

Aus der Abteilung für
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl
der Fakultät für Medizin
der Universitätsklinik Regensburg

**NEUE KLINISCHE ASPEKTE UND PHÄNOTYPISIERUNG DER
MULTIPLLEN SYMMETRISCHEN LIPOMATOSE**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der MEDIZIN

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
DANIEL SCHILTZ

2018

Aus der Abteilung für
Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl
der Fakultät für Medizin
der Universitätsklinik Regensburg

**NEUE KLINISCHE ASPEKTE UND PHÄNOTYPISIERUNG DER
MULTIPLER SYMMETRISCHER LIPOMATOSE**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der MEDIZIN

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
DANIEL SCHILTZ

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl

2. Berichterstatter: PD. Dr. med. Stephan Schreml

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung _____	2
1.1. Definition, Geschichte und Epidemiologie der MSL _____	4
1.2. Phänotyp und Klassifikation _____	4
1.3. Aktueller Forschungsstand _____	6
1.4. Ziel der Arbeit _____	8
2. Material & Methoden _____	9
3. Ergebnisse _____	11
3.1. Allgemein _____	11
3.2. Phänotypisierung _____	12
3.3. Komorbiditäten _____	23
3.4. Blutwertanalyse _____	24
4. Diskussion _____	25
5. Zusammenfassung _____	29
6. Originalarbeit _____	30
7. Literaturverzeichnis _____	38
8. Erklärungen _____	42
9. Anhang _____	42
9.1. Danksagungen	

1. Einleitung

Der Körper eines jungen gesunden Menschen besteht im Durchschnitt bei Frauen zu 25% und bei Männer zu 18% aus Fettgewebe und kann bei starkem Übergewicht bis zu 40% der Körpermasse ausmachen [1]. Das Fettgewebe spielt in zahlreichen physiologischen und pathophysiologischen Prozessen des menschlichen Körpers eine wichtige Rolle [2]. Seine Funktion verändert sich im Laufe des Lebens und reicht von der Wärmeregulation und -isolation hin zu lebenswichtigen Funktionen im Bereich der Energiespeicherung und -bereitstellung sowie der Hormonregulation [3-5]. Nach aktuellstem Kenntnisstand sind Adipozyten maßgeblich bei der lokalen Immunabwehr und der Wundheilung beteiligt [6]. Störungen im Aufbau oder in der Verteilung des Fettgewebes haben dementsprechend vielfältige und oft gravierende Konsequenzen. Adipositas und Anorexie erregten in den vergangenen Jahrzehnten viel Aufmerksamkeit. Dies liegt nicht zuletzt an den damit verbundenen Sekundärkomplikationen und der komplexen Beteiligung von Fettgewebe an Erkrankungen, wie Diabetes mellitus oder Hypertonie, die große Teile der Bevölkerung betreffen. Hingegen finden die lokalen Fettverteilungsstörungen kaum öffentliche Beachtung. Fettverteilungsstörungen zeichnen sich durch eine örtlich umschriebene Vermehrung (Lipomatose) oder Verminderung (Lipodystrophie) von Fettgewebe aus. Während sich eine alimentäre Vermehrung oder Verminderung von Körperfett schlüssig durch ein Missverhältnis von Energiezufuhr und -verbrauch erklären lässt, fehlt dieser einfache Zusammenhang bei Fällen mit krankhaften Veränderungen von Fettgewebe [7, 8]. Je nach Erkrankung können entweder subkutanes oder viszerales Fett betroffen sein oder aber beide Arten des Körperfettes [9, 10]. Die Lipomatosen und Lipodystrophien sind bisher nur wenig erforscht. So herrscht immer noch Chaos bei den Definitionen der verschiedenen Subtypen. Die verschiedenen Lipomatosen werden oft als Synonyme füreinander verwendet. *Tabelle 1* soll eine Übersicht über die gängigsten Lipomatosen zeigen. Diese Arbeit widmet sich speziell der „multiplen symmetrischen Lipomatose“ (MSL).

Lipomatosen	Synonyme	Charakteristika
Multiple symmetrische Lipomatose (MSL)	<ul style="list-style-type: none"> - Generalisierte symmetrische Lipomatose - Diffuse symmetrische Lipomatose - Umschriebene symmetrische Lipomatose - Symmetrische Adenolipomatose - Lipomatosis symmetrica - Lipomatosis simplex indolens - Brodie-Syndrom - Launois-Bençaupe-Syndrom - Madelung-Krankheit (Madelung'scher Fetthals) 	diffuse, gutartige, symmetrische Wucherung des Fettgewebes, die verschiedene Regionen des Körpers betreffen kann. Sporadisches Auftreten.
Familiäre multiple Lipomatose	<ul style="list-style-type: none"> - Familiäre Lipomatose - Hereditäre multiple Lipomatose 	Bild der MSL oder der diffusen Lipomatose. Genetisch bedingt. Autosomal-dominanter Erbgang. Gendefekt unbekannt.
Lipomatosis dolorosa	<ul style="list-style-type: none"> - Morbus Dercum - Adipositas dolorosa - Fettgewebs-Rheumatismus - Neurolipomatosis, - Lipalgie 	Schmerzhafte Lipomatose. Betrifft überwiegend Bauch, Knie, Ellenbogen, Oberschenkel und Oberarme
Neurolipomatosis Typ Roch-Léri		Ähnlich der Neurofibromatosis Typ Recklinghausen. Genetisch bedingt. Autosomal-dominanter Erbgang.
Lipomatose Touraine-Renault		MSL in Kombination mit Alkoholismus und Leberschaden
Lipomatosis pelvis	<ul style="list-style-type: none"> - Lipomatosis Engels 	Lipomatose der intrapelvinen Organe (Blase, Rectum, Sigma)
Lipomatosis cordis	<ul style="list-style-type: none"> - Fettherz - Adipositas cordis 	Lipomatose des Herzen, bei der es zu einer Umdifferenzierung von Bindegewebe in Fettzellen kommt. Ursache unbekannt.

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Lipomatosen

1.1. Definition, Geschichte und Epidemiologie der MSL

Das Krankheitsbild der multiplen symmetrischen Lipomatose (=Launois-Bençauade-Erkrankung, Morbus Madelung) wurde erstmals im Jahr 1846 von Sir Brodie beschrieben. Es handelt sich dabei um eine symmetrisch angelegte benigne Verteilungsstörung mit unproportional gesteigertem Wachstum von kapsellosem Fettgewebe [11]. 1888 wurden ähnliche Krankheitsbilder von Herrn Otto Wilhelm Madelung beschrieben, welcher erstmalig eine Fettansammlung am Hals, den so genannten „Madelung Hals“, beschrieb. Madelung berief sich dabei auf 30 aus der Literatur bekannte Fälle und fügte selbst drei eigene Fälle hinzu. 1989 wurde der Phänotyp erstmalig als „symmetrische Adenolipomatose“ von Launois und Bençauade beschrieben. Die Prävalenz wird derzeit mit 1:25.000 angegeben. Betroffen sind, der aktuellen Literatur zufolge, überwiegend Menschen aus dem mediterranen Raum mit einer Geschlechterverteilung von Mann zu Frau zwischen 15 bis 30 zu 1 [12-16].

1.2. Phänotyp und Klassifikation

Der Phänotyp der MSL stellt sich mit multipel auftretenden, zur Vertikalen symmetrisch verteilten Fettgewebsvermehrungen, welche im Gesamtbilde des betroffenen Patienten dysproportional erscheinen, dar. So finden sich beispielsweise massive Fettgewebspolster an Schultergürtel und beiden Oberarmen (links und rechts symmetrisch) jedoch zeigt sich der restliche Körper vergleichsweise schlank und somit dysproportional (*Abbildung 1*).



Abbildung 1:

Beispiel einer dysproportionalen Fettgewebsvermehrung bei einer Patientin mit MSL. Betroffen sind Schultergürtel, Oberarme sowie der Rumpf. Beide Unterarme weisen keine übermäßige Fettansammlung auf.

Der Phänotyp kann jedoch stark variieren, wodurch die Stellung einer Diagnose erschwert wird. Derzeit gibt es zwei etablierte Klassifikationen, welche die verschiedenen Phänotypen in zwei bis vier Subtypen unterteilen. 1984 beschrieb Enzi [11] zwei Typen. Typ I zeigt eine Fettverteilung vorwiegend im Bereich des Nackens, des Schultergürtels, des supraklavikulären Dreiecks sowie der Oberarme; Typ II im Bereich des Abdomens und der Oberschenkel.

Die gängigste Einteilung ist die nach Donhauser im Jahr 1991 eingeführte Klassifikation, welche die MSL in vier Typen unterteilt [17] (*Tabelle 2*). Der sogenannte „Pferdenacken“ oder „Madelung’scher Hals“ (Typ I) kann sich vom Hals-Nacken-Bereich über den Schultergürtel, einschließlich der Oberarme ausdehnen. Typ II, der „pseudoathletische“ Typ, beschränkt sich auf Schultergürtel, Oberarme, Brust und oberen Rücken. Der „gynäkoide“ Typ, Typ III nach Donhauser, befällt Hüften, Gesäß und vorwiegend die medialen Oberschenkel. Der vierte Typ, der „abdominelle“ Typ, zeigt eine vermehrte Fettansiedlung im Bereich des Abdomens.

Subtypen	Betroffene Körperregionen
Typ I (Madelung’scher Fetthals)	Nacken, oberer Rücken, Schultergürtel und Oberarme
Typ II (Pseudoathletische Typ)	Schultergürtel, Oberarme und Thorax
Typ III (Gynäkoide Typ)	Untere Körperhälfte, vor allem Hüften und Innenschenkel
Typ IV (Abdomineller Typ)	Abdomen

Tabelle 2: Übersicht der Klassifikation nach Donhauser.

1.3. Aktueller Forschungsstand

Die MSL ist also eine seltene Erkrankung des Fettstoffwechsels. Eine Assoziation mit weiteren Stoffwechselveränderungen und entsprechenden Erkrankungen (z.B. Alkoholismus, Lebererkrankungen, Hypothyreose, Hyperinsulinämie, Neuropathie und Myopathien) wurde zahlreich beschrieben [18-20]. Dennoch ist die MSL auch in Fachkreisen wenig bekannt. So bleibt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung den Betroffenen oft lange Zeit eine korrekte Diagnose vorenthalten. Langzeitbeobachtungen solcher Patienten belegen eine hohe Morbidität und Mortalität. Einige Patienten leiden unter neuropathischen Beschwerden. Zudem gibt es Hinweise auf eine mögliche Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems und im Speziellen der autonomen Nerven des Herzens [11, 21]. Auch einzelne familiäre Fälle wurden beschrieben.

Die Aufgaben des Körperfettes reichen weit über die reine Speicherung von Energie hinaus. Es erfüllt auch Grundfunktionen zur Anpassung des Organismus an veränderte Lebensbedingungen. Die hohe Plastizität des Gewebes zeigt sich nicht nur in einer Größenadaptation des Speicherfettes, sondern auch in einer veränderten Hormonproduktion bzw. Ansprechbarkeit gegenüber exogene und endogene Signale. Effekte wie eine gesteigerte Lipolyse bei körperlichem Training sind bekannt [22]. Ein weiterer Mechanismus, mit dem die außergewöhnliche Plastizität des Fettorgans erreicht wird, ist vermutlich die bedarfsadaptierte Rekrutierung neuer Fettzellen und die physiologische Transformation ganzer Depots (z.B. Brustgewebe) [23]. Laborchemische und funktionelle Untersuchungen bei MSL geben Hinweise auf ein verändertes Ansprechen von Katecholaminrezeptoren, auf eine verstärkte Aufnahme von Fettsäuren ins Gewebe sowie auf Änderungen in den physiologischen Abläufen der zellulären Energiegewinnung [24-26]. Histologische Untersuchungen zeigen, dass die Struktur des betroffenen Fettgewebes von der des gewöhnlichen weißen Fettgewebes abweicht und zwischen weißem und braunem Fettgewebe liegt. Die spärlichen existierenden Beschreibungen und durchgeführten immunhistochemischen Färbungen charakterisieren dieses Gewebe vermutlich als eine Form beigen Fettgewebes [27, 28]. Beiges Fett ist aus den gleichen Vorläuferzellen rekrutierbar wie weißes Speicherfett und exprimiert ähnlich wie braunes Fettgewebe UCP1 (= uncoupling protein 1), jedoch in geringerem Ausmaß. Das konstitutive („echte“) braune Fettgewebe geht vermutlich aus myogenen Vorläuferzelllinien hervor und exprimiert den Transkriptionsfaktor Myf5. Im Gegensatz dazu unterliegt die Bildung von induzierbarem beigen Fettgewebe innerhalb von v.a. subkutanen weißen Fettzelldepots einer bedarfsgesteuerten Kontrolle (z.B.

