

# Lymphgefässe – die Stiefkinder der Medizin

## *Neue Untersuchungsmethoden erweitern das Wissen*

Von Anders J. Leu\*

Obschon die Lymphgefässe lebensnotwendig sind, wurden sie bis vor Kurzem vernachlässigt. Seit jedoch das gesamte Lymphgefässsystem auch am lebenden Menschen dargestellt werden kann, beginnt sich dies zu ändern. Mit der Fluoreszenz-Mikrolymphographie steht zudem eine wenig belastende Methode zur Verfügung, die sowohl zu diagnostischen wie auch zu Forschungszwecken von grossem Nutzen ist.

Neben dem Blutkreislauf existiert beim Menschen und bei allen übrigen Wirbeltieren ein zweites, den Venen parallel geschaltetes Transportsystem, die Lymphgefässe. Diese äusserst zarten Gefässe drainieren Flüssigkeit aus dem Gewebe und führen sie nahe dem Herzen dem Venensystem zu. Ausserdem erfüllt das Lymphgefässsystem wichtige Aufgaben im Rahmen der Nahrungsaufnahme und nimmt wesentliche Abwehrfunktionen wahr (vgl. Kasten). Trotz seiner lebenswichtigen Bedeutung aber ist das Lymphgefässsystem in der Medizingeschichte lange Zeit vernachlässigt worden. Weder William Harvey, der 1628 seine bahnbrechende Theorie des Blutkreislaufes publizierte, noch Marcello Malpighi, der wenige Jahre später zum ersten Mal eine Blutkapillare beschrieb, ahnten etwas von der Existenz der Lymphgefässe. Erst 1662 beschrieb Gasparo Aselli zum ersten Mal ein sogenanntes «Milchgefäss». Gesehen wurde eine Lymphkapillare sogar erst 1862 zum ersten Mal durch Friedrich Daniel von Recklinghausen – vor nicht einmal 150 Jahren also. Seit rund 20 Jahren ist das gesamte Lymphgefässsystem nun auch am Lebenden darstellbar, was zur raschen Ausweitung des Wissens und zu Fortschritten in der klinischen Diagnostik geführt hat.

### Krankheiten der Lymphgefässe

In der Regel erkrankt nicht das gesamte Lymphgefäss-System, sondern nur ein Teil davon, zum Beispiel die Lymphgefässe einer Extremität. Wird das Gewebe nicht mehr ausreichend drainiert, kommt es durch den Flüssigkeitsstau zur Schwellung und zum sogenannten Lymphödem. Ein Beispiel dafür ist das isolierte Lymphödem des Beines, bei dem die Lymphgefässzahl bereits zum Zeitpunkt der Geburt vermindert ist, und das sich typischerweise bei jungen Frauen relativ plötzlich manifestiert. Auch im Anschluss an eine Brustkrebsoperation kann es, bedingt durch die Entfernung der Lymphknoten in der Achselhöhle, zu einem Lymphödem des betreffenden Armes kommen. Die sogenannte Elephantiasis schliesslich – eine an eine Elefantengliedmasse erinnernde, groteske Schwellung einer Extremität – stellt die Extremvariante des Lymphödems dar.

Eine typische Komplikation bei Lymphödemien ist das Erysipel – im Volksmund «Wundrose» genannt. Dabei handelt es sich um eine Weichteilinfektion mit Streptokokkenbakterien. Ganz selten einmal entwickelt sich ein äusserst bösartiger und meist tödlich verlaufender Gefässtumor, das sogenannte Stewart-Treves-Syndrom.

Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) beträgt die Zahl der Patienten, die weltweit an einem Lymphödem leiden, 140 Millionen. Sie liegt damit ungefähr in der gleichen

Grössenordnung wie die Zahl der Zuckerkranken.

### Sichtbarmachen am Lebenden

Das Lymphgefässsystem stellt man sich am besten wie einen Baum vor, der sich im Gewebe in feinste Lymphkapillaren verästelt. Die grösseren Äste vereinigen sich zum Stamm, der schliesslich nahe dem Herzen in die obere Hohlvene mündet. Die Lymphgefässe sind sehr zartwandig, und die Lymphe ist, abgesehen vom milchig-weisen Chylus – der Lymphe aus dem Magen-Darm-Trakt, daher auch der Name «Milchgefäss» – wasserklar. In der weitgehenden Unsichtbarkeit liegt auch der historische Grund für die Vernachlässigung des Lymphgefässsystems.

