

AUS DER ABTEILUNG FÜR
PLASTISCHE, HAND- UND WIEDERHERSTELLUNGSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. MED. LUKAS PRANTL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Manuelle Lymphdrainage versus intermittierende pneumatische Kompression:
vergleichende Untersuchung zur subjektiven und objektiven Effektivität der Methoden

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der MEDIZIN

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dominik Hermann Eibl

JAHR 2021

AUS DER ABTEILUNG FÜR
PLASTISCHE, HAND- UND WIEDERHERSTELLUNGSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. MED. LUKAS PRANTL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Manuelle Lymphdrainage versus intermittierende pneumatische Kompression:
vergleichende Untersuchung zur subjektiven und objektiven Effektivität der Methoden

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der MEDIZIN

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Dominik Hermann Eibl

JAHR 2021

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

Berichterstatter: PD Dr. Christian Taeger

Berichterstatter: PD Dr. Maximilian Kerschbaum

Tag der mündlichen Prüfung: 15. November 2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Lymphödem: Grundlagen	3
1.2	Therapie	8
1.3	Psychosoziale Aspekte	13
1.4	Hintergrund der Arbeit	13
2	Material und Methoden	15
2.1	Vorbereitung	15
2.2	Studiendesign	16
2.3	Randomisierung	16
2.4	Case Report Form	17
2.5	Durchführung der Therapie	17
2.6	Subjektive Datenerhebung	19
2.7	Objektive Datenerhebung	20
2.8	Datenauswertung	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Allgemeine Daten und Deskriptive Statistik	26
3.2	Subjektive Daten	33
3.3	Objektive Daten	38
4	Diskussion	44
4.1	Relevanz der Studie	44
4.2	Material und Methoden	45
4.3	Ergebnisse	48

5	Zusammenfassung	56
6	Anhang	57
6.1	Anmerkungen	57
6.2	Tabellenverzeichnis.....	57
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	58
6.4	Abkürzungsverzeichnis	58
6.5	Anlage Studiendokumente	58
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Danksagung.....	96

1 Einleitung

Das chronische Lymphödem ist eine Erkrankung, welche mit einem enormen Leidensdruck für die Betroffenen einhergeht. Die Therapieoptionen reichen von seit Jahrhunderten angewandten manuellen Techniken und Applikationen bis hin zu modernsten, hochtechnischen Operationsverfahren. Ein häufig angewandtes, aber vergleichsweise neues Therapieverfahren zur Ödemreduktion ist die intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie. Unklar ist bisher, inwiefern sich diese Methode bezogen auf die Effektivität mit der manuellen Lymphdrainage vergleichen lässt. Dieser Frage ist Kern der hier vorgestellten wissenschaftlichen Arbeit.

1.1 Lymphödem: Grundlagen

1.1.1 Anatomische Grundlagen

Das lymphatische System stellt eine funktionelle Untereinheit des Immunsystems aller Vertebraten dar. Das Lymphgefäß-System wurde erstmals 1622 von Gaspare Aselli an Tierdärmen entdeckt und beschrieben. Neben seiner immunologischen Funktion hat es zusätzlich eine Transportfunktion für den Organismus. Sowohl Gewebsflüssigkeit, die *Lympe*, wie auch geringe Mengen an Proteinen sowie aus dem Darm resorbierte Fette werden von der Peripherie nach Zentral transportiert. Die anatomischen Gefäße unterteilen sich in vier Untereinheiten: 1. Die fingerförmig blind im Gewebe beginnenden, etwa 50 µm im Diameter messenden *initialen Lymphgefäße*. In diesen erfolgt durch die Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit die Lymphbildung. Ihnen nachgeschaltet sind 2. die sog. *Präkollektoren* (Zwischenstufe) und 3. die *Kollektoren*. Erfolgt in den Präkollektoren und initialen Lymphgefäßen noch die Lymphbildung, so sind die 150 bis 600 µm großen Kollektoren die erste funktionelle Einheit, die rein zum Transport der Lympe dienen. Mit dreischichtigem Wandaufbau (Intima, Media und Adventitia) und bestückt mit Klappen ähneln sie dem Aufbau von Venen, deren anatomischem Verlauf im Körper sie folgen. Sie können in ein epifasiales System, ein subfasiales System und in ein viszerales System unterteilt werden. Auf selber Ebene sind die Lymphgefäße mit Anastomosen verbunden, die Verbindung der Lymphgefäße auf unterschiedlicher Ebene stellen die Perforansgefäße dar. Dies stellt den physiologisch kontinuierlichen, meist von profund nach superfizial sowie von peripher nach zentral gerichteten Fluss der Lympe sicher.

Das Lymphgefäßsystem besitzt im Gegensatz zum Blutgefäßsystem keine zentrale Pumpe. Der Lymphfluss entsteht durch eine autonom gesteuerte Kontraktion der Mediamuskulatur. Zusätzlich wird der Lymphfluss durch Kontraktionen der Skelettmuskulatur, durch die Sog- und Pumpwirkung des Thorax im Rahmen der Atemmechanik sowie durch die arterielle Pulswelle unterstützt. Verteilt im gesamten Lymphgefäßsystem zwischengeschaltet sind die 600 bis 700 Nodi lymphatici, Sammel- und Filterstationen des Lymphatischen Systems. Schließlich nehmen die Lymphsammelstämme, die sog. 4. *Trunci*, die Lymphflüssigkeit auf. Diese münden herznah im Angulus venosus in die venöse Blutstrombahn. Dabei mündet die Lymphflüssigkeit der unteren Körperhälfte und der des linken oberen Quadranten gemeinsam als Ductus thoracicus im linken Angulus venosus. Die Lymphe des oberen rechten Quadranten mündet als Ductus lymphaticus dexter in den rechten Angulus venosus. In Gesamtheit beträgt die Transportleistung des Lymphgefäßsystems etwa 2-4 Liter pro Tag (1-5).

1.1.2 Definition Lymphödem und Pathophysiologie

Generell ist ein Ödem eine Flüssigkeitsansammlung im Extrazellarraum. Definitionsgemäß ist ein Lymphödem eine chronische, entzündliche, lymphostatische Erkrankung des Interstitiums in Folge einer primären (anlagebedingt) bzw. einer sekundären (erworben) Schädigung des Lymphdrainagesystems. Sie ist gekennzeichnet durch eine mechanische Insuffizienz des Lymphgefäßsystems, also der initialen Lymphgefäße, Präkollektoren, Lymphkollektoren, Trunci und/oder Lymphknoten. Daraus folgt eine verminderte Drainagekapazität des Systems. Ein Missverhältnis von lymphpflichtiger Last und Drainagekapazität führt folglich zu einem Rückstau und Ödemen. Dieser Prozess kumuliert in einer trophischen Störung der umliegenden Organe, einer Proliferation von Parenchym, Bindegewebe (Fibrose und Sklerose) und Fettgewebe im Interstitium (6-8). Eiweißreiche Ödeme ziehen eine Infiltration von Fibroblasten nach sich und es erfolgt der entzündliche Gewebeumbau. Ebenso ist die Zirkulation von Leukozyten gestört, was Infektionen (wie beispielsweise Erysipele und Dermatitis) begünstigt (9, 10). Typische Beschwerden sind Schwellung, Spannungsgefühl, Funktionseinschränkung sowie Hautveränderungen im betroffenen Gewebe (5, 6, 11).

Das *primäre Lymphödem* ist eine anlagebedingte Fehlbildung des Lymphsystems. Dabei entfallen 97% auf sporadische (nicht erblich bedingte) und nur ca. 3% auf

hereditäre Formen. Bei den hereditären Formen handelt es sich zumeist um komplexe Syndrome (z.B. Aarskog-Syndrom, Buschke-Ollendorff-Syndrom, German-Syndrom uvm.) und bilden ein eigenes, weites Feld in der Lymphologie (12-15).

Die Erstmanifestation erfolgt meist in der Pubertät und kann sich in komplett unterschiedlichen Erscheinungsformen präsentieren (symmetrisch/asymmetrisch, obere/untere Extremität, global, etc.). Die Differenzierung der vererbten und nicht vererbten Form erfolgt bei klinisch oft nicht unterscheidbarer Manifestation anamnestisch und ggf. molekulargenetisch. Häufigste Ursachen für die Insuffizienz des Lymphdrainagesystems sind Hypoplasien oder verminderte Anzahl von Lymphgefäßen. Seltener treten Lymphangiektasien mit begleitender Klappeninsuffizienz und primäre Lymphknotenfibrose auf (12-14).

Das *sekundäre Lymphödem* resultiert aus einer anatomischen Schädigung mit Abflussstörung des Lymphsystems. Häufige Ursachen sind destruktive Malignome, konsekutive Lymphonodoektomien und Radiatio, generell operative Eingriffe, traumatische Gewebsverletzungen und Narben, Infektion beziehungsweise postinfektiöse Fibrosierung, Adipositas, fortgeschrittene Stadien der chronisch-venösen-Insuffizienz, Diabetes mellitus sowie Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, welche allesamt zur Schädigung des Lymphdrainagesystems führen (6, 11, 12, 16-21). Besonders bei unklarer Genese des Lymphödems muss dringend an eine maligne Erkrankung gedacht werden (22).

1.1.3 Differenzialdiagnosen

Grundsätzlich sollte die Abgrenzung zu anderen Formen von Ödemen, welche Ihre Ursache nicht im Lymphsystem haben, getroffen werden. Die Erweiterung des Intrazellularraumes und vermehrtes Anfallen von intrazellulärer Flüssigkeit kann als *High output failure* (dynamische Insuffizienz) zusammengefasst werden. Es zeigt sich als Symptom von einer Vielzahl von Erkrankungen. Hierunter fallen beispielsweise ein Aszites bei Leberzirrhose, Anasarca beim nephrotischen Syndrom oder kardiale Ödeme bei Rechtsherzversagen, um nur einige Beispiele zu nennen (5, 6, 22). Auch ein Ungleichgewicht im Hormonstatus kann zu Ödemen führen. So führt eine Störung im Schilddrüsenhormonhaushalt zu einer vermehrten Akkumulation von Proteoglykanen im Gewebe zu einer lokalisierten, teigigen, infiltrativen Schwellung in der Haut und Unterhautfettgewebe – das *Myxödem* (22, 23).

In der Literatur wird oft das *Phlebödem* als eigene Erscheinungsform aufgelistet. Aufgrund einer (chronischen) venösen Insuffizienz kommt es durch Rückstau und erhöhten Filtrationsdruck zur exzessiven Akkumulation von interstitieller Flüssigkeit bei eigentlich intaktem Lymphgefäßsystem (22, 24).

Bei einem *Lipödem* handelt es sich um eine Hyperplasie und Hypertrophie der Adipozyten in Verbindung mit einer systemischen Disproportion der Beine und/oder Arme in der Regel unter Ausschluss von Händen, Füßen und Kopf. Eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im Extrazellularraum besteht bei einem reinen Lipödem nicht. Die Manifestation tritt meist im nach der Pubertät ein, dabei sind nahezu ausschließlich Frauen betroffen (25, 26).

Allen oben beschriebenen Formen ist gemein, dass sie ihrerseits wiederum aufgrund ihrer Pathophysiologie zu einer Obstruktion und/oder Schädigung des Lymphdrainagesystems führen und somit ein „echtes“ Lymphödem hinzukommt (6, 22). Mischformen sind beispielsweise das *Lip-Lymph-Ödem* und die *phlebo-lymphatische Insuffizienz* (6, 20).

1.1.4 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach klinischen Kriterien. Je nach Literatur werden 3 bzw. 4 Stadien unterschieden, wobei sich weitestgehend die Einteilung inkl. Latenzstadium durchgesetzt hat. Hier hat bereits eine Schädigung des Lymphdrainagesystems eingesetzt (nachgewiesen beispielsweise durch Lymph-Szintigramm), jedoch fehlt ein klinisch apparentes Lymphödem (5, 6, 12, 16, 17, 27).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Lymphödems (16, 27)

Stadium	Befund
Stadium 0 subklinisches Stadium	Kein klinisch apparentes Lymphödem
Stadium 1 spontan reversibel	Ödem von weicher Konsistenz, Hochlagern reduziert die Schwellung
Stadium 2 nicht spontan reversibel	Ödem mit sekundären Gewebeveränderungen; Hochlagern beseitigt die Schwellung nicht
Stadium 3 lymphostatische Elephantiasis	Deformierende harte Schwellung, z.T. lobäre Form, z.T. mit typischen Hautveränderungen

1.1.5 Folgeerkrankungen und Komplikationen

Das sekundäre Lymphödem tritt nicht nur als Folgeerkrankung auf, oft sind beide Formen des Lymphödems selbst Auslöser von weiteren Symptomen und Pathologien. Häufige allgemeine Folgen des Lymphödems sind Schmerz, Schweregefühl, Juckreiz, Schwellungsgefühl und Fatigue. Etwa die Hälfte aller LymphödempatientInnen leiden an diesen Symptomen (28). Auch sind vermehrt Hautveränderungen zu beobachten. Hierzu zählen die Papillomatosis cutis lymphostatica, Lymphfisteln, Lymphbläschen, Hyperkeratose, Pachydermie sowie Nageldystrophien bzw. Gelbfärbung der Nägel (29).

Mit einer Prävalenz (während der gesamten Krankheitsdauer) von knapp einem Drittel (29%) ist die Infektion eine typische Komplikation des chronischen Lymphödems (28, 29). Neben der häufigsten Komplikation des Erysipels kommt es auch zu gramnegativen Fußinfekten, Mykosen, und viralen Infektionen. Etwa 15% der LymphödempatientInnen müssen aufgrund von Infektionen im Verlauf Ihrer Krankheitsgeschichte hospitalisiert werden (28). Neben Infektionen können die Betroffenen im Verlauf ein allergisches Kontaktekzem und Exsikkationsekzem entwickeln (29).

1.1.6 Epidemiologische Kennzahlen

Die Datenlage in Bezug auf epidemiologische Kenngrößen ist noch immer wenig belastbar (16, 30). Weltweit sollen mehr als 200 Millionen Menschen betroffen sein (31). Angaben zur Verteilung auf primäre und sekundäre Lymphödem divergieren in der Literatur sehr stark. In der USA wird die Verteilung von primär/sekundär auf 1:10 geschätzt (31), belastbare Zahlen für Europa sind extrem kaum vorhanden, in einer vergleichsweise kleinen Studie mit einer Fallzahl von 99 PatientInnen betrug die Rate an sekundären Lymphödem 60% (30).

Die Inzidenz für primäre Lymphödeme ist bei Geburt etwa 1:6.000 (32) und die Prävalenz beträgt bei unter 20-Jährigen etwa 1:87.000 (33), die gesamte Prävalenz wird auf etwa 1:100.000 geschätzt (31).

Ebenso sind die Zahlen für sekundäre Lymphödeme nur Schätzungen, eine systematische Datenerhebung gibt es nicht (30). Die pathophysiologischen Ursachen variieren stark zwischen Industrienationen, Schwellenländern und Entwicklungsländern (16). So ist die Hauptursache weltweit die *lymphatische Filariose*, welche jedoch in den Industrienationen keine Rolle spielt (34, 35). Dort wird die

Inzidenz von sekundären Lymphödemen mit 0,13-2% angegeben (28). Für Deutschland schwanken die Zahlen von 1,2 Millionen (36) bis 4,5 Millionen (15) Betroffenen. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, Frauen sind häufiger betroffen als Männer (4,5-6,1:1). In den Industrienationen ist die häufigste Ursache für ein sekundäres Lymphödem mit etwa 15,5% - 50,8% das Malignom und die Folgen dessen Behandlung (OP, Radiatio, Chemo) (19, 28, 30, 31). Aufgrund verbesserter Operationstechniken sind aber auch diese Zahlen dynamisch und daher nicht verlässlich (16). Interessant ist die Tatsache, dass etwa 99% aller PatientInnen (in den USA) mit einem Lymphödem mindestens eine Komorbidität aufweisen (31, 37). Aus epidemiologischer Sicht ist es ebenso wichtig festzuhalten, dass Adipositas einen erheblichen, sowohl induzierenden als auch aggravierenden Einfluss auf das Lymphödem hat (20, 21, 38).

1.2 Therapie

1.2.1 Konservative (nicht operative) Therapie

Historisch gesehen wird das Lymphödem seit der medizinischen Beschreibung auch konservativ therapiert (39) und für viele Methoden besteht daher eine Jahrzehnte, teils Jahrhunderte lange Erfahrung. Ziel aller konservativen Maßnahmen ist es, PatientInnen mit Lymphödem in ein Ödem freies bzw. in ein niedrigeres Lymphödem Stadium zurück zu führen und somit eine Progredienz der Erkrankung aufzuhalten bzw. hinauszuzögern.