Kältereiz) [29, 30]. Die ursächliche Störung wirkt daher entweder direkt oder indirekt, z.B. über einen Feedback-Mechanismus auf die Fettzellendifferenzierung ein. Die regional tumoröse Wucherung lässt eine gesteigerte Proliferationsfähigkeit der Zellen vermuten, welche kürzlich anhand von fünf MSL-Patienten nachgewiesen werden konnte [15]. Einzelberichte von maligner Entartung existieren [31, 32]. Die genauen Eigenschaften von bei MSL veränderten Fettzellen, ihr Ursprung und Metabolismus sind jedoch bisher nicht systematisch untersucht. Wenige Berichte von Familien mit mehreren von MSL betroffenen Mitgliedern belegen zumindest für einige Fälle eine monogene Ursache mit vermutlich autosomal dominantem Vererbungsmuster [33]. Eine Störung des mitochondrialen Energiestoffwechsels, das MERRF-Syndrom (= myoclonic epilepsy with ragged red fibers), ist häufig mit einer Lipomatose assoziiert. Doch gelang bisher für die meisten untersuchten familiären und für viele sporadische Fälle kein Nachweis der ursächlichen Mutation [26]. Bei den berichteten Fällen mit einer Koinzidenz von MERRF und Lipomatose lässt sich jedoch eine Beteiligung von Prozessen im Bereich der mitochondrialen Energiegewinnung sowie der Fettsäureoxidation in Peroxisomen an der Krankheitsentstehung vermuten. Die Genidentifizierungsstrategien beinhalteten bisher meist Linkage- und Einzelgenanalysen. Die Läsionen bei MSL erinnern an Erkrankungen aus dem Spektrum der Overgrowth- oder Hamatoma-Syndrome. Einzelgenuntersuchungen offensichtlicher Kandidatengene wie NF1 oder PTEN waren jedoch bisher nicht erfolgreich. Interessanterweise wurde kürzlich ein Mausmodell beschrieben, dessen Phänotyp dem zervikalen Typ von MSL ähnelt. In den Mäusen war PTEN gezielt in Fettvorläuferzellen destinkter Herkunft ausgeschaltet [34]. Der zelllinienspezifische Effekt liefert einen hochinteressanten Erklärungsansatz für die regionale Verteilung der Lipome. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zwar zahlreiche Einzelberichte mit Hinweisen darauf, welche Prozesse an der Entstehung von MSL beteiligt sein könnten, gibt. Der genaue Pathomechanismus ist jedoch weiterhin ungeklärt, ebenso wie die Herkunft der pathologisch veränderten Zellen.

1.4. Ziel der Arbeit

Der hohe Leidensdruck der betroffenen Patienten und die erforderlichen Fachkenntnisse des Arztes zur korrekten Stellung der Diagnose stellen spezielle Ansprüche an die Beratung der Patienten. Um eine bessere Versorgung der Betroffenen zu gewährleisten, ist es notwendig, zunächst Erfahrungen hinsichtlich klinischer Erscheinung zu sammeln. Nur durch die strukturierte Sammlung und wissenschaftlich-klinische Aufarbeitung gut charakterisierter Patienten kann eine exakte Ursachenklärung, auch auf molekular-pathologischer Ebene, erfolgen und eine adäquate Diagnostik, Beratung und Therapie der Betroffenen etabliert werden. Da die Daten der Literatur und die gängigen Klassifikationen auf einer sehr geringen Patientenzahl beruhen, so z.B. die Klassifikation nach Donhauser, die sich auf einen einzigen klinisch untersuchten Patienten im Jahr 1991 und einige früherer Fallbeschreibungen aus der Literatur bezieht, ist das Ziel dieser Arbeit eine klinische Aufarbeitung von MSL betroffenen Patienten mit strukturierter Sammlung von anamnestischen, klinischen und laborchemischen Charakteristika zur systematischen Phänotypisierung und Erfassung möglicher pathogenetischen Parametern.

2. Material & Methoden

Am Universitätsklinikum Regensburg und am Caritas Krankenhaus St. Josef in Regensburg stellten sich im Zeitraum von 2011 bis 2017 64 Patienten mit diagnostizierter MSL oder zumindest dem Verdacht auf MSL in unserer Sprechstunde vor. Alle Patienten wurden telefonisch kontaktiert oder schriftlich eingeladen, sich im Rahmen dieser Studie erneut zur prospektiven klinischen Untersuchung in unserer Sprechstunde vorzustellen. Da sich nicht alle Patienten bereit erklärten, aus Studienzwecken erneut in unserer Sprechstunde vorstellig zu werden, sind einige Daten unvollständig oder stammen retrospektiv aus der Patientenakte. Dabei wurden jedoch keine Daten verwendet, die länger als 2011 zurückliegen. Studiendesign war somit eine Kohortenstudie mit prospektivem und retrospektivem Ast (*Abbildung 2*). Einziges Aufnahmekriterium war die klinische Diagnose einer nicht behandelten MSL. Kriterien zur Diagnosestellung waren neben den anamnestischen Kriterien - plötzliches und vom restlichen Körperfettanteil unabhängiges Auftreten der Fettakkumulationen; konservative Therapieresistenz - insbesondere das klinische Erscheinungsbild von dysproportional, symmetrisch verteilten Fettgewebsansammlungen.

Neben Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße und Body-Mass-Index, wurden durch gezielte Anamnese Komorbiditäten erfragt. Zur Phänotypisierung wurden, nach schriftlicher Einwilligung der Patienten und Vorliegen eines Ethik-Votums der Regensburger Ethik-Kommission (Nummer 08/117), die Patienten fotografiert. Anhand der Bilder erfolgte zunächst die Einteilung der Patienten nach der Donhauser Klassifikation durch 11 unabhängige Beobachter. Anschließend wurden die Patienten nach 12 Körperregionen, welche potentiell von der MSL betroffen sein konnten, eingeteilt. Diese waren: Hals, Nacken, Schultergürtel, Oberarme, Unterarme, oberer Rücken, unterer Rücken, Brust, Abdomen, Hüften und Gesäß, Oberschenkel und Unterschenkel. Die 11 Beobachter sollten anschließend die von der ungleichen Körperfettverteilung betroffenen Körperregionen markieren. Berechnet wurde, wie oft die einzelnen Regionen betroffen sind, welche Kombinationen an betroffenen Regionen am häufigsten vorkommen und ob daraus bestimmte Verteilungstypen erkennbar werden. Anhand dieser Daten wurde versucht eine neue Klassifikation aufzustellen, welche es erlauben soll alle Patienten zu klassifizieren.

Zusätzlich wurde den Patienten Blut zur laborchemischen Untersuchung abgenommen. Hierbei wurden folgende Laborwerte bestimmt: Elektrolyte (Na^{2+} , K^+ , Ca^{2+}), Kreatinin, Leberfunktions-Werte (GOT, GPT, gGT), Billirubin, Insulin, HBA1c, TSH, Cholesterin, HDL, LDL, und Triglyceride.

Die Wohnorte der Patienten wurden anhand der Postleitzahl auf einer Landkarte der Region markiert. So konnte das Einzugsgebiet unserer Patienten ermittelt werden. Zur Errechnung der Punkt-Prävalenz wurde die Zahl der gesunden Population dieser ermittelten Region durch die Anzahl der erkrankten Population dieser Region geteilt.

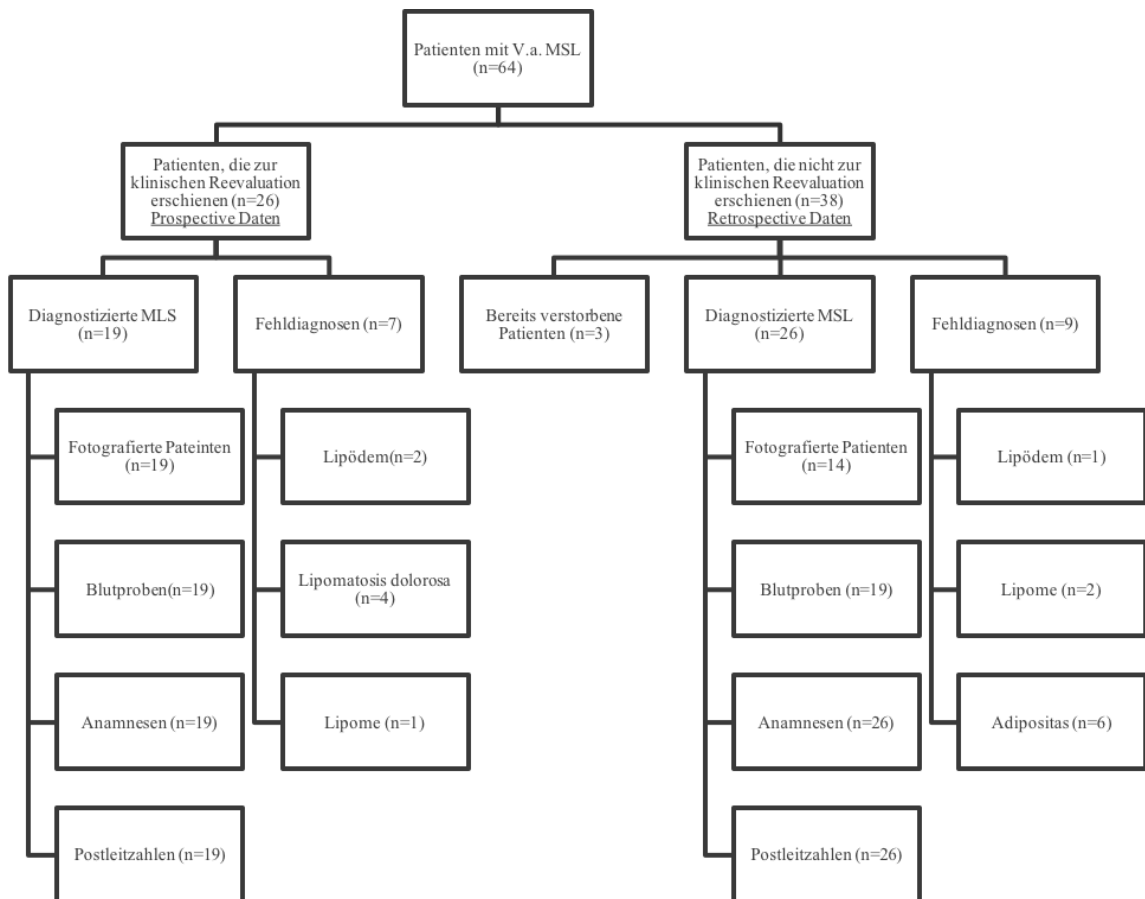


Abbildung 2: Patientenfluss und Datengewinnung.

3. Ergebnisse

Von den insgesamt 64 Patienten stellten sich 26 zur erneuten klinischen Untersuchung in unserer Sprechstunde vor. 38 Patienten wurden retrospektiv anhand der vorhandenen Daten aus der Patientenakte reevaluiert. 3 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben und konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Todesursache war bei einem Patienten Herzversagen; die Todesursache der beiden anderen Patienten ist unbekannt. Insgesamt wurden schließlich 45 Patienten mit diagnostizierter MSL für die Studie aufgenommen. Von der Studie ausgeschlossen wurden neben den 3 Todesfällen Patienten mit fehldiagnostizierter MSL. Fehldiagnosen waren in diesen Fällen Lipödem (n=3), multiple Lipome (n=4) oder Adipositas (n=8). *Abbildung 2* zeigt eine Übersicht des Patienten-Flusses und der Datengewinnung.

3.1. Allgemein

Von den 45 MSL Patienten waren 29% (n=13) Männer und 71% (n=32) Frauen. Das mittlere Erkrankungsalter am Tag der Vorstellung und Diagnosestellung war 54,5 Jahre (Verteilung: 27-78 Jahre). Das mittlere Körpergewicht betrug 91kg (Verteilung: 53-130kg) und die mittlere Körpergröße war 165,5cm (Verteilung: 148-188cm). Daraus ließ sich ein durchschnittlicher Body-Mass-Index von 33,2 kg/m² errechnen. Die Patienten stammten alle aus dem Regierungsbezirk Oberpfalz. Somit wurde die Oberpfalz (Bayern, Deutschland) als Einzugsgebiet festgelegt. Das örtliche Landesamt zählte im Jahr 2015 1.092.339 Einwohner. Die Prävalenz der MSL in der Oberpfalz ist somit mindestens 1:24.274.

	Männer	Frauen	Alle Patienten
n	13 (29%)	32 (71%)	45 (100%)
Alter (Mittelwert)	61 Jahre	53,3 Jahre	54,5 Jahre
Gewicht (Mittelwert)	90.5 kg	85.5 kg	91 kg
Größe (Mittelwert)	174.5 cm	162.3 cm	165.5 cm
BMI (Mittelwert)	29.7 kg/m ²	32.6 kg/m ²	33.2 kg/m ²

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die generellen Charakteristika der an MSL erkrankten Patienten in der Oberpfalz.

3.2. Phänotypisierung

Von 33 Patienten konnten Fotografien zur Phänotypisierung angefertigt werden. Nach Donhauser konnten nur 45% (n=15) der Patienten klassifiziert werden. 3 Patienten entsprachen dem Donhauser Typ I, nur ein Patient dem Typ II, 11 Patienten wurden dem Typ III zugeteilt und kein Patient entsprach dem von Donhauser beschriebenen Typ IV.

Die 12 definierten Körperregionen waren wie folgt betroffen: Hals bei 3% der Patienten (n=1), Nacken bei 64% (n=21); Schultergürtel in 36% (n=12), Oberarme bei 48% (n=16), Unterarme waren nie betroffen, Brust bei 33% (n=11), Abdomen bei 36% (n=12); oberer Rücken bei 30% (n=10), unterer Rücken in 21% (n=7), Hüften und Gesäß bei 52% (n=17), Oberschenkel bei 45% (n=15); Unterschenkel in 3% (n=1). *Tabelle 4* und *Abbildung 3* zeigen eine Übersicht der Verteilung.

