

# Apparative Diagnostik des Lymphgefäßsystems im Wandel der Zeit

H. Weissleder

Freiburg im Breisgau

## Zusammenfassung

Apparative Untersuchungen des Lymphgefäßsystems sind seit der Entwicklung einer klinisch brauchbaren Methode zur radiologischen Darstellung von Lymphgefäßen fester Bestandteil lymphologischer Untersuchungen. Bisher wurden wasserlösliche und ölige jodhaltige Kontrastmittel sowie fluoreszierende und radioaktive Substanzen zur Diagnostik von Lymphgefäßen/-knoten eingesetzt. Eine Kombination von öligem Kontrastmittel und radioaktivem Phosphor ( $P^{32}$ ) ermöglichte darüber hinaus auch eine therapeutische Anwendung der Methode bei malignen Lymphknotenerkrankungen.

Indikationen, Aussagewert und die Bedeutung der „direkten und indirekten Lymphographie, Funktions-Lymphszintigraphie, MRT-Lymphographie, Kontrast-MRT-Lymphographie und Indocyanin-Grün-Fluoreszenz-Lymphographie (ICGFL)“ für die tägliche Praxis werden stichwortartig erläutert. Die ICGFL scheint auch zur präoperativen Lymphknotenidentifikation im Rahmen einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie geeignet zu sein.

Die Anwendung lymphotroper superparamagnetischer Nanopartikel (LSN) in der lymphologischen Diagnostik (LSN-MRT-Lymphographie) hat zu einer wesentlichen Verbesserung der Stadieneinteilung maligner Tumoren geführt. Die inzwischen in der dritten Generation vorliegenden lymphotropen Eisenoxide sind besser verträglich als bisherige Entwicklungen und auch für intravenöse Bolusinjektionen geeignet.

Die intravitale Fluoreszenz-Mikroskopie, eine Methode der molekularen Bildgebung, erlaubt es, lebende Zellen in vivo zu beobachten („Cell Tracking“). Für die Lymphologie liegt die Bedeutung der Methode in folgenden Möglichkeiten:

1. Lymphgefäße, Physiologie des lymphatischen Systems und Zellbiologie in den Lymphknoten zu studieren,
2. experimentelle Untersuchungen unter Verwendung von fluoreszierenden Proteinen durchzuführen.

**Schlüsselwörter:** Bildgebende Untersuchungsmethoden, konventionelle Lymphographie, Funktions-Lymphszintigraphie, Indocyanin-Grün-Fluoreszenz-Lymphographie, MRT, intravitale Mikroskopie

## Summary

Imaging methods can be considered as an integral part of the investigation of the lymphatic system. At the beginning, water-soluble and oily iodinated contrast agents, and fluorescent as well as radioactive substances were used for the diagnosis of lymph vessels/node diseases. A combination of the oily contrast agent and radioactive phosphorus ( $P^{32}$ ) also allowed a therapeutic use in cases of malignant lymph node alterations.

The introduction of non-invasive cross-sectional image methods has resulted in the eighties to a change of the diagnostic strategy.

Indications, interpretation and the practical value of “direct and indirect lymphography, lymphoscintigraphic function test, contrast-enhanced MRI lymphography, LSN-MRI lymphography, and indocyanine green fluorescence lymphography (ICGFL)” for daily use are described. The ICGFL seems also suitable to use as pre-operative lymph node identification in the context of a sentinel lymph node biopsy.

The application of lymphotropic superparamagnetic nanoparticles (LSN) into the lymphatic diagnostics (LSN-MRI lymphography) has led to a significant improvement in the staging of malignant tumors. The lymphotropic iron oxide, now present in the third generation, are better tolerated than existing developments and also suitable for intravenous bolus injections.

Intravital microscopy, a method of molecular imaging, allows to observe living cells in vivo („Cell Tracking“). For lymphology the importance of the method lies in the possibility:

1. To study lymphatic vessels, cell biology and physiology of the lymphatic system.
2. Experimental studies using fluorescent proteins allow new insights regarding the cellular behavior.

**Keywords:** Imaging methods, conventional lymphography, lymphoscintigraphic function test, indocyanine green fluorescence lymphography, MRI-Imaging, intravital microscopy

## Einleitung

Apparative Untersuchungsmethoden sind seit einigen Jahrzehnten fester Bestandteil der Diagnostik des Lymphgefäßsystems. Die anfänglich weltweit benutzte direkte

Lymphographie ermöglichte Anfang 1960 erstmalig eine detaillierte Darstellung von Lymphkolektoren und Lymphknoten am Patienten. Im Vordergrund der Indikationen standen vor allem die Erfassung von malignen Lymphknotenveränderungen

im inguino-pelvo-retroperitonealen Bereich. Später entwickelte andere Untersuchungsmethoden, wie Schnittbild- und nuklearmedizinische Verfahren, führten zu einer Erweiterung der diagnostischen Aussagefähigkeit.

## Direkte Lymphographie

Durch die intralymphatische Infusion eines öligen Kontrastmittels in ein peripheres Lymphgefäß der Extremitäten lassen sich die nachgeschalteten Lymphkolektoren und Lymphknoten röntgenologisch darstellen.

Die Diagnostik von Lymphknoten beruht auf der Fähigkeit des retikulo-endothelialen Systems, öliges Kontrastmittel über einen längeren Zeitraum zu speichern. Diese Tatsache erlaubt unter anderem Verlaufskontrollen bis zu einem Jahr ohne Wiederholung der Kontrastmittelinfusion. Wie die Beispiele in den Abbildungen 1-3 zeigen, besitzt die Methode eine sehr hohe Detailerkennbarkeit, galt bis in die Achtzigerjahre als unverzichtbarer Bestandteil der Tumordiagnostik und wurde vorwiegend bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, aber auch bei malignen Tumoren der unteren Körperhälfte und Extremitäten angewendet [1-4] (Abb. 1 und 2).

