



29 Fluoreszenz-Lymphographie

Costin Alex Dumitrescu-Ceausu, Truong Quang Vu Phan, Knut Kröger

29.1 Historischer Hintergrund

Die Darstellung der Lymphgefäße ist aufgrund des geringen Lymphflusses und der geringen Größe der Lymphgefäße schwierig. Die direkte Kontrast-Lymphographie kann die Lymphgefäße genau darstellen. Sie erfordert eine Präparation eines Lymphgefäßes am Fuß und die Injektion eines öligen Kontrastmittels. Primär wurde sie in der Ära vor der Computertomographie entwickelt, um Lymphknoten im kleinen Becken darzustellen (Witte et al. 1999). Im Gegensatz dazu erlaubt die Isotopen-Lymphographie oder die Lymphangioszintigraphie, den Lymphtransport mit geringem Aufwand zu quantifizieren. Sie stellt aber die Lymphgefäße nicht direkt dar und erlaubt keine sichere anatomische Zuordnung.

Die Fluoreszenz-Lymphographie wurde zum ersten Mal am Menschen durch Bollinger und Mitarbeiter 1981 mit der Injektion von Fluorescein-Isothiocyanat-Dextran (Bollinger et al. 1981) durchgeführt. Durch Videomikroskopie konnte die Fluoreszenz in dem oberflächlichen dermalen Netzwerk der lymphatischen Kapillaren visualisiert werden. Obwohl die Fluoreszenz-Mikrolymphographie eine geeignete Methode ist, Veränderungen der lymphatischen Kapillaren und der Anatomie des Lymphsystems zu verstehen, war diese Methode für ein Screening von Patienten mit Lymphödemen nicht geeignet und hat in der klinischen Praxis wenig Verbreitung gefunden.

Um 2007 kamen von Ogata und Mitarbeitern sowie Unno und Mitarbeitern erste Arbeiten aus Japan, die das Interesse an der Fluoreszenzlymphographie mit Indocyaningrün für die Diagnostik des Lymphödems der Extremität erneut weckten (Unno et al. 2007; Ogata et al. 2007).

29.2 Anatomie und Physiologie der Lymphgefäße

Das Lymphsystem dient zum einen der Gewebepfusion und zum anderen der Immunantwort des Körpers auf eingedrungene Fremdkörper. Die Hautlymphgefäße stellen ein dem Venensystem parallel geschaltetes Drainagesystem dar. Die initialen Lymphgefäße fließen zu sogenannten Lymphkapillaren zusammen und bilden ein feines Netzwerk, wobei in der Haut ein oberflächliches, feineres und ein tiefes, etwas grobmaschigeres Netzwerk unterschieden werden können. Die Lymphe wird über Lymphkapillaren, Präkolektoren und Kolektoren und schließlich über die Lymphstämme zurück in das venöse Blut drainiert. Die Lymphe der Beine und des linken

Arms sowie des Intestinums vereinigen sich schließlich zum Ductus thoracicus, der in den Venenwinkel zwischen der linken V. jugularis interna und V. subclavia mündet. Die Lymphe des rechten Arms drainiert in den Venenwinkel rechts.

Die Wand der Lymphkapillaren besteht aus einer Schicht von Endothelzellen, die Basalmembran fehlt oder ist unvollständig, glatte Muskelzellen fehlen. Die Funktion der initialen Lymphgefäße hängt ganz entscheidend von der sie umgebenden extrazellulären Matrix ab, mit der sie über sogenannte Ankerfilamente verbunden sind. Erhöht sich nun der interstitielle Druck, bewegen sich die Endothelzellen durch Zug auf diese Ankerfilamente auseinander, es entstehen kleine Öffnungen, durch die Flüssigkeit und Makromoleküle in die Lymphgefäße aufgenommen werden. Nimmt der interstitielle Druck wieder ab, reduziert sich auch der Zug auf die Endothelzellen, die sich dadurch wieder übereinanderlegen und einen retrograden Fluss verhindern. Präkollektoren besitzen im Gegensatz zu Lymphkapillaren bereits Klappen, die alle 2–3 mm vorkommen und einen gerichteten Fluss gewährleisten. Die größeren Lymphstämme drainieren die Lymphe direkt in das Venensystem. Ihre Wandbeschaffenheit ist ähnlich wie die von größeren Venen (Intima mit Basalmembran, Media mit glatten Muskelzellen und Adventitia) und sie besitzen ebenfalls Klappen, der Ductus thoracicus etwa alle 6–10 cm eine.

Durch rhythmische Kontraktionen der glatten Muskelzellen in der Wand wird die Lymphe von distal nach proximal in 10–12 Kontraktionswellen pro Minute weitergeleitet. Nur wenig ist über die Flussschwindigkeit in den Lymphgefäßen bekannt. Beim Menschen wurde sie in vivo in den initialen Lymphgefäßen der Haut gemessen, sie beträgt ungefähr 10 μm pro Sekunde, kann aber stark variieren (Ogata et al. 2007). In den größeren Gefäßen an den Extremitäten liegt sie bei ungefähr 2–3 cm pro Minute (Unno et al. 2007).

