langjährigen Erfahrungen und Ergebnisse nach Durchführung lymphovenöser Anastomosen zur Therapie des primären und sekundären Lymphödems der oberen und unteren Extremität. Sie führten wie Olszewski jeweils nur eine Inzision in der subinguinalen Region durch. Für die Ausführung der Anastomosen kamen hierbei zwei Verfahren zur Anwendung: zum einen multiple lympho-venöse Anastomosen (*multiple lymphatic-venous anastomoses,* MLVA) und zum anderen die Verwendung eines autologen Venentransplantates, zur Überbrückung eines Lymphabflusshindernisses (*multiple lymphatic venous lymphatic anastomoses,* MLVLA). Während beider Verfahren anastomosierten die Autoren jeweils mehrere Lymphgefäße mit einem Venenende (Campisi et al. 2016; Campisi und Boccardo 2002).

Ein weiterer Fortschritt in der Mikrochirurgie kam in den 1990-er Jahren. Koshima et al. beschrieben in einer klinischen Studie zur Therapie des Armlymphödems ein neues „supermikrochirurgisches" Verfahren, welches erlaubte, sogar sehr kleine Gefäße mit einem Kaliber von nur 0,3-0,8 mm zu anastomosieren. Damit bestand die Möglichkeit, auch kleine subdermale Venolen anstelle großer kutaner Venen für die Anastomosen zu verwenden und somit das Risiko eines größeren intravasalen Druckgradienten zwischen lymphatischem und venösem Gefäß zu vermeiden (Koshima et al. 2000; Koshima et al. 2003). Dieser Druckgradient wird als eine zentrale Ursache für mögliche Verschlüsse lympho-venöser Anastomosen angesehen. Die Lymphkollektoren in lymphödematösem Gewebe weisen einen Verlust funktionsfähiger glatter Muskelzellen der *Tunica media* auf (Mihara et al. 2012b; Koshima et al. 1996). Sie verlieren folglich die Fähigkeit durch aktive Kontraktionen den Lymphfluss und den hierfür nötigen intravasalen Druck aufrechtzuerhalten. Hinzu kommt, dass aufgrund der Schwerkraft der hydrostatische Druck in den Gefäßen der unteren Extremität erhöht ist und in den Beinen somit ein höherer venöser Druck herrscht als

in den Armen, weshalb vermutlich die postoperativen Ergebnisse zur Therapie des Armlymphödems in der Regel besser ausfallen als vergleichbare Ergebnisse der unteren Extremität (Chang et al. 2013; O'Brien et al. 1990). Diese Gegebenheiten führen dazu, dass es zu einem erhöhten intravasalen Druckgradienten innerhalb der lympho-venösen Anastomose kommen kann, welcher eine Thrombosierung und somit einen Verschluss der Anastomose bewirkt (O'Brien et al. 1977).

Das supermikrochirurgische Verfahren nach Koshima bietet also die Möglichkeit, kleine subdermale venöse Gefäße, mit einem Durchmesser von etwa 0,5 mm sowie Lymphgefäße, mit einem Durchmesser von 0,3-0,8 mm zu anastomosieren und damit den intravasalen Druckunterschied so gering und die Offenheitswahrscheinlichkeit so hoch wie möglich zu halten (Koshima et al. 2000; Koshima et al. 2003). Die Anastomosen werden unter dem Operationsmikroskop mit speziellen feinen Nadeln und Nahtmaterial der Stärke 11-0 oder 12-0 angefertigt, dazu bedarf es besonderer Sorgfalt und das Beherrschen der mikrochirurgischen Techniken durch den Chirurgen (Koshima et al. 2003).

Im Rahmen des technischen Fortschritts stellten Yamamoto et al. die Verwendung eines speziellen Operationsmikroskopes, mit integrierter Infrarotkamera zur Detektion von mit ICG markierten Lymphgefäßen vor. Dieses trägt zur Optimierung des chirurgischen Verfahrens bei. Dieses Mikroskop wurde zuvor im Bereich der Neurochirurgie zur Darstellung zerebraler Blutgefäße in der Therapie von Aneurysmen eingesetzt (Kuroiwa et al. 2001; Raabe et al. 2005). Es bietet die Möglichkeit, die Lymphgefäße intraoperativ schneller auffinden zu können und somit die Operationszeit signifikant zu verkürzen. Zudem kann der Chirurg nach Anastomosierung der Lymphgefäße die Funktionsfähigkeit überprüfen und gegebenenfalls die Anastomose revidieren (Yamamoto et al. 2014b). Die Autoren operierten insgesamt zwölf Patienten mit sekundärem Beinlymphödem, davon sieben Patienten mit und fünf Patienten ohne intraoperative ICG-Lymphographie. Trotz der Optimierung des Operationsablaufes durch die ICG-Lymphographie konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der postoperativen Volumenreduktion zwischen beiden Patientengruppen festgestellt werden (Yamamoto et al. 2014b).

Allen Ergebnissen der zuvor aufgeführten Studien gemeinsam ist die Empfehlung der jeweiligen Autoren, lympho-venöse Anastomosen stets möglichst frühzeitig, nach nur kurzer Persistenz des Lymphödems, sowie in Stadien geringer klinischer Ausprägung durchzuführen. Koshima et al. untersuchten, inwieweit sich die Histologie der Lymphgefäße, abhängig von der anatomischen Lage (proximal oder distal der Extremität) und der Klinik des jeweiligen Lymphödems unterschieden. Es zeigte sich, dass die proximalen Lymphgefäße, im Vergleich zu den distalen, wesentlich häufiger eine Destruktion der Endothelzellen sowie

der glatten Muskelzellen der *Tunica media* aufwiesen und es zur Dilatation des Gefäßlumens oder zu Gefäßokklusionen gekommen war. Zudem ließ die Auswertung der Ergebnisse vermuten, dass diese histologischen Veränderungen in der Regel zunächst proximal beginnen und bei weiter bestehendem Lymphödem nach distal fortschreiten (Koshima et al. 1996). Daher – so argumentieren die Autoren – ist es, zusätzlich zu den günstigeren intravasalen Druckverhältnissen, von Vorteil, kleine periphere subdermale Venolen für die Anastomosen zu verwenden, anstelle von größeren proximalen Venen, wie es beispielsweise in den Arbeiten von Campisi und Olszewski beschrieben wurde (Campisi et al. 2016; Olszewski 2013).

All diesen Vorteilen zum Trotz, sind die postoperativen Ergebnisse fortgeschrittener Lymphödemstadien auch unter Verwendung des „supermikrochirurgischen" Verfahrens in der Regel weniger zufriedenstellend als die Ergebnisse in frühen Lymphödemstadien (Chang et al. 2013; Koshima et al. 2003). Basierend auf dieser Feststellung entwickelten Koshima et al. einen neuen chirurgischen Ansatz zur Durchführung lympho-venöser Anastomosen, welcher auch für die Therapie ausgeprägter einseitiger und beidseitiger Beinlymphödeme geeignet sein soll (Koshima et al. 2016). Bei Patienten mit unilateralem Beinlymphödem suchten die Autoren im Bereich des ersten Zehenzwischenraumes des kontralateralen Fußes geeignete, mit Patentblau oder ICG markierte Lymphgefäße auf und entnahmen dort ein freies subkutanes Transplantat aus Lymphgefäßen und perilymphatischem Fettgewebe. Dieses transplantierten sie in das subkutane Gewebe der Leiste des geschwollenen Beines und anastomosierten die Arterie sowie die Vene des Transplantates mit der *Arteria circumflexa ilium superficialis* und der *Vena circumflexa ilium superficialis* oder einer kalibergleichen kutanen Vene. Ergänzend führten sie lympho-venöse Anastomosen zwischen den proximalen Enden der Lymphgefäße des Transplantates und kutanen inguinalen Venen durch. Bei Patienten mit beidseitigem Beinlymphödem wurden Lymphknoten und Lymphgefäße der lateralen Brustwand und des perilymphtischen Fettgewebes entnommen und in gleicher Weise in die Leiste transplantiert. Um ein Lymphödem auf der Spenderseite zu vermeiden, verschonten die Autoren stets die axillären Lymphknoten und führten nach Entnahme des Transplantates zusätzliche lympho-venöse Anastomosen im Bereich der *Axilla* durch (Koshima et al. 2016). Im Vergleich zu der Transplantation autologer Lymphknoten, im Rahmen derer lediglich die Anastomosierung der Blutgefäße vorgenommen wird (Becker 2016), fertigten Koshima et al. hier zusätzliche mikrochirurgische lympho-venöse Anastomosen an, um den Lymphabfluss zu steigern (Koshima et al. 2016). Im Ergebnis zeigte sich in der Gruppe der unilateralen Lymphödeme bei 80 % der Patienten eine signifikante postoperative Verbesserung. In der Gruppe der bilateralen Lymphödeme zeig-

ten 40 % der Patienten eine postoperative Verbesserung, wenn auch nicht so ausgeprägt wie bei den Patienten der ersten Gruppe. Die Autoren begründen den Erfolg mit der Hypothese, dass die transplantierten Lymphgefäße bzw. Lymphknoten aus nicht ödematösem gesunden Gewebe entstammten und somit eine gute Pumpfunktion aufwiesen, die die Lymphe in das venöse Gefäßsystem drainieren konnte (Koshima et al. 2016).

Der Literatur ist zu entnehmen, dass die Transplantation autologer Lymphknoten auch bei Patienten mit einem ausgeprägteren Lymphödem zu zufriedenstellenden postoperativen Ergebnissen führen kann, obgleich auch hier die Ergebnisse in frühen Stadien besser sind (Becker 2016; Akita et al. 2015; Batista et al. 2017; Cheng et al. 2012). Demzufolge empfehlen einige Autoren in diesen Fällen eher die Durchführung einer Lymphknotentransplantation als die Durchführung lympho-venöser Anastomosen (Chang et al. 2013; Campisi und Boccardo 2002; Campisi et al. 2001). Entsprechendes gilt für die autologe Lymphgefäßtransplantation (Felmerer et al. 2012; Weiss et al. 2003; Baumeister et al. 1986), welche im Fallbeispiel Nr. 1 auch nach langer Persistenz des Lymphödems und vorausgegangenen Erysipel-Schüben zu einer postoperativen Verbesserung führen konnte (Abbildung 43, Tabelle 7), wobei auch hier, ebenso wie bei den anderen Verfahren, eine möglichst frühzeitige Intervention anzustreben ist.

