

Aus der Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation  
der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Objektivierung von Ödembefunden mittels ultraschallgestützter Hautdickenmessung

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité- Universitätsmedizin Berlin

von

Amelie Tanneberger  
aus Essen

Gutachter:      1. Prof. Dr. med. M. Backhaus  
                      2. Prof. Dr. med. M.N. Berliner  
                      3. Prof. Dr. med. Chr. Gutenbrunner

Datum der Promotion: 07.09.2012

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
1 Einleitung: .....	5
2. Problemdiskussion und Literaturanalyse .....	6
2.1 Grundlagen des Lymphgefäßsystems.....	6
2.2 Das Lymphödem .....	8
2.21 Definition des Lymphödems .....	8
2.22 Einteilung der Lymphödeme .....	8
2.23 Primäres Lymphödem .....	10
2.24 Sekundäres Lymphödem .....	11
2.25 Phlebo- Lymphödem .....	13
2.26 Therapie und Komplikationen beim Lymphödem .....	13
2.3 Das Lipödem .....	16
2.31 Einteilung der Lipödeme .....	17
2.32 Therapie des Lipödems .....	19
2.4 Diagnostik von Ödembefunden.....	19
2.41 Basisdiagnostik: .....	19
2.42 Ergänzende Diagnostik .....	20
2.43 Grundlagen der Sonographie der Haut .....	21
2.44 Weitere bildgebene Verfahren .....	24
3. Zielsetzungen und Aufgabenstellung .....	30
4. Methoden und Material .....	31
4.1 Sonographie der Haut.....	31
4.11 Grundlagen des Ultraschalls.....	31
4.12 Ultraschallmessung der Hautdicke.....	31
4.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	33
4.21 Fragebogen, Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien.....	33
4.22 Messpunkte.....	36
4.3 statistische Verfahren .....	38
5. Ergebnisse .....	39
5.1 Statistische Auswertung .....	39
5.12 Häufigkeiten der untersuchten Krankheitsbilder und der Kontrollgruppe.....	40
5.13 Graphische Darstellung .....	40
5.2 U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney .....	45
5.3 Vergleich mehrerer Stichproben .....	47
5.4 Zusammenhang BMI, Alter und Hautdicke .....	48
6 Diskussion .....	51
6.1 Sonographie der Epidermis- und Cutisbreite bei Lip- und Lymphödemen .....	51
6.2 Einflussfaktoren auf die Epidermis- und Cutisbreite (Alter/BMI).....	56
6.3 Einsatzmöglichkeiten von Ultraschallmessungen der Cutis .....	58
7 Zusammenfassung .....	59
8 Literaturverzeichnis.....	61
9. Verwendete Abkürzungen.....	79
10. Erklärung.....	80
11. Danksagung.....	81

## 1 Einleitung:

In der klinischen Studie "Objektivierung von Ödembefunden mittels ultraschallgestützter Hautdickenmessung" wird die Hautdicke von primären Lymphödem-, sekundären Lymphödem- und Lipödempatientinnen, als Grundlage für ein mögliches, neues Evaluierungsverfahren diverser Therapien des Lip- bzw. Lymphödems, mittels Ultraschallmessung bestimmt. Diese Studie hat zum Ziel ein ubiquitär anwendbares, nicht invasives Verfahren für die Objektivierung und Evaluation von Lip- und Lymphödembefunden zu etablieren.

Die Objektivierung klinischer Befunde beim Lymph- und Lipödem ist ein bedeutsames Anliegen zur Verlaufskontrolle sowie zur Therapieüberwachung. Üblicherweise wird bisher das Maßband zur Umfangmessung verwendet. Das Scheibenmodell von Kuhnke [1], die Plethysmographie sowie die Schattenrissmessung in zwei Ebenen nach Göltner [2] gehören nach wie vor nicht zur Basisuntersuchung. Die Ultraschalluntersuchung der Haut und die Bestimmung der Epidermis- und Cutisbreite, z.B. bei Patienten mit systemischer Sklerose, sind zur Objektivierung klinischer Befunde bereits üblich [3, 4, 5, 6]. Die Bestimmung der Epidermis- und Cutisbreite mittels Ultraschall beim sekundären Lymphödem bei Patientinnen mit Mamma- Carcinom scheint ein sinnvolles Verfahren zur Objektivierung des Ödembefundes zu sein [7,8,9]. Weiterhin wird die Sonographie der Epidermis- und Cutisbreite onkologisch z.B. zur Ermittlung der Tumordicke beim malignem Melanom [10,11,12,13,14] und anderen Hauttumoren [15] genutzt. Auch in der Ästhetik [16,17] wird der Therapieerfolg von Aufbaustoffen wie z.B. Hyaluronssäure durch Ermittlung der Epidermis- und Cutisbreite bestimmt. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Abnahme der Epidermis- und Cutisbreite und der Manifestation einer Osteoporose vermutet [18]. Bei dieser Vielzahl von nützlichen Anwendungen von sonographischer Bestimmung der Cutisbreite lag es nahe, ein Verfahren zur Objektivierung von Lip- und Lymphödembefunden mittels sonographischer Bestimmung der Epidermis- und Cutisbreite zu etablieren.

## 2. Problemdiskussion und Literaturanalyse

### 2.1 Grundlagen des Lymphgefäßsystems

Das Lymphgefäßsystem ist ein Drainage- und Transportsystem, bestehend aus anatomisch unterschiedlich aufgebauten Lymphgefäßabschnitten. Initial bestehen die Lymphsinus aus einer diskontinuierlichen Basalmembran [19] mit Endothelzellen und sind klappenlos. Zwischen den überlappenden Endothelzellen befinden sich sogenannte „Open Junctions“, die eine Verbindung zwischen Lymphgefäßen und Geweberaum darstellen [20]. Hier bestehen keine Zellkontaktstrukturen. Die Lymphgefäße sind mit der extrazellulären Matrix über kollagene Fasern verbunden. Durch die funktionelle Kombination aus Open Junctions, aktivem Transport mit Vesikeln [21] und Vergrößerung des Lymphgefäßlumens durch Zug der kollagenen Fasern, wird die Aufnahme von lymphpflichtigen Substanzen in den initialen Lymphsinus ermöglicht.

Nach der Lymphaufnahme in den initialen Lymphsinus folgen einzel- und doppelklappige, periarterielle Präkollektoren, welche immunologische Eigenschaften besitzen. Die Lymphe wird in den Präkollektoren resorbiert und gefiltert. Die Resorption wird durch die teilweise inkompletten Klappen und damit verbundenen Turbulenzen im Lymphgefäß begünstigt [22].

Nach den initialen Lymphsinus und den Präkollektoren folgen die Lymphkollektoren. Sie haben einen typischen Gefäßaufbau aus Intima, Media, Adventitia, Basalmembran, Vasa vasorum und eine vegetative Nervenversorgung. Die Klappen sind, ähnlich wie im venösen System, zur Verhinderung des retrograden Lymphflusses angelegt. Der Begriff Lymphangion bezeichnet einen funktionellen Abschnitt zwischen zwei Klappen. Eine Sogwirkung, welche Lymphe nach proximal transportiert, entsteht durch muskuläre Kontraktionen der Media der Lymphangione. Zwischen den Lymphkollektoren bestehen Anastomosen, daher sind Umgehungskreisläufe möglich.

Das Lymphgefäßsystem setzt sich wie das Venensystem aus einem oberflächlichen und einem tiefen Lymphgefäßsystem, welche untereinander in Verbindung stehen, zusammen. Die zentralen Abschnitte werden Lymphstämme genannt. Zu den Lymphstämmen zählen der Ductus thoracicus und der Ductus lymphaticus dexter. Die Lymphstämme sind durch Anastomosen mit dem Venensystem verbunden, in welches die Lymphe mündet. Zwischen den Lymphgefäßen befinden sich insgesamt ca. 600-700 Lymphknoten, welche eine wichtige Rolle in der Immunabwehr spielen. Die in der Lym-

phe enthaltenen Antigene werden durch Makrophagen phagozytiert und den Lymphozyten im Lymphknoten präsentiert. Die entsprechenden B- und T-Lymphozyten werden aktiviert und bilden nach dem ersten Kontakt mit dem Antigen Gedächtniszellen, so dass bei einem erneuten Kontakt, die Immunantwort sehr viel schneller erfolgt **[23,24,25]**.

Das Lymphgefäßsystem hat die Funktion, lymphpflichtige Substanzen, wie z.B. Eiweiß, Fette, Zellen, Viren, Bakterien und Wasser aus dem Interstitium über die filternden Lymphknoten in das venöse Blutgefäßsystem zu transportieren. Zu einer Erhöhung der lymphpflichtigen Substanzen kann es bei körperlicher Belastung, Hitze und Entzündungsprozessen kommen.

Nach der Starling- Hypothese erfolgt der Transport abhängig von Blutkapillardruck, Gewebedruck, kolloidosmotischen Druck in der Kapillare und durch kolloidosmotischen Druck in der Gewebsflüssigkeit.

Entzündungen (Erysipel, Filariasis) oder auch Toxine (z.B. Lipoperoxide) können eine mechanische Insuffizienz der Lymphgefäße verursachen. Durch eine Gefäßwandschädigung ist der Lymphabtransport bei einer normalen Menge lymphpflichtiger Last gestört. Bei der dynamischen Insuffizienz (Synonym: Hochvolumeninsuffizienz) kann es durch eine chronisch venöse Insuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz, Leber- oder Nierenschädigung zu einer erhöhten Menge an Lymphe kommen. Trotz intakter Lymphgefäße kann die Lymphe nicht mehr vollständig abtransportiert werden.

Sekundär kann sich auch hier eine Gefäßwandschädigung der Lymphgefäße entwickeln und es kann zu einer kombinierten mechanisch- dynamischen Insuffizienz kommen **[26]**.

Bei einer Insuffizienz des Lymphsystems können im Rahmen des Gewebestoffwechsels entstehende Lipoperoxide nicht mehr eliminiert werden. Normalerweise werden diese an Albumin gebunden und über die Lymphe abtransportiert. Durch die im Interstitium abgelagerten Lipoperoxide werden Monozyten chemotaktisch stimuliert und zu Makrophagen umgewandelt. Durch diesen Mechanismus erfolgt die Lipoperoxid- Albumin- Entsorgung auf zellulärem Weg. Die stimulierten Makrophagen sezernieren Interleukin 1, PDGF (platelet derived growth factor), VEGF- C (vascular endothel growth factor) und Interleukin 6, was zu einer Bindegewebs- und Gefäßproliferation führt.

Das proteinreiche interstitielle Ödem fibrosiert und ersetzt die proteinreiche interstitielle Flüssigkeit **[27]** durch Bindegewebe. Der Stemmertest wird positiv, d.h. wenn Daumen und Zeigefinger die Haut der zweiten Zehe des Fußes abheben, entsteht keine

Fältelung der Haut. Bei ödematösen Veränderungen im Interstitium ziehen die kollagenen Fasern physiologisch die Lymphgefäße weit [28] und ermöglichen so eine vermehrte Lymphaufnahme. Bei Fibrosierung degenerieren die kollagenen Fasern, wodurch eine Reaktion der Lymphgefäße auf Druckveränderungen nicht mehr möglich ist.

Weiter finden sich Eiweißablagerungen in den Gefäßwänden und führen zu einer vorzeitigen Lymphangiosklerose. Es folgt eine weitere Reduzierung des Abtransports lymphpflichtiger Substanzen und so entsteht ein Circulus vitiosus [29]. Durch mangelnden Abtransport von Parasiten oder Viren, ist die Antigenpräsentation im Lymphknoten reduziert. Es kommt zur erhöhten Infektanfälligkeit. Die Immunschwäche führt zu einer Tumorneigung [30].

Begleiterkrankung beim Lymphödem sind Arthropathien [31], Superinfektionen wie z.B. das Erysipel und Fußmykosen, diverse Hautveränderungen, wie z.B. Papillomatosen, Xanthome und Pigmentierungen [32], lymphokutane Fisteln und Veränderung der Statik mit entsprechenden Beschwerden [33]. Maligne Entartungen, wie das Angiosarkom [34] und das Karposisarkom [35] sind selten. Die Persistenz des Lymphödems bis zur Sarkomentstehung beträgt beim primären Lymphödem ca. 20-30 Jahre [36].

## **2.2 Das Lymphödem**

### ***2.21 Definition des Lymphödems***

Das Lymphödem ist eine durch angeborene oder erworbene Lymphangiopathie bedingte, ungenügende Transportkapazität des Lymphgefäßsystems, welche die normal anfallende lymphpflichtige Eiweißlast nicht mehr oder nur unzureichend abtransportieren kann.

### ***2.22 Einteilung der Lymphödeme***

Aufgrund ihrer Ätiopathogenese unterteilt man Lymphödeme in genetisch bedingte, primäre Lymphödeme sowie in nicht genetische, erworbene, sekundäre Lymphödeme. Die Gruppe der nicht klassifizierbaren, idiopathischen Lymphödeme wird der Gruppe der primären Lymphödeme zugeordnet.

Bei der primären Form sind die Lymphgefäße aufgrund einer Entwicklungsstörung nicht oder nur inadäquat angelegt. Das primäre Lymphödem manifestiert sich bevorzugt an



den Extremitäten; seltener an Kopf, Hals und Rumpf. Es beginnt meist in der Körperperipherie. Beim sekundären Lymphödem sind die Abflussbahnen mechanisch insuffizient geworden. Die mechanische Insuffizienz kann posttraumatisch, postinfektiös, im Rahmen von Grunderkrankungen, wie z.B. durch rheumatologische, entzündliche Prozesse, aber auch iatrogen, z.B. nach Operation oder Radiatio, auftreten. Das sekundäre Lymphödem beginnt oft rumpfnah.

Histologisch zeigen sich beim Lymphödem eine hyperplastische Epidermis mit Hyper- und Parakeratose sowie erweiterte Kapillargefäße im oberen Korium [37]. Sekundäre Hautveränderungen, wie mazerierte Haut, Papillomatose, Verrucae, Interdigital- und Nagelmykosen [38], Ekzeme, kutane Lymphzysten und Lymphfisteln [39] können auftreten.

Das Lymphödem lässt sich in vier Stadien unterteilen. Initial tritt das Latenzstadium auf. Im Verlauf wird das Lymphödem je nach Schwere ansteigend in Stadium I-III klassifiziert. Die Einteilung in das Latenzstadium ist akademisch und wird in der Regel im klinischen Alltag nicht ausgeführt. Die Einteilungen in die Stadien I bis III sind in der Praxis üblich:

### Latenzstadium:

Im sogenannten Latenzstadium ist eine Weichteilschwellung klinisch nicht nachweisbar. Eine Einschränkung der Transportkapazität des Lymphgefäßsystems kann durch die standardisierte Funktions- Lymphszintigraphie nachgewiesen werden.

### Stadium I:

Spontan reversibles, weiches, dellenhinterlassendes Ödem. Stemmersches Hautfaltenzeichen negativ oder grenzwertig. Eine Rückbildung der Schwellung kann durch Hochlagerung der Extremität erreicht werden. Beim sekundären Lymphödem empfiehlt sich eine Unterteilung in eine akute, d.h. das Lymphödem besteht weniger als sechs Monate, und eine chronische Form, d.h. das Lymphödem besteht länger als sechs Monate.

### Stadium II:

Spontan irreversibles, mäßig dellenhinterlassendes Ödem bei ausgeprägter sekundärer Gewebeveränderung mit lymphostatischer Fibrose / Fibrosklerose. Das Stemmersche Hautfaltenzeichen ist positiv. Bei Hochlagerung der Extremität kann

keine Rückbildung der Schwellung erreicht werden. Häufig bestehen chronische Hautveränderungen bei Lymphostase.

#### Stadium III:

Das Stadium III des Lymphödems entspricht der lymphostatischen Elephantiasis. Das Stadium III ist mit einem ausgeprägten Stadium II vergleichbar. Es besteht eine Zunahme von Volumen mit Entwicklung einer harten Gewebekonsistenz.

### **2.23 Primäres Lymphödem**

Beim primären Lymphödem handelt es sich um eine Weichteilschwellung als Folge einer Akkumulation von proteinreicher Flüssigkeit im Interstitium bei Störung des Lymphtransportes durch eine anlagebedingte Dysplasie des Lymphgefäßsystems.

Primäre Lymphödeme lassen sich unterteilen in genetische und idiopathische.

Genetisches Lymphödem: Nicht kongenitale primäre Lymphödeme treten meist vor dem 35. Lebensjahr auf. Sie werden dann als Lymphoedema praecox bezeichnet. Seltener manifestiert sich das Krankheitsbild erst im späteren Lebensalter, dann als Lymphoedema tardum bezeichnet. Die Erstmanifestation vor dem 35. Lebensjahr (83%) beim Lymphödem praecox ist sehr viel häufiger als danach (17%) beim Lymphödem tardum.

Das primäre Lymphödem beruht auf einer genetisch verursachten Entwicklungsstörung der Lymphgefäße [40]. 1990 zeigte eine epidemiologische Studie [41], dass insgesamt 1,8% der zufällig untersuchten Männer und 12,4% der Frauen Lymphostasezeichen im Bereich der Vorfüße aufwiesen. Das Kriterium ob eine Lymphostase vorlag, basierte auf einem positiven Hautfaltenzeichen nach Stemmer [42]. Die Geschlechterverteilung des primären Lymphödems beträgt weiblich 87% zu männlich 13%. Das Erstmanifestationsalter des idiopathischen primären Lymphödems liegt um das 17. Lebensjahr. Beim sekundären Lymphödem ist das Erstmanifestationsalter aufgrund der Genese später. Das kongenitale Lymphödem manifestiert sich bei der Geburt. Von 536 Patienten mit einem primären Lymphödem waren in einer Untersuchung von Brunner 6,4% angeboren [43]. Die hereditären Lymphödeme wurden bisher unter dem Namen Nonne-Milroy-Meige-Syndrom zusammengefasst. Sie lassen sich weiter in zwei Untergruppen aufteilen:

Typ 1: Nonne- Milroy (Elephantiasis congenita hereditaria (Nonne)):

Es handelt sich um ein familiäres, kongenitales Lymphödem, welches entweder bei Geburt schon vorhanden ist oder wenig später auftritt. Ursächlich liegt eine Mutation des VEGF-3 Rezeptors (vascular endothelial growth factor receptor) zu Grunde [44].

Typ 2: Meige: Familiäres nicht kongenitales Lymphoedema praecox (Meige):

Es handelt sich um ein monogen erbliches Syndrom, welches erst während der Pubertät auftritt und mit einem Lymphödem und Anomalien wie z.B. Syndaktylien der Zehen, Distichiasis, Myopie, gelben Nägeln, Wirbelanomalien, zerebrovaskuläre Fehlbildungen, Hörverlust, Gaumenspalte und Bronchiektasen einhergeht. Ursächlich sind angeborene Defekte des Lymphgefäßsystems v.a. der unteren Körperhälfte. Pleuraergüsse und eine kongenitale chylöse Aszites lassen sich durch Lymphangieektasien des Darms mit Proteinverlust erklären.

Die Veränderungen der Lymphkollektoren können hypoplastisch, hyperplastisch oder aplastisch sein. Am häufigsten kommt die hypoplastische Form vor. Eine Lymphknotenhypoplasie geht häufig mit einer Fibrose einher und manifestiert sich häufig in der Nähe von abnormalen Lymphgefäßen [45].

Unbehandelt zeigt sich das primäre Lymphödem meist progredient. Rezidivierende Erysipele treten bei 20% [46] bis 35% [47] der Patienten auf. In 70% der Fälle wird das Erysipel durch Bagatellverletzungen, Insektenstiche, Schnitte oder Interdigitalmykosen getriggert [48].

## **2.24 Sekundäres Lymphödem**

Beim sekundären Lymphödem handelt es sich um ein entzündliches Lymphödem bedingt durch eine mechanische Insuffizienz des Lymphdrainagesystems durch Obliteration der Lymphstrombahn als Folge eines akuten oder chronischen Prozesses, kombiniert mit einer dynamischer Insuffizienz des lymphatischen Drainagesystems durch Anstieg der lymphpflichtigen Last bei vermehrter Gefäßpermeabilität und Hyperämie in der Entzündungsregion

Das sekundäre Lymphödem ist eine der häufigsten Langzeitnebenwirkung bei bis zu 30% der Brustkrebspatientinnen nach einem chirurgischen Eingriff und/ oder Radiatio.

