

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie



Lymphödem: Grundlagen zur Abklärung und Therapie

C. Ure

RUBRIKEN

News Screen

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



www.kup.at/gefaessmedizin

**Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS**

Zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von TVT/LE*

ELIQUIS®: WEIL MIR WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT*,1-3 WICHTIG SIND



FÜR MICH
SELBST

MEINEN
VATER

MEINE
FREUNDIN

MEINE
PATIENT:INNEN

Eliquis®
Apixaban

*Bei erwachsenen Patient:innen bietet ELIQUIS® (Apixaban) zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) eine vergleichbar starke Wirksamkeit und signifikant weniger schwere Blutungen vs. Enoxaparin/Warfarin sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE eine signifikant bessere Wirksamkeit und eine vergleichbar niedrige Rate von schweren Blutungen vs. Placebo.¹⁻³

Literaturangaben: 1. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;369(9):799-808. 2. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013;368(8):699-708. 3. ELIQUIS® Fachinformation, aktueller Stand.
Abkürzungen: LE – Lungenembolie, TVT – Tiefe Venenthrombose, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, VTE – Venöse Thromboembolie;

In klinischen Studien zu VHF und VTE häufig ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) beobachtete Nebenwirkungen unter Apixaban waren Blutungen, Kontusion, Epistaxis und Hämatome (vollständige Auflistung der bekannten Nebenwirkungen in Abschnitt 4.8. der aktuellen Fachinformation).

FACHKURZINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. - akute, klinisch relevante Blutung. - Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. - Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. - Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. Stand: 08/2022. Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2200076, 09/2022) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0864/09.2022).

- 4 Brief der Herausgeber**
T. Gary, B. Weber
- 5 Lymphödem: Grundlagen zur Abklärung und Therapie**
C. Ure

Rubriken

- 12 News Screen**
- 14 Hinweise für Autoren**

Titelbild: Tiefe Hautfalten, Kastenform, Lymphzysten, Papillomatosis cutis lymphostatica. Aus C. Ure, Lymphödem: Grundlagen zur Abklärung und Therapie. Abb. 4, S. 8

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Phlebologie und dermatologische
Angiologie

Herausgeber/Chefredaktion:

Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: thomas.gary@medunigraz.at

Ap.-Prof. PD Dr. Dr. Benedikt Weber,
MAS, CAS, FEBDV
Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: benedikt.weber@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der wei-
teren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-

verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten wären und daher von jedermann benützt
werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

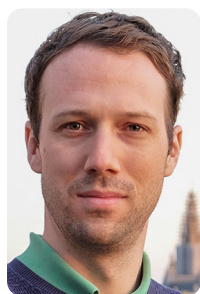
Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

Brief der Herausgeber



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary



Ap.-Prof. PD Dr. Dr.
B. Weber

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In der dritten Ausgabe des Jahres 2023 bietet uns **Herr Primarius Dr. Christian Ure**, Leiter der Lymphklinik in Wolfsberg, in seiner Arbeit „*Lymphödem: Grundlagen zur Abklärung und Therapie*“ einen umfassenden Überblick über die Diagnostik und Therapie des Lymphödems.

In der Rubrik „*News Screen*“ fasst **Frau Prof. Dr. Sabine Steiner** von der Klinik und Poliklinik für Angiologie der Universität Leipzig rezente wissenschaftliche Arbeiten aus führenden kardiovaskulären Journalen zusammen. Diese reichen von neuen Erkenntnissen aus dem Bereich der vaskulären Sonographie oder der Wahl von Antikoagulation bei älteren Patienten, bis hin zu einem neuen Prognose-Score bei pulmonal-arterieller Embolie.

*Wir wünschen eine interessante Lektüre,
Benedikt Weber und Thomas Gary*

Herausgeber:

Thomas Gary, Graz
Benedikt Weber, Wien

Chef-Editor:

Marianne Brodmann, Graz
Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Gustav Fraedrich, Innsbruck
Markus Haumer, Wiener Neustadt
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Alexander Kyrle, Wien
Wilfried Lang, Wien
Erich Minar, Wien
Wolfgang Mlekusch, Wien
Reinhard Mörz, Wien
Martin Schillinger, Wien
Sabine Steiner, Leipzig
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Lymphödem: Grundlagen zur Abklärung und Therapie

C. Ure

Kurzfassung: Die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) ist die kausale, nebenwirkungsfreie Therapie des Lymphödems, sofern die Kontraindikationen beachtet und eventuelle Komorbiditäten abgeklärt und mitbehandelt werden. Bei konsequenter und fachlich kompetenter stadiengerechter Anwendung erreicht man damit einen optimalen Therapieerfolg.

Die Summe der genannten Therapiemöglichkeiten, in der geeigneten Dosierung und konsequent durchgeführt, vermeidet nicht nur Komplikationen und Spätschäden, sondern ermöglicht durch die Langzeitwirkung eine deutliche Steigerung der Lebensqualität für die Patienten. Auch die modernen, hochwertigen Materialien der Kompressionsbehandlung tragen zum Erfolg der Therapie bei.

Schlüsselwörter: Lymphödem, hereditär, primär, sekundär, lymphpflichtige Last, Tributargebiet, Lymphangion, Ödem, Starling-Hypothese, Glykokalyx, chylöser Erguss, KPE, VEGFR3, PIK3CA, CLOVES, KTS, Hennekamm, Distichiasis, Lymphszintigraphie, ICG.

Abstract: Lymphedema. Basics for clarification and therapy. Complex physical decongestion therapy (CDT) is the causal therapy for lymphedema without side-effects, provided that the contraindications are observed and any comorbidities are clarified and treated. With a consistent and correct application appropriate to the stage, best therapeutic success can be achieved.

The sum of the different therapeutic options, carried out consistently and in the appropriate dosage, does not only avoid complications and long-term damage, but also enables a significant increase in the quality of life for the patient due to the long-term effect. The modern, high-quality materials used in compression treatment also contribute to the success of the therapy. *Z Gefäßmed* 2023; 20 (3): 5–11.

