

S2k Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Lymphödeme
AWMF Reg.-Nr. 058-001

Mai 2017

AG1: Definition und Epidemiologie

AG 2: Basisdiagnostik

AG 3: Weiterführende Diagnostik

AG 4: Konservative Therapie

AG 5: Chirurgische Therapie

AG 6: Primärprävention

AG 7: Psychosoziale Aspekte

AG1: Definition und Epidemiologie

Jörg Wilting, Rolf Bartkowski, Rüdiger Baumeister, Etelka Földi, Susanna Stöhr, Gerson Strubel, Klaus Schrader, Jürg Traber

1. Definition des Lymphödems

Das Lymphödem ist eine chronische, entzündliche Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären (anlagebedingten) oder sekundären (erworbenen) Schädigung des Lymphdrainagesystems (Tabelle 1), also der initialen Lymphgefäße (Lymphkapillaren, Lymphsinus), Präkolektoren, Lymphkolektoren, Lymphstämme und/oder Lymphknoten. Siehe auch: The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology (Lymphology 2013; 46:1-11). Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen der durch die Blutgefäßwände hindurch filtrierten (und nicht rückresorbierten) Flüssigkeit in das Interstitium (lymphpflichtige Last) und deren Abtransport aus dem Interstitium (Transportkapazität 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 (1). Da jedes Lymphödem *per se* krebsverdächtig ist, sei an dieser Stelle der Begriff ‚malignes Lymphödem‘ besonders erwähnt. Es ist immer zu bedenken, dass durch *Lymphangiosis carcinomatosa* (Tumorbefall der Lymphgefäße) und Lymphknotenbefall der Lymphabfluss massiv behindert werden kann.

Tabelle 1: Ursachen primärer und sekundärer Lymphödeme

Primär	Sekundär
Aplasie/Atresie	Operative Eingriffe
Hypoplasie	Lymphonodektomie
Hyperplasie/Dysplasie	Radiatio
Lymphknotenfibrose	Maligne Prozesse
Lymphknoten-Agenesie	Traumatisch/posttraumatisch (Narben)
	Post-/infektiös
	Adipositas
	Fortgeschrittene Stadien der Chronisch
	Venösen Insuffizienz (CVI)
	Artifiziell

Das **primäre Lymphödem** geht auf eine genetische Prädisposition zurück. Über die Keimbahn vererbte oder sporadisch auftretende Genmutationen, die sich fetal, perinatal,

oder auch erst später im Alter bemerkbar machen können, liegen hier zugrunde (2). Mehrere Gene sind bekannt, deren Mutationen zu Lymphödemen führen können, davon sind 9 Gene in Tabelle 2 zusammengefasst. Lymphödeme sind häufig auch Bestandteil komplexer, kongenitaler Syndrome, die mit Riesenwuchs (z.B. von Extremitäten) einher gehen können (3). Traditionell werden/wurden diese Syndrome nach ihren Erstbeschreibern benannt (z. B. Klippel-Trénaunay-Weber Syndrom, Turner Syndrom). Zunehmend werden aber die genetischen Grundlagen erforscht. Die Abklärung einiger Gendefekte ist im deutschsprachigen Raum möglich. (Siehe hierzu: Das Humangenetische Qualitätsnetzwerk; <http://www.hgqn.eu/>).

Tabelle 2: Genetische Ursachen primärer Lymphödeme

OMIM	Erkrankung	Genlokus	Gen	Molekül / Mutation	Referenz
#153100	Primäres kongenitales Lymphödem, Nonne-Milroy	5q35.3	FLT4 = VEGFR-3	Mutationen der Tyrosinkinase Domäne	(4)
#153400	Lymphödem-Distichiasis enthält auch: Lymphödem-Ptose, Lymphödem-Yellow-nail Syndrom	16q24.3	FOXC2	Winged-helix-Transkriptionsfaktor, Nonsense- oder Frameshift-mutation	(5) (6)
#615907	Milroy-ähnlich	16q24.3	VEGF-C	Wachstumsfaktor	(7)
#613480	Arm- und Beinlymphödem	1q41-42	GJC2	Connexin 47	(8)
#614038	Bein- und Genitallymphödem	3q21	GATA2	Transkriptionsfaktor	(9)
#607823	Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie	20q13.33	SOX18	SRY-typ HMG-Box Transkriptionsfaktor, Missense-mutation	(10)
#613611	Beinlymphödem und Atresie der Choanen	1q41	PTPN14	Protein Tyrosin Phosphatase (non-receptor-type)	(11)
#235510	Hennekam Syndrom	18q21	CCBE1	Sezerniertes Protein	(12)
#152950	Mikrocephalie, Lymphödem und Chorio-retinopathie	10q23.33	KIF11	Motorprotein	(13)

Das **sekundäre Lymphödem** kann aufgrund verschiedener Erkrankungen oder Verletzungen und als Folge von Therapien entstehen. Zu den Ursachen zählen die

Entfernung axillärer Lymphknoten nach Mammakarzinom (14), aber ebenso der pelvinen und para-aortalen, der inguinalen und femoralen Lymphknoten (15, 16), und auch die ‚neck-dissection‘ (17).

Unbehandelt ist das Lymphödem eine progrediente, chronifizierende Erkrankung mit konsekutiver Vermehrung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit und der extrazellulären Matrix (Grundsubstanz). Dabei ist zu beachten, dass die Lymphe nicht nur ein Ultrafiltrat des Blutes darstellt, sondern auch Organ- und Gewebe-spezifisch sezernierte Proteine abtransportiert (18). Im weiteren Verlauf ist die Erkrankung durch trophische Störungen von Geweben und Organen gekennzeichnet, einhergehend mit einer Zunahme von Bindegewebe (Fibrose, Sklerose) und Fettgewebe, sowie Veränderungen in der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Kollagen-Typen, Elastin, Glykosaminoglykane wie z. B. Hyaluronan) (19).

Der gestörte Lymphfluss hat auch eine Störung der Zirkulation von Leukozyten zur Folge. (Lymphe enthält folgende Zellen: T-Lymphozyten 80%, Langerhans-Zellen 6 - 10%, Monozyten 2 – 8%, B-Lymphozyten 1 – 4%). Lymphödematöses Gewebe begünstigt akute Infektionen (z. B. Erysipel, akut-infektiöse A-Streptokokken Dermatitis) (20, 21).

Abgrenzung gegen andere Formen des Ödems

Ödeme (Erweiterungen des Interzellularraums zumeist als Folge der Vermehrung des interstitiellen Flüssigkeitsgehalts) können als Symptom einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten (z. B. kardial, nephrogen, hepatisch, endokrin, medikamentös, infektiös, onkotisch, etc.), sollten aber nicht mit Lymphödemen (also Ödemen, deren Ursache eine Erkrankung des Lymphgefäßsystems ist) verwechselt werden. Dabei ist der Zufluss (Filtration) aus den Blutgefäßen ins Interstitium erhöht und/oder der Abfluss aus dem Interstitium gestört. Ödeme können generalisiert oder lokal auftreten, schmerzhaft oder schmerzlos sein. Mischformen mit dem Lymphödem werden beobachtet.

2. Epidemiologie des Lymphödems

Die Inzidenz des primären Lymphödems bei Geburt beträgt (geschätzt) ca. 1:6.000 (22), die Prävalenz liegt bei den unter 20-Jährigen bei ca. 1:87.000 (23).

Genauere Zahlen über das Auftreten des sekundären Lymphödems sind schwer zu ermitteln und die Ursachen sind weltweit sehr verschieden. In Industriestaaten dürfte die Inzidenz des sekundären Lymphödems bei 0,13 – 2 % liegen. Die Zahl der Betroffenen ist für England (ca. 50 Mio. Einwohner) mit 100.000 angegeben worden (24). Frauen sind (vom primären Lymphödem) deutlich häufiger betroffen als Männer; m : w = 1 : 4,5 (24, 25) bis 1 : 6,1 (26). Die Zahl der Betroffenen steigt mit dem Alter. Die häufigste Ursache für sekundäre Lymphödeme das Malignom und seine Behandlung. Lymphknotenentfernungen in der inguinalen Region führen häufiger zum Lymphödem als solche in der Axillarregion (25). Die

Angaben über die Anzahl der Krebspatienten, die ein Lymphödem erleiden schwanken stark (27). Durch verfeinerte Operationstechniken hat sich die Situation in den letzten Jahren aber offensichtlich gebessert. Die Inzidenz von Lymphödemen 12-24 Monate nach Mamma-CA liegt nach axillärer Lymphknotenentfernung bei 19,9%; nach Sentinel-Knoten Biopsie bei 5,6% (28). Für gynäkologische Tumoren wird nach Lymphknotenentfernung eine Lymphödeminzidenz von ca. 20% angegeben (17, 29, 30). Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die nach bestimmten gynäkologischen Eingriffen Werte von 47% (31) und 60% ermittelt haben (32). Epidemiologisch bedeutungsvoll ist die Tatsache, dass die Adipositas einen induzierenden und aggravierenden Einfluss auf das Lymphödem besitzt (33, 34).

3. Stadieneinteilung des Lymphödems

Beim Lymphödem unterscheidet man folgende Stadien:

Latenzstadium Stadium 0 Subklinisches Stadium	Kein klinisch apparentes Lymphödem, aber zum Teil pathologisches Lymphszintigramm
Stadium I (spontan reversibel)	Ödem von weicher Konsistenz, Hochlagern reduziert die Schwellung
Stadium II (nicht spontan reversibel)	Ödem mit sekundären Gewebeeränderungen; Hochlagern beseitigt die Schwellung nicht
Stadium III	Deformierende harte Schwellung, z.T. lobäre Form z.T. mit typischen Hautveränderungen

4. Pathophysiologie des Lymphödems

Das Lymphödem ist eine Erkrankung, die eine Ödembildung im Interstitium bewirkt.

Es gibt zwei wesentliche Mechanismen zur Bildung interstitieller Ödeme:

1. Unphysiologisch hoher Zustrom von Flüssigkeit aus den Blutgefäßen ins Interstitium
2. Nicht ausreichender Abstrom interstitieller Flüssigkeit über die Blut- oder/und Lymphgefäße.

Traditionell wurde bislang zwischen proteinarmem und proteinreichem Ödem unterschieden:

- Proteinarmes Ödem

Bleibt die Barrierefunktion der Endothelzellen der Blutgefäße intakt, entsteht ein proteinarmes Ödem, das vom Untersucher tief mit dem Finger eingedrückt werden kann. Das proteinarme Ödem ist ein Symptom auf der Basis einer zu diagnostizierenden Grunderkrankung.

- Proteinreiches Ödem

1. Ist die Barrierefunktion der Endothelzellen der Blutgefäße defekt, oder
2. liegt ein Lymphödem vor,

so entsteht ein sogenanntes proteinreiches Ödem, das in fortgeschrittenen Stadien mit dem Finger kaum mehr eingedrückt werden kann. Die Grundlage für den Proteinreichtum ist in beiden Fällen aber unterschiedlich.

Das Lymphödem ist durch eine typische Abfolge von Veränderungen des Gewebes gekennzeichnet, die sich hauptsächlich im Interzellularraum (interstitieller Raum) und in den Zellen, die diesen Raum kontrollieren, abspielen. Ein erhöhter kolloidosmotischer Druck (als Beleg zunehmender Proteinkonzentration) ist im Interstitium beim primären Lymphödem im Tierexperiment gemessen worden (35). Die Interzellularflüssigkeit weist dabei organspezifische Unterschiede auf. Welche Moleküle jedoch die nachfolgenden Veränderungen des Interstitiums regulieren, ist nur in Ansätzen untersucht.

Veränderungen von Zellen und des Interzellularraums beim Lymphödem

Tritt das Lymphödem in der Haut auf, so kommt es zu folgenden Veränderungen: Im Anfangsstadium (Stadium I) ist eine Vermehrung freier interstitieller Flüssigkeit zu beobachten. In fortgeschrittenen Stadien (Stadien II, III) kommt es zu folgenden klinischen Symptomen:

1. Verdickung von Kutis und Subkutis durch
 - a. Einlagerung von Fettgewebe
 - b. Vermehrung des Bindegewebes (Fibrose, Sklerose)
 - c. Bildung von Lymph- (Chylus-)Zysten und Fisteln
2. Trophische Veränderungen der Epidermis
 - a. Hyperplasie mit Hyperkeratose
 - b. Verfärbungen (Hyperpigmentierung)
 - c. Leichte Papillomatose
 - d. Verruköse Protuberanzen (Elefantenhaut)
3. Störungen der lokalen Immunabwehr
 - a. Anfälligkeit für Erysipele
 - b. Anfälligkeit für Pilzinfektionen
 - c. Andere
4. Schmerzhaftes Veränderungen des muskulo-skeletalen Systems

Veränderungen des Interzellularraums

Die molekularen Veränderungen des Interzellularraums sind beim Lymphödem nur sehr unzureichend untersucht. Im Frühstadium zeichnet sich das Gewebe durch eine erhöhte Transparenz und verminderte histologische Anfärbbarkeit aus (36), vermutlich auf der Grundlage einer vermehrten Einlagerung des Wasser-bindenden Hyaluronans (19). In den Stadien II und III ist eine Zunahme von Fasermaterial im Interstitium zu beobachten (36). Kollagen Typ-I und Typ-III wurden immunhistologisch nachgewiesen. Die Dicke des Korioms nimmt damit deutlich zu. Es gibt Bereiche, in denen das Fasermaterial deutlich erkennbar ist, während in anderen Bereichen amorphe Substanzen (darunter Fibronektin und Albumin –

sonst aber weitgehend ungeklärt) vorherrschend sind. Der Durchmesser der Kollagenfasern steigt auf 40 - 400 nm gegenüber 25 - 200 nm in der normalen Haut und es tritt vermehrt ‚long-spacing‘ Kollagen auf, das eine Periodizität seiner Querstreifung von 80 – 120 nm (statt 64 nm) aufweist (37). Veränderungen im Bereich der Basalmembranen (Diskontinuitäten) sind auf elektronenmikroskopischer Ebene nachweisbar. Vom Endothel der Blutgefäße haben sich die Basallaminae häufig abgelöst. Um die Lymphkapillaren entwickelt sich eine dichte Matrix, die einer Basallamina ähnelt. Ob es zu einer Veränderung der elastischen Fasernetze und der Ankerfilamente kommt, ist nicht eindeutig geklärt. Matrixmetalloproteinasen (MMPs), welche die verschiedenen Matrixkomponenten abbauen, sind immunhistologisch beschrieben worden. Ihre Aktivität wurde bislang aber nicht untersucht. Im Bereich der Lymphkolektoren ist neben einer Hyperplasie der Muskulatur auch eine Vermehrung des Fasergehalts beobachtet worden (36).

Die Veränderungen der extrazellulären Matrix könnten durch den Transforming Growth Factor- β (TGF- β) gesteuert sein, welcher von dendritischen Zellen sezerniert wird. TGF- β könnte dabei in zweifacher Hinsicht wirken: Als Inhibitor der Lymphgefäßentwicklung (Lymphangiogenese) und als Aktivator der Narbenbildung und Fibrosierung (38).

Veränderungen auf zellulärer Ebene

Im Anfangsstadium des Lymphödems dürften Veränderungen der ortsständigen Zellen (Prädipozyten, Fibrozyten, residente Makrophagen und Mastzellen) im Vordergrund stehen. In den Stadien II und III ist eine Zunahme der Zellzahl im Gewebe zu beobachten (36). Typisch ist, neben einer massiven Entwicklung von Fettzellen, eine erhöhte Zahl an Fibroblasten, deren Transdifferenzierung in Myofibroblasten kontrovers diskutiert wird (36, 37). An den Lymphkapillaren liegen Zellen, die als Perizyten interpretiert worden sind (37).

Häufig sind CD68-positive Makrophagen zu sehen, die offensichtlich Kollagenfasern phagozytieren. Die Zahl CD34-positiver Zellen ist sehr groß (36). Dieses transmembranäre Glykoprotein ist exprimiert in einer Subpopulation dendritischer Zellen, hämatopoietischen Vorläuferzellen, Endothelzellen von Blutgefäßen (selten von Lymphgefäßen) und Mastzellen. Die Zahl dendritischer Zellen, die Faktor XIIIa-positiv sind, ist deutlich erhöht. Sowohl die Zahl der eingewanderten als auch der residenten Makrophagen / antigen-präsentierenden Zellen ist damit erhöht. Dabei proliferieren die residenten Makrophagen in einer Phase, die als prächronische Phase bezeichnet worden ist. Diese Zellen produzieren ein breites Spektrum an Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Zeichen einer granulomatösen Entzündung können nicht gefunden werden (36).

Welche molekularen Faktoren bei Lymphostase die massive Entwicklung des Fettgewebes steuern ist nicht untersucht. Interaktionen zwischen dem Immunsystem und dem Fettgewebe, wie sie auch bei Morbus Crohn und HIV beobachtet werden (39), erscheinen möglich.

Die Anzahl der Lymphgefäße ist in den verschiedenen Stadien beim Lymphödem bislang

nicht systematisch untersucht worden. Es liegen lediglich tierexperimentelle Untersuchungen vor, die aber noch aus Zeiten stammen, in denen eine immunhistologische Identifizierung der Lymphgefäße noch nicht möglich war (40). Ob es hier zu der berichteten relativen Volumen- und Längenzunahme der Lymphkapillaren kommt, bedarf einer Nachuntersuchung. Für die Lymphkolektoren finden sich Berichte, wonach diese mit einer Muskelhypertrophie und Fibrosierung reagieren (41). Es finden sich auch Hinweise auf eine Fibrosierung von Lymphknoten und afferenter Lymphkolektoren beim fortgeschrittenen Lymphödem (36).

5. Molekulare Grundlagen des primären Lymphödems

Das primäre Lymphödem macht vermutlich nur ca. 1% aller Lymphödeme aus (42–44), die absolute Zahl der Fälle dürfte damit aber weltweit sehr groß sein. Für betroffene Patienten (mit Kinderwunsch) wird nicht nur die Frage nach dem Erbgang des zugrunde liegenden Gendefekts von Interesse sein, sondern auch die Frage nach einer spezifischen, kausalen Therapie. Eine humangenetische Diagnostik und Beratung der Patienten ist äußerst wünschenswert. Kausale Therapien können zurzeit noch nicht angeboten werden, sollten aber für die Zukunft nicht prinzipiell ausgeschlossen werden, da bereits heute Faktoren bekannt sind, welche die Struktur und Funktion der Lymphgefäße steuern.

Die genetische Diagnostik (z. B. durch Exom-Sequenzierung) wird diejenigen Gene umfassen, bei denen Mutationen eindeutig mit der Entstehung von Lymphödem in Zusammenhang gebracht werden konnten. Extrem seltene Mutationen können dabei zunächst außen vor bleiben, so dass man die Diagnostik nach heutigem Stand auf folgende 9 Gene konzentrieren wird (siehe auch Tabelle 2):

Hereditäres Lymphödem I-A (Nonne-Milroy Lymphödem)

Gen: *FLT4* = *VEGFR-3*; OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Nr.: 153100. Das *FLT4* Gen liegt auf Chromosom 5q35.3 und kodiert den Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 (*VEGFR-3*). Heterozygote Mutationen im *VEGFR-3* Gen sind vermutlich für die größte Zahl der primären Lymphödeme verantwortlich (45). Die Mutationen machen sich immer dann bemerkbar, wenn sie die Funktion der Tyrosin-Kinase Domäne des Rezeptors beeinträchtigen (4, 8, 46).

Hereditäres Lymphödem I-D

Gen: *VEGF-C*; OMIM Nr.: 615907. *VEGF-C* ist der bedeutendste lymphangiogene Wachstumsfaktor (47). Mutationen, welche die Sekretion und Rezeptor-Affinität des Faktors beeinträchtigen bewirken eine Milroy-ähnliche Erkrankung mit kongenitalen oder frühkindlichen Beinlymphödem (7).

Lymphödem-Distichiasis Syndrom

Gen: *FOXC2*; OMIM Nr.: 153400. Das *FOXC2* Gen liegt auf Chromosom 16q24.1 und kodiert den Transkriptionsfaktor *FOXC2*. Transkriptionsfaktoren regulieren die Expression

einer Vielzahl von Genen. Mutationen der wichtigen Transkriptions-Aktivierungsdomäne von FOXC2 bewirken Beinlymphödeme und gleichzeitig die Entwicklung einer doppelten Reihe von Augenlidern (Distichiasis) (6). Neben dem Beinlymphödem kann bei vielen Patienten auch ein Reflux in die *V. saphena magna* und die Bildung von Varizen beobachtet werden, da FOXC2 die Entwicklung der Klappen sowohl in den Lymphkollektoren als auch in den Venen reguliert (48).

Hereditäres Lymphödem I-C

Gen: *GJC2*; OMIM Nr.: 613480. Das *GJC2* Gen liegt auf Chromosom 1q41-q42 und codiert das Gap Junction Protein Gamma2 (Connexin 47; CX47). Connexine sind transmembrane Proteine, die als Hemi-Kanäle zwei Zellen in Form von Connexonen (Gap Junctions) miteinander verbinden und damit Ionen- und niedermolekularen Stoffaustausch ermöglichen. In mehreren Familien mit Arm- und Beinlymphödem (Einsetzen des Ödems zwischen dem 1. und 40. Lebensjahr) konnten Mutationen im *GJC2* Gen identifiziert werden (8, 49).

Hypotrichose, Lymphödem, Teleangiektasie-Syndrom (HLTS)

Gen: *SOX18*; OMIM Nr.: 607823. Das *SOX18* Gen liegt auf Chromosom 20q13.33 und kodiert einen DNA-bindenden Transkriptionsfaktor aus der SRY-Familie. Das HLTS ist eine komplexe Erkrankung, bei der ein früher Haarverlust in Verbindung mit ektatischen Blutgefäßen und Lymphödem zu beobachten ist. In 3 HLTS Familien konnten Mutationen im *SOX18* Gen gefunden werden (10). Bei den Betroffenen traten Beinlymphödeme im Alter von 15 Jahren, oder bereits mit 4 Jahren auf (50).

Choanen Atresie und Lymphödem

Gen: *PTPN14*; OMIM Nr.: 613611. Das *PTPN14* Gen liegt auf Chromosom 1q41 und kodiert eine Protein-Tyrosin-Phosphatase vom Nicht-Rezeptor-Typ. Protein-Tyrosin-Phosphatasen katalysieren die Entfernung von Phosphatgruppen phosphorylierter Proteinen. *PTPN14* bindet an den VEGFR-3 und senkt offensichtlich die Aktivität dieses Rezeptors (51). Mutationen, die die katalytische Aktivität von *PTPN14* zerstören, bewirken im Kindesalter die Entstehung von Beinlymphödem und eine Atresie der Choanen (11).

Mikrozephalie mit oder ohne Chorioretinopathie, Lymphödem oder mentaler Retardierung

Gen: *KIF11*; OMIM Nr.: 152950. Das *KIF11* Gen liegt auf Chromosom 10q23 und kodiert ein Motorprotein aus der Kinesin Familie. *KIF11* (auch Eg5 genannt) ist essentiell für den Transport der Chromosomen entlang der Mikrotubuli der Mitosespindel während der Zellteilung (52). *KIF11* ist in Blut- und Lymphendothelzellen hoch exprimiert und reguliert die Angiogenese (53). Ein völliger Verlust der *KIF11* Funktion ist mit dem Leben nicht vereinbar (54). Mutationen des *KIF11* Gens führen zu einer Vielzahl schwerwiegender Defekte, sowie zu Lymphödem auf dem Fußrücken, die bei Geburt, oder kurz danach, vorhanden sind (13).

Primäres Lymphödem mit Myelodysplasie (Emberger Syndrom)

Gen: *GATA2*; OMIM Nr.: 614038. Das *GATA2* Gen liegt auf Chromosom 3q21. Es kodiert einen Transkriptionsfaktor, der neben der Entwicklung von Blutzellen in einer bislang nicht bekannten Weise offensichtlich auch die Funktion der Lymphgefäße steuert. Das Emberger Syndrom ist häufig durch angeborene Dysplasien des Gesichts charakterisiert. In der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter entwickeln die Patienten Beinlymphödeme, häufig auch ein Genitallymphödem, eine Panzytopenie oder eine akute myeloblastische Leukämie (9, 55).

Hennekam Lymphangiektasie Lymphödem Syndrom

Gen: *CCBE1*; OMIM Nr.: 235510. Das Hennekam Syndrom tritt selten auf. Es wird durch Mutationen im *CCBE1* Gen auf Chromosom 18q21.32 verursacht und ist durch Fehlbildungen der Darmlymphgefäße (intestinale Lymphangiektasie) gekennzeichnet (12, 56). Zusätzlich kommt es zu Fehlbildungen der Lymphgefäße am gesamten Körper, wie Gesicht, Genitale, Arme und Beine. Die Ödeme nehmen enorme Ausmaße an. Die intestinale Lymphangiektasie ist von einer Hypoproteinämie, Hypogammaglobulinämie und Lymphozytopenie begleitet. Diese Störungen unterstützen die massive Ausbildung von Lymphödemem und erschweren deren Therapie. Neben den Lymphödemem liegen zerebrale Störungen mit mentaler Retardierung, Gesichtsanomalien, Zahnfehlbildungen und Ohrdefekte vor.

6. Abgrenzung gegenüber Adipositas und Lipödem

Adipositas

Die Adipositas ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines sekundären Lymphödems, vermutlich aufgrund einer mechanischer Behinderung des Lymphtransports (14, 57). Adipositas ist eine über das Normalmaß hinausgehende Anhäufung von Fettspeicherzellen (Adipozyten). Bevorzugte Lokalisation dieser Zellen ist, neben den inneren Organen, die Subkutis. Als Berechnungsgrundlage dient der Body-Mass-Index (BMI). Dieser berechnet sich aus der Körpermasse (m ; angegeben in kg) dividiert durch die Körpergröße² (in Metern); $BMI = m:l^2$. Weitere bedeutsame Faktoren sind: Alter, Geschlecht und Fettverteilung.

Siehe dazu auch die AWMF Leitlinien: Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-002.html>); Adipositas – Prävention und Therapie (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-002.html>); Stationäre Rehabilitation bei Adipositas (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/070-001.html>); Chirurgie der Adipositas (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/088-001.html>).

Wenn sich zur Adipositas ein Lymphödem hinzu gesellt, dann gelten die lymphologischen Gesichtspunkte. Das Lymphödem ist dabei jedoch als sekundär zu betrachten, die Adipositas als primär.

Lipödem

Das Lipödem ist eine durch Hämatomeigung charakterisierte, symmetrische, druck- und schmerzempfindliche Akkumulation von Fettgewebe, lokalisiert zumeist unterhalb des Beckenkamms (Hüfte, Oberschenkel) (58). Primär ist das Lymphgefäßsystem nicht betroffen. Im weit fortgeschrittenen Stadium III kann sich das Krankheitsbild zu einem Lipo-Lymphödem erweitern (59) (60). Zur Definition des Lipödems siehe auch die AWMF Leitlinie: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/037-012l_S1_Lipoedem_2016-01.pdf

Die Ätiologie des Lipödems ist ungeklärt. Eine hereditäre Komponente ist wahrscheinlich. Es handelt sich um eine Verteilungsstörung des Fettgewebes von der zumeist Frauen betroffen sind. Die hormonelle Komponente der Erkrankung zeigt sich darin, dass sie zumeist mit Einsetzen der Pubertät auftritt, manchmal nach Schwangerschaft oder im Klimakterium. Bei Männern tritt das Lipödem nur in Fällen schwerer hormoneller Störungen auf (59). Wenn sich zum Lipödem ein Lymphödem hinzu gesellt, dann gelten die lymphologischen Gesichtspunkte.

7. ICD10 Kodierung des Lymphödems

Die ICD-10-GM Version 2017 ermöglicht eine nach Lokalisationen differenzierte und zum großen Teil stadien-bezogene Kodierung lymphologischer Krankheitsbilder. Obwohl hierdurch im klinischen Alltag ein erhöhter Arbeitsaufwand besteht, sollen alle lymphologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte diese Möglichkeit nutzen, um den stadienabhängig unterschiedlichen Behandlungsaufwand exakt abzubilden. Auf den Web-Sites des DIMDI (<http://www.dimdi.de/static/de/index.html>) ist ein Download der Klassifikationen möglich.

Zunächst muss zwischen hereditären und sonstigen Lymphödem, die sekundär nach Operationen oder anderen medizinischen Maßnahmen, selten auch sporadisch (primär, nicht hereditär) auftreten, differenziert werden (Abb. 1).