Die *Komplexe Physikalische Entstauungstherapie (KPE)* stellt die Standard- und Basis-Therapie des Lymphödems dar (16). Dabei werden zwei Phasen unterschieden: In Phase I ist die Zielsetzung die Mobilisierung der vermehrten interstitiellen Flüssigkeit und die Wiederherstellung der physiologischen Homöostase und folglich die Reduzierung stauungsbedingter inflammatorischer Vorgänge (12, 16, 19, 40, 41). Nach Rekompensation erfolgt die Phase II – die Erhaltungsphase (befundadaptierte Fortführung der Therapie). In der Langzeitwirkung konnte eine deutliche Reduktion der lymphstatischen Fibrose/Fibrosklerose sowie eine Reduktion von Erysipelen nachweisen (16, 42-47). Befundadaptiert kommen einzelne Komponenten (im Folgenden kursiv hervorgehoben) bis hin zur gesamten komplexen physikalischen Entstauungstherapie sowie weitere supportive Maßnahmen zum Einsatz (16). Wichtiger Bestandteil der KPE sind die *manuellen Techniken der*

Lymphödembehandlung (MLD). Durch Druck und Dehnung auf Kutis und Subkutis kommt es zu einer Steigerung des Lymphangionpulsation. Dies führt zu einer Zunahme der Lymphbildung und des Lymphflusses in Lymphkollektoren (12, 16, 48-51). Eine weitere essenzielle Komponente der KPE ist die *Kompressionstherapie*. Zum Einsatz kommen komprimierende lymphologische mehrlagige Wechselverbände mit textilelastischen Binden (auf zuvor angelegten Hautschutz und Schaumstoffkompressen bzw. Polstermaterial) (16). Ist mit Phase II eine weniger dynamische Situation erreicht, sollen die PatientInnen mit nach Maß gefertigten und flach gestrickten, medizinischen Kompressionsstrümpfen versorgt werden (52). Die *entstauende Bewegungstherapie*, als weitere Komponente der KPE, führt durch die Aktivierung der Muskel- und Gelenkpumpe zu einem interstitiellen Druckanstieg und somit zu einer Steigerung des Lymphflusses. Dieser Effekt wird durch eine simultane Kompressionstherapie sogar noch verstärkt (53). Auch angeleitete spezielle *Atemgymnastik* kann aufgrund des erhöhten (zentral-)venösen Blutflusses einen verbesserten Lymphabfluss bewirken (53). Eine konsequente *Hautpflege* ist vor allem beim Tragen von Kompressionskleidung und -verbänden essentiell. Die Materialien können den Feuchtigkeits- und Fettgehalt der Haut reduzieren, zudem ist diese mechanisch beansprucht (16). Wunden und ggf. Superinfektionen haben eine Progredienz der Lymphödeme zur Folge. Daher ist eine *Hautsanierung* nach Verletzungen möglichst schnell durchzuführen (16). Abschließend ist im Rahmen der KPE noch die *Aufklärung und Schulung* der PatientInnen zu nennen. Ziel ist es das Selbstmanagement zu verbessern. Dies führt nachweislich zur Verbesserung der Lebensqualität und einem günstigeren Krankheitsverlauf, beispielsweise durch eine dauerhafte Schmerzreduktion (54-56).

Neben der KPE kommen weitere Maßnahmen zur Ödemreduktion zum Einsatz. Die *intermittierende pneumatische Kompression (IPK)* (veraltete Bezeichnung: *apparative intermittierende Kompression*) ist eine aktive Kompressionstherapie. Eine Manschette mit bis zu zwölf Luftkammern wird periodisch mit Hilfe einer Steuereinheit in festgelegten (oder teils steuerbaren) Zyklusdauern von distal nach proximal mit einstellbaren Kompressionsdruck pneumatisch befüllt und (teil-)entleert. Der Wirkmechanismus ist mit einer ständig repetitiven Anlage und Abnahme von Kompressionsbinden bzw. Kompressionsstrümpfen vergleichbar (57, 58). Zur Behandlung verschiedener Körperregionen stehen Beinmanschetten (mit/ohne Fußteil), Hüftmanschetten, Armmanschetten (mit/ohne) Schulterteil,

Jackenmanschetten und Hosenmanschetten zur Verfügung (58). Die IPK wird aktuell vor allem bei reinen Bein- und Armödemen (ohne Beteiligung des angrenzenden Rumpfquadranten) als adjuvante Therapie gesehen. Als ein evidenzbasiertes, ökonomisches, orts- und zeitunabhängiges Therapeutikum ist sie ein wichtiger Baustein für die adjuvante Therapie und das Selbstmanagement von PatientInnen (57-62). Eine vielversprechende Erweiterung der pneumatischen Kompressionstherapie stellen die *Origami-inspired Soft Fabric Pneumatic Actuators* dar. Hier werden die Luftkammern in spezieller Form übereinander gefaltet. Diese befinden sich noch im experimentellen Status, eine Studie über die Wirksamkeit dieser Applikationsform der pneumatischen Kompression sind jedoch sehr vielversprechend (63).

Eine *spezielle Diät/Ernährung* ist aus lymphologischer Sicht lediglich bei äußerst selten auftretenden lymphostatischen enteralen Eiweißverlusten oder chylösen Ergüssen bei Lymphgefäß-Anomalien angezeigt (16, 64).

Dagegen stellt die Adipositas einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung sowie für die Verschlechterung eines Lymphödems dar. Daher ist die *Adipositas-Prophylaxe und -Therapie* ein wichtiger Bestandteil des Lymphödem-Managements (20). Ein konsequentes und umfassendes Gewichtsmanagement bis hin zur bariatrischen Intervention (chirurgische Eingriffe am Magen-Darm-Trakt, beispielsweise Magenband uvm.) wird von der deutsche Adipositasgesellschaft bei einer Komorbidität von Lymphödem und Fettleibigkeit empfohlen (16, 65).

Für den Ödem reduzierenden Effekt von *elastischem Tape/Lymphtape* gibt es widersprüchliche Studien, aufgrund bisher nicht ausreichender Evidenz wird diese Methodik in den aktuellen AWMF-Leitlinien nicht empfohlen (66-68).

Bei der Anwendung des *Tiefenoszillation* (z.B. HIVAMAT 200®, DEEP OSCILLATION®) kommt es mit Hilfe eines gepulsten elektrostatischen Feldes zur Tiefenoszillation im Gewebe. Damit sollen die manuelle Lymphdrainage und die komplexe physikalische Entstauungstherapie in ihrer Wirkung verstärkt werden (69).

Thermotherapeutische Verfahren und die *Softlaser-Therapie* konnten bisher noch keine Ausreichende Evidenz in der Lymphödemtherapie erzielen (16).

1.2.2 Operative Therapie

Mit dem Aufkommen mikrochirurgischer Techniken in den 1960er Jahren entwickelte sich auch die moderne Lymphchirurgie (39). Grundsätzlich stehen operative Verfahren immer in Kombination mit den konservativen Verfahren und werden tendenziell zur

erweiterten Therapie bzw. bei konservativen Therapieversagen eingesetzt (6, 39, 70). So wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen, eine hochinvasive chirurgische Intervention erst nach leitliniengerechter (ambulanter und/oder stationärer) komplexer physikalischer Entstauungstherapie von mindestens 6 Monaten Dauer zu erwägen (16). Im Gegensatz zu den konservativen Maßnahmen bieten jedoch die aktuellen operativen Verfahren am ehesten die Chancen auf eine Ursachenbekämpfung (6). Neueste Studien konzentrieren sich auch auf die präventiven Aspekte der mikrochirurgischen Intervention bei HochrisikopatientInnen (6, 71).

Zu den *rekonstruktiven mikrochirurgischen Verfahren* zählen die Interposition eines Lymphkollektors (LLA) beziehungsweise eines Venensegmentes (LVLA) sowie die *Lympho-lymphatische Anastomose*. Für die *Lappenplastiken mit Inkorporation von Lymphgefäßen* bestehen Fall-Kasuistiken mit vielversprechenden Ergebnissen (72). Ziel dieser Verfahren ist es den physiologischen Lymphfluss wieder herzustellen (6, 70, 73, 74).

Waren die zuvor genannten Verfahren (teilweise) jahrelang der Goldstandard in der Lymphchirurgie, so etablierten sich vor allem in den letzten Jahren dank der Weiterentwicklung der mikrochirurgischen Operationstechniken zunehmend die *deviierenden Verfahren* (75). Dies sind mikrochirurgische Eingriffe, welche zur Ableitung der Lymphe auf extraanatomischen Weg zur Folge haben. Hierzu zählen die *lympho-venöse Anastomose (LVA)*, die *lymphonodulo-venöse Anastomose* sowie der freie vaskularisierte Lymphknoten Transfer (VLNT) (73-75).

Bei den operativen Therapieoptionen sind zuletzt noch die *ablativen Verfahren* zu nennen. Dies stellt die Gruppe der „radikalsten“ Eingriffe dar und sollte erst reiflichen Abwägen als einer der letzten Therapie-Eskalationen nach Versagen von konservativen und rekonstruktiven/deviierenden Maßnahmen stehen (16). Bei der *Liposuktion* wird ein Großteil des Unterhautfettgewebe der betroffenen Extremität entfernt. Vor allem bei PatientInnen mit Fettgewebssproliferation im Rahmen der Lymphödempathophysiologie, also späten Stadien (ab Stadium 3) und Therapieversagen unter konservativer und mikrochirurgischer Intervention können bei strenger Indikationsstellung gute Langzeitergebnisse erzielt werden (76).

Unter der *Charles Procedure* versteht man eine vollständige Gewebsektomie von Haut, Subkutangewebe und Faszie mit direkten Wundverschluss oder Lappenplastik beziehungsweise Spalthauttransplantat (16). Dieser radikale Eingriff kann mit

enormen Langzeitkomplikationen bis hin zur Amputation der betroffenen Extremität verbunden sein (77).

1.2.3 Molekulartherapie

Im letzten Jahrzehnt sind das Wissen und das Verständnis auf molekularer Ebene enorm gewachsen. So bestehen beispielsweise experimentelle Ansätze regional die Neubildung von Lymphgefäßen mit Hilfe von endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF-C und VEGF-D) zu initiieren. Bisher hat dies nur rein experimentellen Status und noch keinen Einzug in die klinische Therapie erhalten (78-80).

1.2.4 Primär- und Sekundärprävention

Für das *primäre Lymphödem* bestehen keine spezifischen Maßnahmen zur Primärprävention. Umso wichtiger ist es, dass Sie fachärztlich begleitet werden und umfassend über auslösende und beeinflussende Faktoren (gesunde Lebensweise, Adipositas uvm.) aufgeklärt werden. Erkrankungen mit Einfluss auf das Lymphdrainagesystem sollen leitliniengerecht therapiert werden (16).

Zur Vermeidung eines *sekundären Lymphödem* sollte im Rahmen der leitliniengerechten Primärtherapie der zugrundeliegenden Erkrankungen (z.B. Malignomtherapie, Operationen uvm.) ein möglichst lymphdrainagesystem-schonendes Management gewählt werden (16). Beispielhaft sind hier die Sentinel-Node-Biopsie-Technik oder spezielle Schnittführung bei gefäßchirurgischen Eingriffen zu nennen (81). Zudem muss mit Hinblick auf ein erhöhtes Lymphödem-Risiko auf die unbedingte Vermeidung von Komplikationen (Sekundärheilung, Serome, Hämatome uvm.) geachtet werden (82-84). Eine Risikostratifizierung, beispielsweise mit standardisierten Fragebögen und Umfangs- oder Volumenmessungen, kann zur Identifizierung von Lymphödem-gefährdeten PatientInnen beitragen (16). Diese können dann frühzeitig Therapien, welche nachweislich zur Primärprävention von Lymphödemem geeignet sind, erhalten. Dazu zählen die manuelle Lymphdrainage (85), körperliche Aktivität und Sport (86) sowie Schulung der PatientInnen (87, 88). Für die lymphologische Kompressionstherapie, die komplexe physikalische Entstauungstherapie und die intermittierende Kompressionstherapie hingegen gibt es diesbezüglich keine ausreichende Evidenz und wird daher in den Leitlinien nicht empfohlen (16).

Der Übergang von *Primärprävention* zur *Sekundärprävention* sind fließend. Aufgrund der Pathophysiologie des Lymphödems ist es einleuchtend, dass (vor allem PatientInnen in Stadium 1) eine adäquate, umfangreiche und konsequente lymphologische Therapie zur Verhinderung bzw. einer Verlangsamung einer Progredienz erhalten müssen (16).

1.3 Psychosoziale Aspekte

Eine chronische Erkrankung wie das Lymphödem geht immer mit einer Veränderung der Lebenssituation und daraus resultierenden zahlreichen Anpassungsprozessen einher. Die PatientInnen werden neben den physischen Aspekten der Krankheit auch mit psychosozialen Herausforderungen und Belastungen konfrontiert: Beeinträchtigung von Anforderungen des täglichen Lebens im familiären, sozialen und beruflichen Kontext, Integration der notwendigen Therapien in den Alltag und dem Management der individuellen Ressourcen zur Bewältigung der Anforderungen in allen Aspekten (16). Untersuchungen zeigten, dass PatientInnen zu Beginn einer lymphologischen Rehabilitation zu etwa zwei Drittel psychisch belastet sind, etwa ein Drittel zeigte dabei sogar eine behandlungsbedürftige psychische Belastung (89). Komorbiditäten steigern den psychischen Leidensdruck. Beispielsweise sind onkologische PatientInnen mit Lymphödem signifikant ängstlicher und depressiver als solche ohne begleitendes Lymphödem (89). Ein Lymphödem geht oft mit einer Verschlechterung des Körperbildes einher (90). Allgemein lässt sich festhalten, dass es durch eine Lymphödemerkrankung zu starken Einschränkungen der Lebensqualität und zum vermehrten Auftreten von psychosozialen Belastungen kommt (91, 92). Eine Mitbehandlung dieser führt zu einer deutlichen Langzeitverbesserung der Symptomatik (93).

1.4 Hintergrund der Arbeit

Die Versorgungssituation mit Therapieplätzen für eine stationäre komplexe physikalische Entstauungstherapie sowie ambulanter manueller Lymphdrainage für PatientInnen mit Lymphödem ist schlecht. Die Studienlage hierzu ist sehr eingeschränkt. In einer Studie zur Diagnostik und Therapie konnte für den Raum Bochum zeigen, dass ein erheblicher Nachholbedarf in der Optimierung der Therapie für Lymphödeme besteht (94). Befragungen bei PatientInnen, Physiotherapiepraxen

für manuelle Lymphdrainage sowie Rehabilitationseinrichtungen (im Großraum Regensburg) im Rahmen der Studie ergaben, dass die Wartezeit für einen Therapieplatz teils 6 Wochen und mehr beträgt. Zudem besteht, je nach Schweregrad, eine körperliche (und damit oft verbundene psychische) „Abhängigkeit“ von der dekompensierenden Therapie. Viele PatientInnen fühlen sich teils massiv in Ihren persönlichen Aktivitäten eingeschränkt (90-92).

Laut Studien von BARMER und AOK für das Jahr 2018 beläuft sich der Anteil für Behandlung von Lymphabflussstörungen an den Gesamtkosten für Physiotherapie in Deutschland auf 20,4 beziehungsweise 21,3%. Konkret heißt das: Jährlich werden bundesweit etwa 1,1 Milliarden Euro für die manuelle Lymphdrainage ausgegeben (95, 96). Die Kosten für Hilfsmittel zur Kompressionstherapie (Strümpfe, Bandage-Material etc.) beziffern sich 2019 auf etwa 576 Millionen Euro (97). Nach Herstellerangaben werden in Deutschland jedes Jahr nur etwa 8.000 Versorgungen mit Heimgeräten durchgeführt. Die Kosten hierfür machen mit geschätzten zwanzig Millionen Euro nur etwa 3,5% der Hilfsmittelkosten für Kompressionstherapie aus (Schätzungen der Firma Villa Sana GmbH & Co. medizinische Produkte KG).

Im Jahr 2019 mussten etwa ein Drittel der PatientInnen im Rahmen der Hilfsmittelversorgung für Kompressionstherapie Mehrkosten von insgesamt 23,6 Millionen Euro aus eigener Kasse tragen (97, 98). Hinzu kommen oftmals Gebühren für die Heilmittelrezepte (Physiotherapie beziehungsweise manuelle Lymphdrainage). Dies stellt für viele Betroffene eine nicht zu unterschätzende finanzielle Belastung dar. Mit der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie besteht eine Therapieoption, welche in der klinischen Anwendung (vor allem im stationären Bereich) etabliert und sicher ist. Die Anwendung als Heim- und Dauertherapie scheint jedoch wenig etabliert. Im Rahmen der Leitlinien wird diese als additive Therapie zur komplexen physikalischen Entstauungstherapie empfohlen (16, 60, 61). Dabei handelt es sich mit Blick auf die ständig wachsenden Gesundheitsausgaben um eine besonders wirtschaftliche Therapieform (58).

Bisher ist jedoch unklar, wie stark der entstauende Effekt und die Akzeptanz bei den PatientInnen mit dieser Therapieform im direkten Vergleich zum Goldstandard der manuellen Lymphdrainage ist. Dieser Frage soll in dieser prospektiven Forschungsarbeit nachgegangen werden. Die Finanzierung dieser Drittmittelstudie erfolgte durch die Firma Villa Sana GmbH & Co. Medizinische Produkte KG, Hauptstraße 10, 91798 Weiboldshausen.

2 Material und Methoden

2.1 Vorbereitung

2.1.1 Ethikvotum

Durch die Ethikkommission an der Universität Regensburg (UKR) ergaben sich in der Sitzung vom 13.11.2019 keinerlei berufsethischen oder rechtlichen Bedenken, so dass ein positives Votum zur Studie mit der Ethiknummer 19-1587-101 abgegeben wurde (Siehe Anlage: Ethikvotum).