Key words: lymphoedema, inherited, primary, secondary, lymphatic load, tributary area, lymphangion, Starling equation, glycolocalix, chylous reflux, CDT, VEGFR3, PIK3CA, CLOVES, Klippel-Trenaunay, Hennekamm, distichiasis, lymphoscintigraphy, ICG

■ Definition

Das Lymphödem unterscheidet sich grundsätzlich von eiweißarmen sogenannten „Ödemen“, die lediglich Symptom einer zugrundeliegenden Erkrankung sind. Mit der erfolgreichen Behandlung der Grundkrankheit bilden sich diese Ödeme wieder vollständig zurück. Das „Lymphödem“ dagegen als chronische entzündliche Erkrankung des Interstitiums schreitet selbständig fort und führt zur Zunahme von Bindegewebe (Fibrose, Sklerose), von Fettgewebe, sowie zu einer veränderten Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (Elastin, Kollagen, Hyaluronan und andere). Die Transportkapazität der Lymphgefäße ist zu niedrig, um die anfallende „lymphpflichtige Last“ aufzunehmen. Dadurch sammelt sich eiweißreiche Flüssigkeit im Interstitium an, welche für die beim Lymphödem typischen fibrosklerotischen Umbauprozesse verantwortlich ist. Dies führt zu den typischen Veränderungen der betroffenen kutanen und subkutanen Gewebsstrukturen und es kommt zum Fortschreiten des Prozesses mit einem sich verschlimmernden chronischen Krankheitsbild.

Lymphödeme können fast überall am Körper auftreten; am häufigsten werden sie an den unteren Extremitäten (ca. 70 %), den oberen Extremitäten (ca. 20 %), aber auch an Kopf und Genitale als sichtbare und tastbare asymmetrische Schwellungen beobachtet.

Wenn innere Organe befallen sind, findet man chylöse Ergüsse (Chylothorax, Chyloperikard, Chylaskos, lymphostatische Enteropathie).

Lymphödeme sind in der Regel langsamen fortschreitend und schmerzlos, können aber bei rascher Progredienz in Form von sekundären malignen Lymphödem (bedingt durch

Primärtumor oder Metastase) stärkste Schmerzen verursachen (Abb. 1).

■ Epidemiologie

Das primäre Lymphödem ist die Folge einer genetischen Prädisposition, welche über die Keimbahn vererbt (hereditär), oder als spontan auftretende Genmutation (sporadisch) zu verschiedenen Zeitpunkten klinisch manifest werden kann.

Durch die Erforschung humangenetischer Grundlagen konnten in den letzten Jahren Genmutationen entdeckt werden, die mit Lymphödem vergesellschaftet sind.



Abbildung 1: Benignes Beinlymphödem nach kurativer Therapie eines malignen Melanoms.

Eingelangt am 11.06.2023, angenommen am 12.06.2023

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. Christian Ure, Lymphklinik Wolfsburg, Landeskrankenanstalten-Betriebsgesellschaft KABEG, LKH Wolfsburg, A-9400 Wolfsburg, Paul Hackhoferstraße 9, E-Mail: christian.ure@kabeg.at



Abbildung 2: Primäres kongenitales Beinlymphödem (Nonne-Milroy-Syndrom; [OMIM #153100]).

Primäre Lymphödeme werden durch Keimbahnmutationen verursacht. Sie können in isolierter Form auftreten oder auch syndromal bei Lymphödem-Distichiasis-Syndrom, Leung-Syndrom, Emberger-Syndrom, Noonan-Syndrom oder beim Hennekam-Syndrom und sind autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv erblich.

Eine zentrale Rolle bei der Pathogenese des primären Lymphödems spielt dabei VEGFR3 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3). Dieser wird in den Endothelzellen der Lymphgefäße exprimiert und vermittelt die Wirkung von Wachstumsfaktoren VEGF A-D.

Auch Mutationen in Genen des PIK3/AKT/m-TOR-Signalwegs (PIK3CA sowie AKT1) gehen mit Lymphödem im Rahmen sporadisch auftretender Syndrome mit regionalem Überwuchs einher, wie dem CLOVES-Syndrom und dem KTS (Klippel-Trénaunay-Syndrom). Die Inzidenz des primären Lymphödems bei Geburt beträgt etwa 1:6000 und die Prävalenz bei < 20-Jährigen liegt bei ca. 1:87.000 (Abb. 2).

Die Häufigkeit des sekundären Lymphödems ist weltweit sehr unterschiedlich. So kommt es in subtropischen Regionen mit geringer Gesundheitsversorgung durch Parasitenbefall (Filariose) zu nahezu endemischer Häufung, im Gegensatz zu den Industriestaaten mit hohen Hygienestandards, wo als häufigste Ursache das Malignom und dessen (kurative) Behandlung zu nennen ist. Die Inzidenz des sekundären Lymphödems wird hier in den Industrieländern mit 0,2–2 % angegeben, Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (w : m = 4,5 : 1).

■ Kombinationsformen von Lymphödem

Nicht selten sind Gefäßerkrankungen (chronische venöse Insuffizienz) nicht nur Ursache für die Entstehung eines Lymphödems (Phlebolymphödem), sondern bei der Kombination



Abbildung 3: Adipositas-assoziiertes sekundäres Beinlymphödem rechts Stadium III, links Stadium II.

dieser Erkrankungen besteht auch häufig ein Ulcus cruris venosum, welches das Krankheitsbild verschlimmert.

Eine weitere häufige Kombinationsform ist das Adipositas-assoziierte Lymphödem. Außerdem können ödemrelevante Erkrankungen (kardial, renal etc.) Lymphödeme negativ beeinflussen (Abb. 3).

■ Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie

Zum besseren Verständnis der Krankheitsentstehung soll hier auf die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie eingegangen werden. Zudem sind Kenntnisse in Anatomie und besonders in der Pathophysiologie des Lymphödems die Voraussetzung für eine erfolgreiche Diagnose und Therapie dieser Erkrankung.

Aufbau des Lymphgefäßsystems

Das Lymphgefäßsystem ist ein dem Venensystem parallel geschaltetes Drainagesystem und besteht aus unterschiedlich aufgebauten Gefäßabschnitten und zwischengeschalteten Lymphknoten. Im Gegensatz zum (arterio-venösen) Blutkreislauf ist das Lymphgefäßsystem als Halbkreislauf zu bezeichnen, welcher in der Peripherie mit den initialen Lymphgefäßen (Lymphkapillaren, Lymphsinus) beginnt und im Venenwinkel hinter dem Schlüsselbein in den venösen Blutkreislauf mündet.

Dem Lymphgefäßsystem vorgeschaltet sind sogenannte prälymphatische Kanäle, die keine Endothelzellauskleidung besitzen und sich in Interzellularräumen des lockeren Bindegewebes befinden (Tab. 1).