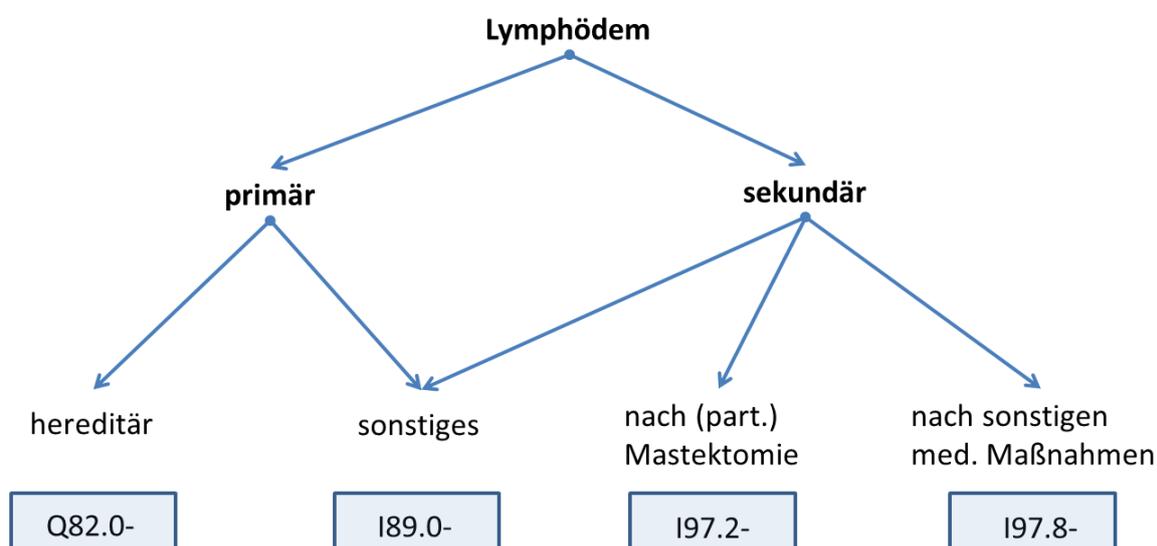


Abb. 1: Klassifikationssystematik des Lymphödems

Der nachfolgenden Auflistung ist die korrekte Verschlüsselung des primären, nicht hereditären (I89.0-), des sekundären (I89.0-) und des hereditären Lymphödems (Q82.0-) zu entnehmen. Für primäre, nicht hereditäre und sekundäre Lymphödeme ist eine Unterscheidung nach Schweregrad vorgesehen. Komplikationen, wie Lymphfistel, Lymphozele, Lymphzyste, lymphogenes *Ulcus cruris* und lymphogenes Ulcus sonstiger Lokalisationen, sowie Erysipel (A46) sind getrennt zu verschlüsseln. Entsprechende Hinweise wurden eingefügt (Tab. 3, 4).

I89.- Sonstige nichtinfektiöse Krankheiten der Lymphgefäße und Lymphknoten**I89.0- Lymphödem, anderenorts nicht klassifiziert**

Lymphangiektasie

Komplikationen wie eine kutane Lymphfistel, eine subkutane Lymphozele, eine dermale Lymphzyste, ein chylöser Reflux (jeweils I89.8) oder ein lymphogenes Ulcus (L97, L98.4) sind getrennt zu kodieren.

Ebenso ist ein gleichzeitig vorhandenes Lipödem gesondert zu verschlüsseln (E88.2-).

I89.00	Lymphödem der oberen und unteren Extremität(en), Stadium I
I89.01	Lymphödem der oberen und unteren Extremität(en), Stadium II
I89.02	Lymphödem der oberen und unteren Extremität(en), Stadium III
I89.03	Lymphödem, sonstige Lokalisation, Stadium I Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich
I89.04	Lymphödem, sonstige Lokalisation, Stadium II Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich
I89.05	Lymphödem, sonstige Lokalisation, Stadium III Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich
I89.08	Sonstiges Lymphödem, anderenorts nicht klassifiziert Latenzstadium des Lymphödems
I89.09	Lymphödem, nicht näher bezeichnet

Tab. 3: Kodierung des nicht hereditären primären und des sekundären Lymphödems (außer nach medizinischen Maßnahmen)

Q82.- Sonstige angeborene Fehlbildungen der Haut**Q82.0- Hereditäres Lymphödem**

Komplikationen wie eine kutane Lymphfistel, eine subkutane Lymphozele, eine dermale Lymphzyste, ein chylöser Reflux (jeweils I89.8) oder ein lymphogenes Ulcus (L97, L98.4) sind getrennt zu kodieren.

Ein gleichzeitig vorhandenes Lipödem ist gesondert zu verschlüsseln (E88.2-).

Exklusive: Erworbenes Lymphödem (I89.0-)
 Lymphödem nach (partieller) Mastektomie (I97.2-)
 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen
 anderenorts nicht klassifiziert (I97.8-)

Q82.00 Hereditäres Lymphödem der oberen und unteren Extremität(en), Stadium I

Q82.01 Hereditäres Lymphödem der oberen und unteren Extremität(en), Stadium II

Q82.02 Hereditäres Lymphödem der oberen und unteren Extremität(en), Stadium III

Q82.03 Hereditäres Lymphödem, sonstige Lokalisation, Stadium I
 Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich

Q82.04 Hereditäres Lymphödem, sonstige Lokalisation, Stadium II
 Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich

Q82.05 Hereditäres Lymphödem, sonstige Lokalisation, Stadium III
 Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich

Q82.08 Sonstiges hereditäres Lymphödem

Q82.09 Hereditäres Lymphödem, nicht näher bezeichnet

Tab. 4: Kodierung des hereditären Lymphödems

Auch für das „Lymphödem nach Mastektomie“ (I97.2-) ist eine stadienbezogene Kodierung möglich. Inkludiert sind dabei auch Lymphödeme, die nach einer Axilladisektion bzw. Lymphknotenexstirpation mit einer partiellen Mastektomie (Tumorektomie, Lumpektomie, Quadrantenresektion) aufgetreten sind (Tab. 5).

I97.- Kreislaufkomplikationen nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert

I97.2-	Lymphödem nach (partieller) Mastektomie Verschluss der Lymphgefäße durch Mastektomie
I97.20	Lymphödem nach (partieller) Mastektomie (mit Lymphadenektomie), Stadium I
I97.21	Lymphödem nach (partieller) Mastektomie (mit Lymphadenektomie), Stadium II
I97.22	Lymphödem nach (partieller) Mastektomie (mit Lymphadenektomie), Stadium III
I97.29	Lymphödem nach (partieller) Mastektomie (mit Lymphadenektomie), nicht näher bezeichnet

Tab. 5: Kodierung des Lymphödems nach (partieller) Mastektomie

Lymphödeme nach anderen medizinischen Maßnahmen werden nach folgenden Regionen differenziert: zervikal, inguinal, urogenital und sonstige Lokalisationen. Für die am häufigsten betroffenen Gebiete (axillär und inguinal) ist ein Stadienbezug verwirklicht (Tab. 6). Dies schließt auch ein Lymphödem nach isoliertem Lymphknotenrezidiv nach früherer Mastektomie ein. Komplikationen sind wiederum getrennt zu verschlüsseln.

I97.8-	Sonstige Kreislaufkomplikationen nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert Komplikationen wie eine kutane Lymphfistel, eine subkutane Lymphozele, eine dermale Lymphzyste, ein chylöser Reflux (jeweils I89.8) oder ein lymphogenes Ulcus (L97, L98.4) sind getrennt zu kodieren.
I97.80	Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am zervikalen Lymphabflussgebiet, alle Stadien
I97.81	Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am axillären Lymphabflussgebiet, Stadium I Exklusive: Lymphödem nach (partieller) Mastektomie mit axillärer Lymphadenektomie, Stadium I (I97.20)
I97.82	Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am axillären Lymphabflussgebiet, Stadium II Exklusive: Lymphödem nach (partieller) Mastektomie mit axillärer Lymphadenektomie, Stadium II (I97.20)

- 197.83 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am axillären Lymphabflussgebiet, Stadium III
Exklusive: Lymphödem nach (partieller) Mastektomie mit axillärer Lymphadenektomie, Stadium III (I97.20)
- 197.84 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am inguinalen Lymphabflussgebiet, Stadium I
- 197.85 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am inguinalen Lymphabflussgebiet, Stadium II
- 197.86 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am inguinalen Lymphabflussgebiet, Stadium III
- 197.87 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen am Urogenitalsystem, alle Stadien
- 197.88 Lymphödem nach medizinischen Maßnahmen, sonstige Lokalisationen, alle Stadien
 Thoraxwand
- 197.89 Sonstige Kreislaufkomplikationen nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert

Tab. 6: Kodierung des Lymphödems nach anderen medizinischen Maßnahmen

Tabelle 7 fasst die Kodiermöglichkeiten zusammen.

Lymphödem	Stad. 0	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Nnbez.
Hereditär					
Extremitäten (obere / untere)	Q82.08	Q82.00	Q82.01	Q82.02	Q82.09
Sonstige Lokalisationen (Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich)		Q82.03	Q82.04	Q82.05	
Sporadisch / sekundär					
Extremitäten (obere / untere)	I89.08	I89.00	I89.01	I89.02	I89.09
Sonstige Lokalisationen (Kopf, Hals, Thoraxwand, Genitalbereich)		I89.03	I89.04	I89.05	
Nach medizinischen Maßnahmen					
Nach (partieller) Mastektomie	I97.29*	I97.20	I97.21	I97.22	I97.29
Zervikal	I97.80				
Axillär (außer nach Mastektomie)	I97.89*	I97.81	I97.82	I97.83	I97.89*

Inguinal	197.89*	197.84	197.85	197.86	197.89*
Urogenital (z.B. Genitalbereich, Harnblase, Prostata, Adnexe, Uterus)	197.87				
Sonstige Lokalisationen (z.B. Thoraxwand)	197.88				

Tab. 7: Kodierschema für Lymphödeme (* keine spezifischere Kodierung vorgesehen)

AG 2: Basisdiagnostik

Christian Ure, Ute-Susann Albert, Vesna Bjelic-Radusic, Erich Brenner, Walter Döller, Renato Kasseroller, Malte Ludwig, Gabriele Menzinger, Michael Oberlin

1. Welche Untersuchungen sind die Säulen der Basisdiagnostik und was beinhalten sie?

Die Säulen der Basisdiagnostik sind **Anamnese, Inspektion und Palpation** und sollten in dieser Reihenfolge durchgeführt werden. Die Anwendung der Checkliste zur Basisdiagnostik wird empfohlen.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Bei der **Anamnese** sind die allgemeine Anamnese und die spezielle Ödemanamnese abzufragen:

Bei der *Allgemeinen Anamnese* erfolgt die Befragung des Patienten nach familiären Belastungen (familiär gehäufte Lymphödeme oder Gefäßerkrankungen, gehäufte Extremitätenödeme), nach operativen Eingriffen (gefäßchirurgisch, onkologisch, orthopädisch, u.a.), sonstigen Vorerkrankungen (Stoffwechsel- und hormonelle Störungen, Nieren-, Leber-, Herz/Kreislauf- Erkrankungen), Hautveränderungen, Gefäßerkrankungen, abgelaufenen entzündlichen Prozessen wie Erysipele, Erythema migrans, Zecken- und andere Insektenbisse, sowie die Frage nach Auslandsaufenthalten (einschließlich Tropenaufenthalte) (61). Bei Tumorerkrankungen in der Anamnese: Erkrankungsbeginn, Erhebung des Tumorstadiums, der Histologie, der tumorspezifischen Therapie und des Verlaufes (Rezidiv?). Frage nach Immobilisation aufgrund von Verletzungen, orthopädischen oder neurologischen Erkrankungen. Zusätzliche Fragen zur vegetativen Anamnese, zu auffallenden Gewichtsschwankungen, sowie Medikamenteneinnahmen (62–66) ergänzen die allgemeine Anamneseerhebung. Bei der *speziellen Ödemanamnese* wird der zeitliche Verlauf der Ödementstehung, die Erstlokalisierung und die Ausbreitungsrichtung des Ödems abgefragt, Fragen nach Beschwerden und Symptomen (Schwellungen, Funktionseinschränkungen im Alltag, Schmerzhaftigkeit, Hämatomneigung, Flüssigkeitsaustritt...), entzündlichen Begleiterkrankungen und nach spezifischen lymphologischen Vorbehandlungen. (Siehe auch Checkliste im Anhang)

Die Anamnese fasst die bereits bekannten Befunde zusammen und beinhaltet Fragen zur allgemeinen Anamnese und speziellen lymphologischen Ödemanamnese.

Außerdem ist es notwendig/wünschenswert, dass sämtliche relevanten Vorbefunde zumindest der letzten drei Jahre vorliegen. Der Patient muss darauf hingewiesen werden, diese mitzubringen.

Bei der **Inspektion** wird der Patient aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes beurteilt. Für die Untersuchung muss der Patient entkleidet sein, die Untersuchung erfolgt im Stehen und im Liegen.

Im Rahmen der Inspektion wird am Patienten die Lokalisation der Schwellung, die Umfangsdifferenz und eventuelle Längendifferenz der Extremitäten (Hemihypertrophie) beschrieben.

Darüber hinaus erfolgt die Beurteilung der Haut hinsichtlich trophischer Störungen, Farbe, sowie bezüglich Hautveränderungen wie vergrößerte Hauttextur, ektatische Hautlymphgefäße, Lymphzysten, Hyperkeratose, Papillomatosis cutis lymphostatica, vertiefte natürliche Hautfalten, Kastenform der Zehen, Syndaktylie, auf Pilzbefall hinweisende Hautveränderungen wie interdigitale Hautmazeration, venös bedingte Veränderungen (Corona phlebectatica paraplantaris, Varizen, Blow-Out Phänomen,...) sowie potentiell maligner, mit Lymphödemen vergesellschafteten Hautveränderungen (61, 67, 68). Zusätzlich erfolgt die klinische Beurteilung des Patienten bezüglich Kurzatmigkeit, Schwitzen, Mobilität. (Siehe auch Checkliste im Anhang)

Die **Palpation** wird ebenfalls am entkleideten Patienten durchgeführt.

Die Palpation umfasst die Untersuchung der Lymphknoten mit Beurteilung ihrer Größe, Konsistenz, Verschieblichkeit und Druckdolenz. Die Palpation des Ödems dient zur Beurteilung der Ödemkonsistenz (von teigig weich, über prall elastisch, derb fibrotisch bis hart induriert), weiters wird durch Fingerdruck die Dellbarkeit geprüft („pitting edema“), ebenso erfolgt durch Fingerdruck die Überprüfung ausdrückbarer Lymphzysten (61).

Zur Beurteilung, ob eine Verhärtung des Gewebes vorliegt, erfolgt die Prüfung der Abhebbarkeit der Haut an der proximalen Phalanx des zweiten und/oder dritten Strahls an Fingern beziehungsweise an den Zehen („Stemmer Zeichen“) (67), aber auch an anderen betroffenen Körperstellen. Hierbei zeigt sich bei Verhärtung eine, durch Induration des Haut- und Unterhautgewebes verminderte bis völlig fehlende Hautfaltenabhebbarkeit (67, 69); die Dicke der Haut kann auch mit einer Schublehre gemessen werden. Zur Bewertung der Verhärtung gibt es verschiedene Einteilungsmethoden (Klassifikation nach Ätiologie, nach Region oder nach Stadien 0 bis 3 (61); LVF System (70). Bei alleiniger Betrachtung des Verhärtungsgrades kann bei negativem Befund ein Lymphödem nicht ausgeschlossen werden. Zum Palpationsbefund zählen noch die Hauttemperatur, die aktive/passive Gelenkbeweglichkeit und der Herz-Kreislauf-Befund mit arteriellem und venösem Gefäßstatus (71). (Siehe auch Checkliste im Anhang).

2. Die Bedeutung der ärztlichen Erfahrung bei der Basisdiagnostik

Die Techniken der Basisdiagnostik (Anamnese, Inspektion, Palpation) sollten von jedem Arzt problemlos durchzuführen sein, die Interpretation der erhobenen Befunde ist von der lymphologischen Erfahrung des Untersuchers abhängig.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Die Techniken der Basisdiagnostik (Anamnese, Inspektion, Palpation) sind Teil der allgemeinen ärztlichen Ausbildung. Die Durchführung der Untersuchung in Schwerpunktzentren oder spezialisierten Arztpraxen ist empfehlenswert, da die Interpretation der erhobenen Befunde von der klinischen lymphologischen Erfahrung abhängig ist. (61, 72)

3. Welche klinische Beurteilung ist durch die Basisdiagnostik möglich?

Die Basisdiagnostik sollte eine klinische Beurteilung hinsichtlich Ätiologie, patient-reported Outcome, Stadium und Lokalisation des Lymphödems ermöglichen.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Ätiologisch unterscheidet man das primäre vom sekundären Lymphödem (siehe Kapitel AG 1) (61, 68, 73). Die Basisdiagnostik kann Hinweise auf komplexe Fehlbildungssyndrome (Malformationen) liefern.

Das sekundäre Lymphödem mit onkologischer Anamnese (sekundär benigne oder sekundär maligne) muss vom sekundären Lymphödem ohne onkologische Anamnese (chronisch sekundäres Lymphödem) unterschieden werden.

Patient-reported Outcome bei Lymphödem

Hierunter versteht man die Symptome bei Lymphödem, die von Patienten selbst berichtet werden und die Lebensqualität im Alltag und im Arbeitsleben einschränken (74, 75). Die Symptome können einzeln oder kombiniert auftreten. Symptome bei Lymphödem:

- Schwellung
- Schmerzen
- Funktionseinschränkung / Beweglichkeit
- Spannungsgefühl
- Schweregefühl
- Enge von Kleidung, Schuhen und Schmuck
- Hautveränderungen

In der Checkliste Basisdiagnostik sind diese unter der Rubrik Anamnese zur Abfragung aufgenommen. Eine Erhebung kann auch durch validierte Fragebögen erfolgen z.B. bei Patientinnen mit Mammakarzinom Lebensqualitätsfragebogen der EORTC-BR 23 (Brustmodul 23); in 81 Sprachen zu Symptomen des Lymphödems in Arm und Brust; www.eortc.be/qol/downloads/QLQC30/select.asp

Die Beurteilung nach den 4 klinischen **Stadien**, unterscheidet Stadium 0 (Latenzstadium), Stadium I (spontan reversibel), Stadium II (spontan nicht reversibel) und Stadium III (deformierend) (61).

Bei der **Lokalisation** des Lymphödems sind Mehrfachnennungen möglich (zum Beispiel Beinlymphödem, Armlymphödem, Mammalymphödem, Genitallymphödem, Lymphödem

oberer Rumpfquadrant, Lymphödem unterer Rumpfquadrant, Kopf/ Halslymphödem) mit zusätzlicher Angabe der betroffenen Seite. (61, 70).

Zur abschließenden klinischen Beurteilung ist mit der Basisdiagnostik in den meisten Fällen die Diagnosestellung des Lymphödems möglich. Falls die Diagnosestellung nicht möglich ist, sind weitere Untersuchungen notwendig (siehe Kapitel AG 3).

4. Wann bietet die Basisdiagnostik ausreichend Sicherheit, um eine klinische Beurteilung des Lymphödems zu ermöglichen und eine Therapie einzuleiten?

Die Basisdiagnostik bietet ausreichend Sicherheit für die Diagnosestellung, wenn keine relevanten Komorbiditäten vorliegen und sich das Lymphödem in einem fortgeschrittenen Stadium (ab Stadium II) befindet.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Sind keine schwerwiegenden Komorbiditäten vorhanden, so kann die stadiengerechte Therapie des Lymphödems umgehend eingeleitet werden.

5. Wann bietet die Basisdiagnostik keine ausreichende Sicherheit um eine klinische Beurteilung des Lymphödems zu ermöglichen und eine Therapie einzuleiten?

Bei Vorliegen differentialdiagnostisch relevanter Komorbiditäten, bei Lymphödem in Frühstadium, bei Beteiligung innerer Organe oder bei gutachterlicher Fragestellung und bei Erwägung einer invasiven Therapie ist die alleinige Basisdiagnostik nicht ausreichend.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Insbesondere bei kardialer Komorbidität ist wegen der potentiell vitalen Bedrohung die exakte internistisch/kardiologische Abklärung und Therapie vor lymphologischer Therapieplanung unumgänglich.

Lymphödeme, insbesondere an den Extremitäten können durch gleichzeitig bestehende hypo/dysproteinämische Ödeme (z.B. bei Nieren- und Lebererkrankungen), durch venöse Stase verschiedener Ursache (*Thrombose, chronisch venöse Insuffizienz, postthrombotisches Syndrom*), arterielle Durchblutungsstörung oder Orthostase bei Immobilität überlagert sein (61, 68, 71, 76). Diese Umstände können die Diagnose des Lymphödems erschweren.

Bei gutachterlicher Fragestellung ist selbst bei klinisch eindeutiger Diagnose die ergänzende Durchführung bildgebender Zusatzdiagnostik empfehlenswert.

Gleiches gilt bei Erwägung einer invasiven Therapie.

Die Möglichkeiten der bildgebenden erweiterten quantifizierenden Diagnostik sind in Kapitel 3 (AG 3) der Leitlinie beschrieben.

AG 3: Weiterführende Diagnostik

Wolfgang Justus Brauer, Walter Döller, Hans Jörg Gallowitsch, Silvia Gretener, Hanno Hoppe, Gabriele Menzinger, Mike Notohamiprodjo, Christian Ure, Thomas Schwarz, Jürg Traber, Mayo Weiss

1. Was ist unter weiterführender Diagnostik zu verstehen?

Unter weiterführender Diagnostik versteht man Funktionsdiagnostik, morphologische bildgebende Verfahren, spezielle Labordiagnostik sowie genetische Diagnostik.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

2. Unter welchen Voraussetzungen sollte sich an die Basisdiagnostik eine weitere Diagnostik anschließen?

Wenn durch die Basisdiagnostik keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sollte eine Klärung mit weiterführenden diagnostischen Verfahren angestrebt werden. Weiterführende Diagnostik wird eingesetzt, um ein Ödem zu verifizieren und/oder eine morphologische oder funktionelle Störung des Lymphtransportsystems als Ursache eines Ödems nachzuweisen oder auszuschließen, außerdem zur Planung von Operationen und zur Therapiekontrolle.

Zustimmung 96.9% (starker Konsens)

Kommentar:

Klinisch manifeste Lymphödeme lassen sich in der Regel einfach und zuverlässig klinisch diagnostizieren (siehe Basisdiagnostik). Indikationen für eine weiterführende Diagnostik ergeben sich bei Einschränkungen und Grenzen der klinischen Diagnostik, bei differentialdiagnostischen und prognostischen Fragestellungen, im Zusammenhang mit operativen Eingriffen am Lymphgefäßsystem und im Rahmen der Beurteilung konservativer therapeutischer Maßnahmen.

3. Welche Fragestellungen können weitere Indikationen für eine erweiterte Diagnostik darstellen?

1. Verdacht auf subklinisches Lymphödem (Stadium 0/ Latenzstadium) / Lymphödem Stadium 1 (primär und sekundär)
2. Differenzierung multifaktorieller Ödeme oder bei Ödemen mit fehlenden lymphödemtypischen Symptomen / Befunden
3. Planung operativer Eingriffe
4. Therapie-/Verlaufskontrolle
5. Verdacht auf thorakale oder abdominelle Beteiligung
6. Gutachterliche Fragestellungen

Zustimmung 93,8% (Konsens)

Kommentar:

Zur Differenzierung multifaktorieller Ödeme oder bei Ödemen mit fehlenden lymphödemtypischen morphologischen Veränderungen kommen bildgebende diagnostische Verfahren zum Einsatz: Außerdem können sie bei der Planung von Operationen am Lymphgefäßsystem und Operationen angewandt werden, die das Risiko beinhalten, das Lymphgefäßsystem bzw. den Lymphtransport nachhaltig zu beeinträchtigen.

Bei der Bildgebung ist die morphologische Diagnostik von der Funktionsdiagnostik zu unterscheiden. Morphologische Untersuchungsmethoden sind die Sonographie, die Magnetresonanztomographie und die indirekte Lymphangiographie. Funktionsdiagnostische Methoden sind die Funktionslymphszintigraphie und die Fluoreszenz Mikrolymphografie. Bioelektrische Impedanzmessung und die Indocyanin-Grün-Fluoreszenz Lymphographie sind experimentelle Verfahren, letzteres ist zur Diagnostik von Ödemerkrankungen off label (länderspezifisch).

Bei Patienten ohne klinische Veränderungen ist die Funktionslymphszintigraphie und / oder die Fluoreszenzlymphographie zur Objektivierung einer gestörten Lymphtransportfunktion geeignet. Bei Patienten mit klinischen morphologischen Veränderungen orientiert sich die Anwendung der aufgeführten Verfahren an der Invasivität und an Kontraindikationen / Nebenwirkungen der Verfahren. Die Entscheidung, welche Methode eingesetzt wird, ist abhängig von der individuellen Fragestellung.

4. Welche Fragen können mit der weiterführenden Diagnostik nicht geklärt werden?

Funktionsstörungen des Lymphtransportsystems als potentielle Ursache eines Ödems des Kopfes oder Halses und des Körperstammes
 Funktionsstörungen der Extremitäten bei paretischen oder nicht ausreichend kooperationsfähigen Patienten

Zustimmung 96.9% (starker Konsens)

Kommentar:

Ein apparatives Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Funktion des Lymphtransportes im Bereich des Kopfes, Halses und des Körperstammes steht (im Gegensatz zur Abklärung von Lekagen, Zysten Fisteln, Lymphozelen) nicht zur Verfügung. Gleiches gilt für die Beurteilung von Extremitätenödemen, wenn bei der Funktionslymphszintigraphie die erforderliche körperliche Belastung nicht durchführbar ist.

5. Wie kann der diagnostische Nachweis eines Lymphödems in Abhängigkeit von Methode und Stadium erbracht werden?

Zum diagnostischen Nachweis eines Lymphödems ist der Einsatz folgender Methoden in Abhängigkeit vom Stadium möglich:

	Stadium 0/ Latenzstadium	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Basisdiagnostik		(+)	+	+
Ultraschall			+	+
Funktionslymph- szintigraphie	+	+	+	+
Indirekte Lymphangiographie	(+)	(+)	+	+
Fluoreszenz Mikrolymphographie	+	+	+	+
Indocyaningrün- lymphographie*	?	+	+	+
Direkte Lymphographie	k	k	k	k
Computertomographie			+	+
Magnetresonanztomographie			+	+

Zustimmung 81.3% (Konsens)

Kommentar:

Zur Diagnostik eines Lymphödems kontraindiziert, nicht aber zur Diagnostik von Malformationen des Lymphgefäßsystems und im Rahmen interventioneller und operativer Maßnahmen

+: Lymphödem/Lymphtransportstörung mit der Methode nachweisbar

* off label use

Besonderheiten bei Säuglingen und Kleinkindern:

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit klinisch festgestelltem Lymphödem ist mit Malformationen/Angiodysplasien zu rechnen. Deshalb empfiehlt sich neben der klinischen Diagnostik die routinemäßige Durchführung eines Basislabors. In Abhängigkeit des individuellen Befundes sind frühzeitige gezielte apparative Untersuchungen durchzuführen.

6. Methodenbeschreibung der weiterführenden Diagnostik

Funktionslymphszintigraphie

Die Funktionslymphszintigraphie wird zur Quantifizierung des Lymphtransportes der Extremitäten eingesetzt. Sie beruht auf der Quantifizierung des Uptakes eines in der Peripherie injizierten radioaktiv markierten Tracers, der ausschließlich durch das Lymphgefäßsystem abtransportiert wird, in den regionalen Lymphknoten und der

Bestimmung der Transportzeit. Sie besteht aus zwei Komponenten, der dynamischen Studie und der statischen Lymphszintigraphie. Die dynamische Studie erfordert eine spezielle körperliche Belastung der Extremitäten zur Aktivierung des Lymphtransportes, die Durchführbarkeit ist an die entsprechende Kooperationsfähigkeit der Patienten gebunden.

Indikation:

Funktionsbeurteilung des peripheren Lymphgefäßsystems und Objektivierung des Lymphödems vorwiegend bei primären und sekundären Lymphödemem im subklinischen Stadium und Stadium 1 sowie bei Extremitätenschwellungen unklarer Genese, außerdem zur Planung und Therapiekontrolle bei mikrochirurgischen Eingriffen am Lymphgefäßsystem und bei plastischen Operationen bei Patienten mit Lymphödem (77–81). Eine Beurteilung der Transportfunktion des Lymphgefäßsystems von Kopf, Hals, Thorax und Rumpf ist nicht möglich.