Betroffene Körperregion	n	%
Hals	1	3
Nacken	21	64
Schultergürtel	12	36
Oberarme	16	48
Unterarme	0	0
Brust	11	33
Abdomen	12	36
Oberer Rücken	10	30
Unterer Rücken	7	21
Hüften und Gesäß	17	52
Oberschenkel	15	45
Unterschenkel	1	3

Tabelle 4

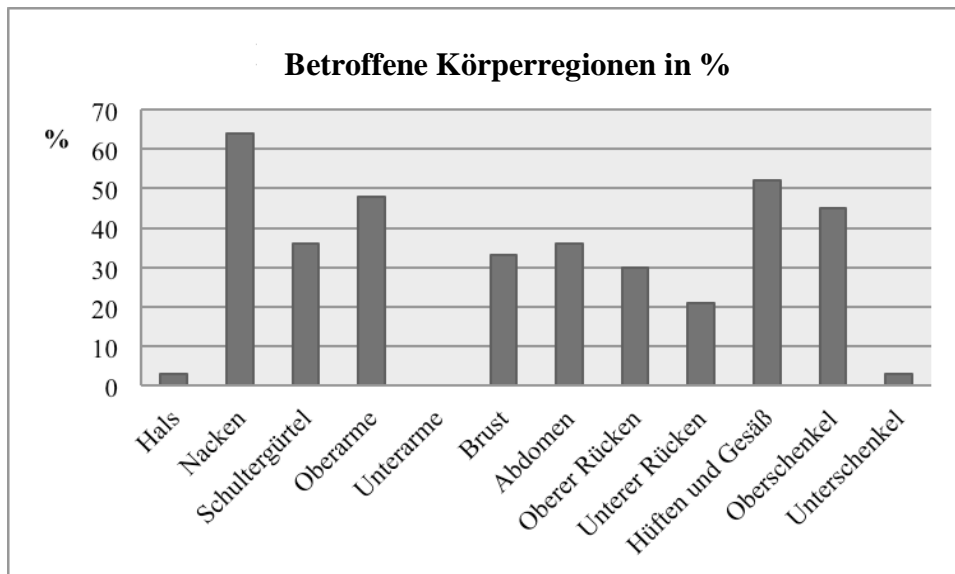


Abbildung 3: Häufigkeit der betroffenen Körperregionen in %

Hieraus lässt sich erkennen, dass vor allem Nacken, Oberarme, Hüften, Gesäß und Oberschenkel betroffen sind. Patienten, bei denen der Nacken betroffen ist, zeigen in 57% auch Fettpolster am Schultergürtel und in 62% betroffenen an den Oberarmen. Bei 48% dieser Patienten sind auch die Brust und das Abdomen betroffen. Umgekehrt sind bei Patienten mit Fettpolster an den Oberarmen in 69% auch der Nacken und in 63% auch der Schultergürtel betroffen. Patienten mit betroffenen Hüften und Gesäß zeigten in 88% auch Fettpolster im Bereich der Oberschenkel. Umgekehrt waren bei allen Patienten mit Fettpolster an den Oberschenkeln auch die Hüften und das Gesäß betroffen. So lässt sich bereits eine morphologische Tendenz der verschiedenen Verteilungstypen erkennen.

Welche Kombinationen an betroffenen Körperregionen gehäuft anfallen, zeigen die *Abbildungen 4 bis 7*.

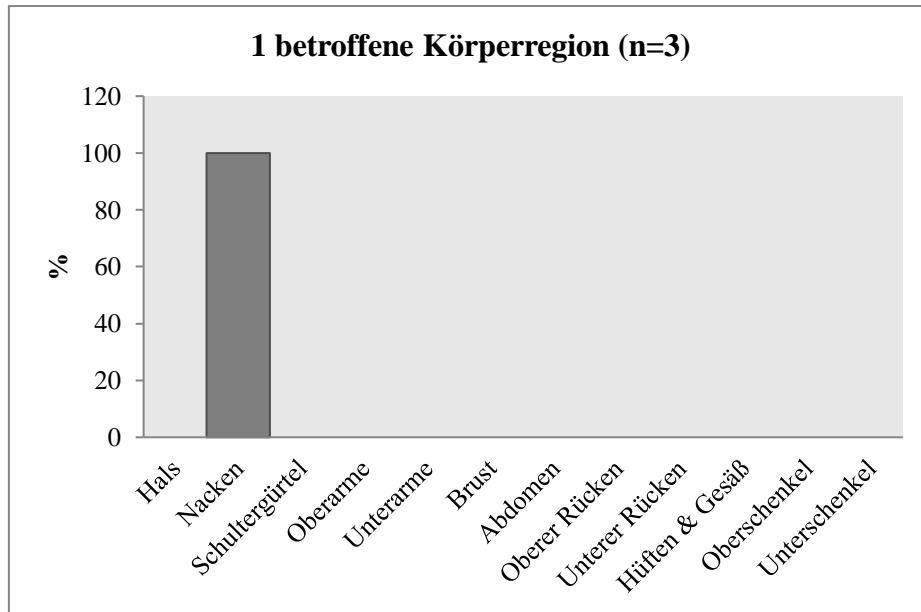


Abbildung 4: Von MSL betroffene Körperregionen in Prozent, wenn nur eine einzige Körperregion betroffen ist.

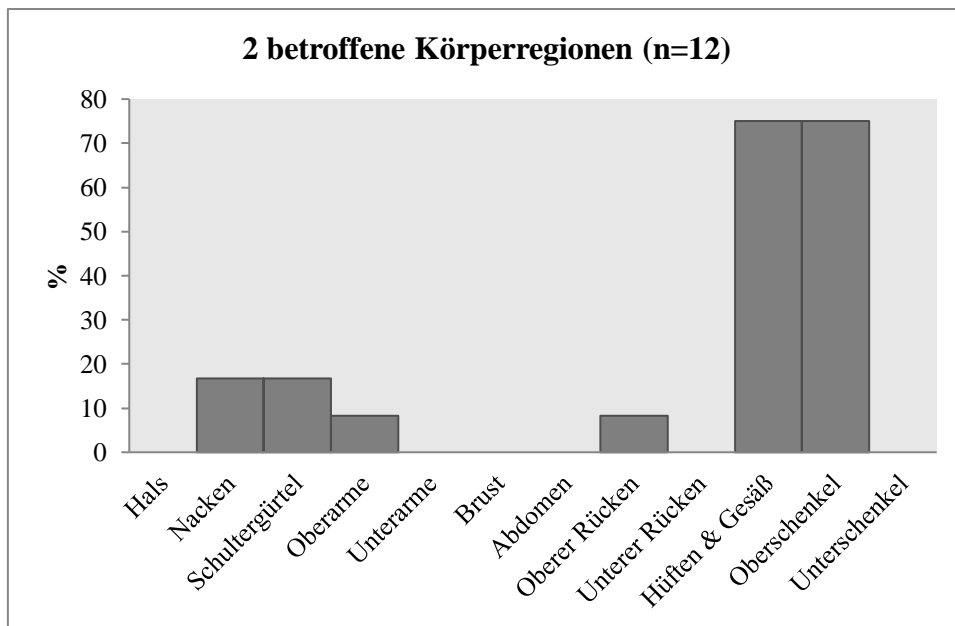


Abbildung 5: Von MSL betroffene Körperregionen in Prozent, wenn zwei Körperregionen betroffen sind.

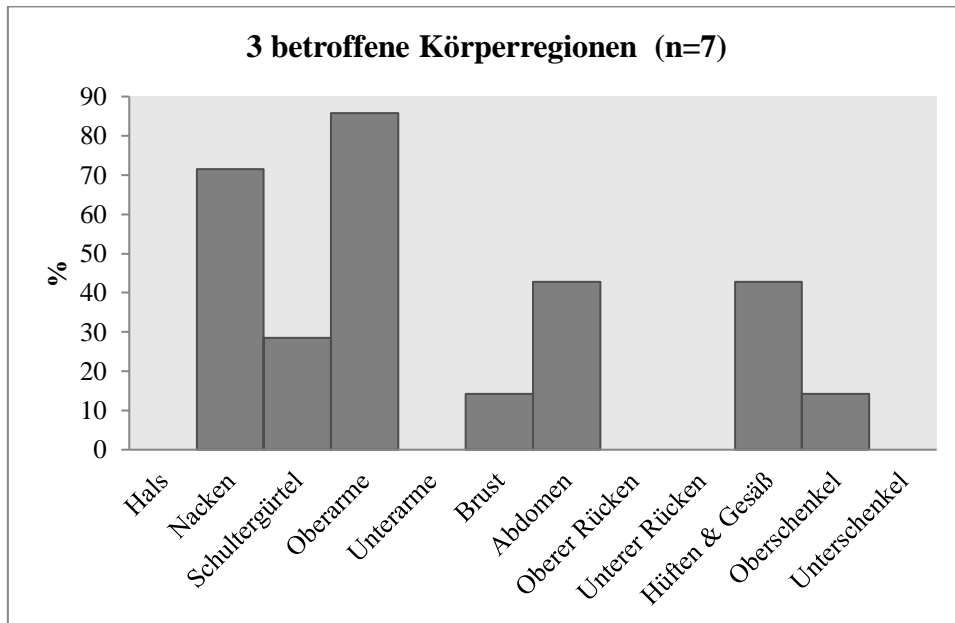


Abbildung 6: Von MSL betroffene Körperregionen in Prozent, wenn drei Körperregionen betroffen sind.

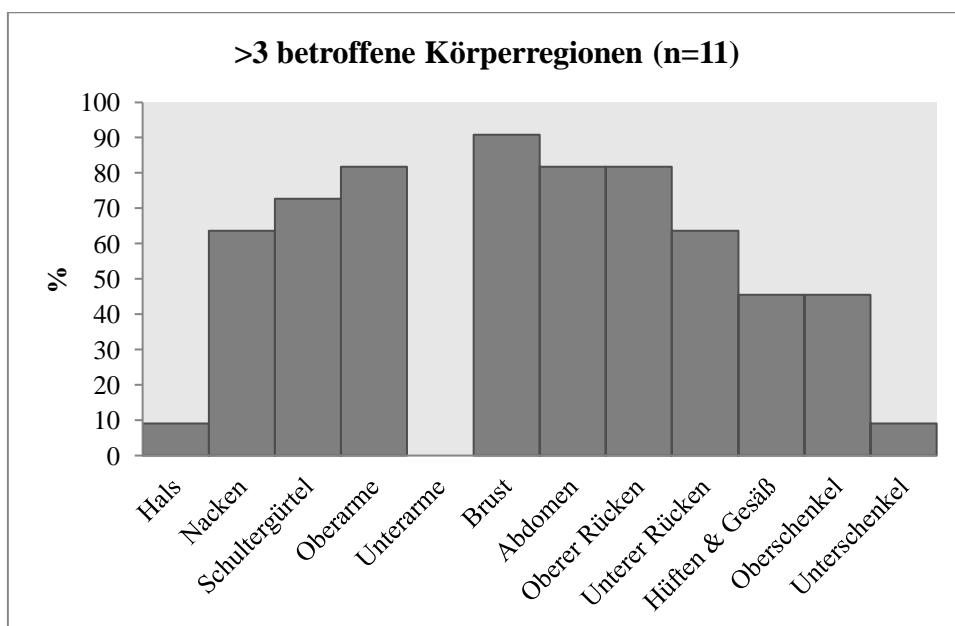


Abbildung 7: Von MSL betroffene Körperregionen in Prozent, wenn mehr als drei Körperregionen betroffen sind.

Insgesamt kann man somit zunächst 3 Verteilungsmuster erkennen. Typ I (49%) betrifft überwiegend den Oberkörper, Typ II (33%) eher Hüften, Gesäß und Oberschenkel und Typ III (18%) zeigt ein generalisiertes Verteilungsmuster, ausgenommen Unterarme und Unterschenkel. *Abbildung 8* zeigt eine Übersicht der verschiedenen Verteilungstypen. Typ I kann, wie in *Abbildung 9 und 10* gezeigt, in drei Subtypen unterteilt werden. Dabei betrifft Typ Ia (9%) ausschließlich den Nacken, Typ Ib (12%) betrifft Nacken, Schultergürtel und Oberarme und Typ Ic (28%) zeigt Fettpolster am gesamten Oberkörper.