2.1.2 Rekrutierung & Patienteninformation

Um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu erhalten, wurde auf eine sehr breite Rekrutierung gesetzt. Ein Informationsblatt (siehe Anlage: Patienteninformation) zur Studie wurde in Physiotherapiepraxen, Reha-Zentren, Arztpraxen und Sanitätshäuser der Region ausgelegt und in Foren für LymphödempatientInnen gepostet. Selbsthilfegruppen für LymphödempatientInnen leiteten die Information an Ihre Mitglieder weiter.

Bei Erstkontakt wurden die PatientInnen mündlich sowie mit Hilfe der Patienteninformation (siehe Anlage: Patienteninformation) über die Zielsetzung der Studie sowie deren Ablauf und den Verwendungszweck der erhobenen Daten aufgeklärt.

2.1.3 Screening und Enrollment

Gemäß dem Studienprotokoll wurden die PatientInnen durch den Studienarzt untersucht und gescreent. Es wurden die Kontaktdaten (Telefonnummer und Anschrift), und das Geburtsdatum erhoben. Die Einschlusskriterien waren ein sekundäres Lymphödem der unteren Extremität im Stadium I-III, die Ausschlusskriterien waren Infektion (Erysipel, Phlegmone, Chronische Wunde), aktive maligne Erkrankung, Epilepsie, Erhöhte Lichtempfindlichkeit und Ablehnung der PatientInnen.

2.1.4 Patienteneinwilligung, Studien ID, Aufwandsentschädigung

Nach positivem Screening folgte die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie sowie zur wissenschaftlichen Verwendung der erhobenen Daten. Nach Einwilligung wurde ihm fortlaufend eine Patienten-ID zugeteilt. Diese wurde auf der

Enrollment Log (siehe Anlage: Enrollment-Log) schriftlich dokumentiert. Nach erfolgreicher Studienteilnahme erhielten die PatientInnen eine Aufwandsentschädigung von 100 Euro.

2.2 Studiendesign

Die Datenerhebung sollte am Studienstandort Regensburg in der Zeit vom November 2019 bis Dezember 2020 erfolgen. Für die Studie wurde ein cross-over Design (siehe Anlage: Studienprotokoll) gewählt. Der unmittelbare Erfolg der manuellen Lymphdrainage und der intermittierenden pneumatischen Kompression an der unteren Extremität sowohl objektiv als auch subjektiv erfasst. Die objektive Erfolgsmessung erfolgt durch 3D-Volumetrie, der subjektive Erfolg wird mittels Fragebogen erhoben. Alle an der Studie teilnehmenden PatientInnen erhielten an der betroffenen Extremität jeweils eine klassische manuelle Lymphdrainage durch einen in manueller Lymphdrainage ausgebildeten und zertifizierten Therapeuten des UKR oder eine intermittierende pneumatische Kompressionstherapie (mit dem Gerät LymphaPress® der Firma Villa Sana) von 45 Minuten.

Zwei Tage später erhielt dieselbe PatientIn dann jeweils das andere Verfahren. Die Auswahl der Reihenfolge der beiden Therapieverfahren wurde randomisiert.

Der objektive Therapieerfolg wurde direkt im Anschluss an das Therapieverfahren sowie nach 2 Tagen mittels Volumetrie gemessen. Der Subjektive Therapieerfolg wurde direkt im Anschluss der Therapie durch einen Fragebogen gemessen. Der subjektive Vergleich der beiden Therapieformen wurde mittels eines Fragebogens bei Abschluss der Studie gemessen (zwei Tage nach der zweiten Therapieform im Rahmen der Abschlussmessung).

2.3 Randomisierung

Die Randomisierung erfolgte durch das Zentrum für klinische Studien am UKR. Hierfür wurden Blickdichte, doppelt verschlossene Randomumschläge bereitgestellt. Diese waren fortlaufend mit der Patienten-ID nummeriert. Darin enthalten war die Therapiereihenfolge, nämlich ob die PatientInnen zuerst eine manuelle Lymphdrainage oder eine intermittierende pneumatische Kompression erhalten. Nachdem den PatientInnen nach positivem Screening und schriftlicher Einwilligung zur

Studie eine Patienten-ID zugeteilt wurde, wurde der zugehörige Umschlag geöffnet und den PatientInnen die jeweilige Therapiereihenfolge zugeteilt.

2.4 Case Report Form

Vor Beginn der ersten Therapiesitzung wurden relevante Daten zum Lymphödem erhoben (siehe Anlage: Case Report Form). Zudem wurde der Ablauf jeder Sitzung dokumentiert. Es wurde jede der 5 Messungen mit dem jeweiligen Messergebnis in Liter bis auf die 4 Nachkommastelle übertragen. Das vollständige Ausfüllen des Fragebogens „Lebensqualität bei Lymphödem“, des Fragebogens „Therapie“ nach manuelle sowie nach intermittierender pneumatischer Kompression und der Fragebogen „Kontrolle“ wurde kontrolliert und dokumentiert.

2.5 Durchführung der Therapie

2.5.1 Manuelle Therapie

Die manuelle Lymphdrainage von 45 Minuten wird durch einen Physiotherapeuten der Abteilung für Physiotherapie am Universitätsklinikum Regensburg nach gängigen Standards durchgeführt. Jeder behandelnde Therapeut ist durch eine zertifizierte, 4-wöchige Lymphdrainage-Fortbildung mit Abschlussprüfung qualifiziert und in der Behandlung von Lymphödem erfahren. Die Auswahl der Therapeuten erfolgte zufällig, es konnte auf einen Pool von 8 Therapeuten zurückgegriffen werden.

2.5.2 Intermittierende pneumatische Kompressionstherapie

Bei dem Studiengerät handelte es sich um das Gerät „Lympha Press Mini – 12-Stufen-System“ in der Kombination mit der anpassbaren „Hosenmanschette“ jeweils vom Hersteller Villa Sana GmbH & Co. Medizinische Produkte KG.



Abbildung 1: Lympha Pants 24-Kammer-Hosenmanschette (12 je Seite) für Lympha Press® Geräte

Quelle: Villa Sana GmbH & Co. medizinische Produkte KG

Die korrekte Anlage des Studiengerätes erfolgte durch den Studienarzt. Dieser wurde vorab vom Hersteller in der Handhabung geschult und zertifiziert (siehe Anlage: Zertifikat „Anwender LymphaPress®“). Bei der Therapie trugen die PatientInnen neben der Unterwäsche eine spezielle Hygienehose (Einmalartikel). Bei der Anlage der in der Größe (Umfang) anpassbaren Manschette wurde auf einen optimalen Sitz geachtet. Äquivalent zur manuellen Therapie wurde die intermittierende pneumatische Kompression für 45 Minuten mit einem Druck von 80 mmHg in der Kompressionsphase durchgeführt. Der vorprogrammierte Behandlungszyklus betrug 30 Sekunden mit 24 Sekunden Kompressionsaufbau von distal nach proximal, gefolgt von einer 2-sekündigen Maximal-Kompressionsphase und Zyklusabschluss mit 4 Sekunden Dekompression.

Zeit- und Druck - gesteuerter Behandlungszyklus

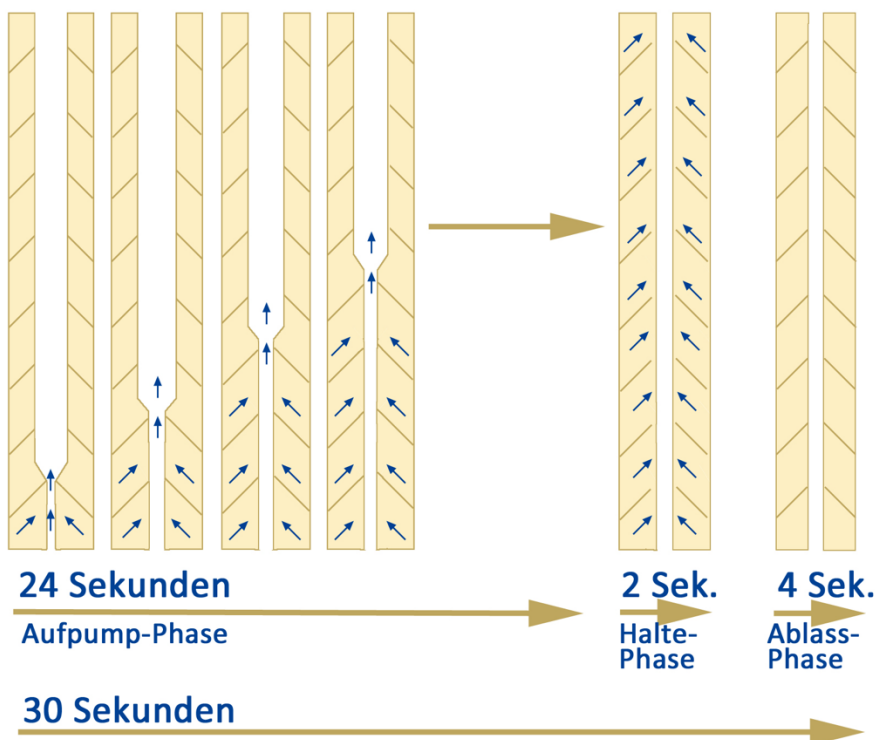


Abbildung 2: Kompressionszyklus der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie

Quelle: Villa Sana GmbH & Co. medizinische Produkte KG

2.6 Subjektive Datenerhebung

2.6.1 Fragebogen „Lebensqualität bei Lymphödem“

Bei Einschluss in die Studie wurde von jedem Teilnehmenden der Fragebogen „Lebensqualität bei Lymphödem“ ausgefüllt (siehe Anlage: Fragebogen „Lebensqualität bei Lymphödem“). Der von uns erstellte Fragebogen orientiert sich stark an den Fragebogen „LyQLI“. Dieser wurde von Klernäs, P. et al. entwickelt und ist ein validierter, zuverlässiger und ein sowohl in klinischen Alltag als auch in Studien eingesetzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität mit Lymphödem (99, 100). Die Ergebnisse wurden in die SPSS-Datei eingepflegt.

2.6.2 Fragebogen „Therapie“

Direkt im Anschluss der Lymphdrainage durch den Physiotherapeuten bzw. durch die intermittierende pneumatische Kompression durch das Gerät wurde von der PatientIn ein Fragebogen „Therapie“ (siehe Anlage: Fragebogen „Therapie“) ausgefüllt. Dieser hat 6 Items. Item Nummer 1 erfragt die Schmerzen während der Therapie mit einer

Visuellen Analogskala. Item 2 fragt das Auftreten von Missempfindungen in 5 Graduierungen ab. Bei Item 3 können diese spezifiziert werden. Bei Item 4 vom Likert-Typ wird abgefragt, ob die ProbandInnen die Therapie als angenehm empfanden, in 5 Abstufungen. Item 5 fragt ab, ob die Therapie als effektiv empfunden wurde, wieder mit einer 5-stufigen Antwortskala vom Likert-Typ. Item 6 stellt die Frage, ob die soeben erhalten Intervention von den ProbandInnen weiterempfohlen wird (ja/nein). Die Ergebnisse wurden zur statistischen Auswertung in SPSS übertragen.

2.6.3 Fragebogen „Kontrolle“

Zwei Tage nach der letzten Intervention erhielten die ProbandInnen im Rahmen der Nachkontrolle einen Fragebogen „Kontrolle“ (siehe Anlage: Fragebogen „Kontrolle“) mit 4 Items. Item 1 fragt nach dem subjektiven Langzeiteffekt (5 Graduierungen zwischen <12 Stunden bis >48 Stunden) der manuellen Lymphdrainage. Item 2 fragt in selber weise nach dem subjektiven Langzeiteffekt der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie. Item 3 fragt die ProbandInnen nach der bevorzugten Intervention (manuelle oder intermittierende pneumatische Kompression). In Item 4 werden die ProbandInnen befragt, ob Sie sich vorstellen könnten, die Therapie ausschließlich maschinell durchführen zu lassen (ja/nein).

2.7 Objektive Datenerhebung

Für die objektive Datenerhebung kam ein moderne 3D-Kameratechnik zum Einsatz. Diese bietet im Gegensatz zu anderen Verfahren wie etwa Wasser-Verdrängungsmethode oder Umfangmessungen besonders akkurate Messergebnisse bei gleichzeitiger hervorragender klinischer Anwendbarkeit (101).

2.7.1 Markierung

Damit die 3D-Scans später bei der computergestützten Bearbeitung optimal und reproduzierbar übereinandergelegt werden und auch im zeitlichen Verlauf reproduzierbare exakte Messergebnisse erhoben werden konnten, wurden fixe anatomische Landmarken zunächst mit einem permanenten Filzstift auf die Haut des entkleideten Beines angebracht. Diese waren für das distale Ende der unteren Extremität: distaler Pol Malleolus medialis, distaler Pol Malleolus lateralis, mediale Achillessehne 5 cm kranial vom Boden gemessen; für das proximale Ende der

Messung an der unteren Extremität bei 90° flektierten Knie: der distale Patella-Pol, sowie Beginn der Kniebeuge-Hautfalte medial und lateral des Kniegelenks. Durch die Markierung mit dem permanenten Filzstift waren die Punkte auch nach drei bzw. fünf Tagen wieder auffindbar. Falls die Markierungen nach drei beziehungsweise nach fünf Tagen bereits zu verblassen begannen, wurden Sie vom Studienarzt erneuert.



Abbildung 3: Markierungen

2.7.2 3D-Scan

Nach Anbringen der Anatomischen Referenzen wurde das betroffene, entkleidete Bein mit dem 3D-Scanner Artec EVA der Firma Artec, Luxemburg unter Verwendung des Programmes Artec Studio 14 Professional x64 14.1.2.39 angefertigt. Dabei wurde das zu scannende Bein führend in eine leichte Schrittstellung gebracht. Zudem wurde

angeleitet, die Longitudinalachse des Unterschenkels etwa im Lot zum Boden zu bringen und zu halten.

Nach Abschluss des Scanvorgangs wurden als erstes eine Qualitätskontrolle des Scans durchgeführt. Hierfür wurde der automatisch generierte Bilddatensatz gesichtet: Es wurde darauf geachtet, dass der gesamte zu erfassende Bereich (Unterschenkel) in einem einzelnen Scandurchgang erfasst wurde. Des Weiteren sollte die Fehlerrate (ein von der Software automatisch ermitteltes Gütekriterium des Scanvorgangs) unter den empfohlenen 10.0 sein. War eines dieser Kriterien nicht erfüllt oder wirkte das Ergebnis unzufrieden stellend, wurde der Scan unmittelbar solange wiederholt, bis er den nötigen Qualitätskriterien entsprach.

Die jeweiligen Scans erfolgten direkt vor der jeweiligen Therapie, direkt im Anschluss sowie nach drei Tagen. Insgesamt wurden so 5 Scans angefertigt: Vor Therapie A, Nach Therapie A, Kontrolle Therapie A nach drei Tagen (Identisch mit Zeitpunkt "vor Therapie B"), nach Therapie B, Kontrolle Therapie B nach drei Tagen. Sie wurden (automatisch) im Bildbearbeitungsprogramm fortlaufend mit eins bis fünf nummeriert. Alle 5 Scans wurden nach demselben Algorithmus bearbeitet.

2.7.3 Bildbearbeitung

Die Bearbeitung erfolgte nach einem festgelegten Algorithmus: Als ersten Schritt wurden mit Hilfe der Option „Eraser“ im Reiter „Editor“ grob die unnötigen vom Scanner erfassten Bereiche (z.B. Boden, das nicht zu scannende Bein usw.) entfernt.

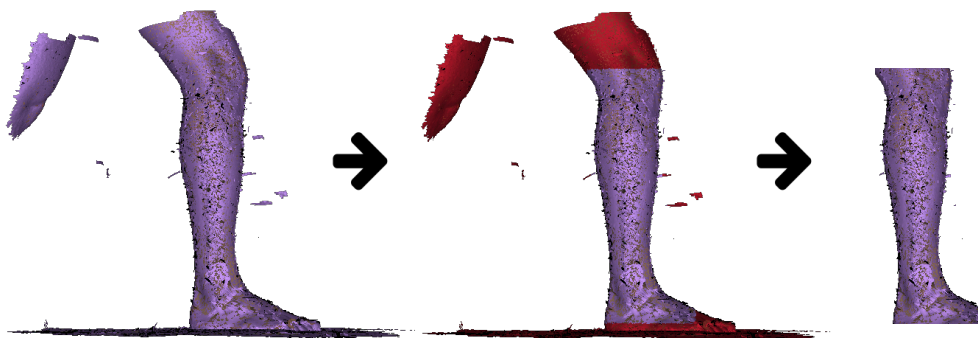


Abbildung 4: Eraser: Entfernen nicht relevanter Abschnitte

Im Anschluss wurden schrittweise die Funktionen „Global registration“, „Outliner removal“ und „Sharp fusion“ im Reiter „Tools“ angewendet.



Abbildung 5: Tools: Aufbereiten der Bilddatensätze für die Messung

Die nun entstandenen „Sharp fusion Scans“ wurden für die weitere Bearbeitung dupliziert. Als nächster Schritt folgte die „Texture“ der einzelnen Scans.