Die Zerstörung des lymphatischen Systems kann zu funktionellen Einschränkungen und kutanen Veränderungen, wie zuvor bereits erläutert, führen [49].

Beim entzündlichen oder posttraumatischen Lymphödem ist die Lymphdrainage nicht ausreichend. Die Transportkapazität des Lymphgefäßsystems ist normal, jedoch führt der Gewebeuntergang kurzzeitig zur Erhöhung lymphpflichtiger Substanzen, so dass eine funktionelle Insuffizienz resultiert. Die Lymphgefäße sind intakt, so dass das Ödem reversibel ist [50]. Das chronische, posttraumatische Lymphödem, d.h. definitionsgemäß länger als sechs Monate bestehend, ist im Gegensatz dazu Folge einer traumatischen Schädigung der Lymphgefäße und Lymphknoten. Kennzeichnend ist eine Schwellung in der Region der pathologisch veränderten Lymphgefäße [51]. Bei leichten Verletzungen des Lymphgefäßsystems erfolgt die Regeneration der Lymphgefäße durch Anastomosen- und Kollateralenbildung [52]. Erhöhter Anfall und reduzierter Abtransport von eiweißhaltiger Last führen zu chronisch entzündlichen Veränderungen. Es handelt sich bei dieser Lymphödemform um Folgen einer Lymphangitis oder Lymphadenitis nach Gewebsverletzungen.

Parasitär bedingte Lymphödeme nehmen eine Sonderstellung ein. Die lymphatische Filariasis wird ausgelöst durch Nematoden wie z.B. *Filarie wucheria bancrofti* und *Brugia malayi*. Durch Mückenstiche werden die Larven auf den Menschen übertragen und führen zu lymphostatischen Ödemen. Die Erkrankung ist in den Sub- und Tropen endemisch. Bei der Filariasis kommt es durch Lymphthromben zur Lymphgefäßobstruktion und gleichzeitiger Erhöhung der Kapillarpermeabilität. Im Rahmen einer Filariasis können eine Chylaszites, eine Chylurie und ein Chylothorax vorkommen.

Eine weitere Form ist das artifizielle Lymphödem. Durch Selbstabschnürung werden Lymphgefäße und Venen stranguliert. Die Lymphostase überwiegt bei leichterem Druck und die Phlebostase bei starkem Kompressionsdruck. Beim Überwiegen der Lymphostase durch schwachen Abschnürungsdruck resultiert eine normale Hautfarbe. Bei kräftiger Strangulation mit Abschnürung der tiefen Venen entsteht eine bläuliche Verfärbung. Ursächlich stehen psychische Erkrankung oder auch Rentenbegehren im Vordergrund.

## **2.25 Phlebo- Lymphödem**

Bei der chronisch venösen Insuffizienz oder bei Phlebitiden sind benachbarte Lymphgefäße mitbetroffen. Langfristig führt eine Dauerbelastung der Lymphgefäße zur Dekompensation des epi- und subfaszialen Lymphgefäßsystems.

Nach Földi läßt sich die chronisch venöse Insuffizienz in drei pathophysiologische Stadien einteilen [53].

Stadium 1 (ödemfreies Stadium): Der Anstieg der Lymphe im Rahmen der venösen Hypertension wird durch die Ventilfunktion der Lymphgefäße voll kompensiert; es besteht noch kein Ödem.

Stadium 2 (phlebo-lympho-dynamische Insuffizienz):

Bei noch erhaltener Transportkapazität treten bei Überlastung des Lymphgefäßsystems eiweißarme Ödeme auf.

Stadium 3 (phlebo-lymphostatische Insuffizienz): Die persistierende venöse Hyperämie führt zu einer Aufweitung der Interendothelzellverbindungen der Blutkapillaren mit konsekutiv erhöhter Permeabilität für Eiweiße. Das proteinreiche interstitielle Ödem fibrosiert und ersetzt die proteinreiche interstitielle Flüssigkeit durch Bindegewebe [54].

Durch operative Maßnahmen muss die venöse Ursache beseitigt werden, um das Risiko des Auftretens der typischen Folgeerscheinungen der chronisch venösen Insuffizienz wie Zunahme des Ödems, Dermatosklerose oder Ulcus cruris zu reduzieren.

## **2.26 Therapie und Komplikationen beim Lymphödem**

Die Therapie der Wahl beim Lymphödem ist die komplexe physikalische Entstauungstherapie unterteilt in Phase eins und zwei. Gesicherte Grundlage der entstauenden physikalischen Ödemtherapie ist die Tatsache, dass Lymphgefäße auf milde mechanische Reize mit einer Mehrarbeit, wie z.B. mit erhöhter Frequenz und vergrößerte Amplitude der Lymphangione, reagieren [55].

Die physikalische Entstauungsbehandlung besteht aus der Phase I, welche die Entstauung beinhaltet. Täglich wird die manuelle Lymphdrainage mit anschließender

Kompressionsbandagierung durchgeführt. Die Phase I dauert, abhängig von der messbaren Umfangsreduktion, durchschnittlich drei bis sechs Wochen. Die Phase I wird beendet, wenn keine weitere Reduktion des Umfangs mehr erzielt werden kann. Dokumentiert wird der Therapieerfolg bzw. die Volumenreduktion durch Messung der Umfangsmaße, Bestimmung der Wasserverdrängung oder per Perometermessung. Ergänzend könnte die in dieser Studie untersuchte ultraschallgestützte Hautdickenmessung zur Verfügung stehen.

In der Phase II der Therapie wird zur Konservierung und Optimierung des Behandlungsergebnisses eine Erhaltungstherapie mittels manueller Lymphdrainage und nach Maß angefertigter Kompressionsbestrumpfung durchgeführt.

Beim primären oder sekundären Lymphödem ist im Stadium I in der Regel durch die komplexe physikalische Entstauungstherapie eine Rückführung ins Latenzstadium möglich. Das Stadium II oder III erfordert eine kontinuierliche, lebenslange Therapie. Prognostisch ist beim primären Lymphödem eine leichte Rückbildung beschrieben, beim sekundären Lymphödem gestaltet sich die Rückbildung günstiger.

Die Kompression erfolgt meist mittels flachgestrickter Kompressionsstrümpfe. Rundgestrickte Varianten kommen nur untergeordnet zum Einsatz. Die rundgestrickten Kompressionsstrümpfe werden nahtlos gestrickt: die Maschenzahl über der gesamten Strumpflänge bleibt gleich. Die unterschiedlichen Umfänge eines Beines werden durch eine unterschiedliche Vordehnung des elastischen Fadens erreicht, so dass das Gestrick in diesem Bereich insgesamt dünner wirkt. Zu bevorzugen sind die flachgestrickten Kompressionsstrümpfe. Die flachgestrickten Kompressionsstrümpfe werden Reihe für Reihe nach einem Strickschema erstellt. Die unterschiedlichen Umfänge erfolgen durch die Veränderung der Maschenzahl pro Reihe. Durch dieses Strickverfahren können auch sonst undenkbare Formen und Größenunterschiede passgerecht hergestellt werden. Die Strümpfe üben durch die individuelle Anpassung einen exakten Kompressionsdruck aus. Der Strumpf ist nicht so überdehnbar wie der rundgestrickte.

Die Kompressionsklasse gibt den Druck an, den der Strumpf auf der Hautoberfläche ausübt. Gemessen wird er an der Fessel. Der Druck sollte an der Fessel am höchsten sein und gleichmäßig bis zur Leiste etwas abfallen. Es werden überwiegend Kompressionsstrümpfe der Klasse II eingesetzt. Die Kompressionsstrümpfe der

Kompressionsklasse I und II mit einer leichten und mittleren Kompression werden überwiegend für Armlymphödeme eingesetzt. Die Kompressionsklassen III und IV sind für Lymphödeme und Lipödeme mit kräftiger bis sehr kräftiger Kompressionswirkung angezeigt. Kompressionsjacken und Gesichtsmasken können bei entsprechender Ödemlokalisierung verordnet werden.

Eine isoliert durchgeführte manuelle Lymphdrainage ohne Kompression ist nur in Ausnahmefällen z.B. beim Gesichtsodem, beim Lymphödem der Mamma oder beim Lymphödem im Genitalbereich sinnvoll.

Unterstützend zur komplexen, physikalischen Entstauungstherapie kann eine intermittierende pneumatische Kompressionsbehandlung erfolgen. Dafür wird ein Druck auf das Ödem ausgeübt und führt zur Entstauung der Lymphe. Eine apparative intermittierende Kompression, z.B. mittels einer 12-Kammer-Hose mit einer Wechseldruckbehandlung (30- 80mmHg), hat sich als alleinige Behandlungsmethode beim Lymphödem jedoch nicht bewährt [56].

Selbstanwendung der manuellen Lymphdrainage durch den Patienten, begleitende entstauende Bewegungsübungen unter der Kompression, Verhaltensmaßnahmen, wie z.B. das Vermeiden von beengender Kleidung, Hitzeeinwirkungen, Verletzungen, Injektionen und Blutdruckmessung, können das Krankheitsbild bessern.

Studien zeigten, dass Benzopyronpräparate [57] ödem -protektive und -reduzierende Wirkungen haben. Neuere Studien bestätigen dieses Ergebnis nicht. Benzopyron wurde in einer placebo- kontrollierten Studie der Mayo Clinic in Rochester untersucht. Ein positiver Therapieeffekt konnte nicht bestätigt werden. Außerdem wurde eine Lebertoxizität in 6 % der Fälle beobachtet [58]. Zusammenfassend kann man feststellen, dass es keine überzeugende medikamentöse Therapie beim Lymph- oder Lipödem gibt. Die infektiösen sekundären Lymphödeme werden jedoch medikamentös behandelt.

Die Filariasis wird mit Diethylcarbamazincitrat (DEC) behandelt. DEC mit Ivermectin kombiniert, reduziert die Mikrofilariämie, jedoch nicht die Lymphödemhäufigkeit. Unter dieser Kombination wurden jedoch weniger Komplikationen, wie z.B. die Entwicklung

von Hydrozelen beobachtet. Albendazol wird zur Behandlung der Lymphfilariasis eingesetzt [59].

Beim Erysipel wird mit Penicillin- G, Erythromycin oder Clindamycin therapiert. Eine frühzeitige Behandlung sollte erfolgen. Bei rezidivierenden Erysipelen sollte gegebenenfalls die Durchführung einer Prophylaxe mit Penicillin Depot Injektionen diskutiert werden [60]. Das Erysipel ist die häufigste Komplikation beim Lymphödem. Das Erysipel ist eine akute, durch Streptokokken bedingte, Entzündung der Haut. Bei Gesunden liegt die Inzidenz des Erysipels bei 0,001%, im Stadium III des Lymphödems bei 50%-70% [61].

Die operative Behandlung sollte ausgewählten Fällen vorbehalten sein, wo durch konsequente konservative Maßnahmen eine Progression nicht verhindert werden kann. Die operative Therapie ist extrem selten und wird als letzte Option beim chronischen Lymphödem diskutiert. Die Anlegung von lymphovenösen Anastomosen, unter Einsatz mikrochirurgischer Techniken, ist möglich [62, 63, 64]. Die autologe Lymphgefäßtransplantation ist nur unter der Voraussetzung, dass aus nicht betroffenen Extremitäten gesunde Spenderlymphgefäße entnommen werden können, indiziert [65]. Diese Voraussetzung entfällt meist beim primären Lymphödem. Trotz Operation muss zur Vermeidung eines Rezidivs eine lebenslange konservative Entstauungsbehandlung erfolgen.

## 2.3 Das Lipödem

1940 wurde von den Amerikanern Allen und Hines der Ausdruck „Lipödem“ erstmals publiziert [66]. Bereits vor 5.000 Jahren war das Krankheitsbild des Lipödems offenbar bekannt: Eine vor rund 5.000 Jahren auf Malta gefertigte Steinstatue weist die typischen Verdickungen an den Beinen ebenso auf wie eine Figur aus dem ägyptischen Hatschepsut- Tempel [67].

Beim Lipödem handelt es sich um eine symmetrische Vermehrung der Subkutis mit Ödembildung, Druck- und Berührungsschmerzen sowie Hämatomneigung nach geringen Traumen gekennzeichnet. Überwiegend ist die untere Extremität betroffen.



2003 konnten bei Untersuchungen des Patientenkollektivs an 4 deutschen lymphologischen Fachkliniken 8-17% [68] Lipödempatienten/innen nachgewiesen werden. Die Erkrankung betrifft fast ausschließlich Frauen. Männer sind nur in Ausnahmefällen bei ausgeprägten hormonellen Funktionsstörungen z.B. Testosteronmangel betroffen.

Das Lipödem manifestiert sich häufig in der Pubertät [69] und nach Schwangerschaften, weshalb eine Hormonabhängigkeit vermutet wird.

Betrifft es den Oberschenkel und Hüftbereich spricht man vom sogenannten Reithosenphänomen. Reicht es bis zum Unterschenkelbereich und endet charakteristischer Weise am Sprunggelenk wird dies als das Suavenhosenphänomen bezeichnet. Bei ausgeprägter Gesäßlipohypertrophie spricht man auch von einem Hottentottensteiß.

Die Knöchelregion, die Füße und die Zehen sind frei von Schwellungen, das Stemmer'sche Zeichen ist negativ.

Eine Aufschlüsselung der Lipödeme nach ihrer Lokalisation ergibt, dass bei 97% der evaluierten Lipödeme die Beine mitbeteiligt waren. In 66% waren nur die Beine und in 31% die Beine und Arme betroffen. Die Arme alleine waren in nur 3% der Fälle befallen [70]. Acht Jahre vor Auftreten des Lipödems mit Druck- und Berührungsschmerzen sowie Hämatomneigung nach geringen Traumen, wird bereits eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes beobachtet [71]. Die Lipodystrophie entspricht nicht dem Lipödem. Das Lipödem weist im Gegensatz zur Lipodystrophie Druckschmerz und Hämatomneigung auf. Zudem besteht beim Lipödem keine Möglichkeit das strukturell veränderte Fett abzunehmen.

Histologisch finden sich in der Subkutis vermehrte, teils hypertrophe Fettzellen. Im Interstitium wird eine erhöhte Anzahl an Blutgefäßen beobachtet. Angrenzend finden sich Makrophagen, Fibroblasten, Mastzellen und vereinzelt Fettgewebnekrosen. In den Spätphasen der Erkrankung nimmt der fibrotische Anteil [72] zu. Es handelt sich um eine entzündliche Gewebsreaktion, die histologisch der Dermatoliposklerose ähnlich ist. Die histologischen Veränderungen sind nicht pathognomonisch.

### **2.31 Einteilung der Lipödeme**

Bei 16%-64% [73] der Fälle wird von einer genetischen oder hormonellen Genese ausgegangen. Die Genetik nimmt wahrscheinlich Einfluss auf die Fettgewebestruktur, so

dass das Fettgewebe bei dem Lipödem nicht dem Reservefett entspricht, wie es bei der Adipositas auftritt. Die Fettzellen an den Extremitäten sind anders ausgebildet. Ein Abnehmen dieser Fettdepots gelingt nicht. Die typischen Folgeschäden der Adipositas treten nicht auf. Man muss von anderen Rezeptoren bzw. von unterschiedlichen Fettzellen ausgehen.

Es wird vermutet, dass hormonelle Faktoren (z.B. Schwangerschaft) eine Rolle spielen. Bei Männern, bei denen ein Lipödem vorliegt tritt dieses oft im Rahmen einer Leberschädigung oder durch die Behandlung eines Prostatacarcinoms auf. Es liegt die Vermutung nahe, dass die Östrogene die Fettverteilungsstörung bei Männern bewirken. Eine genaue Ursache des Lipödems ist letztlich unklar. Betroffen sind beinahe ausschließlich Frauen, was wahrscheinlich an der Struktur des weiblichen Fettgewebes liegt.

Pathophysiologisch geht man desweiteren beim Lipödem von einem primär intakten Lymphsystem aus, welches nicht mehr in der Lage ist, die durch erhöhte Gefäßpermeabilität, vermehrt anfallende Gewebsflüssigkeit, abzutransportieren. Es resultiert eine dynamische bzw. Hochvolumeninsuffizienz. Dies führt zu krankheitstypischen Druck- und Spannungsschmerzen. Die verstärkte Kapillarfragilität bedingt auch oft die auffallende Hämatomneigung und vermehrte Flüssigkeit- und Eiweißansammlung im Interstitium. Folglich entwickeln sich orthostatische Ödeme [74], die für die Druck- und Berührungsempfindlichkeit des Gewebes verantwortlich sind [75].

Im Laufe der Jahre erfolgt eine weitere Zunahme von Fett und interstitiellem, eiweißreichem Ödem. Dies bedingt eine Fibrosierung des Gewebes mit Sekundärveränderungen am Lymphsystem, was eine zusätzliche Verminderung des Lymphtransportes bewirkt. Wenn Jahre bis Jahrzehnte die Transportkapazität überschritten wird, dekompenziert das Lymphsystem [76]. Die Folge ist eine niedrig Volumeninsuffizienz, bei sekundär Veränderungen an den Lymphkolektoren.

In dieser späten Krankheitsphase besteht somit eine Kombination von erhöhten Lymphanfall und verminderten Abtransport. Die Folge ist ein sekundäres Lymphödem (Lipolymphödem).

Das Lipödem kann normalerweise anhand der klinischen Kriterien eindeutig diagnostiziert werden. Typisch sind Zeitpunkt des Auftretens, symmetrische Verteilung der Fettpolster, Ödeme, Schmerzhaftigkeit bei Berührung und Hämatomneigung. Besteht ein

Lipolymphödem kann mittels bildgebener Verfahren z.B. mittels indirekter Lymphangiographie oder Funktionslymphszintigraphie, eine Quantifizierung morphologischer und funktioneller Veränderungen des Lymphsystems erfolgen.

Differentialdiagnostisch kommen Morbus Dercum (Adipositas dolorosa), die benigne symmetrische Lipomatose Launois- Bensaude (Madelung- Syndrom) und Adipositas in Frage. Mischformen wie das Lipo- Lymphödem, das Lipo- Phlebödem und das Lipo- Phleb- Lymphödem können vorkommen.

### **2.32 Therapie des Lipödems**

Die Differenzierung zwischen Lipohypertrophie und Lipödem ist erforderlich, da ihre Therapie unterschiedlich ist. Die Lipohypertrophie benötigt keine Therapie, da sie nicht zu Beschwerden führt. Das Lipödem dagegen benötigt die physikalische Entstauungstherapie, bestehend aus manueller Lymphdrainage und Kompressionsbehandlung, um die Druck- und Spannungsschmerzen zu reduzieren. Eine wesentliche Volumenabnahme ist jedoch nicht zu erwarten.

Bei der komplexen physikalischen Entstauung wird mit der zentralen Behandlung begonnen, um dann auf die Extremitäten überzugehen. Beim Lipödem erfolgt wegen der Schmerzhaftigkeit zu Beginn der Behandlung eine „sanfte“ Lymphdrainage im Anschluss daran auch eine leichte Bandagierung. Im Laufe der Behandlung bei Nachlassen der Schmerzen, wird auf verstärkte Griffformen und Bandagierungen übergegangen.

Die konservative Therapie hat zum Ziel die Ödemneigung zu reduzieren. Die operative Therapie reduziert die pathologische Fettgewebsvermehrung [77].

## **2.4 Diagnostik von Ödembefunden**

### **2.41 Basisdiagnostik:**

Anamnestisch lässt sich meist schnell ein Ödembefund einer Krankheitsentität zuordnen. Erfragt werden Faktoren wie z.B. Krankheitsbeginn, auslösende Ursache, Beschwerden, familiäre Belastung und Vorbehandlung. Die Inspektion gibt dann weitere Informationen. Hier wird auf die Lokalisation, die Ausbreitung der ödematösen Veränderung, Hautveränderungen und orthopädische Erkrankungen geachtet. Eine erste Aus-

sage über die Gewebekonsistenz lässt sich mittels des Hautfaltenzeichens nach Stemmer machen. Dieses kann initial negativ sein z.B. beim sekundären Lymphödem, da dieses häufig eine zentrifugale Ausbreitungstendenz hat. Das primäre Lymphödem hingegen ascendiert häufig ausgehend vom Vorfußbereich. Anfangs zeigt sich eine weiche, später eine derbe irreversible Schwellung mit Fußrückenödem, vertieften Hautfurchen und positivem Stemmerzeichen.