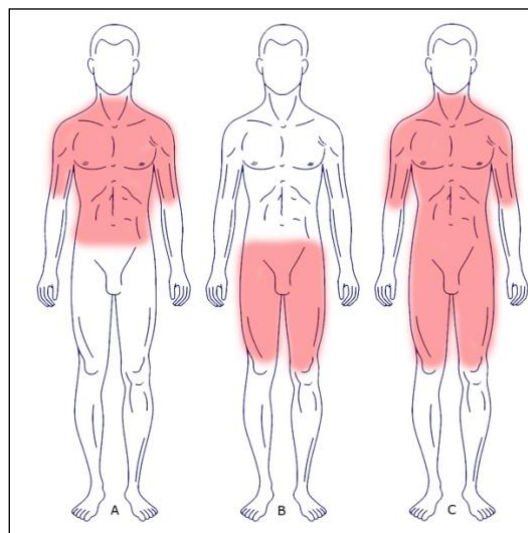


Abbildung 8: A=Typ I ; B=Typ II; C=Typ III

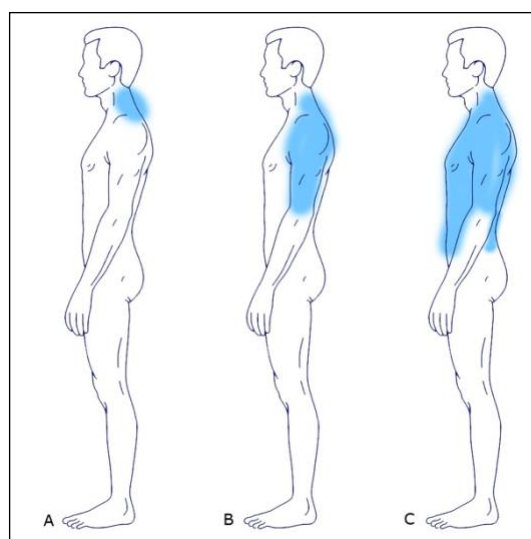


Abbildung 9: A=Typ Ia ; B=Typ Ib; C=Typ Ic

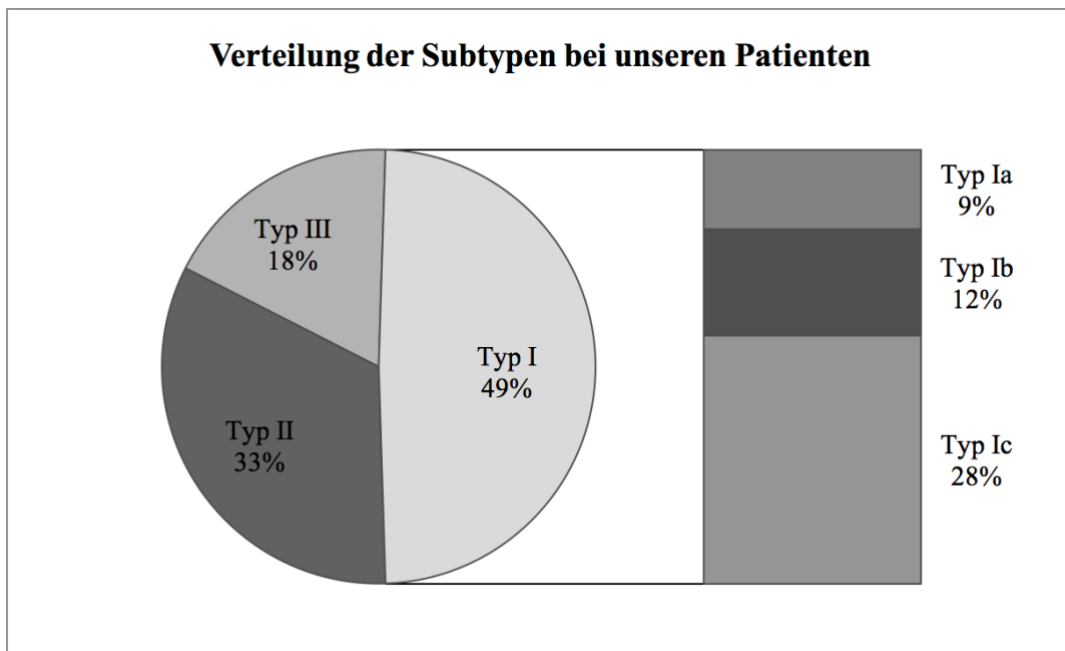


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Subtypen bei den untersuchten Patienten.

Phänotyp		Vorwiegend betroffene Körperregionen
Typ I	Ia	Nacken
	Ib	Nacken, Schultergürtel, Oberarme
	Ic	Nacken, Schultergürtel, Oberarme, Brust, Abdomen, oberer und unterer Rücken
Typ II		Hüften, Gesäß und Oberschenkel
Typ III		Generalisiertes Verteilungsmuster (ausgenommen Unterarme, Unterschenkel und Kopf)

Tabelle 5: Vorwiegend betroffene Körperregionen der verschiedenen Subtypen.

Eine Patientin, welche einen Phänotyp Typ II zeigte, litt zusätzlich unter einem Lip- und Lymphödem an beiden Unterschenkeln. Eine weitere Patientin, vom Phänotyp Ib, zeigte zusätzlich eine Fettansammlung in beiden äußeren Schamlippen. Dies sei verzögert zu den MSL-typischen Fettdepots aufgetreten.

Die *Abbildungen 11 bis 15* zeigen Patientenbeispiele aller beschriebenen Phänotypen.



Abbildung 11: Patientin mit MSL Typ Ia



Abbildung 12: Patient mit MSL Typ Ib



Abbildung 13: Patientin mit MSL Typ Ic



Abbildung 14: Patient mit MSL Typ II

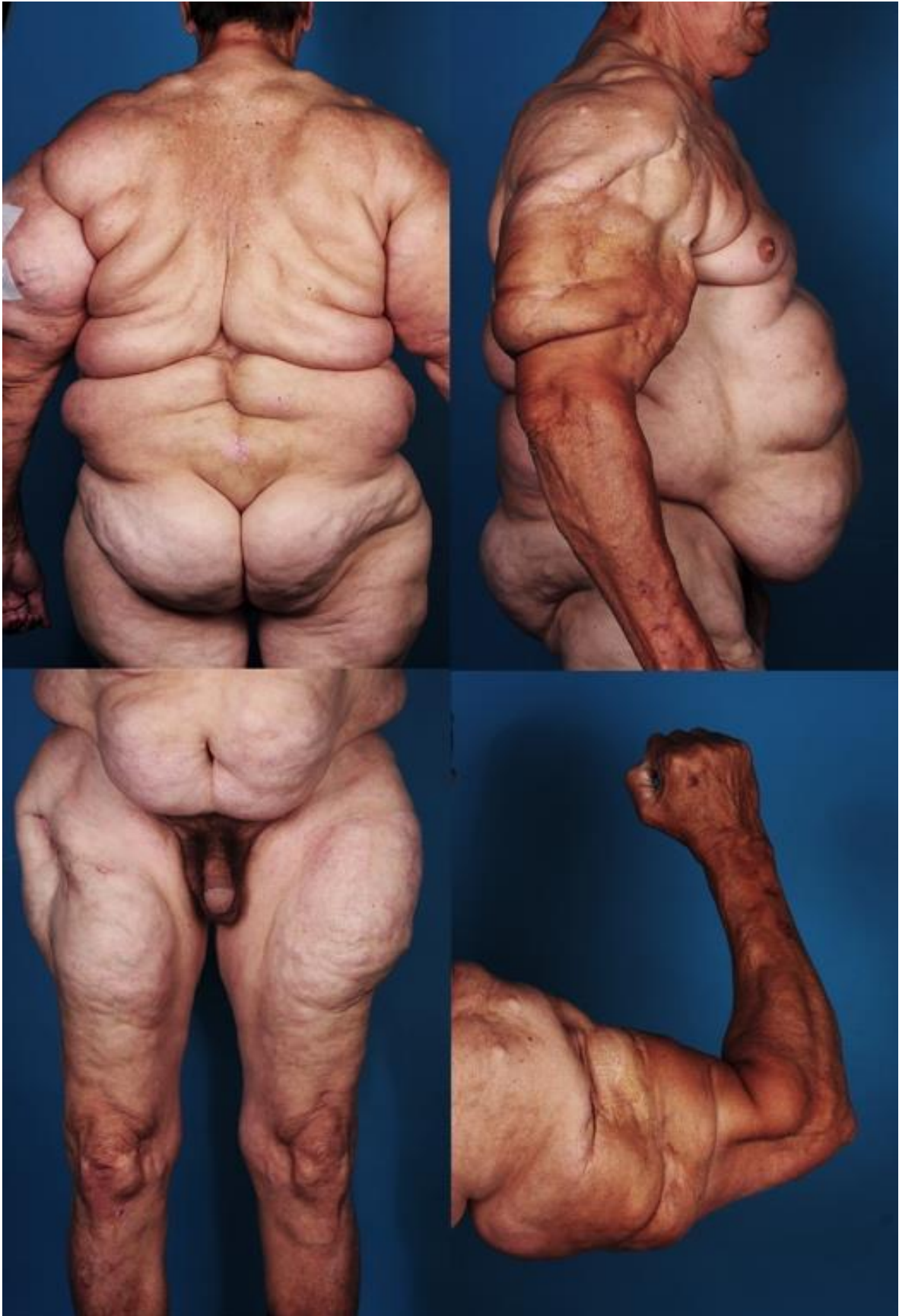


Abbildung 15: Patient mit MSL Typ III

3.3. Komorbiditäten:

Die Nebendiagnosen wurden anamnestisch beim Patientengespräch erhoben. Die häufigsten Komorbiditäten waren Hypercholesterinämie (n=10) und Hypothyreose (n=9). *Abbildung 16* zeigt eine Übersicht der häufigsten Nebendiagnosen. 37% (n=14) berichteten über weitere Fälle in der Familie. Meistens waren Geschwister oder die Mutter betroffen. Eine positive Alkoholanamnese hatten 8 Patienten (21%). Dabei war die Menge an konsumiertem Alkohol nicht klar zu ermitteln. 2 von diesen Patienten gaben an, unter Alkoholkrankheit zu leiden.

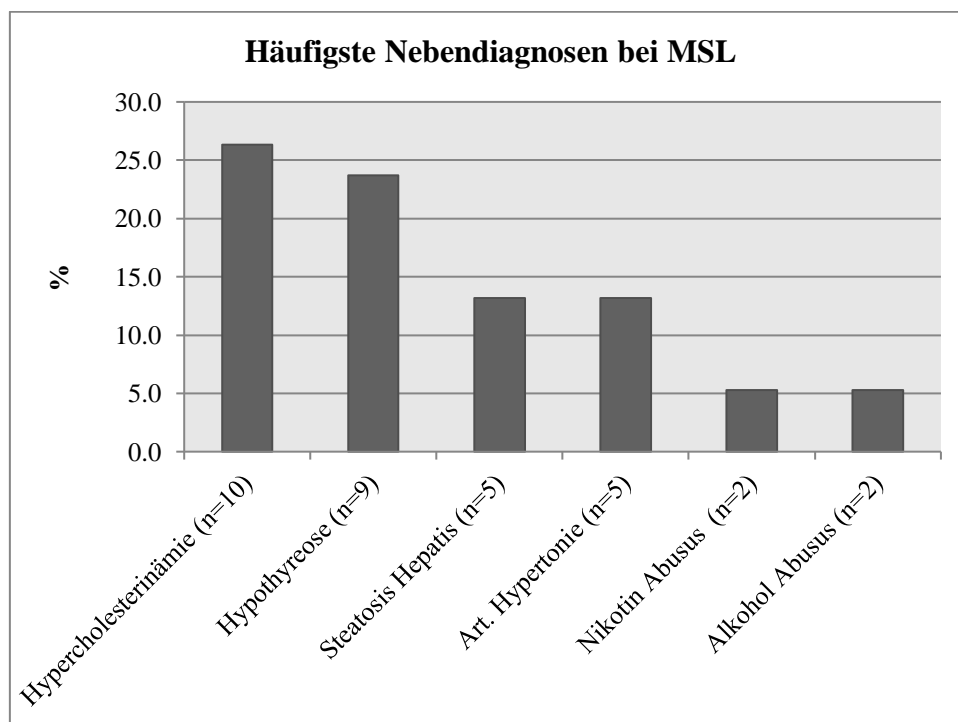


Abbildung 16: Häufigste Nebendiagnosen bei MSL

3.4. Blutwertanalyse:

Blutwerte wurden bei 30 Patienten bestimmt. Die Mittelwerte sind in *Tabelle 6* aufgelistet. Eine mit den Nebendiagnosen übereinstimmende Hypercholesterinämie konnte bei 62% der Patienten nachgewiesen werden. 60% der Patienten zeigten erhöhte TSH-Spiegel, auch wenn der Durchschnittswert im Normbereich liegt. Die weiteren Blutwerte waren bis auf einzelne kleine Abweichungen weitestgehend unauffällig.

	Mittelwert	Range	Referenzwerte	Einheit
Natrium	140	127 - 144	136-145	mmol/L
Kalium	4,1	3,3 - 5,1	3,5-5,1	mmol/L
Calcium	2,2	0,95 – 3,23	2,12-2,52	mmol/L
Kreatinin	0,9	0,56 – 1,79	0,67-1,17	mg/dL
GFR	72,8	28 - 147	50 - 100	ml/min/1,73q
GOT	24,6	12- 56	<50	U/L
GPT	20,9	8 - 37	<50	U/L
Gamma-GT	77,8	14 - 252	<60	U/L
Bilirubin (total)	0,8	0,26 – 2,56	0,2-1,0	mg/dL
HBA1c	5,4	4,8 – 5,95	4,8-5,9	%
Insulin	8,9	4,5 – 11,3	3,0-25,0	mU/L
TSH	2,2	0,79 – 6,58	0,35-3,74	mIU/L
Cholesterin	210,2 +	81 - 355	<200	mg/dL
Triglyceride	98,0	31,3 - 370	<150	mg/dL
HDL	61,0	44 - 123	40-60	mg/dL
LDL	124,9 +	42 - 193	<100	mg/dL

Tabelle 6: Blutwertanalyse

4. Diskussion

Im Folgenden soll die Studie zusammengefasst, deren Methodik und Ergebnisse kritisch hinterfragt und mit den Daten der aktuellen Literatur verglichen werden.