Das Lymphgefäßsystem beginnt mit einem subkutanen dichten Kapillarnetz der Haut und ist in zwei Schichten, mit einem feinmaschigen englumigen und einem grobmaschigen, breiten

Tabelle 1: Einteilung des Lymphödems nach der Ursache lymphovaskulärer und lymphonodulärer Erkrankungen

Primäres Lymphödem	Sekundäres Lymphödem
Lymphgefäß-Aplasie/Atresie Lymphgefäß-Hypoplasie Lymphgefäß-Hyperplasie Lymphknoten-Fibrose Lymphknoten-Agenesie	„Sekundär benignes Lymphödem“: Nach kurativer onkologischer Therapie (St.p. Lymphadenektomie, Radiatio). „Sekundär malignes Lymphödem“: Bei aktivem Malignom (Abflussbehinderung durch Primum, Metastase, <i>Lymphangiosis carcinomatosa</i>) „Sekundär chronisches Lymphödem“: Nach nicht-onkologischen Schädigungen des Lymphtransports (Venentnahme zur Bypass-Operation, posttraumatisch, postinfektiös, artifiziell, Spätstadium der CVI)

polygonalen Netz ausgestattet. Dieses klappenlose Lymphkapillarnetz ist durchgehend mit unterschiedlicher Dichte unter dem *Stratum papillare* (Grenzschicht der Haut) über das ganze Hautareal ausgebreitet und liegt dem Blutkapillarnetz eng an. Wenn auch der Lymphfluss dem geringsten Widerstand folgend, in die ihm unmittelbar angeschlossenen Präkolektoren abfließt, ist die Lymphe doch auch horizontal in alle Richtungen mobilisierbar. Dies wird im Falle einer Lymphabflussstörung im Rahmen der Entstauungstherapie bei der manuellen Lymphdrainage genutzt.

Die Lymphkapillaren haben einen um ein Vielfaches größeren Durchmesser als Blutkapillaren, jedoch ist der Aufbau der Lymphkapillaren dem der Blutkapillaren ähnlich. Die sich überlappenden flachen Endothelzellen der Lymphkapillaren sind einschichtig angeordnet, von einem retikulären Faserfilz umgeben und mit Ankerfasern in der Matrix des Bindegewebes verankert. Diese steuern die Öffnung der Interzellularfugen und ermöglichen so die Aufnahme von Gewebsflüssigkeit sowie von korpuskularen Elementen (Zelldetritus, Makromoleküle, Bakterien). Dieses initiale Lymphgefäßnetz, das oft fingerförmige Ausstülpungen aufweist, hat somit die Funktion der Lymphaufnahme in das Lymphgefäßsystem.

Die Präkolektoren sammeln die Lymphe der Lymphkapillaren aus umschriebenen Arealen. Sie bestehen neben den Endothelzellen aus einer „*Membrana accessoria*“, kollagenen Fasern und einzelnen Muskelzellen. Sie haben vereinzelt Lymphgefäßklappen ausgebildet, die in Abständen von einigen Millimetern angeordnet sind. Dies ermöglicht den Transport der Lymphflüssigkeit in Richtung der Lymphkolektoren. Die Kolektoren besitzen bereits einen mehrschichtigen Wandaufbau gleich dem Blutgefäßnetz und haben ähnlich den Venen taschenförmige Gefäßklappen ausgebildet. Glatte Muskelzellen in den Wänden der Lymphkolektoren ermöglichen eine Kontraktion und bewerkstelligen so einen aktiven Lymphtransport. Der Abschnitt eines Lymphkolektors zwischen zwei Klappen wird als „Lymphangion“ bezeichnet (wegen der Eigenpulsation auch „Lymphherz“). Durch wechselnde Kontraktion und Dilatation dieser Lymphangione wird die Lymphe paternosterförmig zentripetal befördert. Weitere unterstützende Transportmechanismen für den Lymphtransport sind die Muskelpumpe

der Extremitäten, die Arterienpulsationen der naheliegenden Arterien (besonders bei subfaszialen Lymphkolektoren) und die Atmung, indem bei Inspiration ein Sog auf die Lymphstämme ausgeübt wird.

Topographisch und organbezogen sind die Lymphkolektoren sehr variabel angelegt. Während sie zentral hin an Kaliber zunehmen, nimmt ihre Anzahl deutlich ab. Im Laufe des Transportes werden diese Lymphkolektoren durch Lymphknoten (als Filterstationen) unterbrochen.

Lymphknotenstationen

Die Lymphknoten (beim Menschen insgesamt ca. 600) sind in Gruppen oder Ketten angeordnet und als lymphatische Organe Bestandteil des Immunsystems. Form, Zahl und Größe der Lymphknoten sind sehr variabel. Die Lymphknoten sind von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die auch einzelne glatte Muskelfasern enthält. Neben lymphatischem Gewebe besteht der Lymphknoten aus einem inneren Gerüst von Bindegewebszellen, fibroblastischen Retikulumzellen und Lymphsinus. Die Lymphflüssigkeit erreicht den Lymphknoten über afferente Lymphkolektoren, die in die Lymphknotenkapsel münden. Nach Durchströmung des Marginal-, Intermediär- und Terminalsinus verlässt die Lymphe den Knoten im Hilusbereich über die zahlenmäßig geringeren efferenten Lymphgefäße.

Neben der mechanischen und immunologischen „Filterung“ der Lymphe findet im Lymphknoten durch beträchtlichen Wasserentzug auch eine Konzentration der Lymphflüssigkeit statt.

Lymphstämme

Die immer weiter an Kaliber zunehmenden, zentral gelegenen Lymphgefäße werden als Lymphstämme bezeichnet.

Truncus lumbalis und *Truncus intestinalis* münden in die *Cisterna chyli*. Der aus der *Cisterna chyli* abgehende *Ductus thoracicus* sammelt so die Lymphe aus den inneren Organen des Abdomens, aus den unteren Extremitäten sowie aus den beiden unteren Rumpfquadranten und in seinem weiteren Verlauf werden Lymphgefäßkolektoren aus Lunge, Herz und Mediastinum sowie aus dem linken oberen Rumpfquadranten, dem linken Arm und dem linken Kopf-/Halsbereich aufgenommen. Der kaliberschwächere *Ductus lymphaticus dexter* sammelt die Lymphe des oberen rechten Rumpfquadranten, des rechten Armes und der rechten Hals- und Kopfregion. Beide Lymphstämme münden an der jeweiligen Seite im Venenwinkel (*Angulus venosus*) in das Venensystem ein.

