

Techniken und klinische Anwendungen der MR-Lymphangiografie in Diagnostik und Therapie von Lymphgefäßerkrankungen

Techniques and applications of MR-lymphangiography for diagnosis and treatment of diseases of the lymphatic vascular system

Autor

Claus Christian Pieper 

Institut

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum Bonn

Schlüsselwörter

Lymphgefäßbildung, MR-Lymphangiografie, Lymphödem,
Chylothorax

Key words

lymphatic imaging, MR-lymphangiography, lymphedema,
chylothorax

online publiziert 26.02.2021

Bibliografie

Phlebologie 2021; 50: 119–130

DOI 10.1055/a-1353-2663

ISSN 0939-978X

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

PD. Dr. med. Claus Christian Pieper
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum Bonn, Venusberg-Campus 1,
53127 Bonn, Deutschland
claus_christian.pieper@ukbonn.de

ZUSAMMENFASSUNG

Neue Methoden der Lymphgefäßbildung werden zunehmend in Diagnostik und Therapie von Lymphgefäßerkrankungen eingesetzt. Die Magnetresonanztomographie-Lymphangiografie nimmt dabei als strahlungsfreies und non- bzw. minimalinvasives Verfahren eine zentrale Rolle ein. Es stehen verschiedene

Techniken zur Verfügung, die Informationen sowohl über Anatomie als auch Funktion des peripheren und zentralen Lymphgefäßsystems liefern können. Damit trägt die Magnetresonanztomographie-Lymphangiografie insbesondere in der Differenzialdiagnostik und in der Therapieplanung von Patienten mit Lymphödemen, Lymphgefäßleckagen und komplexen Lymphgefäßanomalien zur Ermöglichung einer zielgerichteten, minimalinvasiven und insbesondere individualisierten Therapie betroffener Patienten bei. Im Folgenden soll ein Überblick über den aktuellen Stand der MR-Lymphangiografie als neue Methode zur Untersuchung von Patienten mit Lymphgefäßerkrankungen gegeben werden, diese in das Spektrum anderer verfügbarer Bildgebungsmethoden eingeordnet und mögliche klinische Indikationen aufgezeigt werden.

ABSTRACT

New lymphatic imaging techniques are increasingly employed for diagnosis and treatment of diseases of the lymphatic vascular system. MR-lymphangiography as a radiation-free and non-(or minimally)-invasive imaging modality has developed into one of the mainstays of lymphatic imaging. Different techniques are available to evaluate anatomy and function of the peripheral and central lymphatic system. The main indications of MR-lymphangiography are differential diagnosis as well as treatment planning in patients suffering from lymphedema, chylolymphatic leakages and complex lymphatic anomalies. It enables targeted, minimally invasive and especially individualised treatment of these conditions. The following article is intended to give an overview over current MR-lymphangiographic techniques and possible clinical indications of these new methods to examine patients with pathologies of the lymphatic vascular system.

Einleitung

Erkrankungen des Lymphgefäßsystems haben mannigfaltige Ursachen, von traumatischen Lymphgefäßverletzungen und Beteiligung des Lymphgefäßsystems im Rahmen verschiedener internistischer Krankheitsbilder bis hin zu primären Lymphgefäßanomalien [1–3]. Die klinische Präsentation dieser Störungen variiert dabei erheblich und reicht von Lymphödem über patholo-

gische Ansammlungen von Lymphflüssigkeit (z. B. Chylothorax) bis hin zu Bronchitis plastica und enteralem Eiweißverlust. Die pathophysiologischen Zusammenhänge einiger dieser Krankheitsbilder mit dem Lymphgefäßsystem waren u. a. aufgrund fehlender Möglichkeiten, Lymphgefäße und Lymphfluss in vivo verlässlich darzustellen, lange nur wenig (z. B. kongenitaler Chylothorax) oder gar nicht (z. B. Bronchitis plastica) verstanden [3].

In den vergangenen Jahren hat sich die Lymphgefäßbildung rasant entwickelt. Waren lange nur die direkte Röntgenlymphangiografie und Lymphoszintigrafie verfügbar, hat sich mittlerweile vor allem die Magnetresonanztomographie (MRT) als nicht- bzw. minimalinvasives, strahlungsfreies und nebenwirkungsarmes Verfahren an spezialisierten Zentren etabliert [1–4]. Dabei stehen verschiedene MRT-Techniken zur Verfügung, die unterschiedliche Aspekte von Anatomie und Funktion des Lymphgefäßsystems darstellen können. Die wissenschaftliche Literatur der vergangenen Jahre dokumentiert für die MRT als noch junge Methode bereits einen signifikanten klinischen Mehrwert in Diagnostik und Therapie von Lymphgefäßkrankungen [2, 4–6].

Lymphgefäßbildung

Die Darstellung des Lymphgefäßsystems ist und bleibt technisch anspruchsvoll und wird insbesondere durch folgende Umstände erschwert:

- geringer Durchmesser der Lymphgefäße (insbesondere in der Peripherie),
- fehlender Kontrast zwischen Lymphgefäß und umgebendem Gewebe sowie
- Atem- und Herzbewegungen (bei der Darstellung zentraler Lymphgefäße).

Neue Therapieoptionen von Lymphgefäßkrankungen (v. a. interventionell-radiologisch oder mikrochirurgisch), die die Kenntnis der oft komplexen pathologischen Prozesse und eine exakte Lokalisierung von Pathologien – oder noch funktioneller Lymphgefäße – voraussetzen, haben zur raschen Weiterentwicklung der Lymphgefäßbildung geführt, sodass heute folgende Methoden zur Verfügung stehen [3, 5]:

1. kontrastmittelfreie Lymphgefäßdarstellung
 - native MR-Lymphangiografie
2. direkte Lymphgefäßdarstellung
 - pedale oder nodale Röntgen-Lymphangiografie (und CT-Lymphangiografie) mit öligem Kontrastmittel
 - nodale MR-Lymphangiografie
3. indirekte Lymphgefäßdarstellung
 - interstitielle MR-Lymphangiografie
 - Lymphoszintigrafie
 - Indocyaningrün (ICG)-Fluoreszenz-Lymphangiografie

Bereits ohne Kontrastmittel können größere Lymphgefäße, umgebende Strukturen und pathologische Veränderungen (Ödeme, Pleuraergüsse) im MRT mit flüssigkeitssensitiven Sequenzen dargestellt werden [7].

Kontrastverstärkte Methoden lassen sich in indirekte und direkte Techniken differenzieren. Bei indirekten Verfahren wird wasserlösliches Kontrastmittel interstitiell/intradermal – in der Regel interdigital – verabreicht. Das Kontrastmittel gelangt dann mit der interstitiellen Flüssigkeit aus dermalen Depots in Lymphgefäße und wird abtransportiert. Der physiologische Lymphabstrom – insbesondere an Armen und Beinen – kann so durch repetitive (dynamische) Bildgebung sichtbar gemacht werden. Mit modifizierten Techniken lassen sich so aber auch zentrale Lymph-

gefäße darstellen [2, 5]. Ein Vorteil indirekter Verfahren ist das geringere Nebenwirkungspotenzial wasserlöslicher gegenüber öligem Kontrastmittel. Die früher verbreitete indirekte Röntgen-Lymphangiografie ist heute allerdings weitgehend verlassen und durch die interstitielle MRT ersetzt [8].

Für die Durchführung direkter Lymphangiografieverfahren ist ein direkter Zugang zum Lymphgefäßsystem erforderlich. Dieser kann entweder transpedal mit Kanülierung eines Lymphgefäßes auf dem Fußrücken bei der direkten Röntgen-Lymphangiografie oder transnodal mit Punktion eines Lymphknotens bei der transnodalen Röntgen- und MR-Lymphangiografie gewählt werden [3, 7]. Obwohl die direkte konventionelle Röntgen-Lymphangiografie mit öligem Kontrastmittel von vielen Autoren weiterhin als Goldstandard der klinischen Lymphgefäßdarstellung angesehen wird und besonders hochaufgelöste anatomische Darstellungen sowie dynamische Flussinformationen liefert, ergeben sich insbesondere für rein diagnostische Anwendungen einige Probleme: Sie ist technisch anspruchsvoll (pedal), zeitaufwendig und mit Strahlenexposition sowie möglichen Komplikationen assoziiert (z. B. Ödemaggravation, systemische Ölembolien) [9]. Daher sollte die direkte Röntgen-Lymphangiografie aus Sicht des Autors heute nur noch in therapeutischer Indikation eingesetzt werden (z. B. zur Behandlung von Lymphlecks oder speziellen Formen lokalisierter Lymphödeme). Die Lymphoszintigrafie ist ein bewährtes Verfahren zur funktionellen Untersuchung des Lymphabflusses, liefert aber eine eher geringe räumliche Auflösung, die nicht zur Darstellung einzelner Lymphgefäße und -knoten ausreicht und ebenfalls mit einer Strahlenexposition assoziiert ist [9]. Daher spielt die MRT als strahlungsfreies Bildgebungsverfahren, mit dem auch ohne Kontrastmittelgabe bereits hochaufgelöste anatomische Informationen über das Lymphgefäßsystem inklusive der umgebenden Strukturen gewonnen werden können, eine zunehmend diagnostische Rolle. Durch Kontrastmittelgabe lassen sich darüber hinaus funktionelle Informationen über die Lymphflussverhältnisse gewinnen [4]. Lymphbildgebungstechniken sind aber aktuell nur an einzelnen spezialisierten Zentren und bisher nicht breit verfügbar [3, 7]. Die Wahl der adäquaten Bildgebungstechnik richtet sich dabei neben lokaler Expertise und Verfügbarkeit vor allem nach individuellen Patientenfaktoren und klinischer Fragestellung. ► **Tab. 1** gibt einen Überblick über erfassbare Parameter verschiedener Bildgebungstechniken.