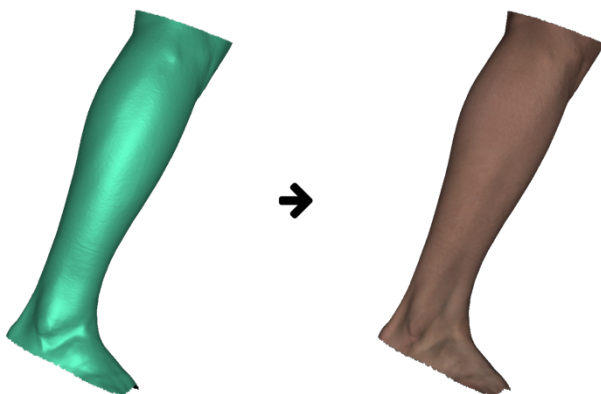


Abbildung 6: Texture: „bemalen“ der Bilddatensätzen mit realer Oberfläche

Nach Bearbeitung von allen Scans wurden diese mit der Funktion „Align“ automatisiert exakt übereinandergelegt, anschließend erfolgte anhand der Markierungen eine visuelle Kontrolle des exakten Alignements. Als nächster Schritt wurden alle fünf Scans in einem einzigen Arbeitsschritt auf exakt selber Höhe proximale und distale „abgeschnitten“ (mit der Funktion „Eraser, Rectangular selection“). Die beiden Schnittebenen lagen in der Ebene den vor den Scan angebrachten, distalen und proximalen, anatomischen Landmarken (siehe Abschnitt 2.6.1. Markierung) und wurden gegebenen Falls leicht angepasst. Nach dem Schneiden der Extremitäten entstanden Zylinderförmige Körper entsprechend dem Unterschenkel der PatientInnen.



Abbildung 7: Aligment & Zuschnitt: exaktes übereinanderlegen der Messbereiche und synchrones Zuschneiden auf exakt gleicher Höhe

Als letzten Schritt der Bildbearbeitung wurden die offenen proximalen und distalen Enden der Modelle mit der Funktion „Fix holes“ „verschlossen“.

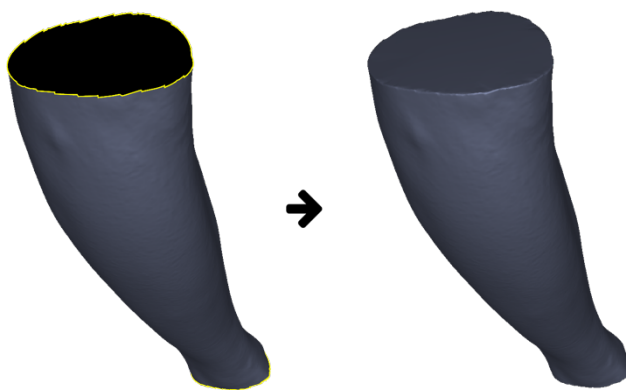


Abbildung 8: Fix holes: Erstellen eines Zylinders für die Volumenbestimmung

2.7.4 Volumenmessung

Die so entstanden zylinderförmigen Körper konnten nun mit der Funktion „Export meshes“ in das Dateiformat „.stl“ exportiert werden. Mit dem Tool „Modell-Info“ Programmes „3D-Tool, Version 13.00“ konnte das Volumen in 10^6 mm^3 (entspricht Litern) bis auf die vierte Nachkommastelle ausgegeben werden. Im Anschluss wurden die Messwerte sowohl handschriftlich in die CRF als auch digital in die SPSS-Datei übertragen.

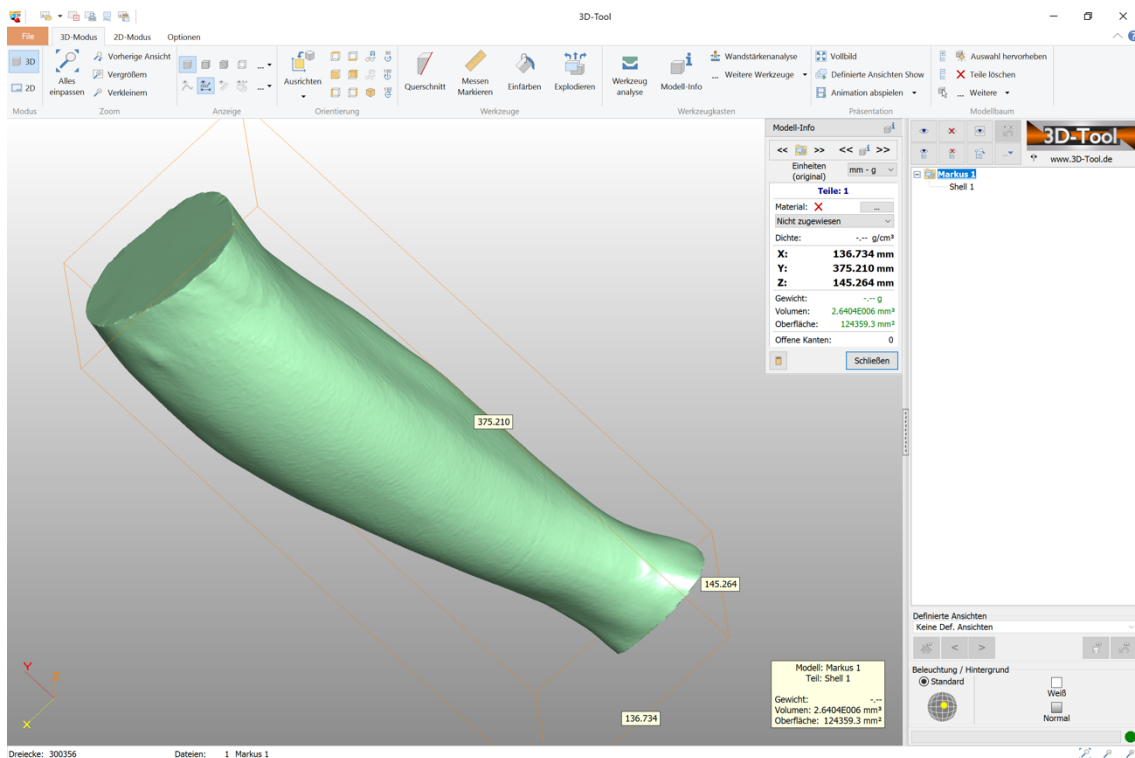


Abbildung 9: Volumenbestimmung: Softwaregestützte Volumenausgabe

2.8 Datenauswertung

Die in der „Case Report Form“, in den Fragebögen „Lebensqualität bei Lymphödem“ und „Therapie“ nach manueller Lymphdrainage und nach intermittierender pneumatischer Kompression sowie im Fragebogen „Kontrolle“ erhobenen Parameter wurden gemeinsam mit den fünf Volumenmessungen manuell in eine SPSS-Datei übertragen. Anschließend wurden die Daten in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Studien ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Programm IBM® SPSS® Statistics (Version 25, 64-Bit-Version).

Für die Auswertung werden zunächst alle erhobenen Daten deskriptiv mit geeigneten Kenngrößen (Mittelwert (SD), Maximum, Minimum, Perzentilen, absolute und relative Häufigkeiten) dargestellt. Für die Berechnung des Therapieeffekts und möglicher Carry-Over Effekte werden lineare gemischte Modelle verwendet. Die Lebensqualität wurde rein deskriptiv dargestellt, der subjektive Effekt und die Therapieakzeptanz wird mittels geeigneter Tests ausgewertet (t-Test für abhängige Stichproben, Wilcoxon Test, Fischer-Exakt-Test, usw.).

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten und Deskriptive Statistik

3.1.1 Screening und Enrollment

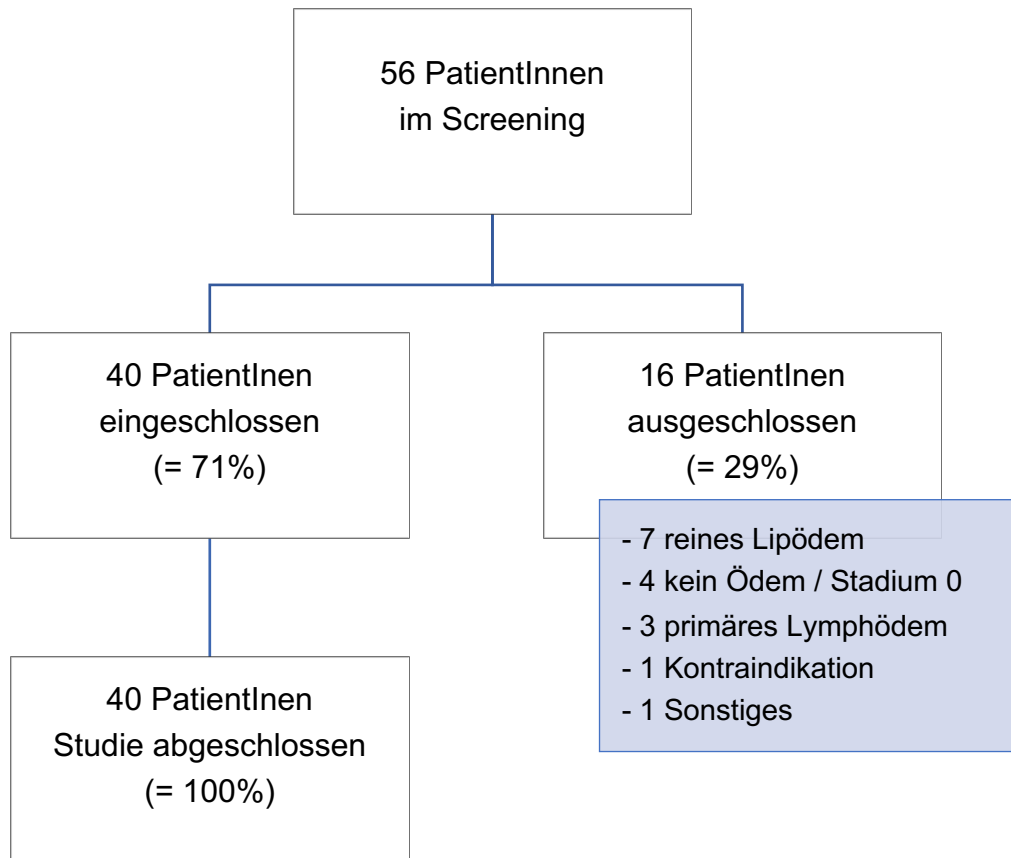


Abbildung 10: Studienbaum

3.1.2 Deskriptive Statistik

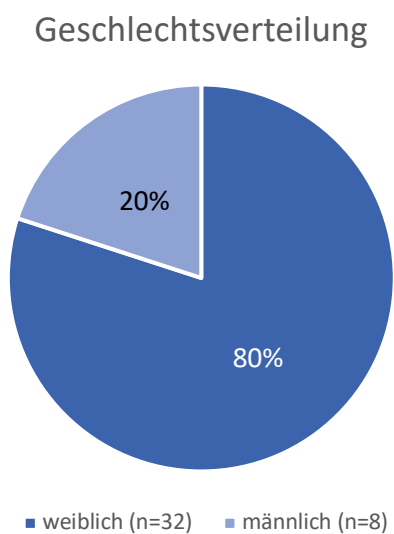


Abbildung 11: Geschlechterverteilung

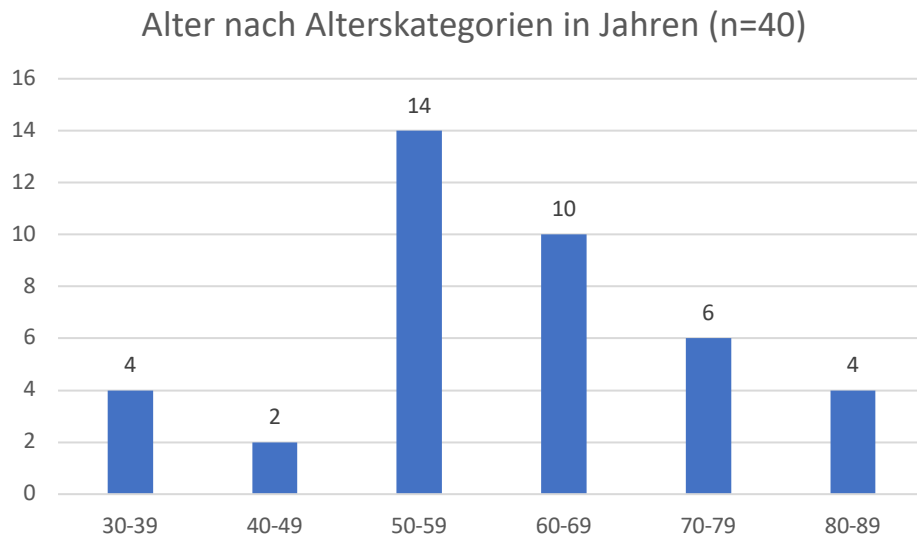


Abbildung 12: Alter nach Altersklassen

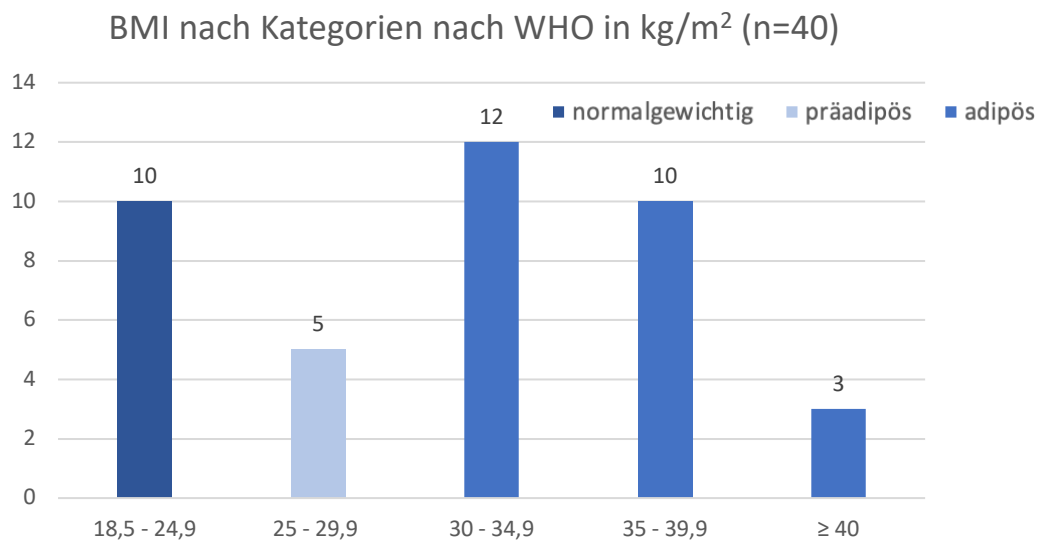


Abbildung 13: BMI nach Kategorien nach WHO

Von allen TeilnehmernInnen waren 15 (=27,5%) normalgewichtig (BMI 18,5-24,9 kg/m²) bzw. präadipös (BMI 25-29,9 kg/m²). Unter einer Adipositas Grad I-III (BMI ≥30 kg/m²) litten 25 (=62,5%) der ProbandInnen.

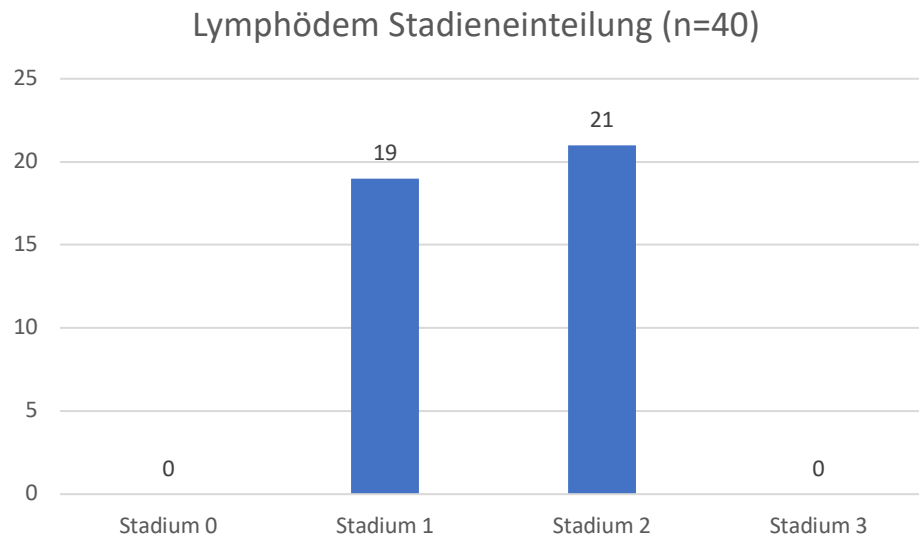


Abbildung 14: Lymphödem Stadieneinteilung

PatientInnen mit klinisch inapparenten Stadium 0 konnten nicht eingeschlossen werden, PatientInnen mit Stadium 3 stellten sich nicht vor. Stadium I und II waren fast gleich stark vertreten (47,5% beziehungsweise 52,5%).