Im „Zentrum für seltene Erkrankungen“ des Universitätsklinikums Regensburg fiel uns bei der Behandlung von Patienten mit MSL auf, dass der Phänotyp nur selten nach den gängigen Klassifikationen adäquat beschrieben werden konnten. Zudem erwies sich die medizinische Literatur zur MSL als dürftig, da diese Erkrankung bislang, vermutlich aufgrund der geringen Inzidenz, selten im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen stand. Deshalb untersuchten wir in unserer Studie 45 Patienten, welche unter MSL leiden, um Daten aus der Anamnese, den Phänotyp, die Blutwerte und die Nebenerkrankungen der Patienten zu erheben. Ziel unserer Studie war, die Phänotypisierung anzupassen, neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen und Anregungen für weitergehende Untersuchungen zu erhalten.

Zunächst wurden allgemeine Daten, wie Geschlechterverteilung, mittleres Alter, mittleres Gewicht, mittlere Körpergröße und der mittlere Body-Mass-Index über beide Geschlechter sowie geschlechterspezifisch berechnet und die Punkt-Prävalenz ermittelt. Dabei wurden die Daten von 19 Patienten prospektiv und von 26 Patienten retrospektiv erhoben.

Anhand von Photographien von insgesamt 33 Patienten wurde sodann die Klassifikation nach Donhauser auf ihre Anwendbarkeit getestet. Dafür wurden 11 Beobachter aufgefordert, die Patienten nach Donhauser zu klassifizieren. Dies gelang lediglich bei 45% der Patienten. Anschließend wurden die Beobachter gebeten für jeden Patienten anzugeben, welche Körperregionen von der MSL-üblichen Fettvermehrung betroffen sind. Dazu wurde der Körper in 12 Körperregionen eingeteilt, die von den Beobachtern jeweils auf Fettvermehrungen hin überprüft werden sollten. Aus diesen Daten ergaben sich 5 Fettverteilungsmuster, welche als Typ Ia, Ib, Ic, II und III definiert wurden. Diesen 5 Typen konnten 100% unserer Patienten zugeordnet werden. *Tabelle 7* stellt die sich daraus ergebende Klassifikation der nach Donhauser gegenüber.

Neue Klassifikation		n	Klassifikation nach Donhauser	n
Typ I	Ia	3	Typ I (Pferdenacken)	3
	Ib	4	Typ II (pseudoathletischer Typ)	1
	Ic	9		
Typ II		11	Typ III (gynäkoider Typ)	11
Typ III		6		0
			Typ IV (abdomineller Typ)	0
Patienten, die zutreffend beschrieben werden konnten:		33 (100%)		15 (45%)

Tabelle 7: Gegenüberstellung unserer Klassifikation und der nach Donhauser von 1991 [7] und Zuteilung der Zahl der Patienten zu den jeweiligen Typen.

Die Nebendiagnosen wurden anamnestisch von allen 45 Patienten beim Patientengespräch bzw. aus der Patientenakte erhoben. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren die Hypercholesterinämie (n=10) und die Hypothyreose (n=9). Eine positive Alkoholanamnese hatten 8 Patienten (21%). Dabei war die Menge an konsumiertem Alkohol nicht klar zu ermitteln. 2 von diesen Patienten gaben an, an einer Alkoholkrankheit zu leiden.

37% (n=14) der Patienten berichteten über weitere Fälle von MSL in ihrer Familie, welches auf die genetische Komponente bei der Entstehung der MSL hinweist und in weiteren ätiologischen Studien gezielt untersucht werden sollte.

Blutwerte konnten lediglich bei 30 Patienten bestimmt werden. Eine mit den Nebendiagnosen übereinstimmende Hypercholesterinämie konnte bei 62% der Patienten nachgewiesen werden. 60% der Patienten zeigten erhöhte TSH-Spiegel. Die restlichen Blutwerte waren, bis auf einzelne Abweichungen, unauffällig.

Auch wenn unser Patientenkollektiv das deutschlandweit bisher größte untersuchte ist, sollte die geringe Fallzahl von 45 Patienten kritisch diskutiert werden, da sie nur eingeschränkt Aufschluss über anderer Populationen MSL-Erkrankter zulässt. Insbesondere genaue anamnestische Angaben konnten retrospektiv zu einem großen Teil nur lückenhaft ermittelt werden. So konnte ein Großteil unserer Patienten keine oder nur ungenaue Angaben zum Erkrankungsbeginn machen. Diese wären jedoch die Ätiologie betreffend von großer

Bedeutung. Zumal in unserer Studie auffiel, dass eine Fettvermehrung im Nacken entweder alleine (Typ Ia), in Kombination mit Schultergürtel, Oberarmen (Typ Ib) oder in Kombination mit dem gesamten Oberkörper (Typ Ic) auftrat, nie jedoch an Oberarmen, Schultern und Oberkörper ohne Nackenbeteiligung. Da in neueren Studien das Vorhandensein von braunem Fettgewebe im Nacken von Erwachsenen festgestellt werden konnte [35, 36], scheint braunes Fett eine bedeutende Rolle in der Pathogenese von MSL zu spielen, da Protein-1 mRNA, welches spezifisch für braunes Fettgewebe ist, im Fettgewebe aus MSL-erkrankten Patienten nachgewiesen werden konnte [12, 28]. Somit lässt sich vermuten, dass die MSL sich zunächst im Nacken (Typ Ia) manifestiert und sich nach kaudal über den Schultergürtel, Oberarme und den Rumpf hin zu den Hüften, Gesäß und Oberschenkel (Typ III) ausbreitet. Um diese Hypothese zu überprüfen, müssen betroffenen Patienten strukturiert über den Krankheitsverlauf befragt werden, um Daten zur Krankheitsentwicklung zu sammeln, was uns mit dieser Studie noch nicht gelungen ist.

Im Rahmen unserer Studie gelang es uns eine Datenbank von Photographien von 33 Patienten zu generieren, die es uns erlaubte, das äußere Erscheinungsbild der Patienten genau miteinander zu vergleichen und somit eine neue klinische Einteilung der MSL zu definieren, welche den bisherigen Einteilungen deutlich überlegen ist, da 100% unserer Studienpatienten einer Kategorie zugeordnet werden konnten. Wir konnten zudem eine, bisher nur einmal zuvor (1984 in Italien [37]) bestimmte Punkt-Prävalenz der MSL ermitteln. Diese gilt zwar nur für die Oberpfalz in Deutschland, stimmt aber mit der in Italien berechneten Punkt-Prävalenz überein, so dass in weiteren Studien überprüft werden sollte, ob diese Prävalenz auch über weitere Populationen ähnlich hoch ist.

Betrachtet man die aktuelle Literatur zur MSL so fällt zunächst auf, dass uns immer wieder Zahlen und Begriffe begegnen, die einer ausreichenden wissenschaftlichen Fundierung entbehren. Vielmehr wurden sie durch eine Vielzahl an Zitierungen verallgemeinert und zum wissenschaftlichen Standard erhoben, ohne sie weitergehend zu überprüfen. So ist beispielsweise immer wieder von einer allgemeinen Inzidenz von 1:25.000 die Rede [12-16]. Diese Zahl wird aus einem italienischen Fallbericht von 1984 zitiert [37]. In diesem Bericht wird das Auftreten von MSL in einer definierten Population in Italien zu einem bestimmten Zeitpunkt beschrieben (= Punkt-Prävalenz), so dass diese Prävalenzrate nicht auf andere Populationen übertragen werden darf. Aus demselben Fallbericht wird immer wieder zitiert, dass hauptsächlich Männer aus dem mediterranen Raum von MSL betroffen sein sollen. Aus

einer im mediterranen Raum durchgeführten Studie zu folgern, dass überwiegend die mediterrane Population betroffen ist, ist natürlich falsch.

Vergleicht man nun unsere Ergebnisse mit denen der bisherigen Studienlage, fallen sowohl Übereinstimmungen als auch Divergenzen auf.

So konnten wir in unserer Studie das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit 1:2,5 nachweisen, was den meisten Angaben der Literatur widerspricht. Lediglich Plummer wies in seiner Studie ebenfalls nach, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer, jedoch in einem anderen Verhältnis als dem von uns ermittelten (Verhältnis 1:6) [28]. Somit sollten auch hier weitergehende Untersuchungen angestellt werden, um die genaue Geschlechterverteilung feststellen zu können.

Auch die in der Literatur vertretene Annahme über einen Zusammenhang über Alkoholabusus und MSL [8-10], konnten wir nicht bestätigen. 21% der befragten Patienten (n=8) gab an, regelmäßig, jedoch weniger als 24g Ethanol, pro Tag zu konsumieren. Zwei Patienten (5,3%) litten unter Alkoholabusus.

Die in unserer untersuchten Population aufgetretenen Komorbiditäten stimmen aber weitestgehend mit den Angaben aus der Literatur überein. Die Hypercholesterinämie und der Hypothyreoidismus unterstützen außerdem die Vermutung, dass eine metabolische Komponente dem Pathomechanismus der MSL zugrunde liegt.

Auch die ermittelten Blutwerte decken sich mit den in der Literatur gefundenen Daten.

Die derzeit angewendeten symptomlindernden Therapiemethoden beschränken sich auf die Liposuktion und die chirurgische Lipektomie [38-42]. Diese sind jedoch mit einer hohen Rezidivrate versehen. Somit sind, angesichts des hohen Leidensdrucks der betroffenen Patienten und dem lückenhaften wissenschaftlichen Stand, Untersuchungen zur Pathogenese der MSL nach wie vor von hoher Dringlichkeit. Dabei sollten sowohl Daten in einer strukturierten Anamnese erhoben werden als auch Grundlagenforschung an betroffenem Gewebe einer hohen Patientenzahl betrieben werden, um Erkenntnisse zur Ätiologie der MSL zu gewinnen und auf diesem Wege Ursachen-bekämpfende Therapiemethoden zu entwickeln.

5. Zusammenfassung

Beim Literaturstudium fällt auf, dass ein Großteil der Daten veraltet bzw. fehlinterpretiert und –zitiert ist. In dieser Arbeit wurden Daten anhand der deutschlandweit größten Kohorte (n=45) erhoben. Es konnte eine neue und zutreffende Klassifikation zur Phänotypisierung der MSL mit fünf Subtypen (Ia, Ib, Ic, II und III) aufgestellt werden. Diese konnte erfolgreich auf die 45 untersuchten Patienten angewandt werden. Wir konnten nachweisen, dass die Punkt-Prävalenz der MSL in der Oberpfalz bei 1:24.274 und das Verhältnis zwischen männlichen und weiblichen Patienten bei 1:2,5 liegt. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass Hypercholesterinämie und Hypothyreodismus gängige Nebenerkrankungen der MSL sind und die Blutwerte der betroffenen Patienten, bis auf eine Hypercholesterinämie und einzelne erhöhte TSH-Werte, normal sind. Ein Zusammenhang mit Alkoholkonsum konnte nicht nachgewiesen werden. Die Pathogenese der MSL bleibt nach wie vor unbekannt.

6. Originalarbeit

Der Artikel wurde im April 2018 zur internationalen Publikation im Fachjournal „Plastic and Reconstructive Surgery Global Open“ unter folgendem Titel publiziert:

“Multiple symmetric lipomatosis: proposal of a new classification system based on the largest German patient cohort”

[Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open: April 4, 2018 - Volume Latest Articles - Issue - p ; doi: 10.1097/GOX.0000000000001722]

Multiple Symmetric Lipomatosis: New Classification System Based on the Largest German Patient Cohort

Daniel Schiltz, MD*
 Alexandra Anker, MD*
 Christine Ortner, MD†
 Sebastian Tschernitz, MD†
 Michael Koller, MD‡
 Silvan Klein, MD*
 Oliver Felthaus, MD*
 Julia Schreml, MD§
 Stephan Schreml, MD†
 Lukas Prantl, MD*

Background: Multiple symmetric lipomatosis (MSL) is defined as a disorder of nonencapsulated adipose tissue growth. Its prevalence is indicated as 1:25,000 and affects, as stated in the literature, mainly Mediterranean males (male:female ratio of 15:1). Phenotypes are still classified as defined by Donhauser in 1991. We report clinical and phenotypic data of the largest patient cohort investigated in Germany so far.

Methods: Forty-five patients diagnosed with MSL at the University Hospital Regensburg between 2007 and 2017 were photographed, clinically examined, and blood samples were taken. Based on the photographs (n = 33), 11 independent observers assessed patients using the Donhauser classification. Furthermore, the bodies of all patients were subdivided into 12 body areas, and the viewers had to indicate all MSL-affected areas per patient. Prevalence was calculated, comorbidities were assessed, and blood samples were analyzed.