## **2.42 Ergänzende Diagnostik**

Die Objektivierung klinischer Befunde beim Lymph- und Lipödem dient zur Verlaufskontrolle sowie zur Therapieevaluation. Üblich sind dabei, wie in der Einleitung beschrieben, das Maßband und Scheibenmodell von Kuhnke [78], die Plethysmographie sowie die Schattenrissmessung in zwei Ebenen nach Göltner [79]. Das Maßband und Scheibenmodell von Kuhnke ist jedoch ungenau, zeitaufwendig und meist nicht reproduzierbar. Die Plethysmographie, welche durch Eintauchen der Extremität in eine Flüssigkeit das Volumen ermittelt, ist ebenfalls kostengünstig. Sie hat den Vorteil auch unregelmäßige Formen erfassen zu können. Nachteilig ist dass die proximalen Volumina nicht erfasst werden und bei erosiven Hautläsionen die Infektionsgefahr erhöht ist. Die Volumensmessung der Extremitätenvolumen kann zur Therapieevaluation genutzt werden [80]. Bei der optoelektronische Volumenerfassung handelt es sich um eine Schattenrissmessung in 2 Ebenen nach Göltner. Diese Untersuchung ist schnell durchführbar und gut reproduzierbar. Nachteilig sind der Kostenaufwand und die mangelnde Erfassung von distalen Teilen der Extremitäten wie z.B. Hand und Fuß. Mittels photographischer Dokumentation können nicht messbare Ödeme (Genital, Gesicht) erfasst werden.

Eine Volumenschweregradeinteilung kann erfolgen. Der Vergleich des Volumens einer gesunden Extremität [81] mit der einer erkrankten Extremität, gibt Auskunft über den Schweregrad. Bei bilateraler Lymphostase wird das Volumen einer fiktiven normalen Extremität zum Vergleich genommen. Im LVF- Messsystem werden Lokalisation, Volumenbestimmung und Fibrosierungsgrad des Ödems regelmäßig bestimmt. In diesem Verfahren werden die Volumina beider Extremitäten nach Kuhnke bestimmt und der Quotient aus erkranktem und gesundem Extremitätenvolumen errechnet. Eine Volumenvermehrung von 5 % muß aufgrund der Dominanz einer Extremität toleriert werden. Beweisend für eine Fibrosierung ist eine Hautfaltendicke ab 2 mm, welche nicht exprimiert werden kann. Diese Messung erfolgt mit einer einfachen Schublehre. Die

Hautfalten können an beliebigen Stellen gemessen werden. Entscheidend ist es, die dickste Hautfalte zu finden. Bei dieser Klassifizierung besteht die Möglichkeit, die Gewebsverhärtung auch ohne Volumenvermehrung zu dokumentieren. Dies ist insofern wichtig, da auch nach einer nahezu perfekten Entstauungen Restfibrosen bestehen können [82].

Gerber untersuchte 1998 [83] unter anderem die Zirkumferenzmessungen an verschiedenen Punkten, die Plethysmographie und das Hauttonometer. Im Ergebnis zeigte sich, dass die Verfahren den funktionellen Aspekt wenig berücksichtigen und zudem schlecht reproduzierbar sind.

Bei diskreten, distal oder proximal lokalisierten Ödembefunden war die Ermittlung von Volumendifferenzen und somit eine Objektivierung der Ödembefunde bzw. Evaluation der Therapieverfahren bislang schwierig. Hier verfolgen wir das ehrgeizige Ziel Abhilfe zu beschaffen, da die Hautdickenmessung auch diskrete, distal oder proximal lokalisierte Ödembefunde mittels punktueller Hautdickenmessung zu objektivieren scheint.

### ***2.43 Grundlagen der Sonographie der Haut***

Die Sonographie wird seit 1979 zur Untersuchung der Haut verwendet [84]. Über 3,5 MHz Ultraschallköpfe können die Hautschichten differenzieren [85]. Im Dezember 2004 konnte in einer an Hunden durchgeführten Studie gezeigt werden, dass die sonographischen Befunde mit den histologischen korrelierten [86]. In der Lymphologie wurden Ultraschalluntersuchung zumeist zur nicht invasiven Darstellung und Beurteilung vergrößerter benigner oder maligner Lymphknoten sowie zur Beurteilung von Lymphozelen und lymphangiomatösen Veränderungen eingesetzt. Lymphgefäße mit einem Durchmesser über 3mm sind sonographisch darstellbar. Der Durchmesser eines Lymphgefäß bei vielen Ödemformen beträgt ca. 1-2mm, bei Erkrankungen wie der Filariasis ca. über 3mm [87]. Lymphozelen und lymphangiomatöse Veränderungen können je nach Lokalisation und Größe mehr oder weniger gut abgegrenzt werden [88]. Bei einer skrotalen Filariasis wird die Sonographie diagnostisch eingesetzt [89]. Die Dignität eines Lymphknotens kann sonographisch bestimmt werden [90]. Mit der Duplexsonographie von oberflächlichen Lymphknoten können Perfusionsveränderungen erfasst und so zur Dignitätsbeurteilung ergänzend verwendet werden [91].

Die Sonographie ist geeignet, eine Weichteilschwellung zu erfassen und möglicherweise zu differenzieren [92]. Patienten mit Myxödemem haben in 76% der Fälle sonographisch messbare Hautverdickung in den prätibialen Regionen [93]. Vorteil der farbkodierten Dopplersonographie gegen der alleinigen Darstellung der Subkutis im B-Bild liegt in der Möglichkeit der Abgrenzung der Blutgefäße von anderen echoarmen Strukturen [94]. Eine Objektivierung epi- und subfaszialer Flüssigkeitsverteilungen und Aussagen über das Ausmaß einer Fibrosierung sind möglich. 6.4 MHz- Vergleich und Einsatzmöglichkeiten von Ultraschallmessungen der Cutis.

Über 3,5 MHz Ultraschallköpfe können die Hautschichten differenzieren [95]. Mittels eines 20-MHz Ultraschallkopf können pathologische Veränderungen der Haut v.a. Tumoren und entzündliche Veränderungen der Haut sichtbar gemacht werden. 7.5- und 10-MHz Ultraschallköpfe sind v.a. für die Untersuchung des subkutanen Fettgewebes geeignet [96].

Mit einem 20- MHz Ultraschallkopf wurden 200 Hautläsionen gemessen (45 maligne, 155 benigne). Die Sonographie konnte nicht zwischen benignen und malignen Läsionen differenzieren, jedoch konnte eine akkurate Abgrenzung von tiefen Rändern von erfolgen [97]. Eine präoperative Bestimmung des Tumorrandes könnte Nachexzisionen minimieren.

In der Dermatologie kann weiterhin die Effektivität einer UVA 1 Phototherapie, z.B. zur Behandlung einer Morphea, evaluiert werden. Klinisch konnten keine signifikante Unterschiede vor und nach der UVA 1 Phototherapie gesehen werden. Mit einem 20-MHz Ultraschallkopf ließ sich eine Abnahme der Epidermis- und Cutisbreite nachvollziehen [98].

Hoch-frequente Ultraschallköpfe über 20 MHz finden häufig für die Bestimmung von Tumordicken bei Malignomen wie auch zur Bestimmung der Hautdicke bei entzündlichen Hautveränderungen, z.B. bei der Sklerodermie oder Psoriasis, Einsatz. Auch ist die sonographische Ermittlung der Läsionsbreite für die präoperative Bestimmung von Hautmelanomen extrem hilfreich. Die Korrelation der sonographischen und histologischen Messungen von Melanomdicken wurden mit einem 20, 75 und 100 MHz- Ultraschallkopf ermittelt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Tumordicke von melanozytären Hautläsionen mit weniger als 1 mm verticaler Breite mit einem 20 MHz- Ultraschallkopf oft inkorrekt bestimmt wird. Die Ermittlung der Tumordicke mit einem 100- MHz- Ultraschallkopf konnte kleinere Läsionen präziser bestimmen als der 20 MHz- Ultraschallkopf [99], jedoch ist die Eindringtiefe mit 1,5mm bei 100 MHz limitiert [100]. Für größere Läsionen muss ein Kompromiss aus Genauigkeit der Messung und Eindringtiefe gefunden werden z.B. den 30 MHz- Ultraschallkopf. Der 30 MHz- Ultraschallkopf wurde zur Bestimmung des operativen Randes beim Melanom genutzt. Die sonographische und histologische Breite zeigten eine exzellente Korrelation ( $r = 0.945$ ). Besonders gut war die Korrelation bei Läsionen um die 1 mm [101]. Für die Bestimmung der Tumorgöße bei nonmelanoma skin cancer (NMSC) eignet sich bei Tumoren  $< 2$  mm ein 20-MHz- Ultraschallkopf, jedoch tendierte dieses Verfahren dazu die Tumordicke überdurchschnittlich breit einzuschätzen [102]. In einer weiteren Studie wurde die Melanombreite vor Entnahme der Biopsie mit einem 10-MHz Ultraschallkopf bestimmt. Die Sonographie konnte zwischen Tumoren unter 1 mm Breite und über 1 mm Breite unterscheiden [103].

Die histologische Messung der Melanomdicke ist ein prognostischer Faktor und ist maßgeblich für die Größe der chirurgischen Exzision. Um den Nutzen der präoperativen Bestimmung der Läsionsbreite und somit die Bestimmung der chirurgischen Ränder zu erleichtern wurde eine prospektive Studie durchgeführt. Es wurden Patienten mit einem primären Melanom von März 2005 bis März 2007 gemessen. Ziel war es eine Reduzierung von Nachexzisionen zu erhalten. Die sonographische Ermittlung der Melanombreite war über eine Breite von 0,4mm möglich. Bei dünnen Melanomen wurde die Messung ungenau ( $<0.4$  mm) [104, 105].

In der Rheumatologie und Dermatologie wird die Sonographie zur Darstellung der Epidermis- und Cutisbreite verwendet. Die Verdickung der Haut ist ein Charakteristikum bei der systemischen Sklerose. Der Goldstandard für die Messung der Cutisdicke ist der modifizierte Rodnan skin score (mRSS). Parallele Methoden zur Messung der Hautbreite können zu mehr Objektivität führen. Es zeigte sich, dass die Verwendung von 20- 30 MHz- Ultraschallköpfen eine valide und reproduzierbare Methode für Patienten mit systemischer Sklerose zur Bestimmung der Hautbreite darstellt [106, 107]. In einer weiteren Studie wurde die Cutisdicke des zweiten Fingers der dominanten Hand bei Patien-

ten mit systemischer Sklerose untersucht. Die Hautdicke war signifikant höher in der ödematösen Haut als in der fibrotischen Haut [108].

In der ästhetischen Dermatologie hat die Sonographie ebenfalls eine große Bedeutung [109]. Silikone- Gel- Platten und die Applikation von intraläsionalen Corticosteroiden sind effektive Behandlungsmöglichkeiten bei hypertrophen Narben/ Keloiden. Um die Behandlungserfolge beurteilen zu können, wurde die Breite der Narben klinisch und sonographisch bestimmt [110].

Weiterhin konnte nach Hyaluron Säure- Injektionen zur sofortigen Haut Augmentation eine Zunahme der Cutisbreite sonographisch bestimmt werden.

Auch in der Osteoporosediagnostik scheint die sonographische Messung der Epidermis- und Cutisbreite relevant zu sein. Es wurde die Korrelation der Cutisbreite mit der Knochendichte ermittelt. Die dermale Verbreiterung wurde mit einem 20 MHz- Ultraschallkopf am rechten Unterarm ermittelt. Die Knochendichte wurde mittels DXA Messung der Hüfte bestimmt. 4% der Probanden mit einer Hautbreite über 1.04 mm sowie 23% der Probanden mit einer Hautbreite unter 1.04 mm hatten eine Osteoporose [111, 112].

#### **2.44 Weitere bildgebene Verfahren**

Die bildgebenen Verfahren kommen nur zum Einsatz, wenn eine eindeutige Diagnose mit den herkömmlichen Verfahren nicht möglich ist z.B. bei Frühformen, Regenerationszuständen der Lymphgefäße, bei Kombinationsformen von Ödemen sowie postoperativ. Bei Gutachten, wie z.B. bei artifiziellen Lymphödemen können bildgebene Verfahren hilfreich sein. Der routinemäßige Einsatz bildgebener Verfahren zur Therapieevaluation ist aufgrund von Strahlenbelastung und/ oder invasivem Vorgehen nicht vertretbar.

Die quantitative Funktions- Lymphszintigraphie ist die Methode der Wahl zur Funktionsdiagnostik der Lymphgefäße.



Die Indikation zur indirekten Lymphangiographie besteht zum Ausschluss lymphogener Schädigung und Analyse von Morphologie, Funktion und Permeabilität initialer Lymphgefäße. Die Durchführung einer indirekten Lymphangiographie ist nicht mehr üblich. Mit diesem Verfahren gelingt eine Objektivierung und Dokumentation morphologisch veränderter Lymphgefäße mit einer Spezifität von 89% und einer Sensitivität von 97% [113]. Es werden jedoch allein Information über morphologische Veränderungen erhalten. Somit ist die indirekte Lymphangiographie nicht zur Funktionsdiagnostik geeignet.

Bei der indirekten Lymphangiographie werden die epifaszialen Lymphgefäße der gesamten Körperoberfläche dargestellt. Subepidermal wird Röntgen- Kontrastmittel per Infusion in den distalen Schwellungsbereich appliziert, welches lymphogen abtransportiert wird. Die Lymphgefäße werden auf einem Mammographie- Film- Foliensystem sichtbar gemacht. Die Injektion erfolgt in die zweite oder dritte Zehe, da sich die morphologischen Veränderungen beim primären Lymphödem an dieser Lokalisation zuerst manifestieren [114].

Beim primären Lymphödem zeigt sich in der indirekten Lymphangiographie eine Dysplasie der Lymphkollektoren, dilatierte initiale Lymphgefäße und Präkollektoren, netzförmige Strukturen meist mit retrograder Füllung, Verlaufsunregelmäßigkeiten, Obstruktionen und Kollateralgefäße. Normale initiale Lymphgefäße sind nicht darstellbar.

Nach dem Lymphgefäßmuster lassen sich die primären Lymphödeme in 4 Typen einteilen.

Beim Typ1 handelt es sich um eine Aplasie initialer dermaler Lymphgefäße, wie z.B. beim bilateralen kongenitalen Lymphödem Nonne Milroy.

Beim Typ 2 findet sich eine Hyperplasie initialer Lymphgefäße netzartiger Struktur. Dies entspricht der milden Form des Lymphödem praecox und tardum.

Beim Typ 3 besteht eine Hyperplasie initialer Lymphgefäße und peripherer Lymphkollektoren. Klinisch zeigt sich eine ausgeprägte Form des distalen Lymphödem praecox und tardum.

Beim Typ 4 besteht eine Aplasie initialer Lymphgefäße und Lymphkollektoren möglich durch ausgeprägte Gewebsfibrosen beim chronischen Lymphödem, Lymphödem tardum. Bei 50% der Patienten mit einseitigem Lymphödem finden sich abnormale Lymphgefäßveränderungen auf der Gegenseite [115].

Beim sekundären Lymphödem zeigen sich häufig netzartige erweiterte initiale Lymphgefäße und dilatierte periphere Lymphkollektoren.

Es zeigt sich somit kein Unterschied zwischen primären und sekundären Lymphödem mittels Lymphangiogramm. Abgrenzung von Lymphödemen zu Lip- oder Phlebödemen sind jedoch möglich. Als Nebenwirkungen der Lymphangiographie werden ein leichtes Brennen nach Injektion des Kontrastmittels und vereinzelt allergische Reaktionen beschrieben. Kontraindikation sind u.a. eine Hyperthyreose, eine Kontrastmittelallergie und eine bestehende Schwangerschaft (Strahlenschutz).

Der Einsatz der Funktions- Lymphszintigraphie erfolgt in erster Linie zur Schweregrad-einteilung eines geschädigten Lymphgefäßsystems. Getrennte szintigraphische Darstellung epi- und subfaszialer Lymphstrombahnen der unteren Extremität kann die Sicherheit der diagnostischen Aussage insbesondere beim Lymphödemfrühformen erhöhen **[116]**.

Subkutan werden radioaktiv markierte Stoffe wie  $^{99m}\text{Tc}$  (markiertes Humanserum-Albumin- Nanokolloid) appliziert, lymphogen abtransportiert und in nachfolgenden Lymphknoten gespeichert. Die Transportzeit wird durch kontinuierliche Messungen mit der durch die Gammakamera ermittelten Radioaktivitätsdosis berechnet. Unter Ruhebedingung ist der Lymphfluss sehr langsam. Mittels körperlicher Belastung kann der Lymphtransport beschleunigt werden. Es werden standardisierte körperliche Belastungen **[117]** durchgeführt wie z.B. Gehen auf dem Laufband bei 25 Watt= 4km/h. Nach der dynamischen Untersuchung erfolgt die statische Untersuchung. In dieser wird an dem liegenden Patienten eine Ganzkörperlymphszintigraphie durchgeführt. Bei der Untersuchung der Beine wird ein mathematisch statistisches Verfahren angewandt, die BMI- Korrekturformel. Die Formel berücksichtigt die Lymphknotentiefe. Somit wird eine Schwächung der gemessenen Radioaktivität aufgrund der topographischen Lage der Lymphknoten berücksichtigt und korrigiert. Ansonsten sind individuelle Tiefenbestimmung der Lymphknoten durch SPECT oder Sonographie erforderlich, damit die Messbereiche zur Bestimmung des Lymphknoten- Uptake einheitlich sind. Diese Verfahren sind aber umständlicher, als die Korrekturformel. Eine Lymphszintigraphie, welche ohne Berücksichtigung der Gewebeabsorption durchgeführt wird, ist fehlerhaft. In Deutschland wird der Lymphknoten- Uptake in Prozent, 60 Minuten nach Kontrastmittelapplikation, beurteilt. Hochnormale Werte weisen auf eine kompensatorische Mehrleistung hin,

wie es bei der CVI Stadium zwei und drei **[118]** und bei jungen Patientinnen mit Lipödem **[119]** der Fall wäre. Erniedrigte Werte finden sich beim primären und sekundären Lymphödemen und beim postthrombotischen Syndrom. Hauptanwendung der qualitativen Lymphszintigraphie ist die Diagnostik von Lymphödemen im subklinischen Stadium und vor und nach mikrochirurgischen oder plastisch chirurgischen Eingriffen bei Extremitäten mit Lymphödem. Ein normales quantitatives und qualitatives Lymphszintigramm schließt ein Lymphödem zu 90% aus.

Bei der direkten Lymphangiographie handelt es sich um eine obsolete Methode zur Darstellung der Lymphgefäße mittels direkter Kontrastmittelapplikation in die Lymphgefäße. Bei speziellen Fragestellungen z.B. Defektlokalisierung bei Verletzungen des Ductus thoracicus (Chylasites, Chylothorax) oder präoperativ ist eine Anwendung als prätherapeutische Maßnahme akzeptabel.

Die Fluoreszenz- Mikrolymphographie dient der Darstellung oberflächlicher initialer Lymphgefäße der Haut. Die Indikation ist vergleichbar mit der indirekten Lymphangiographie d.h. dem Ausschluss einer lymphogenen Schädigung. Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um FITC (Fluoresceinisothiocyanat) an Dextran oder Humanalbumin gebunden, welches in Deutschland nicht zugelassen ist **[120]**.

Die Kapillarszintigraphie dient der Erfassung von Ödembefunden auf der Basis von Permeabilitätsstörungen der kapillären Gefäßwand. Es werden radioaktiv markierte Albuminpartikel intravenös appliziert und anschließend wird die Extremität gestaut. Beträgt die extravasale Retention nach Entfernung der Stauung über 8%, sind die Kapillaren als abnormal anzusehen. In der Praxis erwies sich die Kapillarszintigraphie als nicht zuverlässig.

Für die Lymphgefäßdiagnostik reicht die räumliche Auflösung des Computertomographen bisher nicht aus. Lymphkolektoren sind im Nativ- CT nicht von Arterien und Venen zu unterscheiden. Mittels einer intralymphatischer Kontrastmittelapplikation ist jedoch eine Darstellung der Lymphknotenstruktur möglich. Ein Nativ- CT erlaubt die Beurteilung der Cutisbreite **[121]**. Das Verfahren eignet sich aufgrund der Strahlenbelastung und des Kostenaufwandes nicht zur Routinediagnostik. Das CT dient vor allem zur Abklärung von Malignomen beim sekundären Lymphödem **[122]**.