MR-Lymphangiografie

Die MRT wurde erst in den vergangenen Jahren durch technische Weiterentwicklungen des MRTs in ausreichender Auflösung bei vertretbaren Messzeiten möglich und ist daher ein relativ neues Untersuchungsverfahren. Dabei können 3D-Datensätze der Extremitäten bzw. des Körperstamms mit einer räumlichen Auflösung um 1 mm und einer zeitlichen Auflösung von 0,5–1 min dynamisch aufgenommen werden. Neben der hohen räumlichen Auflösung ist vor allem die hohe Kontrastauflösung (d. h. hoher Kontrast zwischen verschiedenen Geweben) ein entscheidender Vorteil der MRT. Da diese Kontraste von der gewählten Untersuchungssequenz abhängen, können auch unterschiedliche Kontraste (z. B. mit flüssigkeits- oder fettsensitiven Sequenzen)

► **Tab. 1** Relevante Parameter verschiedener Lymphgefäßbildgebungstechniken bei der Untersuchung peripherer und zentraler Lymphgefäßkrankungen.

	Lymphoszintigrafie	ICG-Fluoreszenz-Lymphangiografie	direkte Röntgen-Lymphangiografie	native MRL	KM-verstärkte MRL
periphere Lymphgefäßpathologien (Lymphödem)					
Ödemverteilung/-ausmaß	-	-	-	+	+/-
Dermisverdickung	-	-	-	+	+
Fettgewebsvermehrung	-	-	-	+/-	+
Lymphknotenlokalisierung, -morphologie, Anzahl	+	-	+	+	+
Funktionalität Lymphknoten	+	-	+/-	-	+
Morphologie oberflächlicher Lymphgefäße	+/-	+	+	+	+
Morphologie intermuskulärer Lymphgefäße	+/-	-	+	-	+
Drainagemuster	+	+/-	+	-	+
Funktionalität einzelner Lymphgefäße	-	+	+	-	+
Lymphabflussgeschwindigkeit	+	+/-	+/-	-	+/-
dermaler Reflux	+	+	+	-	+
3D-Lokalisation Lymphgefäße	-	-	-	+/-	+
Lokalisation Venen	-	-	-	+/-	+
zentrale Lymphgefäßpathologien (z. B. Chylothorax)					
Ödemverteilung	-	-	-	+	+
Ergüsse	-	-	-	+	+
Anatomie zentraler Lymphgefäße	-	-	+	+	+
Lokalisation Leckage	+/-	-	+	+/-	+
pathologischer Lymphfluss (z. B. Reflux)	+/-	-	+	-	+
therapeutische Zugangswege	-	-	+	+/-	+

- = nicht beurteilbar; +/- = ggf. beurteilbar (patientenabhängig); + = gut beurteilbar; ICG = Indocyaningrün; MRL = Magnetresonanzt-Lymphangiografie.

erzeugt werden. Die MRL besteht daher aus einer Abfolge verschiedener Untersuchungssequenzen [4]:

1. anatomische Aufnahmen (T2- und T1-gewichtet; optional)
2. native MRL mit flüssigkeitssensitiven (stark T2-gewichteten) Aufnahmen
3. kontrastmittelverstärkte MRL mit dynamisch nach Kontrastmittelgabe aufgenommenen T1-gewichteten Aufnahmen

Native und kontrastverstärkte Aufnahmen liefern unterschiedliche Informationen und können einzeln oder – in der klinischen Anwendung häufiger – kombiniert eingesetzt werden, um verschiedene Fragestellungen zu klären.

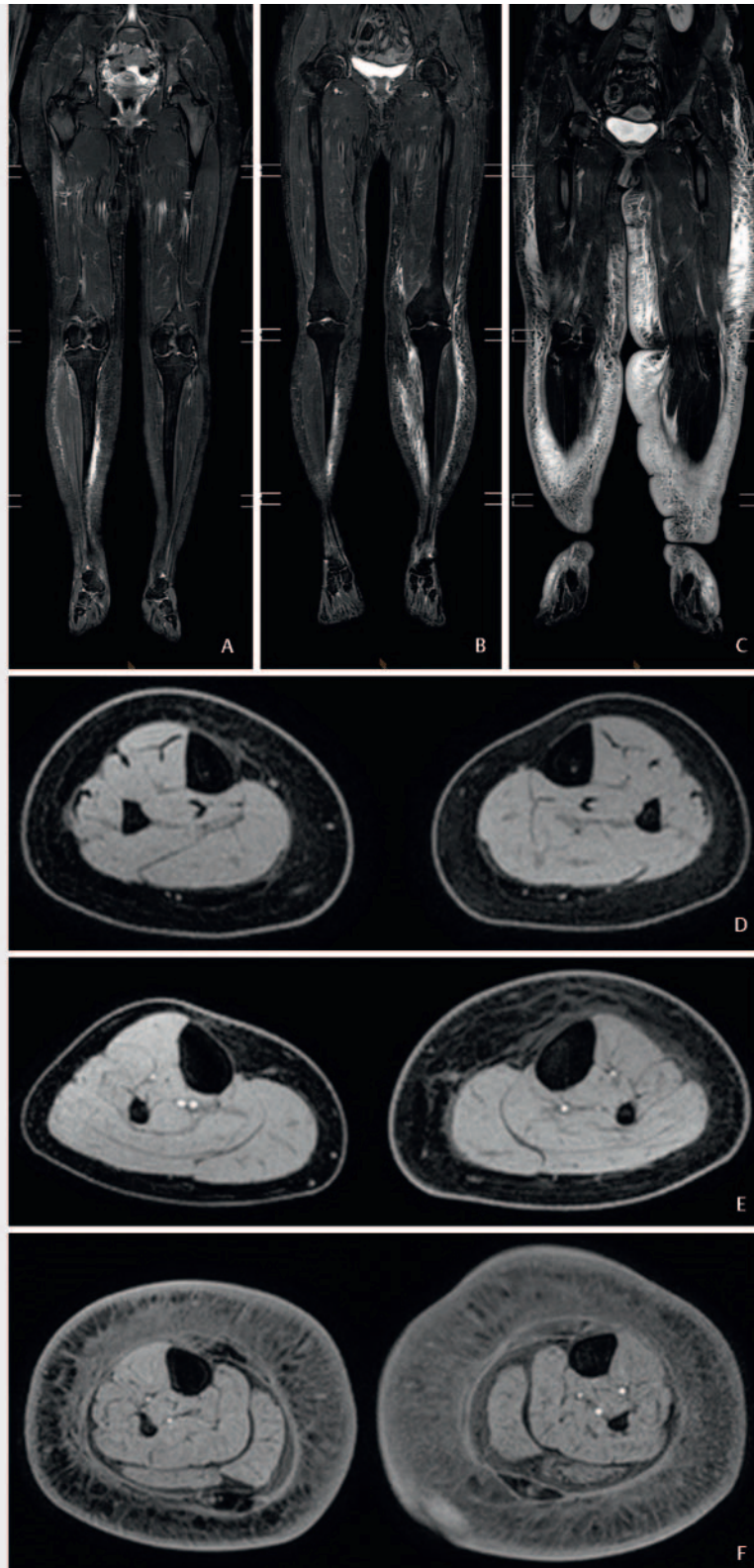
Ad 1)

Anatomische Aufnahmen liefern Informationen über die strukturellen Verhältnisse der untersuchten Region und können u. a.

verwendet werden, um den Umfang oder das Volumen der Extremitäten zu bestimmen, das Ausmaß von Aszites oder Pleuraergüssen abzuschätzen sowie Größe, Form und Anzahl von Lymphknoten oder das Vorliegen von weiteren Pathologien (wie Raumforderungen) zu bestimmen. Hierbei kommen in der Regel übliche T2- und/oder T1-gewichtete Aufnahmen zur Anwendung.