Results: According to the established Donhauser classification, less than 50% of the patients could be classified. Therefore, based on the constellations of MSL-affected body areas, a new classification that divides phenotypes of MSL into 5 types (Ia, Ib, Ic, II, and III) was set up and was able to cover 100% of our patients. The male to female ratio was found to be 1:2.5 (male:female). Prevalence of MSL in the catchment area was found to be 1:25,000. Hypercholesterinemia and hypothyroidism were frequent comorbidities, and blood analyses were normal besides a hypercholesterinemia.

Discussion: The new proposed classification system describes 5 subtypes and allowed to classify all assessed patients. Male to female ratio (1:2.5) contradicted most previous publications. (*Plast Reconstr Surg Glob Open* 2018;6:e1722; doi: 10.1097/GOX.0000000000001722; Published online 4 April 2018.)

INTRODUCTION

Multiple symmetric lipomatosis (MSL) (syn.: Launois Bençade Syndrome, Morbus Madelung, benign symmetric lipomatosis) was first described in 1846 by Brodie and is defined as a symmetric disorder of nonencapsulated adipose tissue growth.¹ In 1888, Madelung reported on 3 patients with symmetrical submental de-

positions of fat, the “Madelung’s collar,” and in 1898, Launois and Bençade described the phenotype as “symmetrical adenolipomatosis.” Its prevalence is indicated as 1:25,000 and affects, as stated in the literature, mainly Mediterranean males (male: female ratio of 15–30:1).^{2–6}

Diagnosis is established through physical examination and anamnesis. There are principally 2 different classifications used in the literature. Enzi et al. (E)¹ described 2 types of anatomic distribution of fat deposits. Type 1 (E) is predominantly distributed in the neck (Madelung’s collar), shoulders, supraclavicular triangle, and proximal upper limbs. In type 2 (E), the neck area and upper trunk are not affected; deposits occur in the abdomen and thighs.¹ The most common classification was described in 1991 by Donhauser (D) and divides patients into 4 types of MSL,⁷ as shown in Table 1.

The pathophysiology of MSL still remains unclear, although several approaches have been described. An as-

From the *Department of Plastic, Hand- and Reconstructive Surgery, University Hospital Regensburg, Germany; †Department of Dermatology, University Hospital Regensburg, Germany; ‡Department of Clinical Studies, University Hospital Regensburg, Germany; and §Institute of Human Genetics, University Hospital of Cologne, Germany.

Received for publication January 10, 2018; accepted January 31, 2018.

Copyright © 2018 The Authors. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of The American Society of Plastic Surgeons. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001722

Disclosure: The authors have no financial interest to declare in relation to the content of this article. The Article Processing Charge was paid for by the authors.

sociation with hyperinsulinemia, hyperlipoproteinemia, hypothyroidism, hyperuricemia, renal tubular acidosis, neuropathy, and myopathy has been described.⁸⁻¹⁵ Neurological multisystem manifestation is common in these patients but cannot be solely explained by alcohol abuse.^{14,15} Quite generally, the association between alcohol consumption and MSL is a controversial issue.^{3,14,16} Reports of sudden death and autonomous nervous affection have expanded the list of possible related diseases and complications.¹⁵

There are only a few reports of familiar MSL cases that indicate a monogenetic cause that is inherited in an autosomal dominant manner.¹⁷ A mitochondrial disorder, myoclonic epilepsy with ragged red fibers syndrome, is often associated with lipomatosis, although a correlated gene mutation has not been discovered.¹⁵

The purpose of the present study was to investigate the largest German cohort of MSL patients (n = 45) treated at the University Hospital Regensburg and to obtain further data on disease classification and epidemiology, as most of the patients could not be reliably classified by current classifications.

METHODS AND MATERIALS

The database of the University Hospital Regensburg contains 64 patients with a suspected diagnosis of MSL recorded between 2011 and 2017. From May to July 2017, all these patients were contacted (either called or sent a written invitation) and invited to show up for clinical reevaluation. Besides anamnesis, age, sex, weight, and height, assessment of comorbidities was prospectively recorded. Blood samples were taken, and the patients were clinically examined and photographed (with patient approval). For patients who could not or refused to show up, the same data were retrospectively collected from the database as present.

Diagnosis was clinically conducted by considering morphological characteristics and anamnesis. Morphological characteristics were defined as disproportionate hypertrophic symmetric fat tissue growth of MSL-typical areas. Anamnestic factors were the sudden occurrence of fat deposits that grew independently of general body fat increase and resistance to conservative therapies, such as diets. Based on the photographic documentation, 11 independent observers were asked to classify the patients according to the Donahuser classification (D). Furthermore, the body of every patient was subdivided into 12 body areas. Chosen areas were neck, collar, shoulder girdle, upper arm, forearm, chest, abdomen,

upper and lower back, hips, upper and lower limb. The observers evaluated which body parts were affected by MSL. Based on the frequency of every affected body area, we assessed which combinations of areas were affected most frequently and set up a new classification based on these data.

By marking the postal codes of all patients on a map, a geographical area could be defined. From the local registration office, the population of the defined area was found. By dividing the population by the number of affected patients, we could get an approximate prevalence of MSL in the area.

Ascertained blood values were electrolytes (Na⁺, K⁺, Ca²⁺), creatinine, liver function reading (aspartate aminotransferase [GOT], Alanine aminotransferase [GPT], gamma-glutamyl transferase [gGT]), bilirubin, insulin, HbA1c, thyroid stimulating hormone (TSH), cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides were ascertained.

RESULTS

General

Of the 64 patients invited for reevaluation, only 26 patients appeared to be clinically prospectively reevaluated. Prospectively collected data of these patients were family anamnesis, sudden disease occurrence, weight, height, blood samples, photographs, and comorbidities. Age of first presentation was collected retrospectively. Thirty-eight patients were completely retrospectively reevaluated out of the patient file. Three patients had already died. One patient died of cardiac failure; the causes of death of the other patients are unknown. In total, only 45 patients were correctly diagnosed with MSL following the criteria above. Misdiagnoses were lipedema (n = 3), lipomas (n = 3), lipomatosis dolorosa (n = 4), and obesity (n = 6). Figure 1 shows an overview of the patient flow. Gender distribution was 13 (29%) males and 32 (71%) females (ratio m/f: 1/2.5). The mean age at the date of recording was 55.5 (± 3) years (range, 27–78 years old). The mean weight was 91 kg (range, 53–130 kg), and mean height was 165.5 cm (range, 148–188 cm). The average body mass index was 33.2 kg/m². The area obtained by marking the postal codes on a regional map, correspond to “Oberpfalz” in Bavaria, Germany, with a population of 1,092,339. Prevalence was therefore calculated to be 1:24,274. (Table 2).

Phenotyping

Photographs of 33 patients were assessed for phenotyping. Following the Donahuser classification criteria, only 45% (n = 15) patients could be classified by the observers (Table 3). Affected body areas were collar in 3% of all patients (n = 1), neck in 64% (n = 21), shoulder girdle was affected in 36% (n = 12), upper arms in 48% (n = 16), forearms were not affected, chest was affected in 33% (n = 11), and abdomen in 36% (n = 12). The upper back was affected in 30% (n = 10) and the lower back in

Table 1. Donahuser Classification (D)⁷

Subtype	Affected Body Areas
Type I (D) (horseshollar)	Neck, upper back, shoulder girdle, and upper arms
Type II (D) (pseudo athletic type)	Shoulder girdle, deltoid region, upper arms, and thorax
Type III (D) (gynecoid type)	Lower body, especially the thighs and medial side of the knees
Type IV (D) (abdominal type)	Abdomen

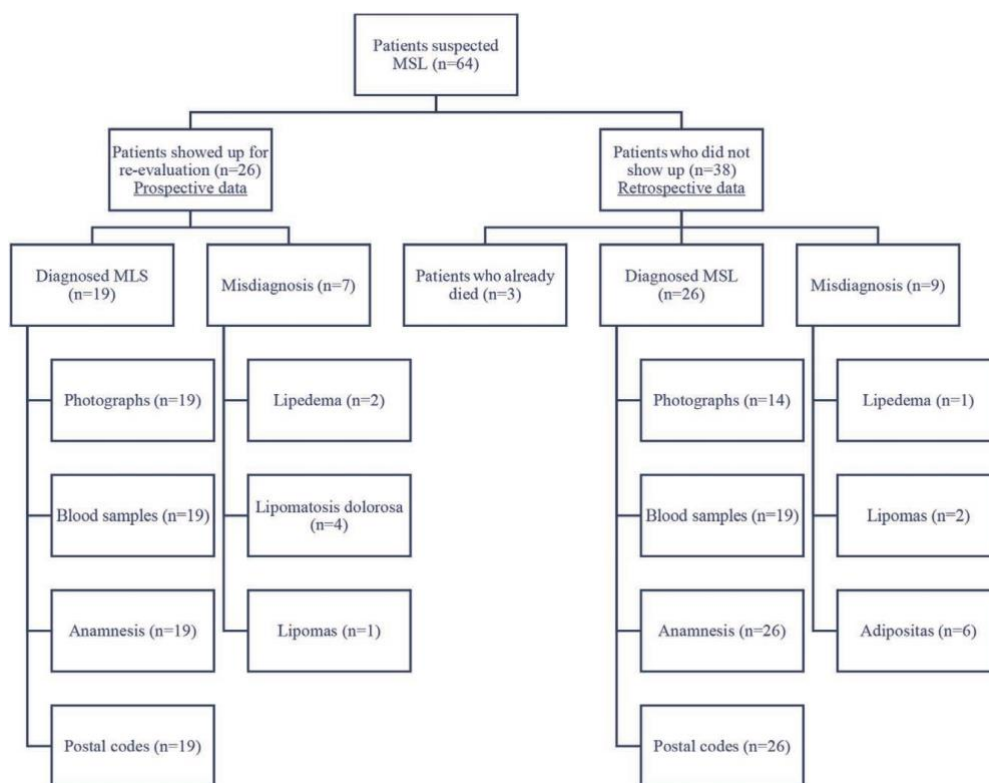


Fig. 1. Shows an overview of the patient flow.

Table 2. General Characteristics of Our Patients

Characteristics	Male	Female	All Patients
n (%)	13 (29)	32 (71)	45 (100)
Age (mean; ±3; y)	61	53.3	55.5
Weight (mean; kg)	90.5	85.5	91
Height (mean; cm)	174.5	162.3	165.5
BMI (mean; kg/m ²)	29.7	32.6	33.2

Table 3. Comparison New Classification to Donhausers Classification (D) and Applicability on Our Patients

New Classification	n (%)	Donhauser Classification	n (%)
Type I			
Ia	3	Type I (D) (horsecollar)	3
Ib	4	Type II (D) (pseudoathletic type)	1
Ic	9		
Type II	11	Type III (D) (gynecoid type)	11
Type III	6		0
		Type IV (D) (abdominal type)	0
Total patients who could be classified	33 (100)		15 (45)

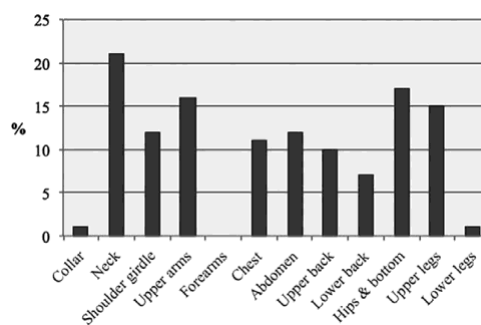


Fig. 2. Shows how often the different body areas are affected.

21% (n = 7). Hips and bottom showed MSL changes in 52% (n = 17), upper legs were affected in 45% (n = 15), and only 3% of lower legs were affected (Fig. 2).

Most patients showed an affection of the 4 following areas: neck (64%), upper arms (48%), hips and bottom (52%), upper legs (45%). Of those with an affected shoul-

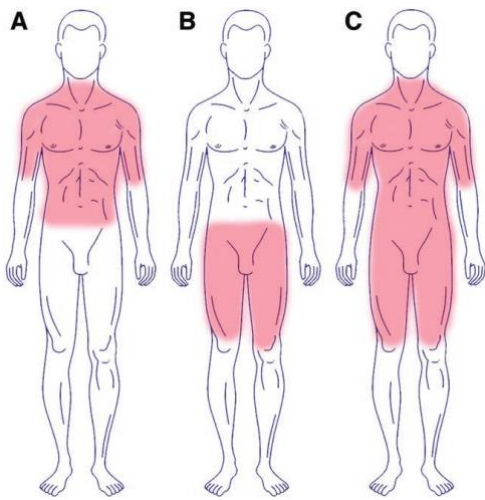


Fig. 3. Showing the different phenotypes of the new classification. A, Phenotype I. B, Phenotype II. C, Phenotype III.

der girdle, 57% of these also had an affected neck. Of those with affected upper arms, 62% of these also had an affected neck. Nearly half of all patients showed an affected chest and abdomen (48%). In contrast, of those patients with affected neck or shoulder girdle, chest and abdomen, 69% and 63%, respectively, were affected in the upper arms. Fifty-six percentage showed an affected upper back. Patients with affected hips and bottom showed an affection of the upper

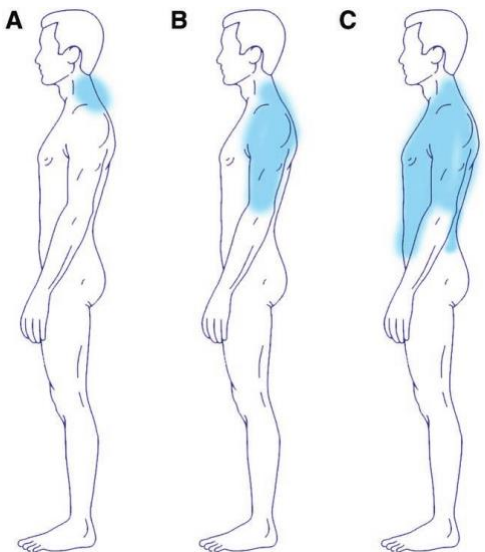


Fig. 4. Showing the different subtypes of type I (new classification). A, Ia. B, Ib. C, Ic.