29.3 Technische Grundlagen der Methode

Für die Fluoreszenzangiographie stehen theoretisch Substanzen wie Indocyaningrün (ICG), Patentblau V und Methylenblau zur Verfügung. In der geläufigen Literatur wird vornehmlich ICG als fluoereszierendes Agens verwendet und somit im Wesentlichen von einer ICG-Lymphographie gesprochen. ICG wurde bereits im Jahr 1956 von der FDA zugelassen. Es fand im Wesentlichen als grüner Farbstoff Anwendung. ICG ist jedoch zudem in einem Spektrum nahe dem Infrarotbereich fluoereszierend. Die maximale Fluoreszenz wird durch eine Anregung bei 765 nm erreicht. Es bietet den Vorteil, dass Infrarotlicht wesentlich tiefer als das sichtbare Licht in das Gewebe eindringen kann.

Die Untersuchung mit ICG-Lymphographie erfolgt in Echtzeit. Nach Applikation von 0,05–0,2 ml ICG wird mit einem Infrarot-Emitter das zu untersuchende Hautareal bestrahlt. Das somit erregte ICG emittiert das für das menschliche Auge nicht sichtbare fluoereszierende Licht, welches wiederum durch einen Sensor im Infrarot-Emitter aufgefangen wird. Die Daten werden entsprechend aufgearbeitet und umgehend als ein Bild auf dem Monitor angezeigt. Die hierfür notwendige Apparatur wird von diversen Herstellern angeboten. Entsprechend der Herstellerangabe ist eine Darstellung der oberflächlichen Lymphgefäße bis in eine Tiefe unter der Haut von bis zu 1,3–1,5 cm möglich. Je tiefer die Lymphgefäße liegen, desto unschärfer ist allerdings deren Darstellung. Da die Fluoreszenzlymphographie in Echtzeit den Lymphfluss

darstellen kann, ist sowohl eine Bewertung der Fließgeschwindigkeit als auch eine statische Bewertung des Lymphsystems möglich (Howarth et al. 1994).

29.4 Durchführung und Untersuchungsablauf der Methode

Nach einer kurzen Ruhezeit auf der Untersuchungs-liege werden im temperierten Raum 0,05–0,2 ml ICG (Fa. Diagnostic Green) subkutan appliziert. Entsprechend der zu untersuchenden Region erfolgt die Applikation an den Extremitäten in den Zwischenzehnen- bzw. in den Zwischenfingerraum und im Bereich der Glabella sowie auch im Bereich des Nasenflügels für die Untersuchung des Gesichtes.

Unmittelbar nach der Applikation lässt sich eine Diffusion des ICG im Interstitium darstellen. Innerhalb weniger Minuten wird die Substanz mit der ICG-Kamera sichtbar gemacht. Nun kann die Lymphabflussgeschwindigkeit gemessen werden. Nach Abschluss dynamischer Messungen kann sich der Patient frei bewegen.

Entsprechend der Lymphfunktion stellt sich frühestens nach 2 h eine Plateauphase ein, die bis zu 72 h anhält. In dieser Phase kann das Lymphsystem untersucht werden. Bei einem gestörten Lymphabfluss entstehen durch den Lymphstau dermale Rückflussmuster aus den tiefer gelegenen Lymphgefäßen. Diese pathologischen dermalen Rückflussmuster können zur Einschätzung des Schweregrades der Lymphabflussstörung aufgezeichnet werden. Zudem kann die Planung zur Durchführung von Operationen am Lymphsystem erfolgen. Somit reicht eine einmalige Applikation für die Messung der Pumpfunktion, der Lymphzirkulation und zur Planung des operativen Vorgehens.

29.5 Beurteilung der Ergebnisse

Klinisch kann man nach Campisi das Lymphödem der Extremitäten in 5 Stadien einteilen:

- Ia kein Ödem trotz Nachweises einer lymphatischen Abflussstörung
- Ib mildes Ödem mit spontaner Regression bei Elevation
- II persistierendes Ödem, das bei Elevation nur gering reversibel ist
- III persistierendes progressives Ödem, wiederholtes Erysipel
- IV fibrotischer Umbau
- V ausgeprägtes deformierendes Lymphödem mit Pachydermie und lymphostatischen Warzen

Dermale Rückflussmuster können in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden, wobei diese zu Beginn nicht generalisiert an der betroffenen Extremität auftreten. In der Regel breiten sich die pathologischen Rückflussmuster bei dem sekundären Lymphödem vom Ort der Schädigung (z. B. bei Z. n. inguinale Lymphadenektomie von der Leiste) nach distal aus. Bei einem primären Lymphödem geschieht die Ausbreitung des pathologischen Rückflussmusters von distal nach proximal. Das normalerweise lineare lymphatische Abflussmuster (Abb. 29.1 und 29.2) kann entsprechend der Schwere der Lymphabflussstörung von drei zu differenzierenden pathologischen dermalen Rückflussmustern abgegrenzt werden. Die Interpretation der



Abbildung 29.1 Die Abbildung zeigt Lymphbahnen im Bereich der Ellenbeuge bei einem gesunden Patienten. Man erkennt gut den linearen Verlauf der einzelnen subkutanen Lymphgefäße.



