

Die genaue Diagnosestellung ist Voraussetzung für eine lebenslange Betreuung und Behandlung

Das Lymphödem – Die vergessene Diagnose

Millionen von Patienten leiden weltweit unter Störungen des lymphatischen Gefässsystems. Trotzdem wissen viele Ärzte über dieses komplexe Organ des Körpers so gut wie nichts. In dieser Arbeit möchten wir die Komplexität und Wichtigkeit dieses Systems sowie einen möglichen Weg für die Diagnosestellung aufzeigen.



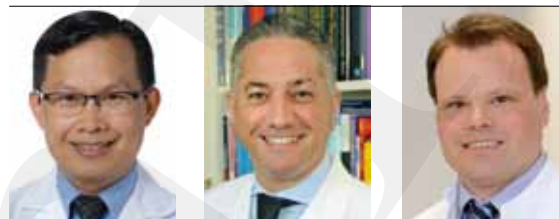
Des millions de patients dans le monde souffrent de troubles de la vascularisation lymphatique. Néanmoins, de nombreux médecins connaissent cet organe complexe du corps à côté de rien. Dans ce travail, nous voulons démontrer la complexité et l'importance de ce système, ainsi que d'une manière possible de faire le diagnostic.

Epidemiologie

Das Lymphödem ist das Ergebnis einer proteinreichen Flüssigkeitsansammlung im Interstitium infolge einer anomalen Entwicklung oder Verletzung des lymphatischen Systems. Millionen von Menschen sind weltweit betroffen. In den Entwicklungsländern ist die Filariose die häufigste Ursache, während in den Industrienationen die Tumorbehandlung (Chirurgie, Strahlentherapie) die führende Ursache des sekundären Lymphödems darstellt. Das primäre Lymphödem ist selten und die Prävalenz wird zwischen 1 pro 6000 und 1.5 pro 100 000 Personen geschätzt. In der Bonner Venenstudie wurde das für das Vorliegen eines Lymphödems charakteristische «Stemmerzeichen» bei 1,8% der Probanden festgestellt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Lymphödeme vor dem 50. Lebensjahr sind häufiger primär, sekundäre Lymphödeme werden gehäuft nach dem 50. Lebensjahr beobachtet. Fundierte epidemiologische Daten über die Prävalenz existieren leider bislang nicht.

Anatomie/Physiologie

Das Lymphgefässsystem beginnt mit einem subepidermalen Kapillarnetz und ist im Interzellularraum angelegt. Diese klapfenlosen und durch Endothelzellen ausgekleideten Gefässsegmente mit «open junctions» ermöglichen die Aufnahme von Lymphflüssigkeit, welche zu den Praekollektoren fliesst. Die Praekollektoren haben vereinzelt Klappen ausgebildet und transportieren die Lymphflüssigkeit zu den Lymphkolektoren. Bündel von Muskelzellen in den Lymphkolektoren sorgen für eine Kontraktion und bewerkstelligen so den Weitertransport der Lymphe. Der Abschnitt eines Lymphkolektors zwischen zwei Klappen wird als Lymphangion («Lymphherz») bezeichnet. Durch wechselnde Kontraktion und Dilatation dieser Lymphangione wird die Lymphe zentripetal befördert. Muskel- und Gelenkspumpe, Arterienpulsation und zentralvenöser Unterdruck unterstützen den Lymphtransport.