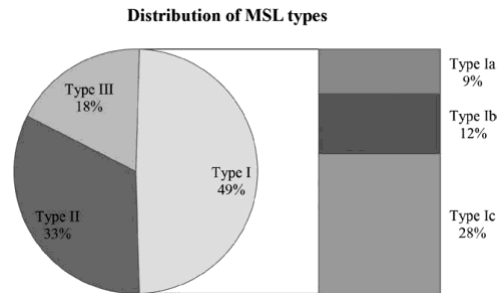


Fig. 5. Different phenotypes and subtypes and its distribution in our patients (%; new classification).

limb in 88% of cases. All patients suffering from affected upper legs showed affection of hip and bottom too.

When focusing on the number of affected areas per patient, only 3 patients (9%) showed only 1 affected area. In all 3 of them, only neck was affected. Twelve patients (36%) showed 2 affected areas. In these cases, 75% showed an affection of the hips/bottom and upper limbs and 25% an affection of neck and shoulder girdle. Seven patients (21%) showed 3 affected areas. Eighty-six percentage had an affection of the neck, shoulder girdle, and upper arms. Forty-three percentage showed in addition to neck and upper arms fat deposits on hips/bottom and 43% on the abdomen. Eleven patients (33%) showed more than 3 affected areas. Most of them showed an affection of neck, upper arms, whole trunk, hips/bottom, and upper limb.

In general, one can say that in most cases either the upper body parts (type I; n = 16; 49%; neck, shoulder girdle, upper arms, and trunk), the lower body parts (type II; n = 11; 33%; hips/bottom and upper legs) or a general distribution, apart from head, forearms, and lower legs are affected (type III; n = 6; 18%; Fig. 3A; Table 3).

The upper body part can be subdivided in type Ia (neck; n = 3; 9%), type Ib (neck + shoulder girdle + upper arms; n = 4; 12%) and type Ic (neck + shoulder girdle + upper arms + trunk; n = 9; 28%; Figs. 4–10; Table 4).

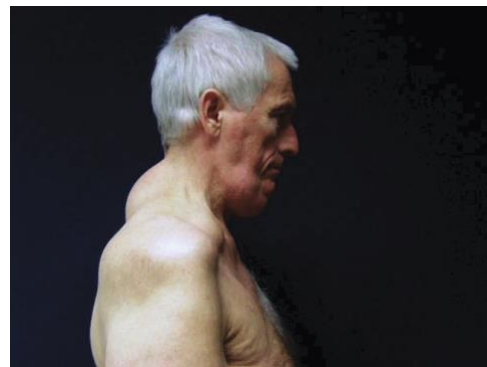


Fig. 6. Patient suffering from MSL type Ia (new classification).

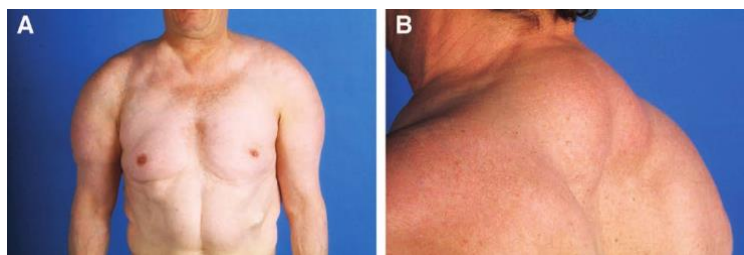


Fig. 7. A and B, Patient suffering from MSL type Ib (new classification).

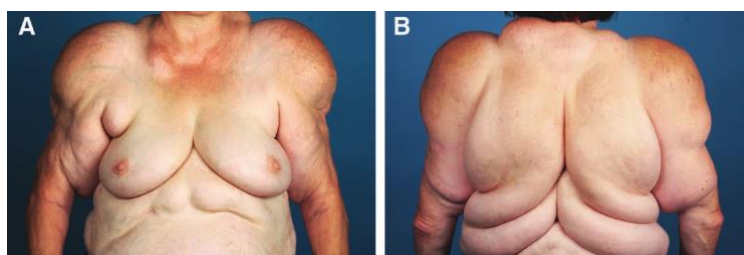


Fig. 8. A and B, Patient suffering from MSL type Ic (new classification).

One female patient, presenting a phenotype type Ib, showed fat accumulation in the external labia as well. On demand, the patient stated that growth of the labia ap-

peared delayed to the other, more typical fat accumulations. One female (type II) suffered additionally from a lipedema and lymphedema on both legs.

Comorbidities

Comorbidities were assessed through anamnesis and were obtained from all 45 patients. The most frequent comorbidities were hypercholesterolemia (n = 10) and hypothyreosis (n = 9; Fig. 11). Fourteen patients (37%) had a positive family anamnesis of MSL. Twenty-one percentage (n = 8) of the patients consumed alcohol regularly, and 2 patients admitted to suffering from alcohol abuse.

Blood Analysis

Blood samples were collected and analyzed from 30 patients. The mean values are shown in Table 4. In total, one can say that results of the blood analyses were normal, besides a hypercholesterolemia (Table 5).

DISCUSSION

Of the 45 patients diagnosed with MSL (largest cohort in Germany so far), current phenotype classifications were mostly not applicable. According to current classifications, an affected abdomen does not occur in combination with the upper body part. In contrast, we found that when fat deposits occur in the abdominal area, it is always in combination with other parts of the upper body (new type Ic) or (new type III) a general distribution (46% of our patients). The general distribution type (new type III) that was found in 18% of our patients is not described in any current classification. The Donhauser classification⁷ is the most common classification,



Fig. 9. Patient suffering from MSL type II (new classification).

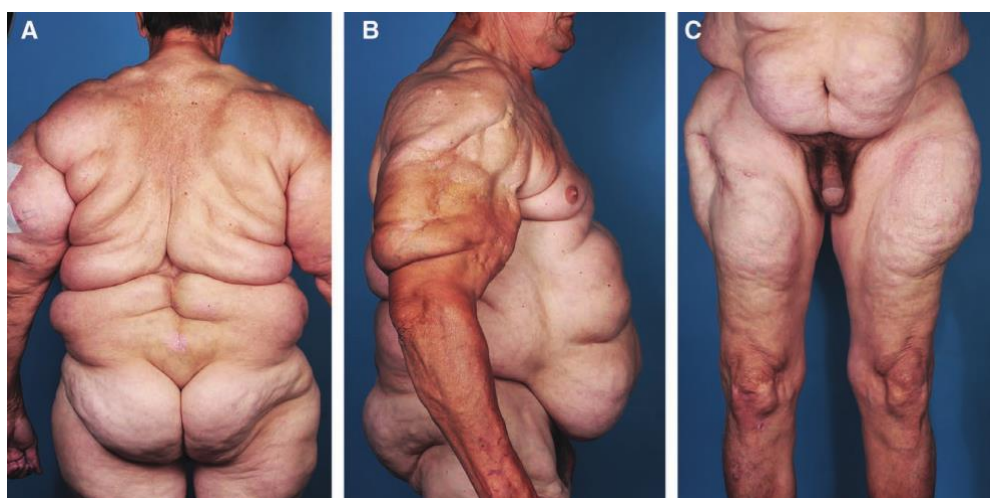


Fig. 10. A–C, Patient suffering from MSL type III (new classification).

Table 4. Overview of Phenotypes According to the New Classification

Phenotypes (New classification)	Affected Body Areas
Type I	
Ia (Fig. 4)	Neck
Ib (Fig. 5)	Neck, shoulder girdle, upper arms
Ic (Fig. 6)	Neck, shoulder girdle, upper arms, chest, abdomen, upper and lower back
Type II (Fig. 7)	Hips, bottom, and upper legs
Type III (Fig. 8)	General distribution skipping head, fore-arms, and lower legs

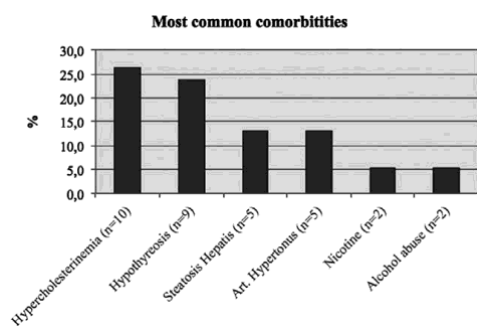


Fig. 11. Most common comorbidities in our MSL patients.

set up in 1991 based on the clinical examination of 1 single patient and descriptive data from the literature of previous case reports. It lacks a general distribution of fat deposits and the combination of upper arms, shoulders, thorax, and abdomen. In 55% (n = 18), the Donhauser classification was not applicable. Therefore, a new classification is needed. We tested the classification on our

Table 5. Results of Blood Analysis (Mean Values)

	Mean Value	Range	Reference Value	Unit
Sodium	140	127–144	136–145	mmol/L
Potassium	4.1	3.3–5.1	3.5–5.1	mmol/L
Calcium	2.2	0.95–3.23	2.12–2.52	mmol/L
Creatinine	0.9	0.56–1.79	0.67–1.17	mg/dL
GFR	72.8	28–147	50–100	ml/min/1.73q
GOT	24.6	12–56	< 50	U/L
GPT	20.9	8–37	< 50	U/L
Gamma-GT	77.8	14–252	< 60	U/L
Bilirubine (total)	0.8	0.26–2.56	0.2–1.0	mg/dL
HBA1c	5.4	4.8–5.95	4.8–5.9	%
Insuline	8.9	4.5–11.3	3.0–25.0	mU/L
TSH	2.2	0.79–6.58	0.35–3.74	mU/L
Cholesterol	210.2+	81–355	< 200	mg/dL
Triglycerides	98.0	31.3–370	< 150	mg/dL
HDL	61.0	44–123	40–60	mg/dL
LDL	124.9+	42–193	< 100	mg/dL

GOT, aspartate aminotransferase; GPT, alanine aminotransferase; gGT, gamma-glutamyl transferase; TSH, thyroid stimulating hormone; HDL, high-density lipoprotein; and LDL, low-density lipoprotein. Bold signifies diverge values.

45 patients, and all of them corresponded to 1 of the defined types (Table 3). To validate the applicability of this classification, it has to be tested on a much larger number of patients and further studies must be done.

Recent studies have shown the presence of brown adipose tissue in the neck of adults.^{18,19} Brown fat seems to play a role in the pathogenesis of MSL, as protein-1 mRNA, which is unique to brown fat, was found in resected fat tissue from MSL patients.^{6,20} As the neck was affected in 64% of our patients and shows up in type Ia–c and type III, it might be possible that proliferation of MSL starts in the neck and spreads toward the lower body while progressing. Therefore, a structured and detailed anamnesis about the disease history of each patient has to be ascertained.

Patients who presented a phenotype type II often showed skin morphology as found in lipedema. Some-

times it is difficult to distinguish lipedema from MSL type II. One criterion is that the hips and bottom are affected, which are not affected in patients suffering from lipedema. Some patients may suffer from both, or from a mixed type.

The prevalence of MSL is indicated as 1:25,000 in the literature²⁻⁶ and refers to a clinical report from Italy in 1984.²¹ In the region of "Oberpfalz," we found a similar prevalence of 1:24,274. However, the prevalence is considered to be higher, because there are expected to be many unknown cases. Without detailed epidemiological research, this number cannot be projected on a larger population and should be seen as a regional prevalence. Furthermore, we found that contrary to most previous research, women (71%) are affected more often than men (29%; male:female ratio, 1:2.5). Plummer et al.²⁰ also found a contrary male to female ratio of 1:6 in a series of 7 patients. Thus, the exact value of the male:female ratio and its possible determinants of variations is an open issue.

Comorbidities found in our study agree with the comorbidities found in the literature. Hypercholesterinemia and hypothyroidism indicate a possible link to metabolic diseases. Hyperinsulinemia, neuropathy, and myopathy could not be found. However, patients were only interviewed about their comorbidities, without individual examination. Some comorbidities might not have been assessed. Eight patients (21%) consumed alcohol regularly, but less than 24 g ethanol/d, and 2 patients (5.3%) were suffering from alcohol abuse. Compared with the normal population in Bavaria, where 8.7% drink more than 24 g ethanol/d and 4.1% are suffering from alcohol abuse (Land Statistical Office, Germany 2012), a link to alcoholism in MSL could not be found. Blood analyses correspond to data from previous publications. Other than a manifest hypercholesterinemia and some high TSH levels, blood values were found to be more or less normal.

