

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie (CC12)
Arbeitsbereich Physikalische Medizin
(Fachvertreter Prof. Gerd- Rüdiger Burmester)

Habilitationsschrift

Physikalische Therapie des Lymphödems

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Physikalische und Rehabilitative Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Anett Reißhauer
geboren in Ebersbach

Eingereicht: Dezember 2021
Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in: Frau Prof. Dr. Tatjana Paternostro-Sluga
2. Gutachter/in: Herr Prof. Dr. Uwe Lange

Inhaltsverzeichnis

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis	3
1. Einleitung	4
1.1. Lymphödemerkrankungen	4
1.1.1. Ätiologie und Epidemiologie	4
1.1.2. Klinische Präsentation.....	6
1.1.3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	7
1.1.4. Ökonomische Bedeutung.....	7
1.1.5. Diagnostik.....	8
1.1.6. Therapie	9
1.2. Fragestellungen	12
2. Eigene Arbeiten.....	14
2.1. Übersicht der vorgelegten Manuskripte	14
2.2. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen (Manuskript 1).....	15
2.3. Veränderung des transkutanen gemessenen Sauerstoffpartialdruckes durch manuelle Lymphdrainage (Manuskript 2)	26
2.4. Lymphdrainage mit niedrigfrequent wechselnden elektromagnetischen Feldern (Tiefenoszillation) (Manuskript 3)	32
2.5. Elastische Tapes als alleinige oder adjuvante Therapieoption (Manuskript 4)	40
2.6. Medizinische Adaptive Kompressionssysteme (Manuskripte 5 und 6).....	51
3. Diskussion	70
3.1. Komorbide Adipositas und Adipositas-assoziiertes Lymphödem	70
3.2. Weitere Komorbiditäten, Multimorbidität.....	74
3.4. Lymphgefäßsystem und Bewegung.....	76
3.5. Beantwortung der Fragestellungen.....	78
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	80
Tabellen	82
Literaturverzeichnis.....	83
Danksagung	94
Erklärung	95

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
DOI	Digital Object Identifier
FS	Flachstrick
HRQoL	Health-related quality of life, gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICG	Indocyaningrün
KG	Krankengymnastik
KPE	Komplexe Physikalische Entstauungstherapie
m	Männlich
MAK	Medizinische Adaptive Kompressionssysteme
MLD	Manuelle Lymphdrainage
MR	Magnetresonanz
pL	Primäres Lymphödem
PROM	Patient reported outcome measures
sL	Sekundäres Lymphödem
SSI	Static Stiffness Index
USD	US-Dollar
w	Weiblich

1. Einleitung

1.1. Lymphödemerkrankungen

1.1.1. Ätiologie und Epidemiologie

Das lymphatische System des Körpers gliedert sich in die lymphatischen Organe und das Lymphgefäßsystem (1). Das Lymphgefäßsystem ist, verglichen mit dem Blutgefäßsystem, kein geschlossener Kreislauf sondern als unidirektionaler Halbkreislauf angelegt und leitet die Lymphflüssigkeit aus dem Interstitium in die Venenwinkel (2). Lediglich im zentralen Nervensystem finden sich keine Lymphgefäße, hier erfolgt die Drainage über das Gliazell-lymphatische System (3-5).

Die Existenz einer relevanten venösen Rückresorption aus dem Interstitium gilt inzwischen als widerlegt (6). Dagegen scheint es eine relevante Resorption in den Lymphknoten zu geben (7). Kann das Lymphgefäßsystem, anlagebedingt oder aus erworbenen Gründen, die anfallende Lymphflüssigkeit – bestehend Zellen, Proteinen und Makromolekülen – nicht mehr entsprechend abtransportieren bzw. „drainieren“, entwickelt sich ein Lymphödem (8). Beim Lymphödem handelt es sich um ein eiweißreiches interstitielles Ödem (9). Durch Akkumulation sogenannter lymphpflichtiger Lasten im Gewebe werden unterschiedliche Veränderungen ausgelöst, die chronisch verlaufen und zu typischen Gewebeveränderungen führen (2, 8). Es entwickelt sich eine bindegewebige Proliferation durch die exzessive Ablagerung von Substanzen der extrazellulären Matrix und von Adipozyten (8). Die eingeschränkte Mikrozirkulation mit einerseits verlängerter Diffusionsstrecke zur Gewebe- und Hautversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, sowie andererseits die anfallenden Metaboliten durch eingeschränkten Abtransport, führen zu chronisch inflammatorischen Prozessen und letztlich zur Fibrosierung (8, 10-12).

Das Lymphödem ist in der AWMF-Leitlinie definiert als „chronisch entzündliche Erkrankung des Interstitiums als Folge einer primären (anlagebedingten) oder sekundären (erworbenen) Schädigung des Lymphdrainagesystems (...), also der initialen Lymphgefäße (Lymphkapillaren, Lymphsinus), Präkollektoren, Lymphkollektoren, Lymphstämme und/oder Lymphknoten“ (2, 8). Abgekürzter definiert ein internationales Konsensdokument das Lymphödem als

„Symptom oder Befund einer zugrundeliegenden Erkrankung des lymphatischen Systems“ (8). Das klinische Bild ist dabei meist eindrücklich und macht daher nur selten eine bildgebende Diagnostik notwendig (2, 8).

Entsprechend der Ätiologie werden primäre und sekundäre Lymphödeme unterschieden. Primäre Lymphödeme gehen dabei auf eine genetisch bedingte Ursachen von der Lymphgefäßaplasie oder -hypoplasie bzw. -hyperplasie bis hin zur Lymphknotenagenesie zurück (9). Verschiedene genetische Mutationen sind bereits bekannt, klinisch treten einige davon als Teil von kongenitalen Syndromen auf (13-22).

Im klinischen Alltag dominieren die sekundären Lymphödeme, deren mögliche Ursachen vielfältig sind und von operativen Eingriffen (besonders Lymphonodektomien) über Radiatio, maligne Prozesse, Verletzungen, Infektionen mit Beteiligung des Lymphgefäßsystems (besonders Filariasis) und Adipositas bis zu den fortgeschrittenen Stadien der chronisch-venösen Insuffizienz reichen (23-26). Sekundäre Lymphödeme mit positiver onkologischer Anamnese werden auch als *sekundär maligne*, ohne Vorliegen einer Assoziation mit Krebserkrankungen als *sekundär benigne* bezeichnet. Eher selten, oder selten als ein solches diagnostiziert, tritt das artifizielle Lymphödem im klinischen Alltag auf (27).

Die Prävalenz chronischer Ödeme unter Krankenhauspatienten beträgt bis zu 38% (28). Die Häufigkeit des Auftretens speziell von Lymphödem kann nur geschätzt werden, da genaue Angaben nicht vorliegen. In der Bonner Venenstudie bestand bei 1,8% der untersuchten Stichprobe ein klinisch manifestes Lymphödem mit ausgeprägtem, bei 14% mit leicht positivem Stemmer'schem Zeichen. Das Zeichen nach Stemmer ist dabei ein pathognomonisches Zeichen eines Lymphödems und beschreibt die Unmöglichkeit der Faltenbildung /-abhebung im Bereich der Zehenrücken, meist beginnend am zweiten Zehenrücken) (29, 30). In der AWMF-Leitlinie wird daraus eine Hochrechnung von 1,47 Mio. Erkrankten in Deutschland abgeleitet (9). Weltweit sind unterschiedliche Prävalenzdaten zu vermuten, da parasitär verursachte Lymphödeme (bspw. bei Filariasis) in unseren Breitengraden nicht endemisch sind (29, 31, 32).

Klar ist, dass Frauen sehr viel häufiger als Männer betroffen sind. Überwiegend wird die Verteilung beim primärem Lymphödem männlich zu weiblich mit 1:5 angegeben (2, 9, 33). Eigene Untersuchungen ergaben eine Verteilung von 1:9 zuungunsten des weiblichen Geschlechts (34). Evident ist auch, dass untere Extremitäten wesentlich häufiger als obere

Extremitäten und deutlich nachrangig andere Körperregionen betroffen sind (35). Ein in den letzten Jahren beobachteter Aspekt ist die zunehmende Häufigkeit Adipositas-bedingter sekundärer Lymphabflussstörungen (34). Diese treten auch gehäuft im Bereich der unteren, seltener an den oberen Extremitäten auf. Dabei wird ein BMI-Schwelle diskutiert, über der das auftretende Lymphödem irreversibel sei (36). Auch an Bauchschürzen oder sogenannten Wammen, wulstartige Fettgewebsvermehrungen, zum Beispiel im Oberschenkelbereich, treten Adipositas-assoziierte lokalisierte Lymphabflussstörungen auf, die dann in Teilen der Literatur als massives lokalisiertes Lymphödem oder hyperplastische Hautfalten bezeichnet werden (37). Abzugrenzen ist das Lipödem, das eine disproportionale und symmetrische Fettgewebsvermehrung darstellt, die durch Schmerzhaftigkeit und Hämatomneigung charakterisiert ist, nicht jedoch per se ein Ödem darstellt (38-42). In massiven Ausprägungen kann, vergleichbar der Adipositas, eine sekundäre lymphatische Abflussstörung die Folge sein. Hier tritt dann zusätzlich ein meist asymmetrisches sekundäres Lymphödem der distalen unteren Extremitäten hinzu, was die irreführende Nomenklatur als Ödem erklären mag.

1.1.2. Klinische Präsentation

Unbehandelt verläuft das Lymphödem progredient. Es wird nach klinischen Verlaufsstadien eingeteilt. Tabelle 1, siehe Anhang, stellt die Stadien vom klinisch inapparenten Latenzstadium bis zum Stadium III der „Elephantiasis“ mit ausgedehnter Fibrosierung und Fettgewebsproliferation und gehäuft auftretenden Komplikationen dar (2, 9). Verschiedene Folgeerkrankungen sind bekannt und ätiopathogenetisch durch die oben dargestellten Gewebeeränderungen erklärbar. Sehr häufig sind Mykosen, besonders der Nägel und der Interdigitalhaut (11, 43, 44). Haut- und Weichteilinfektionen treten gehäuft auf und können ihrerseits wiederum das Lymphödem verschlimmern (45, 46). In eigenen Untersuchungen zur Prävalenz treten Erysipele bei knapp 8% der Patienten auf, ohne Unterschied, ob eine primäre und sekundäre Genese des Lymphödems vorliegt (34). Auf dem Boden langjährig bestehender, meist unzureichend versorgter Lymphödeme können maligne zum Lymphangiosarkom entarten (Stewart-Treves-Syndrom) (47). Chronische venöse Insuffizienz, Ödeme anderer Genese und Adipositas können Lymphödeme aggravieren oder erhöhen das Entstehungsrisiko

(48). Über weitere Komorbiditäten gab es bislang Expertenwissen und Fallberichte, jedoch wenig strukturierte Literatur (34, 49).

1.1.3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patienten berichten von Schwellungs- und Spannungsgefühl bis hin zum Schmerz. Kleidung und Schuhe werden häufig eng oder passen nicht mehr und die betroffene Körperregion wird in ihrer Funktion gestört. Dies kann je nach Region und Ausmaß von Einschränkungen bei der Fortbewegung, der Handfunktion bis hin zu urogenitalen Funktionsstörungen reichen. Ein Lymphödem kann jedoch nicht nur die Funktionsfähigkeit deutlich reduzieren und zu Immobilität und Invalidität, sondern auch bis hin zur Entstellung, insbesondere bei sekundären Gesichtslymphödem, führen (50-53). Begleitende Aspekte, wie die Unmöglichkeit konfektionierte Kleidung und Schuhe tragen zu können werden meist gar nicht adressiert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird daher durch die körperlichen, psychischen und sozialen Folgen des Auftretens eines Lymphödems teils deutlich reduziert. Die Therapieeffekte der KPE verbessern die Lebensqualität (54).

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*health related quality of life*, HRQoL) von Lymphödempatienten gibt es inzwischen eine bessere Studienlage. Bis vor wenigen Jahren waren jedoch nur generische, keine Lymphödem-spezifischen Assessmentfragebögen verfügbar (55). Allerdings bezieht sich noch immer die verfügbare Literatur fast ausschließlich auf Patientinnen mit Brustkrebs-assoziierten Armlymphödem (50). Weniger Berücksichtigung finden bislang auch soziale Folgen, die jedoch zweifellos für die Behandlung bedeutsam sind, auch in Kombination mit Grunderkrankungen und Komorbiditäten (56).