Ebenfalls in der Literatur findet sich der Ansatz, mehrere mikrochirurgische Verfahren miteinander zu kombinieren (Masia et al. 2016). Auch wir haben im Laufe dieser Studie die Erfahrung gemacht, dass bei manchen Patienten das postoperative Ergebnis durch die Kombination verschiedener Verfahren noch weiter verbessert werden kann. Insbesondere der Einsatz lympho-venöser Anastomosen nach autologer Lymphgefäß- oder Lymphknotentransplantation bietet die Möglichkeit, gezielt an Stellen weiterhin vermehrter Lymphstauung zu einer Symptomlinderung zu führen. Fallbeispiel Nr. 4 zeigt eine 39-jährige Patientin, die zwanzig Monate nach einer autologen Lymphgefäßtransplantation eine zusätzliche lympho-venöse Anastomose im unteren Drittel des medialen Unterschenkels erhalten hatte, da sich in diesem Bereich auch nach vorangegangener Lymphgefäßtransplantation wenig Verbesserung eingestellt hatte (Abbildung 46, Tabelle 10). Bereits einen Tag nach der Operation berichtete die Patientin von einer merklichen Volumenreduktion des Fußes sowie von einer deutlich verbesserten Flexion im Bereich des oberen Sprunggelenkes (Abbildung 47) und zeigte sich sehr zufrieden mit dem postoperativen Ergebnis.

In der Literatur sind zahlreiche Varianten zur Ausführung lympho-venöser Anastomosen beschrieben. Welches Verfahren das richtige darstellt, sollte für jeden Patienten individuell

entschieden werden. Von großer Bedeutung sind hierbei die Funktionsfähigkeit der Lymphgefäße und der Erhalt der Pumpfunktion (Koshima et al. 2003). Die neuesten technischen Entwicklungen in der Mikrochirurgie lieferten bereits vielversprechende Ergebnisse, wie das „supermikrochirurgische" Verfahren und die intraoperative ICG-Lymphographie. Wichtig für gute postoperative Resultate ist jedoch, neben einer ausführlichen präoperativen Befunderhebung, vor allem das technische Können des Chirurgen, welches langjähriger Erfahrung und Übung bedarf.

Die Erkenntnisse mehrerer Studien haben gezeigt, dass die Dauer der klinischen Persistenz eines Lymphödems nicht unbedingt mit dem postoperativen Ergebnis korreliert. In weit fortgeschrittenen klinischen Stadien können noch recht gut erhaltene Lymphgefäße auffindbar sein, ebenso wie in Stadien nur leichter Ausprägung bereits hochgradige histologische Veränderungen stattgefunden haben können (Koshima et al. 1996; Koshima et al. 2003). Folglich ist eine individuelle Fallbetrachtung mit sorgfältiger Anamnese- und Befunderhebung von sehr großer Bedeutung, um für die Patienten das für sie effizienteste Verfahren auswählen zu können. Hilfreich können hierbei neuere diagnostische Mittel wie die ICG-Lymphographie oder die Kernspinlymphangiographie sein. Nach unseren Erfahrungen, im Rahmen dieser Arbeitet, bietet das „supermikrochirurgische" Verfahren nach Koshima eine vielversprechende Möglichkeit, Patienten mit sekundärem Beinlymphödem zu therapieren und insbesondere postoperative Ergebnisse nach vorangegangener autologer Lymphknoten- oder Lymphgefäßtransplantation weiter zu verbessern.

4.4.4 Schlussfolgerung

Dass die in dieser Arbeit untersuchten mikrochirurgischen Verfahren jeweils für sich eine effektive Therapieoption für das sekundäre Beinlymphödem darstellen, haben die zuvor erläuterten Studien gezeigt. Unsere Ergebnisse haben keine Hinweise darauf geliefert, dass eines der Verfahren einem anderen überlegen wäre. Vielmehr wurde deutlich, wie wichtig eine fundierte individuelle Anamnese- und Befunderhebung für die Indikationsstellung einer chirurgischen Therapie ist. Aus der Einzelfallbetrachtung ging hervor, dass insbesondere die autologe Lymphgefäßtransplantation auch in weit fortgeschrittenen Lymphgefäßstadien noch zu einer deutlichen Besserung des klinischen Bildes des Lymphödems führen kann (siehe Fallbeispiel Nr. 1). Bezüglich der lympho-venösen Anastomosen nach Koshima sprechen wir in Zusammenschau der Literatur sowie der Ergebnisse unserer Studie die Empfehlung aus, dieses Verfahren bevorzugt in sehr frühen Lymphödemstadien oder sekundär, nach vorangegangener autologer Lymphgefäß- oder Lymphknotentransplantation, durchzuführen.

4.5 Limitationen der Studie

Bedingt durch das Studiendesign ergaben sich einige Limitationen, welche jedoch teilweise nicht vermeidbar waren. Die Teilnehmer unserer Studie reisten aus ganz Deutschland und sogar aus dem Ausland an und hatten daher zum Teil sehr weite Anfahrtswege. Aufgrund dessen sowie aufgrund beruflicher Verpflichtungen waren die Terminvereinbarung mit den Teilnehmern und die Einhaltung der postoperativen Messzeitpunkte nicht immer möglich. Weiterhin bestand durchaus die Möglichkeit, dass die langen Auto- oder Zugfahrten sowie die Wartezeit in unserer Klinik vor jeder Untersuchung und Messung die Lymphstauung und somit auch die Messergebnisse beeinflussen konnten.

Aufgrund ihrer teilweise belastenden Krankheitsgeschichten fühlten sich zudem manche Teilnehmer nicht in der Lage, den Fragebogen auszufüllen, da dies eine Konfrontation mit der eigenen Gefühlswelt sowie mit den Einschränkungen der Lebensqualität umfasste und immer auch etwas die Auseinandersetzung mit der eigenen Krankheitsgeschichte bedurfte. Diese Faktoren führten zu einer unvermeidbaren Diskontinuität in der Datenerhebung.

Überdies war das Patientenkollektiv ursprünglich größer. Es gab jedoch verschiedene Gründe, die dazu führten, dass die Datenerhebung in einigen Fällen abgebrochen werden musste, da einige Teilnehmer die vorgesehenen Termine zur Verlaufskontrolle nicht mehr wahrnahmen. Vermutlich war dies in der Regel mit der Zufriedenheit oder Unzufriedenheit der Teilnehmer assoziiert. Manche Patienten waren aufgrund ihrer hohen Erwartungen vom postoperativen Ergebnis enttäuscht, sodass sie keine weiteren Termine wahrnahmen. Es gab jedoch auch einen Teilnehmer, der so zufrieden mit dem postoperativen Ergebnis war, dass er keinen Grund mehr darin sah, den weiten Anfahrtsweg zu unserer Klinik auf sich zu nehmen.

Die Inhomogenität des Patientengutes, die Diskontinuität in der Datenerhebung sowie die geringe Größe der Stichprobe beeinflussen die Datenauswertung. Liegen kleine Stichproben vor, können relevante Unterschiede in der Varianzanalyse ggf. nicht dargestellt werden, und es kommt zu einer großen Streubreite. Es gilt: je kleiner der darzustellende Unterschied, desto größer muss der Umfang der Stichprobe sein. Das bedeutet, dass sehr wahrscheinlich doch relevante Unterschiede innerhalb der erhobenen Daten dieser Studie vorliegen, diese jedoch aufgrund der kleinen Stichprobe nicht dargestellt werden können. In unserer Auswertung zeigte sich beispielsweise im Rahmen der Messung des PWG zwischen dem zweiten (drei Monate postoperativ) und vierten (zwölf Monate postoperativ) Messzeitpunkt ein relevanter Unterschied von $p=0,0694$, welcher jedoch nicht signifikant (Signifikanzniveau $p<0,05$) war. Vergleicht man zudem den mittleren L-Dex und die mittleren

PWG-Messwerte aller Patienten im Verlauf (Abbildungen 20 und 28) mit den mittleren Punktwerten des gesamten Fragebogens (Abbildung 36) sowie des AOFAS Score (Abbildung 40), des CES-D Scale (Abbildung 41) und der selbst-konzipierten Fragen (Abbildung 42), so zeigen sich in den graphischen Darstellungen jeweils absteigende Kurvenverläufe, die einen direkten Zusammenhang vermuten lassen. Ein größerer Stichprobenumfang hätte folglich einen ggf. signifikanten Zusammenhang zwischen L-Dex oder dem PWG und der Lebensqualität darstellen können.

5 Ausblick

Die operative Therapie des sekundären Beinlymphödems hat sich in den letzten Jahren immer weiter entwickelt und bietet mit den neuen „supermikrochirurgischen“ Verfahren immer bessere Möglichkeiten einer effizienten Therapie. Wie zahlreiche Studien und die Ergebnisse unserer Arbeit gezeigt haben, ist neben der großen Säule der konservativen Therapie auch die mikrochirurgische Therapie mehr und mehr eine gute Option, den Patienten Linderung ihrer Symptome und somit oftmals auch eine Steigerung der Lebensqualität zu verschaffen.

Ein Kernthema ist dabei die frühzeitige Diagnosestellung sowie die frühzeitige Therapie. In den zahlreichen Patientengesprächen bestätigte sich, dass es teilweise immer noch ein Aufklärungsdefizit über die Komplikationen sowie die Diagnose- und Therapiemöglichkeiten des sekundären Lymphödems, nicht nur unter den Patienten selbst, sondern auch innerhalb des Fachpersonals, inklusive der Ärzteschaft, gibt. Dies gilt es in Zukunft zu beheben und eine engere Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Fachdisziplinen zu schaffen, um den Patienten schnellstmöglich die nötige und für sie individuell bedarfsgerechte Therapie zukommen zu lassen.

Um die korrekte und bedarfsgerechte Therapie zu finden, ist eine sorgfältige Anamnese- und Befunderhebung von zentraler Bedeutung. Trotz fortschreitender technischer Möglichkeiten existiert bislang jedoch noch kein allgemeingültiges und validiertes Diagnoseschema. Ein solches Diagnoseschema sollte zuverlässige, untersucherunabhängige Informationen über das Lymphgefäßsystem liefern und auf diese Weise in der Lage sein, eine objektive und allgemein anerkannte Stadieneinteilung zu schaffen. Auf dieser Stadieneinteilung basierend, könnte anschließend die Indikation für eine operative Therapie gestellt werden. Da die Dauer der Persistenz eines Lymphödems nicht unbedingt mit dem Ausmaß der bereits erfolgten Umbauprozesse des Gewebes einhergeht, sollte bei in Frage kommender chirurgischer Therapie die Befunderhebung möglichst frühzeitig erfolgen. Hier bedarf es weiterer klinischer Untersuchungen, die dazu beitragen, in Zukunft ein entsprechendes allgemeingültiges Diagnoseschema zu erstellen.