1952 gelang es erstmals, die grossen Lymphgefässe mittels eines Röntgenkontrastmittels darzustellen. Im Gegensatz zu dieser direkten Lymphographie ist es mit Hilfe der indirekten Lymphographie seit Beginn der achtziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts möglich, auch die kleineren, auf den Muskeln gelegenen Lymphgefässe von einem unter die Haut gespritzten Kontrastmittel-Depot aus anzufärben. Nur wenig später wurde die sogenannte Fluoreszenz-Mikrolymphographie, ein kaum belastendes Verfahren, eingeführt, so dass seither auch die kleinsten Lymphkapillaren sichtbar gemacht werden können.

Die Methode zur Darstellung der grossen Lymphstämme wurde unterdessen allerdings wieder verlassen, denn die öligen Kontrastmittel führten zu teils gravierenden Nebenwirkungen bis hin zu tödlichen, allergischen Reaktionen. Die indirekte Lymphographie wiederum ist recht aufwendig und erfordert eine nuklearmedizinische Ausrüstung. Da sich Erkrankungen der grossen Lymphgefässe meistens bis in die feinsten Ästchen des lymphatischen «Baumes» auswirken, bietet es sich an, auch Veränderungen im Ast- und Stammbereich mit der für die Patienten ungefährlichen und weniger aufwendigen Fluoreszenz-Mikrolymphographie zu erfassen.

Die Fluoreszenz-Mikrolymphographie basiert auf der Tatsache, dass grossmolekulare Substanzen lymphpflichtig sind, dass also Moleküle ab einer bestimmten Grösse nur über das Lymphgefässsystem abtransportiert werden können. Deshalb wird für diese Untersuchungsmethode Dextran 150 000 – ein grossmolekularer Zucker – verwendet, von dem 10 Milliliter in die Haut gespritzt werden. Dextran wiederum ist an ein fluoreszierendes Molekül namens Fluoro-Iso-Thio-Cyanat gekoppelt. Wird der Zucker nun aus dem Gewebe-Depot über die Lymphkapillaren abtransportiert, können die angefärbten Kapillaren mit dem Fluoreszenz-Auflichtmikroskop beobachtet werden.

### Wichtige Methode zur Frühdiagnose

Dank der Fluoreszenz-Mikrolymphographie ist es einerseits gelungen, verschiedene Unterformen des Lymphödems abzugrenzen und genauer zu charakterisieren. Andererseits kommt diese ausgesprochen nebenwirkungsarme Untersuchung – selten kommt es an der Einstichsstelle zu leichtem Juckreiz – durchaus auch in der täglichen Praxis zum Einsatz. Die Ausdehnung des dargestellten Netzwerkes zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Injektion beispielsweise ist ein Mass für eine allfällige Stauung im Lymphgefässsystem. Je grösser der Bereich des dargestellten Netzwerkes, desto schlechter ist der Abfluss in die Tiefe, desto ausgeprägter also die Stauung. Läsionen im dargestellten Netzwerk sind als Narben zu verstehen und weisen auf vergangene Entzündungen hin. Eigenschaften der Einzelkapillaren wie Durchmesser und Durchlässigkeit für den Farbstoff sind weitere, aussagekräftig Parameter.

Vor allem im Rahmen der Frühdiagnostik hat die Fluoreszenz-Mikrolymphographie ihren festen Platz. Denn Ödeme, also Schwellungen des Gewebes, sind häufig, meistens jedoch gar nicht durch eine Erkrankung der Lymphgefässe verursacht. So können zahlreiche andere Störungen – Venenleiden, Erkrankungen des Herzens oder Stoffwechselkrankheiten – zu Wassereinlagerungen im Gewebe führen. Oft allerdings ist es in einem frühen Stadium der Krankheit schwierig, die zu Grunde liegende Ursache zu erkennen. In diesen Fällen hilft die Fluoreszenz-Mikrolymphographie, eine Erkrankung der Lymphgefässe zu bestätigen oder auszuschliessen.