1.1.4. Ökonomische Bedeutung

Der BARMER Heil- und Hilfsmittelreport 2018 stellt fest, dass der Verordnungsanteil, bezogen auf Heilmittel, von Lymphabflussstörungen 11,6% aller Physiotherapieverordnungen im Jahr 2017 betrug. 18,1% der Gesamtkosten für physiotherapeutische Leistungen und somit knapp

133 Mio. Euro bei insgesamt etwa 8,6 Mio. Versicherten wurden für manuelle Lymphdrainage ausgegeben (57). Im selben Jahr wurden dabei 7,84 Euro je Versichertem für Hilfsmittel zur Kompressionstherapie aufgewendet (57). Die Therapiekosten einer langfristigen KPE von Armlymphödemen nach Mammakarzinom werden für die USA mit über 3.000 USD pro Fall und Jahr angegeben (58, 59). Und dabei werden viele Patienten noch nicht einmal optimal therapiert (60). In einer deutschen Analyse aus Hamburg wurden 2017 im Durchschnitt Kosten für die Behandlung eines Lymphödems von € 5784 angegeben, wovon € 4445 (76.9%) direkte Kosten und € 1338 indirekte Kosten waren (61). Von diesen Kosten entfielen € 649 auf den Patienten selbst, der war der Krankenversicherung zugeordnet (62). Die Erwerbs- und Arbeitsfähigkeit sind durch ein Lymphödem, bei zugrundeliegenden Erkrankungen auch zusätzlich zu diesen, häufig eingeschränkt (62).

1.1.5. Diagnostik

Lymphödeme sind in der Regel anhand von Anamnese, Inspektion und Palpation zu diagnostizieren (9, 52). Dabei ist die Befunderhebung an sich relativ einfach, die richtige Befundinterpretation ist dabei jedoch stark von der lymphologischen Erfahrung des Untersuchers abhängig (2).

Ist der Befund nicht eindeutig oder besteht das Lymphödem erst im Frühstadium, bestehen Komorbiditäten oder weitere Befunde, die auf Organpathologien oder Mischödeme hinweisen, dann ist weiterführende Diagnostik indiziert (9, 52). Diese kann, neben der Ausschlussdiagnostik anderer Ödemursachen, die Lymphabstromszintigraphie und die Sonografie umfassen, nachrangig die indirekte Lymphographie (63). In der Schweiz ist die Fluoreszenz-Mikrolymphographie etabliert (64-66). Die MR-Lymphographie und die Indocyaningrün-Fluoreszenzlymphographie sind bislang überwiegend experimentell eingesetzt (67). Die direkte, sogenannte ölige Lymphographie ist heutzutage obsolet (9, 63).

Außer der Analyse von Punktaten chylöser Ergüsse stehen keine spezifischen laborchemischen Untersuchungen zur Verfügung (9). Im Falle des Verdachts primärer Lymphödeme sollte die Indikation einer humangenetischen Diagnostik geprüft werden (68-72).

Zur Volumen- und Umfangsmessung und damit auch zur Verlaufsbeurteilung wird die sogenannte Perometermessung eingesetzt, ein optoelektronisches Volumenmessgerät (73-75).

1.1.6. Therapie

Die Therapie des Lymphödems ist im Wesentlichen eine physikalische Therapie, eine symptomatische und, damit meist lebenslange, Behandlung mit dem Ziel, *patient reported outcomes* wie Schwellung, Spannungsgefühl, Schmerz und Funktionseinschränkungen, sowie letztlich immer die Lebensqualität, zu verbessern. Eine Heilung im Sinne einer *restitutio ad integrum* der Lymphtransportkapazität ist mit den bekannten Methoden nicht möglich (9).

Ansatzpunkte der Therapie sind die Beeinflussung des Lymphabstroms, der Mikrozirkulation und der Gewebefibrose, der Schutz der Haut sowie die Beeinflussung der venösen Hämodynamik mit Reduktion des interstitiellen Filtrats. Ungünstiger Weise zu oft vernachlässigt wird die Bedeutung der Therapie von Komorbiditäten (34). Primäres, objektiv messbares Ziel ist die Umfangs- und Volumenreduktion der betroffenen Körperregion, wobei nur bei frühzeitiger Diagnosestellung eine Rückführung ins Latenzstadium möglich ist (9, 52, 76).

Die als Standard geltende multimodale Therapie des Lymphödems wird als Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE) bezeichnet und umfasst neben der Kompressionstherapie die manuelle Lymphdrainage (MLD) sowie Hautpflege und Bewegungstherapie (77-80). In der intensiven Entstauungsphase I („KPE Phase I“) wird mittels täglicher manueller Lymphdrainage und Kompressionsbandagierung das Ödemvolumen reduziert, in der sich anschließenden Erhaltungsphase (KPE II) wird, meist mit maßangefertigten Kompressionsstrümpfen, ein erneuter Volumenprogress verhindert. Dabei ist grundsätzlich zu bemerken, dass bei diesen Aussagen in der Regel die Extremitätenödeme adressiert sind, hochindividuelle Entscheidungen sind hingegen bei der Versorgung von Gesichts- und Genitalödemen und auch bei Ödemen im Brust / Thoraxbereich zu treffen.

Die Kompression gilt als wichtigste Säule der Therapie, da nur die Kompression das Volumen wirkungsvoll reduziert (48, 52, 76, 80, 81). Eine Cochrane-Analyse von Badger et al. bestätigt dies (82).

Neuere Daten zur Dosierung der Kompressionsdrücke geben Hinweise darauf, dass die Kompressionsbehandlung mit Kompressionsdrücken von 40 – 50 mmHg erfolgen sollte, also nicht maximal erreichbare Ruhedrucke von entscheidender Bedeutung sind (35). Dabei zeichnet sich ab, dass optimale Kompressionsdrücke für die obere Extremität etwas niedriger liegen als für die untere Extremität. Vielmehr sind die Materialeigenschaften des Kompressionsmaterials für eine gute Entstauungstherapie relevant, und dabei insbesondere die Materialsteifigkeit. Als Marker hierfür hat sich der Static Stiffness Index (SSI) durchgesetzt, der aus der Differenz der liegend und stehend gemessenen Ruhedrucke berechnet wird (83-87). Bei hohem SSI finden sich während der Muskelkontraktion (Bewegung) hohe maximale Arbeitsdrücke, die für den gewünschten „Massageeffekt“ im Gewebe sorgen, der die Eigenkontraktilität der Lymphangione verstärkt, damit den Abstrom verbessert, und gleichzeitig die venöse Hämodynamik verbessert, also venöse Stase und Filtration reduziert (35).

Auch wenn patientenseitig meist ein anderes Empfinden besteht, liegt die Bedeutung der manuellen Lymphdrainage nicht vorrangig in der Volumenreduktion: sie bringt hinsichtlich des Volumens im Rahmen der KPE Phase I keinen zusätzlichen Nutzen über die Kompressionstherapie hinaus (88-90). Führt man die KPE jedoch dauerhaft ohne Lymphdrainage durch, wird eine verstärkte Fibrosierung beobachtet, und eine vorhandene Fibrosierung kann durch die MLD reduziert werden (91, 92). Die Bedeutung der MLD für die Behandlung chronischer Lymphödeme sollte deshalb insbesondere hinsichtlich der Gewebekonditionierung in ihrer Bedeutung ernst genommen werden. Darüber hinaus ist in der Patientenedukation dies ein Umstand den es grundsätzlich zu erläutern gilt.

Auch wird die Bewegungs- und Trainingstherapie in ihrer Bedeutung patientenseitig oft unterschätzt. Die unter Kompression mit geeigneten Materialien durch Bewegung erreichten Arbeitsdrücke spielen für die Effektivität der KPE eine erhebliche Rolle (35).

Eine konsequente Hautpflege ist auch zur Erysipelprophylaxe essentiell. Selbstmanagement und Adhärenz sind für den Therapieerfolg von erheblicher Bedeutung. Hier weisen eigene

Untersuchungen darauf hin, dass die Übernahme von Eigenverantwortung wie durch Selbstmessungen und Therapietagebücher die Therapietreue relevant verbessern können (56, 93-97).

Verschiedene lymphgefäß-chirurgische Verfahren sind bekannt (98). Dabei scheint die autogene Lymphgefäßtransplantation die besten Ergebnisse zu zeigen (9, 99). Dabei ist jedoch das Risiko erneuter sekundärer Lymphödeme abhängig vom Entnahmeort zu beachten sowie die dadurch trotzdem weiterbestehende Indikation zur lebenslangen KPE (100). Daher bleibt die Indikation chirurgischer Maßnahmen eine Einzelfallentscheidung (101, 102).

Verschiedene additiv anzuwendende konservative Therapieverfahren werden angeboten.

Die intermittierende pneumatische Kompression kann laut dem International Consensus der International Society of Lymphology als Teil einer multimodalen Therapie eingesetzt werden, wobei deren Bedeutung umstritten bleibt (8). Aufgrund mangelnder Evidenz und vereinzelter Hinweisen auf eine mögliche Fazilitation des Auftretens von Genitallymphödem scheint es daher vertretbar, diese Therapieform bestimmten Situationen wie dem Vorliegen von Immobilität oder arterieller Verschlusskrankheit vorzubehalten, in denen keine KPE erfolgen kann (103).

Tiefenoszillation (Hivamat® oder Deep Oscillation®) ist eine Form der Elektrotherapie, die mit alternierenden elektrostatischen Feldern arbeitet. Dabei werden Behandler und Patient mit je einer Elektrode verbunden und es wird eine Lymphdrainage mit der behandschuhten Hand oder eine streichende Anwendung mit einem Handapplikator durchgeführt. Über den Handschuh bzw. die Applikatormembran (die Halbleiterschicht) baut sich durch Anlegen einer Spannung ein elektrisches Feld auf. Die Bewegung induziert ein elektrostatisches Feld (Johnson-Rahbeck-Effekt), das mit einstellbaren Frequenzen zwischen 5 und 200 Hz umgepolt wird. So kommt es zu repetitiven Anziehung und Abstoßung des überwiegend negativ geladenen Haut- und Subkutangewebes (104-108). Die rhythmischen Verschiebungen, ein „Oszillieren“ des Gewebes verstärken den Massageeffekt der Therapeutenhand und sorgen für eine Tiefenwirkung. Beim Lymphödem ist frequenzabhängig eher eine fibroelastisierende Wirkung oder eine den Lymphabstrom fördernde Wirkung beschrieben (104).

Mit der aufkommenden Verbreitung der Kinesio®- oder elastischen Tapes in Sport und Physiotherapie wurden in den letzten Jahren zunehmend medizinische Anwendungen postuliert. So auch in Form von sogenannten Lymph tapes. Dabei existieren verschiedene Techniken, meist werden die Tapes in dünnen Streifen entlang der Verläufe der wichtigen Lymphbahnen geklebt, oder es wird spiralförmig um die zu entstauende Extremität geklebt (109, 110). Wenige Studien von hoher Qualität sind verfügbar und diese zeigen differierende Ergebnisse (91, 110-114).

Als Alternative zu den in Deutschland am meisten verbreiteten maßgefertigten Flachstrick-Kompressionsstrümpfen in der KPE Phase II sind adjustierbare Klettverschluss-basierte Kompressionssysteme entwickelt worden. Diese werden medizinische adaptierbare Kompressionssysteme (MAK) genannt (84, 86, 115, 116). Deren Bedeutung ist als ergänzendes oder gar alleiniges Kompressionsmittel lediglich in der KPE Phase I untersucht. In anderen Ländern werden MAK bereits vielfach eingesetzt. Die Studienlage hierzu ist spärlich, aber die vorhandenen Ergebnisse sind vielversprechend (87, 117-119). Die Wertigkeit der Anwendung in der KPE Phase II war bislang unklar (120).

Alternativmedizinische und komplementäre Therapieverfahren umfassen im Bereich der physikalischen Verfahren wie thermotherapeutische und elektrotherapeutische Anwendungen low-level Lasertherapie oder Wassergymnastik (121-124). Alternativmedizinische oder traditionelle Verfahren wie Akupunktur oder Ayurveda finden sich ebenso (125-127). Auch ernährungsmedizinische und phytotherapeutische Konzepte existieren (128).

1.2. Fragestellungen

Grundlegende Fragestellungen:

In Form strukturierter klinisch-epidemiologischer Beobachtungen wurden Komorbiditäten der Patienten mit Lymphödemerkrankungen explorativ untersucht. Im Rahmen der Evaluation der grundlegenden Effekte der manuellen Lymphdrainage wurde der Immediateffekt von MLD bzw. einer seriellen KPE auf den transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdruck untersucht.

Therapeutische Verfahren:

Insbesondere vor dem Hintergrund der oben dargestellten und eher eingeschränkten therapeutischen Optionen stellt sich die Frage nach den therapeutischen Effekten verschiedener zusätzlicher Therapieverfahren. Als additives/adjuvantes Therapieverfahren wurde die Tiefenoszillation beim Brustlymphödem untersucht. Die Anlage elastischer Tapes wurde als Alternative zu Kompressionsversorgung sowie als additive Therapie untersucht. Als Alternative zu maßangefertigten Kompressionsstrümpfen wurden Medizinische Adaptive Kompressionssysteme (MAK) untersucht.