Ad 2)

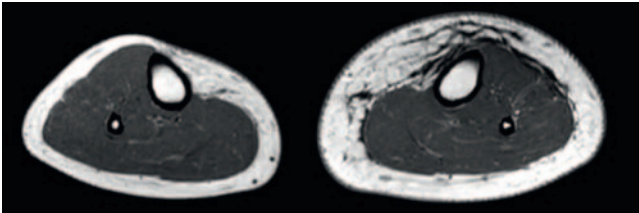
Bei der sogenannten nativen MRL handelt es sich um stark T2-gewichtete, d. h. flüssigkeitssensitive MRT-Aufnahmen, bei denen man sich den hohen Kontrast zwischen intravaskulärer Flüssigkeit in den Lymphgefäßen im Vergleich zum umliegenden Gewebe zunutze macht. Als kontrastmittelfreie Untersuchungstechnik ist sie somit nichtinvasiv. Da flüssigkeitsgefüllte Strukturen auf diesen Aufnahmen hell, die übrigen Strukturen (insbesondere Fettgewebe) dunkel zur Darstellung kommen, ist diese Technik beson-



► **Abb. 1** Ödemausprägung und Dermisverdickung. **A–C** Koronare, T2-gewichtete, flüssigkeitssensitive (Flüssigkeit hell) MR-Aufnahmen der unteren Extremitäten von 3 Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Lymphödem. **A** Geringes Subkutanödem am rechten Unterschenkel, medial und prätibial betont bei sekundärem Lymphödem. Quelle: Universitätsklinikum Bonn. **B** Moderates Subkutanödem des linken Beins am Unterschenkel und distalen Oberschenkel sowie geringes prätibiales Ödem am rechten Unterschenkel bei sekundärem Lymphödem. Quelle: Universitätsklinikum Bonn. **C** Schweres Ödem und Fibrosierung beider Beine (links>rechts) bei primärem Lymphödem. Quelle: Universitätsklinikum Bonn. **D, E** Jeweils korrespondierendes sog. Wasserbild einer T1-gewichteten, Multiecho-Gradienten-Echoaufnahme in axialer Schnittführung (Fettgewebe dunkel). Man erkennt neben der Gewebeödematierung auch die unterschiedlich stark ausgeprägte Dermisverdickung. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

ders dazu geeignet, Lokalisation und Ausmaß von Ödemen und Ergüssen, aber auch die Morphologie größerer Lymphgefäße und etwaiger pathologischer Veränderungen (z. B. Lymphangiektasien) darzustellen [7]. Bei Vorliegen eines ausgeprägten Subkutanoödems oder großer Ergüsse kann es aber zu einem Kontrastausgleich zwischen Lymphgefäßlumen und ödematisiertem

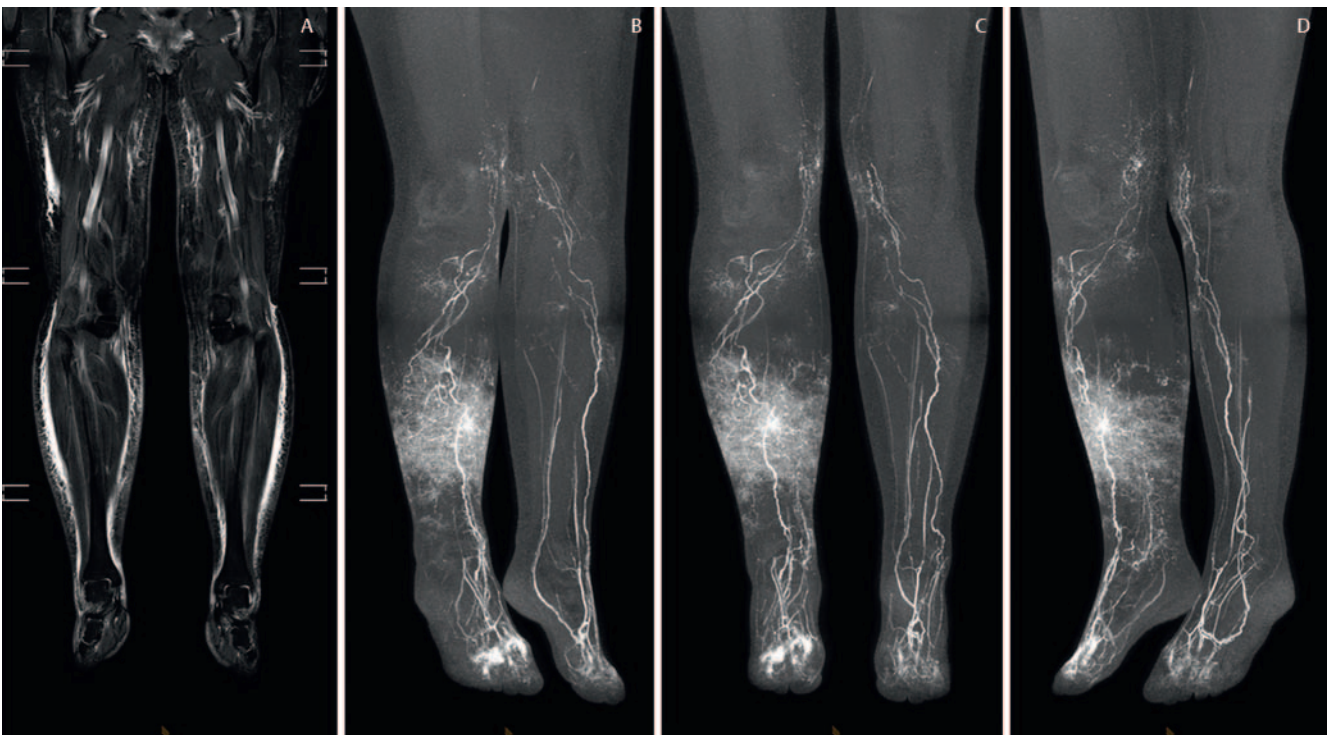
umgebendem Gewebe kommen, sodass eine Darstellung auch größerer Lymphgefäße dann mittels nativer MRL nicht mehr möglich ist. Darüber hinaus lassen sich keine Rückschlüsse auf die Funktion der Lymphgefäße ziehen, da nur ein statisches Bild, nicht aber der Lymphfluss dargestellt werden kann. Die Entscheidung über eine Kontrastmittelapplikation ist daher von der individuellen Situation des Patienten abhängig und insbesondere zur funktionellen Darstellung des Lymphflusses erforderlich.



► **Abb. 2** Fettgewebsvermehrung. Axiale T1-gewichtete MRT-Aufnahme (Fettgewebe hell) der Unterschenkel der gleichen Patientin wie in ► **Abb. 1 B, E** mit seit 5 Jahren bestehendem sekundärem Lymphödem links > rechts nach gynäkologischer Tumoroperation mit pelviner Lymphadenektomie. Beachte neben den links mäßigen und rechts milden (dunklen) Flüssigkeitseinlagerungen im hell zur Darstellung kommenden Fettgewebe die ausgeprägte, zirkuläre subkutane Fettgewebsvermehrung links. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

Ad 3)

Die kontrastverstärkte MRL wurde initial als transpedale, interstitielle MRL zur Untersuchung des peripheren Lymphgefäßsystems bei Patienten mit Lymphödem entwickelt [10]. Zwischenzeitlich wurden auch Techniken zur transpedalen und nodalen MRL des zentralen Lymphgefäßsystems etabliert. Insbesondere die nodale MRL ist in der Darstellung der Anatomie des zentralen Lymphgefäßsystems, seiner Funktion und etwaiger pathologischer Veränderungen den übrigen Techniken überlegen [4, 6], aber technisch aufwendiger als eine interstitielle MRL. Letztere wurde hinsichtlich ihrer Anwendung im zentralen Lymphgefäßsystem bisher vornehmlich für die Untersuchung von Patienten mit Chylothorax evaluiert und zeigte hier eine hohe technische Erfolgsrate von über 90%. Dabei konnten anatomische Normvarianten, Lymphge-



► **Abb. 3** Sekundäres Beinlymphödem. **A** Flüssigkeitssensitive MRT-Aufnahme mit Darstellung einer deutlichen, unterschenkelbetonten Ödematisierung beider Beine (rechts>links) bei einer 32-jährigen Frau mit sekundärem Lymphödem nach gynäkologischer Tumoroperation. Quelle: Universitätsklinikum Bonn. **B–D** Sogenannte Maximum-Intensitätsprojektionen (MIP) der kontrastverstärkten, interstitiellen MR-Lymphangiografie (**B**: rechts anterior oblique, **C**: frontal, **D**: links anterior oblique) mit Darstellung eines primär obstruktiven Lymphabflussbildes. Am weniger betroffenen linken Bein stellen sich einzelne dilatierete oberflächliche Lymphgefäße des ventromedialen Systems am Unterschenkel dar, die auf Kniegelenkhöhe mit geringem dermale Reflex abbrechen/verdämmern. Rechts enden die entsprechenden Lymphgefäße im mittleren Unterschenkeltrüffel in einem Areal mit ausgeprägtem dermale Reflex. Hieraus gehen erneut Lymphgefäße hervor, die wie auf der Gegenseite auf Kniegelenkniveau abbrechen. Nur minimale Lymphgefäßkontrastierung an den Oberschenkeln. Nur minimale Kontrastierung venöser Gefäße. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

fäßpathologie sowie Zugangswege für eine interventionelle Therapie in 88–96% der Fälle identifiziert werden [2]. Die Kontrastmittelgabe wird – sowohl interstitiell als auch nodal – unter Lokalanästhesie der Injektionsstellen gut toleriert. Komplikationen oder Spätfolgen der Kontrastmittelgabe wurden bisher nicht beschrieben. Es handelt sich dabei aber um einen „off-label-use“ des MRT-Kontrastmittels.

Klinische Anwendungen

Insgesamt lassen sich mit den zur Verfügung stehenden MRL-Techniken folgende pathologische Veränderungen des Lymphgefäßsystems darstellen [7]:

- Abflussbehinderungen/Obstruktionen,
- angeborene Veränderungen der Lymphgefäße (z. B. Hyper-, Hypo- oder Aplasie),
- pathologischer Lymphfluss (z. B. chylolympthatischer Reflux),
- umschriebene Lymphleckagen,
- Lymphangiektasien sowie
- Lymphgefäßmalformationen/Lymphgefäßtumoren.

