

Physiologie und Pathophysiologie der initialen Lymphgefäße

B. R. Amann-Vesti, Angiologie, Universitätsspital, Zürich



Beatrice R. Amann-Vesti

Zusammenfassung

Mittels der Fluoreszenz-Mikrolymphographie kann die Morphologie und Funktion der initialen Lymphgefäße der Haut untersucht werden. Die Methode hat entscheidend zum Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Lymphgefäße beigetragen. Sie kann zudem wichtige Informationen für die Differenzialdiagnose verschiedener Ödemformen liefern, da spezifische Veränderungen bei verschiedenen Erkrankungen bekannt sind. Die Fluoreszenz-Mikrolymphographie ist die Grundlage für weitere Untersuchungen wie beispielsweise die Druckmessung in den Lymphkapillaren, die vor allem für wissenschaftliche Zwecke verwendet wird. Neue Therapiekonzepte für die Behandlung des Lymphödems können so wenig invasiv und praktisch ohne Belastung für den Patienten evaluiert werden.

Schlüsselwörter: initiale Lymphgefäße, Lymphödem, Fluoreszenz-Mikrolymphographie

vasomed 17 (2005) 197-200

Summary

The lymphatic system was first recognized by Gasparo Aselli as early as 1627 and the anatomy of the lymphatic system was almost completely characterized by the early 19th century. However, while knowledge of the blood circulation continued to progress rapidly in the last century, many aspects of the lymphatic system are still unclear today. The lymphatics comprise a one-way transport system for fluid and proteins by collecting them from the interstitial space and returning them to the blood circulation. Lymph drains from the initial lymphatics to the collecting lymphatics containing smooth muscle cells and one-way valves. If the lymphatic system fails, e.g. because of surgical removal of lymph node or congenital abnormalities of lymphatic vessels, insufficient lymph drainage leads to lymphedema.

In contrast to blood capillaries the initial lymphatics are not visible under the microscope. The technique of fluorescence microlymphography allows the visualization of the initial lymphatics of the skin in vivo. This technique had provided the basis for studying physiology and pathophysiology of the initial lymphatics in vivo in humans.

Key words: initiale Lymphgefäße, Lymphödem, Fluoreszenz-Mikrolymphographie

vasomed 17 (2005) 197-200

Résumé

A l'aide de la microlymphographie par fluorescence, on peut examiner la morphologie et le fonctionnement des vaisseaux lymphatiques initiaux de la peau. La méthode a apporté une aide décisive à la compréhension de la physiologie et de la physiopathologie des vaisseaux lymphatiques. De plus, elle peut livrer des informations importantes pour le diagnostic différentiel des différentes sortes d'œdème car on en connaît des modifications spécifiques dans différentes maladies. La microlymphographie par fluorescence est à la base d'examen ultérieurs comme, par exemple, la mesure de la pression dans les capillaires lymphatiques qui est avant tout utilisée à des fins scientifiques. De nouveaux concepts thérapeutiques pour le traitement de l'œdème lymphatique peuvent ainsi être évalués de manière peu invasive et pratiquement sans contrainte pour le patient.

Mots clés: vaisseaux lymphatiques initiaux, œdème lymphatique, microlymphographie par fluorescence

vasomed 17 (2005) 197-200

Das lymphatische System wurde erstmals von *Casparo Asselli* 1627 beschrieben und die Anatomie des lymphatischen Systems war praktisch vollständig bekannt im frühen 19. Jahrhundert. Trotzdem sind viele Aspekte des lymphatischen Systems bis heute unklar geblieben.