Kontraindikationen / Nebenwirkungen:

Allergische Reaktionen auf den Tracer wurden bisher nicht beschrieben. Bei einer Gravidität ist die Untersuchung kontraindiziert.

Weiterführende Information:

Tracer und Injektionstechnik:

Die Untersuchung wird in der Regel im Seitenvergleich (also beider unterer oder beider oberer Extremitäten) durchgeführt. Als Tracer werden Tc-99m Nanokolloide verwendet, in Deutschland vorwiegend Tc-99m Human Serum Albumin Nanokolloid.

Je eine Einzelinjektion subcutan in den distalen Fußrücken wird zwischen 1. und 2. Zehenstrahl beziehungsweise in den distalen Handrücken zwischen 2. und 3. Fingerstrahl appliziert. Die Applikationsmenge orientiert sich an den Vorgaben der Aufsichtsbehörden (länderspezifische Richtlinien).

Dynamische Studie:

Belastung: Unter Ruhebedingungen ist der Lymphfluss für eine quantitative Erfassung zu langsam. Es ist erforderlich, die dynamische Studie zur Aktivierung der Pumpfunktion der Lymphangione unter standardisierter körperlicher Belastung durchzuführen (78, 82–85). Bei der Untersuchung der Beine hat sich das Gehen auf dem Laufband als optimal erwiesen mit definierter Belastungszeit, Gehgeschwindigkeit und Schrittfrequenz (86, 87). Ersatzweise kann mit metronomgesteuertem und mit Schrittzähler kontrolliertem Gehen belastet werden (88). Andere Formen der Belastung sind weniger zuverlässig. Die Untersuchung der Arme erfolgt am liegenden Patienten. Belastet wird durch metronomgesteuerten rhythmischen Faustschluss.

Transportzeit:

Die Transportzeit ist die Zeitdifferenz zwischen Belastungsbeginn und dem ersten Radioaktivitätsnachweis in den regionalen Lymphknoten.

Schwächungskorrektur:

Zur Berechnung des Lymphknoten-Uptakes ist neben der Zerfallskorrektur eine Schwächungskorrektur erforderlich (78, 82, 82–85)). Die Strahlung aus den radioaktiv markierten Lymphknoten wird von dem darüber liegenden Gewebe geschwächt. Die Schwächung nimmt exponentiell mit der Lymphknotentiefe zu. Die Tiefen liegen bei den inguinalen Lymphknoten bis zu 1 Halbwertschichtdicke (45 mm) und bei den iliakalen und

axillären bis zu 3 Halbwertschichtdicken (135 mm). Somit kann im ungünstigsten Fall nur ein Achtel der gespeicherten Aktivität gemessen werden (78).

Zur Berechnung der Schwächungskorrektur muss in der Regel die Lymphknotentiefe bestimmt werden. Die SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ist ein genaues, aber relativ zeitaufwendiges Schnittbildverfahren zur Ermittlung der Lymphknotentiefe. Die Ultraschalluntersuchung ist zur Lymphknotentiefenbestimmung sehr ungenau. (78, 89). Die Schwächungskorrektur mit der BMI-Korrekturformel ist ein einfaches und genaues Verfahren zur Bestimmung quantitativer Lymphknotenuptakewerte bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine (90). Für die oberen Extremitäten wurde keine BMI-Schwächungskorrekturformel entwickelt.

Bei den Beinen liegt der pathologische Bereich des Lymphknoten-Uptakes nach standardisierter 30-minütiger Belastung durch Gehen unter 7,48 %, der Graubereich zwischen 7,48 % und 8,39 % und der Normbereich über 8,39%. Bei den Armen überlappen sich die Messbereiche für Normalkollektive und Lymphödeme geringfügig; der Normalbereich des Lymphknoten-Uptakes liegt nach 60 Minuten zwischen 5,1% und 17,4% und der Uptake bei Lymphödemem unter 5,3% (91). Tracer von verschiedenen Herstellern lassen sich wegen unterschiedlicher chemischer und physikalischer Eigenschaften nicht austauschen (92).

Interpretation der Untersuchungsergebnisse:

Die Höhe der Lymphknotenuptakewerte ist abhängig von patientenbedingten Faktoren und der Untersuchungsmethode. Eine Lymphtransportstörung führt zu erniedrigten Uptakewerten ebenso wie eine unzureichende Aktivierung der Pumpfunktion der Lymphangione durch unzureichende Belastung. Erhöhte Uptakewerte sind bei erhöhter lymphpflichtiger Last zu beobachten, wie bei jungen Lipödempatientinnen (93) und Frühformen der chronisch venösen Insuffizienz (CVI). Uptakewerte im Normbereich weisen auf einen ungestörten Lymphtransport, kommen aber auch bei der kombinierten Insuffizienz vor; das Verhältnis von lymphpflichtiger Last und dem Ausmaß der Einschränkung der Transportkapazität bestimmt ob der Uptake erhöht, scheinbar normal oder erniedrigt ist (91, 93).

.Normale Transportzeiten schließen eine Lymphtransportstörung nicht aus, verzögerte Transportzeiten beweisen bei korrekter Injektionstechnik ein Lymphödem.

Statische Lymphszintigraphie:

Die "statische" Lymphszintigraphie wird in der Regel als ventrale Ganzkörperszintigraphie oder als Teilkörperszintigraphie, in Abhängigkeit von der Fragestellung als SPECT durchgeführt.

Lymphkollektoren stellen sich als bandartige Radioaktivitätsanreicherungen dar. Die Speicherung des Radiopharmakons in Lymphknoten führt zu unterschiedlich ausgeprägten fokalen Radioaktivitätsanreicherungen. Eine Differenzierung der Zahl der Lymphgefäße oder deren Lumen sowie eine Beurteilung der Lymphknotengröße und -struktur sind nicht die Intention dieser Methode.

Abhängig vom Maß der Transportstörung beim Lymphödem sind Lymphkollektoren und Lymphknoten der betroffenen Region schwächer und kleiner, teilweise weniger deutlich oder nicht mehr abgrenzbar. Pathologische lokalisierte Radioaktivitätsanreicherungen können Ausdruck einer lokalen Schädigung des Lymphgefäßsystems oder von Lymphozelen und

Lymphzysten sein, flächige Anreicherungen des Radiopharmakons entsprechen einem Dermal Backflow infolge einer Abflussstörung und Klappeninsuffizienz. Ergänzende Untersuchungen mit der SPECT (single photon emission computed tomography) lassen die Ausbreitung eines Dermal Backflows besser als mit der planaren Szintigraphie beurteilen (94, 95).

Indocyaningrün Fluoreszenzlymphografie

Indocyaningrün (ICG) ist zur Untersuchung der Leber- und Herzfunktion und für retinale Angiografien etabliert. Erste Untersuchungen der Lymphgefäße dienten zur Kontrolle von lymphovenösen Anastomosen (96, 97). Im Verlauf wurden mehrheitlich Studien zu Patienten mit sekundärem und damit meist deszendierendem Lymphödem publiziert. Dies erklärt auch den Vorschlag einer fluoreszenzlymphografischen Stadieneinteilung von proximal nach distal (98, 99). Für primäre Lymphödeme liegt ebenfalls ein Vorschlag für eine Stadieneinteilung vor (100).

Indikation:

ICG ist bei Drucklegung für Lymphödem-Indikationen ein off-label use. Die ICG Fluoreszenzlymphografie wird zur Therapiekontrolle nach Chirurgie und während der Lymphdrainage und zur Diagnostik des Lymphödems evaluiert. Für Letzteres ist noch kein Standard anerkannt. Die maximale Einsehtiefe liegt bei ca. 2 cm.

Kontraindikation und Nebenwirkungen:

Kontraindikationen: Erysipel im Bereich der Injektionsstelle.

Nebenwirkungen Indocyaningrün: Für Fluoreszenzlymphografie nicht bekannt.

Für die intravenöse Anwendung sind anaphylaktische und urtikarielle Reaktionen bei Patienten mit und ohne bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Jod beobachtet worden. Weitere Nebenwirkungen bei i.v.-Anwendung siehe Arzneimittelinformation des Herstellers.

Weiterführende Informationen:

Nach subkutaner Injektion bindet ICG an Albumin, welches wiederum über die Lymphgefäße drainiert wird. Einerseits werden in der Literatur qualitative Kriterien, d.h. Ausbreitungsmuster („dermal back flow, obstructed fluorescence images with dilatation and tortuosity, Milky Way sign, less enhancement, no enhancement“ (100, 101) oder auch „linear, splash, stardust, and diffuse“ (98, 99), andererseits Transitzeiten bis zur Drainage in die Leiste beschrieben (102). Letztere korreliert bei Gesunden mit der dynamischen Lymphszintigraphie (102). Studien bei sekundärem Armlymphödem zeigen ebenfalls ein anderes Ausbreitungsmuster als bei Gesunden (103). Es wurde der Nachweis erbracht, dass mit ICG-Lymphografie der Lymphpumpdruck gemessen werden kann (104).

Absorptions- und Emissionsmaximum von Indocyaningrün liegen im nahen Infrarotbereich, das Absorptionsmaximum liegt bei ca 800 nm und das Emissionsmaximum für Fluoreszenzmessungen bei ca 830 nm. Diese Fluoreszenz kann Gewebe penetrieren.

Methode:

Je nach Referenz wird 0.1 ml - 0.3 ml (98, 99, 101, 102) Indocyaningrün 0.25 - 0.5% (98, 99, 102) subkutan mit einer 27 G Nadel in den Fußrücken bzw. den Handrücken injiziert. Nach Injektion in den Fußrücken steht der Patient auf. Der lymphatische Drainageweg wird unter

exzitatorischer Belichtung mit einer Infrarotkamera beobachtet und mit Photo oder Video dokumentiert. Die Infrarotkamera verfügt über eine exzitatorische Lichtquelle (LED) von 760 nm Wellenlänge und filtert das emittierte Licht unter 820 nm aus.

Sonographie

Indikation:

Bei der Lymphödemiagnostik dient die Sonographie vorwiegend dem Nachweis interstitieller Flüssigkeit und sekundärer Gewebsveränderungen (insbesondere der Fettgewebsvermehrung und der Fibrose/Fibrosklerose), der Differenzierung lokaler Schwellungen sowie der Lymphknotendiagnostik und beim sekundären Lymphödem der Diagnostik auslösender Ursachen. Zur Therapie- und Verlaufskontrolle des Lymphödems ist der Ultraschall geeignet, der Beweis eines Lymphödems ist dagegen sonographisch meist nicht möglich. Dagegen liefert die Sonographie in der Diagnostik des Phlebödems und Phlebolympödems sowie bei der Diagnostik der Ursachen sekundärer Lymphödeme häufig entscheidende Ergebnisse.

Interstitielle Flüssigkeit, Ödem:

Ob bei einem Ödem oder sonstiger interstitieller Flüssigkeitsvermehrung sonographisch liquide Strukturen und / oder eine echogene und / oder feindisperse Struktur zur Darstellung kommen ist neben anatomischen Faktoren, nämlich der Weite der liquiden Strukturen, abhängig von der Qualität des verwendeten Ultraschallgerätes und der eingesetzten Software (105–107). Es konnte keine Korrelation von Art und Ausmaß sonographischer Ödembefunde mit der Schwere einer Lymphtransportstörung gefunden werden (106).

Zusammenfassung:

Der Beweis eines Lymphödems in einem frühen Stadium ist sonographisch meist nicht möglich. Bei der Lymphödemiagnostik dient die Sonographie vorwiegend dem Nachweis interstitieller Flüssigkeit und sekundärer Gewebsveränderungen, der Differenzierung lokaler Schwellungen sowie der Lymphknotendiagnostik und beim sekundären Lymphödem der Diagnostik auslösender Ursachen. Sie kann beim Mammaödem, besonders nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms in Kombination mit der Mammographie wichtige Informationen liefern. Zur Diagnostik eines Lymphödems im Stadium 2 und 3 ist der Einsatz der Sonographie (und anderer bildgebender Verfahren) in der Regel nicht erforderlich. Zur Therapie- und Verlaufskontrolle des Lymphödems ist die Sonographie geeignet. Bei der Diagnostik der Ursachen eines Phlebödems und Phlebolympödems ist die Sonographie unverzichtbar.

Weiterführende Informationen:

Epifasciale liquide interstitielle Strukturen bei Blutungen, phlegmonösen Entzündungen, cardialen Ödemen oder bei sonstiger interstitieller Flüssigkeit mit dreidimensional netzförmigem Verteilungsmuster lassen sich sonographisch nicht von Ödemen beim Lymphödem unterscheiden. Auch die häufig anzutreffende stärkere Ausbreitung der sichtbaren Flüssigkeit in der tieferen Subcutis ist unspezifisch. Die früher übliche Bezeichnung „Lymphspalten“ ist unrichtig, da sich diese Flüssigkeit im Interstitium befindet („praelymphatische Kanäle“), das nicht dem Lymphgefäßsystem zuzurechnen ist; interstitielle

Flüssigkeit ist, außer bei einem Extravasat aus einem Lymphgefäß, per definitionem keine Lymphe.

Lymphgefäße:

Initiale Lymphgefäße (Lymphsinus) erreichen einen Durchmesser von 10 bis 100 µm und Kollektoren von 100 bis 600 µm und liegen so teilweise unter dem Auflösungsvermögen bei Verwendung einer Schallfrequenz von 14 MHz (108, 109). Bei Lymphödemen variieren die Veränderungen der initialen Lymphgefäße wie auch der Kollektoren von Hypoplasie bis Hyperplasie, Dyplasie und varikösen Veränderungen mit Dilatationen, Gefäßabbrüchen, Kalibersprüngen. Damit wären normale initiale Lymphgefäße nicht und Kollektoren theoretisch nur zum Teil sonographisch darstellbar. Realiter lässt sich ein nicht erweiterter epifascialer Kollektor des Beines, abhängig vom Equipment, oft nicht erkennen bzw. schwierig von einem Nerv oder von einer Vene, auch bei Einsatz von amplitudenkoordinierter Flussdarstellung oder Duplexsonographie, unterscheiden; Ein fehlendes Flowsignal in einer tubulären Struktur in den Extremitäten ist kein ausreichendes differentialdiagnostisches Kriterium zur Unterscheidung von Venen und Lymphgefäßen.

Lymphgefäßerverweiterungen mit einem Durchmesser von mehr als 3 mm, wie teilweise beim primären Lymphödem mit Hyperplasie oder beim sekundären Lymphödem mit gestauten Lymphgefäßen und besonders bei der Filariasis zu beobachten, sind sonographisch darstellbar, gelegentlich dann auch Filarien in befallenen Lymphknoten (filaria dance sign) (110). Der Ductus thoracicus ist in der Mündungsregion bei Jugendlichen und Erwachsenen fast regelmäßig darstellbar. Die amplitudenkoordinierte Flussdarstellung und die Duplexsonographie erleichtert dabei die anatomische Zuordnung, wichtig ist sie zur Funktionsbeurteilung (111).

Fibrose, Fibrosklerose:

Die Kompressibilität des Gewebes ist mit der Sonographie semiquantitativ zu beurteilen und zu dokumentieren. Eine eingeschränkte Kompressibilität bei der Sonographie kann auf eine Fibrose oder Fibrosklerose hinweisen, die Kompressibilität kann jedoch auch bei einem prallen Ödem eingeschränkt sein.

Lymphknoten:

Lymphknotenatrophien oder –hypoplasien sind inguinal gut darstellbar, die Bewertung orientiert sich an qualitativen Kriterien, der Lymphknotengröße und der Menge des lymphatischen Gewebes (Cortex, Paracortex und Medulla), das sich als echoarmer Saum darstellt (112). Axilläre Lymphknoten weisen oft schon im mittleren Lebensalter eine ausgeprägte Involution auf, so dass eine Differenzierung zu einer lymphödemassoziierten Atrophie problematisch erscheint.

Chylöser Reflux:

Der Nachweis auch geringer Mengen intrathorakaler und intraabdomineller sowie pericardialer Flüssigkeit bei Syndromen mit Lymphtransportstörungen und chylösem Reflux ist ein wichtiges Einsatzfeld der Sonographie. Anwendung findet die Sonographie bei der Diagnostik von Lymphozelen, die sich allerdings ohne zusätzliche Szintigraphie und / oder Farbstofftests sonographisch nicht immer von Seromen unterscheiden lassen. Für die Diagnostik von Lymphangiomen ist die MR-Tomographie der Sonographie vorzuziehen, da sie eine exaktere Beurteilung von Ausdehnung und Begrenzung ermöglicht.

Weitere Fragestellungen:

Die Differenzierung, Lokalisation und quantitative Beurteilung des Erysipels zu Fasciitis, Abszedierungen und Phlegmonen ist sonographisch in der Regel gut möglich, es lassen sich dabei alle sonographischen Ödemkriterien beobachten.

Praktische Empfehlungen:

Für die Praxis lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Echoarme oder echolose „Spalten“, auch wenn diese (abhängig von der Gerätequalität und –einstellung) einen „echoreichen Randsaum“ aufweisen, sind nicht spezifisch für das Lymphödem, sie weisen lediglich interstitielle Flüssigkeit nach (113). Beim Lymphödem lassen sich liquide Strukturen frühestens im Stadium 1 nachweisen. Lässt sich sonographisch keine Verdickung der Dermis, und / oder der Subcutis nachweisen, ist ein Lymphödem nicht ausgeschlossen, bei entsprechendem klinischen Zusammenhang ist eine Cutisverdickung ein typisches Symptom eines Lymphödems im Stadium 2 oder 3. Feindisperse Struktur und erhöhte Echogenität sind kein spezifisches Fibrosekriterium, diese Befunde lassen sich fast regelmäßig bei Ödemen unterschiedlicher Genese nachweisen, nach ihnen sollte in der Ödemdiagnostik gezielt gesucht werden (105, 106). Eine eingeschränkte sonographische Kompressibilität und verbreiterte echoreiche Zonen im Bereich der Subcutis und der Faszien können auf eine Fibrose hinweisen.

Indirekte Lymphographie

Die indirekte Lymphographie stellt ein radiologisches Untersuchungsverfahren dar, das die morphologische Darstellung peripherer Lymphgefäße in einer ausgewählten Lokalisation ermöglicht.

Indikation:

Die Indikation für die indirekte Lymphographie stellt sich, wenn Informationen über morphologische Veränderungen oberflächlich verlaufender Lymphgefäße für die Gesamtbeurteilung der Erkrankung erforderlich sind. Diese Fragestellungen können sich ergeben zur Abklärung von Extremitätenschwellungen unklarer Genese insbesondere bei nicht durchführbarer Funktionslymphszintigraphie, bei lokalisierten oder generalisierten Weichteilschwellungen der Extremitäten oder des Körperstammes, bedingt durch primäre und sekundäre Lymphödeme sowie Kombinationsformen, wie beispielweise Lipo-Lymphödeme oder Phlebo-Lymphödeme (114–120).

Kontraindikationen: Kontrastmittelunverträglichkeit, Erysipel im Bereich der Injektionsstelle.

Weiterführende Informationen:Methodik:

Ein wasserlösliches, nicht ionisches Röntgenkontrastmittel wird mit Hilfe einer Infusionspumpe oder manuell, streng subepidermal injiziert. An der Injektionsstelle bildet sich ein Kontrastmitteldepot, von dem das Kontrastmittel in die Lymphgefäße übergeht. Mit der indirekten Lymphographie können Präkolektoren und Kollektoren in einer Länge von 20-40 cm dargestellt werden. Bei Hypoplasie der Kollektoren zeigen sich erweiterte Präkolektoren und dermale initiale Lymphgefäße (dermal back flow). Zentrale Lymphgefäße und Lymphknoten stellen sich in der Regel nicht dar.

Untersuchungsabhängige Variablen sind Injektionsort (region of interest), Infusionsgeschwindigkeit (0,12 - 4ml / min), Katheter, Kontrastmittel (Iovist 300 zugelassen für ILG). Zeitdauer der Untersuchung(5 – 30 min).

Nebenwirkungen:

Erythem der Injektionsstelle, Brennen während Infusion, Hautnekrosen.

Direkte Lymphographie

Bei der direkten Lymphographie handelt es sich um eine radiologische Untersuchung zur Darstellung von Lymphgefäßen und Lymphknoten.

Indikation:

Die direkte Lymphographie kommt bei der interventionellen Therapie am Lymphgefäßsystem zur Anwendung (121–124). Bei therapierefraktären Lymphfisteln inguinal, retroperitoneal und thorakal kann die direkte Lymphographie zum Einsatz kommen, da der Austritt von KM über die Fistel durch Bildung von Granulationsgewebe zum Verschluss der Fistel führen kann.

Bei der Erfassung morphologischer Veränderungen des Lymphgefäßsystems hat die direkte Lymphographie zwar den höchsten Aussagewert, wird aber auf Grund des hohen methodischen Aufwandes und vor allem der beträchtlichen Nebenwirkungen in der Routinediagnostik nicht mehr eingesetzt.

Kontraindikationen:

Zur Diagnostik des Lymphödems ist die Methode wegen der hohen Gefahr der Verschlechterung des Lymphödems (125) kontraindiziert. Allergie auf Patentblau, Kontrastmittelunverträglichkeit.

Weiterführende Informationen:

Methodik:

Ein durch Patentblau angefärbter Lymphkollektor am Fuß- oder Handrücken wird operativ freigelegt. Anschließend wird ein ölhältiges Kontrastmittel direkt in dieses Lymphgefäß mittels Infusionspumpe injiziert. Die Bilddokumentation erfolgt direkt nach Gabe des Kontrastmittels (lymphangiographische Phase) sowie nach 24 und 48 Stunden (lymphadenographische Phase). Zur Darstellung von Lymphgefäßen und Lymphknoten des Körperstammes kommt die intranodale Lymphographie zu Anwendung. Dabei wird sonographisch geführt das Kontrastmittel in einen Lymphknoten injiziert.

Nebenwirkungen:

Verschlechterung des Lymphödems, Pneumonien, Ölembolien

Magnetresonanztomographie

Lymphödem:

Die MR-Bildgebung ermöglicht eine sensitive und spezifische Diagnostik von ödematösen Weichteilveränderungen einschließlich der Haut. Wie bei der indirekten Lymphographie lassen sich reguläre Lymphkollektoren oder englumige und/oder erweiterte Lymphgefäße darstellen sowie Regionen mit vermehrter Flüssigkeitseinlagerung, außerdem Defekte der regionalen Lymphknoten. Zum Einsatz kommen Untersuchungstechniken mit und ohne

Anwendung von Kontrastmitteln (126). Außerdem lässt sich der Lymphfluss nicht invasiv messen (127). Im Gegensatz zur Funktionslymphszintigraphie ist der Nachweis eines subklinischen Lymphödems mit der MR- Bildgebung nicht möglich.

Lymphatische Malformation:

MRT ist der Goldstandard zur Diagnostik der lymphatischen Malformation. Die lymphatische Malformation ist die zweithäufigste vaskuläre Malformation. MR-tomographisch stellt sich die lymphatische Malformation lobuliert mit Septen dar. In der T1-Gewichtung ist ihre Signalgebung intermediär bis abgeschwächt, in der T2-Gewichtung hingegen erhöht. Ohne intravenöse Kontrastmittelgabe ist eine lymphatische Malformation kaum von einer venösen Malformation zu unterscheiden (128). In der Regel zeigt die lymphatische Malformation keine Kontrastmittelaufnahme.

Kontraindikationen / Nebenwirkungen:

Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung können metallische Fremdkörper und Implantate (z.B. Cochleaimplantate) oder beispielsweise Herzschrittmacher sein, sowie bei Gegenanzeigen für eine Kontrastmittelgabe bei Nierenfunktionsstörungen und Allergien.

Weiterführende Informationen

Weiterführende Information:

In der Vergangenheit beschränkte sich die systemische Bildgebung des lymphatischen Systems mittels Magnetresonanztomographie (MRT) auf die morphologische Darstellung von Lymphknoten. Dabei war insbesondere die Größe der Lymphknoten (inguinal > 2,5cm) von Bedeutung. Ein pathologischer Lymphknoten ist kugelig konfiguriert und weist typischerweise keinen Fetthilus mehr auf. Dennoch kann auch ein normal erscheinender Lymphknoten mit Fetthilus von Mikrometastasen befallen sein. In diesem Fall können weiterführende diagnostische Methoden wie die dynamische kontrastverstärkte MRT und diffusionsgewichtete Bildgebung die diagnostische Genauigkeit verbessern, wobei allerdings immer noch ein hoher Anteil von befallenen Lymphknoten dem bildgebenden Nachweis entgehen können. Die MRT mit dynamischer Kontrastmittelgabe ist klinisch etabliert. Dabei werden während der intravenösen Kontrastmittelgabe (Gadolinium) serielle Aufnahmen angefertigt. Bei der anschließenden Bildanalyse können „Wash-in“ und „Wash-out“ Kurven erstellt werden. Diese Technik ist hilfreich bei der Erkennung pathologischer Lymphknoten (129). Bei der Erkennung pathologischer Lymphknoten ist die Sensitivität 100%, Spezifität 56% und NPV 100%.

Mittlerweile ermöglicht MRT auch die Darstellung der Lymphgefäße bei Lymphödem zur Beurteilung von Morphologie, Lymphfluss, drainierenden Lymphknoten (z.B. Sentinel-Lymphknoten), umgebenden anatomischen Strukturen und somit auch der zugrundeliegenden Ursache.

Die Anforderungen an die MR-Technik entsprechen der peripheren MR-Angiographie. Die MRT mit einer Feldstärke von 1.5T oder 3T ist mittlerweile gut verfügbar, das Verfahren der MR-Lymphangiographie ist allerdings noch relativ neu und nur an wenigen Standorten etabliert.

Lymphknoten:

Die MRT mit dynamischer Kontrastmittelgabe ist klinisch etabliert. Dabei werden während der intravenösen Kontrastmittelgabe (Gadolinium) serielle Aufnahmen angefertigt. Bei der

anschließenden Bildanalyse können „Wash-in“ und „Wash-out“ Kurven erstellt werden. Diese Technik ist hilfreich bei der Erkennung pathologischer Lymphknoten (129). Bei der Erkennung pathologischer Lymphknoten ist die Sensitivität 100%, Spezifität 56% und NPV 100%.

Lymphödem:

Das Lymphödem lässt sich MR-tomographisch bereits ohne Kontrastmittelgabe mit hochauflösenden, T2-gewichteten Sequenzen darstellen (130). Die Magnetresonanz-Lymphographie (MRL) ist ein vielversprechendes weiterführendes Verfahren (131) ist dreidimensional und benötigt Kontrastmittel, ist allerdings bisher nur an wenigen Zentren etabliert. Die technischen Anforderungen entsprechen denen der peripheren MR-Lymphangiographie. Es ist wenig invasiv und hat im Vergleich zur konventionellen Lymphangiographie eine deutlich niedrigere Komplikationsrate.

Zu diesem Zweck stehen verschiedene Gadolinium-haltige Kontrastmittel zur Verfügung. Bei der paravasalen Applikation handelt es sich allerdings im eine „off-label“- Anwendung. Allerdings kommen Paravasate durch Gadolinium-haltige Kontrastmittel in der klinischen Routine nicht selten vor und verlaufen zum größten Teil unkompliziert.