Folgende Fragestellungen wurden in den einzelnen Arbeiten untersucht:

- Welche Komorbiditäten lassen sich in einer großen Stichprobe lymphologischer Patient*innen explorativ detektieren (**Manuskript 1**)?
- Verändert sich der transkutan gemessene Sauerstoffpartialdruck durch manuelle Lymphdrainage (**Manuskript 2**)?
- Ist die Lymphdrainage mit niedrigfrequent wechselnden elektromagnetischen Feldern (Tiefenoszillation) als additive Therapieform bei spezifischen Krankheitsbildern vorteilhaft (**Manuskript 3**)?
- Ist elastisches Tape als alleinige oder additive Therapieform anwendbar oder vorteilhaft (**Manuskript 4**)?
- Ist die Anwendung medizinischer adaptiver Kompressionssysteme (MAK) in der Erhaltungstherapiephase der Entstauungstherapie mit Kompressionsstrümpfen vergleichbar (**Manuskripte 5 und 6**)?

2. Eigene Arbeiten

2.1. Übersicht der vorgelegten Manuskripte

1. Reißhauer A., Schuester L., Kling A., Liebl M.E. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen. *Phys Med Rehab Kuror* 2019; 29(05): 282-289
2. Reissauer A., Bischoff A., Mathiske-Schmidt K. Transcutaneous oxygen partial pressure before and after manual lymphatic drainage in patients with chronic lymphedema of the limbs. *Eur J Lymphol.* 2004; 40: 13-16
3. Jahr S., Schoppe B., Reissauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med.* 2008; 40(8): 645-50
4. Liebl M., Preiß S., Pögel S., Pinnow, J, Schwedtke C., Taufmann I., Reißhauer A. Elastisches Tape als therapeutische Intervention in der Erhaltungsphase der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE Phase II) von Lymphödemen. *Phys Med Rehab Kuror.* 2014; 24: 34-41
5. Reißhauer A., Kornappel S., Tsatrafilis E., Stroux A., Liebl M.E. Medizinische Adaptive Kompressionssysteme sind im Vergleich mit Flachstrick-Kompressionsstrümpfen in der Erhaltungsphase der Therapie von Lymphödemen nicht unterlegen. *Phys Med Rehab Kuror* 2020; 29 (05): 282-289
6. Reißhauer A., Kornappel S., Tsatrafilis E., Stroux A., Liebl M.E. In-vivo-Druckmessungen zum Vergleich medizinischer adaptiver Kompressionssysteme mit maßangefertigter Flachstrick-Kompressionsversorgung. *Phlebologie* 2020; eFirst (08.07.2020)

2.2. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen (**Manuskript 1**)

Wie oben beschrieben sind zahlreiche Folgeerkrankungen beim Lymphödem bekannt, zudem sind ebenso die zugrundeliegenden Erkrankungen sowohl bei sekundär benignen wie auch bei sekundär malignen Lymphödemem diagnostisch und therapeutisch bedeutsam. Andere Erkrankungen sind als Risikofaktoren ätiologisch (mit) relevant oder haben Einfluss auf die zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen. Genauere Daten zur Prävalenz von Komorbiditäten lagen jedoch nicht vor. Daher wurde nachfolgende explorative Erhebung angestrengt.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Reißhauer A., Schuester L., Kling A., Liebl M.E. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen. Phys Med Rehab Kuror 2019; 29(05): 282-289.

<https://doi.org/10.1055/a-0885-1868>

„Hintergrund: Komorbiditäten sind Erkrankungen, die nebeneinander auftreten, entweder voneinander unabhängig, oder als Folgeerkrankung einer Indexerkrankung. Bekannte Ursachen oder Risikofaktoren für Lymphödeme (LÖ) sind u.a. maligne Erkrankungen und ihre Behandlung, Adipositas, chronisch-venöse Insuffizienz und das Lipödem. Bekannte Folgeerkrankungen sind u.a. Erysipele sowie Haut- und Nagelpilzkrankungen. Ziel ist die Erhebung der Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödem-Erkrankungen.

Methoden: Retrospektive Analyse von 457 konsekutiven Fällen der Sprechstunde für Lymphödemerkrankungen der Hochschulambulanz einer Universitätsklinik hinsichtlich der Prävalenz von Komorbiditäten.

Ergebnisse: n=391 Fälle kamen zur Auswertung, getrennt nach Ödemgenese, darunter n=51 primäre Lymphödeme (pL) (Verdacht und gesichert, davon 8 gesicherte syndromale Erkrankungen) und n=340 sekundäre Lymphödeme (sL). Das Geschlechterverhältnis in der Stichprobe war 9:1 (w:m). Während die pL-PatientInnen

einen BMI vergleichbar der altersentsprechenden Referenzgruppe der Allgemeinbevölkerung aufweisen, zeigen PatientInnen mit sL einen durchschnittlichen BMI von 33,8 und einen Anteil von 64% adipöser Patientinnen (21% mit BMI über 40). Die Prävalenz rezidivierender Erysipele ist mit 7,8% bzw. 7,9% zwischen pL und sL vergleichbar häufig. Weitere Prävalenzen wie Diagnosen aus dem muskuloskeletalen Bereich (ICD-Kapitel XIII/“M“) zeigten sich in der Stichprobe in altersgerechter Verteilung. Eine besonders hohe Prävalenz zeigen in der Gruppe der sL Schilddrüsenerkrankungen (30%), dabei überwiegend die Schilddrüsenunterfunktion.

Diskussion: Nur zum Teil kann das Patientenalter und Geschlecht die Prävalenzen der Komorbiditäten erklären. Auffällig beim sekundären LÖ ist die Prävalenz der Adipositas, die als Kofaktor bei der Entstehung und als aggravierender Faktor bekannt ist. Von Interesse ist auch die vergleichbare Prävalenz von Erysipelen zwischen den primären und sekundären Lymphödemen. Offenbar spielt die Genese des LÖ für die Entstehung eines Erysipels keine Rolle. Bislang kaum beschrieben, aber höchst auffällig ist die hohe Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere der Hypothyreose, bei sekundären LÖ.“

2.3 Veränderung des transkutanen gemessenen Sauerstoffpartialdruckes durch manuelle Lymphdrainage (**Manuskript 2**)

Die oben beschriebenen Veränderungen des Gewebes durch ein chronisch bestehendes Lymphödem mit chronischer Inflammation und Gewebeproliferation infolge einer Akkumulation von Zellen, Proteinen und Makromolekülen führt zum klinischen Erscheinungsbild der Fibrose (11, 43, 44). Das Gewebe palpiert sich fest und derb, das Ödem ist ab Stadium II meist nicht mehr dellbar, die Haut wird hyperkeratotisch und sklerosiert. Damit vergrößert sich aber auch die Diffusionsstrecke für beispielsweise Nährstoffe oder auch Sauerstoff (10). Der transkutan zu messende Sauerstoffpartialdruck kann verwendet werden, um Störungen der Mikrozirkulation darzustellen.

In dieser Arbeit wurde zum ersten Mal untersucht und gezeigt, dass einerseits das chronische Lymphödem die mikrozirkulatorische Sauerstoffversorgung des Gewebes einschränkt. Zudem wurde demonstriert, dass manuelle Lymphdrainage den Sauerstoffpartialdruck als Immediateffekt einer einzelnen Behandlung verbessern kann. Die serielle Anwendung im Rahmen einer Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie der Phase I kann den gemessenen Sauerstoffpartialdruck normalisieren.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Reisshauer A., Bischoff A., Mathiske-Schmidt K. Transcutaneous oxygen partial pressure before and after manual lymphatic drainage in patients with chronic lymphedema of the limbs. Eur J Lymphol. 2004; 40: 13-16

DOI unavailable. <https://www.eurolymphology.org/JOURNAL/VOL12-N40-2004.pdf>

„Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Veränderungen im transkutanen Sauerstoffpartialdruck bei Patienten mit chronischem Lymphödem während einer zehntätigen Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE), bestehend aus manueller Lymphdrainage, Kompressionsbandagierung und Bewegungstherapie, zu untersuchen. Der klinische Verlauf des Ödems und der Therapieerfolg wurden zusätzlich

mittels serieller Volumen- und Umfangsmessungen der ödematösen und nicht-ödematösen Extremität beurteilt.

Ein positiver Immediateffekt auf die ödematöse Extremität wurde bei allen Patienten im Rahmen der täglichen Behandlungen festgestellt. Über den zehntägigen seriellen Behandlungsverlauf hinweg kam es zu einem Anstieg des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks in den ödematösen Extremitäten bis auf ein den Normwerten gesunder Personen entsprechendes Normalniveau.

Die hier dargestellten Ergebnisse demonstrieren, dass das Lymphödem den transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdruck beeinträchtigt und offenbar die Sauerstoffversorgung der Haut reduziert, was die Entwicklung von Komplikationen wie Erysipel und Hyperkeratose fördern kann“ (Übersetzung durch die Autorin.)

2.4 Lymphdrainage mit niedrigfrequent wechselnden elektromagnetischen Feldern (Tiefenoszillation) (**Manuskript 3**)

Verschiedene Lymphödeme sind der regulären KPE, wie sie bei Extremitäten-Lymphödem durchgeführt wird, nicht gut zugänglich. So sind zum Beispiel beim Genitallymphödem oder beim Brustlymphödem patientenindividuelle Anpassungen der multimodalen Therapie vorzunehmen. Beim Brustlymphödem wurde in einer randomisiert-kontrollierten klinischen Studie die Tiefenoszillation als additive Therapie zusätzlich zur Referenztherapie mit manueller Lymphdrainage untersucht. Tiefenoszillation ist eine Form der Elektrotherapie, die mit niedrigfrequent die Polarität wechselnden elektrostatischen Feldern das Gewebe bis unter die Subkutis durch alternierende Anziehung und Abstoßung in Schwingung versetzt. Dadurch wird klinisch eine Verbesserung des Lymphabstroms, und begleitend Schmerzlinderung aber auch eine Fibroselockerung beobachtet. Letzteres nutzt man beispielsweise bei der Sklerodermie zur perioralen Gewebelockerung (108).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Jahr S., Schoppe B., **Reisshauer A.** Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. J Rehabil Med. 2008;40(8):645-50.

<https://doi.org/10.2340/16501977-0225>

“Zielsetzung: Die Untersuchung der Symptome und Funktionseinschränkungen von Frauen mit sekundärem Brustlymphödem nach chirurgischer Therapie und des Therapieerfolges einer Behandlung mit elektrostatischen Feldern von niedriger Intensität und sehr niedriger Frequenz (Tiefenoszillation, Deep Oscillation®) als Ergänzung von manueller Lymphdrainage (MLD).

Methoden: 21 Patienten wurden randomisiert in einer Interventionsgruppe (n=11) behandelt, die 12 Therapieeinheiten MLD mit Tiefenoszillation erhielt, oder in einer

Kontrollgruppe (n=10) allein mit MLD. Endpunkte waren Schmerz und Schwellungsgefühl sowie das Bewegungsausmaß von Schulter und Halswirbelsäule. Das Brustvolumen wurde mittels eines 3D-Messsystems untersucht.

Ergebnisse: Die Patientinnen gaben zu Studienbeginn hohe Schmerz- und Schwellungswerte an. Die Schulterbeweglichkeit war bei allen Patientinnen eingeschränkt. Bewegungseinschränkungen der Halswirbelsäule waren zu Behandlungsbeginn vergleichbar und am Behandlungsende in der Kontrollgruppe verschlechtert. Tiefenoszillation führte zu einer signifikanten Schmerzreduktion in der Interventionsgruppe. Die in beiden Gruppen subjektiv empfundene Reduktion der Schwellung war nur in der Interventionsgruppe in der 3D-Messung objektivierbar.

*Schlussfolgerung: Additive Tiefenoszillation zusätzlich zu manueller Lymphdrainage bei Patientinnen mit sekundärem Brustlymphödem kann die Schmerzlinderung und die Schwellung im Vergleich zu manueller Lymphdrainage allein signifikant verbessern.“
(Übersetzung durch die Autorin.)*

2.5 Elastische Tapes als alleinige oder adjuvante Therapieoption (**Manuskript 4**)

In einzelnen Fallberichten und wenigen Studien mit limitierter Evidenz wurden für die Anwendung von elastischen Tapes als „Lymphanlage“, sogenannte Lymptapes, teils spektakuläre Ergebnisse erzielt, die eine hohe Effektivität in der Entstauung suggerierten (110). In physiotherapeutischen und sportmedizinischen Fortbildungen werden ebenfalls gute Entstauungsergebnisse postuliert.