Die Lymphgefäße stellen ein Einweg-Transportsystem für Flüssigkeit, Proteine und großmolekulare Stoffe dar, welche aus dem Interstitium zurück in die Blutzirkulation transportiert werden. Die Lymphe wird dabei über Lymphkapillaren (auch initiale Lymphgefäße genannt), Präkollektoren und

Kollektoren und schließlich über die Lymphleiter zurück ins venöse Blut drainiert. Dabei sind zwei unterschiedliche Mechanismen zu berücksichtigen, einerseits den Transport von Gewebeflüssigkeit vom Interstitium in die initialen Lymphgefäße und andererseits den Weitertransport der Lymphe in den

Lymphgefäßen. Natürlich sind diese beiden Komponenten miteinander gekoppelt. Ist z. B. der Lymphabfluss aufgrund operativ entfernter Lymphknoten vermindert, kann es zu einem „Rückstau“ von Lymphe in den initialen Lymphgefäßen kommen und schließlich zur Ödembildung. Umgekehrt wird bei einer Funktionsstörung der initialen Lymphgefäße trotz gut funktionierender größeren Lymphgefäßen keine Lymphe aus der betroffenen Region drainiert werden können.

Die initialen Lymphgefäße beginnen als blind endende, mit Endothel ausgekleidete kleine Ausbuchtungen im Interstitium, wo sie ein feines Netzwerk bilden. 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 („open junctions“), durch die Flüssigkeit und Makromoleküle in die Lymphgefäße unidirektional aufgenommen werden können. Nimmt der interstitielle Druck wieder ab, reduziert sich auch der Zug auf die Endothelzellen, die sich dadurch wieder übereinander legen und einen retrograden Fluss verhindern (13, 16). Nur wenig ist bekannt über die Flussschwindigkeit in den Lymphgefäßen. Beim Menschen wurde sie in vivo in den initialen Lymphgefäßen der Haut gemessen, sie beträgt ungefähr 10 µm pro Sekunde, kann aber stark variieren (8).

Fluoreszenz-Mikrolymphographie

Im Gegensatz zu Blutkapillaren sind die Lymphkapillaren unter dem Mikroskop nicht sichtbar, um ihre Morphologie und Funktion zu studieren müssen sie deshalb zuerst sichtbar gemacht werden. Mittels der Fluoreszenz-Mikrolymphographie können die initialen Hautlymphgefäße minimalinvasiv dargestellt und ihre Funktion analysiert werden (5). Das Prinzip der Untersuchung beruht darauf, dass großmolekulare Substanzen nach Injektion ins Gewebe vorwiegend über die Lymphgefäße abtransportiert werden. Es

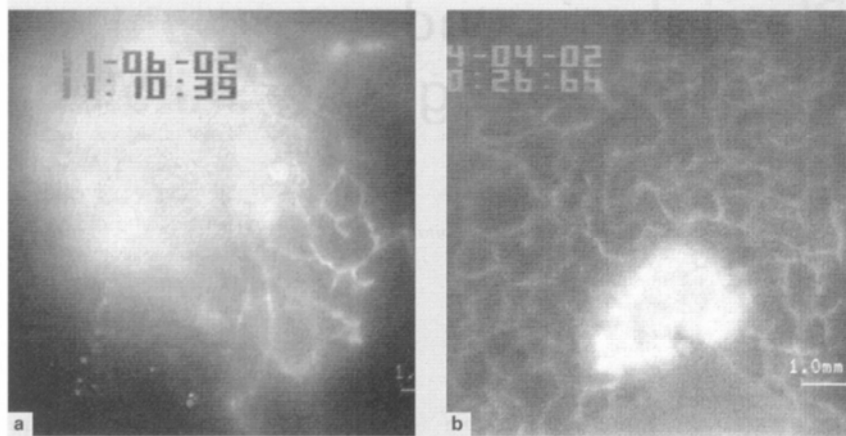


Abb. 1: a) Mikrolymphographie bei einem Gesunden. Es stellen sich nur wenige Lymphkapillaren dar, da der Farbstoff rasch in die tiefer gelegenen Lymphgefäße drainiert wird (Vergrößerung 23fach). b) Mikrolymphographie bei einer Patientin mit primärem Lymphödem. Aufgrund des verminderten Lymphabflusses in den tiefer gelegenen Lymphgefäßen dehnt sich der Farbstoff im oberflächliche Lymphkapillarnetz der Haut aus und viele Maschen sind angefärbt. Das Farbstoffdepot ist in der Mitte erkennbar (Vergrößerung 23fach)