Abbildung 29.2 Die Abbildung zeigt Lymphbahnen im Bereich der Fußrücken nach Injektion von jeweils 0,1 ml ICG in den Zwischenraum zwischen dem 1. und 2. und dem 3. und 4. Zeh. Dies erkennt man an der flächigen Fluoreszenz. Von dort transportieren lineare subkutane Lymphgefäße das ICG fort und sind daher in der Fluoreszenz-Lymphographie gut zu erkennen. Dies entspricht einem Normalbefund.

Ergebnisse der Lymphographie nach subkutaner, interdigitaler Injektion von ICG sollte nach Yamamoto anhand der folgenden dermalen Rückflussmuster in 4 Stadien erfolgen:

- I geradlinige Muster: normales Abflussmuster
- II Spritzer-Muster (engl. splash): dermaler Rückfluss bei einer leichten Lymphabflussstörung)
- III Sternenstaub-Muster (engl. stardust): dermaler Rückfluss bei einer mittelgradigen Lymphabflussstörung) (Abb. 29.3)
- IV diffuses Muster: kein gerichteter Lymphabfluss erkennbar

Von diesen Stadien ist das normale Abflussmuster typisch für das Lymphödem in Stadium Ia und Ib. Den klinischen Stadien II und III sind das Spritzer-Muster und das Sternenstaub-Muster zuzuordnen, den Stadien IV und V das diffuse Muster. Die Einteilung in die klinischen Stadien und die Lymphabflussmuster ist entscheidend für die Indikationsstellung der konservativen und operativen Therapieverfahren. Bei leichtgradiger Störung ist primär eine konservative Therapie indiziert. Erst bei einem unbefriedigenden Ergebnis unter konservativer Therapie sollte nach ca. 6 Monaten eine operative Therapie erwogen werden, um das schleichende Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Bei einer schwerwiegenden Lymphabflussstörung ist von einer irreversiblen Veränderung auszugehen. Hier sollte nach einer vorbereitenden komplexen Entstauungstherapie an ein primär operatives Vorgehen gedacht werden.



Abbildung 29.3 Typisches Sternenstaub-Muster bei einer jungen Patientin mit einem primären Lymphödem am rechten Bein etwa 20 Minuten nach interdigitaler Applikation von ICG (farbkodierte Aufnahme mittels Quest Spectrum™ Platform).

Literatur

- Bollinger A, Jager K, Sgier F, Seglias J. Fluorescence microlymphography. *Circulation* 1981; 64: 1195–200.
- Campisi C, Boccardo F. Microsurgical technique for lymphedema treatment: Derivative lympho-venous microsurgery. *World J Surg* 2004; 28: 609–13.
- Fischer M, Franzeck UK, Herrig I, Costanzo U, Wen S, Schiesser M, Hoffmann U, Bollinger A. Flow velocity of single lymphatic capillaries in human skin. *Am J Physiol* 1996; 270: H358–H363.
- Howarth DM, Southee AE, Whyte IM. Lymphatic flow rates and first-aid in simulated peripheral snake or spider envenomation. *Med J Aust* 1994; 161: 695–700.
- Narushima M, Yamamoto T, Ogata F, Yoshimatsu H, Mihara M, Koshima I. Indocyanine Green Lymphography Findings. *J Reconstr Microsurg* 2016; 32: 72–99.
- Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, Koshima I, Morimoto Y. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling. *Ann Plast Surg* 2007; 58: 652–5.
- Unno, N. Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, Konno H. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc* 2007; 45: 1016–21.
- Witte CL, Witte MH. Diagnostic and interventional imaging of lymphatic disorders. *Int Angiol* 1999; 18: 25–30.
- Yamamoto T, Matsuda N, Doi K, Oshima A, Yoshimatsu H, Todokoro T, Ogata F, Mihara M, Narushima M, Iida T, Koshima I. The earliest finding of indocyanine green lymphography in asymptomatic limbs of lower extremity lymphedema patients secondary to cancer treatment: the modified dermal backflow stage and concept of subclinical lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128 314e–321e.
- Yamamoto T, Yoshimatsu H, Narushima M, Yamamoto N, Hayashi A, Koshima I. Indocyanine Green Lymphography Findings in Primary Leg Lymphedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015; 49: 95–102.
- Yamamoto T et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127:1979–86.