Es wurde bisher noch kein systematischer Vergleich Gadolinium-haltiger Kontrastmittel für die MR-Lymphangiographie durchgeführt. Die MRL ist als relativ neues Verfahren gut geeignet um die Anatomie der Lymphgefäße und deren Lymphdrainage einer Extremität mit Lymphödem zu beurteilen (132). Dabei wird Gadolinium-haltiges Kontrastmittel interdigital intrakutan injiziert. Daraufhin werden zeitlich versetzt 3D-Sequenzen akquiriert. Die örtliche Auflösung liegt bei ca. 1mm und die zeitliche Auflösung bei ca. 10 Minuten für die gesamte untere Extremität. In Studien werden auch dynamische Ansätze beschrieben. Daraus lassen sich sowohl anatomische als auch funktionelle Informationen ableiten. In der betroffenen Extremität ist sowohl die Anzahl als auch der Durchmesser (zwischen 0,5 - 8 mm) der Lymphgefäße verändert. Die Kontrastmittelaufnahme sowohl der Lymphgefäße als auch der Lymphknoten ist erhöht. Der Lymphfluss kann in Echtzeit beobachtet werden, was im Vergleich bei Lymphangiographie und Lymphszintigraphie so nicht möglich ist. MRL ist hilfreich bei der morphologischen Darstellung und Klassifizierung des primären Lymphödems. Intakte Lymphgefäße kommen schlank und perlchnurartig zur Darstellung. Beim primären Lymphödem sind sowohl ein diffuser Lymphabfluss und v.a. eine Rarefizierung und Dilatation der verbliebenen Lymphgefäße darzustellen. Beim sekundären Lymphödem lässt sich mittels MRL das beschädigte Lymphgefäß als Ursache für einen dermal backflow ausfindig machen (133). Neben den Lymphgefäßen lassen sich mittels MRL auch Veränderungen der umgebenden Strukturen wie Weichteilödem, Fibrose oder Tumor als mögliche Ursachen differenzieren (134). Die MRT ist auch gut zur anatomischen Abbildung der Lymphgefäßsituation vor operativen Eingriffen (135) und zur postoperativen Verlaufskontrolle geeignet. Insgesamt wurden nur wenige Studien mit lymphszintigraphischer Korrelation durchgeführt. Hier zeigte die MR-Lymphangiographie eine hohe diagnostische Genauigkeit >90%, v.a. zum Nachweis pathologischer Veränderungen der Lymphgefäße. Sie ist jedoch zur Darstellung eines diffusen Lymphabstroms etwas schlechter geeignet als die Lymphszintigraphie. Die derzeitige Rolle der MR-Lymphangiographie ist v.a. als komplementäres sekundäres Verfahren zur Szintigraphie zu sehen und in der präoperativen

Diagnostik. Im Bereich des Körperstamms und der oberen Extremität liegen nur einzelne Fallberichte, jedoch keine systematischen Studien vor

Fluoreszenz Mikrolymphografie

Die Fluoreszenz Mikrolymphografie ist eine Praxis-basierte Untersuchung, die speziell bei klinisch unklaren Ödemen die Diagnose eines Lymphödems erlaubt (136). Ausschlaggebend für die Diagnose eines Lymphödems ist der Ausbreitungsradius von Fluoreszeinisothiozyanat-Dextran (FITC-Dextran) in den oberflächlichen Lymphsinus (synonym Lymphkapillaren) nach intrakutaner Injektion eines kleinen Depots. Ein cut-off von ≥ 12 mm Ausbreitungsradius hat die höchste Sensitivität, ≥ 14 mm hat die höchste Spezifität (136, 137) für primäre wie sekundäre Lymphödeme der unteren Extremitäten. Als weiteres Zeichen eines Lymphödems gilt ein kutaner Reflux. Hierzu liegen aber keine soliden statistischen Daten vor. Bei den seltenen aplastischen/hypoplastischen Lymphödemem stellen sich keine Lymphsinus dar (138, 139).

Gelegentlich kommen Präkolektoren zur Darstellung. Eine Visualisierung von tiefer liegenden Lymphgefäßen ist mit der Fluoreszenz Mikrolymphografie nicht möglich.

Studien mit sekundärem Armlymphödem zeigten eine signifikante Differenz der Ausbreitung des Farbstoffes im Vergleich zu Gesunden (140, 141).

Die Fluoreszenz Mikrolymphografie steht in der Schweiz, nicht aber in Deutschland und Österreich zur Verfügung.

Indikation:

Die Fluoreszenz Mikrolymphografie kommt zur Diagnose des Lymphödems bei klinisch unklaren Oedemen oder bei gemischt-ätiologischen Oedemen zum Einsatz. Sie wird auch zur Diagnose des Lymphödems Stadium 0 verwendet.

Kontraindikationen und Nebenwirkungen

Kontraindikationen:

Erysipel im Bereich der Punktionsstelle

Seltene Nebenwirkungen:

(0.5-1.1%) passager Juckreiz/ekzematöse Hautveränderung im Bereich der Injektionsstelle (136, 137).

Weiterführende Information:

Der Mikrolymphografie mit FITC-Dextran liegt zugrunde, dass interstitielle Makromoleküle mit einem Molekulargewicht von mehr als 20'000 Da primär über Lymphsinus abtransportiert werden (142).

FITC wird mit Licht einer Wellenlänge von zirka 495 nm angeregt und emittiert Licht mit einer Wellenlänge von zirka 521 nm. Kommerziell erhältliche Auflichtmikroskope zur Fluoreszenzmikrolymphografie mit FITC-Filtern oder mit Lichtquellen entsprechender Wellenlängen können die FITC-Dextran gefüllten Lymphsinus visualisieren. Wieso sich FITC-Dextran bei Lymphödemem in den dermalen Sinus ausdehnt, ist nicht bekannt. Möglicherweise fungiert das dermale lymphatische Netzwerk als Niederwiderstands-Kollateralkreislauf für tiefere subepidermale Lymphkolektoren (der normale Drainageweg),

welche wegen Obstruktion oder ungenügender Pumpfunktion einen hohen Widerstand aufweisen.

Methode:

0.1 ml einer 25%ige Lösung mit FITC-Dextran (Fluoresceinisothiocyanat-markiertes Dextran mit einem Molekulargewicht von 150'000 Da) wird mit einer Tuberkulinspritze und einer 25 G Nadel streng intrakutan als Depot bzw. als Quaddel im bilateral injiziert. 10 Minuten nach Injektion wird die maximale Ausbreitung des FITC-Dextrans in den Lymphsinus mit einer Belichtung von ca. 495 nm über einem FITC-Emittationsfilter betrachtet, radial vom Rand des Depots aus gemessen und mit der Gegenseite verglichen. Die Ausbreitung des Dextrans wird foto- oder videodokumentiert.

Sensitivität/Spezifität zum Nachweis eines Lymphödems (60):

12 mm cut-off: 0.94/0.79

14 mm cut-off: 0.91/0.86

Gerät:

Lichtquellen oder Weisslicht + Filter mit Wellenlänge um FITC anzuregen (495 nm), Filter mit FITC-emittierendem Spektrum (521nm) für Betrachtung / Dokumentation.

Standardisierung:

0.1 ml Fluorescein-Isothiocyanat- Dextran 150'000 in einer 25%igen Lösung mit NaCl 0.9%.

Spezielle Laboruntersuchungen

Indikation:

Zur Diagnose des Lymphödems selbst gibt es keine spezifischen Laboruntersuchungen.

Bei Verdacht oder Hinweisen auf Komorbiditäten, die ein Lymphödem verschlimmern können sind Laboruntersuchungen zur Abklärung indiziert, zum Beispiel zur Beurteilung der Herzfunktion. Ebenso können Laboruntersuchungen erforderlich werden, wenn es Hinweise auf Beteiligung des Lymphgefäßsystems im Bereich des Thorax und Abdomens und / oder auf lymphatische Refluxerkrankungen gibt (143, 144).

Weitere Indikationen für Laboruntersuchungen: Analyse von Punktaten aus (chylösen) Ergüssen (Chylopericard, Chylothorax, Chyloperitoneum, Chylarthros, lymphostatische Enteropathie) zur Differenzierung Transsudat / Exsudat respektive chylöser Erguss)

Genetische Diagnostik

Bezüglich der genetischen Diagnostik sei auf das Kapitel der AG 1 „Definition des Lymphödems, Abschnitt 5: Molekulare Grundlagen des primären Lymphödems“ verwiesen.

Kapillarpermeabilitätsdiagnostik

Eine erhöhte Kapillarpermeabilität kann mit dem Wasserbelastungstest, (modifizierte Streeten-Probe) diagnostiziert werden.

Indikation:

Flüssigkeitsretentionssyndrom, idiopathisches Ödem,

Methode:

Gewicht und Volumenmessung der Beine vor der Untersuchung, Entleerung der Harnblase, Trinken von 20ml stillen Wassers pro kg/ Körpergewicht innerhalb 30 min. Orthostase für 4 Stunden. Innerhalb dieser 4 Stunden Sammelurin inklusive Blasenentleerung am Untersuchungsende. Anschließend erneute Gewichtskontrolle und Volumenmessung der Beine.

Sicher pathologischer Befund besteht, wenn die Urinausscheidung innerhalb dieser 4 Stunden $< 60\%$ der Trinkmenge und eine Volumenzunahme je Bein $> 250\text{ml}$ liegt. Voraussetzung für die Untersuchung ist, dass eine kardiale, renale, hepatische oder medikamentös induzierte generalisierte Ödematisierung ausgeschlossen ist, ebenso eine relevante CVI. Eine Diuretika Therapie muss, falls medizinisch vertretbar, rechtzeitig pausiert werden. Am Tage der Untersuchung sollte vor dem Test nicht geraucht werden (145, 146).

AG 4: Konservative Therapie

Etelka Földi, Ute-Susann Albert, Susanne Helmbrecht, Malte Ludwig, Anya Miller, Michael Oberlin, Hans Ortmann, Christian Schuchhardt, Eva Streicher, Gerson Strubel, Stephan Wagner, Christian Wiederer

Einleitung

Das Lymphödem ist ein behandlungsbedürftiges chronisches Krankheitsbild.

Lymphödeme kommen in jedem Lebensalter vor. Im Kindesalter dominieren die primären Lymphödemformen, mit zunehmenden Alter die sekundären. Mit einer adäquaten Therapie, welche konservative und chirurgische Maßnahmen umfasst, kann einer Progression vorgebeugt werden. Beginnt die Therapie im fortgeschrittenen Stadium, so ist das Ziel der Behandlung das Lymphödem in einen ödemfreien Zustand oder zumindest in ein niedrigeres Lymphödem-Stadium zurückzuführen.

1. Was ist Standard der konservativen Behandlung der Lymphödeme?

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese besteht aus folgenden aufeinander abgestimmten Komponenten:

- Hautpflege und falls erforderlich Hausanierung
- Manuelle Lymphdrainage, bei Bedarf ergänzt mit additiven manuellen Techniken
- Kompressionstherapie mit speziellen mehrlagigen, komprimierenden Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- Entstauungsfördernde Sport-/Bewegungstherapie
- Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Die Anwendung der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE)

Die KPE ist eine 2-Phasen-Therapie: Phase I bezweckt die Mobilisierung der vermehrten interstitiellen Flüssigkeit mit dem Ziel der Normalisierung der Gewebshomöostase. In Phase II wird der Therapieerfolg konserviert und optimiert (68, 147–152).

Indikationen, Kontraindikationen und die Anwendung der einzelnen Therapiemaßnahmen hängen von mehreren Faktoren ab: Stadium des Lymphödems in welchem die Behandlung eingeleitet wird, Komorbiditäten, Alter des Patienten und individuelle Lebensumstände.

In Phase I der Therapie werden alle Komponenten der KPE möglichst täglich 1 – 2 x angewandt. Die Behandlung erfolgt in spezialisierten Einrichtungen mit entsprechenden Infrastrukturen, stationär oder ambulant (153).

In Phase II kommen die Komponenten der KPE befundadaptiert zur Anwendung.

Je nach Krankheitsverlauf kann eine Wiederholung der Phase I erforderlich sein, insbesondere beim Auftreten interkurrenter Erkrankungen (154, 155).

2. Was sind die Ziele der konservativen Therapie des Lymphödems?

Die Therapieziele bestehen darin, die Erkrankung in einen ödemfreien Zustand oder in ein niedrigeres Lymphödem Stadium zurückzuführen und dadurch eine nachhaltige Befundstabilität, Verbesserung der Lebensqualität, Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen zu ermöglichen und Komplikationen vorzubeugen. Die Kombination der KPE mit dem Selbstmanagement und Aufklärung sichert die Langzeit-Therapieerfolge.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Bereits bei Einleitung der konservativen Therapie des Lymphödems soll der klinische Befund exakt dokumentiert werden, um die Therapieziele zu definieren. (Befund/Verlaufsbogen Ortman/Streicher (156, 157)

Liegen lymphödemaggravierende Erkrankungen vor, so kann sich der Therapiebedarf erhöhen. Darüber hinaus ist ein Therapieprotokoll zur Verlaufskontrolle zu erstellen (156). Der nachhaltige Therapieerfolg hängt von der Effektivität der Zusammenarbeit der Behandlungskette ab. Die Behandlungskette besteht aus Arzt, Physiotherapeut / Masseur oder med. Bademeister (Lymphtherapeut), Sanitätshaus und betroffenem Patient (158).

Therapieziele im Kindesalter: Eine dem Alter adäquate adaptierte konservative Therapie im Kindesalter erfolgt unter Beteiligung der Eltern, dadurch kann eine schulische und berufliche Ausbildung ermöglicht und die krankheitsbedingte psychologische Belastung reduziert werden. Eine Studie zeigte außerdem, dass Kinder die sowohl von geschulten Eltern, als auch von Physiotherapeuten behandelt worden waren, gegenüber denen, die nur von Physiotherapeuten therapiert wurden, eine signifikante bessere Ödemreduktion und Befundstabilität erreicht haben (159, 160).

Die Therapieziele bei Erwachsenen sind die Erhaltung der Arbeits- und Erwerbsfähigkeit und insbesondere bei älteren Personen, die Vorbeugung der Pflegebedürftigkeit (21, 161).

3. Was ist der Wirkmechanismus der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE)?

- Mobilisierung und Reduktion pathologisch vermehrter interstitieller Flüssigkeit einschließlich Abtransport lymphpflichtiger Substanzen
- Verbesserung der gestörten Homöostase im Interstitium, Reduzierung der stauungsbedingten inflammatorischen Vorgänge
- Reduktion des alterierten Bindegewebes

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

In der täglichen Praxis werden folgende klinische Symptome als Wirkung der KPE bewertet: Deutliche Reduktion der Schwellung in der betroffenen Region; Rückgang der Stauungsbeschwerden wie Schwere und Spannungsgefühl; Steigerung der Beweglichkeit, Normalisierung oder deutliche Besserung der lymphostatischen Hautveränderungen. Des Weiteren ist unter einer korrekten Anwendung der KPE mit Kompressionsverbänden eine Reduktion der lymphostatischen Fibrose/Fibrosklerose sonographisch nachweisbar (162, 163).

Und als Langzeitwirkung zeigt sich auch eine Reduktion der Erysipelschübe (164–172).

Die Wirkungen der einzelnen therapeutischen Komponenten der KPE:***Manuelle Techniken der Lymphödembehandlung:***

Beim Vorliegen eines Lymphödems soll die manuelle Lymphdrainage angewandt werden.

Die manuelle Lymphdrainage ist eine spezielle Behandlungstechnik, bestehend aus 4 Grundgriffen, die einen Dehnungsreiz auf Kutis und Subkutis ausüben. Durch Dehnung der Lymphgefäßwände kommt es zur einer Steigerung der Lymphangionpulsationen mit folgenden Wirkungen: Erhöhung des Lymphflusses in den Lymphkollektoren, konsekutive Zunahme der Lymphbildung (die Aufnahme der Gewebsflüssigkeit in die initialen Lymphgefäße), hierdurch Reduktion des pathologisch erhöhten interstitiellen Flüssigkeitsgehalts.

Ergänzende manuelle Techniken sollen im Stadium II und III angewandt werden, mit dem Ziel der Erweichung der Gewebsindurationen.

Liegen orthopädische/neurologische Zusatzerkrankungen vor, sollten weitere physiotherapeutische manuelle Techniken zur Verbesserung der Funktionsdefizite in die KPE integriert werden (158, 166, 173–176)

Kompressionstherapie

Weitere unverzichtbare Komponente der KPE ist die Kompressionstherapie. Ihre Wirkungen:

- Normalisierung einer pathologisch erhöhten Ultrafiltration mit konsekutiver Reduzierung der lymphpflichtigen Last
- Verstärkter Einstrom der interstitiellen Flüssigkeit in die initialen Lymphgefäße
- Verschiebung der Flüssigkeit durch die Gewebsspalten
- Erhöhung des Lymphflusses in den noch funktionierenden Lymphgefäßen.
- Reduzierung des venösen Druckes und damit eine antiödematöse Wirkung
- Verbesserung der Gewebefunde in der Phase II (162, 163, 177, 178).

In Phase I soll sie in Form von lymphologischen mehrlagigen Wechselverbänden angewandt werden (179–183).

In Phase II der KPE sollen die Patienten nach Maß angefertigte, flach gestrickte medizinische Kompressionsstrümpfe tragen (184).

Bezüglich Dehnbarkeit entsprechen diese im Wesentlichen textilelastischen Binden.

Bei mittelgradiger Beanspruchung der medizinischen Kompressionsstrümpfe/-versorgungen soll ein wirksamer Kompressionsdruck für die Dauer von etwa 6 Monaten gewährleistet sein. In Einzelfällen kann eine Doppelversorgung – zwei Kompressionsstrümpfe übereinander - erforderlich sein.

Aus hygienischen Gründen ist eine Wechselversorgung notwendig.

Bei Patienten mit starker körperlicher Belastung, wie auch bei krankheitsbedingter Formänderung des Lymphödems, kann eine neue Verordnung der medizinischen Kompressionsstrümpfe bereits früher erforderlich werden.

In speziellen Fällen kann die Kombination von Kompressionsstrümpfen tagsüber und als Selbstbehandlung eine Kompressionseigenbandage für die Nacht zum Einsatz kommen.

Komprimierende lymphologische mehrlagige Wechselverbände sollen wie folgt angewandt werden:

Hautschutz mit Schlauchverband; gefolgt von einer Schaumstoffkompressionsbinde und/oder Polstermaterial. Ergänzendes Material für die Finger- und Zehenbandage. Der Kompressionsdruck wird mit textilelastischen Binden dosiert und kann in geeigneten Fällen tagsüber mit Langzugbinden ergänzt werden. Die Beweglichkeit der Gelenke darf hierbei nicht eingeschränkt werden. Auf gleichmäßigen Druck ist zu achten, um Einschnürungen zu vermeiden. Der therapeutische Kompressionsdruck ist in der Regel über den unteren Extremitäten höher im Vergleich zu den oberen Extremitäten.

Im Stadium II und III ist die Kompressionstherapie auf Dauer indiziert.

Die Art der Kompressionsstrumpfversorgung kann sich im Laufe des Lebens ändern in Abhängigkeit von:

- Veränderungen des Lymphödems.
- Auftreten neuer Erkrankungen (orthopädisch, neurologisch, internistisch, etc.)

Entstauende Bewegungs- und Atemtherapie

Bewegungstherapie und sportliche Aktivität sind weitere wirksame Komponenten der KPE.

Durch gezielte Bewegung wird die Muskel- und Gelenkpumpe aktiviert: Die Kontraktion der Skelettmuskulatur führt zu einem interstitiellen Druckanstieg und damit zu einer Steigerung der Lymphangiomotorik. Dieser Effekt wird bei gleichzeitiger Komprimierung von außen verstärkt (185, 186).

Intensive Atemtherapie bewirkt eine Erhöhung des venösen Blutflusses und eine Steigerung des Lymphflusses (185).

Bewegung und körperliche Aktivität sind Teil der Phase I der KPE und sollen in Phase II fortgeführt werden. Bereits in Phase I soll ein weiterführendes Trainingsprogramm - individuell alters - und berufsbezogen - geplant werden. Besonders geeignet sind Gruppengymnastik zum Stoffwechseltraining und Rehasport sowie z.B. folgende Sportarten:

- Walking - Nordic Walking

- Radfahren - Hometrainer
- Schwimmen und Wassergymnastik (besonderes Augenmerk auf Hygiene und Wassertemperatur sind erforderlich)
- Medizinische Trainingstherapie/moderates Krafttraining (ggf. in von Physiotherapeuten angeleiteten Sportstudios)
- Langlauf

Hautpflege und Hautsanierung:

Hautschutz

Die komprimierenden Materialien beanspruchen die Haut. Der Feuchtigkeits- und Fettgehalt der Haut wird reduziert. Daher sind Hautschutz und Hautpflege wichtige Bestandteile der Therapie und sollten täglich erfolgen um Sekundärinfektionen z.B. durch Rhagaden zu vermeiden und die Barrierefunktion der Haut zu erhalten (187).

Zur Reinigung eignen sich pH-neutrale Seifen, die gut abgespült werden müssen. Glycerin (Glycerol) ist ein wichtiger Grundstoff zum Erhalt von Fett und Feuchtigkeit. Ceramide als physiologische Lipide und Shea-Butter erhöhen den Fettanteil, unterstützen die Penetration von Wirkstoffen und gemeinsam mit Harnstoff wird der Säureschutzmantel der Haut unterstützt. Humektane, wie Harnstoff (Urea) und Glycerol halten die Feuchtigkeit, wirken keratolytisch und Urea in höheren Konzentrationen auch antibakteriell (188–191).

Eine wichtige Rolle spielt die Grundlage des Hautpflegeproduktes. Für die meist trockene Haut sollten Cremes mit erhöhtem Fettanteil angewendet werden. Eine Lotion wirkt zwar angenehm kühlend und zieht schnell ein, ist aber auf Dauer austrocknend, Ausnahmen sind Lipolotionen. Bei kühleren Außentemperaturen, wenn die Haut nicht so stark schwitzt, kommen zusätzlich fettende Salbengrundlagen in Frage. Prinzipiell ist auf die unterschiedlichen Anforderungen der betroffenen Haut zu achten. Insbesondere in Falten mit feuchtwarmem Milieu sind ggf. zusätzlich desinfizierende Maßnahmen z.B. mit (Polyvidon, Octenidin) erforderlich. (189, 191) Schnell einziehende Handcremes sind tagsüber anzuwenden und reichhaltigere Cremes zur Nacht.

Die Verträglichkeit des Kompressionsmaterials mit Hautpflegeprodukten hängt von den Inhaltsstoffen des Pflegeproduktes und der Zusammensetzung des Kompressionsmaterials ab. Naturlatex ist empfindlich gegenüber Harnstoff und Paraffinum liquidum. Das in den meisten Kompressionsstrümpfen verarbeitete Elastodien ist gegenüber Harnstoff bis 10% und Paraffinum liquidum weitgehend unempfindlich (192), sodass die Pflege auch zeitnah zum Anziehen der Kompressionsbestrumpfung angewendet werden kann.

Hautsanierung

Hautverletzungen mit nachfolgender Superinfektionen führen zur Ödemprogredienz. Wunden sind deshalb schnellstmöglich mit desinfizierenden Externa zu behandeln (z.B. Polyvidon, Octenidin). Gleiches gilt für rupturierte Zysten und Fisteln.

Interdigitale Mazerationen durch Tinea pedis und manum sowie bakterielle Superinfektionen sind entsprechend dem Auslöser zu behandeln.

Bei ekzematoiden Veränderungen, allergischen Reaktionen oder Insektenstichen kann vorübergehend eine lokale Therapie mit Steroiden erforderlich sein.

Zusätzliche Hautkrankheiten, wie Psoriasis, Neurodermitis und blasenbildende Dermatosen können das Ödem aggravieren oder werden durch die Kompressionstherapie verschlechtert. Hier ist auf eine intensive Lokalbehandlung, ggf. systemische Therapie und adäquates Kompressionsmaterial zu achten. Ebenfalls zu beachten sind potentielle Allergien (189, 190)

Aufklärung und Schulung:

Für den Patienten ist die KPE vor allem anfangs beschwerlich und immer zeitintensiv. Hinzu kommt die psychische Belastung durch die Erkenntnis, dass ein Lymphödem nicht heilbar und so die Therapie ein Leben lang durchzuhalten ist. Stellt sich nicht der erwartete Therapieerfolg ein, führt dies nicht selten zu erlebter Hilflosigkeit, die die Therapietreue sinken lässt und zu weiteren Komplikationen führen kann.

Dagegen hilft nur Aufklärung über die Funktionsweise des Lymphsystems, welche Wirkung die einzelnen Therapiekomponenten der KPE erzielen, wie sie aufeinander aufbauen und welche Folgen fehlende Therapietreue hat.

Ziel ist durch gewonnene Einsicht das Selbstmanagement zu verbessern. Daraus ergeben sich eine Steigerung der Lebensqualität sowie ein günstigerer Krankheitsverlauf. Voraussetzung hierfür ist eine geeignete Organisation des Alltags (159).

Zu Beginn ist eine schriftliche Information sinnvoll. Darüber hinaus sind Schulungen sinnvoll, in denen auch spezifische Fragen zum Lymphsystem beantwortet werden können.

Weitere Schulungsinhalte sollen sein:

Hautpflege, Atemtechniken, Entstauungsgymnastik und Selbstbandage.

Eine Zusammenarbeit mit Selbsthilfeorganisationen wird empfohlen.

Für manche Patienten kann eine psychologische Begleitung sinnvoll sein, anderen hilft der Besuch einer Selbsthilfegruppe, den Mut nicht zu verlieren und stetig die Therapie durchzuhalten, vor allem bei Rückschlägen und Ödemverschlechterungen.

4. Wie wird die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) dosiert?

Die Frequenz und Intensität der Komponenten der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) in Phase I und Phase II sollen vom klinischen Befund und vom Stadium des Lymphödems bestimmt sein und an klinische Veränderungen angepasst werden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Sowohl klinisch, als auch pathomorphologisch ist aufgrund fehlender Literaturdaten eine scharfe Trennung der Stadien der Lymphödeme schwierig. Aus klinischer Sicht versteht man unter:

Stadium 0 des Lymphödems / Latenzstadium / Subklinisches Stadium: Eingeschränkte Transportkapazität, klinisch ist noch kein Ödem nachweisbar. Nur mit apparativen Methoden feststellbar.

Stadium I des Lymphödems: Eine Schwellung der betroffenen Körperteile, die auf einer Vermehrung der interstitiellen Flüssigkeit beruht. Palpatorisch ist das Ödem von weicher Konsistenz, dellbar, von Körperlage abhängig und von wechselnder Intensität. Während der Phase I der Therapie werden Hautpflege, manuelle Lymphdrainagen, lymphologische mehrlagige Kompressionsbandagen, entstauende Krankengymnastik meist bis zu 21 Tagen angewandt.

Die Dosierung der Komponenten der KPE in der darauffolgenden Phase II ist Befundadaptiert und individuell in intermittierender oder in kontinuierlicher Form erforderlich.

Stadium II des Lymphödems: Die Intensität der Schwellung wird zunehmend unabhängig von der Körperlage, die Hautfalten sind verbreitert und das Gewebe konsistent vermehrt. Das Stadium II des Lymphödems geht mit einem höheren Behandlungsbedarf einher. In der Phase I der Therapie werden manuelle Lymphdrainagen zweimal täglich angewandt, in Kombination mit mehrlagigen Kompressionsbandagen und entstauer Bewegung. Zu achten ist auf eine geeignete Hautpflege und Schulung in Selbstbehandlungsmaßnahmen. Die Dauer der Phase I der Therapie ist meist bis zu 28 Tage.

Die Phase II der Therapie stellt eine kontinuierliche Behandlungsform dar: Manuelle Lymphdrainagen werden regelmäßig befundadaptiert durchgeführt, die Kompressionstherapie mit medizinischen Kompressionsstrümpfen ist aufwendiger und kann aus mehreren Kompressionsteilen bestehen. Häufig sind auch lymphologische Kompressionsbandagen indiziert, in geeigneten Fällen zum Teil als Selbstbehandlung, dies betrifft auch die entsprechenden entstauenden Bewegungsübungen. Die Hautpflege um Erysipele vorzubeugen ist aufwendiger. Entsprechend des hohen Therapiebedarfs gestaltet sich die Phase II der KPE als Langzeittherapie, wobei befundadaptiert die Höhe der Dosierung der Komponenten der KPE häufig Jahrelang erforderlich sind.

Bei Ödemverschlechterung kann die Wiederholung der Phase I der Therapie erforderlich sein.

Stadium III des Lymphödems ist gekennzeichnet durch massive Vermehrung eines alterierten Bindegewebes. In der Haut sind häufig Lymphzysten, subkutane Fisteln zu finden oder sie ist ohne Überwärmung in Folge einer Stauungsdermatose rot-livide verfärbt. Eine erfolgreiche Behandlung in Phase I ist in der Regel nur unter stationären Bedingungen möglich. Im Falle rezidivierender Erysipele können ergänzend prophylaktisch Antibiotika eingesetzt werden. Die Dauer der Phase I der Therapie kann bis zu 35 Tagen betragen. Entsprechend des hohen Therapiebedarfs gestaltet sich die Phase II der KPE als Langzeittherapie, wobei befundadaptiert die Höhe der Dosierung der Komponenten der KPE häufig Jahrelang erforderlich sind.