Nach intralymphatischer Injektion am Fußrücken war beispielsweise eine Darstellung der abführenden Lymphkolektoren einschließlich der inguino-pelvinen

und lumbalen Lymphknoten möglich. Darüber hinaus erlaubte die Methode morphologische und funktionellen Untersuchungen des Ductus thoracicus [5, 6] (Abb. 3).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt dient die direkte Lymphographie lediglich noch der Erfassung von Defekten im Verlauf des Ductus thoracicus und in diesem Zusammenhang auch der Lokalisation der Cisterna chyli bei geplanter Embolisation des Duktus [7]. Darüber hinaus findet die Methode noch Anwendung bei der Lokalisation von Lymphozelen und Lymphfisteln [8].

## Endolymphatische Radionuklidtherapie (ELRT)

Durch eine Beimischung von radioaktiven Substanzen zu dem öligen Kontrastmittel war auch eine therapeutische Anwendung der lymphographischen Technik möglich. Die unter dem Namen „Endolymphatische Radionuklidtherapie“ bekannte Methode wurde in erster Linie zur Behandlung von Lymphknotenmetastasen bei malignen Melanomen der unteren

Extremitäten eingesetzt [9]. Durch die geringe Reichweite der Betastrahlen des P32-markierten Tri-N-octyl-Phosphat von maximal 7,9 mm (Durchschnitt 2,8 mm) konnten extrem hohe Strahlendosen in die Lymphknoten appliziert werden, ohne das umgebende Gewebe wesentlich zu schädigen. Um dosimetrische Messungen durchführen zu können, musste dem radioaktiven Phosphor noch eine kleine Menge  $J^{131}$ , gebunden an Triolein, beige-mischt werden [10].

Die Wirksamkeit wurde durch die Größenreduktion der Lymphknoten und gegebenenfalls vorhandene Speicherdefekte dokumentiert (Abb. 4). Die durch die zunehmende Fibrosierung erzielte Größenabnahme beträgt etwa 70-85 %. Im Stadium I des malignen Melanoms konnten die besten Ergebnisse erzielt werden [11]. In den Händen Unerfahrener waren die Ergebnisse allerdings schlechter, als sie ohne Therapie ausfallen würden [12].

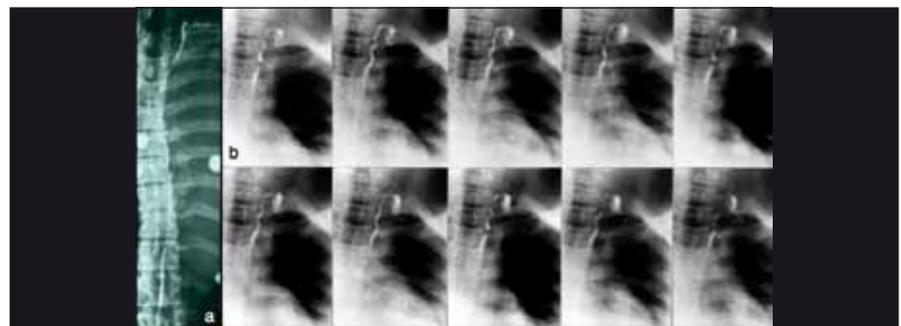
Wegen der kurzen Reichweite von  $P^{32}$  war eine optimale Behandlung größerer Areale mit malignen Gewebeveränderungen leider nicht möglich. Da letztlich die Überlebenszeit der betroffenen Patienten nicht wesentlich verlängert werden konnte,



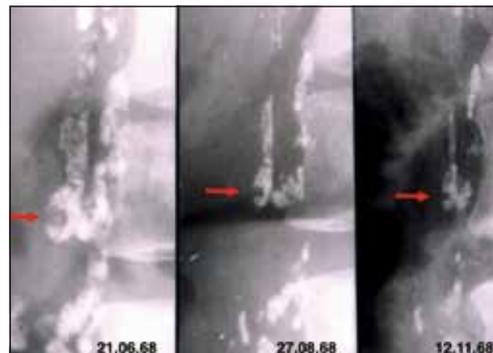
**Abb. 1:** Direkte Lymphographie: normales Lymphogramm der pelvo-abdominalen Region mit gleichzeitiger Darstellung von Lymphgefäßen und Lymphknoten (a), Füllungsphase (b) und Speicherphase normaler inguinaler Lymphknoten (c).



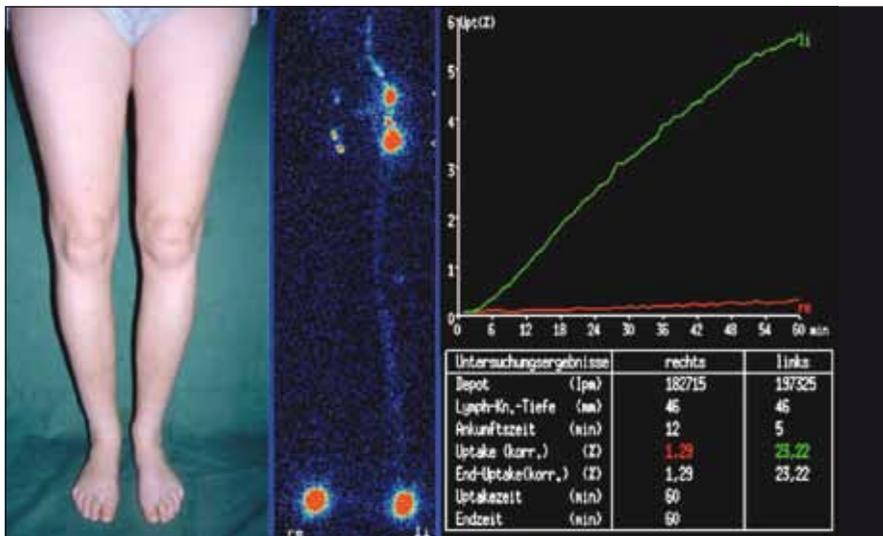
**Abb. 2:** Direkte Lymphographie: pathologische Lymphknotenveränderungen. Sarkoidose (a), Morbus Hodgkin (b), Metastasen eines Seminoms (c)



**Abb. 3:** Direkte Lymphographie: normal strukturierter Ductus thoracicus (a), Kontrastmitteltransport im Ductus thoracicus mit Füllung und Entleerung des zervikalen Abschnittes. Kinematographische Untersuchung, zwölf Bilder pro Sekunde, jedes zwölfte Bild.