Das MRT kann ergänzend zur Diagnostik hinzugezogen werden. Wie bei dem CT stehen Kosten und Nutzen in einem ungünstigen Verhältnis. Das MRT zeigt beim Lymphödem, ödematöse Weichteilveränderung einschließlich der Haut [123] sowie ein trabekuläres, wabenförmiges Muster im verbreiterten Subkutangewebe [124].

Das Lipödem zeigt eine normale Septierung des Fettgewebes. Wie das CT dient auch das MRT hauptsächlich der Erfassung von Malignomen, Tumorrezidiven sowie postoperativer oder radiogener Veränderungen [125]. Es existieren lymphotrope Nanopartikel für MRT, welche nach i.v.- Applikation von Makrophagen gespeichert werden. Es handelt sich um MION „monocrystalline iron oxide nanoparticles“ mit langer Zirkulationsdauer. Sie dienen zum Lymphknotenstaging bei Tumorerkrankungen [126].

Die Bioimpedanzmessung dient ebenfalls zur objektiven Darstellung von Ödembefunden. 2002 hat Moseley die Effektivität der manuellen Lymphdrainage mittels Perometer und Bioimpedanzmessung untersucht [127]. Sowohl das Perometer als auch die Bioimpedanz konnten Veränderungen der Ödembefunde vor und nach Therapie zeigen. 2007 bestätigte Warren, dass die Bioimpedanzmessung ein gutes Mittel für die Lymphödembefunddokumentation sei. Sowohl die Diagnostik von Ödembefunden als auch die Verlaufskontrolle können durch die Bioimpedanzmessung unterstützt werden [128]. Auch Cornish nutzte 2002 die Bioimpedanzmessung zur Evaluierung von Lymphödembefunden [129].

Zur Diagnostik von Ödembefunden und zur Evaluierung von Therapieverfahren können verschiedene Verfahren wie die indirekte Lymphangiographie und Funktions- Lymphszintigraphie eingesetzt werden. Weitere Verfahren wie die konventionelle Röntgen-Diagnostik, CT, MRT, die direkte Lymphangiographie, die Kapillarszintigraphie, die Fluoreszenz- Mikrolymphographie, die Bioimpedanzmessung, aber auch die Sonographie werden in der Literatur erwähnt. Die zuletzt genannten Verfahren sind in der Praxis jedoch noch nicht etablierte Diagnostik- oder Therapieevaluationsverfahren.

Bei der Sonographie handelt es sich um ein nicht invasives, nicht strahlenbelastendes Verfahren, welches sich für den routinemäßigen Einsatz zur Objektivierung von

## Problemdiskussion und Literaturanalyse

Ödembefunden und zur Therapieevaluation eignen könnte. Auch diskrete Ödembefunde könnten mittels punktueller Hautdickenmessung objektiviert werden.

### **3. Zielsetzungen und Aufgabenstellung**

Ziel dieser Studie war es, Ödembefunde zu objektivieren, um eine Grundlage für eine ubiquitäre Therapieevaluation bei Lymph- und Lipödempatientinnen zu schaffen. Entsprechend unserem Patientenkollektiv bestimmten wir die Epidermis- und Cutisbreite von Patientinnen mit bilateralen, primären Lymphödem, sekundären Lymphödem und Lipödem mittels Hautultraschallmessung. In dieser Studie haben wir je 6 klar definierte Punkte an beiden Beinen sowie einen Referenzpunkt am Arm gemessen. Zum Vergleich wurde die Epidermis- und Cutisbreite bei Gesunden ermittelt. Die verschiedenen Einflussfaktoren auf die Haut wurden berücksichtigt.

Die Studie verfolgte die folgenden Ziele:

1. Feststellung der Epidermis- und Cutisbreite bei an Lipödem bzw. Lymphödem erkrankten Patientinnen. Ist es möglich mit der Hautdickenmessung mittels Ultraschall Lymph- und Lipödeme zu differenzieren?
2. Ermittlung der am besten geeigneten Punkte zur sonographischen Messung der Hautdicke als Grundlage für die Etablierung eines objektiven Therapieevaluationsverfahren der manuellen Lymphdrainage und der komplexen physikalischen Entstauung.
3. Vergleich der ermittelten Werte der Epidermis- und Cutisbreite mit in der Literatur angegebenen Hautbreiten.
4. Feststellen von Einflussfaktoren: BMI , Alter.

## **4. Methoden und Material**

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische, explorative Beobachtungsstudie. Im Zeitraum von August 2007 bis April 2008 wurden 71 Patientinnen mit Bein-  
schwellungen unterschiedlicher Genese untersucht. Es wurden Patientinnen mit primären und sekundären Beinlymphödemen sowie Lipödemen in die Studie eingeschlossen. Die ultraschallgestützte Hautdickenmessung erfolgte an 12 Messpunkten im Bereich der Beine. Zum Vergleich der Hautdicke bei gesunden Probanden erfolgte die Messung in gleicher Art und Weise bei einer Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurden Einflussfaktoren auf die Hautdicke untersucht.

### **4.1 Sonographie der Haut**

#### ***4.11 Grundlagen des Ultraschalls***

Ultraschallwellen werden durch Anregung bestimmter Kristalle erzeugt. Dieses Phänomen nennt man den piezoelektrischen Effekt, entdeckt von Jacques und Pierre Curie 1880. Das Prinzip der Sonographie besteht in der Änderung der Ausbreitungsgeschwindigkeit. Hochfrequenzschallwellen werden an Gewebe- und Organgrenzschichten reflektiert.

Die Impedanz ist der Widerstand, welcher der Ausbreitung der Schallwellen entgegenwirkt. Zur Reduktion der Impedanz an der Hautoberfläche verwendet man Gel oder wie in unserer Studie eine vorgesetzte Kapillare. 1979 wurde die erste Hautdickenmessung mittels A-Mode Ultraschall von Alexander und Miller durchgeführt [130]. 1992 konnte das erste B-Mode- Ultraschallgerät mit 20 MHz käuflich erworben werden.

#### ***4.12 Ultraschallmessung der Hautdicke***

Die Untersuchung erfolgte mit dem Gerät Collagenoson von Minhorst.

Es wurden die folgenden technischen Einstellungen vorgenommen:

Modus: B-Mode

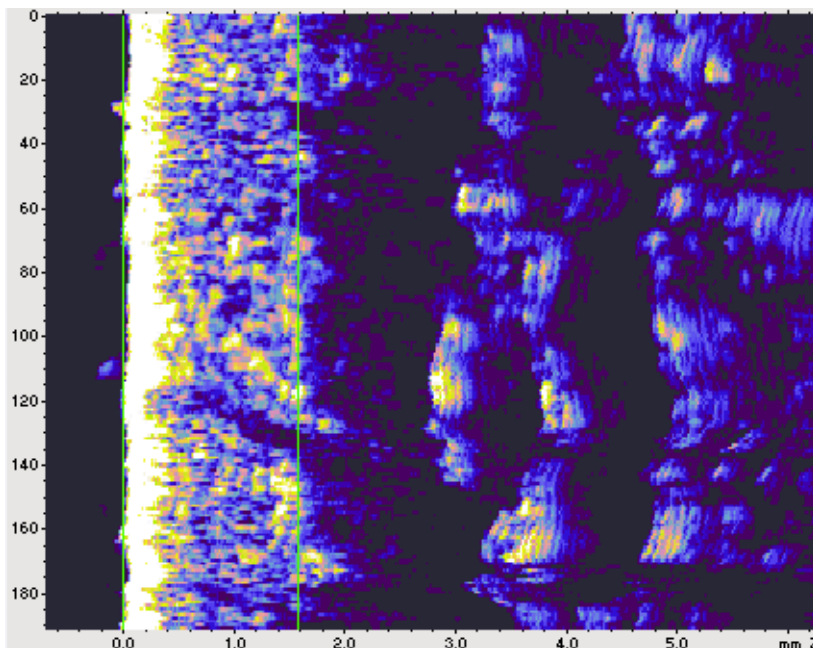
Frequenz: 20MHz

Der Ultraschallkopf hatte eine Frequenz von 20 MHz. Diese ist die in internationalen Publikationen am häufigsten verwendete Frequenz für eine Hautultraschallmessung [131]. Die Patienten wurden in Rückenlage untersucht, bei der Messung am Arm befand sich der Arm in Supinationsstellung. Die Raumtemperatur betrug  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Es wurde eine Ultraschallvorlaufstrecke von 8 mm Wasserkapillare verwendet. Der Ultraschallkopf wurde senkrecht zur Haut aufgesetzt um Verkantungsfehler zu minimieren. Dann wurde er ca. 2 cm über die Haut gezogen. Diese Messung wurde 25 Mal an jedem Punkt wiederholt. Der Mittelwert der 25 Messungen wurde für jeden Punkt durch ein im Computer integriertes Rechensystem bestimmt und für die spätere Auswertung verwendet. Bei Verkantung erhielt man eine falsch hohe Breite der Haut, welche als Ausreißer gewertet wurden und somit keinen großen Einfluss auf die statistische Auswertung mittels Median Bestimmung genommen haben.

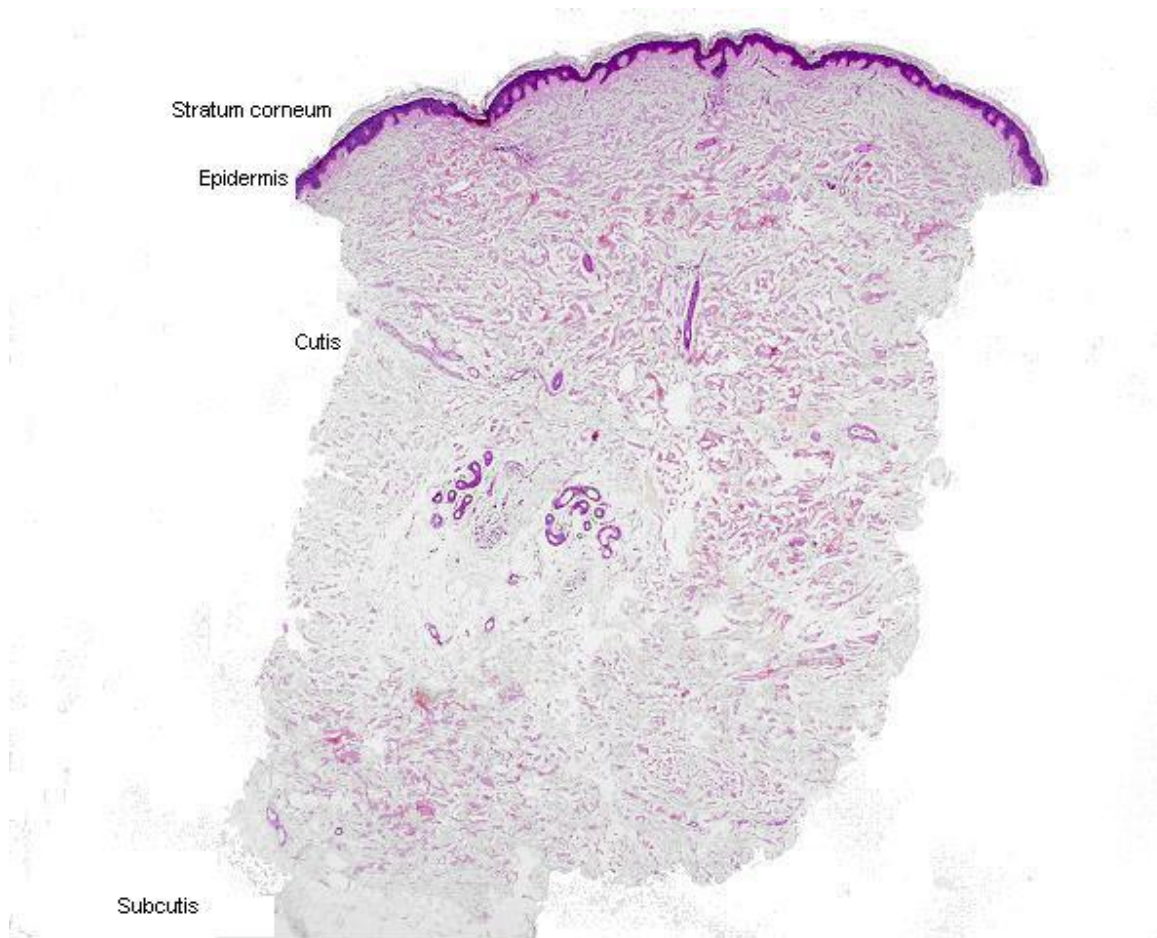
Durch den B- Mode Modus wurde das Bild zweidimensional gemessen und die Hautdicke durch ein integriertes Messsystem bestimmt.

**Abbildung 1: Ultraschallbild 20MHz, Epidermis/ Cutis in mm**





**Abbildung 2: Aufbau der Haut: Stratum corneum, Epidermis, Cutis und anteilig die Subcutis.**



## **4.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

### **4.21 Fragebogen, Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien**

Zur Erhebung der Daten wurde ein Fragebogen entwickelt. Es wurden Daten ermittelt, wie:

1. Geschlecht
2. Alter
3. BMI (Körpergröße und Körpergewicht)

Darüber hinaus wurden folgende Daten erfasst:

- Grunderkrankungen (u.a. Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems, der Nieren, des endokrinen Systems, der Haut und der Venen)

## Methoden

- Allergien
- Hormonelle Umstellungen (Schwangerschaft, Menopause, Antikontrazeptiva)
- Voroperationen
- Medikation
- Nikotinkonsum
- Sport
- Lymphdrainage
- Kompressionsbestrumpfung

Die folgenden Punkte dienen als Einschlusskriterien der Patientinnen bzw. der Kontrollprobandinnen:

1. Weibliches Geschlecht
2. Patientinnen mit einem primären Lymphödem (Stadium II)
3. Patientinnen mit einem sekundären Lymphödem (Stadium II)
4. Patientinnen mit einem Lipödem

Die folgenden Punkte dienen als Ausschlusskriterien der Patientinnen bzw. der Kontrollprobandinnen:

### Ausschlusskriterien

#### 1. Systemische Ausschlusskriterien

- Erkrankungen des endokrinen Systems (Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen)
- dermatologische Erkrankungen mit Befall der Epidermis/ Cutis oder Subcutis
- chronisch venöse Insuffizienz
- Dialyse Patienten
- Hormontherapie

#### 2. lokale Ausschlusskriterien:

- Entzündungen z.B. Erysipel, Dermatitis, offene Wunden
- Z.n. Radiatio
- Sonnengebräunte Haut (Z.n. (UV- Lichttherapie/ Urlaub))

**Abbildung 3: Fragebogen**

## Methoden

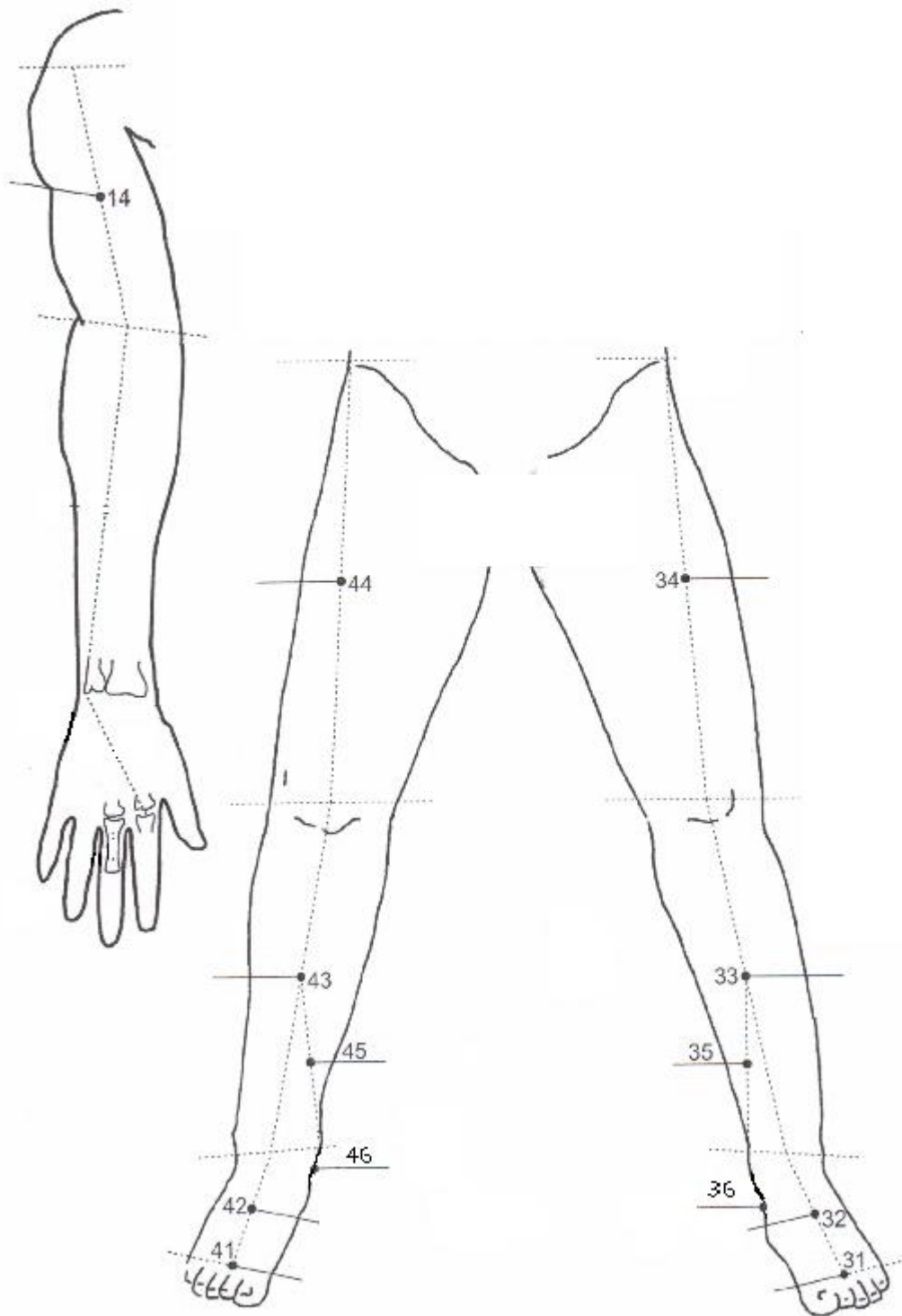
Größe:	BMI:	Patientenaufkleber:
Gewicht:		
<b>Haben Sie eine Erkrankung ...</b>		
...des Herz- Kreislaufsystems?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
...der Nieren?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
...des endokrinen Systems?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
...der Haut?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
...der Venen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Hatten Sie eine Operation am Rumpf/ Bein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Haben Sie Allergien?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Erhalten Sie eine Hormonersatztherapie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Nehmen Sie Medikamente ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Rauchen Sie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Mehr als eine Schachtel Zigaretten / Tag?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Treiben Sie regelmäßig Sport? mind .2x/Woche	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Cremen Sie ihre Beine täglich ein?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Erhalten Sie Lymphdrainage?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Seit wann?		
Wie oft in der Woche?		
Tragen Sie Kompressionsstrümpfe?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> Rundstrick <input type="checkbox"/> Flachstrick <input type="checkbox"/> Kl. 1 <input type="checkbox"/> Kl.2 <input type="checkbox"/> Kl.3 <input type="checkbox"/> Kl.4 Kniestrümpfe <input type="checkbox"/> Oberschenkelstrümpfe <input type="checkbox"/> Strumpfhose <input type="checkbox"/>	
<b>Fragen an Frauen:</b>		
Sind Sie vor der Menopause?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Besteht eine Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
Nehmen Sie orale Kontrazeptiva („Pille“)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

## 4.22 Messpunkte

Abbildung 4:

Messpunkt 14	rechter Oberarm, Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen Unter- rand des Acromions und Mitte der Verbindungslinie zwischen Epicondylus medialis und lateralis humeri
Messpunkt 31	linker Fuß- Mittelpunkt zwischen 2. Und 3. Zehe auf der Verbin- dungslinie Metatarsophalangealgelenk I und V
Messpunkt 32	linker Fußrücken- Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen Punkt 31 und Mitte der Verbindungslinie zwischen Malleolus medialis und Malleolus lateralis
Messpunkt 33	linke Tibia, ventral- Mittelpunkt der Verbindungslinie Mitte der Patella und Mitte der Verbindungslinie zwischen Malleolus medialis und Malleolus lateralis
Messpunkt 34	linker Oberschenkel, ventral- Mittelpunkt der Verbindungslinie Spina iliaca anterior superior und Mitte der Patella
Messpunkt 35	linker Unterschenkel- Mittelpunkt der Verbindungslinie von Punkt 33 zum Malleolus medialis
Messpunkt 36	linker Unterschenkel posterior des Malleolus medialis
Messpunkt 41	rechter Fuß- Mittelpunkt zwischen 2. Und 3. Zehe auf der Verbin- dungslinie Metatarsophalangealgelenk I und V
Messpunkt 42	rechter Fußrücken- Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen Punkt 31 und Mitte der Verbindungslinie zwischen Malleolus medialis und Malleolus lateralis
Messpunkt 43	rechte Tibia, ventral- Mittelpunkt der Verbindungslinie Mitte der Pa- tella und Mitte der Verbindungslinie zwischen Malleolus medialis und Malleolus lateralis
Messpunkt 44	rechter Oberschenkel, ventral- Mittelpunkt der Verbindungslinie Spi- na iliaca anterior superior und Mitte der Patella
Messpunkt 45	rechter Unterschenkel- Mittelpunkt der Verbindungslinie von Punkt 33 zum Malleolus medialis
Messpunkt 46	rechter Unterschenkel posterior des Malleolus medialis

Abbildung 5: Messpunkte nach Krackowizer



Die genaue Festlegung der Punkte erfolgte nach Vorgaben von Philipp Krackowizer. Zusätzlich wurde ein Punkt am Malleolus medialis hinzugefügt. Krackowizer entschied sich v.a. für Punkte, wo bereits Messwerte der Hautdicke in der Literatur existierten.