Daher wurde in dieser klinischen Studie ein dreiarmliges Design angelegt, das eine Kontrollgruppe mit Kompressionsstrümpfen als Referenztherapie und zwei Interventionstypen, nämlich die zusätzliche Tape-Anlage unter dem Kompressionsstrumpf sowie die Tape-Anlage anstelle des Kompressionsstrumpfes vorsahen.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Liebl M., Pögel S., Schwedtke C., Taufmann I., **Reißhauer A.** Elastisches Tape als therapeutische Intervention in der Erhaltungsphase der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE Phase II) von Lymphödemen. Phys Med Rehab Kuror. 2014;24:34-41.

<https://doi.org/10.1055/s-0033-1357157>

“ Fragestellung: Ziel der Untersuchung war die Evaluation der Wirkung von elastischem Tape bei Lymphödemen in der Erhaltungsphase der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie.

Material und Methoden: Es wurde eine prospektive, randomisiert-kontrollierte, 3-armige Studie mit einem Interventionszeitraum von 12 Wochen geplant. Während in der Kontrollgruppe die reguläre KPE der Phase II fortgeführt wurde, wurde die Interventionsgruppe A additiv mit elastischem Tape, welches unter der vorhandenen Kompression getragen wurde, behandelt. Die Interventionsgruppe B erhielt das elastische Tape anstelle der Kompression. Das Ödemvolumen wurde nach einer, 2 und 12 Wochen optoelektronisch vermessen, sowie der ödembedingte Spannungsschmerz mittels VAS erfasst.

Ergebnisse: Elastisches Tape als additive Maßnahme (n=29) zeigte im Vergleich mit der Kontrolle (n=30) keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des Ödemvolumens und den ödembedingten Spannungsschmerz. Studienarm B (Tape anstelle der Kompression) musste abgebrochen werden, da in mehreren Fällen eine Exazerbation des Ödemvolumens auftrat.

Diskussion: Die gemessenen Veränderungen des Ödemvolumens in der Interventionsgruppe A blieben im Bereich der normalen Schwankungsbreite von Lymphödemen in der Erhaltungsphase.

Schlussfolgerung: Der Einsatz von elastischem Tape anstelle der Kompressionstherapie kann in der Erhaltungsphase der KPE bei Lymphödemen nicht empfohlen werden. Die Bedeutung der Kompressionstherapie wird durch dieses Ergebnis unterstrichen. Elastisches Tape als additive Therapiemaßnahme unter dem Kompressionsstrumpf reduziert Ödemvolumen und ödembedingten Spannungsschmerz nicht.“

2.6 Medizinische Adaptive Kompressionssysteme (Manuskripte 5 und 6)

Der Abbruch des Studienarmes ohne Kompression mit alleiniger Tape-Anlage in der vorgenannten Arbeit belegte eindrücklich die Wertigkeit der Kompressionstherapie in der KPE. Wie oben ausgeführt, ist es für die Kompressionstherapie besonders entscheidend, einen moderaten Ruhedruck mit gleichzeitig hohem maximalen Arbeitsdruck zu erzielen. In den letzten Jahren haben in die Kompressionstherapie adjustierbare, Klettverschluss-basierte Kompressionssysteme (Medizinische Adaptive Kompressionssysteme, MAK) Eingang gefunden. Verschiedene Hersteller haben, sich im Grundsatz ähnelnde, Materialien mit hoher Stiffness entwickelt, die den Patienten eine eigenständige Nachjustierung erlauben und damit unter Anderem bezüglich der Aufrechterhaltung der angelegten Drücke vorteilhaft sein könnten.

Da bislang nur für die KPE Phase I randomisiert-kontrollierte Studien mit MAK verfügbar waren, die Anwendung jedoch in der KPA Phase II ebenfalls denkbar ist, wurde eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie initiiert, die erstmals einen intraindividuellen Vergleich, Vergleich bei beidseitigen Beinödemen, zwischen maßangefertigter Flachstrickkompression und MAK in der KPE Phase II ermöglichte.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Reißhauer A., Kornappel S., Tsatrafilis E, Stroux A., Liebl M.E. Medizinische Adaptive Kompressionssysteme sind im Vergleich mit Flachstrick-Kompressionsstrümpfen in der Erhaltungsphase der Therapie von Lymphödemen nicht unterlegen. Phys Med Rehab Kuror 2020; 30(04): 214-221

<https://doi.org/10.1055/a-1097-7675>

„Hintergrund: Medizinische Adaptive Kompressionssysteme (MAK) sind mit Klettverschlüssen adjustierbare Kompressionsbandagen. Diese erweitern das Spektrum der therapeutischen Optionen in der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (KPE). Die Studienlage zu MAK ist spärlich, es werden Vorteile in der KPE Phase I

beschrieben. Über die Durchführbarkeit und Sicherheit der Anwendung von MAK in der KPE Phase II existiert keine belastbare Evidenz.

Methoden: Prospektive, randomisierte Nichtunterlegenheitsstudie. Probanden mit symmetrischen lymphostatischen Ödemen der Unterschenkel (n=30) wurden parallel mit neu angepasster Flachstrick-Kompression (FS) und MAK drei Tage lang behandelt. Primäres Outcome waren die perometrisch gemessenen Volumeneffekte der MAK im Vergleich mit der Referenztherapie (FS). Zudem wurden die Anwendungssicherheit und die Handhabung (Patientenperspektive) überprüft.

Ergebnisse: MAK sind, auch ohne regelmäßiges Nachjustieren, der Referenztherapie mit FS in der KPE Phase II nicht unterlegen (Vergleich der Differenzen der Volumeneffekte; $p=.163$; 95%-KI [-38,2; +6,8] bei einem apriori definierten Äquivalenzbereich von ± 50 ml). MAK zeigten keine Nebenwirkungen. Patienten berichten im Vergleich mit FS ein signifikant leichteres An- und Ablegen der MAK bei vergleichbarem Tragekomfort.

Schlussfolgerung: Die Daten belegen die Nichtunterlegenheit von MAK gegen die Referenztherapie mit FS. MAK können in der Erhaltungstherapie von lymphostatischen Erkrankungen als alternative Kompressionstherapie eingesetzt werden. Die Anwendung (Selbstanlage) kann als sicher eingestuft werden. Eine gute Einweisung von Patienten ist bedeutsam. Patienten mit Schwierigkeiten in der Handhabung von Kompressionsstrümpfen beim An- und Ausziehen können von MAK profitieren. Patienten mit sehr ausgeprägten Ödemen müssen während der MAK-Nutzung gegebenenfalls größere Schuhe tragen. Studien mit längeren Beobachtungsdauern sollten folgen.“

Zur Beurteilung der therapeutischen Effektivität der medizinischen adaptiven Kompressionssysteme war es jedoch nicht ausreichend, die Volumenentwicklung und Nebenwirkungsraten zu beobachten. Aus diesem Grund wurde die Stichprobe der vorgenannten randomisierten Studie ergänzend mittels *in-vivo*-Druckmessungen untersucht. Somit konnten die Materialeigenschaften der MAK im direkten Vergleich mit Flachstrick-Kompressionsstrümpfen untersucht werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Reißhauer A., Kornappel S., Tsatrafilis E, Stroux A., Liebl M.E. In-vivo-Druckmessungen zum Vergleich medizinischer adaptiver Kompressionssysteme mit maßangefertigter Flachstrick-Kompressionsversorgung. Phlebologie 2020; eFirst

„Hintergrund: Die in der Erhaltungsphase der komplexen physikalischen Entstauungstherapie notwendige Kompressionstherapie kann anstelle von Flachstrick-Kompressionsstrümpfen (FS) auch mit vom Patienten selbst anzulegenden Bandagen erfolgen, den sogenannten medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK).

Methoden: MAK und FS wurden mittels In-vivo-Druckmessungen unter der von Probanden selbst angelegten Kompression direkt verglichen. Dazu wurden Drücke über Picopress-Messgeräte und Sensoren (Microlab Elettronica, Italien) an n=30 Patienten mit beidseitigen, symmetrischen, lymphostatischen Ödemen der Unterschenkel erfasst. FS und MAK wurden seitenrandomisiert zugewiesen. Nach Standardeinweisung und initialen Druckmessungen beider Systeme wurden MAK im Zeitverlauf von 2 und 4 h Tragedauer erneut gemessen. Static-Stiffness-Index (SSI) sowie Druckgradienten der Messhöhen B1-C wurden berechnet.

Ergebnisse: MAK zeigen Ruhedruckwerte und SSI im therapeutischen Bereich, die signifikant höher ausfallen als bei FS ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). MAK erreichen signifikant höhere maximale Arbeitsdrücke ($p < 0,001$). Die Ruhedruckwerte von MAK zeigen nach 2 und 4 h, ohne Nachjustieren, keinen relevanten Druckabfall. Die mittleren Druckgradienten, bezogen auf die Messhöhen B1-C, unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Methoden.

Diskussion: Die mit MAK erreichten Druckparameter untermauern deren therapeutische Effektivität. Die Anwendung von MAK ist auch ohne Nachjustieren druckstabil. Die Anwendung (Selbstanlage) kann als therapeutisch wirksam eingestuft werden. Eine gute Einweisung der Patienten ist jedoch bedeutsam.

<https://doi.org/10.1055/a-1134-2021>

3. Diskussion

Aus den dargestellten Arbeiten lassen sich zwei inhaltliche Schwerpunkte der Diskussion herausarbeiten.

Dies ist zum einen die grundlegende Bedeutung der Komorbiditäten für die konservative Lymphödemtherapie. Adipositas und Bewegungsarmut sind generelle Problemlagen. Insbesondere die Bedeutung der Adipositas muss hier neu bewertet werden, denn die Auswirkungen der epidemischen Zunahme dieser Erkrankung sind vielfältig (129). Die steigende Prävalenz der Adipositas bedingt verschiedene Problemsituationen auch in der lymphologischen Praxis, die nachfolgend im Kontext der oben dargestellten Publikationen näher diskutiert werden sollen.

Zum anderen ist dies die Wertigkeit der einzelnen Säulen der komplexen physikalischen Entstauungstherapie. Hier hat sich die Kompressionstherapie und die Bewegung mit angelegter / getragener Kompression als besonders wichtig für die Entstauung herauskristallisiert (82). Vor diesem Hintergrund verdeutlicht die Analyse der Komorbiditäten die Notwendigkeit, die physikalische Therapie des Lymphödems individuell noch stärker anzupassen oder zu ergänzen. Selbstmanagement und Therapieadhärenz sind auch im Rahmen der lymphologischen Versorgung notwendige Bausteine, diese werden durch die Komorbiditäten aber weiter erschwert.

3.1. Komorbide Adipositas und Adipositas-assoziiertes Lymphödem

Die grundlegende Bedeutung der Komorbiditäten für die Therapie des Lymphödems ist historisch besonders im Kontext der Differenzialdiagnostik verschiedener Ödeme dargestellt worden (9). Im Verlauf der wissenschaftlichen Aufarbeitung der Ätiologie verschiedener Lymphödeme wurde die pathophysiologische Bedeutung von komorbider Adipositas für die Entstehung eines Lymphödems erkannt (130). So ist die Wahrscheinlichkeit für adipöse Patienten höher, als Folge der Therapie einer malignen Erkrankung ein sekundäres Lymphödem zu entwickeln. In der lymphologischen Versorgung fällt aber zusätzlich die überproportional

zunehmende Prävalenz von Adipositas und von auf die Adipositas direkt zurückgehenden Lymphödemen auf (34).

Die Bedeutung der Adipositas für die Pathogenese des Lymphödems ist nicht sicher verstanden, jedoch es gibt gute Hinweise, unter anderem aus tierexperimentellen Studien am Mausmodell (131). Neben eher mechanischen Vorstellungen wie dem Komprimieren von Lymphgefäßen durch Fettgewebe oder dem Umklappen („kinking“) von Lymphgefäßen in lipo-hypertrophen Hautlappen spielen die hormonelle und inflammatorische Aktivität von Fettgewebe, sowie die funktionellen Aspekte des Lymphgefäßsystems eine Rolle (132).

Nicht nur die chronisch-venöse Insuffizienz mit phlebolymphostatischer Ödemkomponente bei Adipösen ist häufige Ursache und sozusagen Verstärker für Lymphödem, auch eine Adipositas-assoziierte funktionelle venöse Insuffizienz ohne sonographischen Nachweis einer veränderten Venenmorphologie spielt eine Rolle, noch verstärkt durch sitzende Lebensweise und Kompressionsdruck von Fettgewebe auf das venöse System: *functional chronic venous disease* und *dependency Syndrom* genannt (132-135)[X].