Tabelle 2: Vorerkrankungen

Vorerkrankungen	40 (100%)
kardiopulmonal	26 (65%)
metabolisch	16 (40%)
musculoskeletal	12 (30%)
gynäkologisch (inkl. Malignome)	11 (27,5%)
pulmonologisch (inkl. Malignome)	6 (15%)
sonstiges gesamt (inkl. Malignome)	9 (22,5%)

Status nach Tumorerkrankung (n=40)

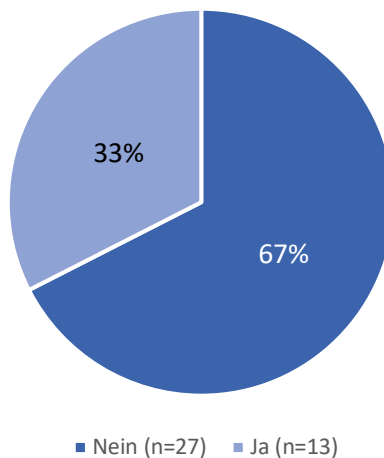


Abbildung 15: Status nach Tumorerkrankung

Tabelle 3: Voroperationen

Voroperationen	36 (90%)
gynäkologisch/urologisch (inkl. Malignome)	15 (37,5%)
orthopädisch/unfallchirurgisch	12 (30%)
angiologisch	11 (27,5%)
onkologisch (inkl. gynäkologisch/urologisch)	7 (17,5%)
sonstige gesamt	10 (25%)

Tabelle 4: Lifetime-Komplikationen

Komplikationen	8 (20%)
Erysipel	5 (12,5)
Pilzerkrankungen	4 (10%)
Lymphfisteln	0
gutartige Hauttumoren	0

Tabelle 5: Medikamenteneinnahme

Medikamenteneinnahme	30 (75%)
Antihypertonika	20 (50%)
Thyroxine	13 (32,5%)
Analgetika	11 (27,5%)
Psychopharmaka	5 (12,5%)
Antidiabetika	4 (10%)
sonstige gesamt	13 (32,5%)

Tabelle 6: Noxen

Noxen	Anzahl	Menge
Alkoholkonsum		
nein	33 (82,5%)	
ja	7 (17,5%)	21 g/Tag (± 19)
Nikotin		
nein	34 (85%)	
ja	6 (15%)	13 packyears (± 12)
Drogenkonsum		
nein	40 (100%)	
ja	0	-

Tabelle 7: Therapien

Therapieform	ggf. Spezifikation	Anzahl (gültige Prozent)
Kompressionsbehandlung		37 (92,5%)
Kompressionsart		
	Flachstrick	31 (83,8%)
	Rundstrick	6 (16,2%)
Kompressionsklasse		
	1 (leicht)	1 (2,7%)
	2 (mittel)	35 (94,6%)
	3 (kräftig)	1 (2,7%)
Kompressionshöhe		
	Unterschenkel	17 (47,2%)
	Oberschenkel	8 (22,2%)
	Kompressionshose	11 (30,6%)
manuelle Lymphdrainage		
	keine	12 (30%)
	1-mal/Woche	15 (37,5%)
	2-mal/Woche	13 (32,5%)
intermittierende pneumatische Kompression		1 (2,5%)

Therapieform	ggf. Spezifikation	Anzahl (gültige Prozent)
stationäre Entstauungstherapie		5 (12,5%)
Bewegungstherapie		36 (90%)
	Atemtherapie	2 (5,5%)
	Walking	15 (41,7%)
	Radfahren	12 (33,3%)
	Wassertherapie	14 (38,9%)
	Physiotherapie	11 (30,6%)
	Sonstiges	7 (19,4%)

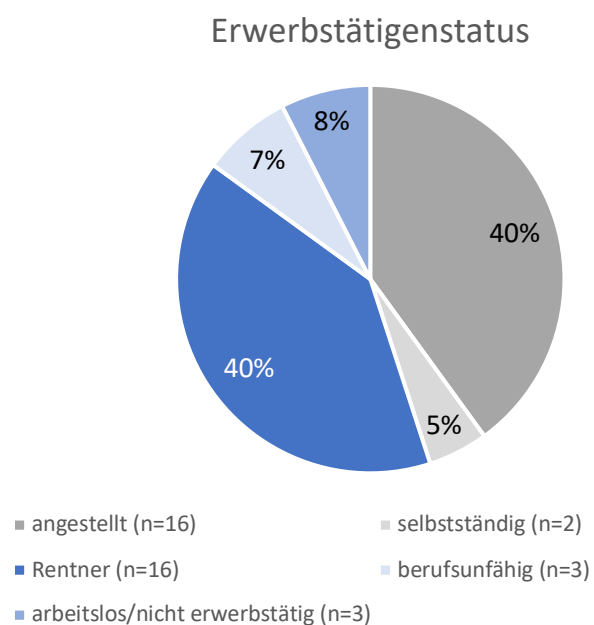


Abbildung 16: Erwerbstätigenstatus

Zusammengefasst waren 18 (=45%) Studienteilnehmende berufstätig, 22 (=55%) waren nicht erwerbstätig.

3.2 Subjektive Daten

3.2.1 Fragebogen „Lebensqualität bei Lymphödem“

Tabelle 8: Fragebogen "Lebensqualität bei Lymphödem"

Einschränkung der Lebensqualität	körperliche Beschwerden	psychosoziale Beschwerden	praktische Einschränkungen
Mittelwert	34,10 ($\pm 16,21$)	25,68 ($\pm 20,32$)	32,36 ($\pm 18,43$)
Minimum	8,33	2,08	8,33
Maximum	61,11	75,00	69,44
25. Perzentile	20,83	10,42	16,67
50. Perzentile	34,72	20,83	29,17
75. Perzentile	50,00	35,94	43,75

Die Summenscores der Subkategorien wurden in Prozent transformiert. Dabei entspricht 0% keiner Einschränkung der Lebensqualität. 100% ist der schlechteste mögliche Score und geht mit einer maximalen Einschränkung der Lebensqualität einher.

3.2.2 Subjektive Therapiebewertung

Die Auswertung der Fragebögen „Therapie“ und „Kontrolle“ sollten die subjektiven Parameter beider Therapien erfassen. Direkt nach der jeweiligen Therapie sollten die ProbandInnen die direkte Effektstärke subjektiv beurteilen.

Tabelle 9: subjektive Effektivität direkt nach Therapie

subjektive Effektivität		intermittierende pneumatische Kompression			Gesamt
		moderat	stark	sehr stark	
manuelle Lymphdrainage	moderat	2	5	0	7
	stark	6	9	5	20
	sehr stark	1	8	4	13
Gesamt		9	22	9	40

Niemand der Teilnehmenden empfand die Interventionen als „wenig“ oder „gar nicht“ effektiv (Daher wurden diese Antwortmöglichkeiten in der Tabelle zur besseren Lesbarkeit nicht dargestellt). Es fand sich eine Übereinstimmung in der subjektiven Effektivität beider Interventionen in 15/40 (37.5%) PatientInnen. 10/40 (25.0%) PatientInnen schätzten die Effektivität der intermittierenden pneumatischen Kompression höher als die der manuellen Lymphdrainage. Umgekehrt, also eine höhere Effektivität der manuellen Lymphdrainage gegenüber der Effektivität der intermittierenden pneumatischen Kompression nahmen die PatientInnen in 15/40 (37.5%) Fällen war. Eine statistische Analyse mit dem Wilcoxon Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der subjektiven Effektivität beider Therapien bei einem Signifikanzwert von $p = 0.257$.

Bei dem Kontrolltermin an Tag 5 sollten die ProbandInnen einschätzen, wie lange der Therapieeffekt anhielt.

Tabelle 10: subjektiver Langzeiteffekt

subjektiver Langzeiteffekt in Stunden		intermittierende pneumatische Kompression					Gesamt
		<12	12-24	24-36	36-48	>48	
manuelle Lymphdrainage	<12	4	1	0	1	0	6
	12-24	3	9	5	2	0	19
	24-36	0	5	3	4	1	13
	36-48	0	0	1	0	0	1
	>48	0	0	0	0	1	1
Gesamt		7	15	9	7	2	40

Den Langzeiteffekt beider Interventionen schätzten die PatientInnen in 17/40 (42.5%) gleich ein. Die PatientInnen, die den Langzeiteffekt bei der intermittierenden pneumatischen Kompression im Vergleich zur manuellen Lymphdrainage als langanhaltender einschätzten, beziffert sich auf 14/40 (35.0%) Fällen. Diejenigen, die den Effekt der manuellen Lymphdrainage im Vergleich als langanhaltender empfanden zählen 9/40 (22.5%). Der Wilcoxon Test zeigte keinen signifikanten Unterschied im subjektiven Langezeiteffekt beider Therapien bei einem Signifikanzwert von $p = 0.117$.

Das subjektive Schmerzempfinden während der jeweiligen Therapieapplikation sollten die PatientInnen direkt im Anschluss an die Intervention auf einer Visuellen Analogskala angeben.

Tabelle 11: Schmerzen während der Therapie

Schmerzerfassung mit der Visuellen Analogskala	manuelle Lymphdrainage	intermittierende pneumatische Kompression
Mittelwert	0,6 ($\pm 1,5$)	0,4 ($\pm 0,9$)
Minimum	0,0	0,0
Maximum	6,0	4,4
25. Perzentile	0,0	0,0
50. Perzentile	0,0	0,0
75. Perzentile	0,5	0,5

Im Wilcoxon Test zeigt sich kein signifikanter Unterschied der Schmerzwahrnehmung der PatientInnen zwischen den beiden Therapieformen ($p = 0.571$).

Missempfindungen während der Therapie wurde ebenfalls direkt im Anschluss daran mit einer Likert-Skala sowie Freitext erfasst.

Tabelle 12: Missempfindungen während der Therapie

Missempfindungen		intermittierende pneumatische Kompression			Gesamt
		keine	leichte	moderate	
manuelle Lymphdrainage	keine	32	5	0	37
	leichte	1	1	0	2
	moderate	0	1	0	1
Gesamt		33	7	0	40

Von allen PatientInnen klagte niemand über „starke“ bzw. „sehr starke“ Missempfindungen, bei der intermittierenden pneumatischen Kompression zudem

auch nicht über moderate Missempfindungen. Übereinstimmung in Beurteilung der Missempfindung während der Therapie fanden sich bei 33/40 (82.5%) Antworten. Zu schwächeren Missempfindung bei manueller Lymphdrainage gegenüber der intermittierenden pneumatischen Kompression zeigte sich in 5/40 (12.5%) Fällen, umgekehrt bei 2/40 (5.0%) Fällen.

Zur Spezifizierung der Missempfindungen gaben die PatientInnen bei der intermittierenden pneumatischen Kompression an, ein „Kribbeln“ in den Beinen, „leichte Verkrampfungen in den Waden“, „etwas Einschränkung in der Zwerchfellatmung“ und „unangenehmes Druckgefühl im Bauchbereich“ an. Bei der manuellen Lymphdrainage wurde „Kribbeln“, „Ameisenlaufen“, „Spannungsgefühl“ und „Wadenkrampf“ angegeben.

Ob Sie die Therapie als angenehm empfanden, wurden die PatientInnen im direkten Anschluss der jeweiligen Intervention gefragt.

Tabelle 13: Wie angenehm ist die Therapie?

Therapie angenehm		intermittierende pneumatische Kompression					Gesamt
		sehr unangenehm	eher unangenehm	weder noch	eher angenehm	sehr angenehm	
manuelle Lymphdrainage	sehr unangenehm	0	0	0	0	1	1
	eher unangenehm	0	0	0	1	0	1
	weder noch	0	0	0	0	0	0
	eher angenehm	0	1	3	3	4	11
	sehr angenehm	1	3	4	7	12	27
Gesamt		1	4	7	11	17	40

Bei diesem Item gab es eine Übereinstimmung bei 15/40 (37.5%) PatientInnen. Dabei empfanden bei diesem Kriterium 19/40 (47.5%) die manuelle Lymphdrainage der intermittierenden pneumatischen Kompression überlegen, andersherum in 6/40 (15.0%) Fällen. Die manuelle Therapie wurde mit einer Signifikanzwert von $p = 0.013$ (Wilcoxon Test) als angenehmer wahrgenommen als die intermittierende pneumatische Kompression.

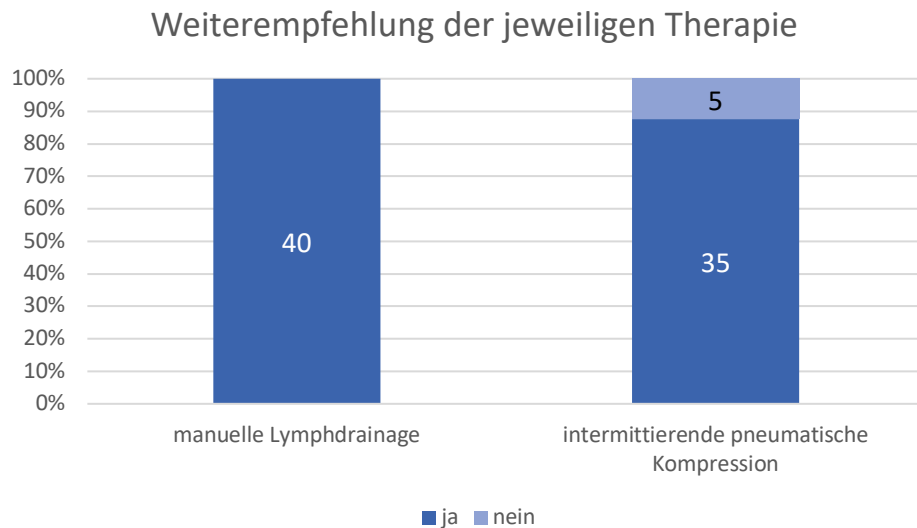
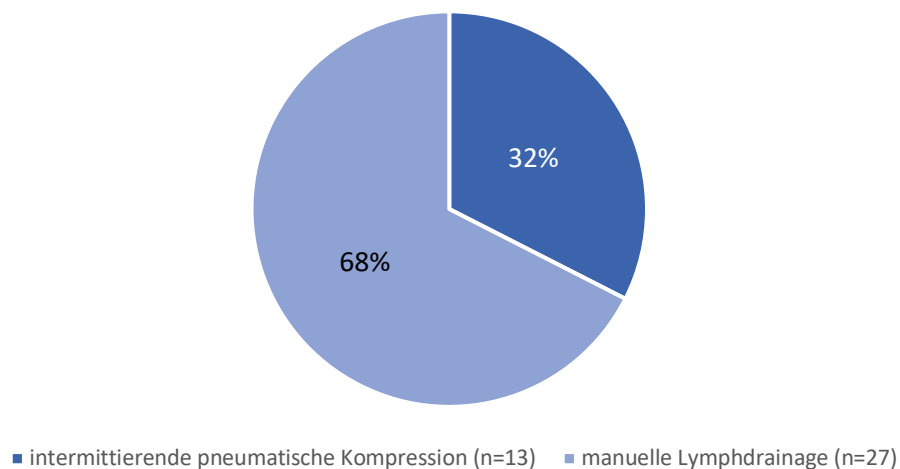


Abbildung 17: Weiterempfehlung der jeweiligen Therapie

Die manuelle Lymphdrainage wurde von allen 40 (100%) PatientInnen weiterempfohlen, die intermittierende pneumatische Kompression wurde von 35 (87.5%) der PatientInnen weiterempfohlen.

Welche Form der Lymphdrainage wird bevorzugt?



Bei der Abschlusskontrolle gaben etwa zwei Drittel (n=27, 68%) der PatientInnen an, die manuelle Lymphdrainage als Therapieform zu bevorzugen. Weder der Erwerbsstatus (erwerbstätig/nicht erwerbstätig) noch das Alter (<67 Jahre/≥67 Jahre) beeinflusste diese Entscheidung (p=1.000 bzw. p= 0,316).

Abbildung 18: Welche Drainageform wird bevorzugt

Akzeptanz ausschließlich intermittierende pneumatische Kompression

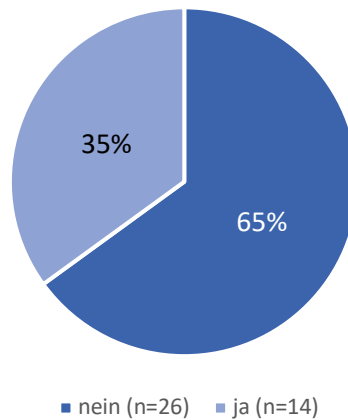


Abbildung 19: Ausschließlich intermittierende pneumatische Kompression

Die Frage, ob „Sie sich vorstellen können, die Lymphdrainage ausschließlich maschinell durchführen zu lassen?“ (Fragebogen Kontrolle) wurde nur in 14 Fällen (35%) mit ja beantwortet.

3.3 Objektive Daten

3.3.1 Übersicht

Tabelle 14: Volumendifferenz in ml

Volumen- differenz in ml	MLD	2-Tages-Effekt MLD	IPK	2-Tages-Effekt IPK
Mittelwert ($\pm$ SD)	-55,7 ($\pm$ 36,0)	-16,0 ($\pm$ 63,3)	-57,4 ($\pm$ 32,8)	-12,0 ($\pm$ 68,9)
Minimum	-142,4	-134,9	-123,9	-207,6
Maximum	+5,6	+130,5	-9,1	+108,9
25. Perzentile	-79,7	-58,9	-86,6	-61,0
50. Perzentile	-52,4	-29,9	-57,6	+0,8
75. Perzentile	-25,4	+29,2	-24,5	+36,0

Tabelle 15: Volumendifferenz in %

Volumen- differenz in %	MLD	2-Tages-Effekt MLD	IPK	2-Tages-Effekt IPK
Mittelwert ($\pm$ SD)	-1,47 ($\pm$ 0,85)	-0,39 ($\pm$ 1,74)	-1,53 ($\pm$ 0,80)	-0,27 ($\pm$ 1,85)
Minimum	-3,72	-3,77	-3,06	-6,24
Maximum	+0,19	-3,60	-0,23	+2,72
25. Perzentile	-2,03	-1,51	-2,22	-1,48
50. Perzentile	-1,45	-0,68	-1,41	+0,02
75. Perzentile	-0,85	+0,90	-0,87	+1,18

Mit einer einzigen Ausnahme bei einer Probandin (Volumenzunahme 5,6ml bzw. 0,19%) führte die jeweilige Intervention immer zu einer Volumenreduktion im therapierten Bein.