### **4.3 statistische Verfahren**

Zur Auswertung wurden SPSS 14.0 und Microsoft EXCEL 2003 verwendet. Folgende Analysen und Tests wurden durchgeführt: U- Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney und die multiple Regressionsanalyse. Es wurde ein Signifikanzniveau von 5%,  $p < 0,05$ , gewählt.

Der Ultraschallkopf muss senkrecht zur Haut stehen, da sonst Verkantungsfehler auftreten können. Steht der Ultraschallkopf nicht senkrecht treten die Ultraschallwellen schräg in die Haut ein. Die gemessenen Werte sind dann größer, als in der Realität.

Dieses sogenannte Verkantungsphänomen erzeugt somit Messfehler und muss vermieden werden.

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in der Hochschulambulanz des Arbeitsbereiches der physikalischen Medizin und Rehabilitation der Charité. Die Sonographie fand vormittags zwischen 8.00 Uhr und 13.00 Uhr statt. Die Beine wurden in Rückenlage gemessen, der Arm in Supinationsstellung. Die Zimmertemperatur bei den Untersuchungen betrug  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ .

## 5. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie ausführlich dargestellt. Am Anfang stützt sich die statistische Analyse auf die Zusammensetzung und die Besonderheiten der Studienpopulation. Anschließend werden die Messwerte genauer analysiert.

Wie schon in Abschnitt 4 Methoden und Material beschrieben, wurde die Hautdicke an 13 verschiedenen Stellen bei 88 Personen ausgewertet. Je 6 Messpunkte pro Bein sowie ein Vergleichspunkt am Arm wurden bei 23 Patientinnen mit einem primären Lymphödem, bei 15 Patientinnen mit einem sekundären Lymphödem, bei 33 Patientinnen mit einem Lipödem sowie bei 17 weiblichen Kontrollpersonen bestimmt.

Die 6 Messpunkte am linken Bein wurden nach Krackowizer mit den Präfix 3 und des rechten Beines mit dem Präfix 4 gekennzeichnet. In dieser Studie wurden Patientinnen mitteleuropäischer Herkunft rekrutiert. Der Altersdurchschnitt lag bei ca. 51 Jahren.

### 5.1 Statistische Auswertung

Die Beobachtungseinheit Haut, welche durch das Merkmal Epidermis- und Cutisbreite (z.B. 31, 32 etc.) charakterisiert ist, wurde in der Maßeinheit mm gemessen.

Es wurden drei Krankheitsentitäten und die Kontrollgruppe untersucht, um diese anschließend zu vergleichen. Ziel der statistischen Analyse war es Unterschiede zwischen den Gruppen nachzuweisen, Einflussfaktoren auf die Cutisbreite (BMI/ Alter) zu überprüfen und geeignete Meßpunkte für den routinemäßigen Einsatz der sonographischen Bestimmung der Epidermis- und Cutisbreite bei Lymph- und Lipödemem zu ermitteln.

Die Nullhypothese lautete: Hautdicke Lipödempatientinnen = Hautdicke Kontrollgruppe, Hautdicke primäres Lymphödempatientinnen = Hautdicke Kontrollgruppe, Hautdicke sekundäres Lymphödempatientinnen = Hautdicke Kontrollgruppe.

Ziel- und Einflussgrößen: Die Eigenschaft des Merkmals Hautdicke lässt sich quantitativ beschreiben.

Die Messwerte sind vollständig und disjunkt, d.h. die Ausprägungen sind unterscheidbar und schließen sich gegenseitig aus (z.B. Lipödem, Pat MW31). Eine Zensierung der Daten wurde vermieden.

## 5.12 Häufigkeiten der untersuchten Krankheitsbilder und der Kontrollgruppe

Um einen Überblick bezüglich des Patientenkollektivs der verschiedenen Krankheitsbilder zu bekommen beginnt die Auswertung mit der Häufigkeitsverteilung:

Abbildung 6:

		Häufigkeit	Prozent
Gültig	prim LÖ	23	26,1
	sek LÖ	15	17,0
	Lip	33	37,5
	Kontrollgruppe	17	19,3
	Gesamt	88	100,0

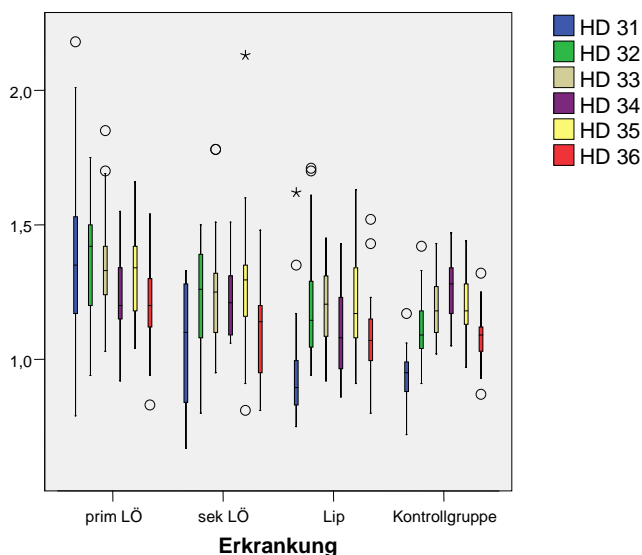
Es wurden 23 primäre Lymphödeme (Stadium II), 15 sekundäre Lymphödeme (Stadium II), 33 Lipödem Patientinnen sowie 17 Frauen eines vergleichbaren Kollektivs ohne Merkmalsausprägung der oben aufgeführten Krankheitsentitäten ausgewertet.

## 5.13 Graphische Darstellung

Orientierend erstellten wir zunächst Boxplots.

### Orientierende Darstellung der Mediane des linken Beines

Abbildung 7:

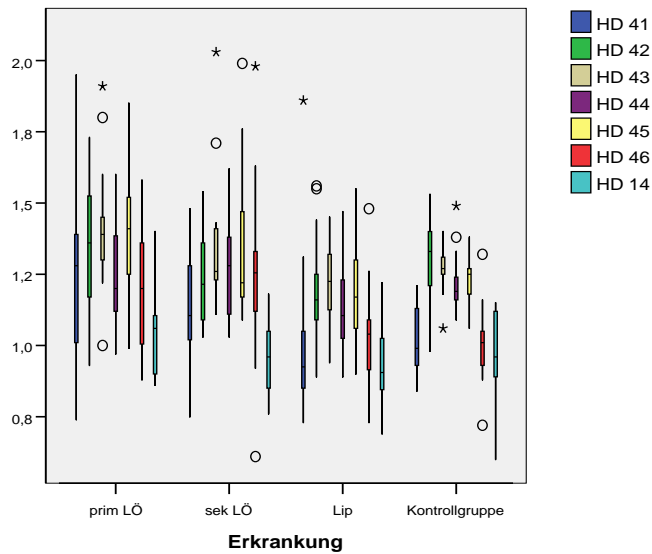




## Ergebnisse

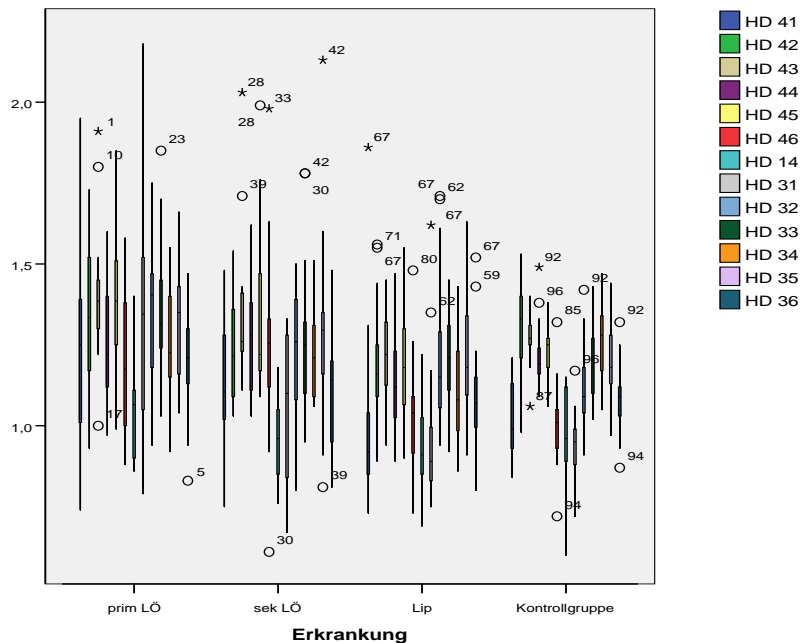
### Orientierende Darstellung der Mediane des rechten Beines und des Vergleichspunktes

Abbildung 8:



### Orientierende Darstellung der Mediane des linken und des rechten Beines sowie des Vergleichspunktes

Abbildung 9:



Aufgrund der schiefen Verteilung ermittelten wir an jedem einzelnen Punkt anstatt des Mittelwertes den Median. Zusammenfassend erfolgt eine tabellarische Darstellung der Mediane für jedes Krankheitsbild und jeden Messpunkt separat ausgewertet.

## Ergebnisse

**Abbildung 10: Primäres Lymphödem, Bein links, Median in mm**

		HD 31	HD 32	HD 33	HD 34	HD 35	HD 36
N	Gültig	22	23	23	22	23	23
	Fehlend	1	0	0	1	0	0
Median		1,3650	1,4200	1,3300	1,2250	1,3500	1,2200
Perzentile	5	,8050	,9760	1,0460	,9305	1,0560	,8520
	25	1,1400	1,1800	1,2400	1,1450	1,1800	1,1200
	50	1,3650	1,4200	1,3300	1,2250	1,3500	1,2200
	75	1,5675	1,5500	1,4500	1,3550	1,4500	1,3300
	95	2,1545	1,8140	1,8200	1,5410	1,9080	1,5260

a Erkrankung = prim LÖ

**Abbildung 11: Primäres Lymphödem, Bein rechts, Median in mm**

		HD 41	HD 42	HD 43	HD 44	HD 45	HD 46	HD 14
N	Gültig	23	23	21	22	22	22	22
	Fehlend	0	0	2	1	1	1	1
Median		1,3100	1,3600	1,3900	1,1950	1,3450	1,2000	1,0550
Perzentile	5	,7620	,9540	1,0120	,9775	,9900	,8860	,7665
	25	1,0100	1,1700	1,2800	1,1175	1,2475	1,0075	,8975
	50	1,3100	1,3600	1,3900	1,1950	1,3450	1,2000	1,0550
	75	1,4300	1,5300	1,4500	1,3775	1,5150	1,4000	1,1175
	95	1,9580	1,9780	1,8990	1,5790	1,8395	1,5770	1,3775

a Erkrankung = prim LÖ

**Abbildung 12: Sekundäres Lymphödem, Bein links, Median in mm**

		HD 31	HD 32	HD 33	HD 34	HD 35	HD 36
N	Gültig	15	15	15	15	14	15
	Fehlend	0	0	0	0	1	0
Median		1,0800	1,2300	1,2700	1,2000	1,2950	1,1600
Perzentile	5	,6700	,8000	,9500	1,0600	,8100	,8100
	25	,8400	1,0800	1,1000	1,0900	1,1275	,9500
	50	1,0800	1,2300	1,2700	1,2000	1,2950	1,1600
	75	1,2800	1,3900	1,3200	1,3100	1,3550	1,2500
	95	1,3300	1,5000	1,7800	1,5100	2,1300	1,4800

a Erkrankung = sek LÖ

**Abbildung 13: Sekundäres Lymphödem, Bein rechts, Median in mm**

		HD 41	HD 42	HD 43	HD 44	HD 45	HD 46	HD 14
N	Gültig	15	15	15	15	14	15	14
	Fehlend	0	0	0	0	1	0	1
Median		1,1200	1,2000	1,2600	1,2800	1,2200	1,2700	,9600
Perzentile	5	,7500	1,0300	1,1100	1,0300	1,0900	,6100	,7600
	25	1,0200	1,0800	1,2300	1,1100	1,1700	1,1200	,8450
	50	1,1200	1,2000	1,2600	1,2800	1,2200	1,2700	,9600
	75	1,2800	1,3600	1,4300	1,3800	1,4825	1,4800	1,0550
	95	1,4800	1,5400	2,0300	1,6200	1,9900	1,9800	1,1800

a Erkrankung = sek LÖ

## Ergebnisse

**Abbildung 14: Lipödem, Bein links, Median in mm**

		HD 31	HD 32	HD 33	HD 34	HD 35	HD 36
N	Gültig	32	33	33	33	33	33
	Fehlend	1	0	0	0	0	0
Median		,8950	1,1500	1,2100	1,0800	1,1600	1,0700
Perzentile	5	,7565	,9400	,9410	,8670	,9590	,8350
	25	,8250	1,0450	1,0850	,9650	1,0800	,9950
	50	,8950	1,1500	1,2100	1,0800	1,1600	1,0700
	75	,9975	1,2900	1,3100	1,2300	1,3400	1,1500
	95	1,4445	1,7030	1,4220	1,3670	1,5740	1,4570

a Erkrankung = Lip

**Abbildung 15: Lipödem, Bein rechts, Median in mm**

		HD 41	HD 42	HD 43	HD 44	HD 45	HD 46	HD 14
N	Gültig	33	33	33	33	33	33	32
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	1
Median		,9200	1,1600	1,2200	1,0900	1,1600	1,0400	,9050
Perzentile	5	,7300	,8970	1,0310	,9040	,9070	,7510	,7160
	25	,8450	1,0850	1,1250	1,0200	1,0600	,9150	,8425
	50	,9200	1,1600	1,2200	1,0900	1,1600	1,0400	,9050
	75	1,0500	1,2500	1,3200	1,2300	1,3000	1,0900	1,0375
	95	1,4750	1,5530	1,4360	1,4350	1,4800	1,3260	1,2070

a Erkrankung = Lip

**Abbildung 16: Kontrollgruppe, Bein links, Median in mm**

		HD 31	HD 32	HD 33	HD 34	HD 35	HD 36
N	Gültig	17	17	17	17	17	17
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Median		,9500	1,0900	1,1800	1,2800	1,1800	1,0900
Perzentile	5	,7200	,9100	1,0200	1,0500	,9700	,8700
	25	,8650	1,0150	1,1000	1,1500	1,1250	1,0200
	50	,9500	1,0900	1,1800	1,2800	1,1800	1,0900
	75	,9900	1,2000	1,2700	1,3500	1,2900	1,1300
	95	1,1700	1,4200	1,4300	1,4700	1,4400	1,3200

a Erkrankung = Kontrollgruppe

**Abbildung 17: Kontrollgruppe, Bein rechts, Median in mm**

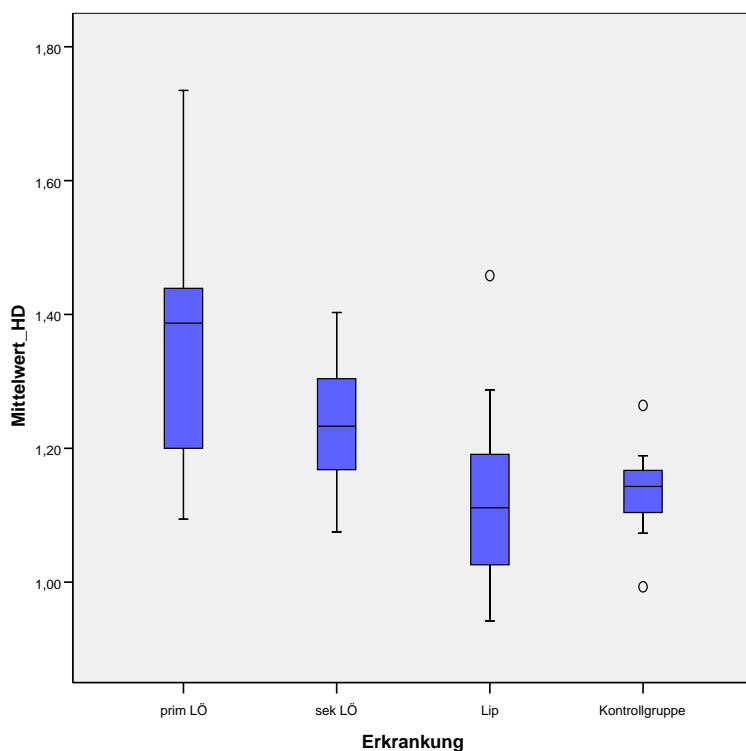
		HD 41	HD 42	HD 43	HD 44	HD 45	HD 46	HD 14
N	Gültig	17	17	17	17	17	17	17
	Fehlend	0	0	0	0	0	0	0
Median		,9900	1,3300	1,2700	1,1900	1,2500	1,0100	,9600
Perzentile	5	,8400	,9800	1,0600	1,0900	1,0600	,7200	,6000
	25	,9250	1,1900	1,2400	1,1600	1,1700	,9150	,8900
	50	,9900	1,3300	1,2700	1,1900	1,2500	1,0100	,9600
	75	1,1300	1,4150	1,3250	1,2700	1,2750	1,0500	1,1300
	95	1,2100	1,5300	1,4000	1,4900	1,3800	1,3200	1,1500

a Erkrankung = Kontrollgruppe

## Ergebnisse

Zunächst haben wir den Median für jedes Krankheitsbild und jeden Messpunkt separat ausgewertet. Zur weiteren Veranschaulichung erfolgte die Ermittlung des Mittelwertes der Epidermis- und Cutisbreite aller Messpunkte der drei Patientinnengruppen sowie der Kontrollgruppe. Diese Mittelwerte werden für die verschiedenen Krankheitsbilder zur Veranschaulichung in Abbildung 18 dargestellt.

**Abbildung 18: Mittelwerte über alle 13 Messpunkte beim Lipödem (1,1244 mm), primären (1,2557 mm) und sekundären Lymphödem (1,1796 mm) sowie der Kontrollgruppe (1,153 mm).**



Zusammenfassend kann man nach den Auswertungen der deskriptiven Statistik von einer breiteren Haut bei Patientinnen mit einem primären oder sekundären Lymphödem im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgehen. Ob dieser Unterschied statistisch signifikant ist, wird in einem zweiten Schritt mit den Methoden der induktiven Statistik ermittelt.

## 5.2 U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney

Mittels dem U- Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney wird überprüft, ob die Unterschiede in der Epidermis- und Cutisbreite unter den verschiedenen Krankheitsbildern zufällig bedingt oder statistisch signifikant sind. Dieser Test wurde verwendet, da die Mittelwerte der Hautdicke der verschiedenen Krankheitsentitäten nicht der Normalverteilung entsprachen. Es wurde auf die Gleichheit der Mittelwerte getestet. Diese unterschieden sich, das Patientinnenkollektiv der Lipödeme ausgenommen, signifikant verglichen zur Kontrollgruppe.