Die Dysfunktion des lymphovaskulären Transports bei Adipositas scheint auch Ergebnis eines *circulus vitiosus* aus inflammatorischen Prozessen infolge der Akkumulation lymphpflichtiger Lasten im Interstitium zu sein, die ihrerseits die Fettgewebsvermehrung fördern. Fibrosierung und Fettgewebsvermehrung erhöhen wiederum das interstitielle Inflammationsniveau und schränken die lymphatische Funktion ein (133). Inflammatorische Zytokine aus Adipozyten scheinen auch eine Rolle bei der irreversiblen Schädigung der Lymphgefäße zu spielen, die bei morbidem Adipositas beobachtet wird (131, 133). Im Mausmodell konnte dieser reziproke Zusammenhang zwischen Adipositas und Lymphgefäßfunktion bestätigt werden (131). Eine weitere, ebenfalls durch Mausmodelle unterstützte Hypothese propagiert eine durch Adipozytokine alterierte Lymphangiogenese. Adipöse Mäuse scheinen weniger und dabei dilatierte Lymphkapillaren im Vergleich mit normalgewichtigen Mäusen auszubilden (131).

Durch einen eingeschränkten Lymphtransport, ein erhöhtes interstitielles Inflammationsniveau, welches das Lymphgefäßsystem negativ beeinflusst, und durch eine eingeschränkte Regenerationsfähigkeit kann demnach durch Adipositas ein Lymphödem entstehen (44, 133). Die eigene klinische Erfahrung zeigt ein seit Jahren deutliches Ansteigen

dieser geschilderten Situation, dies konnte durch die Erfassung der Komorbiditäten so nicht dargestellt werden.

Das Adipositas-assoziierte Lymphödem tritt vornehmlich an den unteren Extremitäten auf und betrifft nach Schätzungen bis zu 70% der Patienten mit morbidem Adipositas (130, 132, 136). Die Diagnosestellung erfolgt wie beim Lymphödem klinisch unter Berücksichtigung von Anamnese und weiteren Komorbiditäten. Das Stemmer'sche Zeichen stellt sich dabei positiv dar. Die Dynamik der Symptome entwickelt sich parallel zur Zunahme der Adipositas (133, 137). Wichtige Differenzialdiagnosen sind primäre und andere sekundäre Lymphödeme sowie die chronisch-venöse Insuffizienz. Beim missverständlich so bezeichneten Lipolymphödem handelt es sich hingegen häufig eben *nicht* um ein Lipödem-assoziiertes sekundäres Lymphödem, sondern fast ausschließlich bei komorbid bestehender Adipositas um ein sekundäres, Adipositas-assoziiertes Lymphödem. Die Diagnose Lipolymphödem sollte daher nicht mehr verwendet werden (38-42, 130). Das Lipödem selbst ist keine Form des Lymphödems, es besteht zumeist gar kein Ödem, sondern eine Fettgewebsvermehrung (Lipohypertrophie) mit zumindest initial unbeeinträchtigter lymphatischer Funktion (138, 139). Im Zweifel ist deshalb eine dynamische Lymphszintigraphie indiziert, für die eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 92% für die Diagnostik eines Lymphödems beschrieben wird (140). Bei BMI-Werten über 50-60 kg/m² beobachteten Greene et al. eine irreversible Lymphabflussstörung (136, 137). Irreversibel meint hier auch hinsichtlich fortbestehender Lymphödeme nach einer Gewichtsabnahme unterhalb der genannten Schwelle.

Therapeutisch steht deshalb die Therapie der Adipositas als Grunderkrankung im Vordergrund, während aus lymphologischer Sicht meist äquivalent zu einem sekundären Lymphödem vorgegangen werden muss. Von besonderer Bedeutung sind hier praktische Aspekte der Kompressionsversorgung, denn aufgrund von hypertrophen Hautfalten, sogenannter Fettkragenbildungen mit wulstartiger Vorwölbung und Kalibersprüngen, ist die Kompressionsversorgung in vielen Fällen eine technische Herausforderung, zum Teil auch mit maßangefertigten Kompressionsstrümpfen nur schwer möglich. Auch wegen der möglichen Einschnürungen, muss eine maßangefertigte Versorgung immer in Flachstrickqualität erfolgen. Diese wiederum erschwert jedoch die Handhabung, insbesondere beim An- und Ausziehen, so dass morbid adipöse Patienten oftmals eine Anziehhilfe benötigen.

Die Kombination aus Kompressionstherapie, Bewegung - auch mit angelegter Kompression - und grundlegender Adipositasstherapie sollte möglichst bereits zu einem Zeitpunkt beginnen, an dem noch keine irreversible Schädigung des Lymphgefäßsystem eingetreten ist (136). Die Rolle der bariatrischen Chirurgie wird hier zur Therapie der Grunderkrankung bei morbidem Adipositas diskutiert (130). Chirurgische Eingriffe am lymphödematösen Gewebe selbst sollten aufgrund des hohen Komplikationsrisikos durch Infektionen zurückhaltend und immer eingebunden in ein interdisziplinäres Gesamtkonzept mit komplexer physikalischer Entstauungstherapie geplant werden (9). Die Patientenaufklärung sollte besonders sorgfältig erfolgen. Die Gewichtsabnahme ist jedoch von zentraler Bedeutung. Auch in der Grundlagenforschung konnte an Mäusen demonstriert werden, dass die alleinige Gewichtsabnahme bei bestehendem Lymphödem das Lymphödem bereits reduziert (141).

Gemeinsam oder auch unabhängig vom Adipositas-assoziierten Lymphödem tritt in seltenen Fällen selten ein sogenanntes massives lokalisiertes Lymphödem (MLL) bei morbidem Adipositas auf. Während Ersteres wie beschrieben als Extremitätenlymphödem imponiert, ist Letzteres die Bezeichnung eines lokal auftretenden Lymphödems in Gewebevorwölbungen wie Bauchschürze, Mons pubis oder Hautfalten am Oberschenkel. Das MLL tritt gemeinsam mit Adipositas-assoziiertem Lymphödem auf, aber auch unabhängig davon, und bei Lipödem-Adipositas-Mischformen (142, 143). Es handelt sich um hypertrophe Hautlappen, die in der internationalen Literatur zuerst von Farshid et al. 1998 beschrieben wurden, regional in Deutschland aber teils bereits länger als *panniculus morbidus* bekannt sind (144-146). Farshid et al. halten die lokale Obstruktion des Lymphabflusses verbunden mit einem Umklappen der Lymphgefäße in der Hautfalte für den die Läsion verursachenden Pathomechanismus (144). Bei Kenntnis der klinischen Befunde ist das MLL ein leicht von Differenzialdiagnosen abgrenzbarer Befund. Die chirurgische Exzision ist indiziert, wenn dadurch die Mobilität wieder herzustellen ist, gegebenenfalls um Infektionen vorzubeugen oder wenn unklare Dignität vorliegt (147). Dabei ist eine perioperative KPE zur Vermeidung schwerwiegenden postoperativen Komplikationen wichtig (148, 149).

3.2. Weitere Komorbiditäten, Multimorbidität

Weitere Komorbiditäten des Lymphödems spielen in der Versorgungspraxis ebenso eine Rolle. Hier ist die Bedeutung von Funktionsstörungen des Bewegungssystems in erster Linie zu nennen. In der Phase der Entstehung und Verschlechterung von Lymphödemem ist die Bedeutung der Immobilität und Muskelatrophie und von überwiegend sitzender Lebensweise festzuhalten, aggraviert durch die oben beschriebenen Folgen von Adipositas. Besonders wichtig sind auch das Ausbleiben therapeutischer Effekte der Kompression ohne Bewegung und Einschränkungen in der Handhabung von Kompressionsmitteln bei immobilen oder funktionseingeschränkten Patienten. Eigene Untersuchungen haben ergeben, dass sogar noch mehr Patienten beim Ausziehen von Kompressionsstrümpfen Probleme haben als beim Anziehen. Diese Erkenntnis hat in der Zwischenzeit sogar zur Entwicklung von An- und Ausziehhilfen durch die Industrie geführt. Dennoch ist es für Patienten mit Fingergelenkspolyarthrose oder Einschränkungen der Hüftbeugung wie bei Coxarthrose oder bestehenden Hüftgelenksendoprothesen teils unmöglich, sich selbst, auch mit den verordnungsfähigen Hilfsmitteln, Kompressionsstrümpfe an- und abzulegen. Kompromisshaft müssen in diesen Fällen teils Kompressionsversorgungen mit Kompressionsklassen gewählt werden, die unterhalb der optimalen Kompressionsklasse liegen. Abhängigkeit von Hilfspersonen wiederum ist für das Gesundheitssystem mit hohen Kosten verbunden und reduziert Selbstmanagement und Adhärenz.

Bei sehr ausgeprägten Extremitäten-Lymphödemem mit erhebliche Umfangs- und Volumendifferenzen steigt, mutmaßlich durch asymmetrische Belastung und konsekutiv verstärkter Degeneration, die Prävalenz von ko-morbiden Störungen des Bewegungssystems. Hier ist es von Vorteil, wenn die ärztliche Betreuung zur funktionsorientierten Diagnostik und Behandlung in der Hand von Fachärzten für Physikalische und Rehabilitative Medizin ist, in deren Kompetenzbereich ebenfalls die funktionsorientierte, manual-medizinische Diagnostik und entsprechende Therapie des Bewegungssystems fällt.

Die praktische Konsequenz in vielen Fällen ist jedoch, dass Patienten nicht optimal behandelt und zum Selbstmanagement angeleitet werden können, wenn sie nicht adäquat hinsichtlich

ihrer Komorbiditäten untersucht und ebenso behandelt werden. Nicht selten muss die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie individuell angepasst werden und es werden weitere therapeutische Optionen, wie ergänzende Krankengymnastik und manuelle Therapie benötigt. Dies wird umso klarer, je mehr man berücksichtigt, dass die Therapie symptomatisch und daher lebenslang ist.

In der Kompressionstherapie könnten adaptive (Klettverschluss-)Bandagen als Erweiterung des Repertoires sinnvoll sein. Wie in den Manuskripten 5 und 6 dargestellt, könnte dies neben einer Verbesserung der Versorgung im individuellen Fall auch mit einer Kostenersparnis durch Einsparung von Pflege verbunden sein. Aus praktischen Erwägungen und wegen der, rein mengenmäßig, breiten Bedeutung wurde daher die Effektivität in der Pilotuntersuchung zu MAK (Manuskript 5) in der KPE Phase II, durchgeführt.

In Sondersituationen, in denen keine Kompressionstherapie, wie die übliche Bandagierung oder Bestrumpfung, möglich ist, zum Beispiel beim Immobilitätsödem mit Ruhigstellung einer Extremität im Fixateur externe oder bei inflammatorischen Prozessen, muss die KPE regelhaft abgewandelt werden. Auch sind in einigen Fällen anatomische Regionen der effektiven Kompressionstherapie nicht gut zugänglich, wie etwa beim Gesichts-, Hals-, Brust- oder Genitallymphödem. Hier eignet sich die Technik der Tiefenoszillation als Ergänzung der manuellen Lymphdrainage. In der Untersuchung zur Tiefenoszillation bei Brustlymphödem exemplarisch demonstriert (Manuskript 3), kann diese elektrotherapeutische Anwendung die Volumenreduktion unterstützen. Zudem werden in niedrigen Frequenzbereichen fibroelastische Effekte beobachtet. Die Kontraindikationen dabei entsprechen denen der angewendeten Lymphdrainage und zusätzlich den üblichen Kontraindikationen gegen niederfrequente Elektrotherapie. In der Diskussion der Wertigkeit der Therapie muss festgehalten werden, dass die Tiefenoszillation in vielen Anwendungsbereichen additiv nützlich ist, dass diese letztlich die Kompressionstherapie in der KPE aber nicht ersetzen kann.

Die Anwendung von elastischen Tapes beim Lymphödem wird von verschiedenen Autoren in Studien minderer Qualität unterstützt. Wie in Manuskript 4 gezeigt werden konnte, kann die Indikation zur Anwendung elastischer Tapes in der Erhaltungsphase der Lymphödemtherapie anstelle von Kompressionsstrümpfen und auch zusätzlich zu Kompressionsstrümpfen, widerlegt werden. Diese „Warnung“ hat zwischenzeitlich auch in die aktualisierte Leitlinie zur Therapie des Lymphödems Eingang gefunden (9). Die Bedeutung der Arbeit ist insoweit als

relevant einzustufen, als erneut die Wertigkeit der Kompressionstherapie deutlich wird. Nicht zuletzt gilt es aber auch durch Fakten belegt, den Patienten unnütze Ausgaben für vermeintlich gute Tape-anwendungen zu ersparen.