Dr. med.
Hong H. Keo

Aarau

Prof. Dr. med.
Nicolas Diehm

Aarau

Dr. med.
Christian Regli

Aarau

Das Lymphsystem hat drei Hauptfunktionen; die erste Funktion ist die Herstellung der Flüssigkeitshomöostase. Es bringt proteinreiche Flüssigkeit in die Blutzirkulation zurück und sorgt für ein Gleichgewicht zwischen Gewebe- und Plasmavolumen. Die zweite Funktion ist die Ernährungsfunktion, da das intestinale Lymphsystem zuständig ist für die Fettabsorption (Chylus) und die dritte Funktion ist die Immunabwehr. Das Lymphsystem dient dem Transport von Antigenen und Immunabwehrzellen. Eine Einschränkung der Lymphfunktion prädestiniert zu Infektion, welche sich klinisch als Cellulitis/ Erysipel manifestieren kann und gehäuft bei Patienten mit Lymphödem auftritt. Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen dem Flüssigkeitszufluss zum Interstitium durch Filtration aus den arteriellen Kapillaren und dem Abfluss über den kolloidosmotischen Druck aus dem Interstitium in das venöse System. Ödeme bilden sich dann, wenn der Zufluss zum interstitiellen Gewebe erhöht oder aber der Abfluss daraus vermindert ist. Ein erhöhter Zufluss findet sich infolge verstärkter Filtration bei Eiweissmangel, erhöhtem Kapillarblutdruck oder erhöhter Kapillarpermeabilität. Eine Abflussverminderung liegt vor, wenn die Lymphdrainage behindert ist. Somit sind all die unterschiedlichen Ödemformen erklärbar durch Veränderung von einem oder mehreren dieser vier Faktoren.

Diagnosestellung oft Monate bis Jahre

Die Diagnose des Lymphödems stellt nach wie vor eine grosse Herausforderung an die behandelnden Ärzte dar. Im Frühstadium ist die Diagnose schwierig, da lediglich ein weiches, Dellen hinterlassendes Ödem besteht, aber die sekundären Gewebsveränderungen noch fehlen. Studien belegen, dass es Monate bis Jahre vergehen können, bis die Diagnose eines Lymphödems gestellt wird. Wegweisend ist hier das positive «Stemmerzeichen» (Abb. 1), eine fibrotische Zehenrückenhautverdickung besonders der Zehe II, welches kein Abheben einer feinen Hautfalte zulässt.

Ein positives Stemmerzeichen beweist klinisch ein Lymphödem. Bei sekundären, absteigenden Lymphödem kann es jedoch fehlen.

TAB. 1 Stadieneinteilung des Lymphödems (primär und sekundär) nach der International Society of Lymphology (ISL)	
Stadien	Klinische Zeichen
Stadium 0 oder Latenzstadium	Lymphoszintigraphisch Transportminderung des Tracers nachweisbar; klinisch keine Manifestation
Stadium I	Weiches Ödem, spontan reversibel; keine sekundären Hautveränderungen
Stadium II	Spontan irreversibles Ödem, zunehmende Fibrosierung des Gewebes, Hautdellen eingeschränkt wegdrückbar.
Stadium III	Lymphostatische Elephantiasis, schwere Papillomatose, Pachydermie, nässende Lymphfisteln, Ulzerationen oder Pilzinfektionen



Abb. 1: Stemmerzeichen. Hautfaltentest, bei dem infolge Eiweisseinlagerung in das Gewebe v. a. an der proximalen Phalanx Digitus pedis II dorsal sich keine Hautfalte abheben lässt

Das Stemmerzeichen ist hilfreich, wobei nur ca. 50% aller Lymphödempatienten ein positives Stemmerzeichen haben. Die klassische Differentialdiagnose des Lymphödems sind Lipödem und Phlebödem (Abb.2a/b). Das Lipödem zeichnet sich aus durch eine allgemeine Gewebsschmerzhaftigkeit, zentral-betonte symmetrische Ausdehnung des Lipödems mit Aussparung des Knöchels und Fusses sowie Hämatome, sog. «easy bruising». Das Stemmerzeichen ist beim Lipödem negativ. Typische Zeichen eines Phlebödems sind das asymmetrische Auftreten, die bläuliche Verfärbung der Haut durch Hämosiderineinlagerung und in der Regel das tief eindellbare Ödem aufgrund der eiweissarmen Flüssigkeitsansammlung im Gewebe. Nach der internationalen Gesellschaft für Lymphologie (ISL) wird das Lymphödem der Extremitäten in 4 Stadien eingeteilt. Tabelle 1 listet die 4 Stadien mit klinischer Manifestation auf. Obwohl keine kurative Therapie existiert ist die genaue Diagnostik Voraussetzung für eine lebenslange Betreuung und Behandlung. Mittels Basisdiagnostik (Anamnese, Inspektion,



Abb. 2a: Das Lipödem mit Aussparung des Knöchel und Fusses

Abb. 2b: Das Phlebödem rechts mit den Zeichen der chronischen venösen Insuffizienz (C4aEpAsPr)