6 Zusammenfassung

Das sekundäre Beinlymphödem ist eine chronisch-progrediente Erkrankung des Lymphgefäßsystems der unteren Extremität, welches in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nach onkologisch-chirurgischer Therapie und Radiatio auftritt. Es kann zu einem großen Leidensdruck und Einschränkungen der Lebensqualität führen und ist bis heute nicht heilbar. Zunehmend gewinnen die mikrochirurgischen Verfahren an Bedeutung, welche darauf abzielen, das Lymphabflusshindernis zu umgehen und bestenfalls den natürlichen Lymphfluss wieder herzustellen.

Ziel dieser prospektiven klinischen Arbeit war es, die autologe Lymphgefäßtransplantation nach Baumeister, die autologe supraklavikuläre Lymphknotentransplantation sowie die lympho-venösen Anastomosen nach Koshima miteinander zu vergleichen und das postoperative Outcome mit der Lebensqualität der Patienten, ermittelt durch einen Fragebogen, in Zusammenhang zu stellen. Weiterhin war das Ziel, die postoperativen Zusammenhänge zwischen dem klinischen Bild des jeweiligen Lymphödems und den erhobenen Daten aus einer Umfangsmessung, einer Bioimpedanzmessung (mit L-Dex® U400 (Impedimed)) und einer Messung des PWG (mit MoistureMeterD Compact® (Delfin Technologies Ltd, Finland)) darzustellen und die Integrierbarkeit der technischen Geräte in den klinischen Alltag sowie deren Eignung für eine postoperative Verlaufskontrolle zu untersuchen.

Das Patientenkollektiv bestand aus 16 Patienten (ein Mann, 15 Frauen), die sich im Studienzeitraum Mai 2012 bis Mai 2015 in der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie der Universitätsmedizin Göttingen aufgrund ihres sekundären Beinlymphödems in Behandlung befanden. Die Messungen wurden präoperativ sowie drei, sechs und zwölf Monate postoperativ durchgeführt. Gleicher zeitlicher Ablauf galt für die Aushändigung des Fragebogens.

Die mittleren Umfangsmesswerte des Gesamtkollektivs änderten sich kaum, nämlich von 42,6 ± 2,4 cm (Mittelwert ± KI), präoperativ auf 42,7 ± 2,6 cm, zwölf Monate postoperativ. Der mittlere L-Dex reduzierte sich hingegen von 50,5 ± 16,9 auf 40,0 ± 13,6 und der PWG sank von 55,2 ± 1,3 % auf 54,6 ± 1,5 %. Die Punktwerte des Fragebogens fielen von 15,4 ± 2,9 auf 12,2 ± 3,4, wobei insbesondere die Fragenteile des CES-D Scale (von 17,5 ± 4,9 auf 12,5 ± 7,7) und die Fragen zu Einschränkungen im alltäglichen Leben der Patienten (von 23,5 ± 2,3 auf 19,8 ± 4,0) gute Ergebnisse erzielten. In der Varianzanalyse wurde ein p-Wert von $p<0,05$ als signifikant gewertet. Zwischen dem ersten (präoperativ) und dem

dritten (sechs Monate postoperativ) sowie zwischen dem zweiten (drei Monate postoperativ) und dem dritten (sechs Monate postoperativ) Messzeitpunkt des PWG zeigten sich signifikante Unterschiede von $p<0,001$. Weitere statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht dargestellt werden.

Aufgrund des kleinen Stichprobenumfangs und der Heterogenität des Patientenkollektivs kann keines der mikrochirurgischen Verfahren als überlegen eingestuft werden, vielmehr muss nach sorgfältiger Anamnese- und Befunderhebung eine individuelle und fallabhängige Operationsindikation gestellt werden. Lediglich in Bezug auf die lympho-venösen Anastomosen kamen wir zu dem Schluss, dass dieses Verfahren möglichst ausschließlich in frühen Lymphödemstadien oder in Kombination mit einer autologen Lymphgefäß- oder Lymphknotentransplantation durchgeführt werden sollte. Insbesondere in der Einzelfallbetrachtung zeigte sich, dass sich zwar nicht in jedem Fall eine Umfangsreduktion eingestellt hatte, die operativen Eingriffe jedoch in der Mehrzahl der Fälle zu einer Linderung der Symptome, weicherer Haut und zu einem schnelleren Abschwellen bei Hochlagerung führen konnten.

Weiterhin ließen sich zwischen den Messergebnissen (Umfang, L-Dex, PWG) und den ermittelten Punktwerten des Fragebogens direkte Zusammenhänge erkennen, obgleich rechnerisch keine signifikante Korrelation darstellbar war. Das spricht dafür, dass die untersuchten operativen Verfahren dazu beitragen können, die Lebensqualität der Patienten zu steigern.

In der postoperativen Verlaufskontrolle präsentierten sich die Geräte L-Dex® U400 und MoistureMeterD Compact® als einfach zu handhabende und untersucherunabhängige Messverfahren. Sie sind für die postoperative Verlaufsdokumentation zu empfehlen, im Rahmen einer Erstdiagnose sollten sie jedoch eher zurückhaltend eingesetzt werden.

In Zusammenschau der Ergebnisse sind die mikrochirurgischen Verfahren ein gutes therapeutisches Mittel, um eine Symptomlinderung und eine Steigerung der Lebensqualität der Patienten zu bewirken. Keines der untersuchten Verfahren konnte als überlegen eingestuft werden. Von besonderer Bedeutung für die Indikationsstellung sind eine fundierte Anamnese- und Befunderhebung. Die Arbeit umfasste nur eine kleine Stichprobe von $n=16$ Patienten. Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit gehen wir davon aus, dass sich im Falle eines größeren Stichprobenumfangs durchaus statistische Unterschiede und Zusammenhänge hätten darstellen lassen können.

7 Anhang

Fragebogen

1. Schmerz:	1: keiner 2: leicht, gelegentlich 3: mittelmäßig, täglich 4: heftig, fast immer	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
2. Funktion:	1: keine Einschränkung, keine Stütze/Hilfe 2: keine Einschränkung bei täglichen Aktivitäten, Einschränkung bei Freizeitaktivitäten, keine Hilfen 3: Einschränkung bei den täglichen Aktivitäten, Freizeitaktivitäten, Stock 4: Starke Einschränkungen bei täglichen Aktivitäten, Gehstütze, Krücke, Rollstuhl, Korsett	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
3. Gehstrecke (in Häuserblocks):	1: mehr als 6 2: 4 bis 6 3: 1 bis 3 4: weniger als 1	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
4. Gehen auf Oberflächen:	1: keine Schwierigkeiten auf sämtlichen Oberflächen 2: geringe Schwierigkeiten auf unebenem Terrain, Treppen, Neigungen, Leiter 3: große Schwierigkeiten auf unebenem Terrain, Treppen, Neigungen, Leiter	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt.
5. Gangabnormalität:	1: keine, leichte 2: augenscheinliche 3: erhebliche	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt.
6. Heben/Senken des Fußes:	1: normal, leichte Einschränkung (30° oder mehr) 2: mäßige Einschränkung (15°-29°) 3: starke Einschränkung (weniger als 15°)	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt.
7. Hinterfußbewegung (Inversion/Eversion):	1: normal oder leichte Einschränkungen (75%-100% von normal) 2: mäßige Einschränkung (25%-74%) 3: massive Einschränkung (weniger als 25%)	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt.
8. Schuhwerk	1: Modische Konfektionsschuhe ohne Einlagen 2: Konfektionsschuhe mit Einlagen 3: Orthopädische Schuhe	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt.
9. Wie häufig fühlen Sie sich durch Ihr Lymphödem eingeschränkt: An Ihrem Arbeitsplatz?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.

10. Bei Ihren Hobbys?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
11. Beim Sport?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
12. Im Haushalt?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
13. In Ihrem Sexualleben?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
14. Haben Sie Angst vor einer Verschlimmerung oder gar Wiederkehr des Ödems?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
15. Schämen Sie sich in der Öffentlichkeit mit beinfreier Kleidung aufzutreten?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
16. Haben Sie Schwierigkeiten passende Kleidung zu finden?	1: sehr oft 2: oft 3: manchmal 4: selten 5: nie	□ 4 Pkt. □ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
In der vergangenen Woche **17. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen.**	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
18. war mir nicht nach Essen zumute, hatte ich keinen Appetit.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
19. hatte ich das Gefühl, selbst mit Hilfe meiner Familie oder Freunde, meinen Trübsinn nicht abschütteln zu können.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
20. hatte ich das Gefühl ebenso gut wie andere Menschen zu sein.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.

21. ist es mir schwer gefallen, mich auf die jeweilige Aufgabe zu konzentrieren.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
22. fühlte ich mich niedergeschlagen.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
23. empfand ich alles als anstrengend.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
24. blickte ich voller Zuversicht in die Zukunft.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
25. empfand ich mein Leben als gescheitert.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
26. war ich ängstlich.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
27. habe ich unruhig geschlafen.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
28. war ich glücklich.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
29. habe ich weniger als sonst geredet.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
30. fühlte ich mich einsam.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
31. waren die Menschen unfreundlich.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
32. hatte ich Spaß am Leben.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 3 Pkt. □ 2 Pkt. □ 1 Pkt. □ 0 Pkt.
33. musste ich grundlos weinen.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.

34. war ich traurig.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
35. hatte ich das Gefühl, dass mich die Menschen nicht mögen.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.
36. bin ich nicht „in Gang" gekommen.	1: selten/nie, unter einem Tag 2: manchmal/gelegentlich, 1-2 Tage 3: öfters/häufiger, 3-4 Tage 4: meistens/ständig, 5-7 Tage	□ 0 Pkt. □ 1 Pkt. □ 2 Pkt. □ 3 Pkt.