**Abbildung 19: signifikante Unterschiede der Epidermis- und Cutisbreite zwischen primärem Lymphödem und der Kontrollgruppe  $p < 0,0005$ .**

	Erkrankung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert_HD	prim LÖ	23	26,50	609,50
	Kontrollgruppe	17	12,38	210,50
	Gesamt	40		

	Mittelwert_HD
Mann-Whitney-U	57,500
Wilcoxon-W	210,500
Z	-3,776
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000(a)

**Abbildung 20: signifikante Unterschiede der Epidermis- und Cutisbreite zwischen sekundärem Lymphödem und der Kontrollgruppe  $p = 0,009$ .**

	Erkrankung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert_HD	sek LÖ	15	21,13	317,00
	Kontrollgruppe	17	12,41	211,00
	Gesamt	32		

	Mittelwert_HD
Mann-Whitney-U	58,000
Wilcoxon-W	211,000
Z	-2,625
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,009
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,008(a)

## Ergebnisse

**Abbildung 21: nichtsignifikante Unterschiede der Epidermis- und Cutisbreite zwischen Lipödem und der Kontrollgruppe  $p= 0,539$ .**

	Erkrankung	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Mittelwert_HD	Lip	33	24,59	811,50
	Kontrollgruppe	17	27,26	463,50
	Gesamt	50		

	Mittelwert_HD
Mann-Whitney-U	250,500
Wilcoxon-W	811,500
Z	-,614
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,539

Es können signifikante Unterschiede zwischen den Merkmalsträgerinnen mit einem primären Lymphödem und der Kontrollgruppe  $p < 0,0005$  festgestellt werden. Die Gruppe der Merkmalsträgerinnen mit einem sekundären Lymphödem unterscheidet sich ebenfalls signifikant  $p = 0,009$  von der Kontrollgruppe. Zwischen Merkmalsträgerinnen mit einem Lipödem und der Kontrollgruppe konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden  $p = 0,539$ .

### 5.3 Vergleich mehrerer Stichproben

Um für die Praxis herauszufinden, welche Messpunkte die aussagekräftigsten sind, haben wir die einzelnen Punkte 31- 46 sowie Punkt 14 ausgewertet und anschließend mit dem entsprechenden Punkt der Kontrollgruppe verglichen.

**Abbildung 22: Ermittlung der signifikanten und nichtsignifikanten Unterschiede der Epidermis- und Cutisbreite der verschiedenen Krankheitsbilder verglichen zur Kontrollgruppe (Hochsignifikant:  $p \leq 0,01$ , signifikant  $p \leq 0,05$ , schwach signifikant  $p \leq 0,1$ ).**

	PrimäresLymphödem	SekundäresLymphödem	Lipödem
31	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,10$	n.s.
32	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.
33	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.
34	n.s.	n.s.	$p \leq 0,01$
35	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.
36	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.
41	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,10$
42	n.s.	n.s.	$p \leq 0,05$
43	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.
44	n.s.	n.s.	$p \leq 0,05$
45	$p \leq 0,01$	n.s.	n.s.
46	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$	n.s.
14	n.s.	n.s.	n.s.

In unsere Studie konnten wir einen signifikanten Einfluss der Krankheitsbilder des primären Lymphödems  $p < 0,0005$  und des sekundären Lymphödems  $p = 0,008$  auf die Hautdicke feststellen. Diese Aussage stützt sich allerdings auf den Mittelwert aller gemessenen Punkte. Bei genauerer Analyse fällt auf, dass sich das primäre Lymphödem in einigen Punkten nichtsignifikant von der Kontrollgruppe unterscheidet. Das sekundäre Lymphödem weist nur bei zwei Punkten eine eindeutige Signifikanz auf.

Es lassen sich 2 Messpunkte eruieren, welche bei dem primären und sekundären Lymphödem einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufweisen. Es handelt sich um die Punkte 41 und 46 (41: rechter Fuß- Mittelpunkt zwischen 2. Und 3. Zehe auf der Verbindungslinie Metatarsophalangealgelenk I und V, 46: rechter Unterschenkel posterior des Malleolus medialis).

## Ergebnisse

Widererwartend weist auch das Lipödem in den Punkten 34, 42 und 44 einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Die Punkte 34 und 44 waren in der Praxis schwer zu messen, da an dieser Stelle der Ultraschallkopf aufgrund der Lokalisation leicht verrutschte. Daher kann hier eine Fehlerquelle während der Messung nicht ausgeschlossen werden. Punkt 42 war in der Praxis jedoch gut messbar und widerspricht den erwarteten Ergebnissen insofern, dass zunächst kein signifikanter Unterschied in der Hautbreite von Lipödempatientinnen im Vergleich zur Kontrollgruppe angenommen wurde.

Als Kontrollpunkt haben wir den Punkt 14 am Arm ausgesucht. Dieser zeigt unter den verschiedenen Krankheitsbildern keinen signifikanten Unterschied und entspricht dem erwarteten Ergebnis bei einem Patientenkollektiv mit Ödembefunden an den Beinen.

Die Messpunkte an den Knochen, z.B. 33, 43 an der Tibia, 36, 46 hinter dem Malleolus medialis sowie 31 und 41, ließen eine gute Orientierung für den Untersucher zu. Da jedoch nur die Punkte 41 und 46 beim primären und sekundären Lymphödem einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufwiesen, empfehlen wir zur Objektivierung von Lymphödembefunden und zur Therapieevaluation die Ermittlung der Epidermis- und Cutisbreite an den Punkten 41 und 46 sowie an den Äquivalenz- Punkten der linken Seite (Punkte 31 und 36). Ergänzend sollte die Ermittlung des Mittelwertes aller gemessenen Messpunkte erfolgen.

### 5.4 Zusammenhang BMI, Alter und Hautdicke

Um den Einfluss des BMIs und des Alters auf die Hautdicke zu ermitteln, führten wir eine multiple Regressionsanalyse durch.

**Abbildung 23: primäres Lymphödem**

	Mittelwert	Standardabweichung
Mittelwert_HD	1,2557	,16753
Alter	48,68	13,729
BMI	28,2068	7,45650
Erkrankung	3,13	2,503



## Ergebnisse

Es zeigte sich, dass beim primären Lymphödem weder der BMI ( $p=0,961$ , partielle Korrelation= $0,008$ ) noch das Alter ( $p=0,214$ , partielle Korrelation= $0,203$ ) mit der Hautdicke korrelierten.

**Abbildung 24: sekundäres Lymphödem**

	Mittelwert	Standardabweichung
Mittelwert_HD	1,1796	,09273
Alter	54,31	13,057
BMI	26,9829	5,25227
Erkrankung	4,13	2,028

Es zeigte sich, dass beim sekundärem Lymphödem weder BMI ( $p=104$ , partielle Korrelation= $0,298$ ) noch Alter ( $p=915$ , partielle Korrelation= $0,020$ ) mit der Hautdicke korrelierten.

**Abbildung 25: Lipödem**

	Mittelwert	Standardabweichung
Mittelwert_HD	1,1244	,09602
Alter	49,28	13,265
BMI	32,4651	9,75852
Erkrankung	4,68	,957

Es zeigte sich, dass beim Lipödem weder BMI  $p=0,417$ ,  $p.K.=-0,117$  noch Alter  $p=0,723$ ,  $p.K.=-0,051$  mit der Hautdicke korrelierten.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen Alter, BMI und Hautbreite ermittelt werden.

Bezüglich der Epidermis- und Cutisbreite zeigte sich, dass die Mittelwerte beim primären und sekundären Lymphödems signifikant größer waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Epidermis- und Cutisbreite der Lipödempatientinnen zeigte sich nicht signifikant niedriger als die der weiblichen Kontrollgruppe. Da sie niedriger waren, wenn auch nur an den Punkten 34,44 und 42 signifikant, kann vermutet werden, dass der BMI, wie in der Literatur beschrieben, einen Einfluss auf die Hautdicke hat. Die

## Ergebnisse

Lipödempatientinnen wiesen den höchsten BMI sowie die geringste Epidermis- und Cutisbreite auf.

## 6 Diskussion

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Studie mit den bisherigen wissenschaftlichen Ergebnissen verglichen. In der klinischen Studie "Objektivierung von Ödembefunden mittels ultraschallgestützter Hautdickenmessung" wird die Hautdicke von primären Lymphödem-, sekundären Lymphödem- und Lipödempatientinnen mit einem 20 MHz Ultraschallkopf bestimmt. Es wird ermittelt, ob sich die Sonographie an den definierten Punkten zur ubiquitär durchführbaren, nicht invasiven Objektivierung von Lip- und Lymphödembefunden eignet.

### **6.1 Sonographie der Epidermis- und Cutisbreite bei Lip- und Lymphödem**

In dieser Studie konnte ein signifikanter Einfluss der Krankheitsbilder des primären Lymphödems  $p < 0,0005$  und des sekundären Lymphödems  $p = 0,008$  auf die Hautdicke festgestellt werden. Diese Aussage berücksichtigt allerdings den Mittelwert aller gemessenen Punkte. Beim Lipödem konnten kein signifikanter Einfluss des Krankheitsbildes auf die Hautdicke ermittelt werden.

Im September 2008 konnte eine Studie zeigen, dass bei Ultraschallmessungen die Hautdicke bezüglich des Hydratationsstatus und Flüssigkeitsverteilung variierte. Die an Hunden durchgeführte Studie zeigte, dass die sonographisch ermittelte Breite der Cutis bei Hunden nach Flüssigkeitsinfusion breiter war als vorher [132]. Die Epidermis- und die Cutisbreite beim primären und sekundären Lymphödem stellten sich in dieser Studie, im Gegensatz zur Kontrollgruppe und Lipödemgruppe, verbreitert da. Der Hydratationsstatus könnte hier eine Rolle spielen.

1992 maß Doldi, analog zu unserer Studie, die Epidermis- und Cutisbreite bei Patienten mit uni- und bilateralen Lymphödem an den Extremitäten. Doldi verwendete Ultraschallköpfe verschiedener Frequenzen (3.5 bis 10 MHz). Auch Doldi konnte eine Zunahme der Epidermis- und Dermisbreite ermitteln [133].

Bis zu 30% der Brustkrebspatientinnen leiden nach einem chirurgischen Eingriff und/oder Radiatio an einem sekundären Lymphödem. Mellor maß 2004 bei 10 Brustkrebs-

## Diskussion

patientinnen mit einem sekundären Lymphödem die Epidermis- und Cutisbreite am Unterarm. Hierfür verwendete er einen 20 MHz Ultraschllkopf. Es konnte ein signifikanter Unterschied der Epidermis- und Cutisbreite des betroffenen Armes (Mittelwert: 1.97 mm) im Vergleich zum gesunden Arm (Mittelwert: 1.12 mm) gefunden werden. Die Epidermis- und Cutisbreite korrelierte stark mit dem Grad der Schwellung [134].

Auch mit anderen bildgebenen Verfahren konnten die Ergebnisse dieser Studie zum großen Teil bestätigt werden.

1997 maß Dimakakos die Hautbreite von Lymph- und Lipödempatienten mittels MRT [135] und verglich die Werte mit an einer Kontrollgruppe. Dimakakos ermittelte beim chronischen Lymphödem eine statistisch, signifikante, höhere Epidermis- und Cutisbreite im Vergleich zur Kontrollgruppe. Beim Lipödem zeigte sich jedoch ebenfalls eine statistisch signifikante höhere Epidermis- und Cutisbreite im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Zunahme der Epidermis- und Cutisbreite bei Lipödempatienten steht in Diskrepanz zu unseren Ergebnissen.

Idy-Peretti konnte 1998 keinen Unterschied in der Epidermis- und Cutisbreite von primären und sekundären Lymphödemen feststellen [136]. Die Epidermis- und Cutisbreite wurde mittels MRT gemessen. Die primären Lymphödempatientinnen wiesen in unserer Studie eine breitere Haut auf, als die Patientinnen mit sekundärem Lymphödem; jedoch ist auch hier der Unterschied nicht signifikant. Die Erkrankungsdauer wurde in den Messungen nicht berücksichtigt. Es ist nicht auszuschließen, dass die Dauer der Erkrankung einen Einfluss auf die Hautdicke hat. In Zukunft folgende Untersuchungen könnten Aufschluss geben.

Auch Marotel konnte eine Zunahme der Epidermis- und Cutisbreite beim primären und sekundären Lymphödem in der computertomographischen Darstellung ermitteln [137].

Auch Hadjis [138] stellte computertomographisch Lymphödeme dar. Es zeigte sich ebenfalls eine Hautdickenzunahme bei Lymphödemen.

## Diskussion

Die Studien von Dimakakos, Idy-Peretti, Marotel, Hadjis, Mellor und Doldi bestätigen die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse, dass die Epidermis- und Cutisbreite bei Lymphödemen zunimmt.

Unserer absoluten Werte können aufgrund der abweichenden Lokalisation der Messpunkte nicht direkt mit allen ermittelten Hautdicken verglichen werden.

In unserer Studie konnten wir beim primären Lymphödem einen Mittelwert der Epidermis- und Cutisbreite von 1,256 mm, beim sekundären Lymphödem einen Mittelwert der Epidermis- und Cutisbreite von 1,180 mm sowie beim Lipödem einen Mittelwert von der Epidermis- und Cutisbreite von 1,124 mm eruieren. Die Kontrollgruppe wies einen Mittelwert von 1,153 mm auf.

Da wir die Punkte nach den Vorschlägen von Krackowizer wählten, können wir die von ihm ermittelten Ergebnisse der Epidermis- und Cutisbreite bei Gesunden direkt mit unseren Ergebnissen vergleichen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studienpopulation sehr unterschiedlich ist. Da jedoch Alter und BMI in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Epidermis- und Cutisbreite hatten, nehmen wir einen Vergleich vor. Krackowizer listete die Epidermis- und Cutisbreiten Geschlechter getrennt auf, so dass wir unserer Ergebnisse nur mit den Epidermis- und Cutisbreiten der weiblichen Probanden von Krackowizer vergleichen können.

## Diskussion

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die durchgeführten Studien bzgl. Epidermis und Cutisbreite, die ermittelten Messwerte in mm, Studienpopulation, MHz, Alter und BMI.

**Abbildung 26: Epidermis- und Cutisbreitenvergleich**

MP	Prim.	Sek.	Lip.	Kontr.	Moore	Lee	Krack.	Varila
14	1,055	0,960	0,905	0,960	1,0126	k.A.	0,876	k.A.
31	1,365	1,080	0,985	0,950	1,079	k.A.	0,698	k.A.
32	1,420	1,230	1,150	1,090	k.A.	1,164	0,835	k.A.
33	1,330	1,270	1,210	1,180	k.A.	k.A.	1,142	k.A.
34	1,225	1,200	1,080	1,280	1,617	k.A.	1,099	k.A.
35	1,350	1,295	1,160	1,180	k.A.	k.A.	1,183	1,22
36	1,220	1,160	1,070	1,090	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
41	1,310	1,120	0,920	0,990	1,085	k.A.	0,671	k.A.
42	1,360	1,200	1,160	1,330	k.A.	1,164	0,755	k.A.
43	1,390	1,260	1,220	1,270	k.A.	k.A.	1,034	k.A.
44	1,195	1,280	1,090	1,190	1,635	k.A.	1,098	k.A.
45	1,345	1,220	1,160	1,250	k.A.	k.A.	1,137	1,22
46	1,200	1,270	1,040	1,010	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MW	1,256	1,180	1,124	1,153	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MHz	20	20	20	20			12	
BMI kg/m <sup>2</sup>	28,20	26,98	32,47	24,8	k.A.	k.A.	21,0	28,1
Alter	48,68	54,31	49,28	44,29	46	k.A.	21,7	54,5
SP	23w	15w	33w	17w	29 w, 5m	k.A.	43 w	w

k.A.: keine Angabe, Kontr.: Kontrollgruppe, Krack.: Krackowizer, Lip.: Lipödem, m: männlich, MP: Messpunkte, MW: Mittelwerte gesamt, Prim: primäres Lymphödem, Sek.: sekundäres Lymphödem, SP: Studienpopulation, w: weiblich.

Die von Krackowizer ermittelte Epidermis- und Cutisbreite bei Gesunden zeigt eine geringere Epidermis- und Cutisbreite als in unserer Kontrollgruppe. Ein Grund dafür könnte die Nutzung eines 12 MHz Ultraschallkopfes von Krackowizer sein, welches die Messung etwas unpräziser scheinen lässt. Die Tendenz zu niedrigeren Epidermis- und Cutisbreite stimmt mit unserer Vermutung, dass die Epidermis- und Cutisbreite bei Ge-

## Diskussion

sunden geringer ist, jedoch überein. Einen von Krackowizer ermittelten Einfluss des BMIs auf die Epidermis- und Cutisbreite konnten wir nicht bestätigen.

Die von Lee ermittelte Epidermis- und Cutisbreite stellte sich im Vergleich zu Krackowizer breiter da. Die von Lee ermittelten Messergebnisse der gesunden Haut stimmen mit den in dieser Studie ermittelten Messergebnissen eher überein, als die Werte von Krackowizer. Jedoch bestimmte Lee die Epidermis- und Cutisbreite bei Asiaten und nicht bei Kaukasiern. Lee und Hwang verglichen bereits die Epidermis- und Cutisbreite bei Asiaten und Kaukasiern. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Cutis ungefähr die gleiche Breite bei Asiaten und Kaukasiern aufweist, während die Epidermis bei Asiaten tendenziell breiter war als bei Kaukasiern **[139]**.

Auch die von Moore ermittelten Epidermis- und Cutisbreiten lassen sich nur unter Vorbehalt vergleichen. Das Patientenkollektiv besteht bei Moore aus 5 männlichen Probanden. Die Epidermis- und Cutis stellt sich bei Moore breiter da, als in unserer Kontrollgruppe **[140]**.

Da jedoch in der Literatur beschrieben ist, dass die Haut von Männern breiter ist, als von Frauen, ist dieses Ergebnis zu erwarten.

Bliznak bestimmt die Epidermis- und Cutisbreite bei 418 gesunden Probanden mittels Mammographie **[141]** und konnte, wie auch Hall, eine breitere Haut bei Männern im Vergleich zu Frauen feststellen **[142]**.

Weiterhin untersuchte Moore die Haut von Patienten mit systemischer Sklerose. Die zuvor genannte Gruppe diente als gesunde Kontrollgruppe. Auch Moore bestimmte zur Veranschaulichung den Mittelwert der an 17 Stellen gemessenen Epidermis- und Cutisbreite.

Varila maß die Epidermis- und Cutisbreite bei 53 bis 56 jährigen Frauen. Die Werte waren mit den in dieser Studie ermittelten Werten der Patientinnen mit sekundärem Lymphödem vergleichbar. Varila bestimmte jedoch die Epidermis- und Cutisbreite bei Frauen prä-, peri- und postmenopausal. Von der Studienpopulation waren sie der Population der sekundären Lymphödeme in Bezug auf Alter und BMI sehr ähnlich. Wir mussten jedoch feststellen, dass weder Alter noch BMI in unserer Studie Einfluss auf die Epidermis- und Cutisbreite hat, so dass hier eine Diskrepanz zwischen den erwarteten Werten und den tatsächlichen Werten besteht **[143]**.

Im August 2010 konnten unsere Ergebnisse von Naouri bestätigt werden. In der Studie von Naouri wurden mit einem 20 MHz- Ultraschallkopf an 3 Punkten je Bein die Epidermis- und Cutisbreite bei 11 Lymphödem-, 8 Lipödempatienten sowie 8 Kontrollprobanden bestimmt. Es konnte analog zu unseren Ergebnissen ein signifikanter Unterschied zwischen Lymph- und Lipödempatienten sowie zwischen Lymph- und Kontrollgruppe eruiert werden. Weiterhin konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Lip- und Kontrollgruppe ermittelt werden. Zudem konnte jede Krankheitsentität eindeutig identifiziert werden. Diese Studie bekräftigt eindeutig die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse [144].