Die Extremitäten verfügen über ein oberflächliches und ein tiefes Lymphgefäßsystem. Während die epifaszialen Lymphgefäße die Lymphe der Haut, des Unterhautbindegewebes und Fettgewebes drainieren, erfolgt die Entsorgung der Muskulatur und Gelenke über das subfasziale System. Zahlreiche, die Faszie perforierende Lymphgefäße verbinden beide Systeme und ermöglichen so einen Flüssigkeitsaustausch. Oberflächliches und tiefes Lymphgefäßsystem münden jeweils in die regionalen Lymphknoten. Diese auch als Primärlymphknoten bezeichneten Lymphknoten sind einem umschriebenen Drainagegebiet (Tributargebiet) angeschlossen.

Tributargebiet

Tributargebiete sind durch lymphatische Wasserscheiden (lymphgefäßarme Interterritorialzonen) voneinander getrennt. Diese lymphatischen Wasserscheiden teilen den Körper in 4 Quadranten: den oberen linken und oberen rechten, sowie den unteren linken und unteren rechten Quadranten. Aus einem Tributargebiet in das andere kann die Lymphe über diese Wasserscheiden praktisch nur über das initiale Lymphgefäßnetz gelangen. So ist das Tributargebiet der regionären (primären) Lymphknoten der Axilla der obere gleichseitige Rumpfquadrant und der gleichseitige Arm, wogegen dem Tributargebiet der regionären (primären) Lymphknoten der Leiste der untere, gleichseitige Rumpfquadrant, das gleichseitige Bein und das Genitale zugerechnet ist.

Komplexer ist die Topographie der Lymphgefäße der inneren Organe; sie zu beschreiben, würde den Rahmen dieses Artikels überschreiten (und ist auch für die praktische Entstauungstherapie nicht relevant).

Physiologie – Pathophysiologie

Für den Stoffwchelaustausch zwischen Blutendstrombahn (Mikrozirkulation) und Interstitium sind Vorgänge wie Diffusion, Osmose, und – da die Kapillarwand wie eine semi-permeable Membran wirkt – Ultrafiltration und Reabsorption notwendig. Die dafür verantwortlichen Steuerungskräfte sind der Blutkapillar- und Gewebsdruck sowie der kolloidosmotische Druck im Blutgefäßsystem (kapillarer Bereich) und in der Gewebsflüssigkeit (Starling'sches Gleichgewicht).

Neuere Erkenntnisse führen allerdings zu einer deutlichen Modifikation des „alten Modells des Starling'schen Gleichgewichts“ von 1886: Die Starling'sche Hypothese beschreibt ein Gleichgewicht zwischen Blutdruck der Blutkapillare (BKD) und dem onkotischen Sog (KOD_p) der Plasmaproteine, wobei an der Blutkapillarwand insgesamt 4 Kräfte wirken: 1.) der vom arteriellen zum venösen Kapillarschenkel kontinuierlich sinkende Blutkapillardruck, 2.) der onkotische Sog der interstitiellen Proteine, 3.) der unter physiologischen Bedingungen in der Subkutis negative interstitielle Druck (ID) sowie 4.) als einzige Gegenkraft der kolloidosmotische Druck der Plasmaproteine.

Neue Forschungsergebnisse zeigen aber, dass der Stoffaustausch durch die Blutkapillarwand von weiteren Faktoren abhängig ist: Die Glykokalyx, die die Oberfläche der Blutendothelzellen bedeckt, hat wohl den wesentlichsten Einfluss auf die Permeabilität der Blutkapillare. Diese endotheliale Glykokalyx ist eine kohlenhydratreiche Schicht auf dem Endothel der Blutgefäße und befindet sich durch ständigen Auf- und Abbau in einem „fließenden Gleichgewicht“. Durch ihre Funktion als Barriere für Makromoleküle und Zellen wirkt sie wie ein Schutzschild zwischen Blutplasma und Endothelzellen, sodass Störungen der Glykokalyx unweigerlich zu einer Permeabilitätsstörung der Blutkapillare mit vermehrtem Flüssigkeitseinstrom ins Interstitium führen.

Die „lymphpflichtigen Lasten“

Die Substanzen, die aus dem Interstitium nicht über das Blutgefäßsystem entsorgt werden können, werden nach M. Földi als „lymphpflichtig“ bezeichnet. Dazu zählen die



Abbildung 4: Tiefe Hautfalten, Kastenform, Lymphzysten, *Papillomatosis cutis lymphostatica*.

lymphpflichtige Eiweiß-, Wasser-, Fett- und Zelllast (Immunzellen, Tumorzellen, Schmutzpartikel, Zelldetritus, Bakterien u. v. m).

Ein suffizientes Lymphgefäßsystem ist in der Lage, die physiologisch anfallenden lymphpflichtigen Lasten aus dem Interstitium in die Blutbahn zurückzubefördern und die Zirkulation der Immunzellen zu gewährleisten.

Diese lymphpflichtige Flüssigkeitsmenge (Nettofiltrat pro Zeiteinheit = Lymphzeitvolumen) lässt sich durch die Formel nach „Landis und Pappenheimer“ berechnen. Täglich werden ca. 2 Liter Lymphe nach Passage der Lymphknoten mit „Reinigung“ und Konzentration dem Blutgefäßsystem im Venenwinkel wieder zurückgeführt.

Unter physiologischen Bedingungen ist das gesunde Lymphgefäßsystem sogar befähigt, die zehnfache Flüssigkeitsmenge des Lymphzeitvolumens zu transportieren (Sicherheitsventilfunktion) und hat somit eine wichtige „ödemprotektive“ Aufgabe.

Übersteigt die lymphpflichtige Flüssigkeitsmenge die Transportkapazität des gesunden Lymphgefäßsystems (Hochvolumeninsuffizienz), entsteht ein Ödem. Das Ödem wird durch Erweiterung des Interzellularraums in Folge eines vermehrten Flüssigkeitsgehaltes des Interstitiums als Schwellung sichtbar. Dieses „eiweißarme“ Ödem zeigt als „pitting edema“ auf Druck eine eindrückbare bleibende Dellenbildung.