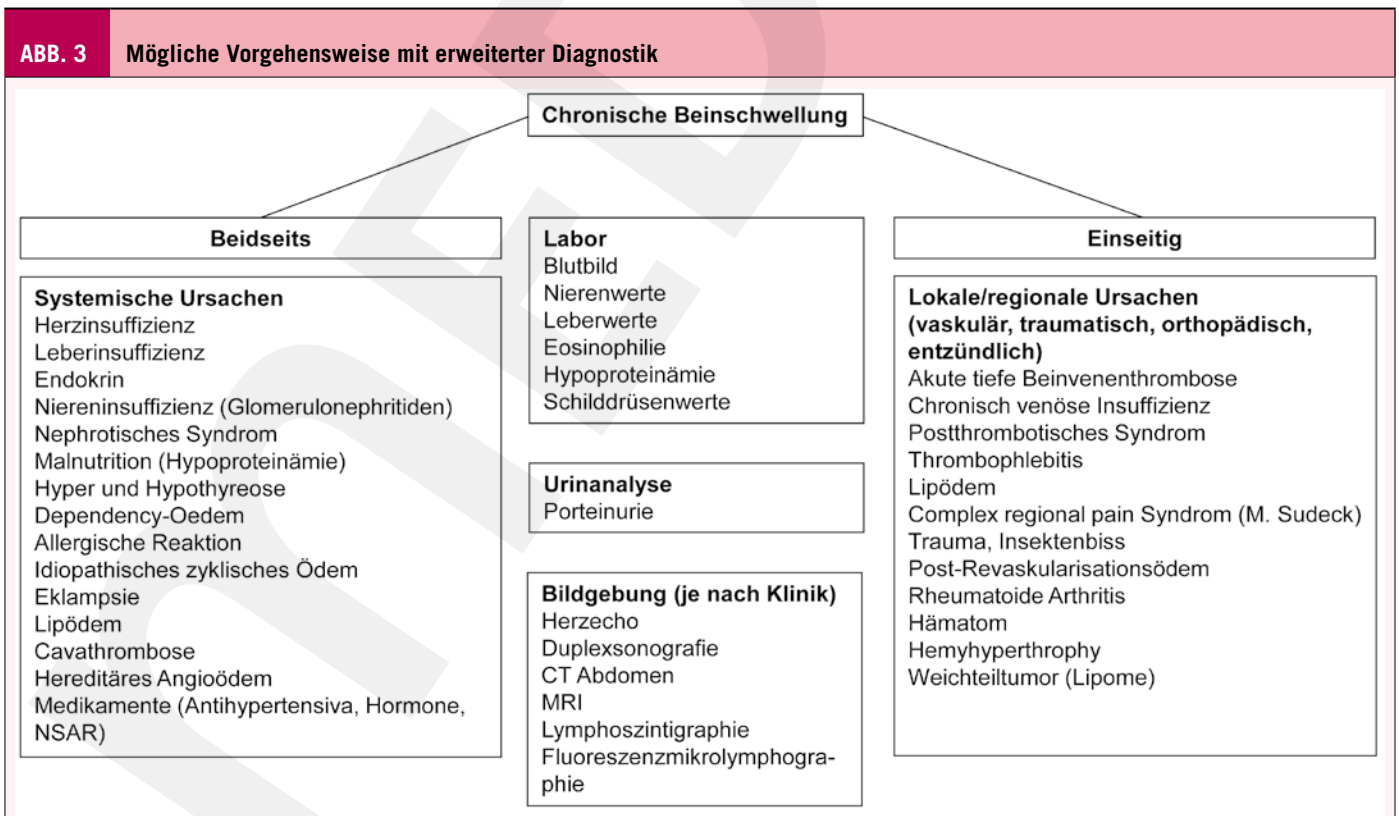




Abb. 4:
Intradermale
Injektion des
FITC-Dextrans

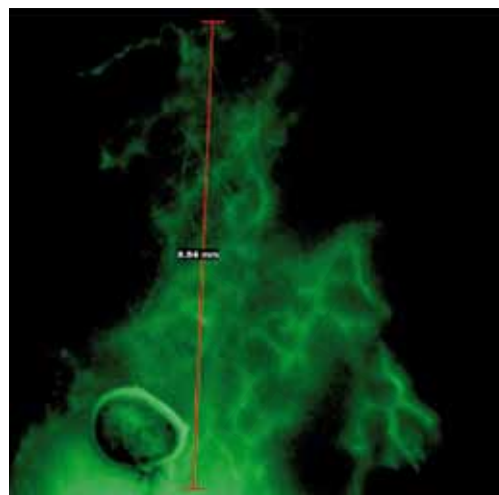


Abb. 5:
Ausbreitung
des Dextrans
vom Farbdepot

Palpation) kann die Diagnose meistens klinisch gestellt werden. Ist durch die Basisdiagnostik eine Klärung der Diagnose oder eindeutige Klassifizierung nicht möglich, ist eine erweiterte Diagnostik nötig. Dies trifft vor allem beim primären Lymphödem im Stadium I nach ISL zu, da, wegen dem weichen und über die Nacht vollständig reversiblen Ödem, die Diagnose klinisch schwierig zu stellen ist. Der erste Schritt der Abklärung bei chronischer Beinschwellung ist die Differenzierung zwischen einseitigem und beidseitigem Befall. Systemische und locoregionale Ursachen müssen je nach Klinik mit Labor und Bildgebung ausgeschlossen werden. In Abb. 3 ist eine Anleitung für eine mögliche Vorgehensweise mit erweiterter Differentialdiagnose dargestellt.

Lymphoszintigraphie

Besteht klinisch der Verdacht eines Lymphödems kann die Lymphoszintigraphie durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen. Nach einem fixen Protokoll erfolgen die Ermittlung des Uptakes eines in der Peripherie injizierten radioaktiv-markierten Tracers, der ausschliesslich durch das Lymphgefässsystem abtransportiert wird. Als Tracer werden Technetium-99-markierte oder Tc-99 Human Serum Nanokolloide verwendet. Ein erniedrigter Uptake weist auf eine Transportstörung des Lymphsystems hin und zeigt sich in Form von flächiger Anreicherung, «dermal back-flow», infolge einer Abflussstörung oder Klappeninsuffizienz des Lymphsystems. Die Sensitivität und Spezifität ist hoch und beträgt 