### ***6.2 Einflussfaktoren auf die Epidermis- und Cutisbreite (Alter/BMI)***

In den vorgelegten Daten konnte kein Zusammenhang zwischen Alter, BMI und Hautbreite ermittelt werden. Eine Tendenz war jedoch sichtbar. Die Lipödempatientinnen wiesen den höchsten BMI sowie die geringste Epidermis- und Cutisbreite auf. Die Epidermis- und Cutisbreite der Lipödempatientinnen zeigte sich im Mittelwert nicht signifikant niedriger als die der weiblichen Kontrollgruppe. Da sie niedriger waren, wenn auch im Mittelwert nichtsignifikant, kann vermutet werden, dass der BMI, wie in der Literatur beschrieben, eventuell doch einen Einfluss auf die Hautdicke hat. Die Punkte 42,34 und 44 wiesen eine signifikant niedrigere Hautdicke auf.

Die Annahme, dass ein höherer BMI mit einer geringeren Hautdicke einhergeht, ermittelte auch Smalls 2006. Bei Smalls wurde die Epidermis- und Cutisbreite an der Schulter gemessen [145]. Auch Willson bestätigte 1982 diesen Zusammenhang. Allerdings wurde hier die Epidermis- und Cutisbreite mammär bestimmt. Je größer die Brust, desto dünner stellte sich die Haut in der Mammographie da [146].

Krackowizer ermittelte hingegen, dass ein niedriger BMI mit einer niedrigeren Epidermis- und Cutisbreite einhergeht. Allerdings konnte er diese Annahme nicht für die Punkte 35 und 45 bestätigen [147].

Fornage bestimmte 1993 die Hautbreite mit einem 20 MHz Ultraschallkopf. Die Hautbreite korrelierte in dieser Studie linear mit dem Alter. Bis zum 20. Lebensjahr stieg die Hautbreite kontinuierlich an und reduzierte sich anschließend linear zum Alter [148].



2006 konnte Smalls ebenfalls mit einem 20 MHz Ultraschallkopf die Hautbreite an Hüfte, Schulter und Wade an 30 gesunden Probandinnen messen. Verglichen zu unserer Studie konnte auch hier eine Abnahme der Epidermis- und Cutisbreite bei Erhöhung des BMIs ermittelt werden. Das Alter hatte auch in dieser Studie keinen Einfluss auf die Epidermis- und Cutisbreite **[149]**.

De Rigal und Escoffier konnten 1989 mittels Ultraschallmessung vom Unterarm feststellen, dass die Epidermis- und Cutisbreite bis zum 7. Lebensjahrzehnt konstant bleibt und anschließend langsam abnimmt **[150, 151]**.

Panyakhamlerd hingegen stellte 1999 fest, dass die Epidermis- und Cutisbreite nach der Menopause bei Frauen abnimmt jedoch nicht altersabhängig **[152]**.

Tan beobachtete einen linearen Anstieg der Epidermis- und Cutisbreite bis zum 20 Lebensjahr. Anschließend konnte eine lineare Reduktion gesehen werden **[153]**.

Leveque hat die breiteste Haut bei Männern und Frauen um das 40. Lebensjahr ermittelt **[154]**.

Hall konnte zeigen, dass die Hautbreite bei Männern und Frauen zwischen dem 20. und dem 60. Lebensjahr nur geringe Veränderungen aufwies **[155]**. Vor dem 20. Lebensjahr ist die Haut noch breiter und sinkt nach dem 60. Lebensjahr.

In unserer Studie wurden Patientinnen im Alter von 17 bis 79 gemessen. Zum größten Teil fallen die Patientinnen jedoch in das Zeitintervall vom 20. bis zum 60. Lebensjahr. In diesem Zeitintervall ist in der Literatur die geringste altersabhängige Schwankung in der Epidermis- und Cutisbreite angegeben. Somit bestätigt die Literatur, dass in dieser Altersgruppe das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Epidermis- und Cutisbreite hat.

### **6.3 Einsatzmöglichkeiten von Ultraschallmessungen der Cutis**

Die Sonographie der Haut bietet viele Einsatzmöglichkeiten, so dass die Ermittlung der Epidermis- und Cutisbreite bei vielen Fragenstellungen hilfreich sein kann. Höhere Frequenzen bieten mehr Präzision, sind aber aufgrund der geringen Eindringtiefe nur für kleinere Läsionen geeignet. Niedrigere Frequenzen z.B. 20 MHz bieten einen guten Kompromiss zwischen Eindringtiefe und Genauigkeit der Messung.

## 7 Zusammenfassung

### Zielsetzung der Studie

Bei 71 Patienten mit chronischen Schwellungen der Beine wurde die Hautdicke (Epidermis, Cutis) durch Ultraschall ermittelt, um herauszufinden, ob sich die Hautdicke bei verschiedenen lymphologischen Krankheitsbildern unterscheidet.

### Methodik

Im Zeitraum von August 2007 bis April 2008 wurden 71 Patienten mit Beinschwellungen unterschiedlicher Genese untersucht. Hierfür wurden Patienten mit primären Beinlymphödemen (Stadium II), sekundären Beinlymphödemen (Stadium II) und Lipödemen in die Studie eingeschlossen. Die ultraschallgestützte Hautdickenmessung erfolgte an 12 Messpunkten im Bereich der Beine. Zum Vergleich der Hautdicke bei gesunden Probanden erfolgte die Messung in gleicher Art und Weise bei einer Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurden Einflussfaktoren auf die Hautdicke untersucht.

### Ergebnisse

Die Patienten mit primärem Beinlymphödem zeigten die größten Werte bzgl. der Hautdicke (HD=1,256 mm  $p<0,0005$ ), gefolgt von Patienten mit sekundärem Beinlymphödem (HD=1,180 mm,  $p=0,008$ ). Beide Gruppen unterschieden sich signifikant von der Kontrollgruppe. Lipödempatienten wiesen keinen signifikanten (HD=1,124 mm,  $p=0,539$ ) Unterschied der Hautdicke im Vergleich zur Kontrollgruppe (HD= 1,153 mm) auf. Der Einfluss von BMI und Alter auf die Hautdicke war bei keiner der 3 Gruppen signifikant. Kritisch anzumerken bleibt, dass die Erkrankungsdauer in den Messungen nicht berücksichtigt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass die Dauer der Erkrankung einen Einfluss auf die Hautdicke hat. In Zukunft folgende Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv könnten Aufschluss geben.

### Diskussion

Die ultraschallgestützte Bestimmung der Hautdicke bei Patienten mit Beinschwellung kann neben der klinischen Beurteilung der Befunde als ergänzende apparative Messmethode eingesetzt werden. Die Punkte 41 und 46 wiesen beim primären und sekundären Lymphödem einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Zur Objektivierung von Lymphödembefunden und zur Therapieevaluation empfehlen wir die Ermittlung der Epidermis- und Cutisbreite an den Punkten 41 und 46 sowie an den Äquivalenz-

## Zusammenfassung

Punkten der linken Seite (Punkte 31 und 36). Ergänzend sollte die Ermittlung des Mittelwertes aller gemessenen Meßpunkte erfolgen, um eine möglichst genaue Bestimmung der Zunahme der Epidermis- und Cutisbreite zu gewährleisten.

In Zukunft kann dieses Verfahren ubiquitär zur Objektivierung von Ödembefunden, zur Therapieevaluation und zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes eingesetzt werden.

## 8 Literaturverzeichnis

- [1] Kuhnke. Volumenbestimmung aus Umfangsmessungen. *Folia angiologica*, 7(1):22–24, 1976.
- [2] Fischbach JU, Göltner E. Eine neue Messmethode zur Erfassung von Armödemmen nach Brustkrebsbehandlung. *Therapiewoche*, 36:905–909, 1986.
- [3] Kaloudi O, Bandinelli F, Filippucci E, Conforti ML, Miniati I, Guiducci S, Porta F, Candelieri A, Conforti D, Grassiri G, Grassi W, Matucci-Cerinic M. High frequency ultrasound measurement of digital dermal thickness in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1140-3. Epub 2009 Sep 17.
- [4] A K Scheel, K-G A Hermann, S Ohrndorf, C Werner, C Schirmer, J Detert, M Bollow, B Hamm, G A Müller, G R Burmester, and M Backhaus. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006 May; 65(5): 595–600. Published online 2005 September 28. doi: 10.1136/ard.2005.041814.
- [5] Li SC, Liebling MS. The use of Doppler ultrasound to evaluate lesions of localized scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Jul;11(3):205-11.
- [6] Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5):786-91. Epub 2009 Feb 10.
- [7] Mellor RH, Bush NL, Stanton AW, Bamber JC, Levick JR, Mortimer PS. Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer-related lymphedema. *Breast J*. 2004 Nov-Dec;10(6):496-503.
- [8] Seifart U, Albert US, Heim ME, Hübner J, Jungkunz W, Prokein R, Rick O, Hoffmann M, Engenhart-Cabillic R, Kopp I, Wagner U, Kalder M. [Lymphedema in

- patients with breast cancer--a consensus regarding diagnostics and therapy in patients with postoperative lymphedema after primary breast cancer]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2007 Dec;46(6):340-8.
- [9] U. Seifart, A. Stibane, J. Barth, H-H Müller, K. Derichsweiler, H. Minning, K. Zamzow, S. Thommes, J.Brand, M. Kalder, U. Wagner, U- S Albert. Ultrasonographische Hautschichtendickenmessung zur Diagnostik des Armlymphödems bei Patientinnen mit Mammakarzinom: Interimsanalyse einer Multi-centerstudie.
- [10] Vilana R, Puig S, Sanchez M, Squarcia M, Lopez A, Castel T, Malveyh J. Preoperative assessment of cutaneous melanoma thickness using 10-MHz sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Sep;193(3):639-43.
- [11] Machet L, Belot V, Naouri M, Boka M, Mourtada Y, Giraudeau B, Laure B, Perri-naud A, Machet MC, Vaillant L. Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Sep;35(9):1411-20. Epub 2009 Jul 17.
- [12] Guitera P, Li LX, Crotty K, Fitzgerald P, Mellenbergh R, Pellacani G, Menzies SW. Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):364-9. Epub 2008 Jun 28.
- [13] Gambichler T, Moussa G, Bahrenberg K, Vogt M, Ermert H, Weyhe D, Altmeyer P, Hoffmann K. Preoperative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: a comparative study. *Dermatol Surg*. 2007 Jul;33(7):818-24.
- [14] Hayashi K, Koga H, Uhara H, Saida T. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness in determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):426-30. Epub 2009 Oct 25.

- [15] Mogensen M, Nürnberg BM, Forman JL, Thomsen JB, Thrane L, Jemec GB. In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1026-33. Epub 2009 Jan 12.
- [16] Lacarrubba F, Patania L, Perrotta R, Stracuzzi G, Nasca MR, Micali G. An open-label pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of a silicone gel in the treatment of hypertrophic scars using clinical and ultrasound assessments. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):50-3.
- [17] Kobus KF, Dydymski T. Quantitative Dermal Measurements Following Treatment With AirGent. *Aesthet Surg J*. 2010 Sep 1;30(5):725-9.
- [18] Cagle PE, Dyson M, Gajewski B, Lukert B. Can dermal thickness measured by ultrasound biomicroscopy assist in determining osteoporosis risk? *Skin Res Technol*. 2007 Feb;13(1):95-100.
- [19] Kubik S. Anatomie des Lymphgefäßsystems. In: Földi M, Földi E, Kubik S, Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten. 5 ed. Urban und Fischer, München und Jena 2005.
- [20] Zöltzer H. Das initiale Lymphendothel ist aktiv an der Lymphbildung beteiligt. *LymphForsch* 2001; 5 (1): 7-17.
- [21] Zöltzer H, Suarez- Sabatés C. Ultrastrukturelle Besonderheiten des Lymphendothels- Eine transemissionselektronenmikroskopische Studie. *LymphForsch* 2002; 6 (2): 69-78.
- [22] Castenholz C, Zöltzer H. Neue Erkenntnisse zur immunologischen Bedeutung des Endothels initialer Lymphbahnen mit Hilfe der konfokalen Laser- Scanning- Mikroskopie. *Eur J Lymphol* 1995; 19: 75-85.
- [23] Földi M. Der Schlüssel zur Klinik des Lymphödems. *Klinikerzt* 1999; 28: 6-10.

## Literaturverzeichnis

- [24] Berens von Rautenfeld D, Schacht V. Übergeordnete funktionelle und klinische Aspekte der lymphvaskulären Organisation von Lymphknoten in der Onto- und Phylogenese. Zugleich die These einer sogenannten postnatalen Rekapitulationsregel. In: Kaiserling E, Kröber SM, Ruck P, eds. *Lymphologica*. Tübingen. Kagerer Kommunikation, Bonn, 1997; 30-35.
- [25] Kaiserling E. Pathophysiologie der Lymphknoten- Lymphangiologische Aspekte. *Kliniker* 1999; 28: 19-23.
- [26] Földi E, Földi M. Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. In: Földi M, Kubik S, eds. *Lehrbuch für Lymphologie*. % Ed, Urban&Fischer, München-Jena 2002; 210-251.
- [27] Daróczy J. Morphologische Veränderungen des Bindegewebes beim chronischen Lymphödem. In: Berens von Rautenfeld D, Weissleder H, eds. *Lymphologica*. Kagerer Kommunikation, Bonn 1992; 66–67.
- [28] Castenholz A. Functional microanatomy of initial lymphatics with special consideration of the extracellular matrix. *Lymphology* 1998; 31: 101-118.
- [29] Leu HJ. Die Bedeutung des Ödems aus morphologischer Sicht. In: GDL, ed. *Ödem*. Perimed, Erlangen 1988; 26-30. Leu HJ. Pathologische Morphologie und Histopathologie der Lymphgefäße. In: Rieger H, Schoop W, eds. *Klinische Angiologie*. Heidelberg Berlin: Springer, 1998; 1150- 1152.
- [30] Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E. Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;47(1):124-7.
- [31] Huth F. General pathology of the lymphvascular system. In: Földi M, Casley-Smith JR, eds. *Lymphangiology*. Schattauer, Stuttgart- New- York 1983; 215-334.
- [32] Herpertz U. Lymphödem und Erysipel. *LymphForsch* 1998; 2 (2): 100-105.



## Literaturverzeichnis

- [33] Brunner U. Klinik und Farbstofftest beim primären Lymphödem der Beine. GDL, ed. 1. Kongress Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen, pages 39–47, 1985.
- [34] Dürr H, Pellengahr C, Nerlich A et al. Stewart- Treves syndrome as a rare complication of the hereditary lymphedema. *VASA* 2004; 33: 42-45.
- [35] Mendez R, Capdevila A, Tellado MG et al. Kaposiform hemangioendothelioma associated with Milroy`s disease (primary hereditary lymphedema). *J Pediatr Surg* 2003; 38: E9-12.
- [36] Hellbom B, Smola MG. Lymphangiosarkom als seltene maligne Folge des chronischen Lymphödems. In: Baumeister RGH, ed. *Lymphologica*, Jahresband. Medikon, München 1990; 114-115.
- [37] Tiedjen KU, Niederauer HH, Schultz-Ehrenburg U. Zur Pathogenese der Papillomatosis cutis lymphostatica. In: Berens von Rautenfeld D, Weissleder H, eds. *Lymphologica* 91, Kagerer Kommunikation, Bonn 1991; 131–134.
- [38] Puech-Leao P, de Andrade MF, Nishinari K. Intertrigo in patients with lower limb lymphedema. Clinical and laboratory correlation. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1998; 53:3–5.
- [39] Svestkova S, Benda K. Incidence rate of recurrent erysipelas in our lymphedema patients. In: *Witte MH, Witte CL, ed. 14th International Congress of Lymphology. Washington DC: International Society of Lymphology, 1993; 519–522.*
- [40] R. E. Ferrell, K. L. Levinson, J. H. Esman, M. A. Kimak, E. C. Lawrence, M. M. Barmada, and D. N. Finegold. Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*, 7(13):2073–2078, Dec 1998.
- [41] Schwarz. Die Häufigkeit des primären Lymphödems. Eine epidemiologische Studie an über 1000 Probanden. *vasomed aktuell*, 1:29–34, 1990.
- [42] R. Stemmer. [a clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema]. *Vasa*, 5(3):261–262, 1976.

## Literaturverzeichnis

- [43] Brunner U. Klinik und Farbstofftest beim primären Lymphödem der Beine. GDL, ed. 1. Kongress Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen, pages 39–47, 1985.
- [44] G. Brice, A. H. Child, A. Evans, R. Bell, S. Mansour, K. Burnand, M. Sarfarazi, S. Jeffery, and P. Mortimer. Milroy disease and the vegfr-3 mutation phenotype. *J Med Genet*, 42(2):98–102, Feb 2005.
- [45] J. B. Kinmonth and J. H. Wolfe. Fibrosis in the lymph nodes in primary lymphoedema. histological and clinical studies in 74 patients with lower-limb oedema. *Ann R Coll Surg Engl*, 62(5):344–354, Sep 1980.
- [46] Brunner U. Klinik und Farbstofftest beim primären Lymphödem der Beine. GDL, ed. 1. Kongress Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen, pages 39–47, 1985.
- [47] Svestkova S, Benda K. Incidence rate of recurrent erysipelas in our lymphedema patients. In: *Witte MH, Witte CL, ed. 14th International Congress of Lymphology. Washington DC: International Society of Lymphology, 1993; 519–522.*
- [48] Herpertz U. Das Erysipel bei Ödempatienten. In: Clodius Baumeister RGH, Földi E et al., eds., *Lymphologica, Jahresband. Medikon, München 1989; 57-59.*
- [49] Seifart U, Albert US, Heim ME, Hübner J, Jungkunz W, Prokein R, Rick O, Hoffmann M, Engenhardt-Cabillic R, Kopp I, Wagner U, Kalder M. [Lymphedema in patients with breast cancer--a consensus regarding diagnostics and therapy in patients with postoperative lymphedema after primary breast cancer]. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2007 Dec;46(6):340-8.
- [50] Schmidt KR, Welter H, Pfeifer KJ, Becker HM. Lymphangiographische Untersuchung zum Extremitätenödem nach rekonstruktiven Gefäßeingriffen im Femoropoplitealbereich. *Fortschr Röntgenstr* 1978;128:194-202.
- [51] Partsch H. Lokalisiertes Lymphödem der Extremität. In: GDL, ed. *Ödem. Perimed, Erlangen 1986; 124-127.*

## Literaturverzeichnis

- [52] Slavin SA, Upton J, W.D. K, Van de Abbeele AD. An investigation of lymphatic function following free- tissue transfer. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 730- 741.
- [53] Földi M, Földi E, Die chronisch venöse bzw. venös- lymphostatische Insuffizienz. In: Földi M, Földi E, Kubik S, Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseur und Physiotherapeuten. 5 ed. Urban und Fischer, München und Jena 2005.
- [54] Daróczy J. Morphologische Veränderungen des Bindegewebes beim chronischen Lymphödem. In: Berens von Rautenfeld D, Weissleder H, eds. *Lymphologica*. Kagerer Kommunikation, Bonn 1992; 66–67.
- [55] Hutzschenreuter P, Brümmer H, Lymphbildung und Lymphtransport beim experimentellen Lymphödem. *Aktuelle Beiträge zur Manuellen Lymphdrainage*. Heidelberg, K.F.Haug. Bd3: 11-18.
- [56] Johansson, E. Lie, C. Ekdahl. J. Lindfeldt: A randomized study comparing manual lymphdrainage with sequential pneumatic compression for treatment of post-operative lymphedema. *Lymphology* 1998; 31: 56-64.
- [57] Mortimer PS, Badger C, Clarke J, Pallet J. A double blind, randomized, parallel group, placebo- controlled trial of O- (beta- hydroxy- ethyl)- rutosides in chronic arm oedema resulting from breast cancer treatment. *Phlebology* 1995;10: 51-55.
- [58] Lorinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Lack of effekt of coumarin in women with lymphedema after treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 346-350.
- [59] Bockarie MJ, Alexander ND, Hyun P et al. Randomised community- based trial of annual single- dose diethylcarbamazine with or without ivermectin against *Wuchereria bancrofti* infection in human beings and mosquitoes. *Lancet* 1998; 351: 162-168.
- [60] Allard P, Stücker M, von Kobyletzki G et al. Zyklische intravenöse Antibiose als effizientes Therapiekonzept des chronisch- rezidivierenden Erysipel. *Hautarzt* 1999; 50: 34-38.