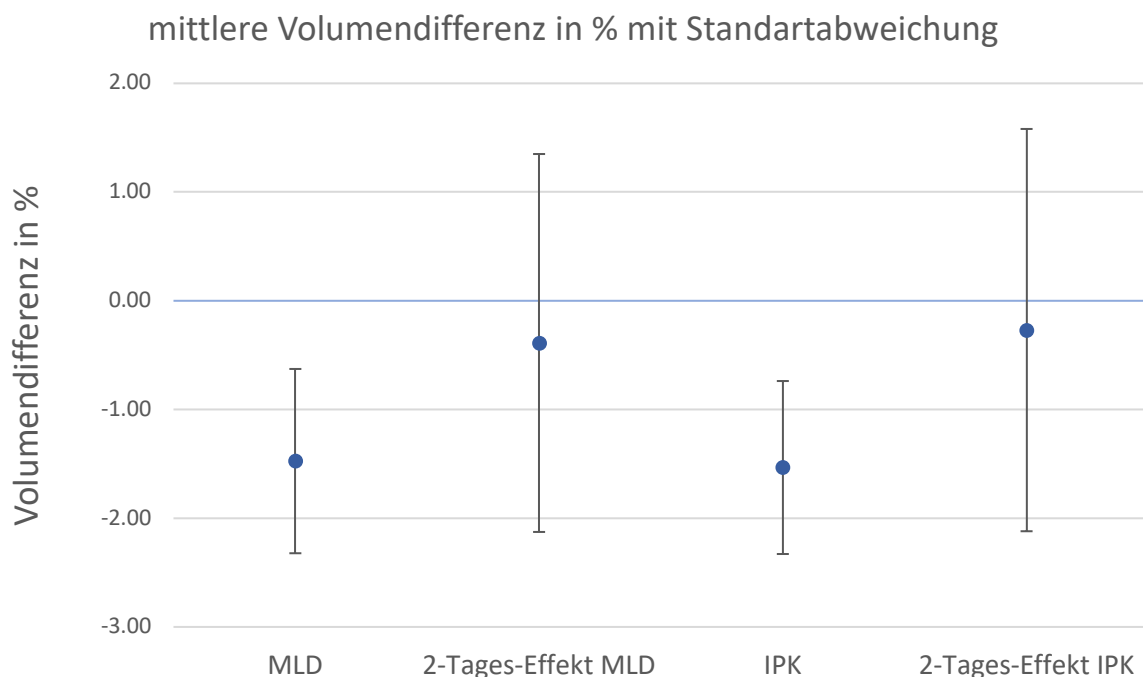


Abbildung 20: mittlere Volumendifferenz in % mit Standardabweichung

3.3.2 direkter Therapieeffekt der Interventionen

Das Baseline Volumen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Volumen-Differenz (Schätzer = -0.29, 95%-Konfidenzintervall = -0.56 / -0.02, $p = 0.037$).

Tabelle 16: paarweise Vergleich Effektstärke der Therapie

Vergleich Therapie	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
MLD - IPK	0,089	0,597	-0,249	0,427
IPK - MLD	-0,089	0,597	-0,427	0,249

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Effektstärke beider Interventionen ($p = 0,597$).

Tabelle 17: paarweise Vergleich, Einfluss der Reihenfolge der Therapie auf die Effektstärke

Randomisierte Reihenfolge	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1.MLD – 1.IPK	0,267	0,159	-0,109	0,642
1.IPK – 1.MLD	-0,267	0,159	-0,642	0,109

Die Therapiereihenfolge hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Effektstärke ($p = 0,159$).

Tabelle 18: paarweise Vergleich, Einfluss von Body-Mass-Index (Adipositas vs. Ø Adipositas) auf die Effektstärke

Therapieform	BMI Kategorie in kg/m ²	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall für Differenz	
				Untergrenze	Obergrenze
MLD	≥30 - <30	0,178	0,514	-0,368	0,725
	<30 - ≥30	-0,178	0,514	-0,725	0,368
IPK	≥30 - <30	0,425	0,126	-0,124	0,974
	<30 - ≥30	-0,425	0,126	-0,974	0,124

Weder bei der manuellen Lymphdrainage ($p = 0,541$) noch bei der intermittierenden pneumatischen Kompression ($p = 0,126$) hatte die Kategorie des Body-Mass-Index (Adipositas vs. Ø Adipositas) einen signifikanten Einfluss auf den Therapieeffekt.

Tabelle 19: paarweise Vergleich, Einfluss von Ödem-Stadium auf die Effektstärke

Therapieform	Ödem-Stadium	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall für Differenz	
				Untergrenze	Obergrenze
MLD	I - II	0,151	0,534	-0,336	0,638
	II - I	-0,151	0,534	-0,638	0,336
IPK	I - II	0,154	0,531	-0,340	0,649
	II - I	-0,154	0,531	-0,649	0,340

Das Lymphödemstadium hatte bei keiner der beiden Therapieformen einen signifikanten Einfluss auf die jeweilige Effektstärke ($p = 0,534$ bzw. $p = 0,531$).

3.3.3 2-Tages-Effekt der Interventionen

Baseline Volumen hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Volumen-Differenz (Schätzer = -0.28, 95%-Konfidenzintervall = -0.74 / 0.17, $p = 0.217$).

Tabelle 20: paarweise Vergleich 2-Tages-Effektstärke der Therapie

Vergleich Therapie	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
MLD - IPK	0,006	0,697	-0,026	0,038
IPK - MLD	-0,006	0,697	-0,038	0,026

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Effektstärke beider Interventionen ($p=0,697$). Die 2-Tages-Effekt waren mit einer Volumendifferenz von 0,39% ($\pm 1,74$) bei der manuellen Lymphdrainage bzw. 0,27% ($\pm 1,85$) bei der intermittierenden pneumatischen Kompression sehr gering bei gleichzeitig verhältnismäßig großer Standardabweichung (größer als der jeweilige mittlere, unmittelbare Therapieeffekt).

Tabelle 21: paarweise Vergleich, Einfluss der Reihenfolge der Therapie auf die 2-Tages-Effektstärke

Randomisierte Reihenfolge	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
1.MLD – 1.IPK	0,131	0,680	-0,507	0,769
1.IPK – 1.MLD	-0,131	0,680	-0,769	0,507

Die Therapiereihenfolge hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Effektstärke ($p=0,680$).

Tabelle 22: paarweise Vergleich, Einfluss von Body-Mass-Index (Adipositas vs. Ø Adipositas) auf die 2-Tages-Effektstärke

Therapieform	BMI Kategorie in kg/m ²	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall für Differenz	
				Untergrenze	Obergrenze
MLD	≥30 - <30	-0,791	0,154	-1,892	0,309
	<30 - ≥30	0,791	0,154	-0,309	1,892
IPK	≥30 - <30	1,229	0,042	0,044	2,413
	<30 - ≥30	-1,229	0,042	-2,413	-0,044

Bei der manuellen Lymphdrainage zeigte sich kein Einfluss der Body-Mass-Index-Kategorie (Adipositas vs. Ø Adipositas) auf den 2-Tages-Effekt ($p = 0,154$). Für die intermittierende pneumatische Kompression zeigte sich jedoch ein Einfluss des Body-Mass-Index auf den 2-Tages-Effekt. Nicht adipöse ProbandInnen (Body-Mass-Index <30 kg/m²) hatten im Vergleich zu adipösen ProbandInnen (Body-Mass-Index ≥30 kg/m²) eine um 1,229% stärkere Volumenreduktion ($p = 0,042$).

Tabelle 23: paarweise Vergleich, Einfluss von Ödem-Stadium auf die 2-Tages-Effektstärke

Therapieform	Ödem-Stadium	Differenz der Mittelwerte (I-J)	Signifikanz	95% Konfidenzintervall für Differenz	
				Untergrenze	Obergrenze
MLD	I - II	0,964	0,060	-0,043	1,972
	II - I	-0,964	0,060	-1,972	0,043
IPK	I - II	-0,196	0,720	-1,296	0,903
	II - I	0,196	0,720	-0,903	1,296

Das Lymphödemstadium hatte bei keiner der beiden Therapieformen einen signifikanten Einfluss auf die jeweilige 2-Tages-Effektstärke ($p = 0,060$ bzw. $p = 0,720$).

4 Diskussion

4.1 Relevanz der Studie

In Deutschland sind aktuell circa zwischen 1,2 bis 4,5 Millionen PatientInnen durch Erkrankungen des Lymphgefäß-Systems betroffen (15, 36). Die Krankheitsverläufe sind in der Regel chronisch und oftmals progredient (16). Der physische und psychische Leidensdruck der Erkrankten ist hoch (90, 91, 102). Die Gesamtkosten allein der konservativen Therapie beliefen sich im Jahr 2018 nach Schätzungen der BARMER und AOK in Deutschland auf über 1,6 Milliarden Euro (95-97), ein nicht unerheblicher Teil davon musste von den Betroffenen selbst getragen werden (97, 98). Dabei sind Folgekosten durch beispielsweise Invalidität oder Folgeerkrankungen aufgrund fehlender beziehungsweise unzureichender Therapie nicht berücksichtigt. Somit handelt es sich bei einem chronischen Lymphödem um ein für den oder die Betroffene(n) persönlich und auch für die Gesellschaft ökonomisch höchst relevantes Krankheitsbild. Trotzdem gibt es kaum belastbare Daten zur Versorgungssituation von PatientInnen mit chronischem Lymphödem (103). Regionale Studien im Bochum und Fulda zeigten eine Unterversorgung mit Physiotherapeuten (94, 104). Persönliche Erfahrungsberichte von PatientInnen und Physiotherapeuten stützen diese Annahmen („bis 6 Wochen Wartezeit für einen Termin zur manuellen Lymphdrainage“). Wie desolat die Versorgung von Betroffenen ist, lässt eine Auswertung im GEK Heil- und Hilfsmittelreport aus dem Jahre 2008 erahnen: Trotz korrekter Diagnose eines Lymphödems bei BrustkrebspatientInnen erhielten nur 24% die korrekte, leitliniengerechte Therapie (Lymphdrainage und Kompressionstherapie), 46% erhielten nur einen Teil der Therapie und 26% blieben sogar komplett ohne adäquate konservative Maßnahmen (36, 105). Auch wenn gute Studien und belastbare Daten zur Epidemiologie von chronischen Lymphödem und deren Versorgungssituation in Deutschland fehlen, muss aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten von einer insuffizienten Versorgungssituation ausgegangen werden. Diese massive Versorgungslücke könnte durch eine Heimtherapie wie die intermittierende pneumatische Kompressionstherapie zumindest teilweise aufgefangen werden. Entscheidend hierfür wäre aber eine Untersuchung zur Effektstärke, vor allem im Vergleich zur Goldstandardtherapie der manuellen Lymphdrainage. In der internationalen Literatur wurden nach unseres Wissens nach zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine derartigen Studien publiziert. Prinzipiell besteht

bei der Therapie des chronischen Lymphödems im Allgemeinen, in der manuellen Lymphdrainage und intermittierenden pneumatischen Kompression im Speziellen eine unzufrieden stellende Studienlage (106, 107).

4.2 Material und Methoden

4.2.1 Material

In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich PatientInnen mit sekundärem Lymphödem untersucht, um eine bessere Vergleichbarkeit unter den ProbandInnen zu gewährleisten. Zudem besteht bei anlagebedingten Störungen des Lymphsystems eine andere Pathophysiologie (12-14). Des Weiteren ist die Inzidenz für diese Form des chronischen Lymphödems sehr gering, was die Rekrutierung von ProbandInnen sehr schwierig machen würde (30, 31). In unserer Forschungsgruppe besteht vor allem Expertise in der Diagnostik, Behandlung und Erforschung von PatientInnen mit Lymphödem an der unteren Extremität. Aus diesem Grund konzentrierten wir uns auf die Untersuchung von Lymphödememen der Beine.

4.2.2 Messmethoden

In zahlreichen Studien wird zur objektiven Evaluation des Therapieerfolges der Lymphdrainage an den Extremitäten die Volumetrie herangezogen. In Übersichtsarbeiten gehört es zu den wichtigsten objektivierbaren und allgemein anerkannten Kriterien für die Wirksamkeit der Therapie (49).

Limitierend dabei ist, dass dieses rein quantitative Kriterium keine Rückschlüsse auf die physiologischen und funktionellen Vorgänge im Gewebe zulässt und Langzeiteffekte im (Lymph-)Gewebe nicht berücksichtigt. Verlässliche und aussagekräftige Messmethoden hierzu sind bisher nicht etabliert. (107).

Zur Messung des Extremitäten-Volumina gibt es einige direkte und indirekte Methoden. Weit verbreitet sind nach wie vor die auf Umfangsmessungen basierenden Verfahren Frustum Sign Model, Disc Model, Partial Frustum Model (108-110). Ebenfalls etabliert sind 3D-Volumetrie anhand von MRT- und CT-Bilddatensätzen. Aktueller Goldstandard ist die Wasserverdrängungsmethode. Studien zum Vergleich dieser etablierten Messmethoden zeigten, dass die Wasserverdrängungsmethode in den meisten Fällen weiterhin die präziseste Methode ist. Die umfangbasierte Volumenmessungen dienen demnach lediglich zur schnellen, jedoch ungenauen

Einschätzung bzw. in Fällen, in denen die Wasserverdrängungsmethode nicht eingesetzt werden kann (109, 111). Ebenfalls hohe Präzision zeigen die 3D-Volumetrien mittels CT und MRT Aufnahmen, diese sind aber zum einen wegen der Strahlenbelastung und zum anderen wegen der hohen Kosten und Aufwand nur bedingt im klinischen Alltag einsetzbar (109, 111). Als Vorteil jedoch bieten die bisher genannten Methoden im Vergleich zur Wasserverdrängungsmethode die Möglichkeit, nur Abschnitte von Extremitäten zu messen, beispielsweise den Unterschenkel ohne den Fuß (110).

Eine weitere, vergleichsweise neue und in Publikationen noch wenig verwendete Methode ist die Perometermessung. Mit Hilfe von parallelen Lichtvorhängen wird die zu untersuchende Extremität abgetastet und vermessen. Sie zeichnet sich durch eine gute Interrater-Reliabilität im Vergleich mit Umfangsmessungs-basierten Methoden aus (112-115). Jedoch wird im Vergleich zur Wasserverdrängungsmethode das zu messende Volumen in der Regel überschätzt (113). Die Wasserverdrängungsmethode bleibt damit Goldstandard (109, 110, 116-119). Diese hat jedoch in der Anwendung entscheidende Nachteile: Sie ist zeitlich und technisch aufwendig. Partielle Messungen von Extremitätenabschnitten ist nicht möglich. Zudem ist sie unhygienisch und geht mit enormem Wasserverbrauch einher. Weitere Limitationen sind die Kontraindikationen: bei Hautdefekten, Wunden und vielen Hauterkrankungen kann sie nicht durchgeführt werden. Somit kommt sie auch nicht unmittelbar postoperativ nach Operationen im Bereich des Lymphsystems in Frage.

Neueste, tragbare 3D-Kamerasysteme bieten hier eine sinnvolle, einfach anwendbare und vor allem präzise Alternative. Es konnte gezeigt werden, dass 3D-Volumetrien im Vergleich zur Wasserverdrängungsmethode ebenso reproduzierbare und akkurate Messergebnisse liefern (101). Für die Studie haben wir uns für den hochauflösenden Scanner „Artec Eva“ entschieden. Als portabler Einhand-Scanner bietet dieser das Beste Verhältnis aus Anwendbarkeit, Präzision und Kosteneffizienz (120, 121).

Neben den objektiven Messparametern wurden auch subjektive Kriterien abgefragt. Compliance und Therapieadhärenz sind Schlüsselfaktoren für die erfolgreiche Therapie, allen voran in der Erhaltungsphase der komplexen physikalischen Entstauungstherapie. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl Krankheitsverlauf als auch Lebensqualität damit im direkten Zusammenhang stehen (16). So konnte beispielsweise bei Brustkrebspatientinnen mit Armlymphödem gezeigt werden, dass eine „gute“ Compliance im Vergleich zu einer „angemessenen“ bzw. „schlechten“

Compliance zur Kompressionstherapie mit einer Langzeitvolumenreduktion von 25% einhergeht und somit der wichtigste prädiktive Faktor für den Erfolg der komplexen Entstauungstherapie ist (122). In der aktuellen Literatur besteht Konsens, dass für eine erfolgreiche Therapie eine gute Compliance ein wesentlicher Schlüsselfaktor ist (123-125). Aus diesem Grund war für diese Studie ein entscheidender Baustein, mittels geschlossener Fragen eine grundsätzliche Compliance der ProbandInnen zu erfassen (siehe Anlage: Fragebogen „Therapie“, Fragebogen „Kontrolle“). Neben subjektiver Therapiewahrnehmung und Effektstärke wurde erfragt, welche Therapieform bevorzugt wird und ob eine ausschließliche Anwendung der intermittierenden pneumatischen Kompression in Frage kommt. Auf eine weitere Differenzierung in den Antwortmöglichkeiten wurde verzichtet. Zum einen, weil aufgrund der geringen Fallzahl wenig signifikante Ergebnisse bei offenen Fragen/differenzierten Antwortmöglichkeiten zu erwarten waren. Zum anderen, weil es sich um eine bisher nicht untersuchte Fragestellung handelt und daher noch unklar ist, in welche Richtung und Tiefe die Differenzierung überhaupt gerichtet sein soll.