**Abb. 4:** Endolymphatische Radionuklidtherapie: Metastasen eines malignen Melanoms in lumbalen Lymphknoten (Pfeilmarkierung). Verlaufskontrolle.



**Abb. 5:** Primäres Lymphödem rechtes Bein. Im Funktionslymphszintigramm verlängerte Transportzeit und reduzierter Lymphknoten-Uptake rechts. Normalbefund links. (Aufnahme: Dr. W. J. Brauer, Emmendingen).

wurde das technisch nicht einfache Behandlungsverfahren nach etwa 20 Jahren wieder eingestellt.

### Funktions-Lymphszintigraphie

Durch die Entwicklung nichtinvasiver Schnittbildverfahren verlor die direkte Lymphographie in den Achtzigerjahren an Bedeutung. Die Lymphödemiagnostik mit öligen Kontrastmitteln wurde durch die Lymphszintigraphie ersetzt und in den folgenden Jahren zu einer zuverlässigen Funktionsdiagnostik ausgebaut [13]. Das Verfahren ist auch heute noch die Methode der Wahl, wenn verbindliche Aussagen über die Funktion des Lymphgefäßsystems der Extremitäten gewünscht und die Untersuchung mit einer standardisierten Technik durchgeführt wird [14]. Der Verzicht führt in einem hohen Prozentsatz zu Fehlbeurteilungen [15].

Die Funktions-Lymphszintigraphie ist ein minimal-invasives, risikoarmes nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, das in erster Linie zur Funktionsdiagnostik des epi- und subfaszialen Lymphgefäßsystems der oberen und unteren Extremitäten eingesetzt wird. Schwerpunkt der Methode ist die quantitative Bewertung des Lymphtransportes in den Extremitä-

ten und die Bestimmung der Restfunktion eines geschädigten Lymphgefäßsystems [16]. Die Untersuchung ist indiziert, wenn mit Hilfe der Basisdiagnostik eine eindeutige Diagnose, zum Beispiel bei einem frühen Lymphödemstadium oder bei Lymphödemkombinationsformen, nicht möglich ist (Abb. 5).

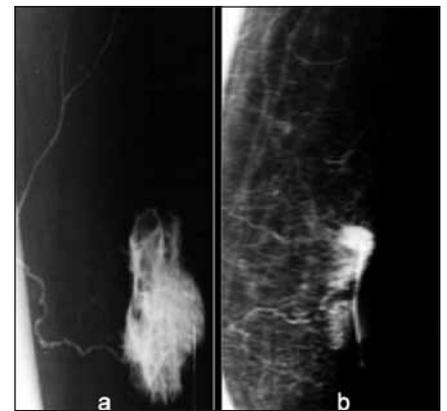
Die Untersuchung basiert auf der Tatsache, dass subkutan oder intramuskulär injizierte, radioaktiv markierte, kolloidale Substanzen lymphogen abtransportiert und in den nachgeschalteten Lymphknoten gespeichert werden [17].

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden und vergleichbare Ergebnisse sowie eine optimale Untersuchungsqualität zu erreichen, ist eine Standardisierung sämtlicher Untersuchungsabschnitte erforderlich [15].

### Indirekte Lymphangiographie

Die indirekte Lymphangiographie (ILG) ist eine röntgenologische Methode zur Darstellung epifaszialer Lymphgefäße in den Extremitäten. Diese Untersuchung kann zur Beurteilung morphologischer Strukturen des Lymphgefäßsystems in Ergänzung zur Funktions-Lymphszintigraphie eingesetzt werden.

Die Methode basiert auf der Tatsache,



**Abb. 6:** Indirekte Lymphographie. Gegenüberstellung Normalbefund (a) und Veränderungen beim Lymphödem (b).

dass subepidermal infundierte wasserlösliche, nichtionische, dimere Röntgenkontrastmittel lymphogen abtransportiert werden. Der Übertritt des Kontrastmittels in die initialen Lymphgefäße erfolgt über die geöffneten interendothelialen Spalten („junctions“) und wird durch eine Erhöhung des lokalen Gewebedruckes während der Infusion ermöglicht [18].

Die Untersuchung gestattet die Objektivierung und Dokumentation morphologischer Lymphgefäßveränderungen bei lokalisierten und generalisierten lymphostatischen Ödemen und kann auch zum Nachweis einer lymphostatischen Komponente bei anderen Ödemformen eingesetzt werden (Abb. 6). Die Spezifität wird mit 89 % und die Sensitivität mit 97 % angegeben [19]. Ein routinemäßiger Einsatz ist bei Lymphödemem nicht erforderlich.

### Indocyanin-Grün-Fluoreszenz-Lymphographie (ICGFL)

Die Fluoreszenz-Lymphographie mit Indocyanin-Grün ist ein neues, ambulant durchführbares, risikoarmes Verfahren und dient in der Lymphödemiagnostik der Darstellung oberflächlicher Lymphgefäße in den Extremitäten.

Indocyanin-Grün (ICG) ist eine seit

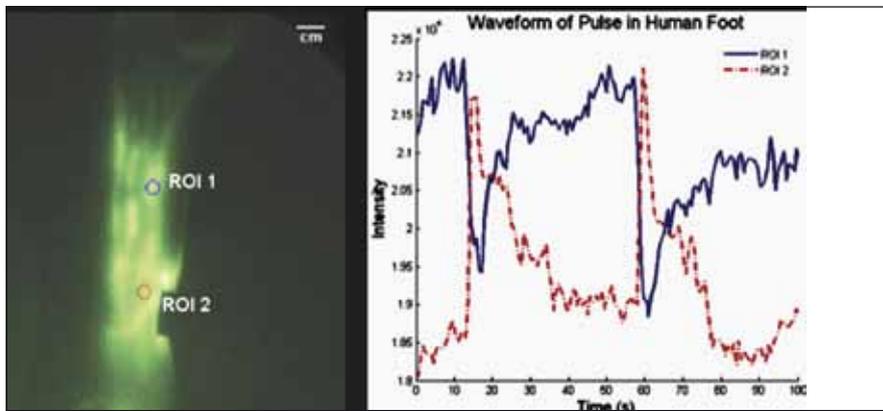


Abb. 7:

ICG-Lymphtransport mit graphischer Darstellung der Füllungs- und Entleerungsphase je eines Lymphangions (regions of interest: ROI). (Aufnahme: John C. Rasmussen, MD, Houston/ TX, USA.