3.4. Lymphgefäßsystem und Bewegung

Die Bedeutung der untersuchten Therapieverfahren ist also vor dem Hintergrund zu diskutieren, dass der bei weitem wichtigste, der tragende Pfeiler der KPE die Kompressionstherapie ist. Nimmt man nun die gewonnenen Erkenntnisse über die therapeutischen Effekte von Bewegung unter Kompression hinzu, müsste die Betonung von Bewegung mit bzw. während getragener Kompression einen noch wichtigeren Stellenwert einnehmen.

Entstauungsfördernde Bewegungstherapie ist auch nach Leitlinie empfohlen, mit 100% Konsens als Standardtherapie innerhalb der KPE dargestellt (9, 150). Zukünftig sollte das Verständnis gestärkt werden, wie wichtig die Kompression bei der Bewegungstherapie ist. In-vivo Druckmessungen zeigen, dass bei repetitiver Bewegung der Arbeitsdruck unter dem Kompressionsmaterial, in Abhängigkeit von dessen Steifigkeit (stiffness), Druckspitzen annimmt. Diese wiederum werden als wichtigste Komponente in der Bedeutung der Kompressionstherapie genannt (85). Auch moderates Krafttraining reduziert das Lymphödembolumen (151). Damit einhergehend sind eine verbesserte Lebensqualität, Vorbeugung einer Pflegebedürftigkeit sowie eine Funktionsverbesserung der Gliedmaßen belegt (152). Sportliche Aktivitäten und Bewegungstherapie gelten beim Lymphödem als hochwirksame Selbstbehandlungsmaßnahme einhergehend mit positiver psychologischer Auswirkung. Durch Training verbessert sich die Muskelpumpenfunktion, durch die gesteigerte Atemmechanik zeigt sich ein gesteigerter lympho-venöser Rückstrom (153). Krankengymnastik bzw. Bewegungstherapie im Wasser ist eine effektive Methode der Erhaltungstherapie bei Lymphödem der unteren Extremität (124, 154). Oft besteht die Frage nach dem Zeitpunkt des Trainingsbeginns nach einer Tumortherapie.

Beim Mammakarzinom-assoziierten Lymphödem sollte erst drei Monate nach Operation bzw. Behandlung mit dem Training begonnen werden sollte (155). In einer Übersichtsarbeit von Baumann et al. zeigten sich in zehn von elf Studien positive Effekte (vier untersuchten

Krafttraining, zwei die Kombination Kraft-Ausdauer, zwei Krankengymnastik im Wasser, eine Yoga, jeweils eine Mobilisation gegen Schwerkraft, Kombination Tai-Chi und Qi Gong), wobei in vier Studien signifikante Volumenminderung berichtet wurde, in sechs Arbeiten eine subjektive Besserung der Symptome; Studien mit Bewegungstherapie bei Lymphödem zeigten keinerlei unerwünschte Effekte durch die Bewegungstherapie (155).

Im Gegensatz zur hohen Adhärenz der Teilnehmer in allen dargestellten Studien zeigen eigene Daten, dass nur etwa 30% der befragten Lymphödempatienten täglich Bewegungstherapie durchführen, fast 37% führen überhaupt keine entstauungsfördernde Gymnastik durch [eigene Daten]. Auch fehlen diesbezüglich in der Literatur bislang Standards oder Empfehlungen zu Trainingsparametern in der Bewegungstherapie. Zudem behandeln beinahe alle Studien das „nur“ sekundäre Lymphödem nach Brustkrebs. Hier besteht Forschungsbedarf.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein großes Potential in der Patientenedukation gesehen werden kann. Allein die Parameter Bewegung und Normalisierung des Körpergewichtes können durch strukturierte Patientenbetreuungsprogramme die Adhärenz, die Selbstwirksamkeit und damit die Lebensqualität von Patienten mit Lymphödemerkrankungen befördern.

Weiterhin kann durch eine zunehmend verbesserte Studienlage hinsichtlich der Anwendung von MAK die übliche Therapie um diese Anwendungsform der Kompression ergänzt werden. Dies bedeutet dabei auch die Akzeptanz dieser Hilfsmittel durch die Kostenträger. Ohne diesen Fakt wird sich diese, aus eigener Erfahrung sehr gute Therapiemöglichkeit, nicht durchsetzen können.

Zur Weiterentwicklung gehört dabei auch, diese Erkenntnisse in die Lehre, sowohl im Rahmen der Ausbildung der Mediziner als auch in die Ausbildung der Assistenzberufe wie Physiotherapie und Pflege einfließen zu lassen. Nur durch einen multidisziplinären Ansatz kann durch Kompetenzerweiterung das Therapiepotential für den Patienten optimal ausgeschöpft werden.

Durch nach wie vor weitgehend fehlende chirurgische und pharmakologische Therapiemöglichkeiten wird es ungemindert aktuell sein und bleiben, die physikalisch-therapeutischen Möglichkeiten des Lymphödems zu untersuchen.

3.5. Beantwortung der Fragestellungen

Folgende Fragestellungen wurden in den einzelnen Arbeiten untersucht:

- Welche Komorbiditäten lassen sich in einer großen Stichprobe lymphologischer Patienten explorativ detektieren?

Das Geschlechterverhältnis ist deutlich asymmetrisch (w:m = 9:1). Adipositas ist deutlich erhöht prävalent beim sekundären Lymphödem im Vergleich mit altersgleichen Referenzgruppen in der Allgemeinbevölkerung, nicht jedoch beim primären Lymphödem.

Die Erysipel-Prävalenz bei primären und sekundären Lymphödemen unterscheidet sich nicht. Die Genese des Lymphödems scheint für infektiöse Komplikation keine große Rolle zu spielen.

Prävalenzen von Erkrankungen des Bewegungssystems finden sich in einer der Normalbevölkerung entsprechenden Häufigkeit.

Sehr auffällig und in der Literatur bisher kaum beschrieben, ist die mit 30% sehr hohe Prävalenz von anamnestisch angegebenen Schilddrüsenerkrankungen, vor allem der Hypothyreose, bei sekundären Lymphödemen.

- Verändert sich der transkutan gemessene Sauerstoffpartialdruck durch manuelle Lymphdrainage?

Beim Lymphödem lässt sich an der betroffenen Extremität ein im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduzierter Sauerstoffpartialdruck messen. Manuelle Lymphdrainage erhöht den gemessenen Wert als Immediateffekt, im Laufe einer zehntägigen KPE kommt es als serieller Effekt zu einer Normalisierung der Messwerte.

- Ist die Lymphdrainage mit niedrigfrequent wechselnden elektromagnetischen Feldern (Tiefenoszillation) als additive Therapieform bei spezifischen Krankheitsbildern vorteilhaft?

Tiefenoszillation als additive Therapie zu manueller Lymphdrainage kann bei Patientinnen mit sekundärem Brustlymphödem Schmerz und Schwellung signifikant verbessern.

- Ist elastisches Tape als alleinige oder additive Therapieform anwendbar oder vorteilhaft?

Elastisches Tape ist als Ersatz von Kompressionsbandagierung nicht geeignet. Die additive Anlage von Tapes unter der Kompressionsbestrumpfung hat keinen signifikanten Effekt auf das Ödemvolumen und subjektive Beschwerden.

- Ist die Anwendung medizinischer adaptiver Kompressionssysteme (MAK) in der Erhaltungsphase der Kompressionstherapie mit Kompressionsstrümpfen vergleichbar?

Für die KPE Phase II konnte die Nichtunterlegenheit von Medizinischen Adaptiven Kompressionssystemen im Vergleich mit maßgefertigter Flachstrickkompression demonstrieren. Die in-vivo-Druckmessungen untermauern die Ergebnisse zu deren therapeutischer Effektivität und Anwendungssicherheit in der Selbstanlage.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Der erste Beitrag zu dieser Arbeit befasst sich mit den grundlegenden Aspekten der Komorbiditäten des Lymphödems (Manuskript 1). Manuskript 2 untersucht einen Aspekt grundlegender Wirkeffekte der manuellen Lymphdrainage auf das Gewebe. Die Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE), bestehend aus Kompressionstherapie, manueller Lymphdrainage, Bewegung und Hautpflege, ist weiterhin unbestrittener Standard in der Behandlung von Lymphödemen. Die zunehmend stärker werdende Evidenz zur Therapie von Lymphödemen hat in den letzten Jahren eine Betonung der Bedeutung der Kompressionstherapie mit sich gebracht. Nichtsdestotrotz werden immer wieder adjuvante, teils auch alternative Therapieverfahren vorgeschlagen, deren Wertigkeit aber immer wissenschaftlichen Kriterien standhalten und deshalb klinisch geprüft werden muss. In diesem Kontext wurden die Tiefenoszillation, die Anwendung sogenannter Lymptapes, sowie neue Klettverschluss-basierte Kompressionsbandagen (medizinische adaptive Kompressionssysteme) jeweils in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bzw. experimentell untersucht (Manuskripte 3-6).

Die explorative Prävalenzstudie deckte hohe Prävalenzen von Adipositas bei sekundären Lymphödemen sowie eine überraschend hohe Hypothyreoseprävalenz bei sekundären Lymphödempatienten auf. Dahingegen scheint die Genese des Lymphödems nicht entscheiden für die Erysipelprävalenz zu sein.

Der transkutan gemessene Sauerstoffpartialdruck ist an lymphödematös veränderten Extremitäten reduziert. Manuelle Lymphdrainage verbessert den Sauerstoffpartialdruck, eine Behandlungsserie als Teil einer KPE kann ihn normalisieren.

Elastische Tapes können für die Therapie von Lymphödemen nicht empfohlen werden, da sie, unter der Kompression angelegt, keine signifikante Wirkung auf Volumen oder subjektive Beschwerden zeigen. Als alleinige Therapie ohne Kompression kann gar es zu gefährlichen Volumenexazerbationen kommen.

Tiefenoszillation (Lymphdrainage mit niedrigfrequent wechselnden elektromagnetischen Feldern) ist, als additive Anwendung gegenüber MLD allein, vorteilhaft bei der Therapie des sekundären Brustlymphödems.

Medizinische adaptive Kompressionssysteme sind maßgefertigten Flachstrick-Kompressionsstrümpfen in der Erhaltungsphase der KPE nicht unterlegen. In-vivo-Druckmessungen untermauern deren therapeutische Effektivität.

Komorbiditäten des Lymphödems sollten bei diagnostischen und therapeutischen Strategien stärker berücksichtigt werden. Hierfür ist es auch notwendig, die vorhandenen Diagnostik- und Assessmentverfahren zu verbessern und zielgerichtet einzusetzen.

Die Erforschung und Weiterentwicklung bestehender und etablierter Therapieverfahren muss weitergeführt, neue Therapieverfahren müssen kritisch hinterfragt werden und wissenschaftlichen Standards standhalten.

Tabellen

Tabelle 1: Klinische Stadien des Lymphödems. Modifiziert nach AWMF S2k-Leitlinie (9).

Stadium 0	Latenzstadium Subklinisches Stadium	Kein klinisch apparentes Lymphödem, aber zum Teil pathologisches Lymphszintigramm
Stadium I	Spontan reversibel	Ödem von weicher Konsistenz; Hochlagern reduziert die Schwellung
Stadium II	Nicht spontan reversibel	Ödem mit sekundären Gewebeveränderungen; Hochlagern beseitigt die Schwellung nicht
Stadium III	-	Deformierende harte Schwellung

Literaturverzeichnis

1. Terminologia anatomica. International Anatomical Terminology. New York: Thieme Medical Publishers; 1998.
2. Földi M, Földi E. Lehrbuch Lymphologie. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier; 2010.
3. Louveau A, Plog BA, Antila S, Alitalo K, Nedergaard M, Kipnis J. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *The Journal of Clinical Investigation*. 2017;127(9):3210-9.
4. Plog BA, Nedergaard M. The Glymphatic System in Central Nervous System Health and Disease: Past, Present, and Future. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2018;13(1):379-94.
5. Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*. 2015;40(12):2583-99.
6. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):198-210.
7. Weissleder Horst, Schuchhardt C. Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. 6 ed: Viavital Verlag; 2015.
8. International Society of Lymphology (ISL). The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2020;53(1):3-19.
9. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen (GDL e.V.). Diagnostik und Therapie der Lymphödeme: AWMF-Leitlinie [Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>] (letztes Abrufdatum am 07.04.2022)
10. Reissshauer A, Bischoff A, Mathiske-Schmidt K. Transcutaneous oxygen partial pressure before and after manual lymphatic drainage in patients with chronic lymphedema of the limbs. Transcutaneous oxygen partial pressure before and after manual lymphatic drainage in patients with chronic lymphedema of the limbs. *Eur J Lymphol*. 2004;40:13-6.
11. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008;214(2):199-210.
12. Tabibiazar R, Cheung L, Han J, Swanson J, Beilhack A, An A, et al. Inflammatory manifestations of experimental lymphatic insufficiency. *PLoS medicine*. 2006;3(7):e254.
13. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC, Steward CG, Brice G, Woollard WJ, et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet*. 2011;43(10):929-31.
14. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A, Vasudevan P, Connell FC, van Impel A, et al. Mutations in KIF11 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet*. 2012;90(2):356-62.