Aus den technischen Charakteristiken der MRL-Techniken ergeben sich folgende Indikationsspektren:

1. native MRL
 - Lymphödem
 - Lymphleckagen
 - Lymphgefäßmalformationen
2. interstitielle MRL
 - Lymphödem
 - Lymphleckagen (v. a. traumatisch/iatrogen)
 - (Lymphflusspathologien)
 - (Lymphgefäßmalformationen)
3. transnodale MRL
 - Lymphödem (bei vermuteten zentralen Ursachen)
 - Lymphleckagen
 - Lymphflusspathologien
 - Lymphgefäßmalformationen

Die Anwendung der verschiedenen Techniken bei entsprechenden Fragestellungen ist durchaus komplementär zu verstehen und von lokaler Verfügbarkeit und Expertise abhängig.

Lymphödem

Das periphere Lymphödem ist ein chronisches Krankheitsbild, das durch primäre (z. B. Milroy-Erkrankung) oder sekundäre Störungen des Lymphabflusses bedingt ist und eine mitunter deutliche Einschränkung der Lebensqualität bedingt [11, 12]. Das sekundäre Lymphödem ist in entwickelten Ländern insbesondere aufgrund von onkologischen Therapien die häufigste Form des Lymphödems. Konservative Therapiemaßnahmen basieren auf entstauenden Maßnahmen wie Lymphdrainage und Kompression. Chirurgisch wurden in funktionell stark einschränkenden Fällen früher ablative Operationsverfahren wie die sog. Charles-OP, in neuerer Zeit eher die Liposuktion durchgeführt. Darüber hinaus stehen heute zunehmend auch entstauende Operationsverfahren wie die Anlage lymphovenöser Anastomosen [13] oder der vasku-

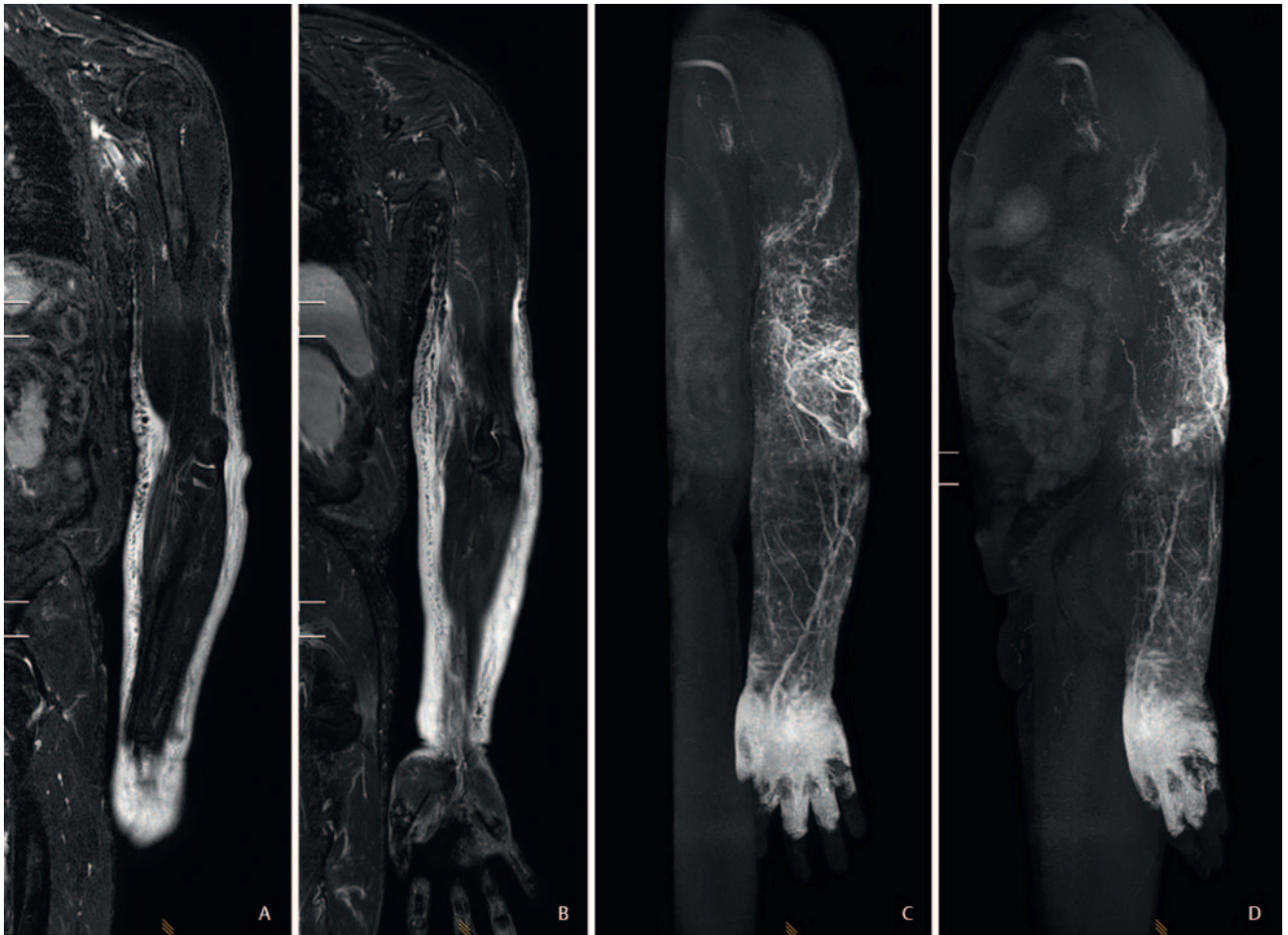


► **Abb. 4** Primäres Beinlymphödem. **A** MIP und **B** axiale Einzelschicht der kontrastverstärkten, interstitiellen MR-Lymphangiografie einer 45-jährigen Patientin mit primärem Lymphödem. In diesem Fall stellt sich ein umschriebener dermaler Reflux beidseits auf dem Fußrücken dar. Oberflächliche Lymphgefäße kontrastieren gar nicht. Dafür kommt es beidseits (links > rechts) zu einer kräftigen Kontrastierung tiefer, intermuskulär verlaufender Lymphgefäße (Pfeile) in Begleitung der großen Gefäße an Unter- und Oberschenkel mit Drainage in die iliakalen Lymphknoten (links > rechts). Daneben kommt es zu einer etwas ausgeprägteren venösen Kontrastierung als in ► **Abb. 3**. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

larisierte Lymphknotentransfer [14] zur Verfügung. Ziel ist vornehmlich eine Symptomlinderung mit Reduzierung des Umfangs der betroffenen Extremität. Auch nach erfolgten Operationen ist dazu häufig eine weitere konservative Behandlung notwendig.

Bildgebung des Lymphödems

Das Lymphödem ist eine klinische Diagnose! Zusatzuntersuchungen sind üblicherweise unklaren Fällen oder der OP-Planung



► **Abb. 5** Armlymphödem. **A, B** T2-gewichtete, fettunterdrückte (flüssigkeitssensitive) MRT-Aufnahmen und **C, D** interstitielle MR-Lymphangiogramme (MIP; **C**: anterior-posterior; **D**: oblique) des linken Arms eines 75-jährigen Mannes mit sekundärem Lymphödem. Man erkennt die ausgeprägte Ödematisierung des subkutanen Fettgewebes von Hand, Unterarm und distalem Oberarm. Nach Kontrastmittelgabe stellt sich ein ausgeprägter dermaler Reflux an Fingern und Handrücken dar. Es kontrastiert sich ein Netzwerk am Unterarm sehr feiner, am Oberarm deutlich dilatierter oberflächlicher Lymphgefäße, die an mehreren Stellen erneut in Arealen mit dermale Reflex enden. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

vorbehalten [15]. Dabei geht es vorrangig um die Erfassung folgender Parameter:

1. Ausdehnung und Schweregrad des Ödems (► **Abb. 1A–C**)
2. Ausdehnung und Schweregrad von Fettgewebsvermehrung und Fibrose (► **Abb. 2**)
3. Ausdehnung und Schweregrad einer Dermisverdickung (► **Abb. 1D, E**)
4. Morphologie, Verlauf und Anzahl von Lymphgefäßen und Lymphknoten (► **Abb. 3–5**)
5. pathologischer dermaler Reflux (► **Abb. 3–5**)

Rein morphologische Untersuchungsverfahren (Sonografie, Computertomografie, MRT) können zur Beurteilung von Ödemverteilung und -ausmaß, Ausprägung einer Dermisverdickung und lokaler Fettgewebsvermehrung sowie zur Beurteilung der Lymphknoten je nach lokaler Expertise eingesetzt werden. Funktionelle Verfahren (mit Kontrastmittel-/Tracergabe in das Lymphgefäßsystem) können nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten indiziert sein. Die direkte Röntgen-Lymphangiografie mit öligem Kontrastmittel

ist heute aufgrund von Invasivität und möglicher Fremdkörperreaktionen auf das ölige Kontrastmittel mit Ödemaggravation heute beim Lymphödem nicht mehr indiziert [16]. Mit der Lymphoszintigrafie können objektiv Lymphtransportzeiten, Verteilungsverhältnisse, der Transportindex und das Vorliegen eines dermalen Reflexes beurteilt werden [17]. Die räumliche Auflösung ist zur Darstellung einzelner Lymphgefäße und -knoten aber in der Regel nicht ausreichend. Die ICG-Fluoreszenz-Lymphangiografie erfordert spezielle Hardware, um den Fluoreszenzfarbstoff in den Lymphgefäßen durch die Haut sichtbar zu machen [18] und ist geeignet zur prä- oder intraoperativen Darstellung von Lymphgefäßen im Rahmen mikrochirurgischer Eingriffe. Problematisch dabei ist, dass Lymphgefäße, die mehr als 1,5–2 cm unter der Hautoberfläche oder in Arealen mit ausgeprägtem dermale Reflex liegen, nicht dargestellt werden können.