Wird das Lymphgefäßsystem in seiner Transportkapazität so sehr beeinträchtigt, dass diese unter das physiologische Ruhe-lymphzeitvolumen gelangt, spricht man von einer mechanischen Insuffizienz der Lymphgefäße. Es entsteht ein „eiweißreiches“ Ödem im Interstitium – das klassische Lymphödem mit fehlender Dellbarkeit, zunehmend fibrosklerotischem Umbau und typischen Hautveränderungen (Abb. 4).

■ Klinische Stadien und Klassifizierung des Lymphödems

Bei der Diagnosestellung müssen je nach Ausprägung des Lymphödems verschiedene Stadien unterschieden werden, da dies für eine stadiengerechte Therapieplanung von großer Bedeutung ist

Tabelle 2: Klinische Stadien des Lymphödems

Stadium 0:	Latenzstadium, Subklinisches Stadium
Stadium I:	Spontan reversibel
Stadium II:	Spontan irreversibel
Stadium III:	Deformierendes Stadium

Vier Stadien des Lymphödems

Beim Lymphödem unterscheidet man 4 Stadien (Tab. 2).

Stadium 0 – Latenz-/subklinisches Stadium

(Kein klinisch fassbares Lymphödem, aber pathologische Lymphszintigraphie)

In diesem Stadium ist klinisch noch keine Schwellung nachweisbar; die Transportkapazität der Lymphgefäße ist jedoch herabgesetzt. Es besteht zwischen lymphpflichtiger Last und Transportkapazität ein, wenn auch labiles Gleichgewicht. Die Lymphtransportstörung ist durch Lymphabfluss-Szintigraphie nachweisbar.

Stadium I – spontan reversibles Stadium

(Ödem mit weicher Konsistenz, Hochlagern reduziert die Schwellung)

Es besteht eine teigig weiche Schwellung und es lässt sich – wenn auch minimal ausgeprägt – eine Delle eindrücken. Das Stemmer'sche Hautfaltenzeichen ist negativ oder grenzwertig. Es kommt zur spontanen Rückbildung bei Schonung oder Hochlagerung.

Stadium II – spontan irreversibel

(Ödem mit sekundären Gewebeeränderungen, Hochlagern reduziert die Schwellung nicht)

Die klinisch deutlich sichtbare und tastbare Schwellung geht spontan nicht mehr zurück, ist zum Teil verhärtet und zeigt eine deutlich ausgeprägte Fibrosierung, ebenso ist das Stemmer'sche Zeichen eindeutig positiv. Die Ausprägung der Schwellung kann mehr oder minder stark sein. Komplikationen wie Pilzinfektionen und Erysipelinfekte können auftreten.

Stadium III

(früher abfällig als „Elefantiasis“ bezeichnet, deformierende harte Schwellung, zum Teil lobäre Form, mit typischen Hautveränderungen)

Die Schwellungen nehmen eine monströse Form mit ausgeprägten Hautveränderungen an, wie Hyperkeratose, Papillomatosis cutis lymphostatica, Lymphzysten und -fisteln.

Diagnose

Ziel der Diagnostik ist die Feststellung der Ätiologie (primär, sekundär, Malignom, Trauma, u. a.), der Ausprägung (Stadium) des Lymphödems und eventuell bestehender Begleiterkrankungen.

Die Diagnose des Lymphödems wird in der Regel mithilfe der Basisdiagnostik gestellt. Dies gilt für Lymphödeme in einem fortgeschrittenen Stadium (ab Stadium II) und sofern keine relevanten Komorbiditäten vorliegen.

Basisdiagnostik

Die 3 Säulen der Basisdiagnostik sind Anamnese, Inspektion und Palpation und sollen in dieser Reihenfolge durchgeführt werden.

Erweiterte Diagnostik

Ist durch die Basisdiagnostik kein eindeutiger Befund möglich oder besteht der Verdacht auf relevante Begleiterkrankungen, so sind weitere diagnostische Schritte notwendig.

Die weiterführende Diagnostik ist indiziert bei Verdacht auf ein subklinisches Lymphödem, zur Differenzierung multifaktorieller Ödeme, zur Therapiekontrolle, zur Planung operativer Eingriffe, bei Beteiligung innerer Organe und für gutachterliche Fragestellungen.

Bei den bildgebenden Verfahren unterscheidet man die morphologische Diagnostik wie Nativröntgen, Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRI) von der funktionellen Diagnostik wie Funktionslymphszintigraphie und ICG „near infrared fluorescence“.

■ Therapie des Lymphödems**Konservative Therapie**

Komplexe physikalische 2-Phasen-Entstauungstherapie (KPE)
Das Lymphödem ist ein chronisches behandlungsbedürftiges Krankheitsbild und kommt in jedem Lebensalter vor. Vor Erstellung eines Therapieplans muss das Lymphödem bezüglich Ätiologie (primäres, sekundäres, benignes oder malignes Lymphödem), bezüglich Ausprägung (Lymphödemstadium), sowie in Hinblick auf Kombinationsformen und Komorbidität abgeklärt sein.

Die Standardtherapie der Lymphödeme ist die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE). Diese läuft in 2 Phasen ab und besteht aus 5 aufeinander abgestimmten Säulen:

- 1) Hautpflege und Hautsanierung
- 2) Manuelle Lymphdrainage (MLD) mit bei Bedarf additiven manuellen Techniken
- 3) Kompression mit mehrlagigen Wechselverbänden und/oder lymphologischer Kompressionsstrumpfversorgung
- 4) Entstauungsfördernde Bewegungstherapie, Sport
- 5) Schulung des Patienten zu Selbsttherapie („empowerment“)

In Phase I der Therapie (Entstauungsphase) erfolgt die Mobilisation der vermehrten interstitiellen Flüssigkeit mit dem Ziel der Gewebemöiostase.

In der darauffolgenden Phase II (Erhaltungs/Optimierungsphase) soll der erreichte Therapieerfolg stabilisiert und konserviert werden. Hierfür ist das Selbstmanagement des Patienten unumgänglich.

Frequenz und Intensität der KPE wird abhängig vom klinischen Befund und Stadium des Lymphödems bestimmt und im Therapieverlauf an klinische Veränderungen angepasst.