Quelle: Rasmussen JC et al. Lymphatic imaging in humans with near-infrared fluorescence. *Curr Opin Biotechnol* 2009; 20:74-82 [29]. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

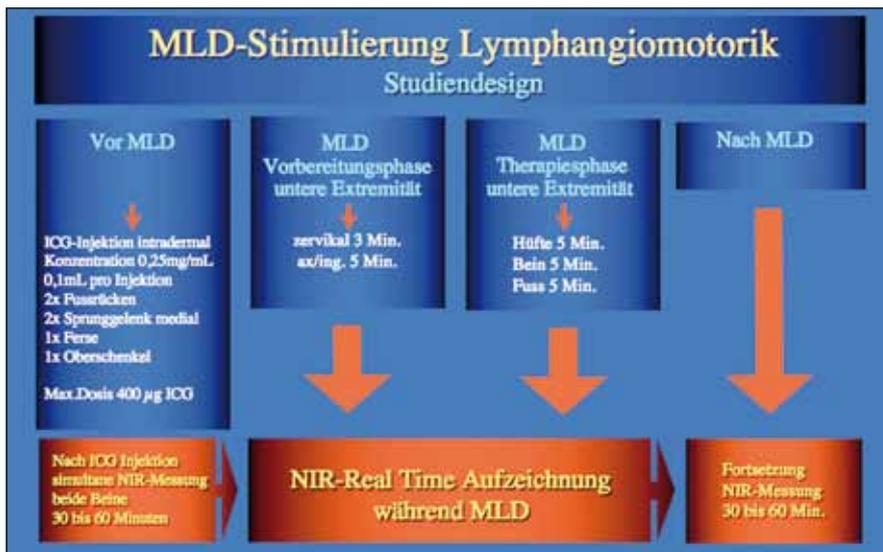


Abb. 8:

Studiendesign zur Überprüfung der Lymphangiomotorik mit Hilfe der ICG-Lymphographie vor, während und nach Anwendung der Manuellen Lymphdrainage (nach Angaben von [23]).

Jahren bekannte Substanz und wird nach Literaturangaben beispielsweise zur Funktionsuntersuchung der Leber, zur Herzzeitvolumenbestimmung und zur Retina-Angiographie angewendet. ICG absorbiert Licht im nahen Infrarot-Bereich mit einem Maximum bei 805 nm. Die Anregungswellenlänge von ICG, die eine maximale Fluoreszenz erzeugt, wird mit 765 nm angegeben. ICG wird in Deutschland hergestellt (PULSION Medical Systems SE) und ist im Handel erhältlich.

**Untersuchungstechnik:** Nach Injektion von 0,3 ml ICG (0,5 %) in den intradermalen dorsalen Anteil des Fußrückens erfolgt die Registrierung der Verteilung mit Hilfe einer tragbaren oder fest installierten Infrarotkamera. Darstellbar sind die oberflächlich gelegenen Lymphkollektoren der Extremitäten. Patienten mit Lymphödemen zeigten ähnliche Ergebnisse wie sie von der Lymphszintigraphie her bekannt sind [20-

22]. Tiefer als 2 cm gelegene Lymphgefäße entziehen sich dem Nachweis.

Die apparativen Kosten für die ambulante durchführbare Untersuchung sind bei Verwendung einer tragbaren Infrarotkamera im Vergleich zu anderen bildgebenden Untersuchungsverfahren niedrig. Die Anschaffungskosten für die tragbare Fluoreszenzkamera betragen nach Aussagen von Unno in Japan etwa 350-400 US\$. Der Betrag für die verwendete Substanz pro Untersuchung wird mit etwa 10 US\$ angegeben.

Die Bedeutung der ICG-Lymphographie liegt unter anderem in der Möglichkeit einer Realtime-Aufzeichnung des Lymphtransportes mit Bestimmung der Flussgeschwindigkeit, Kontraktionsfrequenz und -amplitude einzelner Lymphangione (Abb. 7). Hiermit lässt sich auch die Effektivität der Manuellen Lymphdrainage und anderer lymphtherapeutischer

Maßnahmen exakt dokumentieren.