Pkt.: Punkte

8 Literaturverzeichnis

Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, Kubota Y, Hasegawa M, Tokumoto H, Ishigaki T, Togawa T, Kuyama J, Satoh K (2015): Comparison of Vascularized Supraclavicular Lymph Node Transfer and Lymphaticovenular Anastomosis for Advanced Stage Lower Extremity Lymphedema: Ann Plast Surg 74, 573–579

Alanen E, Lahtinen T, Nuutinen J (1998): Measurement of dielectric properties of subcutaneous fat with open-ended coaxial sensors. Phys Med Biol 43, 475–485

Alanen E, Lahtinen T, Nuutinen J (1999): Penetration of electromagnetic fields of an open-ended coaxial probe between 1 MHz and 1 GHz in dielectric skin measurements. Phys Med Biol 44, N169–N176

Althubaiti GA, Crosby MA, Chang DW (2013): Vascularized supraclavicular lymph node transfer for lower extremity lymphedema treatment. Plast Reconstr Surg 131, 133e–135e

Alvin A, Diehl J, Lindsten J, Lodin A (1967): Lymph vessel hypoplasia and chromosome aberrations in 6 patients with Turner`s syndrome. Acta Derm Venereol 47, 25

Aschen SZ, Farias-Eisner G, Cuzzone DA, Albano NJ, Ghanta S, Weitman ES, Ortega S, Mehrara BJ (2014): Lymph node transplantation results in spontaneous lymphatic reconnection and restoration of lymphatic flow. Plast Reconstr Surg 133, 301–310

Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG (2016): Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. Lancet Oncol 17, e392–e405

Azzali G (1982): The ultrastructural basis of lipid transport in the absorbing lymphatic vessel. J Submicrosc Cytol 14, 45–54

Batista BN, Becker C, Germain M (2013): Vascularized Lymph Node Transfer for Patients with Secondary Inferior Limb Lymphedema: Plast Reconstr Surg 132, 32–33

Batista BN, Germain M, Faria JCM, Becker C (2017): Lymph node flap transfer for patients with secondary lower limb lymphedema. Microsurgery 37, 29–33

Baumeister RGH (1983): Mikrochirurgie des Lymphgefäßsystems. Chirurg 54, 374–378

Baumeister RGH (2009): Lymphödem und Lymphgefäßchirurgie. Gefässchirurgie 14, 401–409

Baumeister RGH, Seifert J, Hahn D (1981a): Autotransplantation of lymphatic vessels. Lancet 1, 147

Baumeister RGH, Seifert J, Wiebecke B, Hahn D (1981b): Experimental basis and first application of clinical lymph vessel transplantation of secondary lymphedema. World J Surg 5, 401–407

Baumeister RGH, Siuda S, Bohmert H, Moser E (1986): A microsurgical method for reconstruction of interrupted lymphatic pathways: autologous lymph-vessel transplantation for treatment of lymphedemas. Scand J Plast Reconstr Surg 20, 141–146

Baumeister RGH, Mayo W, Notohamiprodjo M, Wallmichrath J, Springer S, Frick A (2016): Microsurgical Lymphatic Vessel Transplantation. J Reconstr Microsurg 32, 34–41

Bean JF, Hebal F, Hunter CJ (2015): A single center retrospective review of hair tourniquet syndrome and a proposed treatment algorithm. J Pediatr Surg 50, 1583–1585

Becker C (2016): Autologous Lymph Node Transfers. J Reconstr Microsurg 32, 28–33

Becker C, Hidden G, Godart S, Maurage H, Pecking A (1991): Free lymphatic transplant. Eur J Lymphol 6, 75–80

Becker C, Assouad J, Riquet M, Hidden G (2006): Postmastectomy Lymphedema: Long-term Results Following Microsurgical Lymph Node Transplantation. Ann Surg 243, 313–315

Becker C, Vasile JV, Levine JL, Batista BN, Studinger RM, Chen CM, Riquet M (2012): Microlymphatic surgery for the treatment of iatrogenic lymphedema. Clin Plast Surg 39, 385–398

Bellini C, Witte MH, Campisi C, Bonioli E, Boccardo F (2009): Congenital lymphatic dysplasias: genetics review and resources for the lymphologist. Lymphology 42, 36–41

Berens von Rautenfeld D, Drenckhahn D: Lymphgefäße. In: Drenckhahn D (Hrsg.): Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 2; 16. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2004, 168–173

Blaney JM, McCollum G, Lorimer J, Bradley J, Kennedy R, Rankin JP (2015): Prospective surveillance of breast cancer-related lymphoedema in the first-year post-surgery: feasibility and comparison of screening measures. Support Care Cancer 23, 1549–1559

Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, Ferrero S, Murelli F, Campisi C (2009): Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. Ann Surg Oncol 16, 703–708

Boccardo F, Casabona F, DeCian F, Friedman D, Murelli F, Puglisi M, C. Campisi C, Molinari L, Spinaci S, Dessalvi S, Campisi C (2014): Lymphatic Microsurgical Preventing Healing Approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: Over 4 years follow-up. Microsurgery 34, 421–424

Boggon RP, Palfrey AJ (1973): The microscopic anatomy of human lymphatic trunks. J Anat 114, 389–405

Bollinger A (1993): Microlymphatics of human skin. Int J Microcirc Clin Exp 12, 1–15

Bollinger A, Isenring G, Franzeck UK, Brunner U (1983): Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and connatal lymphedema (Milroy's disease). Lymphology 16, 27–30

Borgstrom B, Laurell CB (1953): Studies of lymph and lymph-proteins during absorption of fat and saline by rats. Acta Physiol Scand 29, 264–280

Brandes R, Busse R: Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen. 31. Auflage; Springer, Heidelberg 2010, 572–626

Brauer WJ (1996): Lymphszintigraphie, Diagnostik mit dem Laufbandergometer. Lymphologie 20, 87–89

Brauer WJ (2005): Fehlermöglichkeiten bei der Indikationsstellung, Durchführung und Interpretation der Funktionslymphszintigraphie. LymphForsch 9, 85–90

Brauer WJ, Weissleder H (2002): Methodik und Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie: Erfahrungen bei 924 Patienten. Phlebologie 31, 118–125

Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, Sarfarazi M, Jeffery S, Mortimer P (2005): Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. J Med Genet 42, 98–102

Brorson H, Svensson H (1997): Complete reduction of lymphoedema of the arm by liposuction after breast cancer. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 31, 137–143

Brorson H, Svensson H (1998): Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. Plast Reconstr Surg 102, 1058–1068

Brorson H, Svensson H, Norrgren K, Thorsson O (1998): Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. Lymphology 31, 156–172

Brorson H, Ohlin K, Olsson G, Svensson B, Svensson H (2008a): Controlled compression and liposuction treatment for lower extremity lymphedema. Lymphology 41, 52–63

Brorson H, Ohlin K, Svensson B (2008b): The facts about liposuction as a treatment for lymphoedema. J Lymphoedema 3, 38

Cambria RA, Gloviczki P, Naessens JM, Wahner HW (1993): Noninvasive evaluation of the lymphatic system with lymphoscintigraphy: a prospective, semiquantitative analysis in 386 extremities. J Vasc Surg 18, 773–782

Campisi C, Boccardo F (2002): Lymphedema and microsurgery. Microsurgery 22, 74–80

Campisi C, Boccardo F, Tacchella M (1995): Reconstructive microsurgery of lymph vessels: the personal method of lymphatic-venous-lymphatic (LVL) interpositioned grafted shunt. Microsurgery 16, 161–166

Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Macciò A, Napoli F (2001): Long-term results after lymphatic-venous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. Microsurgery 21, 135–139

Campisi C, Bellini C, Campisi C, Accogli S, Bonioli E, Boccardo F (2010): Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results. Microsurgery 30, 256–260

Campisi CC, Ryan M, Boccardo F, Campisi C (2016): A Single-Site Technique of Multiple Lymphatic-Venous Anastomoses for the Treatment of Peripheral Lymphedema: Long-Term Clinical Outcome. J Reconstr Microsurg 32, 42–49

Carlson JA (2014): Lymphedema and subclinical lymphostasis (microlymphedema) facilitate cutaneous infection, inflammatory dermatoses, and neoplasia: A locus minoris resistentiae. Clin Dermatol 32, 599–615

Casley-Smith JR, Gaffney RM (1981): Excess plasma proteins as a cause of chronic inflammation and lymphodema: quantitative electron microscopy. J Pathol 133, 243–272

Casley-Smith JR, Clodius L, Piller NB (1980): Tissue changes in chronic experimental lymphoedema in dogs. Lymphology 13, 130–141

Chang DW, Suami H, Skoracki R (2013): A prospective analysis of 100 consecutive lymphovenous bypass cases for treatment of extremity lymphedema. Plast Reconstr Surg 132, 1305–1314

Charles RH: Elephantiasis Scroti. In: Latham AC, English TC (Hrsg.): A System of Treatment. Band 3; J & A Churchill, London 1912, 504

Cheng M-H, Huang J-J, Nguyen DH, Saint-Cyr M, Zenn MR, Tan BK, Lee C-L (2012): A novel approach to the treatment of lower extremity lymphedema by transferring a vascularized submental lymph node flap to the ankle. Gynecol Oncol 126, 93–98

Cheng M-H, Chen S-C, Henry SL, Tan BK, Chia-Yu Lin M, Huang J-J (2013): Vascularized Groin Lymph Node Flap Transfer for Postmastectomy Upper Limb Lymphedema: Flap Anatomy, Recipient Sites, and Outcomes. Plast Reconstr Surg 131, 1286–1298

Cheng M-H, Huang J-J, Wu C-W, Yang C-Y, Lin C-Y, Henry SL, Kolios L (2014): The mechanism of vascularized lymph node transfer for lymphedema: natural lymphaticovenous drainage. Plast Reconstr Surg 133, 192e–198e

Chlebicki MP, Oh CC (2014): Recurrent Cellulitis: Risk Factors, Etiology, Pathogenesis and Treatment. Curr Infect Rep 16, 422

Ciudad P, Manrique OJ, Date S, Sacak B, Chang W-L, Kiranantawat K, Lim SY, Chen H-C (2017): A head-to-head comparison among donor site morbidity after vascularized lymph node transfer: Pearls and pitfalls of a 6-year single center experience. J Surg Oncol 115, 37–42

Cook KH, Park MC, Lee IJ, Lim SY, Jung YS (2016): Vascularized Free Lymph Node Flap Transfer in Advanced Lymphedema Patient after Axillary Lymph Node Dissection. J Breast Cancer 19, 92–95

Cornish B (2006): Bioimpedance analysis: scientific background. Lymphat Res Biol 4, 47–50

Cornish BH, Ward LC, Thomas BJ (1992): Measurement of extracellular and total body water of rats using multiple frequency bioelectrical impedance analysis. Nutr Res 12, 657–666

Cornish BH, Thomas BJ, Ward LC (1993): Improved prediction of extracellular and total body water using impedance loci generated by multiple frequency bioelectrical impedance analysis. Phys Med Biol 38, 337–346

Cornish BH, Chapman M, Thomas BJ, Ward LC, Bunce IH, Hirst C (2000): Early diagnosis of lymphedema in postsurgery breast cancer patients. Ann N Acad Sci 904, 571–575

Cornish BH, Chapman M, Hirst C, Mirolo B, Bunce IH, Ward LC, Thomas BJ (2001): Early diagnosis of lymphedema using multiple frequency bioimpedance. Lymphology 34, 2–11