92% respektive 100%. Die Lymphoszintigraphie ist aber eine zeitaufwendige und für den Patienten strahlenbelastende Untersuchung. Das Protokoll der Untersuchung ist von Zentrum zu Zentrum unterschiedlich und die Beurteilung ist semiquantitativ und daher Untersucher abhängig.

Fluoreszenzmikrolymphographie

In der Schweiz wird als Zusatzuntersuchung häufig die Fluoreszenzmikrolymphographie (FML) angewendet, um die lymphatische Abflussstörung nachzuweisen. Dieses Verfahren wurde 1981 von Prof. A. Bollinger eingeführt und zeigt eine gute diagnostische Genauigkeit des Testes. Die Sensitivität und Spezifität liegt bei 91%, respektive 86% und dürfte höher liegen, wenn gesunde Personen als Kontrolle untersucht wurden. Die Tech-

nik der Untersuchung ist einfach und kann ambulant in der Sprechstunde durchgeführt werden. Sie erlaubt die Unterscheidung zwischen lymphogenen und nicht-lymphogen bedingten Ödemen. Ein Depot des FITC (fluorescein isothiocyanate)-Dextrans, ein Zuckermolekül von ca. 150 000 Dalton, welches hauptsächlich nur über die Lymphe abtransportiert wird, wird intradermal injiziert (Abb. 4). Die Ausbreitung des Farbstoffes vom Depot wird unter fluoreszierendem Blaulicht nach 5 und 10 Minuten beurteilt (Abb. 5). Bei gesunden wird das FITC-Dextran über Präkolektoren und Kollektoren in die Hauptlymphbahnen abtransportiert. Besteht eine Lymphabflussstörung kann das FITC-Dextran nicht über die Lymphbahnen abfließen. Es breitet sich deshalb in den kapillaren Netzwerken im Sinne eines «dermal back-flow» um das Farbdepot aus. Eine Ausbreitung von mehr als 14 mm vom Farbdepot ist suggestiv für eine lymphatische Abflussstörung.