5. Sollen die einzelnen Komponenten der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) isoliert angewandt werden?

Die isolierte Anwendung der Einzelkomponenten ist nicht empfehlenswert, der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) ist in ihrer Gesamtheit der Vorzug zu geben.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Zahlreiche Publikationen belegen, dass die KPE gegenüber der isolierten Anwendung der einzelnen Komponenten zu besseren Therapieresultaten führt (153, 175, 176, 193–195).

Die KPE ist ein aufeinander abgestimmtes Therapiekonzept zur Behandlung des Lymphödems. Zahlreiche Literaturdaten belegen, dass MLD alleine zur Behandlung des Lymphödems und zur Vorbeugung der Lymphödemkomplikationen nicht geeignet ist.

Zwar bewirkt eine sogenannte „Ganzkörperbehandlung“ eine gewisse Volumenreduktion, gemessen unmittelbar nach der Behandlung - innerhalb weniger Stunden kommt es allerdings ohne Kompression zu einer erneuten Ödemzunahme (195, 196).

Bei Patienten mit Lymphödemem insbesondere mit Rumpfquadrantbeteiligung kann die isoliert angewandte Kompressionstherapie der Gliedmaße zur einer Zunahme der Schwellung an der Extremitätenwurzel oder sogar zur Manifestation eines Genitallymphödems führen (197).

MLD in Kombination mit Kompressionstherapie ohne Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung, kann zu Hautschäden bis zum Erysipel führen.

Die Effektivität der KPE mit MLD, Kompressionstherapie, Hautpflege kann auf Dauer durch Bewegung/ sportliche Lebensweise erhöht werden.

6. Welche Krankheiten oder Umstände erfordern eine modifizierte Anwendung der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) beim Lymphödem?

Bei der Modifikation sollen folgende Aspekte Berücksichtigung finden:

- Alter
- Begleiterkrankungen
- Multimorbidität
- Malignes Lymphödem / Palliativsituation
- Posttraumatische / Postoperative Ödeme

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Unter Modifizierung der konservativen Lymphödembehandlung wird die geänderte und individuell adaptierte Anwendung der einzelnen Komponenten der KPE verstanden.

MLD/ Manuelle Techniken: Bestimmte Körperteile müssen aus der Behandlung ausgespart bleiben um Nebenwirkungen zu vermeiden.

Kompressionstherapie: Die Intensität der lymphologischen Kompressionsbandagen muss variiert werden, sowohl was den komprimierenden Druck, als auch die Polstermaterialien angeht. Zu bedenken sind z.B. Hautbeschaffenheit und Mobilität der Patienten (Sturzgefahr!).

Entstauende Bewegungsübungen / Sporttherapie: Bei der Belastung ist die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten maßgebend (198).

- Alter:

Die konservative Therapie soll altersadaptiert angewendet werden.

Die Kompressionstherapie soll bei Kindern erst ab dem 6. Lebensmonat mit stark reduziertem Kompressionsdruck begonnen werden um Hautschäden zu vermeiden. Ähnlich empfindlich ist die Haut des geriatrischen Patienten.

- Begleiterkrankungen:

Liegen Extremitätenlymphödeme in Kombination mit weiteren Erkrankungen vor, die sich aggravierend auf das Lymphödem auswirken, so bedürfen sie einer integrierten ärztlichen/physiotherapeutischen Versorgung neben der KPE, ggf. einschließlich einer medikamentösen Behandlung (199–206).

Begleiterkrankungen können auf verschiedene Weise ein Lymphödem verstärken: Krankheiten mit Erhöhung der Blutkapillarpermeabilität (z.B. Mikroangiopathie bei Diabetes mellitus) steigern die lymphpflichtigen Lasten bei eingeschränkter Transportkapazität. Durch Gelenkschmerzen bedingte Einschränkung der Mobilität schwächt die Wirksamkeit der Gelenk- und Muskelpumpe.

- Multimorbidität:

Lymphödeme bei geriatrischen Patienten sind häufig kombiniert mit zu Bewegungseinschränkung führenden orthopädischen und/oder neurologischen Erkrankungen, die mit physiotherapeutischen Maßnahmen behandelt werden können, so dass die Beweglichkeit der Patienten gefördert und es zu einer Schmerzreduktion kommt. Daher wird eine Kombination der KPE mit additiven physiotherapeutischen Maßnahmen, insbesondere bei multimorbiden Patienten mit Lymphödem und bei posttraumatischen Lymphödem, empfohlen.

- Malignes Lymphödem / Palliativsituation:

Bei tumorbedingten Lymphödem im Rahmen von Metastasierungen, die keiner kurativen Behandlung mehr zugänglich sind, sollte die Lymphödembehandlung in ein palliativmedizinisches Konzept eingebunden werden wie es auch von der ASCO, NCCN und WHO empfohlen wird. (siehe S3-Leitlinie Palliativmedizin <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>) (207–210).

- Posttraumatische / Postoperative Ödeme:

MLD als Bestandteil der KPE soll als Zusatzbehandlung regelmäßig bei postoperativen, posttraumatischen Ödemen eingesetzt werden. Bei der Durchführung der Therapie mit MLD sind die anatomischen Gegebenheiten zu berücksichtigen.

Durch Anregung der Lymphangiomotorik reduziert sich das Ödem und der Heilungsverlauf wird beschleunigt, sowie die Häufigkeit postoperativer Komplikationen (Lymphozelen, Serome, Keloidnarben) reduziert. Eine weitere Unterstützung des Heilungsprozesses ergibt sich durch die Schmerzlinderung. Bei Bedarf kann sich ein leicht komprimierender Verband positiv auswirken.

7. Was sind absolute und relative Kontraindikationen der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE) oder einzelner Komponenten ?

Absolut: Dekompensierte Herzinsuffizienz, akute tiefe Beinvenenthrombose, erosive Dermatosen, akutes schweres Erysipel, pAVK Stadium III / IV.

Relativ: Malignes Lymphödem, Hautinfektionen, Hauterkrankungen (z.B. blasenbildende Dermatosen), pAVK Stadium I/II. Ggf. sollte eine stationäre Einleitung der Therapie erfolgen.

Zustimmung 96,9% (starker Konsens)

Kommentar:

Absolute Kontraindikationen

Dekompensierte Herzinsuffizienz:

Bei klinischen Zeichen einer kardialen Dekompensation steht die Rekompensation – im Rahmen einer internistischen Behandlung im Vordergrund. Die Mobilisierung der peripheren Ödeme kann das Herz weiter belasten (202, 211–213)

Tiefe Beinvenenthrombose:

Von akuten tiefen Beinvenenthrombosen kann eine Lungenembolie ausgehen. Aus diesem Grund sollte die manuelle Lymphdrainage nach angiologischem / phlebologischem Befund begonnen werden. Die Kompressionstherapie ist hingegen indiziert.

Erysipel:

Das Erysipel ist systemisch mit einem Antibiotikum zu behandeln. Bis zum Einsetzen der Wirkung des Antibiotikums soll an der betroffenen Extremität in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und Zustand der Haut keine KPE erfolgen.

Erosive Dermatosen:

Bei flächigen erosiven Dermatosen ist die KPE kontraindiziert.

pAVK im Stadium III/IV:

In der betroffenen Extremität ist die KPE kontraindiziert.

Relative Kontraindikationen

Bei relativen Kontraindikationen müssen die therapeutischen Vorteile der KPE und deren mögliche Nebenwirkungen durch die Grunderkrankung gegenübergestellt werden.

pAVK:

Eine pAVK erfordert vor KPE, insbesondere vor Kompression, eine angiologische Beurteilung möglicher Kontraindikationen.

Malignes Lymphödem:

Von einer KPE sollte abgesehen werden, wenn sie von Patienten mit einem malignen Lymphödem, als zusätzliche Belastung empfunden wird und damit die KPE die Lebensqualität beeinträchtigt.

8. Welche weiteren Maßnahmen werden in Zusammenhang mit der Therapie der Lymphödeme eingesetzt oder diskutiert?

Als weitere Maßnahmen werden eingesetzt (in alphabetischer Reihenfolge): Adipositasprophylaxe/-therapie, Apparative intermittierende Kompression (AIK/IPK), Ernährung, Lymptaping, Medikamente (oral, Externa), Tiefenoszillation, Softlaser, Thermotheapie. Für diese Verfahren gibt es aber keine ausreichende Datengrundlage, um eine Empfehlung im Sinne einer Leitlinie aussprechen zu können.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Adipositasprophylaxe und Therapie:

Adipositas bewirkt eine signifikante Verschlechterung der Lymphgefäßfunktion und ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung eines sekundären Lymphödems.

Liegt das Lymphödem in Kombination mit Adipositas vor, wird eine Therapie zur Gewichtsreduktion entsprechend der Leitlinie der Deutschen Adipositasgesellschaft empfohlen. Bei einem BMI > 40 kg/m² ist eine bariatrische Intervention mit dem Patienten zu erörtern.

Apparative intermittierende Kompression/intermittierende pneumatische Kompression (AIK/IPK):

Kann eine adjuvante Therapieform zur KPE darstellen insbesondere bei distal betonten Arm- oder Beinlymphödemem – ohne Beteiligung der ipsilateralen Rumpfquadranten - und bei eingeschränkter Mobilität der Patienten. Der Wirkmechanismus der AIK/IPK ist, wie die Studien zeigen, Gewebsflüssigkeit in den Gewebsspalten nach zentral hin zu verschieben (68).

Ernährung:

Eine spezielle Diät aus lymphologischer Sicht ist nur in sehr seltenen Formen der Lymphgefäßanomalien mit chylösen Ergüssen oder beim lymphostatischen enteralen Eiweißverlust indiziert (199). Im Falle von chylösen Refluxsyndromen ist eine Diät, mit reduzierten langkettigen Triglyceriden angezeigt – MCT-Diät (68).

Lymptape:

Der Einsatz von elastischem Tape anstelle der Kompressionstherapie kann in der Phase II der KPE beim Lymphödem nicht empfohlen werden. Elastisches Tape als additive Therapiemaßnahme unter einem Kompressionsstrumpf reduziert Ödemvolumen und ödembedingten Spannungsschmerz nicht (214, 215).

Medikamente:

Zur kausalen medikamentösen Therapie des Lymphödems stehen derzeit keine Arzneimittel zur Verfügung. Komplikationen des Lymphödems können mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden.

Tiefenoszillation:

Bei der Tiefenoszillation mittels HIVAMAT handelt es sich um die Anwendung eines gepulsten elektrostatischen Feldes, welches sich zwischen der Hand des Behandlers oder einem Applikator und dem Patienten aufbaut. Dadurch ist ein entödematisierender Effekt als auch eine Schmerzreduktion zu erzielen (216–222)

Thermotherapie, Softlaser:

Für diese Methoden konnten bislang kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis erbracht werden:

AG 5: Chirurgische Therapie

Rüdiger Baumeister, G. Björn Stark, Gunther Felmerer, Andreas Frick, Jens Wallmichrath, Nestor Torio-Padron

1. Welche therapeutischen Maßnahmen sollen Patienten mit Lymphödemen vor einer operativen Therapie erhalten?

Erwachsenen Patienten mit Lymphödemen sollen eine operative Therapie erst nach leitliniengerechter ambulanter und/oder stationärer komplexer physikalischer Entstauungstherapie (KPE) Phase I und II von mindestens 6 Monaten Dauer angeboten werden.

Zustimmung 96,9% (starker Konsens)

Kommentar:

Operative Maßnahmen beinhalten eine höhere Invasivität im Vergleich zu nicht operativen Verfahren. Insofern ist zunächst der Effekt einer konservativen Therapie abzuwarten. Unterschiedliche konservative Therapiemöglichkeiten werden in der entsprechenden Leitlinie Lymphödem bewertet. Eine konservative Therapie entsprechend den Empfehlungen der Leitlinie sichert eine vergleichbare und ausreichende Primärtherapie. Die Zeitdauer der nichtoperativen Behandlung ist einerseits abhängig von der Gefahr einer Zunahme sekundärer Gewebeeränderung mit zunehmender Dauer des Ödems und der Chance auf eine Rückbildung bei transienten Ödemen andererseits. Für letztere besteht ein Zeitfenster von etwa 6 Monaten. Insofern solle diese Zeitspanne als untere Grenze gewählt werden.

2. Unter welchen Bedingungen sollte ein Umschwenken von einer laufenden konservativen Therapie auf eine operative Therapie in Betracht gezogen werden?

Eine operative Therapie sollte in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient trotz leitliniengerechter konservativer Therapie und Therapieadhärenz einen Leidensdruck oder eine Zunahme von sekundären Gewebeeränderungen aufweist.

Zustimmung 96,9% (starker Konsens)

Kommentar:

Untersuchungen zur Lebensqualität nach Lymphgefäßtransplantation zeigen, dass sich nach einer durch eine konservative Therapie bereits gesteigerte Lebensqualität (223) eine weitere signifikante Steigerung durch eine rekonstruktive operative Maßnahme erzielen lässt (224).

Aus den Antworten der befragten Patienten ergab sich, dass die beruflich aktiven Patienten die eine alternative Lösung zur kontinuierlichen konservativen Therapie suchen insbesondere durch die zeitliche Beanspruchung der zeitlich aufwendigen Therapie eine Einschränkung ihrer Lebensqualität beklagen.

Wesentliche allgemeine Ursachen für einen hohen Leidensdruck stellen insbesondere bei Armlymphödemen die Stigmatisierungen durch die sichtbare Schwellung der Gliedmaße und der Sichtbarkeit einer Kompressionsbestrumpfung dar (224–226).

Diese Einschränkungen der Lebensqualität betreffen sowohl den privaten, wie auch den beruflichen Bereich, die physische und die psychische Sphäre.

3. Welche Informationen benötigen Patienten vor einer operativen Therapie?

Im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung sollen Patienten über die verschiedenen Möglichkeiten einer operativen Therapie hinsichtlich ihrer Anwendungen und nachgewiesenen Effekte umfassend informiert werden. Hierbei sollen auch die möglicherweise noch notwendigen Maßnahmen nach einem operativen Verfahren zur Sprache kommen.

Zustimmung 93,8% (Konsens)

Kommentar:

Für die operative Therapie stehen prinzipiell drei verschiedene Vorgehensweisen zur Verfügung.

Sie werden tabellarisch hinsichtlich des jeweiligen operativen Verfahrens, dessen Anwendungsbereich und den nachgewiesenen Effekten inkl. wesentlicher Literaturstellen aufgeführt.

Operatives Verfahren	Anwendung	Nachgewiesene Effekte
Rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren		
Mikrochirurgisch autogene Lymphgefäßtransplantation	Sekundäre und selektive primäre Lymphödeme infolge lokalisierter Lymphbahnunterbrechung, z.B. Armödeme nach Axilladissektion einseitige Beinödeme (ein normales Bein Voraussetzung für die Gewinnung der Lymphgefäßtransplantate)	Klinische Serien, Langzeitdurchgängigkeitsnachweis Langzeitvolumenreduktion Normalisierung des Lymphabstromes möglich (77, 81, 225–232)

Interposition autogener Venen	Lymphödeme infolge lokalisierter Lymphbahnunterbrechung Zumeist kürzere Venensegmente wegen Kaliberdifferenzen	Kasuistiken (233, 234)
Lappenplastiken mit Inkorporation von Lymphgefäßen	Sekundäre Lymphödeme	Kasuistik (235)
Deviierende Verfahren		
Lympho-venöse, lymphonodulo-venöse Anastomosen	Primäre und sekundäre Lymphödeme (Keine zusätzliche venöse Abflussbehinderung!)	Klinische Serien Langzeitvolumenverminderung (236–241)
Autogene Lymphknoten-transplantate	Primäre und sekundäre Lymphödeme	Klinische Serien, Kasuistiken (242–244)

Resektionsverfahren		
Liposuktion	Primäre u. sekundäre Lymphödeme Nicht eindrückbare Lymphödeme Als Zusatzmaßnahme auch nach rekonstruktiver Lymphabflussverbesserung zur minimal invasiven Entfernung überschüssiger sekundärer Gewebeveränderungen	Klinische Serien. Langzeitvolumenreduktion unter der Voraussetzung einer kontinuierlichen Kompressionstherapie (245, 246) (falls keine vorhergehende Erhöhung der Lymphtransportkapazität durch mikrochirurgische Rekonstruktionsverfahren möglich war (226)

Geweberesektionen von Haut, Subkutangewebe, Faszie in unterschiedlichem Ausmaß, direkter Wundverschluss oder Lappenplastiken bzw. Spalthauttransplantation	Primäre u. sekundäre Lymphödeme	Langzeitvolumenreduktion (247) Steigerung der Lebensqualität (21) Reduktion der postoperativen Komplikationen (248)
--	---------------------------------	---

Hierbei sind unterschiedliche Risiken auf der einen Seite und unterschiedliche Chancen zu berücksichtigen.

Neben den allgemeinen Risiken die mit einem operativen Eingriff verbunden sind, wie einem Infektionsrisiko, einem Blutungsrisiko sowie einer möglichen Verletzung von Nerven und Gefäßen, wie auch einem möglichen Thromboserisiko, ist auch auf besondere Risiken hinsichtlich des Lymphsystems hinzu weisen.

Bei der Entnahme von Lymphbahnen zur Transplantation am Oberschenkel ist vorab ein normaler Lymphabstrom durch eine Lymphsequenzszintigraphie zu überprüfen. Die Engstellen des Lymphsystems am Entnahmebein, die Leistenlymphknoten und der Flaschenhals des Lymphsystems an der Innenseite sollen nicht in die Lymphbahnentnahme einbezogen werden. Durch eine intraoperative Injektion von Patentblau® am Fuß werden die Lymphbahnen am ventro-medialen Bündel des Oberschenkels gefärbt. Immer müssen dabei gefärbte und damit funktionierende Lymphbahnen belassen werden. Lymphszintigraphische Untersuchungen zeigen, dass die Entnahme von Lymphkollektoren ohne Beeinträchtigung des Lymphabstromes möglich ist (249).

Bei der Lymphknotentransplantation mit Entnahme von Lymphknoten, z.B. im Leistenbereich liegt ein detaillierter Bericht über verwirklichte Risiken vor (250).

Resektive Operationsverfahren sind für Patienten mit schweren Lymphödemformen (Stadium II-III) an den Extremitäten bzw. Genitalien reserviert. Eine perioperative intensive KPE hilft die Operationsrisiken und die postoperativen Komplikationen dieser resektiven Operationsverfahren signifikant zu reduzieren (248). Resektionseingriffe an den Genitalien führen bei den Betroffenen zu einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität sowie zu einer signifikanten Reduktion der Rate an Erysipel-infektionen (21).

4. In welcher Abfolge und Priorisierung sollen die verschiedenen operativen Methoden beim Lymphödem zur Anwendung kommen?

Bei der Entscheidung für eine operative Methode soll vorrangig die Rekonstruktion des unterbrochenen Lymphgefäßsystems bzw. ein deviierendes Verfahren in Erwägung gezogen werden.

Zustimmung 93,8% (Konsens)

Kommentar:

Der ganz überwiegende Teil der Lymphödeme in Europa hat seine Ursache in einer lokalen Unterbrechung des Lymphabstromes durch eine ärztliche Intervention. Für Lymphödeme infolge einer lokalen Unterbrechung des Lymphabstromes erscheint daher eine Verbindung des zuvor normalen Lymphgefäßsystems vor und nach der Blockade, analog zu den bewährten Bypass Verfahren der allgemeinen Gefäßchirurgie eine logische Rekonstruktionsmaßnahme (251).

Die Rekonstruktion des zuvor normalen Lymphsystems ist die mit objektiven Daten am besten belegte operative Therapie. Deshalb sollte eine mögliche Rekonstruktion vorrangig geprüft werden. Es liegen hierzu Langzeitdurchgängigkeitsnachweise von mehr als 10 Jahren vor (226, 230). In lymphszintigraphischen Untersuchungen zeigten sich signifikante Verbesserungen des Lymphabtransportes bis hin zur Normalisierung auch nach mehr als 7 Jahren (231, 232).

Langzeitvolumenmessungen zeigten signifikante Volumenreduktionen bei Beinen nach 4 Jahren und an Armen nach 10 Jahren (225, 226).

5. Welche Kontraindikationen sind für eine operative Therapie gegeben?

Eine operative Therapie soll nicht durchgeführt werden bei Vorliegen eines malignen Lymphödems sowie einer internistischen /anästhesiologischen Kontraindikation.

Zustimmung 87,5% (Konsens)

Kommentar:

Fluide, für die Entstehung eines Lymphödems ursächliche, maligne Erkrankungen führen zu einer zunehmenden Verschlechterung der lymphatischen Transportleistung. Eine derartige zunehmende Verminderung der lymphatischen Transportleistung würde jegliche operative Maßnahmen konterkarieren, die eine Steigerung dieser Transportleistung zum Ziel hat.

Mit Ausnahme von eventuell auch in Lokalanästhesie durchführbaren peripheren lymphovenösen Anastomosierungen benötigen die operativen Maßnahmen eine Vollnarkose. Hierzu sind die von der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie herausgegebenen Leitlinien für die Vertretbarkeit von Narkosen im Verhältnis zum geplanten operativen Eingriff zu beachten.

AG 6: Primärprävention der Lymphödeme

Martha Földi, Ute-Susann Albert, Susanne Helmbrecht, Sebastian Jud, Vesna Bjelic-Radusic, Gerson Strubel, Hans Ortmann, Stephan Wagner

Einleitung

Die Prävention spielt sowohl bei der Entstehung, als auch im Verlauf der Erkrankung Lymphödem eine entscheidende Rolle.

Dabei wird unterschieden zwischen

- dem Zeitpunkt präventiver Maßnahmen im Verlauf der Krankheitsentstehung und Krankheitsprogression,
- der Zielsetzung der präventiven Maßnahmen,
- der Art der Lymphödem-Erkrankung (primäre versus sekundäre Lymphödeme)
- der Art der präventiven Intervention

Definitionen: Prävention

Nach Caplan (252) lassen sich Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention unterscheiden.

Primärprävention

Die Primärprävention setzt **vor** dem Auftreten klinischer Krankheitssymptome ein. Ziel der Primärprävention ist damit die Entstehung einer Erkrankung durch den Einsatz entsprechender Präventivmaßnahmen zu verhindern.

Bezogen auf das Lymphödem sind Zielgruppen für Maßnahmen der Primärprävention Patienten mit Lymphödemrisiko bzw. Patienten im Latenzstadium des Lymphödems, beispielsweise onkologische Patienten nach Interventionen, die das Lymphgefäßsystem beeinflussen können.

Sekundärprävention

Die Sekundärprävention setzt im Frühstadium einer Erkrankung ein und hat zum Ziel die Progression und/oder die Chronifizierung der Erkrankung zu verhindern. Beim Lymphödem spielt Sekundärprävention v.a. bei Patienten im Lymphödem-Stadium 1 eine Rolle. Beim manifesten Lymphödem im Frühstadium ist eine adäquate und konsequente lymphologische Therapie als wichtigste Maßnahme indiziert, um die Progression und/oder die Chronifizierung der Erkrankung zu verhindern. Damit sind die Grenzen zwischen Sekundärprävention und Therapie der Lymphödeme fließend.

Tertiärprävention

Ziele der Tertiärprävention sind die Vermeidung der Verschlechterung einer Erkrankung, sowie die Verhinderung von Erkrankungskomplikationen. Tertiärprävention richtet sich an Patienten mit manifesten Erkrankungen, mit chronischen Erkrankungen und an

Rehabilitanden. Demnach findet Tertiärprävention beim chronischen Lymphödem ihren Einsatz. Ziele sind hier v.a. die Erysipelprophylaxe, sowie die Vermeidung von lymphologischen Langzeitschäden.

Gegenstand dieses Leitlinienkapitels

In diesem Leitlinienkapitel wird ausschließlich die Primärprävention der Lymphödeme abgehandelt. Die Maßnahmen der Sekundärprävention und der Tertiärprävention decken sich (sowohl bei primären als auch bei sekundären Lymphödem) mit den Maßnahmen der Lymphödemtherapie. Diese werden in den entsprechenden Kapiteln der vorliegenden Leitlinie beschrieben (siehe Kapitel 4 und 5).

Eine zentrale Rolle in der Primärprävention spielt die Aufklärung betroffener Patienten über die Art der Erkrankung Lymphödem, über Frühsymptome, geeignete Verhaltensmaßnahmen und über eine entsprechende Lebensführung. Außerdem können in der Primärprävention Maßnahmen der Lymphödemtherapie eingesetzt werden (siehe Kapitel 4).

Primärprävention primärer Lymphödeme

1. Welche Maßnahmen sollen durchgeführt werden, falls bei einem Individuum eine familiäre Vorbelastung für ein primäres Lymphödem vorliegt?

Ist bei einem Individuum das Risiko für die Entwicklung eines primären Lymphödems bekannt, soll eine umfassende Aufklärung über das Erkrankungsrisiko, zusätzliche Risikofaktoren und die Art und Symptome der Erkrankung Lymphödem erfolgen. Relevante Erkrankungen sollen fachärztlich therapiert werden.

Spezifische Maßnahmen der Primärprävention primärer Lymphödeme gibt es nicht.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Liegt eine bekannte Veranlagung für ein primäres Lymphödem vor, z.B. bei positiver Familienanamnese für primäre Lymphödeme, sollen Patientinnen und Patienten über ihr Erkrankungsrisiko und die Art der Erkrankung Lymphödem aufgeklärt werden. Sie sollen auf eine gesunde Lebensweise achten und Übergewicht vermeiden. Erkrankungen, die das Lymphdrainagesystem beeinflussen können, sollen leitliniengerecht therapiert werden (Beispiele: Diabetes mellitus, Thrombosen, venöse Insuffizienz, Malignome etc.).

Bislang wurde nicht in Studien untersucht, ob bei Patienten mit primären Lymphödem der Einsatz spezifischer Präventivmaßnahmen die klinische Manifestation eines Lymphödems verhindern würde.

Primärprävention sekundärer Lymphödeme

Sekundäre Lymphödeme entstehen als Folge einer erworbenen Einschränkung in der Funktion des Lymphdrainagesystems. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Beeinflussung des Lymphdrainagesystems im Rahmen der Behandlung maligner Tumore (v.a. Lymphonodektomie und/oder Bestrahlung). Über onkologische Interventionen hinaus besteht bei operativen Eingriffen das Risiko einer Beeinflussung des Lymphdrainagesystems.

2. Welches onkologische Management ist im Sinne der Primärprävention des sekundären Lymphödems zu wählen?

Sofern unter Erwägungen der onkologischen Sicherheit vertretbar, soll im Sinne der Primärprävention des sekundären Lymphödems ein möglichst Lymphdrainagesystem schonendes onkologisches Management gewählt werden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

In Hinblick auf onkologische Therapieoptionen wird auf die jeweiligen fachspezifischen onkologischen Leitlinien verwiesen. Unter lymphologischen Gesichtspunkten soll im Einzelfall gemäß der onkologischen Leitlinien diejenige Therapieoption gewählt werden die mit einer möglichst geringen Traumatisierung des Lymphdrainagesystems einhergeht. Dies gilt sowohl für onkochirurgische Maßnahmen (z.B. bevorzugte Durchführung einer Sentinel-Lymphonodektomie versus primär-radikaler Lymphonodektomie), als auch für andere onkologische Therapieverfahren, wie die Radiotherapie (16, 30, 253–255).

Darüber hinaus erscheint es sinnvoll, im Rahmen der Tumorentfernung bei der Wahl der Schnittführung und Präparation auf die Anatomie des Lymphgefäßsystems zu achten (z.B. Schnittführung, Operationstechnik). Dasselbe gilt auch bei der Wahl der Inzisionen im Rahmen von z.B. gefäßchirurgischen Eingriffen (256). Zum Aspekt der chirurgischen Schnittführung und Präparation in Hinblick auf die Lymphödem-Primärprävention gibt es aktuell jedoch keine Literatur.

Im Sinne der Primärprävention des Lymphödems soll darauf geachtet werden, dass die onkologische Therapie möglichst komplikationsarm verläuft. Die klinische Beobachtung liefert, ebenso wie einzelne Studien, Hinweise darauf, dass das Auftreten von Komplikationen wie Wundinfektionen mit Sekundärheilung, Hämatome, Serome und radiogene Hautschäden mit einem erhöhten Lymphödem-Risiko assoziiert sind (257–259). Die Ursache dafür könnte in einer eingeschränkten postinterventionellen Regenerationsfähigkeit innerhalb des Lymphdrainagesystems liegen.