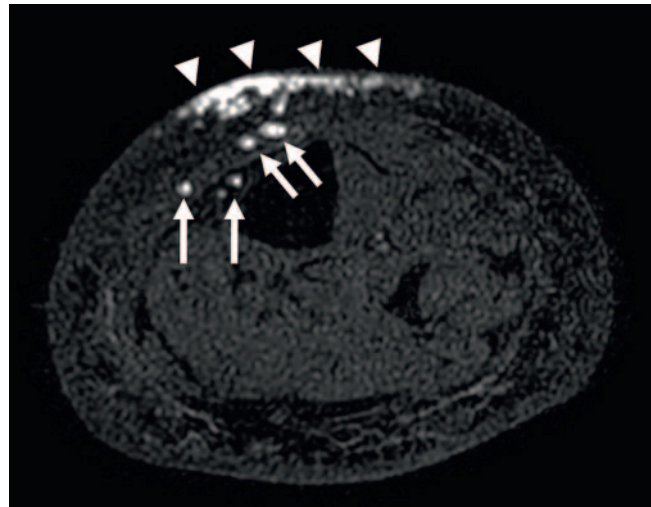
Native MRL beim Lymphödem

Die MRL stellt als Schnittbildverfahren die Methode mit dem größten Informationsgehalt einer einzelnen bildgebenden Unter-

suchung dar, insbesondere, wenn native und kontrastmittelverstärkte Untersuchungstechniken kombiniert werden. Flüssigkeitssensitive MR-Sequenzen kommen zur Ödembildgebung zum Einsatz und lassen Ausdehnung, Lokalisation und Schweregrad des Ödems beurteilen [8]. Dabei findet sich beim Lymphödem im Unterschied z. B. zum Phlebödem eine fast ausschließlich epifasziale Verteilung des Ödems. Erst im Stadium III lassen sich bei einigen Patienten auch Veränderungen der Muskellogen beobachten (vermutlich vornehmlich inaktivitätsbedingt) [19]. Die qualitative MR-basierte Schweregradeinteilung des Ödems korreliert sowohl beim primären als auch beim sekundären Lymphödem signifikant mit der klinischen Stadieneinteilung, beim sekundären Lymphödem zusätzlich mit der Erkrankungsdauer [19, 20], und kann daher helfen, den klinischen Eindruck zu objektivieren. Auch die Fettgewebsverteilung und evtl. bereits eingetretene Fibrosen können beurteilt und objektiviert werden. Insofern bei ausgeprägtem Ödem möglich, lassen sich größere (iliakale und inguinale) Lymphgefäße mittels nativer MRL darstellen. Beim sekundären Lymphödem lassen sich dabei signifikante Korrelationen von peripherer Lymphgefäßdilatation sowie morphologischen Auffälligkeiten der iliakalen Lymphgefäße mit dem klinischen Stadium des Lymphödems nachweisen. Beim primären Lymphödem konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass anhand nativer MRL-Daten eine durchaus therapeutisch relevante Klassifikation in aplastische, hypoplastische, normale und hyperplastische inguinale Lymphgefäße vorgenommen werden kann, die mit der Ödemausprägung korreliert. So wurde ein schweres Lymphödem in 46 % der Patienten mit aplastischen, 37 % der Patienten mit hyperplastischen, aber nur bei 15 % der Patienten mit hypoplastischen und nie bei Patienten mit normalen inguinalen Lymphgefäßen beobachtet [20].

Kontrastverstärkte MRL beim Lymphödem

Nach intradermaler Kontrastmittelgabe lässt sich auf dynamisch angefertigten MR-Aufnahmen eine über die Zeit zunehmende und nach zentral aufsteigende Kontrastierung insbesondere oberflächlicher Lymphgefäße beobachten. Hierbei können unterschiedliche Muster wie eine Rarefizierung, Dilatation oder Obstruktion oberflächlicher Lymphgefäße (► **Abb. 3**), eine Kollateralisation (z. B. in das tiefe, intermuskuläre Lymphgefäßsystem; ► **Abb. 4**) oder retikuläre kutane Gefäße beobachten werden [21]. Die Abflussgeschwindigkeit kann – im Gegensatz zur quantitativen Auswertung der Lymphoszintigrafie – nur semiquantitativ anhand der Zeit zwischen Injektion und Kontrastierung inguinaler oder iliakaler Lymphknoten erfolgen. Diese Zeit sollte in gesunden Extremitäten nicht mehr als 10–20 Minuten betragen [21]. Analog zur ICG-Lymphangiografie und zur Lymphoszintigrafie kann in der MRL ein dermaler Reflux distal einer lymphatischen Obstruktion erfasst werden (► **Abb. 3–5**). Hinsichtlich der Darstellung tiefer im Gewebe oder unterhalb eines deutlichen dermalen Reflexes gelegenen Lymphgefäße ist die MRL der ICG-Lymphangiografie überlegen (► **Abb. 6**). Obwohl zahlenmäßig häufiger zur Untersuchung von Lymphödemen der Beine eingesetzt, ist die kontrastverstärkte MRL natürlich auch zur Untersuchung von Armlymphödemen geeignet (► **Abb. 5**).



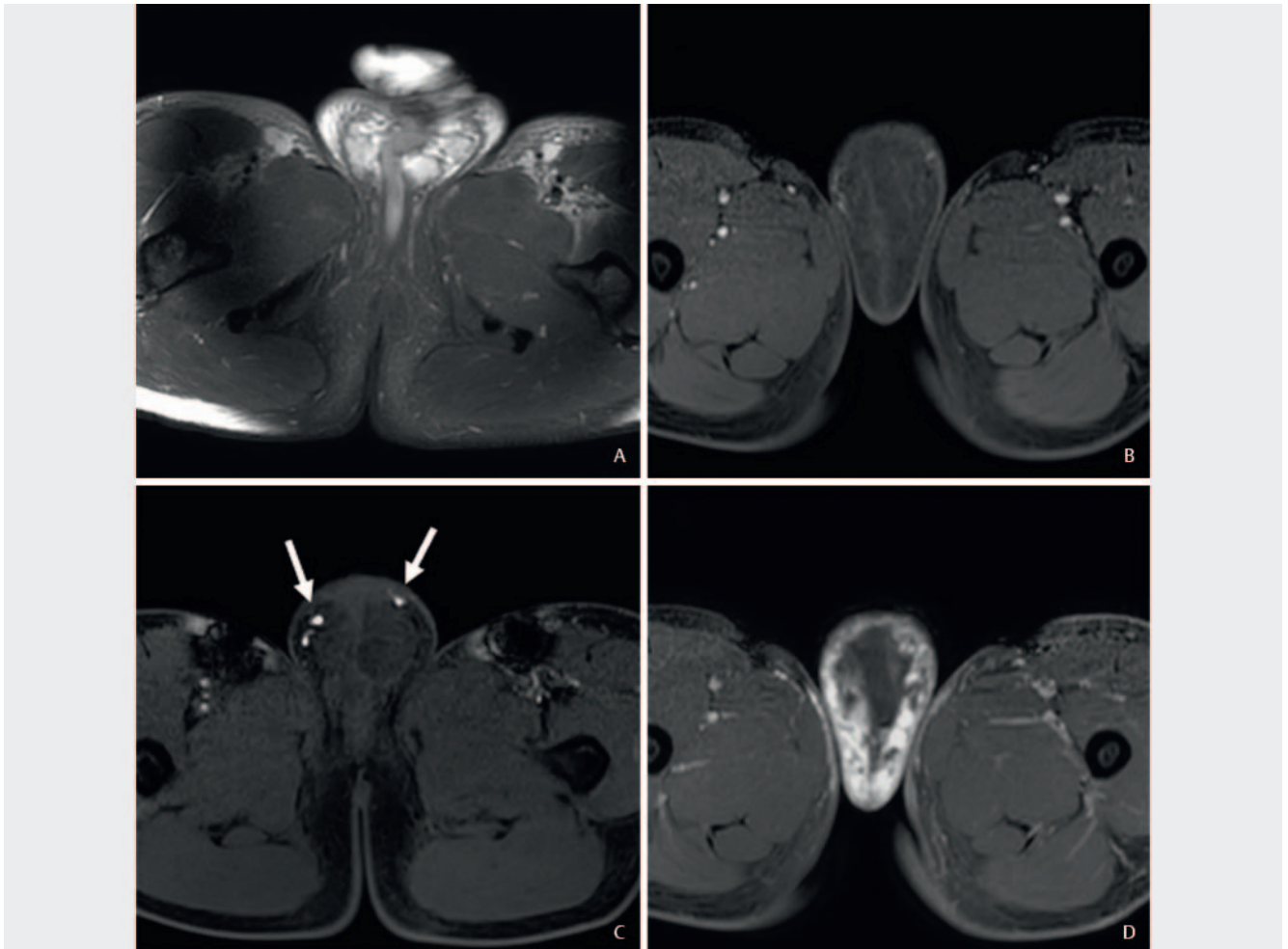
► **Abb. 6** Lymphgefäßdarstellung in Areal mit dermalen Reflux. Axiale Einzelschicht einer interstitiellen MR-Lymphangiografie mit Darstellung mehrerer oberflächlicher Lymphgefäße (Pfeile) und von dermalen Reflux (Pfeilspitzen). Die Darstellung der funktionellen Lymphgefäße wird durch den dermalen Reflux nicht beeinträchtigt. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