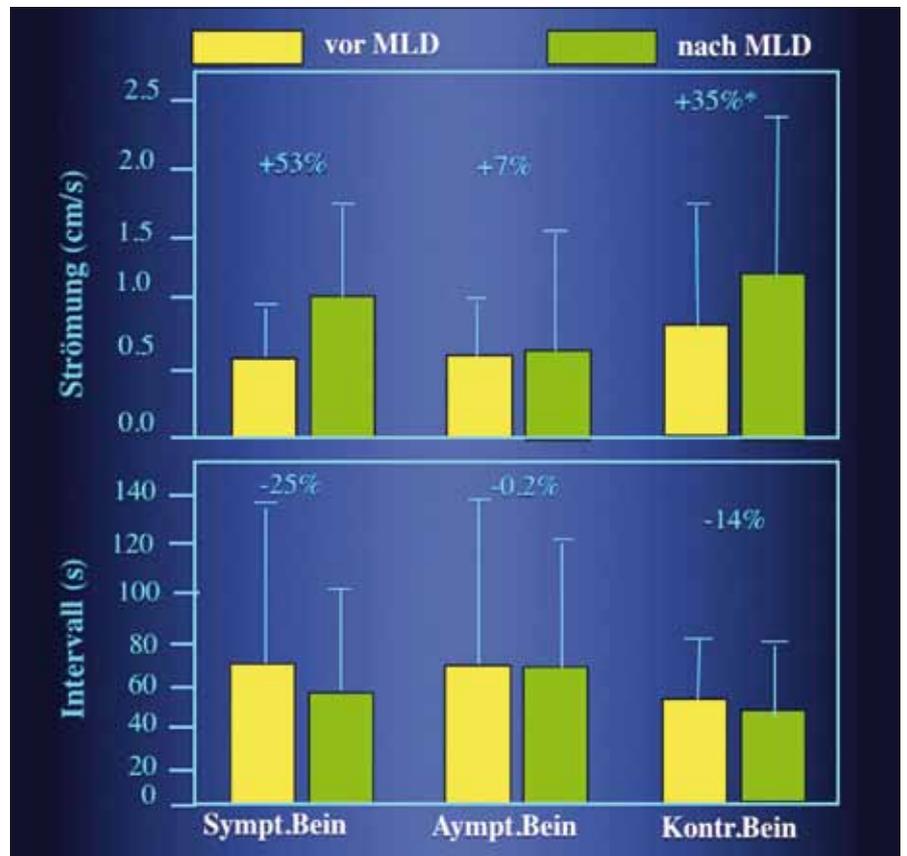
Zur Dokumentation der Wirkung einer Manuellen Lymphdrainage auf die Lymphangiomotorik wurden im Rahmen einer Pilotstudie zehn Patienten (Alter 18-68 Jahre) mit einem Lymphödem Stadium I oder II und zwölf gesunde Kontrollpersonen (Alter 22-59 Jahre) untersucht [23] (Studiendesign für die Untersuchung der unteren Extremität siehe Abb. 8).

Sowohl bei den Probanden aber auch bei Patienten mit Lymphödem der oberen und unteren Extremitäten konnten die Autoren nachweisen, dass die Manuelle Lymphdrainage in der Lage ist, die Lymphangiomotorik zu stimulieren. Lymphfluss und Kontraktionsfrequenz der Lymphangione konnten zum Teil deutlich gesteigert werden (Abb. 9) [23].

In einer anderen Pilotstudie wurde die Nahe-Infrarot (NIR)-Fluoreszenz-Lymphographie im Zusammenhang mit der

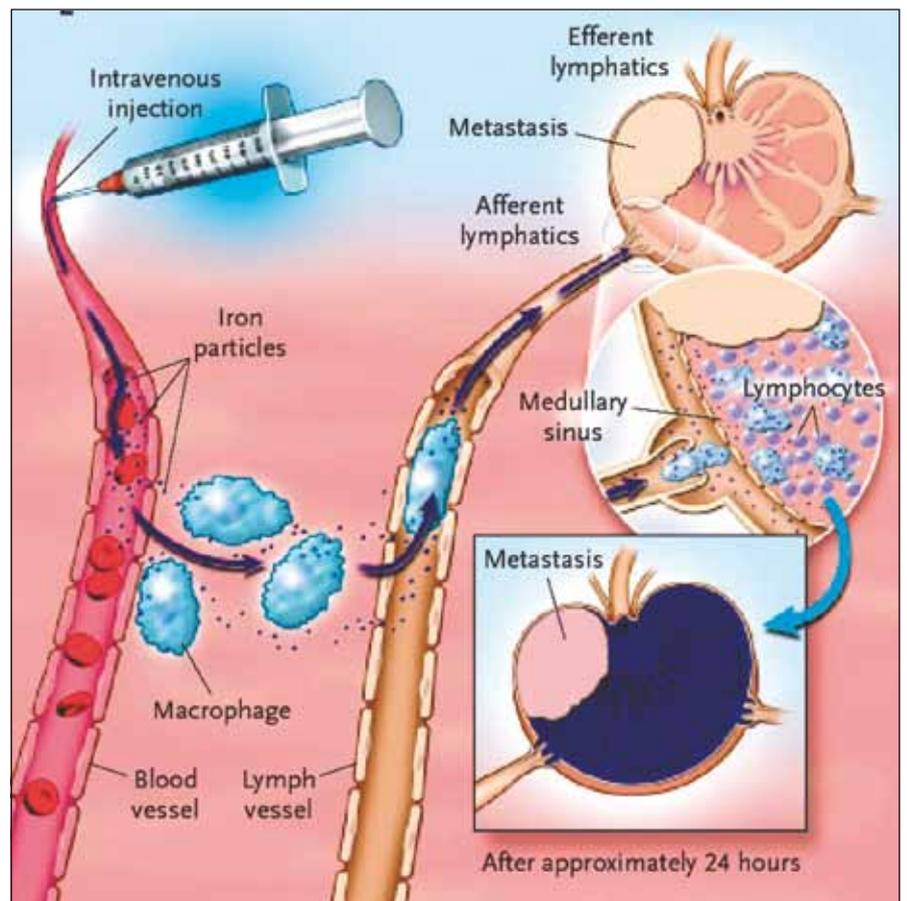
**Abb. 9:**

Statistische Ergebnisse der ICGFL-Pilotstudie für die untere Extremität. Durchschnittliche Geschwindigkeit der Lymphströmung und Zeit der Kontraktions-Intervalle vor und nach MLD: 1. symptomatisches Bein [Sympt], 2. asymptomatisches Bein [Asympt], 3. Kontroll-Bein [Ktrl] Änderungen in % zwischen prä- und post-MLD (\* $P < 0,05$ ). Strömung (cm/s): ICG-intralymphatische Transportgeschwindigkeit in cm/s, Intervall (s): Intervalle zwischen Lymphangion-Kontraktionen in Sekunden. (Nach Angaben von [23]).



**Abb. 10:**

LSN-MR-Lymphographie. Die intravenös injizierten, längere Zeit zirkulierenden Partikel gelangen in das Interstitium und werden ubiquitär durch Lymphgefäße abtransportiert. Veränderungen in der Lymphknotenstruktur durch Metastasen führen zu abnormalen Anreicherungsmustern, die durch MR-Bildgebungen nachweisbar sind. (Quelle: Veröffentlichung mit freundlicher Genehmigung von Harisinghani et al., N Eng J Med 2003 [41]).