werden hierfür 0.01 ml eines großmolekularen Dextrans, an welches ein fluoreszierender Farbstoff gebunden ist, das Fluoreszein Isothiocyanat-Dextran (FITC-Dextran), mit einem Molekulargewicht von 150.000 Da subepidermal in die Haut gespritzt. Die initialen Hautlymphgefäße nehmen den Farbstoff auf und können so unter dem Fluoreszenz-Auflichtmikroskop in vivo sichtbar gemacht werden. Normalerweise wird der Farbstoff sofort über tiefer gelegene Lymphkolektoren abtransportiert und es kommt deshalb nur zur Anfärbung von einigen wenigen Maschen des oberflächlichen Netzes (Abb. 1a). Bei Patienten mit Lymphödem, bei denen der Abtransport der Lymphe vermindert ist, kommt es zur Ausdehnung des Farbstoffes im oberflächlichen Netzwerk (Abb. 1b), welches als eine Art Überlaufbecken arbeitet (6). Beim Lymphödem Typ Nonne-Milroy stellen sich an der betroffenen Extremität keine initialen Lymphgefäße dar (7, 12).

Druckmessung in den initialen Lymphgefäßen

Die Visualisierung der initialen Lymphgefäße mittels FITC-Dextran ist die Voraussetzung für weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel die intralymphatische Druckmessung mittels der Servo-Nulling Technik, welche Druckmessungen in kleinsten Volumina

ermöglicht. Für die Druckmessung werden die Lymphkapillaren mit einer Glasmikropipette (Spitzendurchmesser 7-9 µm) mit Hilfe eines Mikromanipulators unter dem Fluoreszenz-Auflichtmikroskop punktiert. Bei Gesunden beträgt der intralymphatische Druck $4,0 \pm 4,5$ mmHg am Unterschenkel und $7,9 \pm 3,4$ mmHg am Fußrücken (15). Bei Patienten mit primärem Lymphödem der unteren Extremitäten zeigt sich ein deutlich erhöhter Druck ($15,0 \pm 5,1$ mmHg (17)). Es besteht also eine eigentliche mikrolymphatische Hypertonie. Diese Messungen stellen die Grundlage dar, um die Physiologie des Lymphtransportes zu studieren und verschiedene Therapiestrategien beim Lymphödem zu evaluieren.

Der Effekt von Prostaglandine-F₂-Alpha auf den Lymphkapillardruck

Außer den Lymphkapillaren besitzen alle Lymphgefäße, also auch bereits die kleinen Präkolektoren in der Haut, glatte Muskelzellen. Die lymphatische Kontraktilität spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Lymphtransportes. Es konnte in vitro gezeigt werden, dass Prostaglandine Kontraktionen von humanen Lymphgefäßen stimulieren (14). In einer Pilotstudie wurde die Wirkung von lokal appliziertem Prostaglandine-F₂-Alpha auf den Lymphkapillardruck

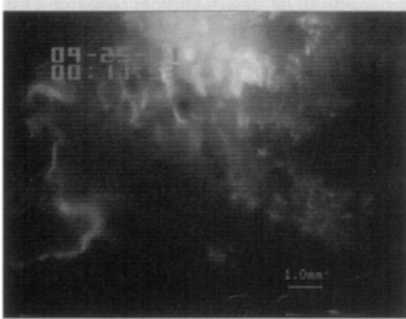


Abb. 2: Mikrolymphographie im Spalthauttransplantat bei einem Patienten mit venösem Ulkus am Unterschenkel. Es stellen sich keine intakten Maschen sondern nur noch spärliche Fragmente von Lymphgefäßen dar