## Literaturverzeichnis

- [61] Yamamoto Y, Sugihara T. Mikrosurgical lymphaticovenous implantation for the treatment of chronic lymphedema. *Plast. Reconstr Surg* 1998;101: 157-161.
- [62] Wongtrungkapun R. Microsurgical Lymphonodovenous implantation for chronic lymphedema. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 877- 882.
- [63] Ingianni G. Microsurgical lymph- venous anastomosis in the treatment of secondary lymphoedema of the upper extremity. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2003; 35: 216- 220.
- [64] Baumeister RG, Siuda S, Bohmert H, Moser E. A microsurgical method for reconstruction of interrupted lymphatic pathways: autologous lymph-vessel transplantation for treatment of lymphedemas. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1986;20(1):141-6.
- [65] Baumeister, R. G. H.: Autogenous lymphovenous transplantation. In: Heberer: G.. Dongen van Rjam (Hrg.): *Vascular Surgery* Springer; New York 1989, 796 •799i.
- [66] Hines Allen. Lipedema of the legs: A syndrom characterized by fat legs and orthostatic edema. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 15:184–187, 1940.
- [67] FZMedNews - Dienstag, 31.07.2007, Thieme Verlagsgruppe, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart.
- [68] Schmeller W, Meier-Vollrath I, Schneider W. Lipödem verbesserte Lebensqualität durch Therapiekombinationen. *Dtsch. Ärzteblatt*, 102:1061–1067, 2005.
- [69] Breu FX, Marshall M. Das Lipödem- ein wenig beachtetes Krankheitsbild. *Vasomed*, 6:254–257, 2002.
- [70] Herpetz U. Krankheitsspektrum des Lipödems an einer lymphologischen Fachklinik- Erscheinungsformen, Mischbilder und Behandlungsmöglichkeiten. *Vasomed*, 5:301–307, 1997.
- [71] Herpetz U. Ödeme und Lymphdrainage. Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten. 2. Auflage. Schattauer, Stuttgart New York 2004, 168- 181.

## Literaturverzeichnis

- [72] Kaiserling E. Morphologische Befunde beim Lymphödem. Lipödem, Lipolymphödem. In: Földi E, Kubik S. Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseure und Physiotherapeuten. 6. Auflage, Elsevier, Urban&Fischer, München 2005, 374-378.
- [73] Harwood CA, Bull RH, Evans J, Mortimer PS. Lymphatic and venous function in lipedema. Br J Dermatol 1996; 134: 1-6.
- [74] Kaiserling E. Morphologische Befunde beim Lymphödem. Lipödem, Lipolymphödem. In: Földi E, Kubik S. Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner, Masseure und Physiotherapeuten. 6. Auflage, Elsevier, Urban&Fischer, München 2005, 374-378.
- [75] Breu FX, Marshall M. Das Lipödem- ein wenig beachtetes Krankheitsbild. Vasomed, 6:254–257, 2002.
- [76] Weissleder H, Brauer WJ. Methodik und Ergebnisse der Funktionslymphszintigraphie: Erfahrungen bei 924 Patienten. Phlebologie, 31:118–125, 2002.
- [77] Wienert V, Földi E, Schmeller W, Rabe E. Leitlinie: Lipödem der Beine. Phlebologie 2005; 34: 38- 40.
- [78] Kuhnke. Volumenbestimmung aus Umfangsmessungen. Folia angiologica, 7(1):22–24, 1976.
- [79] Fischbach JU, Göltner E. Eine neue Messmethode zur Erfassung von Armödemmen nach Brustkrebsbehandlung. Therapiewoche, 36:905–909, 1986.
- [80] Schuchhardt C. Vergleichende Untersuchung zur Volumenerfassung von Extremitäten durch optoelektronische und plethysmographische Messung. Lymph Forsch, 7(1):22–24, 2003.
- [81] Herpetz U. Messung und Dokumentation von Ödemen. Lymphol 1994; 18: 24-30.
- [82] Kasseroller R. Das LVF- Meßsystem, Eine Möglichkeit der Klassifizierung des Lymphödems. LymphForsch 1999; 3:11-16.

## Literaturverzeichnis

- [83] Einstein DM, Singer AA, Chilcote WA, Desai RK. Abdominal lymphadenopathy: spectrum of CT findings. *RadioGraphics* 1991; 11: 457- 472.
- [84] Alexander H, Miller DL. Determining skin thickness with pulsed ultra sound, *J Invest Dermatol.* 1979 Jan;72(1):17-9.
- [85] Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA. Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol.* 1982 Jun;106(6):657-67.
- [86] Diana A, Preziosi R, Guglielmini C, Degliesposti P, Pietra M, Cipone M. High-frequency ultrasonography of the skin of clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2004 Dec;65(12):1625-30.
- [87] Dreyer G, Figueredo- Silva J, Carvalho K, Amaral F, Ottesen EA. Lymphatic filariasis in children: adenopathy and its evolution in two young girls. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 204-207.
- [88] Dlugy E et al. Konen O, Rathaus V. Childhood abdominal cystic lymphangioma. *Pediatr Radiol*, 32:88–94, 2002.
- [89] Batsa L et. al Mand S, Debrah A. Reliable and frequent detection of adult wuchereria bancrofti in Ghanaian women by ultrasonography. *Trop Med Int Health*, 9:1111–1114, 2004.
- [90] Ross N Peters PE Vassallo P, Wernecke K. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: The role of high- resolution us. *Radiology*, 183:215–220, 1992.
- [91] Wittenberg G et al., Tschammler A, Knitter J. Quantifizierung der Lymphknoten-perfusion mittels farbkodierter Duplexsonographie. *Fortschr Röntgenstr.*, 163:203–209, 1995.
- [92] Elliott ST Grainger AJ, Hide IG. The ultrasound appearances of scrotal edema. *Eur J Ultrasound Obstet Gynecol*, 8:33–37, 1998.

## Literaturverzeichnis

- [93] Gardini E et al. Salvi M, de Chiara F. Echographic diagnosis of pretibial myxedema in patients with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*, 131:113–119, 1994.
- [94] Marshall M. Differentialdiagnostische Abklärung des Lymph-, Lip- und Phlebödems mittels hochauflösender (Duplex-)Sonographie. *Lymphol* 1996; 20: 79-86.
- [95] Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA. Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol*. 1982 Jun;106(6):657-67.
- [96] Fornage BD, McGavran MH, Duvic M, Waldron CA. Imaging of the skin with 20-MHz US. *Radiology*. 1993 Oct;189(1):69-76.
- [97] Fornage BD, Deshayes JL. Ultrasound of normal skin. *J Clin Ultrasound*. 1986 Oct;14(8):619-22.
- [98] Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5):786-91. Epub 2009 Feb 10.
- [99] Gambichler T, Moussa G, Bahrenberg K, Vogt M, Ermert H, Weyhe D, Altmeyer P, Hoffmann K. Preoperative ultrasonic assessment of thin melanocytic skin lesions using a 100-MHz ultrasound transducer: a comparative study. *Dermatol Surg*. 2007 Jul;33(7):818-24.
- [100] Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G, Raisutis R, Jasiuniene E, Kazys R. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Sep 16. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03837.x.
- [101] Hayashi K, Koga H, Uhara H, Saida T. High-frequency 30-MHz sonography in preoperative assessment of tumor thickness of primary melanoma: usefulness in

- determination of surgical margin and indication for sentinel lymph node biopsy. *Int J Clin Oncol*. 2009 Oct;14(5):426-30. Epub 2009 Oct 25.
- [102] Mogensen M, Nürnberg BM, Forman JL, Thomsen JB, Thrane L, Jemec GB. In vivo thickness measurement of basal cell carcinoma and actinic keratosis with optical coherence tomography and 20-MHz ultrasound. *Br J Dermatol*. 2009 May;160(5):1026-33. Epub 2009 Jan 12.
- [103] Vilana R, Puig S, Sanchez M, Squarcia M, Lopez A, Castel T, Malveyh J. Preoperative assessment of cutaneous melanoma thickness using 10-MHz sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Sep;193(3):639-43.
- [104] Machet L, Belot V, Naouri M, Boka M, Mourtada Y, Giraudeau B, Laure B, Perriaud A, Machet MC, Vaillant L. Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Sep;35(9):1411-20. Epub 2009 Jul 17.
- [105] Guitera P, Li LX, Crotty K, Fitzgerald P, Mellenbergh R, Pellacani G, Menzies SW. Melanoma histological Breslow thickness predicted by 75-MHz ultrasonography. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):364-9. Epub 2008 Jun 28.
- [106] Czirják L, Foeldvari I, Müller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47 Suppl 5:v44-5.
- [107] Kaloudi O, Bandinelli F, Filippucci E, Conforti ML, Miniati I, Guiducci S, Porta F, Candelieri A, Conforti D, Grassiri G, Grassi W, Matucci-Cerinic M. High frequency ultrasound measurement of digital dermal thickness in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1140-3. Epub 2009 Sep 17.
- [108] Li SC, Liebling MS. The use of Doppler ultrasound to evaluate lesions of localized scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Jul;11(3):205-11.



## Literaturverzeichnis

- [109] Lacarrubba F, Patania L, Perrotta R, Stracuzzi G, Nasca MR, Micali G. An open-label pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of a silicone gel in the treatment of hypertrophic scars using clinical and ultrasound assessments. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):50-3.
- [110] Kobus KF, Dydymski T. Quantitative Dermal Measurements Following Treatment With AirGent. *Aesthet Surg J.* 2010 Sep 1;30(5):725-9.
- [111] Cagle PE, Dyson M, Gajewski B, Lukert B. Can dermal thickness measured by ultrasound biomicroscopy assist in determining osteoporosis risk? *Skin Res Technol.* 2007 Feb;13(1):95-100.
- [112] Minhorst IH. Skin thickness measured by ultrasonography (US) and bone mineral density (BMD) in 94 healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1996;6(2):185. *Osteoporos Int.* 1994 Jan;4(1):32-5.
- [113] Stöberl C. Indirekte Lymphangiographie- Möglichkeiten und Grenzen der Röntgendiagnose des lymphatischen Systems. *Wien Med Wochenschr,* 149:92–94, 1999.
- [114] Schwarz U. Die Häufigkeit des primären Lymphödems. Eine epidemiologische Studie an über 1000 Probanden. *Vasomed aktuell* 1990; 1: 29-34.
- [115] Stöberl C, Partsch H. Zur Diagnose und Therapie des Lymphödems. *Phlebol Proktol* 1989; 18: 24- 29.
- [116] P. Bräutigam, E. Földi, I. Schaiper, T. Krause, W. Vanscheidt, and E. Moser. Analysis of lymphatic drainage in various forms of leg edema using two compartment lymphoscintigraphy. *Lymphology,* 31(2):43–55, Jun 1998.
- [117] Brauer WJ. Lymphszintigraphische Qualitätsstandards bei der Lymphödemiagnostik. *Lymph Forsch,* 2(2):87–91, 1998.
- [118] Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 2001; 34: 170-5.

## Literaturverzeichnis

- [119] Brauer VS, Brauer WJ. Altersabhängigkeit des Lymphtransportes beim Lipödem und Lipolymphödem. *Lymph Forsch*, 9(1):6–9, 2005.
- [120] Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 2001; 34: 170-5.
- [121] Marotel M, Cluzan R, Ghabboun S et al. Transaxial computer tomographie of lower extremity lymphedema. *Lymphology* 1998; 31: 180- 185.
- [122] Einstein DM, Singer AA, Chilcote WA, Desai RK. Abdominal lymphadenopathy: spectrum of CT findings. *RadioGraphics* 1991; 11: 457- 472.
- [123] Idy-Peretti, J. Bittoun, F. A. Alliot, S. B. Richard, B. G. Querleux, and R. V. Cluzan. Lymphedematous skin and subcutis: in vivo high resolution magnetic resonance imaging evaluation. *J Invest Dermatol*, 110(5):782–787, May 1998.
- [124] Werner GT, Kaiserling E, Rodiek S et al. Kernspintomographische Untersuchung beim Lymphödem. In: *Lymphologica* 1995. Bochum. Kagerer Kommunikation, Bonn, 1995; 39-43.
- [125] Alok Tiwari, Koon-Sung Cheng, Matthew Button, Fiona Myint, and George Hamilton. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Arch Surg*, 138(2):152–161, Feb 2003.
- [126] Weissleder R Harisinghani MG. Sensitive noninvasive detection of lymph node metastases. *PLOS Med Klin*, 1:202–209, 2004.
- [127] Moseley A, Piller N, Carati C. Combined opto-electronic perometry and bioimpedance to measure objectively the effectiveness of a new treatment intervention for chronic secondary leg lymphedema. *Lymphology*. 2002 Dec;35(4):136-43.
- [128] Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. Harvard Medical School, Boston, MA 02215, USA. *Ann Plast Surg*. 2007 May;58(5):541-3.

## Literaturverzeichnis

- [129] Ward LC Hirst C Bunce IH. Centre for Medical Cornish BH, Thomas BJ and University of Queensland Brisbane Australia. Health Physics, Queensland University of Technology. A new technique for the quantification of peripheral edema with application in both unilateral and bilateral cases. *Angiology*, 53(1):41–7, 2002 Jan-Feb.
- [130] Alexander H, Miller DL (1979) Determining skin thickness with pulsed ultrasound. *J Invest Dermatol* 72 : 17-19.
- [131] Hoffmann K, el Gammal S, Altmeyer P. ; Altmeyer P, Schultz-Ehrenburg U, Luther H, editors. Handsymposium. Dermatologische Erkrankungen der Haende und Fuesse. Basel: Editiones Roche, 1988;20 MHz b-scan Sonographie an Haenden und Fuessen. p. pp 285-300
- [132] Diana A, Guglielmini C, Fracassi F, Pietra M, Balletti E, Cipone M. *Am J Vet Res*. Use of high-frequency ultrasonography for evaluation of skin thickness in relation to hydration status and fluid distribution at various cutaneous sites in dogs. 2008 Sep;69(9):1148-52.
- [133] Doldi SB, Lattuada E, Zappa MA, Pieri G, Favara A, Micheletto G. of extremity lymphedema. *Lymphology*. 1992 Sep;25(3):129-33.
- [134] Mellor RH, Bush NL, Stanton AW, Bamber JC, Levick JR, Mortimer PS. Dual-frequency ultrasound examination of skin and subcutis thickness in breast cancer-related lymphedema. *Breast J*. 2004 Nov-Dec;10(6):496-503.
- [135] Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadis P, Antoniou A, Gouliamos A, Rizos D. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg*. 1997 Oct-Dec;82(4):411-6.
- [136] Idy-Peretti, J. Bittoun, F. A. Alliot, S. B. Richard, B. G. Querleux, and R. V. Cluzan. Lymphedematous skin and subcutis: in vivo high resolution magnetic resonance imaging evaluation. *J Invest Dermatol*, 110(5):782–787, May 1998.

## Literaturverzeichnis

- [137] Marotel M, Cluzan R, Ghabboun S et al. Transaxial computer tomographie of lower extremity lymphedema. *Lymphology* 1998; 31: 180- 185.
- [138] Hadjis NS, Carr DH, Banks L et al. The role of CT in the diagnosis of primary lymphedema of the lower limb. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 361-4.
- [139] Lee Y, Hwang K. Skin thickness of Korean adults. *Surg Radiol Anat.* 2002 Aug-Sep;24(3-4):183-9. Epub 2002 Jul 12.
- [140] Moore TL, Lunt M, McManus B, Anderson ME, Herrick AL. Seventeen-point dermal ultrasound scoring system--a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2003 Dec;42(12):1559-63. Epub 2003 Jul 16.
- [141] Bliznak J, Staple TW. Roentgenographic measurement of skin thickness in normal individuals. *Radiology.* 1975 Jul;116(1):55-60.
- [142] Hall DA, Blackett AD, Zajac AR, Switala S, Airey CM. Changes in skinfold thickness with increasing age. *Age Ageing.* 1981 Feb;10(1):19-23.
- [143] Varila E, Sievänen H, Vuori I, Oksanen H, Punnonen R. Limited value of ultrasound measured skin thickness in predicting bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Maturitas.* 1995 Jan;21(1):45-9.
- [144] Naouri M, Samimi M, Atlan M, Perrodeau E, Vallin C, Zakine G, Vaillant L, Machet L. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol.* 2010 Aug;163(2):296-301. Epub 2010 Apr 16.
- [145] Smalls LK, Randall Wickett R, Visscher MO. Effect of dermal thickness, tissue composition, and body site on skin biomechanical properties. *Skin Res Technol.* 2006 Feb;12(1):43-9.
- [146] Willson SA, Adam EJ, Tucker AK. Patterns of breast skin thickness In normal mammograms. *Clin Radiol.* 1982 Nov;33(6):691-3.

## Literaturverzeichnis

- [147] Krackowizer P. Sonographische Dickenmessung der Cutis. Grundlage für die sonographische Lymphödemdiagnostik. Dissertation an der Universität Innsbruck 2007.
- [148] Fornage BD. Sonography of the skin and subcutaneous tissues. *Radiol Med.* 1993 May;85(5 Suppl 1):149-55.
- [149] Smalls LK, Randall Wickett R, Visscher MO. Effect of dermal thickness, tissue composition, and body site on skin biomechanical properties. *Skin Res Technol.* 2006 Feb;12(1):43-9.
- [150] de Rigal J, Escoffier C, Querleux B, Faivre B, Agache P, Lévêque JL. Assessment of aging of the human skin by in vivo ultrasonic imaging. *J Invest Dermatol.* 1989 Nov;93(5):621-5.
- [151] Escoffier C, de Rigal J, Rochefort A, Vasselet R, Lévêque JL, Agache PG. Age-related mechanical properties of human skin: an in vivo study. *J Invest Dermatol.* 1989 Sep;93(3):353-7.
- [152] Panyakhamlerd K, Chotnopparatpattara P, Taechakraichana N, Kukulprasong A, Chaikittisilpa S, Limpaphayom K. Skin thickness in different menopausal status. *J Med Assoc Thai.* 1999 Apr;82(4):352-6.
- [153] Tan CY, Statham B, Marks R, Payne PA. Skin thickness measurement by pulsed ultrasound: its reproducibility, validation and variability. *Br J Dermatol.* 1982 Jun;106(6):657-67.
- [154] Leveque JL, de Rigal J, Agache PG, Monneur C. Influence of ageing on the in vivo extensibility of human skin at a low stress. *Arch Dermatol Res.* 1980;269(2):127-35.
- [155] Hall DA, Blackett AD, Zajac AR, Switala S, Airey CM. Changes in skinfold thickness with increasing age. *Age Ageing.* 1981 Feb;10(1):19-23. Ward LC Hirst C

## Literaturverzeichnis

Bunce IH. Centre for Medical Cornish BH, Thomas BJ and University of Queensland Brisbane Australia. Health Physics, Queensland University of Technology. A new technique for the quantification of peripheral edema with application in both unilateral and bilateral cases. *Angiology*, 53(1):41–7, 2002 Jan-Feb.

## 9. Verwendete Abkürzungen

BMI = Body Mass Index

bzw. = beziehungsweise

ca. = circa

CT = Computertomographie

CVI = chronisch venöse Insuffizienz

d.h. = das heißt

k.A.: keine Angabe,

Kontr.: Kontrollgruppe

Krack.: Krackowizer

KPE = komplexe, physikalische Entstauung

Lip. =Lipödem

m = männlich

MP = Messpunkte

MRT = Magnetresonanztomographie

MW = Mittelwerte gesamt

Prim. = primäres Lymphödem

Sek. = sekundäres Lymphödem

SP = Studienpopulation

SPECT = single photon emission Computertomographie

u.a. = unter anderem

v.a. = vor allem

w = weiblich

z.B. = zum Beispiel

## 10. Erklärung

„Ich, Amelie Tanneberger, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Objektivierung von Ödembefunden mittels ultraschallgestützter Hautdickenmessung selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift



## **11. Danksagung**

Frau Dr. med. Anett Reißhauer gilt mein besonderer Dank hinsichtlich der Anregung des Themas, der Bereitstellung von Materialien und der fachlichen intensiven Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit.

Auch danke ich Frau Dr. med. Silke Jahr und Frau Dr. med. Kirsten Mathiske-Schmidt, die mir jederzeit als kompetente Ansprechpartnerinnen zur Seite standen.

Für die Unterstützung bei der Erstellung der Statistik richte ich meinen Dank an Frau Dr. Kuchler sowie an Frau Langer für die Organisation.