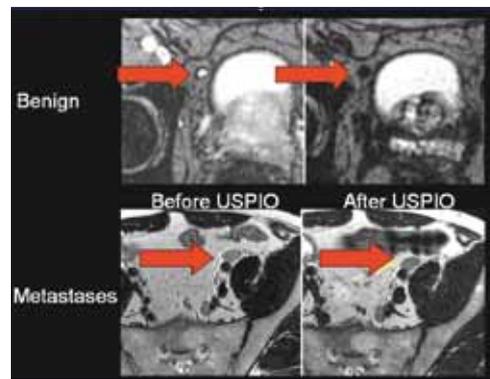
intermittierenden apparativen Kompression (AIK) beim posttherapeutischen Lymphödem nach Mammakarzinom eingesetzt. Dabei konnte durch die AIK bei allen drei Probanden und sechs Patienten in den ödemfreien Armen und bei vier von sechs Patientinnen im Lymphödemarm die lymphatische Transportfunktion verbessert werden. Daraus wird der Schluss gezogen, dass das benutzte amerikanische AIK-Gerät (Flexitouch®) in der Lage ist, sowohl während der Vorbereitungs- als auch während der Therapiephase die Lymphangiomotorik zu verbessern [24]. Die Anzahl der bisher untersuchten Patienten ist allerdings noch sehr gering. Auch liegen noch keine Langzeitergebnisse über die Effektivität vor, und es fehlt eine ausreichende Standardisierung der Untersuchung.

Der Einsatz der ICG-Lymphographie erfolgte darüber hinaus auch im Rahmen der Sentinel-Lymphknotendiagnostik bei malignen Tumoren der Haut [25] und dem Paget-Karzinom [26]. Es liegen auch Ergebnisse über eine Kombination von ICG mit radioaktiven Substanzen oder Patentblau im Rahmen der Sentinel-Lymphknotendiagnostik beim Mammakarzinom vor [27]. Über eine Anwendung in Verbindung mit der Anlage von lymphovenösen Anastomosen wurde ebenfalls berichtet [28]. Ergänzende Literaturangaben zum Thema ICG-Lymphographie finden sich bei *Rasmussen* und Mitarbeitern (2009) [29].

Kürzlich wurde auch über den Versuch berichtet, die Befunde der ICG-Lymphographie aufgrund von fotografisch und auf Video registrierten Ergebnissen zu klassifizieren. Als Basis dienten Untersuchungsbefunde von 45 Lymphödem-Patienten (78 Extremitäten) [30]. Die bisher vorliegenden Ergebnisse sind nicht überzeugend.

## MRT-Lymphographie

Die MRT-Lymphographie mit lymphotropen superparamagnetischen Nanopartikeln (LSN) wurde als Ergänzung zu etablierten Untersuchungsmethoden in der Lymphknotendiagnostik tierexperimentell entwickelt. Das Prinzip beruht auf der interstitiellen Gabe von dextranmarkier-



**Abb.11:**

LSN-MRT-Lymphographie. Lymphknoten-Staging beim Prostatakarzinom. Axialer MRT-Scan. Die benignen Lymphknoten zeigen eine Verminderung der Signalintensität, die charakteristisch für normales Gewebe ist. Im Gegensatz dazu ist die fehlende Änderung der Signalintensität typisch für Metastasen. (Aufnahme: Prof. R. Weissleder, Boston/MA/USA).

Group Parameter	MRI	LSN-MR	P
<b>Per patient (n = 80)</b>			
Sensitivity	45.4 %	100 %	< 0.005
Specificity	78.7 %	95.7 %	
<b>Per individual lymph node (all sizes; n = 334)</b>			
Sensitivity	35.4 %	90 %	< 0.005
Specificity	90.4 %	97 %	

**Abb. 12:**

LSN-MRT-Lymphographie beim Prostatakarzinom (n: 80). Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität bei klinisch okkulten Lymphknotenmetastasen (nach Angaben von [41]).

ten superparamagnetischen Eisenoxyd-Partikeln (AMI-25) mit anschließender hochauflösender MRT [31].

Der Transport der superparamagnetischen Eisenoxyd-Partikel (Durchmesser 80 nm) erfolgt vorwiegend lymphogen. In den nachgeschalteten Lymphknoten werden die Partikel von Sinusmakrophagen phagozytiert (Abb. 10). Da Tumormetastasen normales Lymphknotengewebe zerstören, ist die Eisenoxyd-Speicherung in diesen Arealen reduziert. Die dadurch bedingten Speicherdefekte lassen sich durch die MR-Tomographie darstellen.

Experimentelle Ergebnisse bestätigen, dass die MRT-Lymphographie dank der guten räumlichen Auflösung, des ausgezeichneten nativen Weichteilgewebekontastes und der hohen Signalintensitätsdifferenz zwischen malignen und normalen Lymphknoten eine potenziell sensitivere Methode darstellt als derzeit gängige Techniken [32-35].

Durch die Einführung magnetischer Nanopartikel, insbesondere der Verbindung „monocrystalline iron oxide nanoparticles“ (MION) [34, 36-39], konnte in zahlreichen klinischen Studien die hohe Zuverlässigkeit dieser Methode bewiesen werden. MION besteht aus 3-nm-Eisenoxidpartikeln ((Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>n</sub>(Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)<sub>m</sub>), die mit

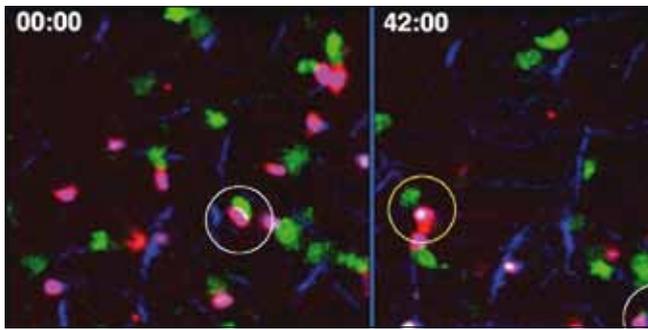
einer Lage von 10 kDa Dextran beschichtet sind. Daraus resultiert eine durchschnittliche Partikelgröße von 20-50 nm [36, 40].