Das Lymphödem im klinischen Stadium III ist gekennzeichnet durch massiv vermehrtes und alteriertes Bindegewebe, Haut-

Tabelle 3: Lymphödembehandlung ambulant möglich oder stationär nötig**Ambulant**

- Lymphödeme der Gliedmaßen im Stadium I und milden Stadium II
- Nach stationärer KPE zur Optimierung (Phase II) oder bei Reödematisierung

Stationär

- Ausgeprägte Lymphödeme der Gliedmaßen (Stadium II und III)
- Kopflymphödeme, Genitallymphödeme
- Chylothorax, Chylopericard, eiweißverlierende Enteropathie
- Chylarthros
- Säuglinge
- Lymphödeme mit schweren Begleiterkrankungen bzw. bei Multimorbidität
- Maligne Lymphödeme
- Lymph-(Chylus-) Zysten/-Fisteln
- Gehäufte Erysipelen in der Anamnese
- Transportprobleme (für täglich nötige Behandlung)

defekte mit Lymphzysten, Lymphfisteln, *Papillomatosis cutis* und anamnestisch häufig Erysipelen. In diesem Fall ist neben der intensiven Entlastungstherapie oft auch der prophylaktische Antibiotikaeinsatz nötig.

Eine Modifikation der Therapie erfolgt unter Berücksichtigung von Alter, Begleiterkrankungen, bei Multimorbidität, posttraumatischen und postoperativen Ödemen und beim malignen Lymphödem (Palliativsituation).

Kontraindikationen der Komplexen Physikalischen Entlastungstherapie (absolute, relative, generelle und lokale)

Absolute Kontraindikationen sind die schwere (dekompensierte) Herzinsuffizienz, die akute tiefe Beinvenenthrombose, das akute Erysipel und die pAVK im Stadium III/IV.

Relative Kontraindikationen sind das maligne Lymphödem, die pAVK-Stadien I/II (art. Verschlussdruck < 60 mmHg) und entzündliche Dermatosen.

Zusätzlich gibt es noch lokale Kontraindikationen (z. B. für die Behandlung am Hals bei Hyperthyreose, CSS [Carotis-Sinus-Syndrom], für die Behandlung am Bauch sind das Schwangerschaft, entzündliche Darmerkrankungen [Colitis ulcerosa, Mb. Crohn], das Bauchaortenaneurysma oder die Strahlenzystitis/Strahlenkolitis).

Operative Behandlung

Eine operative Therapie des Lymphödems kommt in Betracht, wenn trotz konsequenter leitliniengerechter konservativer Therapie ein hoher Leidensdruck oder eine Zunahme der sekundären Gewebeveränderungen vorliegt.

In jedem Fall sollte der erwachsene Patient vor der Entscheidung für eine Operation eine mindestens 6-monatige konsequente KPE erhalten haben.

Es stehen 3 verschiedene operative Methoden zur Verfügung: rekonstruktive, deviiierende und resezierende Verfahren.

Methode der ersten Wahl sind die rekonstruktiven mikrochirurgischen Verfahren mit dem Ziel der Wiederherstellung des unterbrochenen Lymphgefäßsystems (autogene Lymphgefäßtransplantation, Interposition autogener Venen) und de-

viierende Verfahren mit Ableitung in die Venen mittels LVA (Lymphovenöse Anastomose) oder der autogene Lymphknotentransfer.

Resezierende Verfahren werden mit dem Ziel der Reduktion der fibrosklerotischen Gewebsvermehrung als Liposuktion zur Volumenreduktion bei nicht durchführbarem oder erfolglosem rekonstruktivem bzw. deviiierendem Verfahren angewendet.

Geweberesektionen wie Dermolipektomie stellen lediglich eine komplementäre Maßnahme nach erfolgreicher Entlastungstherapie dar, wenn schlaffe Hautsäcke vorliegen, die bei der weiteren konservativen Therapie und Kompressionsversorgung hinderlich sind und daher abgetragen werden müssen.

Lymphödembehandlung ambulant oder stationär?

Die Entscheidung, ob die Behandlung des Lymphödems ambulant oder stationär durchgeführt werden soll, ist von mehreren Faktoren abhängig. Diese sind Ausprägungsstadium und Lokalisation des Lymphödems, vorhandene Begleiterkrankungen, Alter des Patienten, Entfernung zur nächsten Therapiemöglichkeit und andere. Dazu gibt es Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften (Tab. 3).

Komplikationen bei Lymphödem

Das Lymphödem ist eine chronische, progrediente Erkrankung, führt daher unbehandelt zu einer Verschlimmerung mit gehäuften Komplikationen und beeinträchtigt deutlich die Lebensqualität der Betroffenen. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es auch zur Arbeitsunfähigkeit und zur Invalidität.

Die häufigsten Komplikationen sind bakterielle Infektionen (Erysipel) und Pilzinfektionen, Veränderungen der Haut wie Hyperkeratosen, *Papillomatosis cutis lymphostatica*, Lymphzysten und Lymphfisteln, sodass diese Komplikationen nicht nur somatisch die Lebensqualität beeinträchtigen, sondern auch psychisch sehr belastend sind.

Ausgeprägte Lymphödeme (im deformierenden Stadium III) führen auch zu orthopädischen Begleiterkrankungen.

Eine seltene, aber prognostisch sehr ungünstige Komplikation ist die maligne Entartung bei jahrelang vorbestehendem Lymphödem, das Stewart-Treves-Syndrom (Lymph-Angiosarkom).

■ Zusammenfassung

Die komplexe physikalische Entlastungstherapie (KPE) ist die kausale, nebenwirkungsfreie Therapie des Lymphödems, sofern die Kontraindikationen beachtet und eventuelle Komorbiditäten abgeklärt und mitbehandelt werden. Bei konsequenter und fachlich kompetenter stadiengerechter Anwendung erreicht man damit einen optimalen Therapieerfolg.

Die Summe der genannten Therapiemöglichkeiten, in der geeigneten Dosierung und konsequent durchgeführt, vermeidet nicht nur Komplikationen und Spätschäden, sondern ermöglicht durch die Langzeitwirkung eine deutliche Steigerung der Lebensqualität für die Patienten. Auch die modernen, hochwertigen Materialien der Kompressionsbehandlung tragen zum Erfolg der Therapie bei.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Alle Abbildungen stammen aus der © Lymphklinik Wolfsburg.