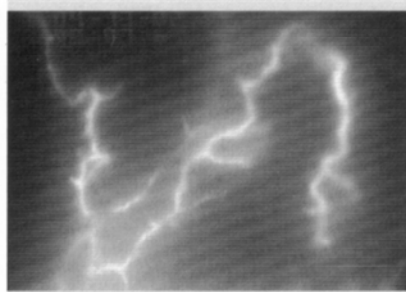


Abb. 3: Mikrolymphographie bei einem Patienten mit Fabry Disease und einem Lymphödem an beiden Beinen. Das oberflächliche Netzwerk ist durch Okklusionen unterbrochen und die Lymphkapillaren zeigen eindruckliche Kaliberschwankungen, neben sehr dünnen Gefäßen finden sich deutlich erweiterte Kapillaren (Vergrößerung 62fach)

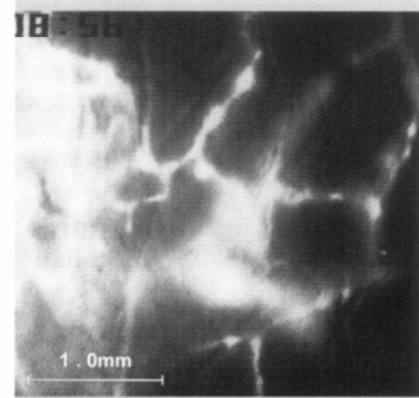


Abb. 4: Mikrolymphographie bei einer Patientin mit Lipödem: Die initialen Lymphgefäße am Unterschenkel zeigen deutliche aneurysmatische Erweiterungen

untersucht. Der Druck in den initialen Lymphgefäßen bei Patienten mit primärem Lymphödem konnte lokal auf Normwerte gesenkt werden, wahrscheinlich durch vermehrten Lymphtransport in die tiefer gelegenen Lymphgefäße durch Zunahme der Kontraktionen (1). Diese Normalisation der mikrolymphatischen Hypertonie durch Prostaglandin-F₂-Alpha ist vergleichbar mit den Resultaten von Franzeck et al. Diese haben gezeigt, dass nach intensiver kombinierter Manueller Lymphdrainage und Kompressionstherapie bei Patienten mit Lymphödem der Lymphkapillardruck normalisiert werden konnte (9).

Lymphatische Mikroangiopathie bei chronischer venöser Insuffizienz

Bei Patienten mit fortgeschrittener chronisch venöser Insuffizienz führt der erhöhte venöse Druck an den unteren Extremitäten zu schwerer Mikroangiopathie der Blut- und Lymphkapillaren. Das initiale Lymphkapillarnetz ist durch okkludierte Lymphkapillaren unterbrochen und die Lymphgefäße zeigen eine erhöhte Permeabilität für FITC-Dextran. Bei Patienten mit venösen Ulzera, die mittels eines Spalthauttransplantates versorgt wurden, findet kaum eine Regeneration von Lymphgefäßen statt wie dies sonst bei Wundheilungen beobachtet wird sondern es

stellen sich nur spärliche Fragmente von Lymphgefäßen dar (2). An replantierten Fingern zum Beispiel ist das lymphatische Netzwerk nach etwa vier Monaten wieder vollständig, diese gute Regenerationsfähigkeit konnte auch an verschiedenen Tierexperimenten demonstriert werden (11). Wahrscheinlich ist die spärliche Regeneration in Hauttransplantaten bei venösen Ulzera bedingt durch den erhöhten venösen Druck und den damit verbundenen mikrovaskulären Veränderungen. Zudem konnte retrograder Fluss von der Tiefe in die oberflächlichen Lymphgefäße des Hauttransplantats beobachtet werden. Dieser retrograde Fluss oder kutane Reflux kommt durch inkompetente

[Mikro-Sklerotherapie]

Therapie mit Potenzial



Laut einer aktuellen Venenstudie¹ haben bis zu 70% der Frauen zwischen 18 und 39 Jahren Besenreiser und retikuläre Varizen. Von der **[Mikro-Sklerotherapie]** profitieren Sie und Ihre Patientinnen gleichermaßen. Und das ohne hohe Investitionen für Therapiegeräte.