Die Substanz ist ausgesprochen lymphotrop und deshalb für das Lymphknotenstaging bei Tumorerkrankungen besonders geeignet [41, 42]. Kommerziell erhältliche Nanopartikel (z.B. Feraheme®) wurden ebenfalls für die MRT-Bildgebung erfolgreich getestet [43].

Gegenüber der konventionellen MRT zeigt die Verwendung von lymphotropen Nanopartikeln beim Lymphknotenstaging eine wesentlich höhere Trefferquote, wie die Ergebnisse von *Harisinghani* und Mitarbeiter (2003) zeigen [41] (Abb. 11 und 12). Ähnliche Ergebnisse wie beim Prostatakarzinom wurden auch bei anderen malignen Tumoren erzielt.

## Intravitale Mikroskopie

Es handelt sich um eine Methode der molekularen Bildgebung, die es zum Beispiel erlaubt, lebende Zellen in vivo zu beobachten („Cell Tracking“) [44]. Für die Lymphologie liegt die Bedeutung in der Möglichkeit, die Physiologie des lymphatischen Systems sowie die Zellbiologie

**Abb. 13:**

Einzelbilder einer Filmsequenz. Killer-T-Zellen grün. Lebende Tumorzellen lila, abgestorbene blau [44].

in den Lymphknoten zu studieren. Bei zellulären Therapien lässt sich somit ein Monitoring der applizierten Zellen durchzuführen. Antworten auf Medikamentenreaktionen und die Pharmakodynamik der einzelnen Zelle (anstatt des gesamten Tumors) lassen sich in Echtzeit erfassen. Der Einsatz von fluoreszierenden Proteinen ermöglicht neue Erkenntnisse über das Verhalten zellulärer Strukturen

Mit Hilfe der MRT-Technik und einem automatischen Auswerteprogramm ist es möglich, Zellaktivitäten in einem Lymphknoten sichtbar zu machen [44]. So lässt sich beispielsweise beobachten, wie Killer-T-Zellen Tumorzellen attackieren und zerstören. In die zytotoxischen T-Lymphozyten wurde genetisch ein grün fluoreszierendes Protein und in Tumorzellen die Farbstoffe Rot und Blau einkopiert. Beim Absterben der malignen Zellen trennen sich die Farbstoffe. Lebende Zellen sind an einer lila und tote Zellen an einer blauen Farbe erkennbar (Abb. 13) [45].

## Ausblick

Auch in Zukunft dürften bildgebende Untersuchungsmethoden eine tragende Säule diagnostischer Maßnahmen sein. Dabei wird die Nanotechnologie weiterhin an Bedeutung gewinnen, zumal diese Technik auch Möglichkeiten einer therapeutischen Anwendung bietet. Die bisher übliche Erfassung einer Organschädigung würde damit auf die Ebene der zellulären Diagnostik verlagert. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang letztlich auch ein prophylaktischer Einsatz zum Erfassung von Krankheitsprozessen im zellulären Anfangsstadium.

Der Beitrag beruht auf dem Festvortrag

auf der Lymphologie 2011 in Göttingen.

## Literatur

- Weissleder H: Die Lymphographie. *Ergen innerer Med Kinderheilk* 1965;23:297-334.
- Weissleder H: Malignant Lymphoma. In: Viamonte MJ, Rüttimann A, eds. *Atlas of Lymphography*. Thieme, Stuttgart 1980.
- Weissleder H, Altmann R, Blaudo K, Schröder K, Wiljasalo S, Kaiserling E: Primäre maligne Lymphome. In: Lüning M, Wiljasalo H, Weissleder H, eds. *Lymphographie bei malignen Tumoren*. Thieme, Stuttgart 1983;211-250.
- Weissleder H: Ist die direkte Lymphographie heute noch aktuell? *LymphForsch* 2009;13:83-85.
- Weissleder H: Das pathologische Lymphangiogramm des Ductus thoracicus. *Fortschr.Röntgenstr* 1964; 101:573-582.
- Weissleder H: Röntgenkinematographische Untersuchungen des menschlichen Ductus thoracicus. *Fortschr Röntgenstr* 1964;100:435-440.
- Boffa D, Sands M, Rice T et al. A critical evaluation of a percutaneous diagnostic and treatment strategy for chylothorax after thoracic surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2008; 33:435-439.
- Kos S, Haueisen H, Lachmund U, Roeren T. Lymphangiography: forgotten tool or rising star in the diagnosis and therapy of postoperative lymphatic vessel leakage. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:968-973.
- Weissleder H, Pfannenstiel P: Endolymphatische Radionuklidbehandlung. In: Emrich D, ed. *Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik und Therapie*. Thieme, Stuttgart 1979;434-445.
- Weissleder H, Pfannenstiel P, Strickstrock KH, Hoffmann G: Principles of endolymphatic therapy with radioactive substances. In: Viamonte M, Koehler PR, Witte M, Witte C, eds. *Progress in Lymphology II*. Thieme, Stuttgart 1970;231-235.
- Peters PE, Weissleder H, Kipper S et al. Intralymphatic Isotope Therapy - An effective alternative to the wait- and see policy in the treatment of stage I malignant melanoma of the lower limb. In: Weissleder H, Bartos U, Clodius L, Malek P, eds. *Progress in Lymphology*. Avicenum, Prag 1981;373-376.
- Edwards J: Long term results of endolymphatic therapy in malignant melanoma. In: 10 DKD Arbeitstagung, „Endolymphatische Radionuklidther-

apie“. Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden 1973.