3. Wie lassen sich Lymphödem-gefährdete Patienten erkennen, um sie frühzeitig einer Lymphödemtherapie zuzuführen?

Grundlagen für eine frühe Diagnostik und Verlaufsbeobachtung sind, neben einer Risikostratifizierung, prä- und postinterventionelle Messverfahren, wie Volumen- und/oder Umfangmessung, die jeweils in derselben Technik durchgeführt und dokumentiert werden. Anamnestisch sind die Beschwerden Spannungsgefühl, Schwellung und funktionelle Beeinträchtigungen zu erheben.

Zustimmung 96,9% (starker Konsens)

Kommentar:

Zur Detektion Lymphödem-gefährdeter Patienten soll -sofern möglich- eine Risikostratifizierung durchgeführt werden. So sind beispielsweise für die Entwicklung eines sekundären Armlymphödems nach Brustkrebstherapie u.a. folgende Risikofaktoren belegt: Adipositas, axilläre Lymphonodektomie (versus alleiniger Sentinel-Lymphonodektomie), postoperative Strahlentherapie, Wundinfektionen, Systemtherapie mit Taxanen sowie jüngeres Lebensalter (260–265).

Das Assessment soll bei allen Interventionen mit Lymphödem-Risiko im Rahmen der routinemäßigen prätherapeutischen Vorbereitung bzw. in den regulären Verlaufskontrollen erfolgen. Entscheidend ist dabei der Einsatz standardisierter Assessment-Methoden, sowie einer entsprechenden Dokumentation (74, 266).

Es konnte gezeigt werden, dass die von Patienten selbstbeantworteten Fragen zur Lebensqualitätseinschränkung mit objektiven Funktionseinschränkungen und Umfangsmessungen korreliert (267, 268). Daher sollen Patienten zur Eigenaufmerksamkeit angeregt und ihre Beobachtungen wie Spannungsgefühl, Schwellung oder funktionelle Beeinträchtigung erfragt werden.

4. Kann die Manuelle Lymphdrainage zur Primärprävention sekundärer Lymphödeme eingesetzt werden?

Im Sinne der Primärprävention sekundärer Lymphödeme kann bei Patienten mit hohem Lymphödem-Risiko (im Latenzstadium) die Manuelle Lymphdrainagetherapie möglichst in den ersten Tagen nach einer Lymphdrainagesystem-beeinflussenden Intervention (z.B. Lymphonodektomie) angewendet werden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Es existieren zwei prospektiv-randomisierte Studien zum Einsatz der manuellen Lymphdrainage zur Prävention des sekundären Lymphödems nach Brustkrebstherapie.

In einer Studie wurden Patientinnen in der Studiengruppe in den ersten 3 Wochen postoperativ mit Manueller Lymphdrainage behandelt, und erhielten zusätzlich Aufklärungs- und Informationsmaterial zum Lymphödem. Die Vergleichsgruppe erhielt lediglich das Aufklärungs- und Informationsmaterial. In dieser Studie brachte der Einsatz der Manuellen Lymphdrainage in den ersten 3 Wochen postoperativ einen signifikanten Vorteil bezüglich der Prävention sekundärer Lymphödeme (269).

In einer weiteren Studie wurde die Studiengruppe 6 Monate lang mit Manuellen Lymphdrainagen behandelt, Beginn der Therapie war 5 Wochen nach Axilladissektion. Die Vergleichsgruppe erhielt allgemeine Physiotherapie. Beide Gruppen erhielten zusätzlich Aufklärungs- und Informationsmaterial zum Lymphödem. In diesem Setting brachte die Manuelle Lymphdrainage keinen zusätzlichen Nutzen zur Lymphödemprävention (176).

Insgesamt geben die vorliegenden Studien Hinweise darauf, dass ein möglicher primärpräventiver Effekt der Manuellen Lymphdrainage vor allem dann besteht, wenn mit ihr in der frühen postoperativen Phase begonnen wird. Über die optimale Dauer der primärpräventiven Manuellen Lymphdrainage besteht jedoch Unklarheit. Desweiteren ist noch offen, bei welchen Patientinnen, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Intensität mit der Manuellen Lymphdrainage begonnen werden sollte. Ebenso fehlen Daten, aus denen sich eine Risikostratifizierung (z.B. nach Radikalität der onkologischen Therapie und nach Vorliegen Lymphödem-aggravierender Begleiterkrankungen) ableiten lassen könnte, welche den primärpräventiven Einsatz der Manuellen Lymphdrainage ggf. modifizieren würde.

Studien geben Hinweise darauf, dass gezielte physiotherapeutische Übungen verbunden mit einer frühen Information über das Lymphödemrisiko und entsprechende Verhaltensempfehlungen das Lymphödemrisiko reduzieren können (270).

5. Sollen lymphologische Kompressionsmassnahmen in der Primärprävention sekundärer Lymphödeme eingesetzt werden?

Es besteht keine Evidenz zur Durchführung einer lymphologischen Kompressionsmassnahme (Bandagierung, medizinische Kompressionsstrümpfe) zur Primärprävention sekundärer Lymphödeme.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Es existieren Untersuchungen zur Machbarkeit und zur Wirksamkeit medizinischer Kompressionsstrümpfe in der Primärprävention sekundärer Lymphödeme nach Lymphonodektomie (271, 272). Beide zitierte Studien schlossen Patienten im Z. n. inguinaler Lymphonodektomie ein (Vulvakarzinom, Malignes Melanom). In beiden Studien zeigte sich kein Effekt der lymphologischen Kompression bezüglich der Risikoreduktion sekundärer Lymphödeme der unteren Extremität.

6. Spielen körperliche Aktivität und Sport bei der Primärprävention sekundärer Lymphödeme eine Rolle?

Patienten mit Lymphödemrisiko sollten körperlich aktiv sein und Sport treiben. Dabei sollte das Training zumindest in der Anfangsphase professionell begleitet und dem individuellen Trainingszustand angepasst sein. Überanstrengungen und Verletzungen sind zu vermeiden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Die positiven Effekte körperlicher Aktivität sind gerade für onkologische Patienten belegt, und zwar nicht nur in Bezug auf die allgemeine Gesundheit, sondern auch in Bezug auf die Lebensqualität (273, 274). Selbst ein positiver Effekt sportlicher Aktivität auf die onkologische Prognose konnte nachgewiesen werden (275, 276).

Aufgrund dieses eindeutigen Benefits sportlicher Aktivität für onkologische Patienten, also Patienten mit Lymphödem-Risiko oder mit bereits manifestem Lymphödem, galt es die Frage zu klären, ob sportliche Aktivität einen Einfluss auf das Risiko hat, ein sekundäres Lymphödem zu entwickeln, oder ob Sport den Lymphödembefund verschlechtert.

Die Frage nach dem Einfluss von Sport auf das Risiko, ein sekundäres Lymphödem zu entwickeln, wurde bei Brustkrebspatientinnen in mehreren Studien sowie in einer Metaanalyse von 4 randomisierten Studien untersucht. In keiner Studie konnte ein Lymphödemrisiko-steigernder Effekt nachgewiesen werden. Dabei wurden sowohl Ausdauer- als auch Kraftsportaktivitäten in der frühen Phase nach Mammakarzinom untersucht (277).

Bei Patienten, bei denen bereits ein sekundäres Lymphödem vorliegt, hat körperliche Aktivität/Sport keine negativen Effekte auf den Krankheitsverlauf, d.h. der Ödembefund verschlechtert sich nicht (185, 278–286).

Darüber hinaus gibt es erste Hinweise, dass sportliche Aktivität einen Lymphödem-protectiven Effekt haben könnte (287, 288). Anzumerken ist jedoch, dass gegenwärtig Studien zum optimalen Sportprogramm, zur Trainingsintensität und zum Zeitpunkt des Beginns des Trainings nach Lymphonodektomie fehlen. Auch eine Stratifizierung hinsichtlich verschiedener Lymphödem-Risikogruppen steht noch aus.

In der Gesamtschau sprechen sich die Autoren dafür aus, dass onkologische Patienten dazu motiviert werden, sich sportlich zu betätigen. In Hinblick auf das Lymphödemrisiko sollen Patientinnen und Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie ihrem körperlichen Leistungszustand entsprechend trainieren und Verletzungen und Überanstrengungen vermeiden sollten. Optimaler Weise sollte das Training nach onkologischen Erkrankungen professionell begleitet und schrittweise gesteigert werden.

7. Sollte die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) im Zustand nach Lymphdrainagesystem-beeinflussenden Eingriffen zur Primärprävention sekundärer Lymphödeme angewendet werden?

Die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) sollte nicht zur Primärprävention des Lymphödems eingesetzt werden, da es gegenwärtig zum Nutzen des kombinierten Einsatzes aller fünf Komponenten der KPE keine Evidenz gibt.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Die KPE wurde in Studien im Setting der Lymphödemprievation bei Patientinnen und Patienten mit Lymphödemrisiko als Folge von onkologischen Eingriffen nicht mit allen Komponenten (siehe Kapitel 4), sondern lediglich ihre Einzelmaßnahmen untersucht:

Zur Lymphödemprievation wurden bislang die Einzelmaßnahmen Manuelle Lymphdrainage und Kompressionstherapie evaluiert, zum Teil ergänzt mit sonstigen Physiotherapeutischen Maßnahmen, Sport und/oder Lymphödem-Aufklärung (289). Für eine kombinierte Anwendung von Manueller Lymphdrainage, Kompressionstherapie, entstauer Bewegungstherapie, Hautpflege/Hautsanierung und Patienteninformation im Sinne der KPE kann daher aktuell zur Lymphödem-Primärprävention keine Empfehlung ausgesprochen werden.

8. Sollte die apparative intermittierende Kompressionstherapie (AIK, pneumatische Kompression) bei der Primärprävention sekundärer Lymphödeme eingesetzt werden?

Die apparative intermittierende Kompressionstherapie (AIK) sollte in der Primärprävention sekundärer Lymphödeme nicht eingesetzt werden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Zu diesem Verfahren existieren keine Untersuchungen in der Primärprävention sekundärer Lymphödeme. Die Autoren sehen derzeit keine Indikation für den Einsatz der AIK in diesem Setting.

9. Welche Rolle spielen Information und Schulung der Patienten in der Primärprävention sekundärer Lymphödeme?

Patienten sollen über ihr Lymphödemrisiko sowie über Art, Manifestationsformen und mögliche Verläufe der chronischen Erkrankung Lymphödem aufgeklärt werden.

Verhaltensempfehlungen zur Minimierung des Lymphödem-Risikos sollen individuell und verständlich vermittelt und Patienten damit in ihrer Eigenverantwortung gestärkt werden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Information und Schulung spielen beim Krankheitsbild Lymphödem eine entscheidende Rolle (290–292). Patienten sollen über ihr Lymphödemrisiko und über Art, Manifestationsformen und mögliche Verläufe der chronischen Erkrankung Lymphödem aufgeklärt werden. Patienten sollten lernen, dass sich bei Ihnen ein kompensierter Zustand im Sinne eines Gleichgewichts zwischen der Menge an lymphpflichten Lasten und der Restfunktion des Lymphdrainagesystems eingestellt hat, und dass sie dieses Gleichgewicht durch eigenes Verhalten beeinflussen können. Ziel ist, bei Patienten im Sinne der Lymphödem-Primärprävention die Eigenverantwortung zu stärken: Verhalten, welches die Menge an lymphpflichtigen Lasten erhöht, und/oder die Transportkapazität des Lymphdrainagesystems weiter einschränkt, soll langfristig und konsequent vermieden werden.

10. Sollen bei Patienten mit Lymphödemrisiko im (potentiellen) Lymphstaugebiet medizinische Interventionen vermieden werden?

An einer Lymphödem-Extremität bzw. einer Extremität mit Lymphödem-Risiko (z.B. gleichseitiger Arm im Z.n. axillärer Lymphknoten-Entfernung nach Mammakarzinom) sollen - sofern gleichwertige Alternativen vorhanden sind - keine medizinischen Interventionen durchgeführt werden.

Zustimmung 100% (starker Konsens)

Kommentar:

Medizinische Interventionen wie Venenpunktionen, Injektionen, Infusionen, Anlegen von Blutdruckmanschetten oder auch chirurgische Eingriffe bergen das Risiko, dass sich im Lymphstaugebiet (durch Traumata oder Infektionen) die lymphpflichtigen Lasten erhöhen und/oder die verbleibende Transportkapazität weiter reduziert wird. Damit könnte die Erstmanifestation eines sekundären Lymphödems provoziert, oder ein bereits bestehendes Lymphödem verschlechtert werden.

Die Datenlage liefert zu einzelnen Interventionen aktuell zum Teil uneinheitliche Aussagen (293–296).

Dennoch sprechen sich die Autoren insgesamt dafür aus, dass - wann immer möglich - Alternativen zu Interventionen im potentiellen Lymphstaugebiet gewählt werden sollen, z.B. Blutentnahmen, Infusionen etc. an der kontralateralen Extremität. Auch die Anlage eines intravenösen Katheter-Verweilsystems (Port) soll auf der kontralateralen Seite durchgeführt werden, also im Bereich desjenigen Rumpfquadranten, der nicht im potentiellen Lymphstaugebiet liegt.

Die Indikation für chirurgische Eingriffe im Lymphstaugebiet soll in jedem Einzelfall sorgfältig geprüft, und Patienten ggf. im Vorfeld zur Beratung einem lymphologisch erfahrenen Arzt

vorgelegt werden. Über das potentielle Risiko einer Lymphödem-Erstmanifestation bzw. Verschlechterung sollen Patienten zur Entscheidungsfindung vor jedem elektiven chirurgischen Eingriff im Lymphstaugebiet aufgeklärt werden.

AG 7: Psychosoziale Aspekte bei Lymphödemerkrankungen

Ute-Susann Albert, Walter Döller, Franz Flaggl, Susanne Helmbrecht, Christian Ure

Die „Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit“ (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das daraus abgeleitete Theoriemodell der Rehabilitation stellt heute eine allgemein anerkannte Grundlage für ein umfassendes Verständnis der Patientenbehandlung dar (297, 298). Dabei besteht das Ziel der Rehabilitation in einer Verbesserung bzw. Wiederherstellung der Partizipation der Patienten. Darunter versteht man die Teilhabe am privaten, beruflichen und gesellschaftlichen Leben im jeweiligen kulturellen und sozialen Kontext.

Zwischen einer Gesundheitsstörung und der angestrebten Partizipation gibt es aber keinen direkten Zusammenhang. Die eingetretene Störung muss von jedem Patienten in erster Linie „bewältigt“ werden (299). (Abbildung 1).

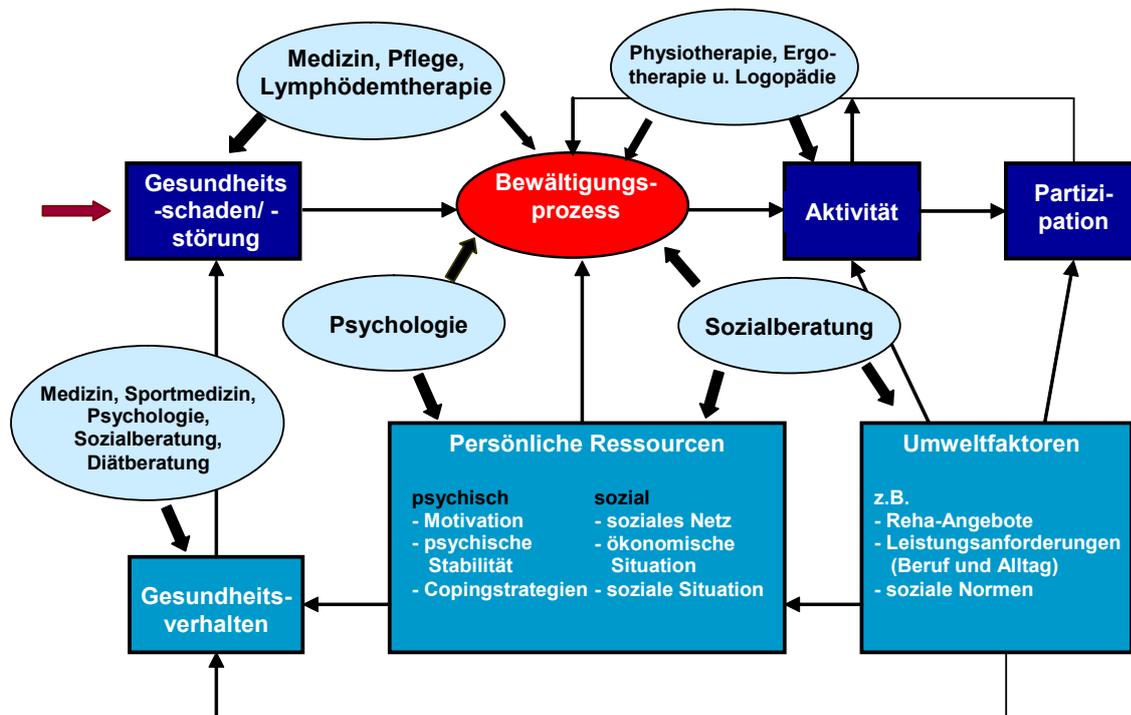


Abb 1.: Theoriemodell der Rehabilitation, Gerdes, N. & Weis, J.(2000)

Das Lymphödem als chronische Erkrankung verändert die Lebenssituation von Betroffenen und erfordert zahlreiche Anpassungsprozesse. Dabei spielen neben der körperlichen Erkrankung vor allem die psychischen und sozialen Belastungen, die verminderte Funktionsfähigkeit, die Beeinträchtigung in der Bewältigung von alltäglichen Aufgaben im familiären und beruflichen Kontext, die notwendigen Behandlungsmaßnahmen und die individuellen Bewältigungsressourcen eine Rolle.

Besonderheiten im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen

- Nur knapp ein Drittel (30,3%) von 310 untersuchten Rehabilitanden ist zum Aufnahmezeitpunkt in die lymphologische Rehabilitation psychisch unbelastet. Bei ca. einem Drittel (34,5%) der Patienten zeigt sich eine erhöhte psychische Belastung und ca. ein Drittel (35,2%) der Patienten weisen eine behandlungsbedürftige psychische Belastung auf (300).
- Krebspatientinnen mit Lymphödem sind im Vergleich mit Krebspatientinnen ohne Lymphödem depressiver und ängstlicher (300).
- Nicht nur die Lebensqualität, sondern auch das Körperkonzept ist bei Lymphödemerkrankten signifikant schlechter ausgeprägt als bei Patienten mit einer akuten, jedoch zeitlich begrenzten körperlichen Beeinträchtigung (301).
- Arbeiten zur Lebensqualität von Lymphödempatienten gibt es vor allem über Frauen mit sekundärem Lymphödem nach einer Brustkrebsbehandlung. Diese Studien zeigen, dass Lymphödempatienten eine statistisch signifikant reduzierte Lebensqualität in den Bereichen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden aufweisen (302, 303).
- Stationäre Rehabilitation bei Brustkrebserkrankung und Lymphödem verbessert mit Bewegungstherapie und Lymphödembehandlung im multiprofessionellen Setting das Outcome für Patienten hinsichtlich des Lymphödems, der globalen Lebensqualität, der physischen und emotionalen Funktion, Müdigkeit und Brustbeschwerden signifikant (75).

Warum eine psychologische Mitbehandlung sinnvoll und notwendig ist

Psychisch belastete Lymphödempatienten mit psychologischer Mitbehandlung erzielen signifikant bessere Rehabilitationsergebnisse als psychisch belastete Patienten ohne psychologische Mitbehandlung. Eine psychologische Mitbehandlung im Rahmen des dreiwöchigen Rehabilitationsaufenthaltes mit mindestens zwei Interventionen (à 50 Minuten) führt zur signifikanten Verbesserung in den Bereichen psychische Verfassung und körperlichen Beschwerdedruck. Besonders hervorzuheben ist, dass bei Patienten mit Intervention eine Langzeitverbesserung bis zu 7 Monaten erzielt wird (304).

Implikationen für die Praxis

- Die Patientenbehandlung erfolgt auf Basis der ICF und dem daraus abgeleiteten Theoriemodell der Rehabilitation multiprofessionell und interdisziplinär (75, 297–299).
- Screeningverfahren zur psychischen Belastung können bereits zu Therapiebeginn und im weiteren Behandlungsverlauf zum Monitoring eingesetzt werden. Validierte Screeninginstrumente sind u.a. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-Fragebogen), Distress-Thermometer siehe hierzu: S3 Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung. AWMF Leitlinienregister 032/51OL.Version 1.1; (305). Darüberhinaus stehen umfangreichere validierte Erhebungsinstrumente zur Erfassung subjektiver Beeinträchtigung durch körperliche und psychische Symptome zur

Verfügung (u.a. Symptom-Checkliste SCL-90-R (306), Gießener Beschwerdebogen GBB (307)., bei Karzinompatienten EORTC QLQ-C30 mit entsprechenden Organmodulen;<http://www.EORTC.org>. Spezifische Fragebögen bei Lymphödempatienten der unteren Extremität: Lymph-ICF-LL (308).

- Psychologisch belastete Lymphödempatienten profitieren von psychologischen Interventionen als Bestandteil der stationären Rehabilitationbehandlung (u.a. Leistungskatalog der Rentenversicherung Bund in Deutschland, Klinisch Psychologischen Therapie als Teil der stationären lymphologischen Rehabilitation im Leistungskatalog der Sozialversicherungsträger in Österreich).
- Alle Lymphödempatienten sollten über psychosoziale Beratungsangebote und Kontakte zur Selbsthilfe informiert werden.
- Zur Verbesserung der Lebensqualität von Lymphödempatienten kann eine Kombination von Patientenschulungen zur Gesundheitskompetenz und Selbstmanagementprogrammen beitragen (z.B. INSEA/EVIVO) (309).

Literatur

1. Cui Y, Urschel JD, Petrelli NJ. The effect of cardiopulmonary lymphatic obstruction on heart and lung function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(1):35–40.
2. Witte MH, Jones K, Wilting J, Dictor M, Selg M, McHale N et al. Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25(2):159–84.
3. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovee JVMG et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015; 166(4):1048-54.
4. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000; 25(2):153–9.
5. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a Forkhead Family Transcription Factor, Are Responsible for the Hereditary Lymphedema-Distichiasis Syndrome. *The American Journal of Human Genetics* 2000; 67(6):1382–8.
6. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 2001; 10(11):1185–9.
7. Balboa-Beltran E, Fernández-Seara MJ, Pérez-Muñuzuri A, Lago R, García-Magán C, Couce ML et al. A novel stop mutation in the vascular endothelial growth factor-C gene (VEGFC) results in Milroy-like disease. *J Med Genet* 2014; 51(7):475–8.
8. Ferrell RE, Baty CJ, Kimak MA, Karlsson JM, Lawrence EC, Franke-Snyder M et al. GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet* 2010; 86(6):943–8.
9. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011; 43(10):929–31.
10. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijlen PM et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 2003; 72(6):1470–8.
11. Har-EI G, Borderon ML, Weiss MH. Choanal atresia and lymphedema. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 1991; 100(8):661–4.

12. Alders M, Hogan BM, Gjini E, Salehi F, Al-Gazali L, Hennekam EA et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet* 2009; 41(12):1272–4.
13. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, Vasudevan P, Connell FC, van Impel A et al. Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90(2):356–62.
14. Quirion E. Recognizing and treating upper extremity lymphedema in postmastectomy/lumpectomy patients: a guide for primary care providers. *J Am Acad Nurse Pract* 2010; 22(9):450–9.
15. Vries M de, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(7):785–9.
16. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph Edema of the Lower Extremities after Lymphadenectomy and Radiotherapy for Cervical Cancer. *Strahlenther Onkol* 2008; 184(4):206–11.
17. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer. *Cancer* 2010; 116(22):5138–49.
18. Leak LV, Liotta LA, Krutzsch H, Jones M, Fusaro VA, Ross SJ et al. Proteomic analysis of lymph. *Proteomics* 2004; 4(3):753–65.
19. Liu NF, Zhang LR. Changes of tissue fluid hyaluronan (hyaluronic acid) in peripheral lymphedema. *Lymphology* 1998; 31(4):173–9.
20. Leclerc S, Teixeira A, Mahe E, Descamps V, Crickx B, Chosidow O. Recurrent erysipelas: 47 cases. *Dermatology* 2007; 214(1):52–7.
21. Zvonik M, Foldi E, Felmerer G. The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life. *Lymphology* 2011; 44(3):121–30.
22. Dale RF. The inheritance of primary lymphoedema. *Journal of Medical Genetics* 1985; 22(4):274–8.
23. Smeltzer D.M., Stickler G. B., Schirger A. Primary Lymphedema in children and adolescents: a follow up study and review. *Pediatrics* 1985; 76(2):206–18.
24. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM* 2003; 96(10):731–8.
25. Neuhüttler S., Brenner E. Beitrag zur Epidemiologie des Lymphödems. *Phlebologie* 2003; 35:181–7.
26. Brunner U. Klinische Diagnostik des primären Lymphödems der Beine. *Swiss Med* 1981; (3):59–64.

27. Lymphoedema-Framework. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International Consensus. London: MEP Ltd.; 2006.
28. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology* 2013; 14(6):500–15.
29. Todo Y, Yamazaki H, Takeshita S, Ohba Y, Sudo S, Minobe S et al. Close relationship between removal of circumflex iliac nodes to distal external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors. *Gynecol Oncol* 2015; 139(1):160–4.
30. Yamazaki H, Todo Y, Takeshita S, Ohba Y, Sudo S, Minobe S et al. Relationship between removal of circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 139(2):295–9.
31. Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, Jaconelli C, Watts S, Mackenzie P. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(2):148–51.
32. Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, Gold MA, O'Malley D, Tuller E et al. A randomized phase III trial of VH fibrin sealant to reduce lymphedema after inguinal lymph node dissection: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008; 110(1):76–82.
33. Blum KS, Karaman S, Proulx ST, Ochsenbein AM, Luciani P, Leroux J-C et al. Chronic high-fat diet impairs collecting lymphatic vessel function in mice. *PLoS One* 2014; 9(4):e94713.
34. Greene AK, Grant FD, Slavin SA, Maclellan RA. Obesity-induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135(6):1715–9.
35. Karlsen TV, Karkkainen MJ, Alitalo K, Wiig H. Transcapillary fluid balance consequences of missing initial lymphatics studied in a mouse model of primary lymphoedema. *J Physiol* 2006; 574(Pt 2):583–96.
36. Kaiserling E. Morphologische Befunde beim Lymphödem. In: Földi M., Földi E., editors. *Lehrbuch Lymphologie*. München: Urban und Fischer; 2010. p. 132–3 .
37. Daroczy J., Wolfe J., Mentzel T. Diseases of the lymphatics. *Pathology* 2003.
38. Clavin NW, Avraham T, Fernandez J, Daluvoy SV, Soares MA, Chaudhry A et al. TGF- 1 is a negative regulator of lymphatic regeneration during wound repair. *AJP: Heart and Circulatory Physiology* 2008; 295(5):H2113-H2127.
39. Pond CM. Long-term changes in adipose tissue in human disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2001; 60(03):365–74.
40. Casely-Smith J.R., Clodius L., Piller N.B. Tissue Changes in chronic experimental lymphoedema in dogs. *Lymphology* 1980; 13(3):130–41.