In ca. 15 Minuten dauernden Behandlungen können Besenreiser durch kleine Injektionen ausgeschaltet werden.

Sprechen Sie Ihre Patientinnen darauf an, denn oft fehlt nur die Aufklärung! Die **[Mikro-Sklerotherapie]** erschließt ein interessantes Potenzial für Ihre Praxis – wir unterstützen Sie mit Maßnahmen, damit Ihre Patientinnen erfahren, wie Sie ihnen helfen können, etwas gegen Besenreiser zu unternehmen.

Sie wollen mehr wissen? Gerne stehen wir Ihnen mit Fachinformationen oder unter www.besenreiser-frei.de zur Verfügung!

1 Prof. Dr. med. E. Rabe et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Phlebologie 2003;32:1-14

Chemische Fabrik Kreussler & Co. GmbH
Postfach 12 04 54 • 65082 Wiesbaden



Klappen der tiefer gelegenen Lymphgefäße zustande. Somit führen verschiedene Faktoren zu einem verminderten Lymphabfluss im Hauttransplantat beim venösen Ulkus, welche sicherlich mitverantwortlich für die hohe Ulkus Rezidivrate (ca. 50 %) sind.

Lymphatische Mikroangiopathie beim Fabry Disease

Beim Fabry Disease führt ein Gendefekt auf dem X-Chromosom zu einem Alpha-Galactosidase-A-Mangel. Dieser metabolische Defekt hat zur Folge, dass Globotriaosylphosphatidylceramide und Glucosylsphingolipide in verschiedenen Organen und Geweben wie Niere, Herz, Haut und Gehirn akkumulieren. Diese Patienten zeigen oft ein Lymphödem der oberen oder unteren Extremitäten. Die Pathogenese des Lymphödems beim Fabry Disease ist nicht bekannt. Die mittels Fluoreszenz-Mikrolymphographie dargestellten initialen Hautlymphgefäße bei Patienten mit Fabry Disease zeigen eine schwere lymphatische Mikroangiopathie mit Obliterationen und ausgeprägten Kaliberschwankungen der Lymphkapillaren (3). Neben sehr dünnen Kapillaren finden sich deutlich erweiterte Gefäße. Ebenso zeigt sich eine erhöhte Ausbreitung des Farbstoffes im oberflächlichen Lymphkapillarnetz und eine mikrolymphatische Hypertonie als Zeichen der reduzierten Lymphtransportkapazität. Zudem finden sich kutane Refluxe, das heißt, Lymphe fließt aus der Tiefe retrograd wieder an die Oberfläche da die Klappen der tiefer gelegenen Lymphgefäße insuffizient sind (Abb. 3). Es ist anzunehmen, dass diese schweren morphologischen und funktionellen Veränderungen der Lymphkapillaren durch die Akkumulation von Glycosphingolipiden in den Endothelzellen bedingt ist, wie das bei den Blutkapillaren bekannt ist. Patienten mit Fabry Disease werden heute mittels Enzymtherapie behandelt. Ob diese Enzymtherapie einen Effekt auf die Funktion der Lymphgefäße bei diesen Patienten hat, wird zur Zeit untersucht.

Lymphatische Mikroangiopathie beim Lipödem

Stellt man die initialen Lymphgefäße bei Patienten mit Lipödem der unteren Extremitäten mittels Fluoreszenz-Mikrolympho-

graphie dar, zeigen sich auffällige Lymphkapillaneurysmen (4). Aufgrund dieser morphologischen in-vivo-Studie ist es nicht möglich zu sagen, ob diese Erweiterungen sekundär durch die pathologische Fettgewebsansammlung entstehen, oder ob diese Veränderungen primär vorhanden sind. Es ist gut vorstellbar, dass diese auffälligen Formveränderungen der Lymphkapillaren, die in einem Netzwerk von Ankerfilamenten im Interstitium „aufgehängt“ sind, durch Einlagerung von Fettgewebe zustande kommt. Beim Lipödem entwickelt sich häufig mit der Zeit zusätzlich ein Lymphödem, das sogenannte Lipo-Lymphödem entsteht. Möglicherweise führen die morphologischen Veränderungen der Lymphkapillaren mit der Zeit zu einer funktionellen Störung, so dass der Lymphtransport reduziert wird.