As the only current therapies are liposuctions and surgical lipectomy (with a high level of recurrence),²²⁻²⁶ further research regarding pathogenesis is required. First, a systematic anamnestic study, to assess the exact age and area of first lipomatous occurrence, a possible evolution or progress of affected areas, family occurrence, eating and drinking habits, physical activity, psychological factors, desire for therapy, and postoperative satisfaction is highly desirable. Second, basic research on adipocytes from MSL tissue must be undertaken.

CONCLUSIONS

We set up a new, more precise classification that divides phenotypes of MSL into 5 types (Ic, Ib, Ia, II, and III) based on the largest German cohort. Prevalence of MSL in central Europe must be considered higher than 1:25,000. The male to female ratio was found to be 1:2.5 (m:f). Hypercholesterinemia and hypothyroidism are frequent comorbidities. Blood analyses are normal besides a hypercholesterinemia. A link to alcoholism could not be found. Pathogenesis of MSL remains unclear.

Lukas Prantl

Department of Hand, Plastic and Reconstructive Surgery
University Hospital Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg
Germany
E-mail: lukas.prantl@ukr.de

REFERENCES

- Enzi G, Busetto L, Ceschin E, et al. Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:253-261.
- Jiménez Aragón F, Morales Puebla JM, Corzón Pereira T. Madelung's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2013;64:166-167.
- Pinto CI, Carvalho PJ, Correia MM. Madelung's disease: revision of 59 surgical cases. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41:359-368.
- Prantl L, Schreml J, Gehmert S, et al. Transcription profile in sporadic multiple symmetric lipomatosis reveals differential expression at the level of adipose tissue-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137:1181-1190.
- Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, et al. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17:663-674.
- Enzi G, Busetto L, Sergi G, et al. Multiple symmetric lipomatosis: a rare disease and its possible links to brown adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:347-353.
- Donhauser G, Vieluf D, Ruzicka T, et al. [Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barrière syndrome]. *Hautarzt*. 1991;42:311-314.
- Dorigo P, Prosdocimi M, Carpenedo F, et al. Multiple symmetric lipomatosis. A defect in adrenergic stimulated lipolysis II. *Pharmacol Res Commun*. 1980;12:625-638.
- Enzi G, Inelmen EM, Baritussio A, et al. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. *J Clin Invest*. 1977;60:1221-1229.
- Gu W, Dou J, Yang G, et al. The endocrine and metabolic evaluation of benign symmetrical lipomatosis: a case report and literature review. *Neuro Endocrinol Lett*. 2010;31:446-450.
- Kan Y, Yao P, Xin W, et al. [Recent progress on diagnosis and treatment of benign symmetric lipomatosis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2010;24:105-107.
- Lee RH, Kim B, Choi I, et al. Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem*. 2004;14:311-324.
- Brea-García B, Cameselle-Teijeiro J, Couto-González I, et al. Madelung's disease: comorbidities, fatty mass distribution, and response to treatment of 22 patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2013;37:409-416.
- Naumann M, Schalke B, Klopstock T, et al. Neurological multisystem manifestation in multiple symmetric lipomatosis: a clinical and electrophysiological study. *Muscle Nerve*. 1995;18:693-698.
- Klopstock T, Naumann M, Schalke B, et al. Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA. *Neurology*. 1994;44:862-866.
- Hirose A, Okada Y, Morita E, et al. Benign symmetric lipomatosis associated with alcoholism. *Intern Med*. 2006;45:1001-1005.
- Chalk CH, Mills KR, Jacobs JM, et al. Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy. *Neurology*. 1990;40:1246-1250.
- Jespersen NZ, Larsen TJ, Peijs L, et al. A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with white in the supraclavicular region of adult humans. *Cell Metab*. 2013;17:798-805.

19. Wu J, Boström P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150:366–376.
20. Plummer C, Spring PJ, Marotta R, et al. Multiple symmetrical lipomatosis—a mitochondrial disorder of brown fat. *Mitochondrion*. 2013;13:269–276.
21. Enzi G. Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report. *Medicine (Baltimore)*. 1984;63:56–64.
22. Atiyeh B, Costagliola M, Illouz YG, et al. Functional and therapeutic indications of liposuction: personal experience and review of the literature. *Ann Plast Surg*. 2015;75:231–245.
23. Li L, Zhang X, Liu H. [Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): four cases report]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;29:1919–1921.
24. Sharma N, Hunter-Smith DJ, Rizzitelli A, et al. A surgical view on the treatment of Madelung's disease. *Clin Obes*. 2015;5:288–290.
25. Tadisina KK, Mlynek KS, Hwang LK, et al. Syndromic lipomatosis of the head and neck: a review of the literature. *Aesthetic Plast Surg*. 2015;39:440–448.
26. Tremp M, Wettstein R, Tchang LA, et al. Power-assisted liposuction (PAL) of multiple symmetric lipomatosis (MSL)—a longitudinal study. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:155–160.

7. Literaturverzeichnis

1. Gallagher, D., et al., *Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(3): p. 694-701.
2. Rosen, E.D. and B.M. Spiegelman, *What we talk about when we talk about fat*. Cell, 2014. **156**(1-2): p. 20-44.
3. Bartelt, A. and J. Heeren, *The holy grail of metabolic disease: brown adipose tissue*. Curr Opin Lipidol, 2012. **23**(3): p. 190-5.
4. Dunmore, S.J. and J.E. Brown, *The role of adipokines in beta-cell failure of type 2 diabetes*. J Endocrinol, 2013. **216**(1): p. T37-45.
5. Sabio, G., et al., *A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance*. Science, 2008. **322**(5907): p. 1539-43.
6. Guerrero-Juarez, C.F. and M.V. Plikus, *Emerging nonmetabolic functions of skin fat*. Nat Rev Endocrinol, 2018.
7. Herbst, K.L., *Rare adipose disorders (RADs) masquerading as obesity*. Acta Pharmacol Sin, 2012. **33**(2): p. 155-72.
8. Vantghem, M.C., et al., *How to diagnose a lipodystrophy syndrome*. Ann Endocrinol (Paris), 2012. **73**(3): p. 170-89.
9. Al-Attar, S.A., et al., *Quantitative and qualitative differences in subcutaneous adipose tissue stores across lipodystrophy types shown by magnetic resonance imaging*. BMC Med Imaging, 2007. **7**: p. 3.
10. Watt, A.J. and N. McMillan, *Multiple Symmetric Lipomatosis--MR appearances*. Clin Radiol, 1999. **54**(11): p. 778-80.
11. Enzi, G., et al., *Multiple symmetric lipomatosis: clinical aspects and outcome in a long-term longitudinal study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(2): p. 253-61.
12. Enzi, G., et al., *Multiple symmetric lipomatosis: a rare disease and its possible links to brown adipose tissue*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. **25**(4): p. 347-53.
13. Jimenez Aragon, F., J.M. Morales Puebla, and T. Corzon Pereira, *Madelung's disease*. Acta Otorrinolaringol Esp, 2013. **64**(2): p. 166-7.
14. Pinto, C.I., P.J. Carvalho, and M.M. Correia, *Madelung's Disease: Revision of 59 Surgical Cases*. Aesthetic Plast Surg, 2017. **41**(2): p. 359-368.

15. Prantl, L., et al., *Transcription Profile in Sporadic Multiple Symmetric Lipomatosis Reveals Differential Expression at the Level of Adipose Tissue-Derived Stem Cells*. *Plast Reconstr Surg*, 2016. **137**(4): p. 1181-90.
16. Ruzicka, T., et al., *Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. Report of ten cases and review of the literature*. *J Am Acad Dermatol*, 1987. **17**(4): p. 663-74.
17. Donhauser, G., et al., [*Benign symmetric Launois-Bensaude type III lipomatosis and Bureau-Barriere syndrome*]. *Hautarzt*, 1991. **42**(5): p. 311-4.
18. Bergmann, T., et al., [*Metabolical characteristics in patients with multiple symmetrical lipomatosis*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008. **133**(45): p. 2323-7.
19. Busetto, L., et al., *Differential clinical expression of multiple symmetric lipomatosis in men and women*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003. **27**(11): p. 1419-22.
20. Enzi, G., et al., *Sensory, motor, and autonomic neuropathy in patients with multiple symmetric lipomatosis*. *Medicine (Baltimore)*, 1985. **64**(6): p. 388-93.
21. Fonseca, V.R., et al., *Cardiac noradrenergic denervation in a patient with multiple symmetric lipomatosis*. *Cardiology*, 2012. **121**(3): p. 160-3.
22. de Farias, J.M., et al., *Effect of physical training on the adipose tissue of diet-induced obesity mice: interaction between reactive oxygen species and lipolysis*. *Horm Metab Res*, 2013. **45**(3): p. 190-6.
23. Tchkonja, T., et al., *Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots*. *Cell Metab*, 2013. **17**(5): p. 644-656.
24. Desai, K.S., B. Zinman, and G. Steiner, *Multiple symmetric lipomatosis (Launois-Bensaude syndrome) - adipose tissue insensitivity to cyclic AMP*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1979. **49**(2): p. 307-9.
25. Enzi, G., et al., *Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis*. *J Clin Invest*, 1977. **60**(6): p. 1221-9.
26. Klopstock, T., et al., *Multiple symmetric lipomatosis: abnormalities in complex IV and multiple deletions in mitochondrial DNA*. *Neurology*, 1994. **44**(5): p. 862-6.
27. Nisoli, E., et al., *Multiple symmetric lipomatosis may be the consequence of defective noradrenergic modulation of proliferation and differentiation of brown fat cells*. *J Pathol*, 2002. **198**(3): p. 378-87.
28. Plummer, C., et al., *Multiple Symmetrical Lipomatosis--a mitochondrial disorder of brown fat*. *Mitochondrion*, 2013. **13**(4): p. 269-76.
29. Lee, Y.H., E.P. Mottillo, and J.G. Granneman, *Adipose tissue plasticity from WAT to BAT and in between*. *Biochim Biophys Acta*, 2014. **1842**(3): p. 358-69.

30. Schulz, T.J., et al., *Brown-fat paucity due to impaired BMP signalling induces compensatory browning of white fat*. *Nature*, 2013. **495**(7441): p. 379-83.
31. Borriello, M., et al., *Malignant transformation of Madelung's disease in a patient with a coincidental diagnosis of breast cancer: a case report*. *Diagn Pathol*, 2012. **7**: p. 116.
32. Tizian, C., A. Berger, and K.F. Vykoupil, *Malignant degeneration in Madelung's disease (benign lipomatosis of the neck): case report*. *Br J Plast Surg*, 1983. **36**(2): p. 187-9.
33. Chalk, C.H., et al., *Familial multiple symmetric lipomatosis with peripheral neuropathy*. *Neurology*, 1990. **40**(8): p. 1246-50.
34. Sanchez-Gurmaches, J., et al., *PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors*. *Cell Metab*, 2012. **16**(3): p. 348-62.
35. Jespersen, N.Z., et al., *A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans*. *Cell Metab*, 2013. **17**(5): p. 798-805.
36. Wu, J., et al., *Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human*. *Cell*, 2012. **150**(2): p. 366-76.
37. Enzi, G., *Multiple symmetric lipomatosis: an updated clinical report*. *Medicine (Baltimore)*, 1984. **63**(1): p. 56-64.
38. Atiyeh, B., et al., *Functional and Therapeutic Indications of Liposuction: Personal Experience and Review of the Literature*. *Ann Plast Surg*, 2015. **75**(2): p. 231-45.
39. Li, L., X. Zhang, and H. Liu, *[Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): four cases report]*. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015. **29**(21): p. 1919-21.
40. Sharma, N., et al., *A surgical view on the treatment of Madelung's disease*. *Clin Obes*, 2015. **5**(5): p. 288-90.
41. Tadisina, K.K., et al., *Syndromic lipomatosis of the head and neck: a review of the literature*. *Aesthetic Plast Surg*, 2015. **39**(3): p. 440-8.
42. Tremp, M., et al., *Power-assisted liposuction (PAL) of multiple symmetric lipomatosis (MSL)--a longitudinal study*. *Surg Obes Relat Dis*, 2015. **11**(1): p. 155-60.

8. Erklärung gemäß § 6, Abs. 5:

Angeregt und überwacht wurde die Arbeit von Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl, welcher schon viele Jahre erfolgreich im Bereich der Fettgewebskrankungen forscht.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 13.02.2018



Daniel Schiltz

9. Anhang

9.1. Danksagungen

In erster Linie möchte ich mich bei Charlotte bedanken, welche mich während meiner wissenschaftlichen Arbeit bedingungslos unterstützt und entlastet hat. Meiner Tochter Greta möchte ich für die positive Ablenkung danken.

Meiner Familie danke ich für die Ermöglichung des Studiums der Humanmedizin mitsamt ordentlichem Studentenleben.

Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl möchte ich für die Anregungen und die Unterstützung meiner Dissertation danken.

Prof. Michael Koller sei für die Unterstützung der statistischen Auswertung und den vielen konstruktiven Verbesserungsvorschlägen gedankt.

Für den fachlichen Austausch und die Unterstützung bei der Datensammlung möchte ich mich aufrichtig bei Alex Anker, Christine Ortner sowie Stephan und Julia Schreml bedanken.

Des Weiteren danke ich meinen Schwiegereltern Walter und Renate Lenhard sowie Jonathan Shock für die Korrekturlesungen.

Ein ganz besonderer Dank gilt allen teilgenommenen Patientinnen und Patienten.