41. Frick A., Wibecke B., Baumeister R. G. H. Histologische Befunde von Lymphgefäßen, gewonnen bei Lymphgefäßtransplantationen. *Lymphologica*, Jahresband 1990 1990:106–8.
42. Mattonet K., Wilting J, Jeltsch M. Die genetischen Ursachen des primären Lymphödems. In: Weissleder H, Schuchhardt C, editors. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*. Köln: Viavital Verlag; 2015. p. 210–29 .
43. Radhakrishnan K, Rockson SG. The clinical spectrum of lymphatic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131:155–84.
44. Witte MH, Bernas MJ, Martin CP, Witte CL. Lymphangiogenesis and lymphangiodysplasia: from molecular to clinical lymphology. *Microsc Res Tech* 2001; 55(2):122–45.
45. Evans AL. Identification of eight novel VEGFR-3 mutations in families with primary congenital lymphoedema. *Journal of Medical Genetics* 2003; 40(9):697–703.
46. Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G, Williams N, Mansour S et al. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFC in Milroy disease and other primary lymphoedemas. *Hum Genet* 2009; 124(6):625–31.
47. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010; 140(4):460–76.
48. Bazigou E, Mäkinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(6):1055–66.
49. Ostergaard P, Simpson MA, Brice G, Mansour S, Connell FC, Onoufriadis A et al. Rapid identification of mutations in GJC2 in primary lymphoedema using whole exome sequencing combined with linkage analysis with delineation of the phenotype. *Journal of Medical Genetics* 2011; 48(4):251–5.
50. Glade C, van Steensel MA, Steijlen PM. Hypotrichosis, lymphedema of the legs and acral telangiectasias--new syndrome? *Eur J Dermatol* 2001; 11(6):515–7.
51. Au AC, Hernandez PA, Lieber E, Nadroo AM, Shen Y-M, Kelley KA et al. Protein tyrosine phosphatase PTPN14 is a regulator of lymphatic function and choanal development in humans. *Am J Hum Genet* 2010; 87(3):436–44.
52. Slangy A, Lane HA, d'Hérin P, Harper M, Kress M, Nigg EA. Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation in vivo. *Cell* 1995; 83(7):1159–69.
53. Exertier P, Javerzat S, Wang B, Franco M, Herbert J, Platonova N et al. Impaired angiogenesis and tumor development by inhibition of the mitotic kinesin Eg5. *Oncotarget* 2013; 4(12):2302–16.
54. Chauviere M, Kress C, Kress M. Disruption of the mitotic kinesin Eg5 gene (*Knsl1*) results in early embryonic lethality. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372(4):513–9.

55. Emberger J. M., Navarro M., Dejean M., Izarn P. Surdi-mutite, lymphoedeme des membres inferieurs et anomalies hematologiques (leucose aigue, cytopenies) a transmission autosomique dominante. *J Genet Hum* 1979; (40):697–703.
56. Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC, Hennekam FA, Kraus P, Rammeloo JA et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989; 34(4):593–600.
57. Herpertz U. Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten ; mit 36 Tabellen. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2010.
58. Allen E. V. Lipedema of the legs. *Proc. Mayo Clin.* 1940; 1(15):184–7.
59. Földi E., Földi M. Örtliche Erkrankungen des subkutanen Fettgewebes. In: Földi M., Földi E., editors. *Lehrbuch Lymphologie*. München: Urban und Fischer; 2010. p. 370–9 .
60. Weissleder H, Brauer JW, Schuchhardt C, Herpertz U. Aussagewert der Funktions-Lymphszintigraphie und indirekten Lymphangiographie beim Lipodem-Syndrom. *Z Lymphol* 1995; 19(2):38–41.
61. Földi M, Földi E, Kubik S, editors. *Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten*. 6. völlig überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2005.
62. Bowlin SJ, Koro CE. Thiazolidinedione-Associated Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema. *Mayo Clinic Proceedings* 2004; 79(4):575.
63. Mudaliar S, Chang AR, Henry RR. Thiazolidinediones, peripheral edema, and type 2 diabetes: incidence, pathophysiology, and clinical implications. *Endocr Pract* 2003; 9(5):406–16.
64. Ioulios P, Charalampos M, Efrossini T. The spectrum of cutaneous reactions associated with calcium antagonists: a review of the literature and the possible etiopathogenic mechanisms. *Dermatol Online J* 2003; 9(5):6.
65. Huynh-Do U., Frei FJ. Potential dangers of diuretics. *Revue therapeutique* 2006; 57(6):408–11.
66. Schindler C., Schellong SM. Drug-induced oedema. Pathophysiology, diagnosis and management. *Phlebologie* 2009; 38:33–41.
67. Stemmer R. Das klinische Zeichen zur Früh- und Differentialdiagnose des Lymphödems. *Vasa* 1979; 5:261–2.
68. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; 46(1):1–11.
69. Seifart U, Stibane A, Barth J, Müller H-H, Derichsweiler K, Minning H et al. Ultrasonografische Hautschichtendickenmessung zur Diagnostik des Armlymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Interimsanalyse einer Multicenterstudie. *Phys Rehab Kur Med* 2010; 20(03):158–63.

70. Kasseroller R. LVF-Lymphödemklassifikation des inguinalen und axillären Tributargebietes. *Zeitschrift für Gefässmedizin* 2005; 2:4–8.
71. Schellong SM, Wollina U, Unger L, Machetanz J, Stelzner C. Das geschwollene Bein. *Internist* 2013; 54(11):1294–303.
72. Brunner U. Klinik und Farbstofftest beim primären Lymphödem der Beine. *Ödem* 1986; (39-47).
73. Feinstein AR. Basic biomedical science and the destruction of the pathophysiologic bridge from bench to bedside. *Am J Med* 1999; 107(5):461–7.
74. Albert US, Koller M, Kopp I, Lorenz W, Schulz KD, Wagner U. Early self-reported impairments in arm functioning of primary breast cancer patients predict late side effects of axillary lymph node dissection: results from a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(3):285–92.
75. Seifart U, Ruß FJ, Barth J, Albert U. Leitlinienadhärenz in der Rehabilitation von Patientinnen mit Mammakarzinom: Auswirkungen auf die Lebensqualität [GMS Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin; 4:Doc01; ISSN 2194-2919] 2015.
76. Ure C, Döller W. Extremitätenlymphödem – Diagnosesicherung durch einen diagnostischen Algorithmus. *Z Gefäßmed* 2011; 8:5–8.
77. Weiss M, Baumeister RGH, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A. Lymphedema of the Upper Limb. *Clin Nucl Med* 2015; 40(2):117-123.
78. Brauer W J. Fehlermöglichkeiten bei der Indikationsstellung, Durchführung und Interpretation der Funktionslymphszintigraphie. *LymphForsch* 2005; 9(2):85–90.
79. Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K. Dynamic lymph flow imaging in patients with edema of the lower limb for evaluation of the functional outcome after autogenous lymph vessel transplantation – an 8 years follow up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:202–6.
80. Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K. Post-therapeutic lymphedema: scintigraphy before and after autologous lymph vessel transplantation: 8 years of long-term follow-up. *Clin Nucl Med* 2002; 27(11):788–92.
81. Weiss M, Baumeister RGH, Tatsch K, Hahn K. Lymphsequenzszintigraphie für die nichtinvasive Langzeitbeobachtung des funktionellen Therapieerfolges nach Transplantation autologer Lymphgefäße. *Nuklearmedizin* 1996; 35(6):236–42.
82. Weissleder H, Brauer W. J. Qualitätsmängel bei der Lymphszintigraphie von Extremitätenödemen. *LymphForsch* 2002; 6(1):17–24.
83. Weissleder H, Weissleder R. Evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* 1988; 167(3):729–35.
84. Mostbeck A, Partsch H, Lofferer O. Erfassung des Lymphtransportes durch die quantitative Isotopenlymphographie. *Ödem Jahresband*. Erlangen 1986; 27(Jahresband):52–6.

85. Mostbeck A, Partsch H, Kahn P. Quantitative Isotopenlymphographie. In: Holzmann H, Altmeyer P, Hör G, Hahn K, editors. *Dermatologie und Nuklearmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1985. p. 426–31 .
86. Brauer W J. Lymphszintigraphie. Diagnostik mit dem Laufbandergometer. *Lymphology* 1996; 20:87–9.
87. Brauer WJ, Weissleder H. Methodik und Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie: Erfahrungen bei 924 Patienten. *Phlebologie* 2002 [cited 2017 Jan 12]; 31:118–25.
88. Brauer WJ, Brauer VS. Untersuchungen über die Schrittfrequenz während der Belastung mit dem Laufband bei der Funktionslymphszintigraphie der Beine. *LymphForsch* 2013; 17(1):2–5.
89. Brauer WJ, Hamid H. Optimierte Schwächungskorrektur bei der Funktionslymphszintigraphie. *LymphForsch* 1999; 3(2):61–4.
90. Brauer VS BW. Vereinfachtes Schwächungskorrekturverfahren bei der Funktionslymphszintigraphie des Beines. *LymphForsch*. 2004, 8;2: 66-73. *LymphForsch* 2004; 8(2):66–73.
91. Weissleder H BWJ. Untersuchungsmethoden. In: Weissleder H, Schuchardt C., editors. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems: Viavital*; 2015. p. 112–23 .
92. Weiss M, Gildehaus FJ, Brinkbäumer K, Makowski M, Hahn K. Lymph kinetics with technetium-99m labeled radiopharmaceuticals - Animal studies. *Nuklearmedizin* 2005; 44:156–65.
93. Brauer WJ, Brauer VS. Altersabhängigkeit des Lymphtransportes beim Lipödem und Lipolymphödem. *LymphForsch*. 2005, 9;1: 6-9. *LymphForsch* 2005; 9(1):6–9.
94. Weiss M, Baumeister RGH, Frick A, Wallmichrath J, Bartenstein P, Rominger A. Primary lymphedema of the lower limb: the clinical utility of single photon emission computed tomography/CT. *Korean J Radiol* 2015; 16(1):188–95.
95. Weiss M, Landrock S, Wallmichrath J, Baumeister RGH, Bartenstein P, Frick A. SPECT/CT zur Untersuchung von Lymphtransportstörungen. Erste Erfahrungen zum klinischen Nutzen. *Nuklearmedizin* 2013; 52(6):235–43.
96. Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Koshima I, Morimoto Y. Novel Lymphography Using Indocyanine Green Dye for Near-Infrared Fluorescence Labeling. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 58(6):652–5.
97. Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I. Intraoperative Lymphography Using Indocyanine Green Dye for Near-Infrared Fluorescence Labeling in Lymphedema. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 59(2):180–4.
98. Yamamoto T, Yamamoto N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T et al. Indocyanine Green–Enhanced Lymphography for Upper Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(4):941–7.

99. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M et al. 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* 2011; 127(5):1979–86.
100. Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Yamamoto N, Hayashi A, Koshima I. Indocyanine Green Lymphography Findings in Primary Leg Lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49(1):95–102.
101. Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *Journal of Vascular Surgery* 2007; 45(5):1016–21.
102. Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Tanaka H, Yamamoto N, Sagara D et al. A novel method of measuring human lymphatic pumping using indocyanine green fluorescence lymphography. *Journal of Vascular Surgery* 2010; 52(4):946–52.
103. Giacalone, G., Belgrado, J.-P., Bourgeois, P., Bracale, P., Röh, N., & Moraine, J.-J. A new dynamique imaging tool to study lymphoedema and associated treatments. *The European journal of lymphology and related problems* 2011; 62(22):10–4.
104. Unno N, Nishiyama M, Suzuki M, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D et al. Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(2):230–6.
105. Brauer WJ. Ultrasound in lymphology. *Phlebologie* 2015; 44(3):110–7.
106. Brauer WJ, Brauer VS. Comparison of standardised lymphoscintigraphic function test and high resolution sonography of the lymphedema of legs. *Phlebologie* 2008; 37(247-252).
107. Rettenbacher T, Tzankov A, Hollerweger A. Sonographische Erscheinungsbilder von Ödemen der Subkutis und Kutis - Korrelation mit der Histologie. *Ultraschall Med* 2006; 27(3):240–4.
108. Hayashi A, Yamamoto T, Yoshimatsu H, Hayashi N, Furuya M, Harima M et al. Ultrasound visualization of the lymphatic vessels in the lower leg. *Microsurgery* 2015.
109. Wunsch R, Dudwiesus H, Reinehr T. Prospektiver Vergleich verschiedener Ultraschallverfahren zur Dickenmessung im Grenzbereich von Dicken unter 1 Millimeter. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179(1):65–71.
110. Dreyer G, Figueredo-Silva J, Carvalho K, Amaral F, Ottesen E. Lymphatic filariasis in children: adenopathy and its evolution in two young girls. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:204–7.
111. Seeger M. Sonographie des Ductus thoracicus am Venenwinkel. *LymphForsch* 2007; 11(1):6-10.
112. Brauer WJ, Hamid H., Dudwiesus H, Tritschler P., Kleinschmidt M. Sonographische Lymphknoten-anatomie mit hochauflösendem Ultraschall. In-vitro-Untersuchung. *LymphForsch* 2002; 6(1):10–6.

113. Becker M, Schilling T, Beckerath O von, Kroger K. Sonography of subcutaneous tissue cannot determine causes of lower limb edema. *Vasa* 2015; 44(2):122–8.
114. Weissleder H, Brauer W. J. Untersuchungsmethoden - indirekte Lymphangiographie. In: Weissleder H, Schuchardt C., editors. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems: Viavital*; 2015. p. 91–100 .
115. Weissleder H, Weissleder R. Interstitial lymphangiography: initial clinical experience with a dimeric nonionic contrast agent. *Radiology* 1989; 170(2):371–4.
116. Gan J-L, Chang T-S, Fu K-D, Liu W, Luo J-C, Cheng H. Indirect lymphography with Isovist-300 in various forms of lymphedema. *Eur J Plast Surg* 1991; 14(3):109–12.
117. Gmeinwieser J, Lehner K, Golder W. Indirekte Lymphographie: Indikationen, Technik, klinische Ergebnisse. *Fortschr Röntgenstr* 1988; 149(12):642–7.
118. Knorz S. Diagnostic imaging procedures in lymphedema: basics and state of the art. *Phlebologie* 2006; 35:188–96.
119. Partsch H, Stoberl C, Urbanek A, Wenzel-Hora BI. Clinical use of indirect lymphography in different forms of leg edema. *Lymphology* 1988; 21(3):152–60.
120. Partsch H, Urbanek A, Wenzel-Hora B. The dermal lymphatics in lymphoedema visualized by indirect lymphography. *Br J Dermatol* 1984; 110(4):431–8.
121. Nadolski G, Itkin M. Feasibility of ultrasound guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2012; 23(3):103-104.
122. Middleider D, Dykes TA, Cicuto KP, Amberson SM, Leusner CR. Retrograde Cannulation of the Thoracic Duct and Embolization of the Cisterna Chyli in the Treatment of Chylous Ascites. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2008; 19(2):285–90.
123. Kariya S, Komemushi A, Nakatani M, Yoshida R, Kono Y, Tanigawa N. Intranodal lymphangiogram: technical aspects and findings. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37(6):1606–10.
124. Rajebi MR, Chaudry G, Padua HM, Dillon B, Yilmaz S, Arnold RW et al. Intranodal lymphangiography: feasibility and preliminary experience in children. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22(9):1300–5.
125. Oehlert W, Weißleder H, Gollasch D. Lymphogramm und histologisches Bild normaler und pathologisch veränderter Lymphknoten. *Fortschr Röntgenstr* 1966; 104(06):751–8.
126. Weissleder R. Magnetresonanz-Tomographie des Lymphsystems. In: Weissleder H, Schuchardt C., editors. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems: Viavital*; 2015. p. 134–55 .
127. Liu NF, Yan ZX, Wu XF. Classification of lymphatic-system malformations in primary lymphoedema based on MR lymphangiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 44(3):345–9.

128. Moukaddam H, Pollak J, Haims AH. MRI characteristics and classification of peripheral vascular malformations and tumors. *Skeletal Radiol* 2009; 38(6):535–47.
129. Heiberg EV, Perman WH, Herrmann VM, Janney CG. Dynamic sequential 3D gadolinium-enhanced MRI of the whole breast. *Magnetic Resonance Imaging* 1996; 14(4):337–48.
130. Liu N, Wang C, Sun M. Noncontrast three-dimensional magnetic resonance imaging vs lymphoscintigraphy in the evaluation of lymph circulation disorders: A comparative study. *Journal of Vascular Surgery* 2005; 41:69–75.
131. Lohrmann C, Foldi E, Bartholoma JP, Langer M. MR imaging of the lymphatic system: distribution and contrast enhancement of gadodiamide after intradermal injection. *Lymphology* 2006; 39(4):156–63.
132. Liu N, Zhang Y. Magnetic Resonance Lymphangiography for the Study of Lymphatic System in Lymphedema. *J Reconstr Microsurg* 2016; 32(1):66–71.
133. Weiss M, Burgard C, Baumeister R, Strobl F, Rominger A, Bartenstein P et al. Magnetic resonance imaging versus lymphoscintigraphy for the assessment of focal lymphatic transport disorders of the lower limb: first experiences. *Nuklearmedizin* 2014; 53(5):190–6.
134. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. MR imaging of the lymphatic system in patients with lipedema and lipo-lymphedema. *Microvascular Research* 2009; 77(3):335–9.
135. Notohamiprojo M, Weiss M, Baumeister RG, Sommer WH, Helck A, Crispin A et al. MR lymphangiography at 3.0 T: correlation with lymphoscintigraphy. *Radiology* 2012; 264(1):78–87.
136. Keo HH, Husmann M, Groechenig E, Willenberg T, Gretener SB. Diagnostic Accuracy of Fluorescence Microlymphography for Detecting Limb Lymphedema. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2015; 49(4):474–9.
137. Keo HH, Schilling M, Buchel R, Grochenig E, Engelberger RP, Willenberg T et al. Sensitivity and specificity of fluorescence microlymphography for detecting lymphedema of the lower extremity. *Vasc Med* 2013; 18(3):117–21.
138. Bollinger A, Isenring G, Franzeck UK, Brunner U. Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and connatal lymphedema (Milroy's disease). *Lymphology* 1983; 16(1):27–30.
139. Pfister G, Saesseli B, Hoffmann U, Geiger M, Bollinger A. Diameters of lymphatic capillaries in patients with different forms of primary lymphedema. *Lymphology* 1990; 23(3):140–4.
140. Mellor RH, Stanton AW, Azarbod P, Sherman MD, Levick JR, Mortimer PS. Enhanced cutaneous lymphatic network in the forearms of women with postmastectomy oedema. *J Vasc Res* 2000; 37(6):501–12.
141. Lauchli S, Haldimann L, Leu AJ, Franzeck UK. Fluorescence microlymphography of the upper extremities. Evaluation with a new computer programme. *Int Angiol* 1999; 18(2):145–8.

142. Bollinger A, Jager K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymphography. *Circulation* 1981; 64(6):1195–200.
143. Kachler M. Validation von Laborergebnissen. MTA-Dialog : die Fachzeitschrift der technischen Assistenten in der Medizin ; offizielles Organ des Deutschen Verbandes Technischer Assistenten in der Medizin e.V. 2006; 7(9):668–72.
144. Thomas L, editor. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 4. Erweiterte Auflage: Verlag TH - Books; 2000.
145. Streeten DH. Idiopathic ecema. *Curr Ther Endocrinol Metabol* 1997; 6(6):203–6.
146. Földi E, Földi M. Generalisierte Ödeme der Frau. In: Földi M, Földi E, Kubik S, editors. *Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten*. 6. völlig überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer; 2005. p. 476–84 .
147. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(30):3758–63.
148. Lee BB, Andrade M, Bergan J, Boccardo F, Campisi C, Damstra R et al. Diagnose und behandlung des primären lymphödems. *Vasomed* 2010; 22(6):302–3.
149. Foldi E, Sauerwald A, Hennig B. Effect of complex decongestive physiotherapy on gene expression for the inflammatory response in peripheral lymphedema. *Lymphology* 2000; 33(1):19–23.
150. Földi M., Földi E. Die komplexe physikalische Entstauungstherapie des Lymphödems. *Phlebol u. Proktol* 1984; 13:79–84.
151. Brunner U., Frei-Fleischlin C. Gegenwärtiger Stand der KPE beim primären und sekundären Lymphödem der Beine. *Vasa* 1993; 22(1).
152. Földi E. The Current State of Chronic Lymphedema Therapy. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 2012; 28(4):240–2.
153. Yamamoto T, Todo Y, Kaneuchi M, Handa Y, Watanabe K, Yamamoto R. Study of edema reduction patterns during the treatment phase of complex decongestive physiotherapy for extremity lymphedema. *Lymphology* 2008; 41(2):80–6.
154. Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999; 318(7198):1591–4.
155. Rebegea L, Firescu D, Dumitru M, Anghel R. The incidence and risk factors for occurrence of arm lymphedema after treatment of breast cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2015; 110(1):33–7.
156. Ortmann H, Streicher E. *Verlaufsbogen Lymphologie: (siehe pdf Datei); 2016.*
157. Ortmann H, Streicher E. *Befundbogen Lymphologie: (siehe pdf Datei); 2016.*

158. Brenke R., Freund R., Stössenreuther R. Adjuvante Physikalische Therapie beim Lymphödem sowie bei ausgewählten Begleiterkrankungen am Bewegungsapparat. In: Földi M, Földi E, editors. Lehrbuch der Lymphologie: Für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten. 7. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010. p. 507–9 .
159. Schöhl J, Rössler J, Földi E. Primary lymphedema - Long-term study and quality of life in patients undergoing complex physical decongestive therapy 2013; 17(2):88–93.
160. Schöhl J. Das primäre Lymphödem des Kindes: Langzeittherapieverlauf und Lebensqualität. Inaugural-Dissertation. Freiburg; 2010.
161. Albert US, Seifart U, Heim ME, Hübner J, Jungkuntz W, Prokein R et al. Lymphödem bei Mammakarzinom: Regionale Konsensus-Empfehlungen zum postoperativen Management, Prävention, Therapie und Nachsorge. Geburtsh Frauenheilk 2005; 65(10):955–65.
162. Noori S, Petereit R., Rindermann J., Jungkuntz HW. Reduktion der lymphostatischen Fibrosklerose verschiedener Hautschichten während der KPE: Aktuelle Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie mit 88 Patienten. Reducing lymphostatic fibrosclerosis in different skin layers during CDT: Results of a randomized controlled trial with 88 patients. Lymphologie in Forschung und Praxis 2014; 18(1):13.
163. Strubel G., Kottmann T., Wörmann P., Waldvogel-Röcker K., Jungkuntz HW. Kann der lymphologische Kompressionsverband in der Phase II der KPE die lymphostatische Fibrosklerose reduzieren ? ZfW 2015; (1):15–27.
164. Hwang JH, Choi JY, Lee JY, Hyun SH, Choi Y, Choe YS et al. Lymphoscintigraphy predicts response to complex physical therapy in patients with early stage extremity lymphedema. Lymphology 2007; 40(4):172–6.
165. Hwang JH, Kwon JY, Lee KW, Choi JY, Kim BT, Lee BB et al. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. Lymphology 1999; 32(1):15–21.
166. Harris R., Piller N. Evaluierung der Behandlungseffektivität - objektive Messungen zur Wirkung der Manuellen Lymphdrainage. LymphForsch 2002; 6(2):93–6.
167. Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M, Börtzler C, Stahel H-U et al. Combined Physical Therapy for Lymphedema Evaluated by Fluorescence Microlymphography and Lymph Capillary Pressure Measurements. J Vasc Res 1997; 34(4):306–11.
168. Pecking AP. Possibilities and restriction of isotopic lymphography for the assessment of therapeutic effects in lymphedema. Wien Med Wochenschr 1999; 149(2-4):105–6.
169. Hwang JM, Hwang JH, Kim TW, Lee SY, Chang HJ, Chu IH. Long-term effects of complex decongestive therapy in breast cancer patients with arm lymphedema after axillary dissection. Ann Rehabil Med 2013; 37(5):690–7.
170. Jullien P., Somé Jd., Brantus P. et al. Efficacy of home-based lymphoedema management in reducing acute attacks in subjects with lymphatic filariasis in Burkina Faso. Acta Trop 2011; Sep.(Suppl. 1):55–61.

171. Kim YB, Hwang JH, Kim TW, Chang HJ, Lee SG. Would complex decongestive therapy reveal long term effect and lymphoscintigraphy predict the outcome of lower-limb lymphedema related to gynecologic cancer treatment? *Gynecol Oncol* 2012; 127(3):638–42.
172. Williams AF, VADGAMA A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2002; 11(4):254–61.
173. Földi M, Strößenreuther R. *Grundlagen der manuellen Lymphdrainage*. 2., überarb. Aufl. München: Urban und Fischer; 2000.
174. Mayrovitz HN, Davey S, Shapiro E. 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* 2008; 41(2):87–92.
175. Huang T-W, Tseng S-H, Lin C-C, Bai C-H, Chen C-S, Hung C-S et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol* 2013; 11:15.
176. Devoogdt N, Christiaens M-R, Geraerts I, Truijien S, Smeets A, Leunen K et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343:d5326.
177. Partsch H, Partsch B, Braun W. Interface pressure and stiffness of ready made compression stockings: comparison of in vivo and in vitro measurements. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 44(4):809–14.
178. Schneider W., Walker J., editors. *Kompendium der Phlebologie*. München: Universitätsdruckerei und Verlag Dr. C. Wolf; 1984.
179. Partsch H, Clark M, Mosti G, Steinlechner E, Schuren J, Abel M et al. Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg* 2008; 34(5):600–9.
180. Partsch H. Compression Therapy: Clinical and Experimental Evidence. *Annals of Vascular Diseases* 2012; 5(4):416–22.
181. Mayrovitz HN. Interface pressures produced by two different types of lymphedema therapy devices. *Physical Therapy* 2007; 87(10):1379–88.
182. Hanna R, Bohbot S, Connolly N. A comparison of interface pressures of three compression bandage systems. *Br J Nurs* 2008; 17(20):S16-24.
183. Mosti GB, Mattaliano V. Simultaneous changes of leg circumference and interface pressure under different compression bandages. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(4):476–82.
184. Mosti G, Picerni P, Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema. *Phlebology* 2012; 27(6):289–96.

185. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *J Cancer Surviv* 2011; 5(4):320–36.
186. Forster R., Sonderegger A. Übungsbeispiele zur entstauenden Gymnastik bei Beinlymphödemen. In: Földi M, Földi E, editors. *Lehrbuch der Lymphologie: Für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten*. 7. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2010. p. 604–8 .
187. S1-Leitlinie AWMF. Register 013/056: Berufliche Hautmittel, Hautschutz und Hautreinigung [cited 2017 Jan 19].
188. Proksch E, Lachapelle J-M. The management of dry skin with topical emollients - recent perspectives. *Behandlung der trockenen Haut mit topischen Emulsionen - neue Entwicklungen*. *J Deut Dermatol Gesell* 2005; 3(10):768–74.
189. Miller A. Lymphödem und Haut... aus der Sicht des Dermatologen. *LymphForsch* 2005; 9(2):103–6.
190. Miller A., Knetsch K. Hautpflege bei lymphostatischen Ödemen. *LymphForsch* 2007; 11(1):29–33.
191. Miller A. Hautpflege. In: Gültig O, Miller A, Zöltzer H, editor. *Leitfaden Lymphologie*. München: Urban & Fischer; 2015. p. 65–8 .
192. Scherdin U, Scholermann A, Dallmann H. Untersuchung der Kompatibilität verschiedener dermatologischer Rezepturen mit Kompressionsgestriken. *Analysis of the compatibility of different skin care preparations with compression materials*. *H&G Zeitschrift Hautkrankheiten* 2002; 77(3):133–8.
193. Devoogdt N, van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens M-R. Different physical treatment modalities for lymphoedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 149(1):3–9.
194. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86(2):95–106.
195. Moattari M, Jaafari B, Talei A, Piroozi S, Tahmasebi S, Zakeri Z. The effect of combined decongestive therapy and pneumatic compression pump on lymphedema indicators in patients with breast cancer related lymphedema. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(4):210–7.
196. Bonnie B. Lasinski, MA, PT, Kathryn McKillip Thrift, BS, DeCourcy Squire, PT et al. A Systematic Review of the Evidence for Complete Decongestive Therapy in the Treatment of Lymphedema from 2004 to 2011. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2012; 4:580–601.
197. M. Boris, S. Weindorf, B.B. Lasinski. The Risk of Genital Edema After External Pump Compression For Lower Limb Lymphedema. *Lymphology* 1998; 31:15–20.