### **Forschungsschwerpunkte**

Verfeinert und weiterentwickelt kommt diese Methode auch in der medizinischen Forschung zum Einsatz. So kann der Lymphkapillardruck heute direkt gemessen werden, indem eine mittels der Fluoreszenz-Mikrolymphographie angefarbte Lymphkapillare mit einer Glas-Mikropipette angestochen wird. Auch die Fluss-Geschwindigkeit der Lymphe lässt sich neuerdings bestimmen. Erst kürzlich ist es uns gelungen, erstmals überhaupt derartige Messungen an einem Tiermodell durchzuführen. Dabei wird der Farbstoff an der Spitze eines Mäuseschwanzes eingespritzt und färbt von dort aus das oberflächliche Lymphgefässsystem des gesamten Schwanzes an. (Die Mäuse sind anästhesiert und überleben die Versuche schadlos). Die Anfärbung des Lymphkapillarnetzes von der Schwanzspitze in Richtung Mäuse-Körper wird auf Video aufgenommen. Anschliessend werden an zwei Punkten (A und B) auf dem laufenden Videofilm Lichtintensitäts-Messgeräte placiert, um diejenige Zeitdauer zu bestimmen, die verstreicht, bis der Farbstoff von Punkt A nach Punkt B gewandert ist. So haben wir für die Fliessgeschwindigkeit der Lymphe einen Wert von 7,7 Mikrometern pro Sekunde ermittelt, was rund 100 Mal langsamer ist als die Fliessgeschwindigkeit eines roten Blutkörperchens in einer Blutkapillare.

Die gemessene Geschwindigkeit entspricht nun allerdings nicht der Fliessgeschwindigkeit in einer einzelnen Kapillare, sondern widerspiegelt die durchschnittliche Geschwindigkeit entlang des Mäuseschwanzes. Mit Hilfe einer weiteren Untersuchung konnten wir jedoch auch die Fliessgeschwindigkeit in den Einzelkapillaren bestimmen. Mit einem Laserstrahl wird dabei ein kreisrundes Areal des fluoreszierenden Farbstoffes unsichtbar gemacht, anschliessend kann die Bewegung des «gebleichten» Fleckes beobachtet werden. So wurde die mittlere Fliessgeschwindigkeit in den Lymphkapillaren schliesslich mit 4,7

Mikrometern pro Sekunde bestimmt. Diese Methode ist auch beim Menschen gefahrlos anwendbar und lässt weitere Rückschlüsse auf die Funktion des Lymphgefässsystems zu.

Kürzlich haben wir auch erstmals die sogenannte Clearance-Rate gemessen – derjenige Anteil des Farbstoffes also, der in einer gewissen Zeit aus dem Depot aus der die Haut abtransportiert wird. Zu diesem Zweck wird kurz nach Injektion der Zuckermoleküle sowie 24 Stunden später die Lichtintensität des Farbstoff-Fleckes gemessen, wobei das markierte Dextran-Molekül beim Gehen naturgemäss schneller abtransportiert wird als bei Personen mit einem Lymphödem. Wir hoffen, dass dieser Test bald als noch empfindlichere Früherkennungsmethode in der Praxis zum Einsatz kommen wird.

Heute weiss man zwar sehr viel mehr über das Lymphgefässsystem und seine vielfältigen Störungen als noch vor wenigen Jahren. Doch noch immer hinkt das Wissen hinter demjenigen über die Blutzirkulation her. Neben einem Ausbau der Zusammenarbeit von Molekularbiologen und Gefäss-Spezialisten geht es in Zukunft vor allem darum, neue Erkenntnisse für therapeutische Ansätze zu nutzen. Denn die Behandlungsmöglichkeiten von Lymphgefäss-Leiden stagnieren seit Jahren und sind nach wie vor sehr begrenzt.

\* Der Autor ist Privatdozent für Innere Medizin, speziell Gefässkrankheiten, an der Universität Zürich.