Czerniec SA, Ward LC, Kilbreath SL (2015): Assessment of Breast Cancer-Related Lymphedema: A Comparison of Moisture Meter and Spot Bioimpedance Measurement. Lymphat Res Biol 13, 10–19

Dale RF (1985): The inheritance of primary lymphoedema. J Med Genet 22, 274–278

Damstra RJ, Jagtman EA, Steijlen PM (2010): Cancer-related secondary lymphoedema due to cutaneous lymphangitis carcinomatosa: clinical presentations and review of literature. Eur J Cancer Care 19, 669–675

Danese C, Bower R, Howard J (1962): Experimental anastomoses of lymphatics. Arch Surg 84, 6–9

De Fátima Guerreiro Godoy M, Pereira De Godoy JM (2015): Factitious lymphedema of the arm: case report and review of publications. Eur J Phys Rehabil Med 51, 337–339

Degni M (1981): New microsurgical technique of lymphatico-venous anastomosis for the treatment of lymphedema. Lymphology 14, 61–63

Dimakakos E, Arkadopoulos N, Katsenis K, Toumpis S, Syrigos K (2009): Emmanuil Kondoleon: pioneer in surgical treatment for lymphedema. Lymphology 42, 42–45

Dixon JB, Raghunathan S, Swartz MA (2009): A tissue-engineered model of the intestinal lacteal for evaluating lipid transport by lymphatics. Biotechnol Bioeng 103, 1224–1235

Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM: Gray's Anatomy for Students. Churchill Livingstone/Elsevier, Philadelphia 2005

Dreyer G, Norões J, Figueredo-Silva J, Piessens WF (2000): Pathogenesis of lymphatic disease in bancroftian filariasis: a clinical perspective. Parasitol Today 16, 544–548

Dumanian GA, Futrell JW (1996): The Charles Procedure: Misquoted and Misunderstood Since 1950. Plast Reconstr Surg 98, 1258–1263

Dunberger G, Lind H, Steineck G, Waldenström A-C, Nyberg T, al-Abany M, Nyberg U, Avall-Lundqvist E (2010): Fecal incontinence affecting quality of life and social functioning among long-term gynecological cancer survivors. Int J Gynecol Cancer 20, 449–460

Dunberger G, Lindquist H, Waldenström A-C, Nyberg T, Steineck G, Åvall-Lundqvist E (2013): Lower limb lymphedema in gynecological cancer survivors-effect on daily life functioning. Support Care Cancer 21, 3063–3070

Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, Sassolas B, Guillaume JC, Grob JJ, Bastuji-Garin S (1999): Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. BMJ 318, 1591–1594

Dylke ES, McEntee MF, Schembri GP, Brennan PC, Bailey E, Ward LC, Kilbreath SL (2013): Reliability of a radiological grading system for dermal backflow in lymphoscintigraphy imaging. Acad Radiol 20, 758–763

Eberhardt RT, Raffetto JD (2014): Chronic venous insufficiency. Circulation 130, 333–346

Ehmke H: Das Kreislaufsystem. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.): Physiologie. 7. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2014, 213–265

Erdogan Iyigun Z, Selamoglu D, Alco G, Pilancı KN, Ordu C, Agacayak F, Elbüken F, Bozdogan A, Ilgun S, Guler Uysal F, Ozmen V (2015): Bioelectrical impedance for detecting and monitoring lymphedema in patients with breast cancer. Preliminary results of the florence nightingale breast study group. Lymphat Res Biol 13, 40–45

Felmerer G, Sattler T, Lohrmann C, Tobbia D (2012): Treatment of various secondary lymphedemas by microsurgical lymph vessel transplantation. Microsurgery 32, 171–177

Felmerer G, Ernst J, Bürger T, Stepniewski A, Aung T (2014): Classification and therapy of square toes in patients with chronic Lymphedema. LymphForsch 2, 60–65

Felmerer G, Dowlatshahi AS, Stark GB, Földi E, Földi M, Ahls MG, Ströbel P, Aung T (2016): Lymphangiosarcoma: Is Stewart-Treves Syndrome a Preventable Condition? Lymphat Res Biol 14, 35–39

Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barmada MM, Finegold DN (1998): Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. Hum Mol Genet 7, 2073–2078

Földi E, Földi M, Weissleder H (1985): Conservative treatment of lymphoedema of the limbs. Angiology 36, 171–180

Földi E, Sauerwald A, Hennig B (2000): Effect of complex decongestive physiotherapy on gene expression for the inflammatory response in peripheral lymphedema. Lymphology 33, 19–23

Földi E, Földi M, Clodius L, Neu H: Lymphostatische Krankheitsbilder. In: Földi M, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. 5. Auflage; Urban & Fischer, München 2002, 253–348

Földi M, Földi E: Die akute Entzündung. In: Földi M, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. 5. Auflage; Urban & Fischer, München 2002a, 443–448

Földi M, Földi E: Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. In: Földi M, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. 5. Auflage; Urban & Fischer, München 2002b, 209–252

Földi M, Strössenreuther RHK: Foundations of manual lymph drainage. 3. Auflage; Elsevier Mosby, St. Louis 2004

Földi M, Clodius L, Casley-Smith JR: Das Lymphödem. In: Hornstein OP, Hundeiker M, Schönfeld J (Hrsg.): Neue Entwicklungen in der Dermatologie. Band 4; Springer, Berlin 1987, 107–122

Fu MR, Axelrod D, Haber J (2008): Breast-cancer-related lymphedema: information, symptoms, and risk-reduction behaviors. J Nurs Sch 40, 341–348

Fu MR, Chen CM, Haber J, Guth AA, Axelrod D (2010): The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. Ann Surg Oncol 17, 1847–1853

Fu MR, Cleland CM, Guth AA, Kayal M, Haber J, Cartwright F, Kleinman R, Kang Y, Scagliola J, Axelrod D (2013): L-dex ratio in detecting breast cancer-related lymphedema: reliability, sensitivity, and specificity. Lymphology 46, 85–96

Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG (2008): Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. Strahlenther Onkol 184, 206–211

Gashev AA (2008): Lymphatic vessels: pressure- and flow-dependent regulatory reactions. Ann N Acad Sci 1131, 100–109

Gashev AA, Davis MJ, Delp MD, Zawieja DC (2004): Regional variations of contractile activity in isolated rat lymphatics. Microcirculation 11, 477–492

Gaw R, Box R, Cornish B (2011): Bioimpedance in the assessment of unilateral lymphedema of a limb: the optimal frequency. Lymphat Res Biol 9, 93–99

Giannardi GF, Pelu G, Zampi G (1960): The clinical picture and histopathological basis of the so-called Stewart-Treves syndrome. Arch Vecchi Anat Patol 34, 361–389

Gilbert A, O'Brien BM, Vorrath JW, Sykes PJ (1976): Lymphaticovenous anastomosis by microvascular technique. Br J Plast Surg 29, 355–360

Gmeinwieser J, Lehner K, Golder W (1988): Indirekte Lymphographie: Indikationen, Technik, klinische Ergebnisse. RoFo 149, 642–647

Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW: Malignant vascular tumors. In: Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW (Hrsg.): Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 6. Auflage; Saunders/Elsevier, Philadelphia 2014, 703–732

Goldsmith HS (1974): Long term evaluation of omental transposition for chronic lymphedema. Ann Surg 180, 847–849

Goodpasture JC, Bunkis J (1986): Quantitative analysis of blood and fat in suction lipectomy aspirates. Plast Reconstr Surg 78, 765–772

Goyal P, Chaudry G, Alomari AI: Conventional Imaging Modalities for the Diagnosis of Lymphedema. In: Greene AK, Slavin SA, Brorson H (Hrsg.): Lymphedema; Springer International Publishing, Cham 2015, 149–155

Guyton AC (1963): A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. Circ Res 12, 399–414

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE (1971): Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51, 527–563

Hadjis NS, Carr DH, Banks L, Pflug JJ (1985): The role of CT in the diagnosis of primary lymphedema of the lower limb. AJR Am J Roentgenol 144, 361–364

Handley WS (1908): Lymphangioplasty: a new method for the relief of the brawny arm of breast-cancer and for similar conditions of lymphatic oedema. Lancet 171, 783–785

Handley WS (1910): Hunterian lectures on the surgery of the lymphatic system. Br Med J 1, 853–864

Hann D, Winter K, Jacobsen P (1999): Measurement of depressive symptoms in cancer patients: evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D). J Psychosom Res 46, 437–443

Hara H, Mihara M, Hasegawa K, Yamanaka K (2016): Lymphatic dysfunction after ligation surgery for varicose vein. SAGE Open Med Case Rep 4, 2050313X16672154

Hasselhof V, Sperling A, Buttler K, Ströbel P, Becker J, Aung T, Felmerer G, Wilting J (2016): Morphological and Molecular Characterization of Human Dermal Lymphatic Collectors. PLoS One 11, e0164964

Hauck G (1972): Pathways between capillaries and lymphatics. Pflugers Arch 336, 55–57

Hauck G, Castenholz A (1992): Contribution of prelymphatic structures to lymph drainage. Z Lymphol 16, 6–9

Herold G: Innere Medizin. Gerd Herold (Verlag), Köln 2017

Herpertz U: Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. 4. Auflage; Schattauer, Stuttgart 2010

Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC (1969): Correlation of whole-body impedance with total body water volume. J Appl Physiol 27, 531–534

Homans J (1936): The treatment of elephantiasis of the legs: a preliminary report. N Engl J Med 215, 1099–1104

https://www.krankenhaus-rummelsberg.de/fileadmin/bilderpool/rummelsberg/merkblaetter_richter/aofas_deutsch.pdf; Zugriff am 04.10.2017

http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd/; Zugriff am 29.09.2017

http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd_compact/; Zugriff am 29.09.2017

http://www.delfintech.com/en/product_information/moisturemeterd_compact/moisturemeter_d_compact_technical_details/; Zugriff am 29.09.2017

http://www.drktg.de/mz/pdf/downloads/CES-D.pdf; Zugriff am 04.10.2017

http://www.who.int/lymphatic_filariasis/epidemiology/en/; Zugriff am 14.09.2017

Huang GK, Hu RQ, Liu ZZ, Shen YL, Lan TD, Pan GP (1985): Microlymphaticovenous anastomosis in the treatment of lower limb obstructive lymphedema: analysis of 91 cases. Plast Reconstr Surg 76, 671–685

Illouz Y-G (1980): Une nouvelle technique pour les lipodystrophies localisées. Rev Chir Esth Franc 9, 6

Illouz YG (1983): Body contouring by lipolysis: a 5-year experience with over 3000 cases. Plast Reconstr Surg 72, 591–597

Inghammar M, Rasmussen M, Linder A (2014): Recurrent erysipelas-risk factors and clinical presentation. BMC Infect Dis 14, 270