198. Soran A, D'Angelo G, Begovic M, Ardic F, Harlak A, Samuel Wieand H et al. Breast cancer-related lymphedema--what are the significant predictors and how they affect the severity of lymphedema? *Breast J* 2006; 12(6):536–43.
199. Wu Pan et al. The application of nutrition support in conservative treatment of chylous ascites after abdominal surgery. *Therapeut. And Clinicl Risk Management* 2016; (12):607–12.
200. Hermitte L, Behar A, Paries J et al. Impairment of lymphatic function in women with gynoid adiposity and swelling syndrome. *Metabolism* 2003; 52(7):805–9.
201. Valensi P, Behar A. Clinical implications of impaired microcirculation. *Int Angiol* 1995; 14(3 Suppl 1):26–31.
202. Leduc Cea. Impact of MLD on hemodynamic parameters in patients with heart failure and lower limb edema. *Lymphology* 2011; 44:13–20.
203. Sörensen S. Kongressvortrag: KPE bei Herzinsuffizienz – immer eine absolute Kontraindikation? Kongress DGL Halle 2014.
204. Nestoris S. Lymphtherapeutische Maßnahmen beim Erysipel der Beine. Eine Kontraindikation bei der Behandlung? *Phlebologie* 2011; 3:135–8.
205. Vaillant L. Erysipelas and Lymphedema. *Phlebolympology* 2007; 14(3):120–4.
206. Kellenberger M, Rau M et al. Behandlungsleitlinien für die KPE im Verlauf akuter Infektionen. *Kantonsspital Aarau: Lymphgruppe KSA; 2012. (vol 39).*
207. Bruera E, Hui D. Integrating supportive and palliative care in the trajectory of cancer: establishing goals and models of care. *J Clin Oncol* 2010; 28(25):4013–7.
208. Müller-Busch C., Weihrauch B., Hoppe J-D. Charta zur Betreuung schwerstkranker und sterbender Menschen in Deutschland.
209. Ferris FD, Bruera E, Cherny N, Cummings C, Currow D, Dudgeon D et al. Palliative cancer care a decade later: accomplishments, the need, next steps -- from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2009; 27(18):3052–8.
210. Levy MH, Back A, Benedetti C, Billings JA, Block S, Boston B et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7(4):436–73.
211. Wilputte F, Renard M, Venner J-P, Strapart J, Leduc O, Klein P et al. Hemodynamic response to multilayered bandages dressed on a lower limb of patients with heart failure 2005; 15(45):1–4.
212. Dereppe et al. Hemodynamic impact of pressotherapy. *J Mal Casc* 1990; 15(3):267–9.
213. Todd Aea. B-Natriuretic Peptide in lymphedema. *Lymphology* 2011; 44:29–34.
214. Liebl M, Preiß S, Pögel S, Pinnow J, Schwedtke C, Taufmann I et al. Elastisches Tape als therapeutische Intervention in der Erhaltungsphase der Komplexen Physikalischen

- Entstauungstherapie (KPE Phase II) von Lymphödemen. *Phys Rehab Kur Med* 2014; 24(01):34–41.
215. Smykla A, Walewicz K, Trybulski R, Halski T, Kucharzewski M, Kucio C et al. Effect of Kinesiology Taping on Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Single-Blind Controlled Pilot Study. *BioMed Research International* 2013; 2013(4):1–7.
216. Boisnic S, Branchet M-C. Anti-inflammatory and draining effect of the Deep Oscillation(R) device tested clinically and on a model of human skin maintained in survival condition. *Eur J Dermatol* 2013; 23(1):59–63.
217. Gasbarro, Bartoletti R, Tsolaki E, Sileno S, Agnati M, Conti M BC. Role of Hivamat®(Deep Oscillation) in the treatment for lymphedema of the limbs. *The European Journal of Lymphology* 2006; 16(48):13–5.
218. Jahr S, Schoppe B, Reissauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation®) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med* 2008; 40(8):645–50.
219. Kashilska Y, Petkov A, Micheva P, Batashki A, Batashka Z. Improving the quality of life through effects of treatment with low density extremely low frequency electrostatic field with Deep Oscillation® in patients with breast cancer with secondary lymphedema to patients treated with standard lymph equipment. *Science & Technologies* 2015; 5(1):381–7.
220. Aliyev R. Klinische Wirksamkeit des Therapieverfahrens Tiefenoszillation bei Sportverletzungen. *Sportverletz Sportschaden* 2009; 23(01):31–4.
221. Teo I, Coulborn A, Munnoch DA. Use of the HIVAMAT® 200 with manual lymphatic drainage in the management of lower-limb lymphoedema and lipoedema. *Journal of Lymphoedema* 2016; 11(1):49–53.
222. Fistetto G, Iannitti T, Capone S, Torricelli F, Palmieri B. Deep Oscillation®: esperienze terapeutico-riabilitative con un nuovo innervativo strumento ad azione elettrostatica. *Minerva Medica* 2011; 102:277–88.
223. Kim S-J, Yi C-H, Kwon O-Y. Effect of complex decongestive therapy on edema and the quality of life in breast cancer patients with unilateral lymphedema. *Lymphology* 2007; 40(3):143–51.
224. Springer S, Koller M, Baumeister RG, Frick A. Changes in quality of life of patients with lymphedema after lymphatic vessel transplantation. *Lymphology* 2011; 44(2):65–71.
225. Baumeister R G H., Frick A. Die mikrochirurgische Lymphgefäßtransplantation. *Handchir Mikrochir plast Chir* 2003; 35(4):202–9.
226. Baumeister RG. *Reconstructive Lymph Vascular Surgery*. Cham: Springer International Publishing; 2017.
227. Baumeister RG, Siuda S. Treatment of lymphedemas by microsurgical lymphatic grafting: what is proved? *Plast Reconstr Surg* 1990; 85(1):64-74; discussion 75-6.

228. Baumeister RGH, Mayo W, Notohamiprodjo M, Wallmichrath J, Springer S, Frick A. Microsurgical Lymphatic Vessel Transplantation. *J Reconstr Microsurg* 2016; 32(1):34–41.
229. Felmerer G, Sattler T, Lohrmann C, Tobbia D. Treatment of various secondary lymphedemas by microsurgical lymph vessel transplantation. *Microsurgery* 2012; 32(3):171–7.
230. Notohamiprodjo M, Baumeister RGH, Jakobs TF, Bauner KU, Boehm HF, Horng A et al. MR-lymphangiography at 3.0T—a feasibility study. *Eur Radiol* 2009; 19(11):2771–8.
231. Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K. Post-therapeutic Lymphedema: Scintigraphy Before and After Autologous Lymph Vessel Transplantation. *Clin Nucl Med* 2002; 27(11):788–92.
232. Weiss M, Baumeister RGH, Hahn K. Therapieplanung und Erfolgskontrolle der autologen Lymphgefäß-Transplantation mittels nuklearmedizinischer Lymphabflussszintigraphie. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2003; 35(4):210–5.
233. Mandl H. Experimentelle Untersuchungen zur mikrochirurgischen Rekonstruktion von Lymphgefäßdefekten. *Plastische Chirurgie* 1981; (2):70–92.
234. Campisi C, Boccardo F. Vein graft interposition in treating peripheral lymphoedemas. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2003; 35(4):221–4.
235. Li S, Cao W, Cheng K, Chang T-S. Microvascular Transfer of a “Lymphatic-Bearing” Flap in the Treatment of Obstructive Lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(3):150e–152e.
236. Olszewski WL. The treatment of lymphedema of the extremities with microsurgical lympho-venous anastomoses. *Int Angiol* 1988; 7(4):312–21.
237. O’Brien BM, Mellow CG, Khazanchi RK, Dvir E, Kumar V, Pederson WC. Long-Term Results after Microlymphaticovenous Anastomoses for the Treatment of Obstructive Lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85(4):562–72.
238. Campisi C, Boccardo F. Microsurgical techniques for lymphedema treatment: derivative lymphatic-venous microsurgery. *World J Surg* 2004; 28(6):609–13.
239. Damstra RJ, Voesten HGJ, van Schelven WD, van der Lei B. Lymphatic venous anastomosis (LVA) for treatment of secondary arm lymphedema. A prospective study of 11 LVA procedures in 10 patients with breast cancer related lymphedema and a critical review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113(2):199–206.
240. Demirtas Y, Ozturk N, Yapici O, Topalan M. Comparison of primary and secondary lower-extremity lymphedema treated with supermicrosurgical lymphaticovenous anastomosis and lymphaticovenous implantation. *J Reconstr Microsurg* 2010; 26(2):137–43.
241. Yamamoto T, Yamamoto N, Hayashi A, Koshima I. Supermicrosurgical deep lymphatic vessel-to-venous anastomosis for a breast cancer-related arm lymphedema with severe sclerosis of superficial lymphatic vessels. *Microsurgery* 2015; 65:68–71.

242. Becker C., Hidden G., Godart S., Maurage H., Pecking A. Free lymphatic transplant. *The European Journal of Lymphology* 1991; 2:75–7.
243. Cheng M-H, Huang J-J, Wu C-W, Yang C-Y, Lin C-Y, Henry SL et al. The mechanism of vascularized lymph node transfer for lymphedema: natural lymphaticovenous drainage. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(2):192e–8e.
244. Becker C. Autologous Lymph Node Transfers. *J Reconstr Microsurg* 2016; 32(1):28–33.
245. Brorson H. Liposuction in Lymphedema Treatment. *J Reconstr Microsurg* 2016; 32(1):56–65.
246. Brorson H. Liposuction in arm lymphedema treatment. *Scand J Surg* 2003; 92(4):287–95.
247. Miller TA, Wyatt LE, Rudkin GH. Staged Skin and Subcutaneous Excision for Lymphedema: A Favorable Report of Long-Term Results. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1998; 102(5):1486–98.
248. Koulaxouzidis G, Goerke SM, Eisenhardt SU, Lampert F, Stark GB, Foeldi E et al. An integrated therapy concept for reduction of postoperative complications after resection of a panniculus morbidus. *Obes Surg* 2012; 22(4):549–54.
249. Weiss M, Baumeister R, Zacherl M, Frick A, Bartenstein P, Rominger A. Mikrochirurgische autologe Lymphgefäß-Transplantation: Verursacht die Entnahme von Lymphgefäß-Transplantaten Lymphtransportstörungen an der Spenderextremität? *Handchir Mikrochir plast Chir* 2015; 47(06):359–64.
250. Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M. Complications of Autologous Lymph-node Transplantation for Limb Lymphoedema. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2013; 45(5):516–20.
251. Baumeister RGH, Scifert J, Wiebecke B, Hahn D. Experimental basis and first application of clinical lymph vessel transplantation of secondary lymphedema. *World J. Surg.* 1981; 5(3):401–7.
252. Caplan G., editor. *Principles of preventive psychiatry*. New York: Basic Books Inc.; 1964.
253. Gennaro M, Maccauro M, Sigari C, Casalini P, Bedodi L, Conti AR et al. Selective axillary dissection after axillary reverse mapping to prevent breast-cancer-related lymphoedema. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(12):1341–5.
254. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U, Nakatani M et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119(1):60–4.
255. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(9):599–609.

256. Simek M, Nemec P, Bruk V, Gwozdziwicz M, Fluger I, Langova K. Postoperative and midterm outcomes of minimally invasive and endoscopic great saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting - a prospective analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55(7):428–32.
257. Monleon S, Murta-Nascimento C, Bascuas I, Macia F, Duarte E, Belmonte R. Lymphedema Predictor Factors after Breast Cancer Surgery: A Survival Analysis. *Lymphatic Research and Biology* 2015; 13(4):268–74.
258. Soares EWS, Nagai HM, Bredt LC, da Cunha AD, JR, Andrade RJ, Soares GVS. Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* 2014; 12:67.
259. Fu MR, Guth AA, Cleland CM, Lima EDRP, Kayal M, Haber J et al. The effects of symptomatic seroma on lymphedema symptoms following breast cancer treatment. *Lymphology* 2011; 44(3):134–43.
260. Ugur S, Arici C, Yaprak M, Mesci A, Arici GA, Dolay K, Ozmen V. Risk factors of breast cancer related lymphedema. *Lymphatic Research and Biology* 2013; 11(2):72–5.
261. Dominick SA, Madlensky L, Natarajan L, Pierce JP. Risk factors associated with breast cancer-related lymphedema in the WHEL study. *J Cancer Surviv* 2013; 7(1):115–23.
262. Coriddi M, Khansa I, Stephens J, Miller M, Boehmler J, Tiwari P. Analysis of factors contributing to severity of breast cancer-related lymphedema. *Annals of Plastic Surgery* 2015; 74(1):22–5.
263. Helyer LK, Varnic M, Le LW, Leong W, McCready D. Obesity is a risk factor for developing postoperative lymphedema in breast cancer patients. *Breast J* 2010; 16(1):48–54.
264. McCredie M, Dite GS, Porter L, Maskiell J, Giles GG, Phillips K-A et al. Prevalence of self-reported arm morbidity following treatment for breast cancer in the Australian Breast Cancer Family Study. *The Breast* 2001; 10(6):515–22.
265. Cariati M, Bains SK, Grootendorst MR, Suyoi A, Peters AM, Mortimer P et al. Adjuvant taxanes and the development of breast cancer-related arm lymphoedema. *Br J Surg* 2015; 102(9):1071–8.
266. Shah C, Arthur DW, Wazer D, Khan A, Ridner S, Vicini F. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *Cancer Med* 2016; 5(6):1154–62.
267. Ridner SH, Dietrich MS. Development and validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm. *Support Care Cancer* 2015; 23(10):3103–12.
268. Jeffs E, Purushotham A. The prevalence of lymphoedema in women who attended an information and exercise class to reduce the risk of breast cancer-related upper limb lymphoedema. *SpringerPlus* 2016; 5(1):2765.

269. Torres Lacomba M, Yuste Sanchez MJ, Zapico Goni A, Prieto Merino D, Mayoral del Moral O, Cerezo Tellez E et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010; 340:b5396.
270. Lu S-R, Hong R-B, Chou W, Hsiao P-C. Role of physiotherapy and patient education in lymphedema control following breast cancer surgery. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:319–27.
271. Sawan S, Mugnai R, Lopes AdB, Hughes A, Edmondson RJ. Lower-limb lymphedema and vulval cancer: feasibility of prophylactic compression garments and validation of leg volume measurement. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19(9):1649–54.
272. Stuijver MM, Rooij JD de, Lucas C, Nieweg OE, Horenblas S, van Geel AN et al. No evidence of benefit from class-II compression stockings in the prevention of lower-limb lymphedema after inguinal lymph node dissection: results of a randomized controlled trial. *Lymphology* 2013; 46(3):120–31.
273. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Yang YC, Cheng TYD, Lee M-C et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* 2011; 378(9798):1244–53.
274. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Clinical Otolaryngology* 2012; 37(5):390–2.
275. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel AV. Recreational Physical Activity and Leisure-Time Sitting in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2013; 22(10):1906–12.
276. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005; 293(20):2479–86.
277. Cavanaugh KM. Effects of early exercise on the development of lymphedema in patients with breast cancer treated with axillary lymph node dissection. *J Oncol Pract* 2011; 7(2):89–93.
278. Bloomquist K, Karlsmark T, Christensen KB, Adamsen L. Heavy resistance training and lymphedema: prevalence of breast cancer-related lymphedema in participants of an exercise intervention utilizing heavy load resistance training. *Acta Oncol* 2014; 53(2):216–25.
279. Cormie P, Galvao DA, Spry N, Newton RU. Neither heavy nor light load resistance exercise acutely exacerbates lymphedema in breast cancer survivor. *Integr Cancer Ther* 2013; 12(5):423–32.
280. Cormie P, Pampa K, Galvao DA, Turner E, Spry N, Saunders C et al. Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomised controlled trial. *J Cancer Surviv* 2013; 7(3):413–24.

281. Oliveira MMF de, Rezende LF de, do Amaral MTP, Pinto e Silva MP, Morais SS, Gurgel MSC. Manual lymphatic drainage versus exercise in the early postoperative period for breast cancer. *Physiother Theory Pract* 2014; 30(6):384–9.
282. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41(3):483–9.
283. Singh B, DiSipio T, Peake J, Hayes SC. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2016; 97(2):302-315.e13.
284. Johansson K, Klernas P, Weibull A, Mattsson S. A home-based weight lifting program for patients with arm lymphedema following breast cancer treatment: a pilot and feasibility study. *Lymphology* 2014; 47(2):51–64.
285. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel AB, Chevillat A, Lewis-Grant L, Smith R et al. Weight Lifting for Women at Risk for Breast Cancer–Related Lymphedema. *JAMA* 2010; 304(24):2699.
286. Speck RM, Gross CR, Hormes JM, Ahmed RL, Lytle LA, Hwang W-T et al. Changes in the Body Image and Relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(2):421–30.
287. Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, Delaney GP, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 148(2):249–68.
288. Zhang L, Fan A, Yan J, He Y, Zhang H, Zhang H et al. Combining Manual Lymph Drainage with Physical Exercise after Modified Radical Mastectomy Effectively Prevents Upper Limb Lymphedema. *Lymphatic Research and Biology* 2016; 14(2):104–8.
289. Stuver MM, Tusscher MR ten, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PMM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 1996 .
290. Fu MR, Chen CM, Haber J, Guth AA, Axelrod D. The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(7):1847–53.
291. Fu MR, Axelrod D, Haber J. Breast-Cancer-Related Lymphedema: Information, Symptoms, and Risk-Reduction Behaviors. *Journal of Nursing Scholarship* 2008; 40(4):341–8.
292. Nielsen I, Gordon S, Selby A. Breast cancer-related lymphoedema risk reduction advice: A challenge for health professionals. *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34(7):621–8.
293. Cemal Y, Pusic A, Mehrara BJ. Preventative measures for lymphedema: separating fact from fiction. *J Am Coll Surg* 2011; 213(4):543–51.

294. Clark B, Sitzia J, Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *QJM* 2005; 98(5):343–8.
295. Paskett ED, Dean JA, Oliveri JM, Harrop JP. Cancer-Related Lymphedema Risk Factors, Diagnosis, Treatment, and Impact: A Review. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(30):3726–33.
296. Asdourian MS, Skolny MN, Brunelle C, Seward CE, Salama L, Taghian AG. Precautions for breast cancer-related lymphoedema: risk from air travel, ipsilateral arm blood pressure measurements, skin puncture, extreme temperatures, and cellulitis. *The Lancet Oncology* 2016; 17(9):e392-e405.
297. Schliehe F. Das Klassifikationssystem der ICF. *Rehabilitation* 2006; 45(5):258–71.
298. Schuntermann MF. Einführung in die ICF: Grundkurs, Übungen, offene Fragen. 2., überarb. Aufl. Landsberg/Lech: ecomed Medizin; 2007. (Ecomed Medizin).
299. Gerdes N, Weis J. Zur Theorie der Rehabilitation. In: Bengel J, Koch U, editors. *Grundlagen der Rehabilitationswissenschaften: Themen, Strategien und Methoden der Rehabilitationsforschung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2000. p. 41–68 .
300. Flagg F., Döller W., Jäger G., Apich G. Prävalenz komorbider psychischer Störungen bei Lymphödempatienten in der medizinischen Rehabilitation. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation* 2006; 7(1):75–82.
301. Jager G, Doller W, Roth R. Quality-of-life and body image impairments in patients with lymphedema. *Lymphology* 2006; 39(4):193–200.
302. Williams AF, Moffatt CJ, Franks PJ. A phenomenological study of the lived experiences of people with lymphoedema. *Int J Palliat Nurs* 2004; 10(6):279–86.
303. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer* 2005; 104(3):457–66.
304. Flagg F., Melcher M., Döller W. Auch die Seele braucht Bandagen! Was bringt die klinisch psychologische Mitbehandlung von psychisch belasteten Patienten in der lymphologischen Rehabilitation. *Lymphol Forsch und Prax* 2010; 14(2):85–9.
305. S3-Leitlinie Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Erwachsenen Krebspatienten. AWMF Register 032/51OL. Version 1.1.2014: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de>.
306. Franke GH, Derogatis LR. Die Symptom-Checkliste von Derogatis: SCL-90-R ; deutsche Version ; Manual. Göttingen: Beltz-Test-GmbH; 1995.
307. Brähler E., Hinz A., Scheer JW. GBB-24. Der Gießener Beschwerdebogen. 3. überarbeitete und neu normierte Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 2008.
308. Devoogdt N, Groef A de, Hendrickx A, Damstra R, Christiaansen A, Geraerts I et al. Lymphoedema Functioning, Disability and Health Questionnaire for Lower Limb

Lymphoedema (Lymph-ICF-LL): Reliability and Validity. *Physical Therapy* 2014; 94(5):705–21.

309. Haslbeck J, Zanoni S, Hartung U, Klein M, Gabriel E, Eicher M et al. Introducing the chronic disease self-management program in Switzerland and other German-speaking countries: Findings of a cross-border adaptation using a multiple-methods approach. *BMC Health Serv Res* 2015; 15(1):1523.

Weiterführende Literatur online unter:

www.dglymph.de

www.lymphologie.org

Anhang: Checkliste Basisdiagnostik (Anamnese – Inspektion – Palpation und Bewertung)

1) Checkliste Anamnese

1) Allgemeine Anamnese

- Familienanamnese
 - Sind in der Familie Lymphödeme bekannt?
 - Gibt es in der Familie chronische Extremitätenödeme?
- BMI (Körpergröße/Gewicht)
- WHR (waist-to-hip ratio)
 - Gewichtszunahme (24);
- operative Eingriffe (gefäßchirurgisch, onkologisch, orthopädisch, u.a.)

- Vorerkrankungen
 - Stoffwechsel
 - Hormonelle Störungen
 - Niere
 - Leber
 - Kardiale Erkrankungen
- Erkrankungen der Venen und Arterien
- Abgelaufene entzündliche Prozesse
 - Erysipel
 - Erythem
 - Zecken- und andere Insektenbisse
- Auslandsaufenthalte in den letzten Monaten bis Jahren? Tropenaufenthalt?

- Onkologische Anamnese
 - Betroffenes Organ
 - TNM – Klassifizierung
 - Histologie

- Tumorspezifische Therapie
- Verlauf (Rezidive)

- Immobilisation
 - Gab es Zeiten von Immobilisation aufgrund von z.B. orthopädischen oder neurologischen Erkrankungen?

- Spezielle Fragen zur vegetativen Anamnese
 - Gewichtsschwankungen im Tages- oder Monatsverlauf (= zyklische Gewichtszunahmen)
 - BMI (Körpergröße/Gewicht) und WHR (waist-to-hip ratio) (=dysproportionale Fettverteilung?)
 - Bezug zum Menstruationszyklus

- Unfälle
 - Weichteilverletzungen
 - Frakturen mit operativen Eingriffen

- Medikamenteneinnahmen
 - Diuretika
 - Chemotherapien
 - Neurotope Medikamente: (z.B.: Dopaminagonisten; GABA – Agonisten)
 - Hormonpräparate (Corticoide, Östro-/Gestagene, rGH)
 - Ca-Antagonisten
 - Glitazone (evtl in Kombination mit Insulin)
 - Und weitere (laut Literaturliste⁽¹⁵⁾)

II) spezielle Ödemanamnese

Patient-reported Outcomes (Patientenrelevante Outcomes) Symptome bei Lymphödem (überhaupt nicht /wenig/mäßig/sehr)*

- Schwellung
- Schmerzen
- Funktionseinschränkung / Beweglichkeit
- Spannungsgefühl
- Schweregefühl
- Enge von Kleidung , Schuhen und Schmuck
- Hautveränderungen

** Eine Erhebung kann auch durch validierte Fragebögen erfolgen z.B. bei Patientinnen mit Mammakarzinom Lebensqualitätsfragebogen der EORTC-BR 23 (Brustmodul 23);*

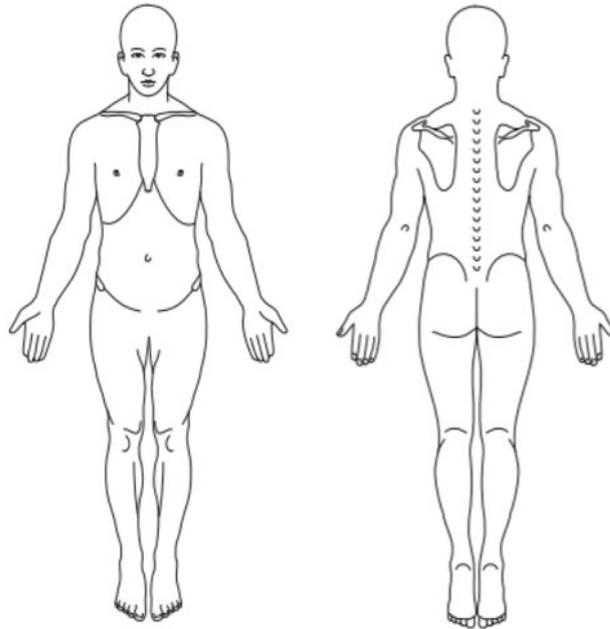
in 81 Sprachen zu Symptomen des Lymphödem in Arm und Brust;
www.eortc.be/qol/downloads/QLQC30/select.asp

- Zeitlicher Verlauf der Ödementstehung
 - Beginn des Ödems
 - Beidseitiger Beginn des Ödems?
 - Wenn ja, symmetrisch oder asymmetrisch?
 - Dauer des reversiblen Stadiums
 - Besteht Progredienz (langsam oder rapid)
 - Seit wann besteht die Progredienz
 - Auslösender Faktor / Ereignis
 - Triggerfaktoren (Hitze, Orthostase)
 - Handelt es sich um ein generalisiertes, peripheres oder ein zentrales Ödem?
 - Erstlokalisierung des peripheren Ödems (distal oder zentral)
 - Ausbreitungsrichtung (zentripetal, zentrifugal)
 - Hämatomeigung
 - Häufigkeit von Erysipelen
 - Lymphorrhoe
 - Lymphzysten
 - Ulcera
 - Lymphologische Vorbehandlungen
 - Lymphologische Kompressionsbestrumpfung

2) Checkliste Inspektion

- Ein- oder Beidseitigkeit der Schwellung
- Symmetrie oder Asymmetrie der Schwellung
- Längendifferenz der Extremitäten (Hemihypertrophie?)
- Lokalisation der Schwellung
 - symmetrische stammbezogene Schwellungen
 - Schulter, Nacken, Brust mit Schmerzen (Mb. Dercum)
 - Schulter, Nacken, Brust ohne Schmerzen (Madelung)
 - asymmetrische stammbezogene Schwellungen:

- Lipohypertrophie
- Asymmetrische nicht stammbezogene Schwellungen: (Lokalisation einzeichnen)



- Hautbefund
 - Farbe
 - Trophische Hautstörungen, Behaarung
 - Ulcera
 - Pigmentierung (bei Kindern Pigmentverschiebungen, Naevus flammeus)
 - Narben
 - Papillomatosis cutis lymphostatica
 - Erythem (Erysipel, Erythrodermie, Dermatosen, Dermatitis)
 - Hyperkeratose
 - Ektatische Hautlymphgefäße
 - Lymphzysten
 - Lymphfisteln
 - Vergrößerte Hauttextur
 - Auf Pilzbefall hinweisende Hautveränderungen
 - vertiefte natürliche Hautfalten
 - Kastenform der Zehen
 - Syndaktylie

- Venöser Befund (Varizen, Phlebitiszeichen, Corona phlebectatica, Blow-Out-Phänomen)
-

3) Checkliste Palpation

- Lymphknoten
 - vergrößert
 - weich
 - prall
 - derb
 - verbacken
 - verschieblich
 - druckdolent
- Arterieller Gefäßstatus
 - Pulse palpierbar
 - Frequenz
 - Rhythmik
- Venöser Gefäßstatus
 - Venenfüllung, Varizen, Corona phlebectatica, Blow-Out-Phänomen
 - Phlebitiszeichen (Druckschmerz, Verhärtung, Überwärmung, Thromboseverdacht?)
- Ödemkonsistenz, Dellbarkeit
 - teigig weich
 - prall elastisch
 - derb fibrotisch
 - hart induriert
- subfasziales Ödem (Wadenkompressionsschmerz)
- Ausdrückbare Lymphzysten

- Hauttemperatur (palpatorisch im Seitenvergleich)
 - Hautfaltenabhebbarkeit, Stemmer Zeichen (eventuell Messung der dermalen Faltdicke)
 - Kneiftest am Oberschenkel (Druck/Kneifschmerzhaftigkeit)
 - Funktionsprüfung Beweglichkeit (range of motion)
 - Schulter-Arm-Hand (u.a. Bewegungsumfang, Schürzengriff, Nackengriff)
 - Hüfte-Knie-Fuß
-

4) Checkliste Bewertung der Basisdiagnostik

- Lymphödem (Erstmanifestation / Folgediagnostik)
- Lymphödemstadium
- Besonderheiten (Diagnostik/Vorbehandlung)
- Klinische Bewertung zur Teilnahme am Arbeitsleben und gesellschaftlichem Leben (nach ICF)
 - Teilnahme am Arbeitsleben (uneingeschränkt, eingeschränkt möglich, nicht möglich)
 - Teilnahme am gesellschaftlichen Leben (uneingeschränkt, eingeschränkt möglich)
- Empfehlung zu weiterer Diagnostik

Empfohlen wird die Dokumentation (Checkliste) und Archivierung der erhobenen Befunde mit:

- Volumenmessung (Kuhnke, Perometer)
- Umfangmessung mit Angabe Messorte / Seitendifferenz
- Hauttemperatur (bei palpatorischer Differenz)
- Fotodokumentation