15. Alders M, Hogan BM, Gjini E, Salehi F, Al-Gazali L, Hennekam EA, et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet.* 2009;41(12):1272-4.
16. Har-El G, Borderon ML, Weiss MH. Choanal atresia and lymphedema. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100(8):661-4.
17. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijlen PM, et al. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet.* 2003;72(6):1470-8.
18. Ferrell RE, Baty CJ, Kimak MA, Karlsson JM, Lawrence EC, Franke-Snyder M, et al. GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet.* 2010;86(6):943-8.
19. Balboa-Beltran E, Fernández-Seara MJ, Pérez-Muñuzuri A, Lago R, García-Magán C, Couce ML, et al. A novel stop mutation in the vascular endothelial growth factor-C gene (VEGFC) results in Milroy-like disease. *J Med Genet.* 2014;51(7):475-8.
20. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR, et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet.* 2001;10(11):1185-9.
21. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet.* 2000;25(2):153-9.
22. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL, et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;67(6):1382-8.
23. Quirion E. Recognizing and treating upper extremity lymphedema in postmastectomy/lumpectomy patients: a guide for primary care providers. *J Am Acad Nurse Pract.* 2010;22(9):450-9.
24. de Vries M, Vonkeman WG, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Morbidity after inguinal sentinel lymph node biopsy and completion lymph node dissection in patients with cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(7):785-9.
25. Füller J, Guderian D, Köhler C, Schneider A, Wendt TG. Lymph edema of the lower extremities after lymphadenectomy and radiotherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol.* 2008;184(4):206-11.
26. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer.* 2010;116(22):5138-49.
27. Martin KP. Das artifizielle Lymphödem – Eine diagnostische und therapeutische Crux. *Vasomed.* 2016;28(4):178-9.
28. Quéré I, Palmier S, Noerregaard S, Pastor J, Sykorova M, Dring E, et al. LIMPRINT: Estimation of the Prevalence of Lymphoedema/Chronic Oedema in Acute Hospital In-Patients. *Lymphat Res Biol.* 2019;17(2):135-40.

29. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. *Phlebologie*. 2003;32(01):1-14.
30. Stemmer R. Das klinische Zeichen zu Früh- und Differenzialdiagnose des Lymphödems. *Vasa*. 1979;5:261-2.
31. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*. 1985;76(2):206-18.
32. Kröll A, Neuhüttler S, Brenner E. Ätiologie und Epidemiologie des primären Lymphödems. *Phlebologie*. 2006;35(01):3-10.
33. Ulrich H. Ödeme und Lymphdrainage: Diagnose und Therapie von Ödemkrankheiten: Schattauer; 2006.
34. Reißhauer A, Schuester L, Kling A, Liebl ME. Prävalenz von Komorbiditäten bei Lymphödemerkrankungen. *Phys Med Rehab Kuror*. 2019;29(05):282-9.
35. Mosti G, Cavezzi A. Compression therapy in lymphedema: Between past and recent scientific data. *Phlebology*. 2019;34(8):515-22.
36. Greene AK, Maclellan RA. Obesity-induced Upper Extremity Lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2013;1(7):e59.
37. Bogusz AM, Hussey SM, Kapur P, Peng Y, Gokaslan ST. Massive localized lymphedema with unusual presentations: report of 2 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2011;19(2):212-6.
38. Bertsch T, Erbacher G. Lipödem – Mythen und Fakten Teil 1. *Phlebologie*. 2018;47(02):84-92.
39. Bertsch T, Erbacher G. Lipödem – Mythen und Fakten Teil 2. *Phlebologie*. 2018;47(03):120-6.
40. Bertsch T, Erbacher G. Lipödem – Mythen und Fakten Teil 3. *Phlebologie*. 2018;47(04):188-98.
41. Bertsch T, Erbacher G, Corda D, Damstra RJ, van Duinen K, Elwell R, et al. Lipoedema – myths and facts, Part 5. *Phlebologie*. 2020;49(01):31-50.
42. Bertsch T, Erbacher G, Torio-Padron N. Lipödem – Mythen und Fakten Teil 4. *Phlebologie*. 2019;48(01):47-56.
43. Kataru RP, Wiser I, Baik JE, Park HJ, Rehal S, Shin JY, et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? *Transl Res*. 2019;209:68-76.
44. Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory Manifestations of Lymphedema. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1):171.
45. Boughey JC, Hoskin TL, Cheville AL, Miller J, Loprinzi MD, Thomsen KM, et al. Risk factors associated with breast lymphedema. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1202-8.

46. Norman SA, Localio AR, Kallan MJ, Weber AL, Torpey HA, Potashnik SL, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(11):2734-46.
47. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948;1(1):64-81.
48. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M, et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology.* 2018;33(3):163-84.
49. Son A, O'Donnell TF, Jr., Izhakoff J, Gaebler JA, Niecko T, lafrati MA. Lymphedema-associated comorbidities and treatment gap. *Journal of vascular surgery Venous and lymphatic disorders.* 2019;7(5):724-30.
50. Morgan PA, Franks PJ, Moffatt CJ. Health-related quality of life with lymphoedema: a review of the literature. *Int Wound J.* 2005;2(1):47-62.
51. Zvonik M, Földi E, Felmerer G. The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life. *Lymphology.* 2011;44(3):121-30.
52. Lymphoedema Framework. Best Practice for the Management of Lymphoedema. International consensus. London: MEP Ltd.; 2006.
53. Keast DH, Moffatt C, Janmohammad A. Lymphedema Impact and Prevalence International Study: The Canadian Data. *Lymphat Res Biol.* 2019;17(2):178-86.
54. Weiss JM, Spray BJ. The effect of complete decongestive therapy on the quality of life of patients with peripheral lymphedema. *Lymphology.* 2002;35(2):46-58.
55. Keeley V C, Locke J, Veigas D, Riches K, Hilliam R. A quality of life measure for limb lymphoedema (LYMQOL). *Journal of Lymphoedema.* 2010;5(1):26-37.
56. Fu MR, Ridner SH, Hu SH, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Psychosocial impact of lymphedema: a systematic review of literature from 2004 to 2011. *Psycho-oncology.* 2013;22(7):1466-84.
57. Bucksch S HN, Osterkamp N, Wittkop Ch Barmer Heil- und Hilfsmittelreport 2019. In: Barmer Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd 19 2019.
58. Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, Levy E, McGarvey CL, Danoff JV, et al. Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Physical therapy.* 2012;92(1):152-63.
59. Dean LT, Ransome Y, Frasso-Jaramillo L, Moss SL, Zhang Y, Ashing K, et al. Drivers of cost differences between US breast cancer survivors with or without lymphedema. *J Cancer Surviv.* 2019;13(5):804-14.
60. Beckermann M. Die Behandlung eines Lymphödems bei Brustkrebspatientinnen. In: Barmer. BARMER GEK Heil- und Hilfsmittelreport 2008. Bremen: Asgard Verlag; 2008. p. 49-74.

61. Gutknecht M, Herberger K, Klose K, Purwins S, Dietz D, Blome C, et al. Cost-of-illness of patients with lymphoedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1930-5.
62. Boyages J, Kalfa S, Xu Y, Koelmeyer L, Mackie H, Viveros H, et al. Worse and worse off: the impact of lymphedema on work and career after breast cancer. *SpringerPlus*. 2016;5:657.
63. Weissleder H BJ, Schuchhardt C, Herpertz U. Aussagewert der Funktions-Lymphszintigraphie und indirekten Lymphangiographie beim Lipodem-Syndrom. *Z Lymphol*. 1995;19(2):38-41.
64. Bollinger A, Jäger K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymphography. *Circulation*. 1981;64(6):1195-200.
65. Keo HH, Husmann M, Groechnig E, Willenberg T, Gretener SB. Diagnostic accuracy of fluorescence microlymphography for detecting limb lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(4):474-9.
66. Keo HH, Schilling M, Büchel R, Gröchenig E, Engelberger RP, Willenberg T, et al. Sensitivity and specificity of fluorescence microlymphography for detecting lymphedema of the lower extremity. *Vascular medicine*. 2013;18(3):117-21.
67. Lohrmann C, Földi E, Bartholomä JP, Langer M. MR imaging of the lymphatic system: distribution and contrast enhancement of gadodiamide after intradermal injection. *Lymphology*. 2006;39(4):156-63.
68. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest*. 2014;124(3):898-904.
69. Blatt J, Powell CM, Burkhart CN, Stavas J, Aylsworth AS. Genetics of hemangiomas, vascular malformations, and primary lymphedema. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2014;36(8):587-93.
70. Dayan JH, Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies. *Annu Rev Med*. 2018;69:263-76.
71. Visser J, van Geel M, Cornelissen AJM, van der Hulst R, Qiu SS. Breast Cancer-Related Lymphedema and Genetic Predisposition: A Systematic Review of the Literature. *Lymphat Res Biol*. 2019;17(3):288-93.
72. Michelini S, Paolacci S, Manara E, Eretta C, Mattassi R, Lee BB, et al. Genetic tests in lymphatic vascular malformations and lymphedema. *J Med Genet*. 2018;55(4):222-32.
73. Stanton AW, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology*. 1997;30(2):77-97.
74. Adriaenssens N, Buyl R, Lievens P, Fontaine C, Lamote J. Comparative study between mobile infrared optoelectronic volumetry with a Perometer and two commonly used methods for the evaluation of arm volume in patients with breast cancer related lymphedema of the arm. *Lymphology*. 2013;46(3):132-43.

75. Sharkey AR, King SW, Kuo RY, Bickerton SB, Ramsden AJ, Furniss D. Measuring Limb Volume: Accuracy and Reliability of Tape Measurement Versus Perometer Measurement. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(2):182-6.
76. Lee BB, Andrade M, Antignani PL, Boccardo F, Bunke N, Campisi C, et al. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013. *Int Angiol.* 2013;32(6):541-74.
77. Reißhauer A. Massagetherapie. In: Gutenbrunner C, editor. *Rehabilitation, Physikalische Medizin und Naturheilverfahren.* Heidelberg: Springer; 2007. p. 61-4.
78. Leduc O, Bougeois P, Leduc A. Manual lymphatic drainage: Scintigraphic demonstration of its efficacy on colloidal protein resorption. In: Partsch H, editor. *Progress in Lymphology XI.* Amsterdam: Excerpta medica; 1988. p. 551-4.
79. Hutzschenreuter P, Bruemmer H, Silberschneider K. Die vagotone Wirkung der Manuellen Lymphdrainage nach Dr. Vodder. *LymphForschung.* 2003;7:7-14.
80. Reißhauer A, Auler S, Bierninger S, Jahr S. Wirkmechanismen der Kompressionstherapie. In: Reißhauer A AS, Bierninger S, Jahr S, editor. *Kompendium der lymphologischen Kompressionsversorgung.* Dortmund: Berufsfachschule für Orthopädie-Technik; 2009. p. 80-3.
81. Herouy Y, Kahle B, Idzko M, Eberth I, Norgauer J, Pannier F, et al. Tight junctions and compression therapy in chronic venous insufficiency. *International journal of molecular medicine.* 2006;18(1):215-9.
82. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2004(4):Cd003141.
83. Reißhauer A, Kornappel S, Tsatrafilis E, Stroux A, Liebl M. In-vivo-Druckmessungen zum Vergleich medizinischer adaptiver Kompressionssysteme mit maßangefertigter Flachstrick-Kompressionsversorgung. *Phlebologie.* 2020;(eFirst).
84. Mosti G, Cavezzi A, Partsch H, Urso S, Campana F. Adjustable Velcro Compression Devices are More Effective than Inelastic Bandages in Reducing Venous Edema in the Initial Treatment Phase: A Randomized Controlled Trial. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery.* 2015;50(3):368-74.
85. Partsch H, Clark M, Bassez S, Benigni JP, Becker F, Blazek V, et al. Measurement of lower leg compression in vivo: recommendations for the performance of measurements of interface pressure and stiffness: consensus statement. *Dermatol Surg.* 2006;32(2):224-32; discussion 33.
86. Damstra RJ, Partsch H. Prospective, randomized, controlled trial comparing the effectiveness of adjustable compression Velcro wraps versus inelastic multicomponent compression bandages in the initial treatment of leg lymphedema. *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis.* 2013;1(1):13-9.
87. Reich-Schupke S, Protz K, Dissemond J, Rabe E. Neue Entwicklungen in der Kompressionstherapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017;142(09):679-86.