Lymphatische Mikroangiopathie bei systemischer Sklerose

Bei Patienten mit systemischer Sklerose konnte mittels Fluoreszenz-Mikrolymphographie an den betroffenen Fingern gezeigt werden, dass eine deutliche Mikroangiopathie der Lymphkapillaren mit Obstruktionen von initialen Lymphgefäßen besteht (10). Diese teilweise Zerstörung der oberflächlichen Lymphkapillarnetzes in der Haut erklärt sicherlich teilweise die ausgeprägte Schwellung bei diesem Krankheitsbild.

Literatur

1. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Franzeck UK: Isoprostane 8-epi-prostaglandin F2 alpha decreases lymph capillary pressure in patients with primary lymphedema. *J Vasc Res* 2003; 40: 77-82
2. Amann-Vesti BR, Ruesch C, Gitzelmann G et al.: Microangiopathy of split-skin grafts in venous ulcers. *Dermatol Surg* 2004; 30: 399-402
3. Amann-Vesti BR, Gitzelmann G, Widmer U et al.: Severe lymphatic microangiopathy in Fabry disease. *Lymphat Res Biol* 2003; 1: 185-189
4. Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A: Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 2001; 34: 170-175
5. Bollinger A, Jager K, Sgier F, Seglias J: Fluorescence microlymphography. *Circulation* 1981; 64: 1195-1200
6. Bollinger AFB: Clinical Capillaroscopy, A

guide to its use in clinical research and practice. Toronto, Hoegrefe and Huber, 1990

7. Bollinger A, Isenring G, Franzeck UK, Brunner U: Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and congenital lymphedema (Milroy's disease). *Lymphology* 1983; 16: 27-30
8. Fischer M, Franzeck UK, Herrig I et al.: Flow velocity of single lymphatic capillaries in human skin. *Am J Physiol* 1996; 270: H358-363
9. Franzeck UK, Spiegel I, Fischer M et al.: Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. *J Vasc Res* 1997; 34: 306-311
10. Leu AJ, Gretener SB, Enderlin S et al.: Lymphatic microangiopathy of the skin in systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford) 1999; 38: 221-227
11. Meuli-Simmen C, Canova M, Bollinger A, Meyer VE: Long-term follow-up after finger and upper-limb replantation: clinical, angiologic, and lymphographic studies. *J Reconstr Microsurg* 1998; 14: 131-136
12. Pfister G, Saesseli B, Hoffmann U et al.: Diameters of lymphatic capillaries in patients with different forms of primary lymphedema. *Lymphology* 1990; 23: 140-144
13. Schmid-Schonbein GW: Mechanisms causing initial lymphatics to expand and compress to promote lymph flow. *Arch Histol Cytol* 1990; 53 Suppl: 107-114
14. Sinzinger H, Oguogho A, Kaliman J: Isoprostane 8-epi-prostaglandin F2 alpha is a potent contractor of human peripheral lymphatics. *Lymphology* 1997; 30: 155-159
15. Spiegel M, Vesti B, Shore A et al.: Pressure of lymphatic capillaries in human skin. *Am J Physiol* 1992; 262: H1208-H1210
16. Trzewik J, Mallipattu SK, Artmann GM et al.: Evidence for a second valve system in lymphatics: endothelial microvalves. *Faseb J* 2001; 15: 1711-1717
17. Zaugg-Vesti B, Dorffler-Melly J, Spiegel M et al.: Lymphatic capillary pressure in patients with primary lymphedema. *Microvasc Res* 1993; 46:128-134

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Beatrice R. Amann-Vesti
DIM, Angiologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
beatrice.amann@usz.ch