Indikationen

Eine MRL ist beim Lymphödem aktuell vor allem aus differenzialdiagnostischen Erwägungen bei klinisch unklaren Ödemen zur Abgrenzung des Lymphödems von anderen Ödemformen indiziert. Daneben liegt die Stärke der MRL insbesondere darin, differenzialtherapeutische Überlegungen zu unterstützen. Liegt beispielsweise eine ausgeprägte Fettgewebsvermehrung bei gleichzeitig fehlendem Nachweis funktioneller Lymphgefäße vor, erscheint der Versuch einer Anlage lymphovenöser Anastomosen wenig Erfolg versprechend. Demgegenüber kann bei hyperplastischen Lymphgefäßen oder Abflussbehinderungen die Anlage lymphovenöser Anastomosen eher Erfolg versprechend sein als bei Patienten mit hypoplastischen Lymphgefäßen [20, 22]. Es sind also insbesondere die neueren Operationsmethoden, die zur adäquaten Therapieplanung eine exakte Diagnosestellung sowie eine möglichst genaue Lokalisierung funktioneller (!) Lymphgefäße und -knoten erfordern. Die präoperative Darstellung einzelner Lymphgefäße sowie deren anatomische Lagebeziehung zu venösen Gefäßen ist in der MRL ohne weiteres möglich und kann auch gelingen, wenn mittels ICG-L keine Gefäße darstellbar sind [22]. Darüber hinaus kann die MRL auch zur postoperativen Verlaufsbeurteilung und zur Beurteilung möglicher Komplikationen eingesetzt werden.

Genitales Lymphödem

Ausgeprägte genitale Lymphödeme sind zwar selten, aber für die betroffenen Patienten sehr belastend und schwer zu behandeln. Traditionell wurden bei Versagen der konservativen Therapie Patienten in schweren Fällen einer ablativen chirurgischen Therapie zugeführt. Daneben können heute aber auch entstauende OP-Verfahren oder interventionelle Maßnahmen Erfolg versprechend sein, vor allem wenn die Grundlage des lokalisierten geni-



► **Abb. 7** Genitales Lymphödem. MR-Lymphangiografie eines 18-jährigen Mannes mit penoskrotalem Lymphödem. **A** Flüssigkeitssensitive, **B** native T1-gewichtete, **C** frühe und **D** späte Phase der kontrastmittelverstärkten MRL. Man erkennt eine deutliche penoskrotale, aber auch inguinale Ödematisierung. Nach Kontrastmittelgabe stellen sich in der frühen Phase einzeln abgrenzbare, erweiterte skrotale Lymphgefäße dar (Pfeile), die refluxiv über die inguinalen Lymphknoten gespeist werden. In der Spätphase erkennt man dann eine diffuse Kontrastmittelanreicherung der verdickten Skrotalhaut. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

talenen Ödems ein pathologischer chylolympthatischer Reflux ins Genitale ist [23, 24]. Durch Darstellung der pathologischen Flussverhältnisse kann die MRL zur Therapieplanung beitragen (► **Abb. 7**).

Relevant ist dabei insbesondere die Identifikation und Lokalisierung pathologisch refluxiver Lymphgefäße, die dann gezielt einer mikrochirurgischen oder interventionell-radiologischen Therapie zugeführt werden können.

Lymphleckagen

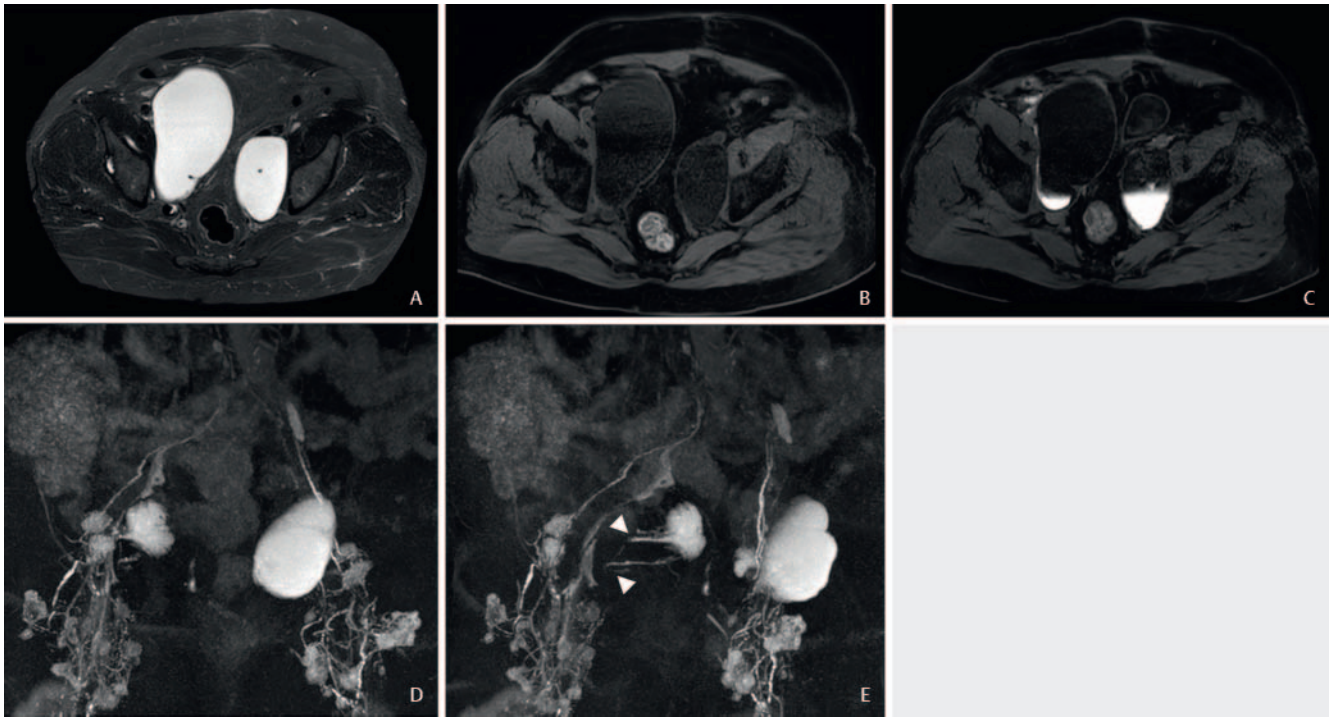
Periphere Lymphleckagen

Kutane Lymphfisteln und Lymphozelen können als Folge iatrogen-chirurgischer oder – sehr selten – traumatischer Verletzungen von Lymphgefäßen und -knoten auftreten (am häufigsten nach Lymphknotendisektion oder Gefäßeingriffen inguinal, iliakal und axillär). Die meisten peripheren Lymphleckagen heilen spontan aus, therapierefraktäre Leckagen (z. B. etwa 5 % aller symptomatischen Lymphozelen) sind aber ernstzunehmende klinische Probleme,

die mit Komplikationen wie Superinfektionen assoziiert sind. Gezielte Therapieoptionen (z. B. Lymphgefäßembolisation) sind bei refraktären Leckagen vielversprechende minimalinvasive Methoden mit Behandlungserfolg in 50–100 % der Fälle [3]. Ein potenzielles posttherapeutisches Lymphödem tritt dabei nach Erfahrungen des Autors nur selten auf. Nichtsdestotrotz sollten gefäßokkludierende Maßnahmen so selektiv wie möglich erfolgen. Zur Therapieplanung hat sich daher die MRL bewährt. Periphere Leckagen kaudal der Inguinalregion oder der Axilla sind einer interstitiellen MRL zugänglich; zentrale Leckagen können sowohl mittels interstitieller als auch nodaler MRL untersucht werden. Ziel ist die Darstellung der oft komplexen Anatomie der Leckage-versorgenden und noch intakten (und damit zu schonenden) Lymphgefäße (► **Abb. 8**).