International Society of Lymphology (ISL) (2013): The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology 46, 1–11

Ito R, Wu C-T, Lin MC-Y, Cheng M-H (2016): Successful treatment of early-stage lower extremity lymphedema with side-to-end lymphovenous anastomosis with indocyanine green lymphography assisted. Microsurgery 36, 310–315

Jain MS, Danoff JV, Paul SM (2010): Correlation between bioelectrical spectroscopy and perometry in assessment of upper extremity swelling. Lymphology 43, 85–94

Jensen MR, Birkballe S, Nørregaard S, Karlsmark T (2012): Validity and interobserver agreement of lower extremity local tissue water measurements in healthy women using tissue dielectric constant. Clin Physiol Funct Imaging 32, 317–322

Johnson OW, Chick JFB, Chauhan NR, Fairchild AH, Fan C-M, Stecker MS, Killoran TP, Suzuki-Han A (2016): The thoracic duct: clinical importance, anatomic variation, imaging, and embolization. Eur Radiol 26, 2482–2493

Kaiserling E: Morphologische Alterationen. In: Földi M, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. 5. Auflage; Urban & Fischer, München 2002, 349–398

Karri V, Yang M-C, Lee IJ, Chen S-H, Hong JP, Xu E-S, Cruz-Vargas J, Chen H-C (2011): Optimizing outcome of charles procedure for chronic lower extremity lymphoedema. Ann Plast Surg 66, 393–402

Kasseroller RG (1998): The Vodder School: the Vodder method. Cancer 83, 2840–2842

Kaulesar Sukul DM, den Hoed PT, Johannes EJ, van Dolder R, Benda E (1993): Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. J Biomed Eng 15, 477–480

Kinmonth JB, Wolfe JH (1980): Fibrosis in the lymph nodes in primary lymphoedema. Histological and clinical studies in 74 patients with lower-limb oedema. Ann R Coll Surg Engl 62, 344–354

Kinnaert P (1973): Anatomical variations of the cervical portion of the thoracic duct in man. J Anat 115, 45–52

Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M (1994): Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. Foot Ankle Int 15, 349–353

Kiyonaga M, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Sai M, Okada F (2012): Thoracic duct and cisterna chyli: evaluation with multidetector row CT. Br J Radiol 85, 1052–1058

Klein JA (1987): The tumescent technique for lipo-suction surgery. Am J Cosmet Surg 4, 263–267

Kondoleon E (1912a): Die chirurgische Behandlung der elephantiastischen Oedeme durch eine neue Methode der Lymphableitung. Münch Med Wschr 59, 2726–2729

Kondoleon E (1912b): Die operative Behandlung der elephantiastischen Oedeme. Zentralbl Chir 39, 1022–1025

Koshima I, Kawada S, Moriguchi T, Kajiwara Y (1996): Ultrastructural observations of lymphatic vessels in lymphedema in human extremities. Plast Reconstr Surg 97, 397–407

Koshima I, Inagawa K, Urushibara K, Moriguchi T (2000): Supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis for the treatment of lymphedema in the upper extremities. J Reconstr Microsurg 16, 437–442

Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, Takahashi Y, Itoh S (2003): Long-term follow-up after lymphaticovenular anastomosis for lymphedema in the leg. J Reconstr Microsurg 19, 209–215

Koshima I, Narushima M, Mihara M, Yamamoto T, Hara H, Ohshima A, Kikuchi K, Todokoro K, Seki Y, Iida T, Nakagawa M (2016): Lymphadiposal Flaps and Lymphaticovenular Anastomoses for Severe Leg Edema: Functional Reconstruction for Lymph Drainage System. J Reconstr Microsurg 32, 50–55

Koskimies E, Syvänen J, Nietosvaara Y, Mäkitie O, Pakkasjärvi N (2015): Congenital constriction band syndrome with limb defects. J Pediatr Orthop 35, 100–103

Krylov VS, Milanov NO, Abalmasov KG, Sandrikov VA, Sadovnikov VI (1985): Reconstructive microsurgery in treatment of lymphoedema in extremities. Int Angiol 4, 171–175

Kubik S: Anatomie des Lymphgefäßsystems. In: Földi M, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. 5. Auflage; Urban & Fischer, München 2002, 1–178

Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T (2001): Development and clinical application of near-infrared surgical microscope: preliminary report. Minim Invasive Neurosurg 44, 240–242

Lahtinen T, Seppälä J, Viren T, Johansson K (2015): Experimental and Analytical Comparisons of Tissue Dielectric Constant (TDC) and Bioimpedance Spectroscopy (BIS) in Assessment of Early Arm Lymphedema in Breast Cancer Patients after Axillary Surgery and Radiotherapy. Lymphat Res Biol 13, 176–185

Laine JB, Howard JM (1963): Experimental lymphatico-venous anastomosis. Surg Forum 14, 111–112

Lanning P, Similä S, Suramo I, Paavilainen T (1978): Lymphatic abnormalities in Noonan's syndrome. Pediatr Radiol 7, 106–109

Lanz O (1911): Eröffnung neuer Abfuhrwege bei Stauung im Bauch und in den unteren Extremitäten. Zentralbl Chir 38, 153

Larson DL, Lewis SR (1967): Deep lymphatic system of the lower extremity. Am J Surg 113, 217–220

Leak LV (1976): The structure of lymphatic capillaries in lymph formation. Fed Proc 35, 1863–1871

Leak LV, Burke JF (1966): Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area. Am J Anat 118, 785–809

Leak LV, Burke JF (1968): Ultrastructural studies on the lymphatic anchoring filaments. J Cell Biol 36, 129–149

Lee M, McClure E, Reinertsen E, Granzow JW (2015): Lymphedema of the Upper Extremity following Supraclavicular Lymph Node Harvest. Plast Reconstr Surg 135, 1079e–1082e

Leitlinie Lymphödem s. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme

Lewis JM, Wald ER (1984): Lymphedema praecox. J Pediatr 104, 641–648

Lin C-H, Ali R, Chen S-C, Wallace C, Chang Y-C, Chen H-C, Cheng M-H (2009): Vascularized groin lymph node transfer using the wrist as a recipient site for management of postmastectomy upper extremity lymphedema. Plast Reconstr Surg 123, 1265–1275

Lippi G, Favaloro EJ, Cervellin G (2012): Hemostatic properties of the lymph: relationships with occlusion and thrombosis. Semin Thromb Hemost 38, 213–221

Liu N-F, Lu Q, Jiang Z-H, Wang C-G, Zhou J-G (2009): Anatomic and functional evaluation of the lymphatics and lymph nodes in diagnosis of lymphatic circulation disorders with contrast magnetic resonance lymphangiography. J Vasc Surg 49, 980–987

Liu N-F, Yan ZX, Wu XF (2012): Classification of lymphatic-system malformations in primary lymphoedema based on MR lymphangiography. Eur J Vasc Endovasc Surg 44, 345–349

Lockwood-Rayermann S (2007): Lymphedema in gynecologic cancer survivors: an area for exploration? Cancer Nurs 30, E11–E18

Lohrmann C, Foeldi E, Speck O, Langer M (2006): High-resolution MR lymphangiography in patients with primary and secondary lymphedema. AJR Am J Roentgenol 187, 556–561

Lohrmann C, Pache G, Felmerer G, Foeldi E, Schaefer O, Langer M (2009): Posttraumatic edema of the lower extremities: evaluation of the lymphatic vessels with magnetic resonance lymphangiography. J Vasc Surg 49, 417–423

Lu Q, Xu J, Liu N (2010): Chronic lower extremity lymphedema: a comparative study of high-resolution interstitial MR lymphangiography and heavily T2-weighted MRI. Eur J Radiol 73, 365–373

Lüllmann-Rauch R: Taschenlehrbuch Histologie. 5. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2015

Mallon EC, Ryan TJ (1994): Lymphedema and wound healing. Clin Dermatol 12, 89–93

Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, et al. (2006): Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst 98, 599–609

Mardonado AA, Chen R, Chang DW (2017): The use of supraclavicular free flap with vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: A prospective study of 100 consecutive cases. J Surg Oncol 115, 68–71

Marsch WC (2005): The lymphatic system and the skin. Classification, clinical aspects und histology. Hautarzt 56, 277–293

Maruyama K, Ii M, Cursiefen C, Jackson DG, Keino H, Tomita M, Van Rooijen N, Takenaka H, D'Amore PA, Stein-Streilein J, et al. (2005): Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from CD11b-positive macrophages. J Clin Invest 115, 2363–2372

Masia J, Pons G, Nardulli ML (2016): Combined Surgical Treatment in Breast Cancer-Related Lymphedema. J Reconstr Microsurg 32, 16–27

Mayrovitz HN (2007): Assessing local tissue edema in postmastectomy lymphedema. Lymphology 40, 87–94

Mayrovitz HN, Davey S, Shapiro E (2008): Localized tissue water changes accompanying one manual lymphatic drainage (MLD) therapy session assessed by changes in tissue dielectric constant inpatients with lower extremity lymphedema. Lymphology 41, 87–92

Mayrovitz HN, Weingrad DN, Davey S (2009a): Local tissue water in at-risk and contralateral forearms of women with and without breast cancer treatment-related lymphedema. Lymphat Res Biol 7, 153–158

Mayrovitz HN, Davey S, Shapiro E (2009b): Suitability of single tissue dielectric constant measurements to assess local tissue water in normal and lymphedematous skin. Clin Physiol Funct Imaging 29, 123–127

Mayrovitz HN, Weingrad DN, Lopez L (2015a): Assessing Localized Skin-to-Fat Water in Arms of Women with Breast Cancer Via Tissue Dielectric Constant Measurements in Pre- and Post-surgery Patients. Ann Surg Oncol 22, 1483–1489

Mayrovitz HN, Weingrad DN, Lopez L (2015b): Patterns of Temporal Changes in Tissue Dielectric Constant as Indices of Localized Skin Water Changes in Women Treated for Breast Cancer: A Pilot Study. Lymphat Res Biol 13, 20–32

McDaniel JS, Musselman DL, Porter MR, Reed DA, Nemeroff CB (1995): Depression in patients with cancer. Diagnosis, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry 52, 89–99

McHale NG, Roddie IC (1976): The effect of transmural pressure on pumping activity in isolated bovine lymphatic vessels. J Physiol 261, 255–269

Mellor RH, Stanton AW, Azarbod P, Sherman MD, Levick JR, Mortimer PS (2000): Enhanced cutaneous lymphatic network in the forearms of women with postmastectomy oedema. J Vasc Res 37, 501–512