Indocyanin Grün (ICG) Lymphographie

Die ICG Lymphographie ist ein neues, nicht ionisierendes, dynamisches bildgebendes Verfahren, welches seit 2007 eingeführt wurde. Es beruht auf der intradermalen Injektion einer Lösung von Indocyaningrün. Dabei wird mit Hilfe einer Infrarotstrahlen-aussendenden Kamera die Fluoreszenz des Farbstoffes in den Lymphgefässen dargestellt. Das gefilterte und verstärkte Signal liefert in Echtzeit dynamische Bilder der oberflächlichen Lymphgefässe sowie eine äusserst scharfe Kartographie jener Lymphgefässe, die in einer Tiefe von bis zu 1,5 cm liegen. Bei Gesunden ist der Lymphfluss linear, bei Lymphpatienten findet sich ein «splash, stardust» oder diffuses Muster. Die ICG Lymphographie zeigt mit hoher Sensitivität von 97% und Spezifität von 78% ein grosses Potential für die Erkennung von Abflussstörungen im Lymphsystem. Weitere klinische Erfahrungen und standardisierte Protokolle müssen noch überprüft werden bevor es als Routinediagnostik anerkannt wird.

MR-Lymphangiographie

Dieses Verfahren verspricht, möglicherweise in Zukunft eingesetzt zu werden, spielt jedoch momentan noch keine Rolle in der Routinediagnostik der Lymphabflussdarstellung.

Zusammenfassung

Es ist wichtig, dass die Diagnose Lymphödem gestellt wird, da die Patienten lebenslang eine Betreuung und Behandlung bedürfen. Die Kompressionstherapie ist die wichtigste therapeutische Massnahme und kann mit Lymphdrainage ergänzt werden. Gelegentlich ist ein stationärer Aufenthalt an einem spezialisierten Zentrum notwendig, um eine intensive Entödematisierung zu erreichen. Diuretika bringen keinen zusätzlichen Nutzen und sollten vermieden werden. Calcium Antagonisten vermindert die lymphatische Pumpfunktion und sollten bei Lymphpatienten nicht verwendet werden.

Dr. med. Hong H. Keo, MSc.

Prof. Dr. med. Nicolas Diehm

Dr. med. Christian Regli

Zentrum für Gefässmedizin Mittelland
Aarenastrasse 2b, 5000 Aarau
keox006@umn.edu
www.angiologie-aargau.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die Diagnose eines Lymphödems stellt nach wie vor eine grosse Herausforderung dar
- ◆ Das Stemmerzeichen ist hilfreich, jedoch nicht bei allen Lymphödempatienten vorhanden
- ◆ Bei klinischer Unsicherheit muss eine Zusatzdiagnostik mittels Lymphoszintigraphie oder Fluoreszenzmikrolymphographie durchgeführt werden
- ◆ Die Therapie ist lebenslang und Patienten brauchen eine gute fachärztliche Betreuung
- ◆ Diuretika und Calcium-Antagonisten sollten vermieden werden

Message à retenir

- ◆ Le diagnostic de lymphoedème continue d'être un défi majeur
- ◆ Le signe de Stemmer est utile, mais pas présent dans tous les patients avec lymphoedème
- ◆ Dans l'incertitude clinique un diagnostic supplémentaire en utilisant une lymphoscintigraphie ou une microlymphographie à fluorescence doit être effectuée
- ◆ Le traitement est à vie et les patients ont besoin d'un soin spécialisé
- ◆ Les diurétiques et les antagonistes du calcium doivent être évités

Literatur:

- Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131: 147-54.
- Wagner S. Lymphedema and lipedema - an overview of conservative treatment. *Vasa* 2011; 40: 271-9.
- Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N Engl J Med* 2012; 366: 2136-7
- Rockson SG. Current concepts and future directions in the diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *Vasc Med* 2010; 15: 223-31.
- Gloviezki P, Calcago D, Schirger A et al. Noninvasive evaluation of the swollen extremity: experiences with 190 lymphoscintigraphic examinations. *J Vasc Surg* 1989;9:683-90
- Bollinger A, Jager K, Sgier F et al. Fluorescence microlymphography. *Circulation* 1981;64:1195-1200.
- Akita S, Mitsukawa N, Kazama T et al. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:792-8.
- Keo HH, Schilling M, Büchel R et al. Sensitivity and specificity of fluorescence microlymphography for detecting lymphedema of the lower extremity. *Vasc Med* 2013; 18:117-21.
- Keo HH, Husmann M, Groechenig E et al. Diagnostic Accuracy of Fluorescence Microlymphography for Detecting Limb Lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:474-9