Weiterführende Literatur:

- Balboa-Beltran E, Fernández-Seara MJ, Pérez-Muñizuri A, 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: 475–8.
- Bollinger A, Isenring G, Franzeck UK, Brunner U. Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and connatal lymphedema (Milroy's disease). *Lymphology* 1983; 16: 27–30.
- Brauer WJ, Hamid H, Dudwies H, et al. Sonographische Lymphknoten-anatomie mit hochauflösendem Ultraschall. In-vitro-Untersuchung. *LymphForsch* 2002; 6: 10–6.
- Bringezu G, Schreiner O. Lehrbuch der Entstauungstherapie, Band 1: Theoretische Grundlagen, Beschreibung und Bewertung der Verfahren. Springer, Berlin-Heidelberg, 2000.
- Browse N, Burnand K, Mortimer P. Diseases of the lymphatics. *J R Soc Med* 2003; 96: 366.
- Ferrell RE, Baty CJ, Kimak MA, et al. GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 943–8.
- Földi M, Földi E, Kubik S (Hrsg). Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseure und Physiotherapeuten. 6. völlig überarb. Aufl. Elsevier, Urban und Fischer, München, 2005.
- Földi M, Földi E. Das Lymphödem, Vorbeugung und Behandlung, 7. Aufl. Urban und Fischer, München, 2010.
- Földi M, Strößenreuther R. Grundlagen der Manuellen Lymphdrainage. Gustav Fischer in Elsevier, Jena, 2007.
- Frick A, Wibecke B, Baumeister RGH. Histologische Befunde von Lymphgefäßen, gewonnen

bei Lymphgefäßtransplantationen. *Lymphologica Jahresband* 1990, 1990: 106–8.

– Liu N, Wang C, Sun M. Noncontrast three-dimensional magnetic resonance imaging vs lymphoscintigraphy in the evaluation of lymph circulation disorders: A comparative study. *J Vasc Surg* 2005; 41: 69–75.

– Loose DA, Weber J. Angeborene Gefäßmissbildungen (Angiodysplasien). Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Hämangiomen und Gefäßmalformationen. Verlag Nordland-druck GmbH, Lüneburg, 1997.

– Mattonet K, Wilting J, Jeltsch M. Die genetischen Ursachen des primären Lymphödems. In: Weissleder H, Schuchardt C (Hrsg). Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Viavital Verlag, Köln, 2015; 210–29.

– Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM* 2003; 96: 731–8.

– Neuhüttel S, Brenner E. Beitrag zur Epidemiologie des Lymphödems. *Phlebologie* 2003; 35: 181–7.

– Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute

myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011; 43: 929–31.

– Partsch H, Stoeberl C, Urbanek A, Wenzel-Hora BI. Clinical use of indirect lymphography in different forms of leg edema. *Lymphology* 1988; 21: 152–60.

– Radhakrishnan K, Rockson SG. The clinical spectrum of lymphatic disease. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1131: 155–84.

– Ure C, Döller W. Extremitätenlymphödem – Diagnosesicherung durch einen diagnostischen Algorithmus. *Z Gefäßmed* 2011; 8: 5–8.

– Weissleder H, Brauer WJ. Untersuchungsmethoden – indirekte Lymphangiographie. In: Weissleder H, Schuchardt C (Hrsg). Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Viavital Verlag, Köln, 2015; 91–100.

– Witte MH, Bernas MJ, Martin CP, Witte CL. Lymphangiogenesis and lymphangiodyplasia: from molecular to clinical lymphology. *Microsc Res Tech* 2001; 55: 122–45.

– Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, et al. Indocyanine green lymphography findings in primary leg lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 95–102.



Der weltweit tätige Orden der Barmherzigen Brüder führt in Österreich rund 30 Einrichtungen im Gesundheits- und Sozialbereich mit über 7.000 Beschäftigten.



Wir suchen ab sofort

- **Arzt für Allgemeinmedizin als Stationsarzt (m/w/d)**
25 – 100 % Beschäftigungsausmaß;
Nachtdienst optional
- **Assistenzarzt (m/w/d)**
100 % Beschäftigungsausmaß

Wir suchen für die Weiterentwicklung unseres interdisziplinären Gefäßzentrums neue Kolleginnen und Kollegen.

Ihre Aufgaben

- Ärztliche Betreuung unserer gefäßchirurgischen PatientInnen
- Durchführung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen
- Organisatorische Mitarbeit in der Weiterentwicklung des interdisziplinären Gefäßzentrums
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit in einem multiprofessionellen Behandlungsteam

Wir bieten

- Selbstständiges medizinisches Arbeiten in einem eingespielten Team
- Unterstützung durch unser professionelles Pflegeteam
- Maximale Flexibilität in der Arbeitszeitgestaltung
- Finanzielle Unterstützung für Kongress- und Fortbildungsbesuche sowie regelmäßige interne Seminare zum breiten Erfahrungsaustausch
- Wohnmöglichkeiten, Freizeit- und Familienbetreuungsangebote; Mitarbeiterrestaurant

Details zu unseren Stellen finden Sie unter:

Facharztausbildung: <https://bewerbung-linz.barmherzige-brueder.at/login/1709>

Allgemeinmedizin: <https://bewerbung-linz.barmherzige-brueder.at/login/1626>



■ Hypoechoic halo imaging findings following femoropopliteal artery stent implantation

Holden A et al. *J Am Coll Cardiol Intern* 2023; 16: 1654–64.

Abstract

Background: Hypoechoic peri-stent areas in duplex ultrasonography (DUS) (ie, “halo”) have been noted following femoropopliteal artery stenting.

Objectives: This study sought to investigate the prevalence, risk factors, and potential safety implications of hypoechoic halos identified with DUS following stent implantation in the IMPERIAL (ELUVIA Drug-Eluting Stent Versus Zilver PTX Stent) and EMINENT (Trial Comparing ELUVIA Versus Bare Metal Stent in Treatment of Superficial Femoral and/or Proximal Popliteal Artery) trials.

Methods: The IMPERIAL and EMINENT studies of femoropopliteal artery stenting included polymer-based drug-eluting stent, nonpolymer drug-coated stent, and bare metal stent treatment arms. A dedicated DUS protocol was implemented for core laboratory assessment of halo presence at study follow-up visits. Logistic regressions

were used to investigate risk factors for a halo sign and its impact on clinically driven target lesion revascularization and primary patency.

Results: Diagnostic DUS imaging from 659 patients was obtained at time points ranging from 6 months to 5 years post-stent implantation. Halo prevalence ranged from 20% to 35% of patients with diagnostic DUS and was present at all time intervals. Halos were identified surrounding all stent types. In analyses of patients with diagnostic imaging from at least 2 visits, halo presence typically persisted, with occasional cases of regression and development at later times. No statistically significant association was found for halo status (ie, halo vs no halo) on 1-year clinically driven target lesion revascularization (OR: 1.27; 95% CI: 0.70–2.30; $P = 0.4240$) or primary patency (OR: 0.68; 95% CI: 0.43–1.07; $P = 0.0927$).