Melsom H, Vaage S, Stenwig AE, Solheim O (1981): Postmastectomy lymphangiosarcoma. Clinical features, diagnosis and therapy. Tidsskr Laegeforen 101, 951–953

Mihara M, Hara H, Araki J, Kikuchi K, Narushima M, Yamamoto T, Iida T, Yoshimatsu H, Murai N, Mitsui K, et al. (2012a): Indocyanine Green (ICG) Lymphography Is Superior to Lymphoscintigraphy for Diagnostic Imaging of Early Lymphedema of the Upper Limbs. PLoS One 7, e38182

Mihara M, Hara H, Hayashi Y, Narushima M, Yamamoto T, Todokoro T, Iida T, Sawamoto N, Araki J, Kikuchi K, et al. (2012b): Pathological steps of cancer-related lymphedema: histological changes in the collecting lymphatic vessels after lymphadenectomy. PLoS One 7, e41126

Mikes DM, Cha BA, Dym CL, Baumgaertner J, Hartzog AG, Tacey AD, Calabria MR (1999): Bioelectrical impedance analysis revisited. Lymphology 32, 157–165

Miller TA, Wyatt LE, Rudkin GH (1998): Staged skin and subcutaneous excision for lymphedema: a favorable report of long-term results. Plast Reconstr Surg 102, 1486–1501

Minari C, Cecconami L, Fioravanti A, Montemerani M, Scola C, Marcolongo R (1994): Lymphoedema of the limbs in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 13, 464–469

Miranda Garcés M, Pons G, Mirapeix R, Masià J (2017): Intratissue lymphovenous communications in the mechanism of action of vascularized lymph node transfer. J Surg Oncol 115, 27–31

Mitsumori LM, McDonald ES, Wilson GJ, Neligan PC, Minoshima S, Maki JH (2015): MR lymphangiography: How i do it. J Magn Reson Imaging 42, 1465–1477

Mortimer PS (1998): The pathophysiology of lymphedema. Cancer 83, 2798–2802

Mostbeck A, Partsch H, Kahn P: Quantitative Isotopenlymphographie. In: Holzmann H, Altmeyer P, Hör G, Hahn K (Hrsg.): Dermatologie und Nuklearmedizin; Springer, Berlin 1985, 426–431

Nguyen AT, Suami H (2015): Laparoscopic Free Omental Lymphatic Flap for the Treatment of Lymphedema. Plast Reconstr Surg 136, 114–118

Nicoli F, Constantinides J, Ciudad P, Sapountzis S, Kiranantawat K, Lazzeri D, Lim SY, Nicoli M, Chen P-Y, Yeo MS-W, et al. (2015): Free lymph node flap transfer and laser-assisted liposuction: a combined technique for the treatment of moderate upper limb lymphedema. Lasers Med Sci 30, 1377–1385

Nielubowicz J, Olszewski W (1968): Surgical lymphaticovenous shunts in patients with secondary lymphoedema. Br J Surg 55, 440–442

Notohamiprodjo M, Baumeister RGH, Jakobs TF, Bauner KU, Boehm HF, Horng A, Reiser MF, Glaser C, Herrmann KA (2009): MR-lymphangiography at 3.0 T-a feasibility study. Eur Radiol 19, 2771–2778

Nuutinen J: Skin dielectric constant at high radiofrequency with special emphasis on radiation-induced late skin reaction. Med. Diss. Kuopio 1997

Nuutinen J, Lahtinen T, Turunen M, Alanen E, Tenhunen M, Usenius T, Kolle R (1998): A dielectric method for measuring early and late reactions in irradiated human skin. Radiother Oncol 47, 249–254

Nuutinen J, Ikäheimo R, Lahtinen T (2004): Validation of a new dielectric device to assess changes of tissue water in skin and subcutaneous fat. Physiol Meas 25, 447–454

O'Brien BM, Sykes P, Threlfall GN, Browning FS (1977): Microlymphaticovenous anastomoses for obstructive lymphedema. Plast Reconstr Surg 60, 197–211

O'Brien BM, Khazanchi RK, Kumar PA, Dvir E, Pederson WC (1989): Liposuction in the treatment of lymphoedema; a preliminary report. Br J Plast Surg 42, 530–533

O'Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC (1990): Long-term results after microlymphaticovenous anastomoses for the treatment of obstructive lymphedema. Plast Reconstr Surg 85, 562–572

Oehlert W, Weißleder H, Gollasch D (1966): Lymphogramm und histologisches Bild normaler und pathologisch veränderter Lymphknoten. RoFo 104, 751–758

Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Koshima I, Morimoto Y (2007a): Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. Ann Plast Surg 58, 652–655

Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I (2007b): Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema. Ann Plast Surg 59, 180–184

Olszewski WL (2008): Contractility patterns of human leg lymphatics in various stages of obstructive lymphedema. Ann N Acad Sci 1131, 110–118

Olszewski WL (2013): Lymphovenous Microsurgical Shunts in Treatment of Lymphedema of Lower Limbs: A 45-year Experience of One Surgeon/One Center. Eur J Vasc Endovasc Surg 45, 282–290

Olszewski WL, Engeset A (1980): Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. Am J Physiol 239, H775–H783

Pabst R: Lymphknoten. In: Drenckhahn D (Hrsg.): Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 2; 16. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2004, 156–159

Partsch H, Urbanek A, Wenzel-Hora B (1984): The dermal lymphatics in lymphoedema visualized by indirect lymphography. Br J Dermatol 110, 431–438

Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM (2007): The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. Cancer Epidemiol Biomark Prev 16, 775–782

Pennock BE, Schwan HP (1969): Further observations on the electrical properties of hemoglobin-bound water. J Phys Chem 73, 2600–2610

Perry MD, Manoli A (2012): Reconstruction of the foot after leg or foot compartment syndrome. Crit Care Nurs Clin North Am 24, 311–322

Pflug J, Calnan J (1968): The valves of the thoracic duct at the angulus venosus. Br J Surg 55, 911–916

Pittaluga P, Chastanet S (2012): Lymphatic complications after varicose veins surgery: risk factors and how to avoid them. Phlebology 27, 139–142

Poccia I, Lin C-Y, Cheng M-H (2017): Platysma-sparing vascularized submental lymph node flap transfer for extremity lymphedema. J Surg Oncol 115, 48–53

Pons G, Masia J, Loschi P, Nardulli ML, Duch J (2014): A case of donor-site lymphoedema after lymph node-superficial circumflex iliac artery perforator flap transfer. J Plast Reconstr Aesthet Surg 67, 119–123

Porter CJ (1997): Drug delivery to the lymphatic system. Crit Rev Ther Drug Carr Syst 14, 333–393

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 267. Auflage; De Gruyter, Berlin 2017

Raabe A, Beck J, Seifert V (2005): Technique and image quality of intraoperative indocyanine green angiography during aneurysm surgery using surgical microscope integrated near-infrared video technology. Zentralbl Neurochir 66, 1–8

Rabe E (1999): Artificial lymphedema from the clinical viewpoint. Wien Med Wochenschr 149, 95

Rada IO, Tudose N, Bibescu Roxin R (1983): Lympho-nodal fibrosclerosis in primary lymphedema. Part one: Considerations on lympho-nodal fibrosclerosis in primary lymphedema. Lymphology 16, 217–222

Radloff LS (1977): The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. Appl Psychol Meas 1, 385–401

Ridner SH (2005): Quality of life and a symptom cluster associated with breast cancer treatment-related lymphedema. Support Care Cancer 13, 904–911

Ridner SH (2009): The Psycho-Social Impact of Lymphedema. Lymphat Res Biol 7, 109–112

Roozendaal R, Mebius RE, Kraal G (2008): The conduit system of the lymph node. Int Immunol 20, 1483–1487

Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, Brand A, Leung Y, McQuire L, Webb PM, Australian National Endometrial Cancer Study Group (2014): Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5 years following endometrial cancer. Gynecol Oncol 133, 314–318

Ryan M, Stainton MC, Jaconelli C, Watts S, MacKenzie P, Mansberg T (2003): The experience of lower limb lymphedema for women after treatment for gynecologic cancer. Oncol Nurs Forum 30, 417–423

S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme, AWMF Reg.-Nr. 058-001. Hrsg. v. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen, Deutsche Gesellschaft für Lymphologie. Stand: 23.05.2017. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2017-05.pdf; Zugriff am 21.09.2017

Sacchi G, Weber E, Aglianò M, Raffaelli N, Comparini L (1997): The structure of superficial lymphatics in the human thigh: precollectors. Anat Rec 247, 53–62

Sapountzis S, Singhal D, Rashid A, Ciudad P, Meo D, Chen H-C (2014a): Lymph node flap based on the right transverse cervical artery as a donor site for lymph node transfer. Ann Plast Surg 73, 398–401

Sapountzis S, Ciudad P, Lim SY, Chilgar RM, Kiranantawat K, Nicoli F, Constantinides J, Wei MYS, Sönmez TT, Singhal D, Chen H-C (2014b): Modified Charles procedure and lymph node flap transfer for advanced lower extremity lymphedema. Microsurgery 34, 439–447

Sawan S, Mugnai R, Lopes A de B, Hughes A, Edmondson RJ (2009): Lower-limb lymphedema and vulval cancer: feasibility of prophylactic compression garments and validation of leg volume measurement. Int J Gynecol Cancer 19, 1649–1654

Schad H, Flowaczny H, Brechtelsbauer H, Birkenfeld G (1978): The significance of respiration for thoracic duct flow in relation to other driving forces of lymph flow. Pflugers Arch 378, 121–125

Schmid-Schönbein GW (1990): Microlymphatics and lymph flow. Physiol Rev 70, 987–1028

Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant FD, Zurakowski D, Greene AK (2011): Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. Plast Reconstr Surg 127, 2419–2431

Sherman KA, Koelmeyer L (2011): The role of information sources and objective risk status on lymphedema risk-minimization behaviors in women recently diagnosed with breast cancer. Oncol Nurs Forum 38, E27–E36

Silva AK, Chang DW (2016): Vascularized lymph node transfer and lymphovenous bypass: Novel treatment strategies for symptomatic lymphedema. J Surg Oncol 113, 932–939

Sistrunk WE (1918): Further experiences with the Kondoleon operation for elephantiasis. JAMA 71, 800–806

Sixt M, Kanazawa N, Selg M, Samson T, Roos G, Reinhardt DP, Pabst R, Lutz MB, Sorokin L (2005): The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. Immunity 22, 19–29

Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A (1985): Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. Pediatrics 76, 206–218

Smith JB, McIntosh GH, Morris B (1970): The traffic of cells through tissues: a study of peripheral lymph in sheep. J Anat 107, 87–100

Smith ME, Riffat F, Jani P (2013): The surgical anatomy and clinical relevance of the neglected right lymphatic duct: review. J Laryngol Otol 127, 128–133