4.2.3 Therapiemethoden

Für die intermittierende pneumatische Kompressionstherapie gibt es verschieden Geräte und Manschetten. Vor allem im Hinblick auf die Fragestellung einer möglichen Erweiterung/Implementierung der Therapie im häuslichen Umfeld haben wir uns für das speziell für die Heim- beziehungsweise Selbsttherapie optimierte Gerät „Lympha Press Mini – 12-Stufen-System“ mit der variablen Druckkontrolle von 20 bis 80 mmHg entschieden. In der Literatur finden sich differenzierte, teils widersprüchliche Angaben zum optimalen Druck. Dabei haben variable Faktoren wie beispielsweise der Fibrosierungsgrad des Lymphsystems, der variable, bei Lymphödemen bis zu 18 mmHg erhöhte subkutane Gewebedruck oder schlicht die Masse an Weichteilgewebe deutliche Einfluss auf den optimalen Kompressionsdruck. Die Angaben variieren von 50 mmHg bis 120mmHg (61, 62, 126, 127). Bisher gibt es allerdings keine ‚best practice guideline‘ (61, 62, 128). Zugunsten einer möglichst guten Vergleichbarkeit der Ergebnisse entschieden wir uns – auch aufgrund der ungenügenden Datenlage – gegen eine individuelle Druckeinstellung und für eine für alle PatientInnen gleiche Druckeinstellung von 80mmHg. Dieser Applikationsdruck wurde von allen PatientInnen für die gesamte Anwendungsdauer toleriert.

Die Inflations-, Kompressions- und Deflationszeiten mit einer Zykluslänge von 30 Sekunden wurden durch das Gerät vorgegeben (Abbildung 2: Kompressionszyklus der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie). Eine Studie empfiehlt eine Inflations- und Deflationszeit von je 50 Sekunden (127). Weitere Studien zur Optimierung der Kompressionszyklen, auch in Abhängigkeit von den beeinflussenden Faktoren, wären hier notwendig. Um eine Reproduzierbarkeit der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie sicher zu stellen, wurde bei jedem Probanden und jeder Probandin mit den exakt selben Behandlungsparametern therapiert.

Eine exakt identische manuelle Lymphdrainage ist zwischen verschiedenen Therapeuten naturgemäß nicht möglich. Nicht einmal der immer gleiche Therapeut kann gewährleisten, in jeder Therapiesitzung die exakt gleiche Drainageintensität und -Effektivität anzuwenden. Ein Unterschied in den Fähigkeiten verschiedener Therapeuten ist trotz standardisierter und zertifizierter Ausbildung immer vorhanden. In Zusammenschau dieser Umstände scheint eine Festlegung auf einen einzigen Therapeuten nicht sinnvoll. Daher haben wir die Lymphdrainage von acht unterschiedlichen, zertifizierten und in der Lymphdrainage erfahrenen Therapeuten am Universitätsklinikum Regensburg durchführen lassen. Dadurch sollen therapeutenabhängige Schwankungen in den Messparametern der subjektiven und objektiven Datenerhebung ausgeglichen werden.

Erstaunlicherweise konnte keine Literatur gefunden werden, die die notwendige beziehungsweise empfohlen Zeitdauer einer Therapiesitzung zur manuellen Lymphdrainage untersucht. Auch die Leitlinien geben hierzu keine konkrete Empfehlung ab. Für die intermittierende pneumatische Kompression gibt es nur wenig Daten mit niedriger Evidenz und moderater Qualität. Diese empfehlen Anwendungsdauern von 45-60 Minuten (128). Daher orientierten wir uns an gängigen Verordnungspraxis. Die PatientInnen erhielten für beide Therapiemethoden die exakt gleiche Therapiedauer von 45 Minuten.

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Deskriptive Statistik

Die untersuchte Studiengruppe wies einen Anteil weiblicher Probandinnen von 80% auf. Zwei epidemiologische Studien für das sekundäre Lymphödem zeigten einen Anteil der Frauen an den jeweiligen Studienpopulationen von 83% bzw. 81% auf, also

einer sehr ähnlichen Geschlechterverteilung (28, 30). In diesen und in einer weiteren Studie wird das mittlere Alter der Betroffenen mit 66,9 (+/-16,5), 59,7 (27-82) und 57,9 (34-76) Jahren angegeben (28, 30, 130). Unsere Studienteilnehmenden waren mit einem mittleren Alter von 59,4 (+/-14,0) Jahre im vergleichbaren Altersbereich.

Viele Studien betonen die nahezu hundertprozentige Prävalenz von Komorbiditäten bei sekundären Lymphödemen (31, 35, 37). Auch alle unsere PatientInnen litten jeweils an mindestens einer Vor- oder Begleiterkrankung. Eine gesonderte Betrachtung der PatientInnen mit Status nach Malignom zeigte einen Anteil von 33%. Wie eingangs bereits erwähnt, gibt es keine genaueren epidemiologischen Daten hierzu, die Angaben variieren mit etwa 15,5% - 50,8% stark (19, 28, 30, 31).

Die Lebenszeitprävalenz von Komplikationen infektiöser Natur aufgrund eines Lymphödems belaufen sich in etwa auf 29% (28, 29). Über die Häufigkeit anderer in der Case-Report-Form abgefragten Komplikationen (Lymphfisteln, Papillomatosis cutis lymphostatica) ist nichts bekannt. In unserer Studienpopulation litten 20% (=8) der PatientInnen in der Vergangenheit schon einmal an Infektionen (Erysipel, Pilzkrankungen) aufgrund Ihres Lymphödems.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass die untersuchten Parameter dieser Studie mit Arbeiten zur Epidemiologie des Lymphödems gut vergleichbar sind und man daher von einer hohen Repräsentativität der hier untersuchten Stichprobe ausgehen kann.

In unserer Studie fiel auf, dass nur 77,5% (n=31) der PatientInnen die korrekte Kompressionsbehandlung (mit Flachstrick-Material), die mit Abstand wichtigste Basistherapie (49, 131), erhielten. 30% erhielten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme aktuell keine regelmäßige manuelle Lymphdrainage, nur eine einzige Patientin war mit einem Heimgerät zur intermittierenden pneumatischen Kompression versorgt. In Gesamtheit betrachtet erhielten nur 57,5% (n=23) die korrekte, leitliniengerechte, komplette Therapie Ihres Lymphödems (16). Dies untermauert die These der weit verbreiteten Unterversorgung und Falschversorgung von LymphödempatientInnen (36, 94, 104, 105). Beispielsweise zeigte Auswertung der Nachbehandlung von Brustkrebspatientinnen im Rahmen des GEK-Heil-und Hilfsmittel-Reports von 2008 zeigte, dass nur 24% der Patientinnen die leitliniengerechte Therapie erhielten (105).

4.3.2 Subjektive Daten

Bei dem „Fragebogen zur Lebensqualität“ handelt es sich um eine eigene Übersetzung ohne Validierung des Fragebogen „LyQLI“ von Klernäs, P. et. al. (99, 100). Auf Deutsch gibt es keine validierten Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität bei PatientInnen mit Lymphödem. Eine Validierung unserer Übersetzung war uns im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Dennoch haben wir uns dazu entschieden, eine Abfrage der Lebensqualität in unserer Datenerhebung einzubinden. Es ging um eine orientierende Abschätzung, wie stark die Lebensqualität der untersuchten Stichprobe eingeschränkt ist. Cornelissen, A.J.M., et al. sprechen in Ihrer Übersichtsarbeit zu „Quality of Life Questionnaires (...)“ eine klare Empfehlung für den „LyQLI“ aus (132). Mit Scorings von 34,1% in „körperliche Beschwerden“, 25,68% in „psychosoziale Beschwerden“ und 32,36% in praktische Beschwerden sind die Einschränkung der Lebensqualität der ProbandInnen ähnlich stark ausgeprägt, wie die von Teilnehmenden anderer Studien, welche den „LyQLI“ benutzten (133, 134).

Besonderes Augenmerk liegt neben den objektivierbaren Effekten auch auf die subjektive Wahrnehmung der PatientInnen. Wie eingangs erwähnt, ist die Compliance maßgeblicher Faktor für den Therapieerfolg (123-125). Eine geringe Ausprägung von Nebenwirkungen, gute Verträglichkeit und das Vertrauen in die Wirksamkeit der Therapie stützt die Compliance (135). Weder beim direkten Therapieeffekt, beim Langzeiteffekt, bei den Schmerzen noch bei den Missempfindungen zeigten sich signifikante Unterschiede in der Beurteilung beider Therapien durch die ProbandInnen in der vorgelegten Studie. Jedoch empfanden die ProbandInnen die manuelle Lymphdrainage statistisch signifikant als angenehmer, wenn auch nur fünf (12,5%) PatientInnen die intermittierende pneumatische Kompression als unangenehm beziehungsweise als sehr unangenehm empfanden. Das wiederum könnte der Grund dafür sein, weshalb trotz Fehlen eines Unterschiedes in der subjektiven Effektivität, Missempfindungen und Schmerzen 68% der ProbandInnen trotzdem die manuelle Lymphdrainage der intermittierenden pneumatischen Kompression vorziehen. Auch wird die intermittierende pneumatische Kompression weniger oft weiterempfohlen (100% bei manueller Therapie, 87,5% bei intermittierend pneumatischer Kompressionstherapie). Nur ein Drittel der PatientInnen war bereit, die Therapie ausschließlich mit dem Gerät durch zu führen. Über weitere Gründe für die Diskrepanz zwischen dem fehlenden Unterschied in der Therapiebewertung einerseits und die dennoch klare Bevorzugung der manuellen Lymphdrainage andererseits kann nur

spekuliert werden. Keinen Einfluss auf die Präferenz in der Therapiewahl scheinen Alter und Erwerbstätigenstatus zu haben. Von großer Bedeutung ist vermutlich die psycho-soziale Interaktion zwischen PhysiotherapeutIn und PatientIn. Bei allgemein hohem Leidensdruck können die Betroffenen von einer positiven, supportiven Kommunikation mit Ihren Therapeuten enorm profitieren (91-93), ein Gerät kann dies selbstverständlich nicht leisten. Ein weiterer Aspekt könnte möglicherweise eine skeptische Grundhaltung gegenüber einer Therapie mit Geräten sein. Zum einen sind diese im klinischen Alltag noch nicht gerade etabliert (nur eine Patientin besaß ein Heim-Gerät). Zum anderen ist es ja tatsächlich so, dass vergleichende Studien zum Effekt nach unserem Kenntnisstand bisher nicht durchgeführt wurden. Vorstellbar kann auch sein, dass die PatientInnen eine Eigenverantwortlichkeit in der Therapiesteuerung scheuen oder sich damit überfordert fühlen könnten.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass beide Therapien in ihrer Effektivität zwar nicht als wesentlich unterschiedlich wahrgenommen werden, die Präferenz aber bei der manuellen Lymphdrainage liegt. Die genauen Gründe bleiben unklar und könnten eine mögliche Fragestellung einer weiteren Studie sein.

4.3.3 Objektive Daten

Das Ausgangs-Volumen hatte einen signifikanten Einfluss auf die Volumen-Differenz. Aus voluminöseren Unterschenkeln konnte vergleichsweise mehr lymphpflichtige Last mobilisiert werden. Bei den Volumenmessungen am Unterschenkel direkt nach der Therapie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieverfahren ermittelt werden. Weder die Reihenfolge, das Lymphödemstadium noch die Body-Mass-Index-Kategorie hatten darauf einen signifikanten Einfluss. Im Gegensatz zu den weitaus besser untersuchten Lymphödemen an der oberen Extremität sind die Angaben in der Literatur zur Volumenreduktion am Unterschenkel durch eine einzelne therapeutische Intervention selten. Mit einer mittleren Volumenreduktion von 55,7ml bzw. 1,47% bei der manuellen Lymphdrainage und 57,4ml bzw. 1,53% bei der intermittierenden pneumatischen Kompression ist die Effektstärke vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien (51, 126, 136, 137). Für eine einmalige Intervention machte es in Bezug auf die Volumenreduktion keinen signifikanten Unterschied, ob die Therapie durch eine TherapeutIn oder durch ein Gerät durchgeführt wird.

Bei einer einzigen Intervention mit manueller Lymphdrainage kam es zu einer Volumenzunahme von 5,6ml bzw. 0,19% im gemessenen Bereich. Mögliche

Erklärungen dafür sind, dass die Therapie schlichtweg nicht gewirkt hat und die relativ geringe Volumenzunahme auch durch Messungenauigkeiten hervorgerufen wurde. Bei der genauen Betrachtung der Bilddatensätze zeigte sich, dass die Patientin zudem ein deutliches Vorfußödem hatte. In der Datenerhebung wurde jedoch eine etwaige Volumenreduktion des Fußes (aufgrund der technischen Gegebenheiten) nicht erfasst. Die Lymphflüssigkeit könnte also durch die erfolgreiche Therapie vom Fuß in den Unterschenkel verlagert worden sein und somit das Unterschenkelvolumen erhöht haben.

In Bezug auf den 2-Tages-Effekt hatte das Ausgangsvolumen keinen signifikanten Einfluss, ein Carry-over-Effekt konnte nicht nachgewiesen werden. Die mittlere Volumendifferenz zwischen dem Ausgangsvolumen und dem Volumen 48 Stunden nach Intervention war mit $0,39\% \pm 1,74$ (MLD) bzw. $0,27\% \pm 1,85$ (IPK) sehr gering. Die zugehörigen Standardabweichungen sind größer als der jeweilige mittlere Therapieeffekt. Am zweiten postinterventionellen Tag lassen sich im Vergleich zum Ausgangsvolumen also sowohl Volumenabnahmen als auch -zunahmen mit sehr unterschiedlichem Ausmaß sowie keine (relevanten) Volumenänderungen beobachten. In Zusammenschau deutet dies darauf hin, dass eine einmalige Intervention weder bei manueller Lymphdrainage noch bei intermittierender pneumatischer Kompression einen langanhaltenden Effekt (von etwa 48 Stunden) hat. Die gewählte Wash-out period (Zeit zwischen den beiden Interventionen) von 48 Stunden zeigte sich als ausreichend.

Die Ergebnisse untermauern, dass Lymphödeme einer großen Dynamik unterliegen. Daraus kann man schließen, dass in vielen Fällen eine hochfrequente entstauende Therapie bis hin zur täglichen Anwendung sinnvoll sein kann. Die intermittierende pneumatische Kompression mit einem Gerät bietet hier die Möglichkeit für die Betroffenen individuell die Frequenz, Dauer und Intensität spontan auf die individuelle und aktuelle Lymphödem-Situation anzupassen. Ridner SH et al. konnten eine gute Therapieadhärenz bei der Verwendung von Heimgeräten zeigen. 73% der noncancer-related LymphödempatientInnen und 53% der cancer-related LymphödempatientInnen benutzen ihr Gerät mindestens einmal täglich. Lediglich 7% bzw. 4% machten gar keinen Gebrauch von den Geräten (138). Zudem konnten Sie zeigen, dass 95% ihrer ProbandInnen den Effekt der Geräte als positiv bewerteten und die Rate von manueller Lymphdrainage von 60% auf 13% fiel (138).

Häufig wird von Lymphtherapeuten angeführt, dass der Effekt der manuellen Lymphdrainage aufgrund der zusätzlichen Therapie der zentralen Lymphknotenstationen (inguinal, abdominal und cervical) langanhaltender sei als andere Therapieverfahren. Dies lässt sich mit einem Intervall der Messzeitpunkte von zwei Tagen im Vergleich mit der intermittierenden pneumatischen Kompression nicht bestätigen. Die zeitliche Dynamik von Lymphödemen wäre aber, insbesondere im Hinblick auf Therapieplanung und -Steuerung, eine interessante Forschungsfrage.

Während die Prävalenz für Adipositas (entspricht Body-Mass-Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) in Deutschland für Frauen bei 23,9%, beziehungsweise bei Männern bei 23,3% liegt (139), ist der Anteil der adipösen PatientInnen bei der hier vorgestellten Arbeit mit 62,5% mehr als zweieinhalbfach so hoch. Einige Studien betonen die Bedeutung des die Lymphödem-Erkrankung aggravierenden und allgemein bekannten Einflusses von Adipositas auf die Ausprägung und Verlauf von sekundären Lymphödem (21, 130). Interessant ist jedoch auch die Frage, ob die Therapieeffektivität von einer Adipositas beeinflusst wird. Für den direkten Effekt der jeweiligen Interventionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es zeigte sich aber, dass die Volumenreduktion durch die intermittierende pneumatische Kompression bei nicht-adipösen PatientInnen (BMI $<30 \text{ kg/m}^2$) nach zwei Tagen im Mittel 1,229% größer ausfiel. Möglicherweise kann der Lymphfluss durch die Kompression der gesamten unteren Extremität mit Bauchraum bei nicht-adipösen ProbandInnen nachhaltig angeregt werden. Der Zusammenhang von Adipositas und Lymphödem der unteren Extremitäten ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen und wurde noch nicht vollends verstanden (21).