88. Mayrovitz HN, Davey S, Shapiro E. Localized tissue water changes accompanying one manual lymphatic drainage (MLD) therapy session assessed by changes in tissue dielectric constant in patients with lower extremity lymphedema. *Lymphology*. 2008;41(2):87-92.
89. Huang TW, Tseng SH, Lin CC, Bai CH, Chen CS, Hung CS, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2013;11:15.
90. Devoogdt N, Christiaens MR, Geraerts I, Truijten S, Smeets A, Leunen K, et al. Effect of manual lymph drainage in addition to guidelines and exercise therapy on arm lymphoedema related to breast cancer: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;343:d5326.
91. Daubert C, Rude J, Schobersberger W, Hoffmann G. Effektivität der Manuellen Lymphdrainage in der Erhaltungsphase einseitiger, sekundärer Armlymphödeme – Eine Pilotstudie. *Aktuelle Dermatologie*. 2011;37(04):114-8.
92. Lynch LL, Mendez U, Waller AB, Gillette AA, Guillory RJ, 2nd, Goldman J. Fibrosis worsens chronic lymphedema in rodent tissues. *Am J Physiol Heart Circul Physiol*. 2015;308(10):H1229-36.
93. Liebl ME, Pinnow J, Reissauer A. The Effect of Regular Self-Measurement of Limb Circumference on Adherence to Lymphoedema Therapy – a Pilot RCT. *ISPRM 2015; Berlin: J Rehabil Med*; 2015.
94. Ostby PL, Armer JM. Complexities of Adherence and Post-Cancer Lymphedema Management. *J Pers Med*. 2015;5(4):370-88.
95. Ridner SH, Shih YC, Doersam JK, Rhoten BA, Schultze BS, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating lymphedema self-measurement with bioelectrical impedance, self-care adherence, and health outcomes. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(4):258-66.
96. Jones A, Woods M, Malhotra K. Critical examination of skin care self-management in lymphoedema. *British journal of community nursing*. 2019;24(Sup10):S6-s10.
97. Stubblefield MD. The Underutilization of Rehabilitation to Treat Physical Impairments in Breast Cancer Survivors. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*. 2017;9(9s2):S317-s23.
98. Kareh AM, Xu KY. Surgical Management of Lymphedema. *Missouri medicine*. 2020;117(2):143-8.
99. Schaverien MV, Badash I, Patel KM, Selber JC, Cheng MH. Vascularized Lymph Node Transfer for Lymphedema. *Seminars in plastic surgery*. 2018;32(1):28-35.
100. Scaglioni MF, Arvanitakis M, Chen YC, Giovanoli P, Chia-Shen Yang J, Chang EI. Comprehensive review of vascularized lymph node transfers for lymphedema: Outcomes and complications. *Microsurgery*. 2018;38(2):222-9.
101. Hanson SE, Chang EI, Schaverien MV, Chu C, Selber JC, Hanasono MM. Controversies in Surgical Management of Lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(3):e2671.

102. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Cinotto GJ, McLaughlin S. Targeted Therapies in Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review. *Cureus*. 2019;11(8):e5397.
103. Boris M, Weindorf S, Lasinski BB. The risk of genital edema after external pump compression for lower limb lymphedema. *Lymphology*. 1998;31(1):15-20.
104. Jahr S, Schoppe B, Reissbauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):645-50.
105. von Stengel S, Teschler M, Weissenfels A, Willert S, Kemmler W. Effect of deep oscillation as a recovery method after fatiguing soccer training: A randomized cross-over study. *J Exerc Sci Fit*. 2018;16(3):112-7.
106. Kraft K, Kanter S, Janik H. Safety and effectiveness of vibration massage by deep oscillations: a prospective observational study. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2013;2013:679248.
107. Aliyev R. [Clinical effects of the therapy method deep oscillation in treatment of sports injuries]. *Sportverletzung Sportschaden*. 2009;23(1):31-4.
108. Sporbeck B, Mathiske-Schmidt K, Jahr S, Huscher D, Becker M, Riemekasten G, et al. Effect of biofeedback and deep oscillation on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: results of a controlled prospective randomized clinical trial. *Rheumatology international*. 2012;32(5):1469-73.
109. Kalron A, Bar-Sela S. A systematic review of the effectiveness of Kinesio Taping--fact or fashion? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49(5):699-709.
110. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsao JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Supportive care in cancer*. 2009;17(11):1353-60.
111. Gatt M, Willis S, Leuschner S. A meta-analysis of the effectiveness and safety of kinesiography taping in the management of cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care*. 2017;26(5):e12510.
112. Smykla A, Walewicz K, Trybulski R, Halski T, Kucharzewski M, Kucio C, et al. Effect of Kinesiography Taping on breast cancer-related lymphedema: a randomized single-blind controlled pilot study. *BioMed Res Int*. 2013;2013:767106.
113. Aguilar-Ferrández ME, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Guisado-Barrilao R, García-Ríos MC, Moreno-Lorenzo C. A randomized controlled trial of a mixed Kinesio taping-compression technique on venous symptoms, pain, peripheral venous flow, clinical severity and overall health status in postmenopausal women with chronic venous insufficiency. *Clin Rehabil*. 2014;28(1):69-81.
114. Liebl ME, Preiß S, Pögel S, Pinnow J, Schwedtke C, Taufmann I, et al. Elastisches Tape als therapeutische Intervention in der Erhaltungsphase der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE Phase II) von Lymphedemen. *Phys Med Rehab Kuror*. 2014;24(01):34-41.

115. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie e.V.. S2k Leitlinie: Medizinische Kompressionstherapie der Extremitäten mit Medizinischem Kompressionsstrumpf (MKS), Phlebologischem Kompressionsverband (PKV) und Medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK): AWMF; 2020 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/037-005l_S3k_Medizinische-Kompressionstherapie-MKS-PKV_2019-05.pdf (letztes Abrufdatum 07.04.2022)].
116. Williams A. A review of the evidence for adjustable compression wrap devices. *J Wound Care*. 2016;25(5):242-7.
117. Dissemmond J, Protz K, Moelleken M, Kröger K. [Compression Therapy in Patients with Leg Ulcers - which Costs do Really Occur?]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2019;144(16):e94-e101.
118. Stather PW, Petty C, Howard AQ. Review of adjustable velcro wrap devices for venous ulceration. *Int Wound J*. 2019;16(4):903-8.
119. Ehmann S, Whitaker JC, Hampton S, Collarte A. Multinational, pilot audit of a Velcro adjustable compression wrap system for venous and lymphatic conditions. *J Wound Care*. 2016;25(9):513-20.
120. Reißhauer A, Kornappel S, Tsatrafilis E, Stroux A, Liebl ME. Medizinische Adaptive Kompressionssysteme sind Flachstrick-Kompressionsstrümpfen in der KPE Phase II nicht unterlegen. *Phys Med Rehab Kuror*. 2020;30(04):214-21.
121. Kilmartin L, Denham T, Fu MR, Yu G, Kuo TT, Axelrod D, et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers Med Sci*. 2020;35(1):95-105.
122. Wanchai A, Armer JM, Stewart BR. Complementary and alternative medicine and lymphedema. *Semin Oncol Nurs*. 2013;29(1):41-9.
123. Poage EG, Rodrick JR, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Exploring the usefulness of botanicals as an adjunctive treatment for lymphedema: a systematic search and review. *PM&R*. 2015;7(3):296-310.
124. Yeung W, Semciw AI. Aquatic Therapy for People with Lymphedema: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lymphat Res Biol*. 2018;16(1):9-19.
125. Hou W, Pei L, Song Y, Wu J, Geng H, Chen L, et al. Acupuncture therapy for breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(12):2307-17.
126. Bao T, Iris Zhi W, Vertosick EA, Li QS, DeRito J, Vickers A, et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(1):77-87.
127. Narahari SR, Ryan TJ, Bose KS, Prasanna KS, Aggithaya GM. Integrating modern dermatology and Ayurveda in the treatment of vitiligo and lymphedema in India. *Int J Dermatol*. 2011;50(3):310-34.

128. Pfister C, Dawczynski H, Schingale FJ. Selenium Deficiency in Lymphedema and Lipedema-A Retrospective Cross-Sectional Study from a Specialized Clinic. *Nutrients*. 2020;12(5).
129. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
130. Bertsch T. Obesity related Lymphoedema – underestimated and undertreated. *Phlebologie*. 2018;47(02):75-83.
131. Weitman ES, Aschen SZ, Farias-Eisner G, Albano N, Cuzzzone DA, Ghanta S, et al. Obesity Impairs Lymphatic Fluid Transport and Dendritic Cell Migration to Lymph Nodes. *PLOS ONE*. 2013;8(8):e70703.
132. Fife CE, Carter MJ. Lymphedema in the morbidly obese patient: unique challenges in a unique population. *Ostomy Wound Manage*. 2008;54(1):44-56.
133. Mehrara BJ, Greene AK. Lymphedema and obesity: is there a link? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(1):154e-60e.
134. Serra R, Andreucci M, De Caridi G, Massara M, Mastroroberto P, de Franciscis S. Functional chronic venous disease: A systematic review. *Phlebology*. 2017;32(9):588-92.
135. Doerler M, Altmeyer P, Stücker M. Ulcus cruris venosum auf dem Boden eines Adipositas-assoziierten Dependency-Syndroms. *Phlebologie*. 2013;42(04):205-8.
136. Greene AK. Diagnosis and Management of Obesity-Induced Lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(1):111e-8e.
137. Greene AK, Grant FD, Maclellan RA. Obesity-induced Lymphedema Nonreversible following Massive Weight Loss. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2015;3(6):e426.
138. Buck DW, 2nd. Obesity-Induced Lymphedema: Clinical and Lymphoscintigraphic Features. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(3):646e-7e.
139. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stücker M. Thick legs - not always lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(3):225-33.
140. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med*. 2003;44(1):43-57.
141. Gousopoulos E, Karaman S, Proulx ST, Leu K, Buschle D, Detmar M. High-Fat Diet in the Absence of Obesity Does Not Aggravate Surgically Induced Lymphoedema in Mice. *Eur Surg Res*. 2017;58(3-4):180-92.
142. Chopra K, Tadisina KK, Brewer M, Holton LH, Banda AK, Singh DP. Massive localized lymphedema revisited: a quickly rising complication of the obesity epidemic. *Ann Plast Surg*. 2015;74(1):126-32.

143. Kotidis E, Cepaityte D, Petrakis G, Sapalidis K, Kanellos I. Massive Localized Lymphedema in the Morbidly Obese Patient: A Clinical Entity Mimicking Lymphosarcoma. *Wounds*. 2015;27(9):249-52.
144. Farshid G, Weiss SW. Massive localized lymphedema in the morbidly obese: a histologically distinct reactive lesion simulating liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(10):1277-83.
145. Rosenberg AE. Pseudosarcomas of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(4):579-86.
146. Shon W, Ida CM, Boland-Froemming JM, Rose PS, Folpe A. Cutaneous angiosarcoma arising in massive localized lymphedema of the morbidly obese: a report of five cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2011;38(7):560-4.
147. Asch S, James WD, Castelo-Soccio L. Massive localized lymphedema: an emerging dermatologic complication of obesity. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5 Suppl):S109-10.
148. Felmerer G, Karcz W, Földi E, Tobbia D. Integrated concept of treatment for reduction of morbidity after resection of panniculus morbidus associated with lymphoedema. *J Plast Surg Hand Surg*. 2012;46(3-4):172-6.
149. Fadel MG, Chatzikonstantinou M, Gilchrist C, Andrews B. Panniculus morbidus: obesity-related abdominal wall lymphoedema. *BMJ Case Rep*. 2017; 2017: bcr2016219023.
150. Cheema BS, Kilbreath SL, Fahey PP, Delaney GP, Atlantis E. Safety and efficacy of progressive resistance training in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(2):249-68.
151. Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: a series of case reports. *J Surg Oncol*. 2000;74(2):95-8; discussion 8-9.
152. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2765-72.
153. Rogan S, Taeymans J, Luginbuehl H, Aebi M, Mahnig S, Gebruers N. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(1):1-14.
154. Ergin G, Karadibak D, Sener HO, Gurpinar B. Effects of Aqua-Lymphatic Therapy on Lower Extremity Lymphedema: A Randomized Controlled Study. *Lymphat Res Biol*. 2017;15(3):284-91.
155. Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR, et al. Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;170(1):1-13.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich von Herzen bei meinem gesamten Team für die gemeinsame Arbeit über viele Jahre, die letztlich die Habilitation möglich gemacht hat, sehr bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. med. Christine Schwedtke und Dr. med. Max Liebl ohne deren Motivation, Kollegialität und fortlaufende Unterstützung mir dies nicht möglich gewesen wäre. Meiner Familie danke ich für immer vorhandenes Verständnis.

Erklärung

gemäß § 4 Abs 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass ich

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité-Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 20.05.2021

Dr. med. Anett Reißhauer