Zentrale Lymphleckagen

Klinisch durch Drainage chylöser Flüssigkeit (Chylomikronen, Triglyceride > 110 mg/dl) apparent werdende und therapiebe-



► **Abb. 8** Periphere Lymphleckage. Kontrastverstärkte, nodale MR-Lymphangiografie eines 75-jährigen Mannes mit raumfordernden, therapierefraktären Lymphozelen im Becken (rechts > links). **A** Flüssigkeitssensitive axiale Aufnahme, **B** native und **C** kontrastverstärkte T1-gewichtete Aufnahme. Es stellen sich die großen Flüssigkeitsverhalte im kleinen Becken dar. Nach Kontrastmittelgabe bestätigt sich die aktive Lymphleckage anhand der kräftigen Extravasation von Kontrastmittel aus den angespritzten Lymphgefäßen in beide Lymphozelen mit intraluminaler Spiegelbildung. **D** Koronare und **E** links anterior oblique MIP der MR-Lymphangiogramme. Es stellt sich beidseits die komplexe Anatomie der inguinalen und iliakalen Lymphgefäße und -knoten mit mehreren Leckagestellen dar. Einzelne Leckagestellen aus rechts iliakalen Lymphgefäßen sind exemplarisch mittels Pfeilspitzen markiert. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

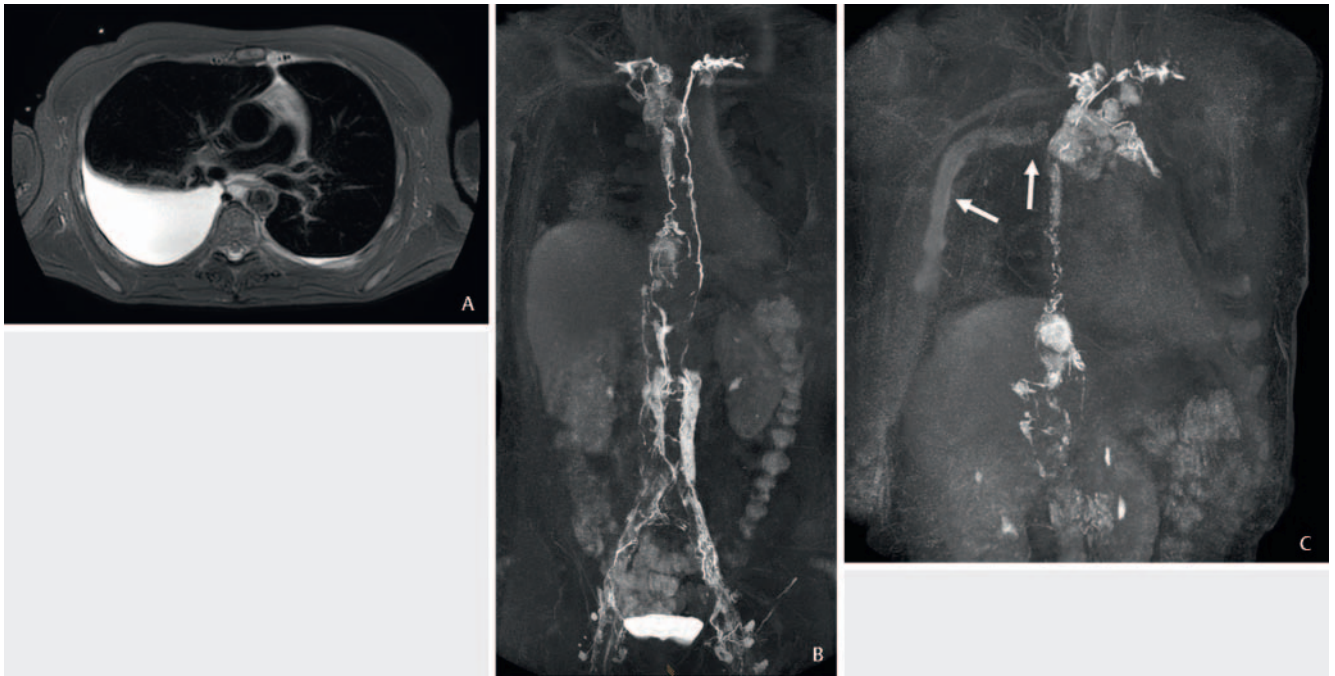
dürftige zentrale Lymphleckagen äußern sich als Chylothorax, Chylaszites oder Chyloperikard und sind insgesamt selten, aber mit einer ganz erheblichen Morbidität und Mortalität assoziiert (z. B. 6-Monats-Mortalität bei iatrogenem Chylothorax bis 50 %) [1]. Zunächst ist neben der Therapie der Grunderkrankung der Versuch einer konservativen Therapie mit parenteraler Ernährung oder mittelkettiger Fettsäurediät (MCT-Diät) angezeigt [1]. Obwohl die konservative Therapie in vielen Fällen erfolgreich ist, sollte bedacht werden, dass Immunsuppression, Malnutrition und metabolische Komplikationen als Folge eines fortgesetzten Chylusverlustes die Prognose der Patienten erheblich verschlechtern, sodass bereits frühzeitig Kontakt zu einem spezialisierten Zentrum zur weiteren Therapie aufgenommen werden sollte. In den vergangenen Jahren hat sich insbesondere die gezielt interventionell-radiologische Lymphgefäßembolisation als ein neues Standardverfahren etabliert und ist – bei vergleichbarer klinischer Erfolgsrate von 70–100 % – hinsichtlich einer niedrigeren periprozeduralen Morbidität der chirurgischen Therapie überlegen [3]. Zur Planung der technisch anspruchsvollen Interventionen und/oder Operationen hat sich die MRL als wertvolle Untersuchungsmodalität etabliert [2]. Dies gilt insbesondere, da auch vordergründig traumatischen zentralen Lymphleckagen komplexe Lymphgefäßkrankungen zugrunde liegen können, bei denen eine therapeutisch bedingte Verschlechterung des zentralen Lymphabstroms (z. B. durch Ductus-thoracicus-Ligatur zur Behandlung einer vermeintlich traumatischen Lymphgefäßverletzung)

zu einer Aggravation der Leckage mit z. T. deletären Folgen führen kann!

Lymphflusspathologien

Nichttraumatische Austritte chylolympathischer Flüssigkeit werden sowohl thorakal (Chylothorax, Chyloperikard) als auch abdominal (Chylaszites) beobachtet und können auf einer Vielzahl pathologischer Prozesse beruhen, die den zentralen Lymphabstrom beeinflussen. Einige der häufig beobachteten Ursachen sind Obstruktionen des Lymphabflusses (z. B. des Ductus thoracicus oder seiner venösen Mündung) mit konsekutivem chylösem Reflux bzw. Lymphgefäßruptur oder direkte Lymphgefäßinfiltrationen durch maligne Tumoren. Weitere seltenere Ursachen stellen angeborene Lymphgefäßanomalien dar [1]. Die Lymphgefäßbildung hat in den vergangenen Jahren eine entscheidende Rolle in der Aufklärung der zugrunde liegenden Pathophysiologie nichttraumatischer chylolympathischer Ergüsse gespielt und neue gezielte und minimalinvasive Therapieoptionen ermöglicht. Die nodale MRL ist dabei das Verfahren der Wahl zur Darstellung pathologischer Lymphflussverhältnisse (► **Abb. 9**) [5].

Im Vergleich zu umschriebenen traumatischen Lymphleckagen sind die klinischen Therapieerfolgsraten bei nichttraumatischen Ursachen aufgrund der oft komplexeren Pathologie erheblich schlechter und belaufen sich auf 27 % (chirurgisch) und 57 % (interventionell) [3]. Aus Sicht des Autors ist daher eine präthera-



► **Abb. 9** Nichttraumatischer Chylothorax. MR-Lymphangiografie eines 46-jährigen Mannes mit chronisch myeloischer Leukämie und darunter spontan aufgetretenem, therapierefraktärem Chylothorax rechts mit Fördervolumina zwischen 1000 und 2000 ml/Tag. **A** Die axiale flüssigkeits-sensitive Aufnahme stellt den deutlichen Pleuraerguss rechts dar. Quelle: Universitätsklinikum Bonn. **B** Kontrastverstärktes, nodales MR-Lymphangiogramm (MIP) von Thorax und Abdomen mit erweiterten retroperitonealen Lymphgefäßen und vergrößerten eingeschalteten Lymphknoten. Thorakal stellt sich der normvariant links paraaortal verlaufende, aber morphologisch unauffällige Ductus thoracicus im Verlauf zum linken Venenwinkel dar und kommt allenfalls im terminalen Abschnitt erweitert zur Darstellung. Daneben stellen sich direkt aus der Cisterna chyli gespeiste, rechts paraaortal verlaufende Lymphgefäßnetzwerke mit eingeschalteten vergrößerten Lymphknoten dar, die zum rechten Venenwinkel verlaufen. Hieraus stellt sich ein chylolymphtischer Reflux in mediastinale Lymphgefäße und -knoten dar. Quelle: Universitätsklinikum Bonn. **C** Die rechts anterior oblique Darstellung der MIP zeigt aus den mediastinalen Lymphgefäßen eine umschriebene Kontrastmittelfahne (Pfeile) in die rechte Pleurahöhle als Ursache des Chylothorax. Quelle: Universitätsklinikum Bonn.

peutische Abklärung der komplexen Flussverhältnisse mittels MRL obligat, um das therapeutische Vorgehen an die individuellen Verhältnisse anpassen zu können.

Pulmonales Lymphperfusionssyndrom

Eine Sonderform der nichttraumatischen Lymphgefäßpathologien mit im Vordergrund stehendem pathologischem Lymphfluss ist das sogenannte pulmonale Lymphperfusionssyndrom, bei dem es thorakal zum chylösen Reflux kommt. Darunter werden im Wesentlichen folgende Krankheitsbilder zusammengefasst:

- kongenitaler Chylothorax bzw. Chyloperikard bei Neugeborenen,
- idiopathischer Chylothorax, Chyloperikard, Chylaszites bei Kindern und Erwachsenen und
- Bronchitis plastica, ebenfalls bei Kindern und Erwachsenen.