- Weissleder H, Coutureau G: Der Aussagewert der dynamischen und statischen Lymphszintigraphie beim Lymphödem. *Der Nuklearmediziner* 1984;7:307-309.
- Brauer J: Funktionslymphszintigraphie. In: R. Strößenreuther RHK, ed. *Lipödem und Cellulitis*. Viavital, Köln 2001;61-69.
- Weissleder H, Brauer W: Untersuchungsmethoden. In: Weissleder H, Schuchhardt C, eds. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*, 5 Aufl. Viavital, Köln 2011;73-115.
- Brauer WJ. Lymphszintigraphische Qualitätsstandards bei der Lymphödemdiagnostik. *LymphForsch* 1998;2:87-91.
- Weissleder H, Weissleder R. Lymphedema: Evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 238 patients. *Radiology* 1988;167:729-735.
- Weissleder H, Weissleder R: Interstitial lymphography: Initial clinical experience using a dimeric non-ionic contrast agent. *Radiology* 1989;170:371-374.
- Stöberl C: Indirekte Lymphographie - Möglichkeiten und Grenzen der Röntgendiagnose des lymphatischen Systems. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:92-94.
- Unno N, Inuzuka K, Suzuki M et al.: Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg* 2007; 45:1016-1021.
- Unno N, Nishiyama M, Suzuki M et al.: A novel method of measuring human lymphatic pumping using indocyanine green fluorescence lymphography. *J Vasc Surg* 2010;52:946-952.
- Unno N, Nishiyama M, Suzuki M et al.: Quantitative lymph imaging for assessment of lymph function using indocyanine green fluorescence lymphography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36:230-236.
- Tan IC, Maus EA, Rasmussen JC et al.: Assessment of lymphatic contractile function after manual lymphatic drainage using near-infrared fluorescence imaging. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:756-764 e751.
- Adams K, Rasmussen J, Darne C et al.: Direct evidence of lymphatic function improvement after advanced pneumatic compression device treatment of lymphedema. *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS* 2010;1:114-125.
- Fujiwara M, Mizukami T, Suzuki A, Fukamizu H: Sentinel lymph node detection in skin cancer patients using real-time fluorescence navigation with indocyanine green: preliminary experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62:e373-378.
- Tsujino Y, Mizumoto K, Matsuzaka Y, Niihara H, Morita E: Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel nodes in extramammary Paget's disease and squamous cell carcinoma. *J Dermatol* 2009;36:90-94.
- Hojo T, Nagao H, Kikuyama T, Akashi S, Kinoshita T: Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph

flow for breast cancer. *Breast* 2010;19:210-213.

28. Ogata F, Narushima M, Mihara M, Azuma R, Morimoto Y, Koshima I: Intraoperative lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling in lymphedema. *Ann Plast Surg* 2007;59:180-184.

29. Rasmussen JC, Tan IC, Marshall MV, Fife CE, Sevick-Muraca EM: Lymphatic imaging in humans with near-infrared fluorescence. *Curr Opin Biotechnol* 2009;20:74-82.

30. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, Oshima A, Ogata F, Mihara M, Koshima I, Mundinger GS: 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(5):1979-1986.

31. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Lee AS, Josephson L, Brady TJ: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: An intravenous contrast agent for assessing lymph nodes with MR imaging. *Radiology* 1990;175:494-498.

32. Weissleder R, Elizondo G, Wittenberg J, Rabito CA, Bengele HH, Josephson L: Ultrasmall superparamagnetic iron oxide: Characterization of a new class of contrast agents for MR imaging. *Radlax* 1990;175:489-493.

33. Weissleder R, Fretz CJ: Magnetresonanz-Lymphographie mit superparamagnetischem Kontrastmittel. In: Baumeister RGH, Clodius L, Földi E et al., eds. *Lymphologica-Jahresband 1990*. Medikon, München 1990;41-45.

34. Weissleder R, Heautot JF, Schaffer BK et al.: MR Lymphography: Study of a High-Efficiency Lymphotropic Agent. *Radiology* 1994;191:225-230.

35. Weissleder R: Magnetresonanz-Tomographie des Lymphsystems. In: Weissleder H, Schuchhardt C, eds. *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*, 5. Aufl. Viavital, Köln 2011;116-136.

36. Shen T, Weissleder R, Papisov M, Bogdanov AJ, Brady T: Monocrystalline iron oxide nanocompounds (MION): physicochemical properties. *Magn Reson Med* 1993;29:599-604.

37. Weissleder R, Lee A, Khaw B, Shen T, Brady T: Antimyosin-labeled monocrystalline iron oxide allows detection of myocardial infarct: MR antibody imaging. *Radiology* 1992;182.

38. Wunderbaldinger P, Josephson L, Bremer C, Moore A, Weissleder R: Detection of lymph node metastases by contrast-enhanced MRI in an experimental model. *Magn Reson Med* 2002;47:292-297.

39. Harisinghani MG, Barentsz JO, Hahn PF et al. MR lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with prostate cancer. *Acad Radiol* 2002;9(S2):S312-313.

40. Jung C, Weissleder R, Josephson L, Bengele H, Brady T: Physical properties of MION-46 and AMI-227. *Society of Magnetic Resonance Annual Meeting*, New York 1996:1681.

41. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2491-2499.

42. Harisinghani MG, Weissleder R: Sensitive, nonin-

vasive detection of lymph node metastases. *PLOS Med* 2004;1:202-209.

43. Harisinghani M, Ross RW, Guimaraes AR, Weissleder R: Utility of a new bolus-injectable nanoparticle for clinical cancer staging. *Neoplasia* 2007; 9:1160-1165.

44. Grimm J, Kircher M, Weissleder R: Cell Tracking-Prinzipien und Anwendung. *Radiologe* 2007; 19:25-33.

45. Mempel T, Pittet M, Khazaie K et al. Regulatory T Cells Reversibly Suppress Cytotoxic T Cell Function Independent of Effector Differentiation. *Immunity* 2006; 25:129-141.

# Anzeige AIK

---

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Horst Weissleder,  
Stephanienstr. 8  
79100 Freiburg  
E-Mail: horstwei@gmx.de