Conclusions: A hypoechoic halo following a femoropopliteal stent procedure is a common occurrence associated with all studied stent types. The presence of a halo appears to be benign with no associated clinical sequelae or effect on target vessel revascularization rates within 1 year of stent implantation.

■ Praxisrelevanz

Hypoechogene Gefäßveränderungen wurden insbesondere nach femoropoplitealer Implantation von Polymer-beschichteten, Paclitaxel-freisetzenden Stents beschrieben, wobei die klinische Relevanz unklar war. Diese nun publizierten Ergebnisse aus mehreren randomisierten Studien zeigen, dass das Halo-Phänomen insgesamt häufig nach Stentimplantation – auch ohne Polymer-Paclitaxel-Beschichtung – auftritt und es wahrscheinlich keine klinische Relevanz gibt.

■ Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anti-coagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial

Joosten LPT et al. *Circulation* 2023; published 27. Aug. 2023. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485> [Online ahead of print].

Abstract

Background: There is ambiguity whether frail patients with atrial fibrillation (AF) managed with vitamin K antagonists (VKAs) should be switched to a non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC).

Methods: We conducted a pragmatic, multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. Older AF patients living with frailty (age ≥ 75 years plus a Groningen Frailty Indicator (GFI) score ≥ 3) were randomized to switch from INR-guided VKA treatment to a NOAC or to continued VKA treatment. Patients with a glomerular filtration rate <30 mL/min/1.73 m² or

with valvular AF were excluded. Follow-up was 12 months. The cause-specific hazard ratio (HR) was calculated for occurrence of the primary outcome which was a major or clinically relevant non-major bleeding complication, whichever came first, accounting for death as a competing risk. Analyses followed the intention-to-treat principle. Secondary outcomes included thromboembolic events.

Results: Between January 2018 and June 2022, a total of 2,621 patients were screened for eligibility and 1,330 patients were randomized (mean age 83 years, median GFI 4). After randomiza-

tion 6 patients in the switch to NOAC arm and 1 patient in the continue with VKA arm were excluded due to the presence of exclusion criteria, leaving 662 patients switched from a VKA to a NOAC and 661 patients continued VKAs in the intention-to-treat population. After 163 primary outcome events (101 in the switch arm, 62 in the continue arm), the trial was stopped for futility according to a prespecified futility analysis. The HR for our primary outcome was 1.69 (95% CI 1.23–2.32). The HR for thromboembolic events was 1.26 (95% CI 0.60 to 2.61).

Conclusions: Switching INR-guided VKA treatment to a NOAC in frail older patients with AF was associated with more bleeding complications compared to continuing VKA treatment, without an associated reduction in thromboembolic complications.

Praxisrelevanz

Bei gebrechlichen älteren Patienten, die eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, sollte keine Umstellung auf direkte orale Antikoagulanzen erfolgen, da sich in der Folge das Blutungsrisiko erhöht.

■ Diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prediction model based on a patient data meta-analysis

Van Es N et al. *Eur Heart J* 2023; 44: 3073–81.

Abstract

Aims: Risk stratification is used for decisions regarding need for imaging in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism (PE). The aim was to develop a clinical prediction model that provides an individualized, accurate probability estimate for the presence of acute PE in patients with suspected disease based on readily available clinical items and D-dimer concentrations.

Methods and Results: An individual patient data meta-analysis was performed based on sixteen cross-sectional or prospective studies with data from 28 305 adult patients with clinically suspected PE from various clinical settings, including primary care, emergency care, hospitalized and nursing home patients. A multilevel logistic regression model was built and validated including ten a priori defined objective candidate predictors to predict objectively confirmed PE at baseline or venous thromboembolism (VTE) during follow-up of 30 to 90 days. Multiple imputation

was used for missing data. Backward elimination was performed with a P-value < 0.10. Discrimination (c-statistic with 95% confidence intervals [CI] and prediction intervals [PI]) and calibration (outcome:expected [O:E] ratio and calibration plot) were evaluated based on internal-external cross-validation. The accuracy of the model was subsequently compared with algorithms based on the Wells score and D-dimer testing. The final model included age (in years), sex, previous VTE, recent surgery or immobilization, haemoptysis, cancer, clinical signs of deep vein thrombosis, inpatient status, D-dimer (in µg/L), and an interaction term between age and D-dimer. The pooled c-statistic was 0.87 (95% CI, 0.85–0.89; 95% PI, 0.77–0.93) and overall calibration was very good (pooled O:E ratio, 0.99; 95% CI, 0.87–1.14; 95% PI, 0.55–1.79). The model slightly overestimated VTE probability in the lower range of estimated probabilities. Discrimination of the current model in the validation

data sets was better than that of the Wells score combined with a D-dimer threshold based on age (c-statistic 0.73; 95% CI, 0.70–0.75) or structured clinical pretest probability (c-statistic 0.79; 95% CI, 0.76–0.81).

Conclusion: The present model provides an absolute, individualized probability of PE presence in a broad population of patients with suspected PE, with very good discrimination and calibration. Its clinical utility needs to be evaluated in a prospective management or impact study.

Praxisrelevanz

Ein Vorteil des vorgestellten neuartigen prognostischen Scores in der Diagnostik der akuten Lungenembolie ist seine Verfügbarkeit als mobile App. Allerdings ist er derzeit kein Ersatz für etablierte Scores (wie z. B. Wells-Score); hier sind weitere Studien notwendig, um mögliche Vor- und Nachteile zu identifizieren.

Korrespondenzadresse:

Prof. PD Dr. Sabine Steiner

Klinik und Poliklinik für Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstenangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen, externe Links

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wur-

den. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.
- Für die Inhalte von verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Bei passwortgeschützten Seiten obliegt die Erbringung des Passwortes dem Leser.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 1 komplettes Belegexemplar.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/gefaessmedizin



Grazer Gerinnungstage 2024

19. Sailersymposium

für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

in Zusammenarbeit mit der

Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie

Österr. Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie

Interdisziplinären Gerinnungsrunde Steiermark

20. und 21. Juni 2024

Medizinische Universität Graz

Ankündigung