Der abnorme Lymphfluss lässt sich verlässlich mittels MRL darstellen [7]. Wie bei anderen Lymphflusspathologien auch, ist dabei die kontrastverstärkte nodale MRL aufgrund der (v. a. bei Kleinkindern) notwendigen hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung zur Darstellung des pathologischen Lymphflusses Methode der Wahl. Im MR-Lymphangiogramm stellen sich unterschiedliche Flussmuster von einem normal angelegten Ductus thoracicus mit erweiterten und geschlängelten, refluxiven akzessorischen Lymphgefäßen bis hin zur (partiellen) Aplasie oder Obstruktion

des Ductus mit Ausstrom über alternative Abflusswege dar [6, 25]. Dabei kommt es durch Flussumkehr zu Rückfluss von Chylus aus großen zentralen Lymphgefäßen (z. B. aus dem Ductus thoracicus) in kleine Lymphgefäße der Organe und Gewebe (z. B. Mediastinum, Lunge, Retroperitoneum, Mesenterium) [25]. Diese Veränderungen werden häufiger bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, aber auch im Rahmen verschiedener Syndrome (z. B. Noonan-Syndrom) beobachtet. Die MRL kann an erfahrenen Zentren bereits ab dem Säuglingsalter durchgeführt werden und liefert bei den oft komplexen Krankheitsbildern wertvolle Informationen für die Therapieplanung. Beispielsweise kann eine selektive Lymphgefäßembolisation pathologische Gefäße bei erhaltenem Abstrom über den Ductus therapeutisch angezeigt sein, während sie bei Patienten mit einem im Vordergrund stehenden obstruktiven Abflussbild kontraindiziert ist [6].

Zentrale Lymphgefäßmalformationen

Aufgrund ihrer Komplexität und Seltenheit nur kurz erwähnt sein soll die große und heterogene Gruppe der Lymphgefäßmalformationen, die verschiedene Krankheitsbilder von lokalisierten Lymphmalformationen über das Gorham-Stout-Syndrom bis zur kaposiformen Lymphangiomatose umfasst (insgesamt 1:2000–4000 Lebendgeburten) [26]. Zur Ausbreitungsdiagnostik ist meistens eine konventionelle MRT ausreichend; eine intravenöse

Kontrastmittelgabe ist hilfreich, um reine Lymphgefäßmalformationen von gemischt venolymphatischen Malformationen abzugrenzen. Als Komplikation einer Lymphgefäßmalformation kann es zur Entwicklung chylöser Ergüsse kommen, die insbesondere bei zugrunde liegenden generalisierten Lymphgefäßpathologien nur sehr schwer zu behandeln sind. Die native MRL hat ihren Stellenwert dabei insbesondere im Rahmen der Differenzialdiagnostik und stellt besonders gut die flüssigkeitsgefüllten lymphatischen Raumforderungen dar, die oft entlang der großen Lymphgefäße zu finden sind. Darüber hinaus lässt sich eine Beteiligung anderer Strukturen wie der Knochen beurteilen, wie sie z. B. beim Gorham-Stout-Syndrom vorkommt. Kontrastverstärkte MRL-Techniken haben dagegen ihren Stellenwert bei der Therapieplanung, da hierbei neben medikamentösen Therapieansätzen zuweilen auch interventionelle und chirurgische, gefäßverschießende Maßnahmen zum Einsatz kommen. Die MRL kann neben abnormem Lymphfluss (z. B. mit Reflux in Mediastinum, Thoraxwand oder Lunge) als Ursache für chylöse Ergüsse auch eine deutliche Steigerung des Lymphflusses zeigen [5, 27].

Schlussfolgerung

Die MR-Lymphangiografie ist ein neues und wertvolles Werkzeug in der Diagnostik von Lymphgefäßkrankungen. Sie liefert dabei Informationen sowohl über Anatomie als auch Funktion des Lymphgefäßsystems. Bei Patienten mit Lymphödem ist die MRL neben der differenzialdiagnostischen Abklärung klinisch unklarer Situationen vor allem zur Planung operativer Eingriffe am Lymphgefäßsystem hilfreich. Darüber hinaus ist sie bei der Behandlung zentraler Lymphflussstörungen unverzichtbar und ermöglicht eine individualisierte Therapie dieser oft komplexen Krankheitsbilder.

Interessenkonflikt

Es bestehen keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der vorliegenden Übersichtsarbeit. Weitere finanzielle Offenlegungen: Vortragstätigkeit: Philips Healthcare, Bayer Vital, Guerbet, Julius Zorn GmbH Grant Support: Guerbet

Literatur

- [1] Schild HH, Strassburg CP, Welz A et al. Treatment options in patients with chylothorax. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110 (48): 819–826
- [2] Pieper CC, Feisst A, Schild HH. Contrast-enhanced Interstitial Transpedal MR Lymphangiography for Thoracic Chylous Effusions. *Radiology* 2020; 295 (2): 458–466
- [3] Pieper CC, Hur S, Sommer CM et al. Back to the Future: Lipiodol in Lymphography-From Diagnostics to Theranostics. *Invest Radiol* 2019; 54 (9): 600–615
- [4] Krishnamurthy R, Hernandez A, Kavuk S et al. Imaging the central conducting lymphatics: initial experience with dynamic MR lymphangiography. *Radiology* 2015; 274 (3): 871–878
- [5] Pieper CC, Schild HH. Interstitial Transpedal MR-Lymphangiography of Central Lymphatics Using a Standard MR Contrast Agent: Feasibility and Initial Results in Patients with Chylous Effusions. *Rofo* 2018; 190 (10): 938–945
- [6] Pimpalwar S, Chinnadurai P, Chau A et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance lymphangiography: Categorization of imaging findings and correlation with patient management. *Eur J Radiol* 2018; 101: 129–135
- [7] Pieper CC. Nodal and Pedal MR Lymphangiography of the Central Lymphatic System: Techniques and Applications. *Semin Intervent Radiol* 2020; 37 (3): 250–262
- [8] Pieper CC. Die Magnet-Resonanz-Lymphangiografie in Diagnostik und Therapie des peripheren Lymphödems. *LymphForsch* 2017; 21 (2): 78–85
- [9] Dori Y. Novel Lymphatic Imaging Techniques. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016; 19 (4): 255–261
- [10] Lohrmann C, Felmerer G, Foeldi E et al. MR lymphangiography for the assessment of the lymphatic system in patients undergoing microsurgical reconstructions of lymphatic vessels. *Microvasc Res* 2008; 76: 42–45
- [11] Lee BB, Laredo J. Pathophysiology of primary lymphedema. In: Neligan P, Masia J, Piller N, editors *Lymphedema, complete medical and surgical management*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016
- [12] Földi E. Pathophysiology of secondary lymphedema. In: Neligan P, Masia J, Piller N, editors *Lymphedema, complete medical and surgical management*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2016
- [13] Yamamoto T, Koshima I, Yoshimatsu H et al. Simultaneous multi-site lymphaticovenular anastomoses for primary lower extremity and genital lymphoedema complicated with severe lymphorrhoea. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64: 812–815
- [14] Tourani SS, Taylor GI, Ashton MW. Vascularized lymph node transfer: A review of the current evidence. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 985–993
- [15] S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/058-001.html>
- [16] Dominok GW. Die histologischen Veränderungen menschlicher Lymphknoten nach Lymphografien. *Virchow's Arch path Anat* 1964; 338 (1): 143–149
- [17] Kleinhans E, Baumeister RG, Hahn D et al. Evaluation of transport kinetics in lymphoscintigraphy: Follow-up study in patients with transplanted lymphatic vessels. *Eur J Nucl Med* 1985; 10: 349–352
- [18] 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
- [19] Cellina M, Martinenghi C, Panzeri M et al. Noncontrast MR Lymphography in Secondary Lower Limb Lymphedema. *J Magn Reson Imaging* 2020 [epub ahead of print]
- [20] Arrivé L, Derhy S, Dahan B et al. Primary lower limb lymphoedema: classification with non-contrast MR lymphography. *Eur Radiol* 2018; 28 (1): 291–300
- [21] Mazzei FG, Gentili F, Guerrini S et al. MR Lymphangiography: A Practical Guide to Perform It and a Brief Review of the Literature from a Technical Point of View. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 2598358
- [22] Zeltzer AA, Brussaard C, Koning M et al. MR lymphography in patients with upper limb lymphedema: The GPS for feasibility and surgical planning for lympho-venous bypass. *J Surg Oncol* 2018; 118 (3): 407–415
- [23] Frojo G, Castro O, Tadisina KK et al. Lymphovenous Bypass Using Indocyanine Green Mapping for Successful Treatment of Penile and Scrotal Lymphedema. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8 (7): e2938
- [24] Gómez FM, Martínez-Rodrigo J, Martí-Bonmati L et al. Transnodal lymphangiography in the diagnosis and treatment of genital lymphedema. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35 (6): 1488–1491
- [25] Itkin M. Interventional treatment of pulmonary lymphatic anomalies. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016; 19 (4): 299–304
- [26] Acord M, Srinivasan AS, Cahill AM. Percutaneous Treatment of Lymphatic Malformations. *Tech Vasc Interv Radiol* 2016; 19 (4): 305–311
- [27] Itkin M. Magnetic Resonance Lymphangiography and Lymphatic Embolization in the Treatment of Pulmonary Complication of Lymphatic Malformation. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34 (3): 294–300