Smoot BJ, Wong JF, Dodd MJ (2011): Comparison of diagnostic accuracy of clinical measures of breast cancer-related lymphedema: area under the curve. Arch Phys Med Rehabil 92, 603–610

Solito R, Alessandrini C, Fruschelli M, Pucci AM, Gerli R (1997): An immunological correlation between the anchoring filaments of initial lymph vessels and the neighboring elastic fibers: a unified morphofunctional concept. Lymphology 30, 194–202

Springer S, Koller M, Baumeister RGH, Frick A (2011): Changes in quality of life of patients with lymphedema after lymphatic vessel transplantation. Lymphology 44, 65–71

Starling EH (1896): On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. J Physiol 19, 312–326

Staverman AJ (1951): The theory of measurement of osmotic pressure. Rec Trav Chim 70, 344–352

Stewart FW, Treves N (1948): Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. Cancer 1, 64–81

Stewart NJ, Pritchard DJ, Nascimento AG, Kang YK (1995): Lymphangiosarcoma following mastectomy. Clin Orthop Relat Res 135–141

Strand SE, Persson BR (1979): Quantitative lymphoscintigraphy I: Basic concepts for optimal uptake of radiocolloids in the parasternal lymph nodes of rabbits. J Nucl Med 20, 1038–1046

Stuchly MA, Stuchly SS (1980): Coaxial line reflection methods for measuring dielectric properties of biological substances at radio and microwave frequencies-A review. IEEE Trans Instrum Meas 29, 176–183

Stutman LJ, Dumont AE, Shinowara GY (1965): Coagulation factors in human lymph and plasma. Am J Med Sci 250, 292–297

Sty JR, Boedecker RA, Scanlon GT, Babbitt DP (1979): Radionuclide „dermal backflow“ in lymphatic obstruction. J Nucl Med 20, 905–906

Swartz MA (2001): The physiology of the lymphatic system. Adv Drug Deliv Rev 50, 3–20

Swartz MA, Berk DA, Jain RK (1996): Transport in lymphatic capillaries. I. Macroscopic measurements using residence time distribution theory. Am J Physiol 270, H324–H329

Szuba A, Rockson SG (1998): Lymphedema: classification, diagnosis and therapy. Vasc Med 3, 145–156

Thompson N (1962): Surgical treatment of chronic lymphoedema of the lower limb. With preliminary report of new operation. Br Med J 2, 1566–1573

Tiedjen KU, Heimann K-D, Knorz S: Radiologische Diagnostik bei Gliedmaßenschwellungen. In: Földi M, Kubik S (Hrsg.): Lehrbuch der Lymphologie. 5. Auflage; Urban & Fischer, München 2002, 489–510

Tobbia D, Semple J, Baker A, Dumont D, Johnston M (2009): Experimental Assessment of Autologous Lymph Node Transplantation as Treatment of Postsurgical Lymphedema: Plast Reconstr Surg 124, 777–786

Todd J, Austwick T, Berridge D, Tan LB, Barth JH (2011): B-type natriuretic peptide in lymphedema. Lymphology 44, 29–34

Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M, Aoyagi Y, Ohba Y, Okamoto K, Kato H (2010): Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol 119, 60–64

Tretbar LL, Morgan CL, Lee B-B, Simonian SJ, Blondeau B: Lymphedema: Diagnosis and Treatment. Springer, London 2008

Trzewik J, Mallipattu SK, Artmann GM, Delano FA, Schmid-Schönbein GW (2001): Evidence for a second valve system in lymphatics: endothelial microvalves. FASEB J 15, 1711–1717

Tso P, Balint JA (1986): Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. Am J Physiol 250, G715–G726

Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, Konno H (2007): Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. J Vasc Surg 45, 1016–1021

Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Tanaka H, Yamamoto N, Sagara D, Mano Y, Konno H (2010): A novel method of measuring human lymphatic pumping using indocyanine green fluorescence lymphography. J Vasc Surg 52, 946–952

Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M (2013): Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. Eur J Vasc Endovasc Surg 45, 516–520

Vodder E: Le drainage lymphatique, une nouvelle méthode thérapeutique. Santé Pour Tous, Paris 1936

Vodder E (1983): Die technische Grundlage der manuellen Lymphdrainge. Phys Ther 1, 17–18

von Winiwarter A: Die chirurgischen Krankheiten der Haut und des Zellgewebes. In: Billroth CAT (Hrsg.): Deutsche Chirurgie. Band 23; Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart 1892, 152–292

Ward LC, Bunce IH, Cornish BH, Mirolo BR, Thomas BJ, Jones LC (1992): Multi-frequency bioelectrical impedance augments the diagnosis and management of lymphoedema in post-mastectomy patients. Eur J Clin Invest 22, 751–754

Ward LC, Dylke E, Czerniec S, Isenring E, Kilbreath SL (2011): Confirmation of the reference impedance ratios used for assessment of breast cancer-related lymphedema by bioelectrical impedance spectroscopy. Lymphat Res Biol 9, 47–51

Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ (2007): The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. Ann Plast Surg 58, 541–543

Weinstein M, Roberts M (1950): Elephantiasis and the Kondoleon operation; a 20-year postoperative follow-up. Am J Surg 79, 327–331

Weiss L: Lymphatic vessels and lymph nodes. In: Greep RO, Weiss L (Hrsg.): Histology. 3. Auflage; McGraw-Hill, New York 1973, 423–444

Weiss M, Baumeister RG, Tatsch K, Hahn K (1996): Lymphoscintigraphy for non-invasive long term follow-up of functional outcome in patients with autologous lymph vessel transplantation. Nuklearmedizin 35, 236–242

Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K (2003): Dynamic lymph flow imaging in patients with oedema of the lower limb for evaluation of the functional outcome after autologous

lymph vessel transplantation: an 8-year follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30, 202–206

Weiss M, Burgard C, Baumeister R, Strobl F, Rominger A, Bartenstein P, Wallmichrath J, Frick A, Notohamiprodjo M (2014): Magnetic resonance imaging versus lymphoscintigraphy for the assessment of focal lymphatic transport disorders of the lower limb: first experiences. Nuklearmedizin 53, 190–196

Welsch U, Deller T: Sobotta Lehrbuch Histologie. 3. Auflage; Elsevier, Urban & Fischer, München 2010

Wheeler ES, Chan V, Wassman R, Rimoin DL, Lesavoy MA (1981): Familial lymphedema praecox: Meige's disease. Plast Reconstr Surg 67, 362–364

Wiig H, Swartz MA (2012): Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. Physiol Rev 92, 1005–1060

Willard-Mack CL (2006): Normal structure, function, and histology of lymph nodes. Toxicol Pathol 34, 409–424

Wilputte F, Renard M, Venner J-P, Strapart J, Leduc O, Leduc A, Klein P (2005): Hemodynamic response to multilayered bandages dressed on a lower limb of patients with heart failure. Eur J Lymphol Relat Probl 15, 1–4

Wohlrab J, Herrmann A, Marsch WC (2000): Diagnostik und Therapie der Papillomatosis lymphostatica. LymphForsch 4, 61–68

Wojnikow S, Malm J, Brorson H (2007): Use of a tourniquet with and without adrenaline reduces blood loss during liposuction for lymphoedema of the arm. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 41, 243–249

World Health Organization (1992): Lymphatic filariasis: the disease and its control. Fifth report of the WHO Expert Committee on Filariasis. World Health Organ Tech Rep Ser 821, 1–71

Yamada Y (1969): The Studies on Lymphatic Venous Anastomosis in Lymphedema. Nagoya J Med Sci 32, 1–21

Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Mundinger GS (2011a): Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. Plast Reconstr Surg 127, 1979–1986

Yamamoto T, Matsuda N, Todokoro T, Yoshimatsu H, Narushima M, Mihara M, Uchida G, Koshima I (2011b): Lower extremity lymphedema index: a simple method for severity evaluation of lower extremity lymphedema. Ann Plast Surg 67, 637–640

Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, Ogata F, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I (2011c): The Earliest Finding of Indocyanine Green Lymphography in Asymptomatic Limbs of Lower Extremity Lymphedema Patients Secondary to Cancer Treatment: The Modified Dermal Backflow Stage and Concept of Subclinical Lymphedema. Plast Reconstr Surg 128, 314e–321e

Yamamoto T, Yamamoto N, Numahata T, Yokoyama A, Tashiro K, Yoshimatsu H, Narushima M, Koshima I (2014a): Navigation lymphatic supermicrosurgery for the treatment of cancer-related peripheral lymphedema. Vasc Endovasc Surg 48, 139–143

Yamamoto T, Yamamoto N, Azuma S, Yoshimatsu H, Seki Y, Narushima M, Koshima I (2014b): Near-infrared illumination system-integrated microscope for supermicrosurgical lymphaticovenular anastomosis. Microsurgery 34, 23–27

Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Yamamoto N, Hayashi A, Koshima I (2015): Indocyanine Green Lymphography Findings in Primary Leg Lymphedema. Eur J Vasc Endovasc Surg 49, 95–102

Yan A, Avraham T, Zampell JC, Aschen SZ, Mehrara BJ (2011): Mechanisms of Lymphatic Regeneration after Tissue Transfer. PLoS One 6, e17201

Yoffey JM, Courtice FC: Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex. Academic Press, London 1970

Yu Y, Song Z, Xu Z, Ye X, Xue C, Li J, Bi H (2017): Bilayered negative-pressure wound therapy preventing leg incision morbidity in coronary artery bypass graft patients: A randomized controlled trial. Medicine 96, e5925

Zvonik M, Földi E, Felmerer G (2011): The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life. Lymphology 44, 121–130

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Gunther Felmerer für die Überlassung des überaus vielseitigen und spannenden Themas dieser Dissertationsschrift sowie für die langjährige kompetente Betreuung.

Ganz besonders möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Jennifer Ernst bedanken, die für mich stets erreichbar war, mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und diese Arbeit durch konstruktive Kritik, Ratschläge und Hilfestellung voranbrachte.

Zudem bedanke ich mich bei Herrn Thiha Aung, der mich zu Beginn dieser Arbeit in die Thematik und die Durchführung der Untersuchungstechniken eingewiesen hat.

Den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Statistik danke ich für die engagierte und kompetente Hilfestellung im Rahmen meiner statistischen Auswertung.

Ebenso möchte ich ganz herzlich den Mitarbeitern der Station 5011 sowie der ambulanten Sprechstunde der Plastischen Chirurgie dafür danken, dass sie mir trotz des stressigen Alltags immer wieder geduldig dabei geholfen haben, meine Untersuchungen und Messungen durchführen zu können.