PatientInnen mit Lymphödem im Stadium I und Stadium II waren nahezu gleich oft in der Studienpopulation vertreten (n [Stadium I] = 19, n [Stadium II] = 21). Weder beim unmittelbaren Therapieeffekt noch beim 2-Tages-Effekt konnte ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Therapien nachgewiesen werden. Eine oft angeführte These ist, dass „komplexere“ Ödeme ab Stadium II mit teils fibrosierenden Gewebsanteilen mit manueller Lymphdrainage durch einen Therapeuten individueller und somit effektiver behandelt werden können. Die vorliegenden Ergebnisse stützen diese Aussage nicht. Bei Ödemen ab Stadium II mit sekundären Gewebeveränderungen ist die Volumenmessung zur Beurteilung des Therapieeffektes als alleinige Messgröße möglicherweise nicht ausreichend. Weiter Untersuchungsmethoden wie Sonographie oder Magnetresonanztomographie könnten hier Abhilfe schaffen.

Forner-Cordero I. et al. konnten zeigen, dass die Jahreszeit einen signifikanten Einfluss auf den Ausprägungsgrad des Lymphödems hat. So zeigte sich durch die wärmeren Jahreszeiten hindurch eine stärkere Ödemausprägung (122). Unsere Datenerhebung verteilte sich über ein gesamtes Kalenderjahr. Der Einfluss klimabedingte Schwankungen (v.a. Temperatur) auf die Messergebnisse wurde nicht untersucht.

Interessant ist, wie die objektiven Volumendifferenzen der beiden Drainageformen sich in den subjektiven Wahrnehmungen der ProbandInnen abgebildet haben. So gab es keinen signifikanten Unterschied beider Therapieformen, sowohl objektiv als auch subjektiv. Auch in der subjektiven Wahrnehmung des Langzeiteffektes war die Einschätzung der PatientInnen durchaus präzise. Nur in 3,75% der Befragungen wurde ein subjektiver Langzeit-Effekt über 48 Stunden angegeben. Die objektiven Daten zeigten keinen eindeutigen Effekt nach 48 Stunden. Dies weist darauf hin, dass bei Krankheitsmanagement und Therapieplanung die persönlichen Erfahrungen der PatientInnen nicht nur wichtig sind, sondern auch verlässlich und somit umso bedeutender.

Ergebnisse von Uzkeser H. et al. zeigten, dass es bei einer komplexen physikalischen Entstauungstherapie keinen Vorteil von einer zusätzlichen Behandlung mit intermittierender pneumatischer Kompression gab (140). Diese PatientInnen erhielten allerdings ohnehin täglich mehrere Therapien (MLD, Kompressionstherapie, Hautpflege und entstauende Bewegungstherapie). Möglicherweise kommt vor allem der Therapiefrequenz und -intensität eine sehr hohe Bedeutung beim Behandlungserfolg zu. Sowohl Szuba A. et al. als auch Szolnoky, G. et al. konnten zeigen, dass es synergistische Effekte in der Kombination von manueller Lymphdrainage und intermittierender pneumatischer Kompression gibt (141, 142).

Der Physiotherapeut erfüllt neben dem Beitrag zur Verbesserung des Lymphabflusses auch weitere wichtige Aufgaben: engmaschige Verlaufskontrollen, Früherkennung von Verschlechterungen oder Komplikationen und nicht zuletzt eine basale psychologische Mitbetreuung der Betroffenen. Eine tägliche Behandlung wäre aber im ambulanten Setting weder für die meisten PatientInnen noch für das Gesundheitssystem aufgrund der enormen Kosten umsetzbar. Hier könnte die intermittierende pneumatische Kompression eine sinnvolle Ergänzung darstellen.

Bei der Beurteilung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten muss als Limitation die relativ geringe Fallzahl der eingeschlossenen PatientInnen kritisch

angeführt werden. 40 eingeschlossene ProbandInnen sind eine ausreichend große Stichprobe, um kleine bis mittlere Effektgrößen ($d=0.4$) zu detektieren. Es konnte gezeigt werden, dass in Bezug auf den direkten Effekt, 2-Tages-Effekt und dem Einfluss des Stadiums kein signifikanter Unterschied in den beiden Verfahren liegt. Weiterführend wären Äquivalenzstudien oder Nicht-Unterlegenheitsstudien. Die Durchführung solcher Studien ist aber unbedingt an eine besondere Methodik gebunden (143). Hierfür muss vorab definiert werden, welche Schranke (sprich welche Volumenreduktionsgröße) genau einen „Unterschied“ darstellt (144). Dies wäre allerdings hinsichtlich des gegenwärtigen Stands der Forschung eine relativ willkürliche Festsetzung. Zudem wäre für aussagekräftige und belastbare Studienergebnisse bei einem zu erwartenden geringen Unterschied im Therapieeffekt eine relativ hohe Fallzahl notwendig. Im Rahmen dieser Pilotstudie, welche erstmals die Frage des direkten Therapievergleichs der beiden Methoden bearbeitet, wäre dies aber nicht in einem angemessenen Zeitraum umsetzbar gewesen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wurden die subjektiven und objektiven Therapieeffekte von manueller Lymphdrainage und intermittierender pneumatischer Kompression zur Therapie von sekundären Lymphödemen der unteren Extremität untersucht und verglichen. Bei 40 untersuchten ProbandInnen konnte kein signifikanter Unterschied in der Volumenreduktion zwischen den beiden Therapieverfahren festgestellt werden. Auch bei der subjektiven Beurteilung zur Therapieeffektivität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapieverfahren.

Die intermittierende pneumatische Kompressionstherapie könnte demzufolge einen wertvollen Beitrag in der Therapie von Lymphödemen der unteren Extremität leisten und dabei helfen die Versorgungssituation der PatientInnen zu verbessern.

Um ein besseres Verständnis um den Stellenwert der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie bei sekundären Lymphödemen zu erlangen sind weitere Studien, vorzugsweise multizentrisch mit größeren Fallzahlen und über einen längeren Beobachtungszeitraum, notwendig.

6 Anhang

6.1 Anmerkungen

Die Finanzierung dieser Drittmittelstudie erfolgte durch die Firma Villa Sana GmbH & Co. Medizinische Produkte KG, Hauptstraße 10, 91798 Weiboldshausen.

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Lymphödems (16, 27).....	6
Tabelle 2: Vorerkrankungen	28
Tabelle 3: Voroperationen	29
Tabelle 4: Lifetime-Komplikationen.....	29
Tabelle 5: Medikamenteneinnahme.....	30
Tabelle 6: Noxen.....	30
Tabelle 7: Therapien.....	31
Tabelle 8: Fragebogen "Lebensqualität bei Lymphödem"	33
Tabelle 9: subjektive Effektivität direkt nach Therapie.....	33
Tabelle 10: subjektiver Langzeiteffekt	34
Tabelle 11: Schmerzen während der Therapie.....	35
Tabelle 12: Missempfindungen während der Therapie.....	35
Tabelle 13: Wie angenehm ist die Therapie?	36
Tabelle 14: Volumendifferenz in ml	38
Tabelle 15: Volumendifferenz in %	39
Tabelle 16: paarweise Vergleich Effektstärke der Therapie	40
Tabelle 17: paarweise Vergleich, Einfluss der Reihenfolge der Therapie auf die Effektstärke	40
Tabelle 18: paarweise Vergleich, Einfluss von Body-Mass-Index (Adipositas vs. Ø Adipositas) auf die Effektstärke	40
Tabelle 19: paarweise Vergleich, Einfluss von Ödem-Stadium auf die Effektstärke ..	41
Tabelle 20: paarweise Vergleich 2-Tages-Effektstärke der Therapie.....	41
Tabelle 21: paarweise Vergleich, Einfluss der Reihenfolge der Therapie auf die 2-Tages-Effektstärke.....	42
Tabelle 22: paarweise Vergleich, Einfluss von Body-Mass-Index (Adipositas vs. Ø Adipositas) auf die 2-Tages-Effektstärke	42

Tabelle 23: paarweise Vergleich, Einfluss von Ödem-Stadium auf die 2-Tages-Effektstärke	43
---	----

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lympha Pants 24-Kammer-Hosenmanschette (12 je Seite) für Lympha Press® Geräte	18
Abbildung 2: Kompressionszyklus der intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapie	19
Abbildung 3: Markierungen	21
Abbildung 4: Eraser: Entfernen nicht relevanter Abschnitte	22
Abbildung 5: Tools: Aufbereiten der Bilddatensätze für die Messung	23
Abbildung 6: Texture: „bemalen“ der Bilddatensätzen mit realer Oberfläche	23
Abbildung 7: Alignement & Zuschnitt: exaktes übereinanderlegen der Messbereiche und synchrones Zuschneiden auf exakt gleicher Höhe	24
Abbildung 8: Fix holes: Erstellen eines Zylinders für die Volumenbestimmung	24
Abbildung 9: Volumenbestimmung: Softwaregestützte Volumenausgabe	25
Abbildung 10: Studienbaum	26
Abbildung 11: Geschlechterverteilung	26
Abbildung 12: Alter nach Altersklassen	27
Abbildung 13: BMI nach Kategorien nach WHO	27
Abbildung 14: Lymphödem Stadieneinteilung	28
Abbildung 15: Status nach Tumorerkrankung	29
Abbildung 16: Erwerbstätigenstatus	32
Abbildung 17: Weiterempfehlung der jeweiligen Therapie	37
Abbildung 18: Welche Drainageform wird bevorzugt	37
Abbildung 19: Ausschließlich intermittierende pneumatische Kompression	38
Abbildung 20: mittlere Volumendifferenz in % mit Standardabweichung	39

6.4 Abkürzungsverzeichnis

KPE	komplexe Entstauungstherapie
MLD	manuelle Lymphdrainage
IPK	intermittierende pneumatische Kompression

6.5 Anlage Studiendokumente

Studienprotokoll	60
Ethikvotum	64

Patienteninformation	69
Enrollment-Log	70
Einverständniserklärung	71
Zertifikat „Anwender LymphaPress®“	72
Case Report Form	73
Fragebogen „Lebensqualität bei Lymphödem“	77
Fragebogen „Therapie“	81
Fragebogen „Kontrolle“	82

Lymphdrainage: manuell vs. maschinell

Gegenstand des Forschungsvorhabens:

Objektiver und subjektiver Vergleich des Therapieerfolges von manueller und maschineller Lymphdrainage an der unteren Extremität

Hintergrund/Rationale

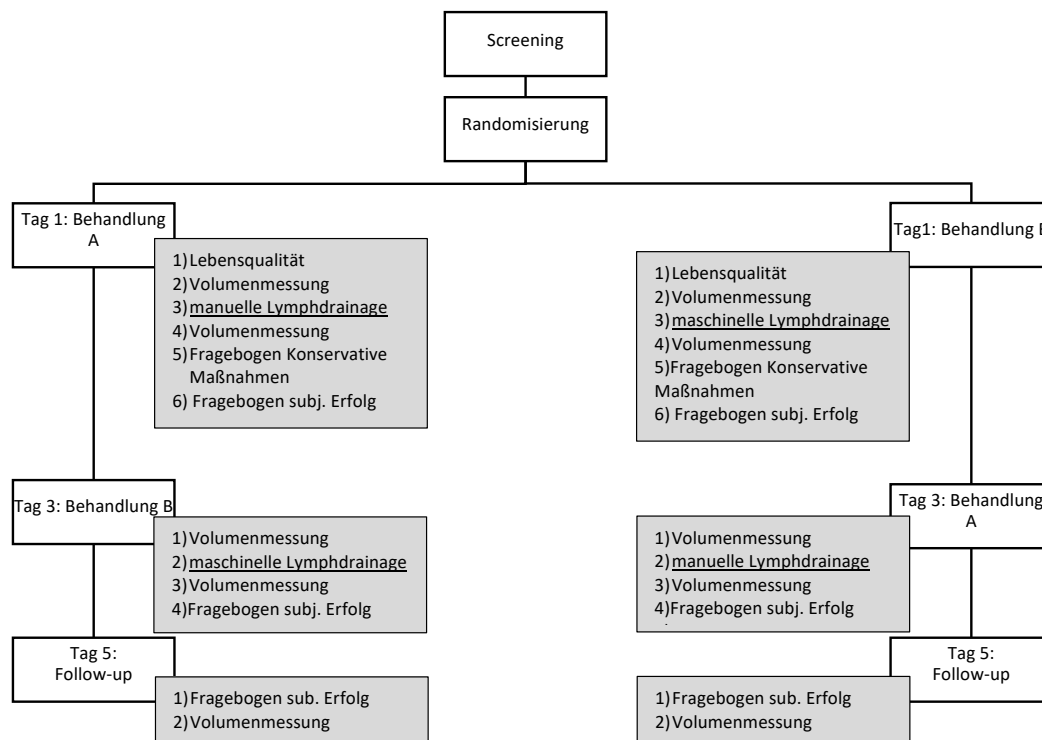
Über 250 Millionen Patienten weltweit leiden unter einem chronischen Lymphödem. Ein wesentlicher Bestandteil der konservativen Therapie besteht in der Lymphdrainage. Diese wird zumeist manuell durch physiotherapeutische Fachkräfte mehrfach wöchentlich durchgeführt. Der anhaltende Effekt dieser Lymphdrainage wird zwischen einigen Stunden bis Tage angegeben. Eine weniger etablierte, aber kostengünstigere Alternative bietet die maschinelle Lymphdrainage. Auch hier werden unterschiedliche Effekte beschrieben. Eine Studie, welche beide Verfahren in ihrer Effektivität vergleicht, gibt es bisher nicht. Diese Studie soll die manuelle gegen die maschinelle Lymphdrainage an Patienten mit chronischem Lymphödem testen.

Methodik:

Mittels cross-over Design (Abbildung 1) wird der unmittelbare Erfolg der manuellen und maschinellen Lymphdrainage an der unteren Extremität sowohl objektiv als auch subjektiv erfasst. Die objektive Erfolgsmessung erfolgt durch 3D-Volumetrie, der subjektive Erfolg wird mittels Fragebogen erhoben. Sowohl die manuelle, als auch die maschinelle Lymphdrainage sind etablierte und zur Therapie des Krankheitsbildes zugelassene Verfahren.

Jeder Patient erhält an der betroffenen Extremität eine klassische manuelle Lymphdrainage (durch einen in manueller Lymphdrainage ausgebildeten und zertifizierten Therapeuten) oder eine maschinelle Lymphdrainage (mit dem Gerät Lympha Press® der Firma Villa Sana) in gleicher Dauer, nach 2 Tagen dann jeweils das andere Verfahren. Welches Verfahren als erstes verwendet wird, wird randomisiert. Volumenmessung findet jeweils unmittelbar vor und nach der jeweiligen Lymphdrainage, sowie nach 2 Tagen statt. Eigens für diese Studie entworfene Fragebögen zur subjektive Therapiebeurteilung werden unmittelbar nach Therapie, sowie nach der letzten Messung ausgefüllt.

Studienprotokoll Lymphdrainage: manuell vs. maschinell



Um objektive volumetrische Veränderungen und somit der unmittelbare Erfolg der Lymphdrainage numerisch erfassen zu können, wird das entkleidete Bein der Patienten vor und nach der Therapie sowie nach zwei Tagen mittels 3D-Scanner aufgenommen. Der zum Einsatz kommende Scanner (Artec EVA, der Firma Artec, Luxemburg) kann in der Hand gehalten werden und mobil zum Einsatz kommen. Der Scanner basiert nicht auf einer Laser-Messung und ist somit nicht schädlich für die Augen. Jedoch werden zur Aufnahme Blitzlichter durch LED-Leuchten ausgelöst. Die Aufnahme wird mit einer Software (Artec Studio 12, Firma Artec, Luxemburg) und einem an die Kamera angeschlossenes Tablet-Computer oder Laptop visualisiert. Das Ergebnis ist ein dreidimensionales Farbbild des gescannten Körperteils. Zur späteren Vermessung werden vor Aufnahme Markierungen auf der Haut aufgezeichnet. Um reproduzierbare Daten zu erheben und nach den bestimmten Zeitintervallen exakt die gleiche Körperregion zu bemessen werden die Markierungen an anatomisch festen Strukturen angezeichnet. Diese sind: Am Malleolus medialis und Malleolus lateralis, sowie an der Achillessehne 5cm vom Boden nach kranial; Am Kniegelenk in 90° flektierten Knie der untere Patella-Pol, sowie am Beginn der Kniebeuge-Hautfalte medial und lateral des Kniegelenks. Die Durchführung eines Scans variiert je nach Größe des zu scannenden Bereiches zwischen 1 und 5 Minuten. Die Validierung der Messmethode ist bereits erfolgt

Nach Abschluss des Scans erfolgt die Bemessung und Bearbeitung der Bilder am Computer. Bestimmt werden die Volumina innerhalb der gesetzten Markierungen.

Zur Ermittlung des subjektiven Therapieerfolges kommen zwei Fragebögen mit insgesamt 10 Items, welcher unmittelbar nach der jeweiligen Therapie und nach Abschluss der Messungen von den Patienten ausgefüllt werden, zum Einsatz. Zusätzlich wird zu Beginn der Studie einmalig mit dem „LyQLI“-Bogen zur Beurteilung der Lebensqualität der Patienten mit Lymphödemen eingesetzt. Damit soll die Beeinträchtigung durch die Krankheit gemessen werden.

Einschlusskriterien:

- sekundäres Lymphödem an der unteren Extremität (Stadium I-III)

Ausschlusskriterien:

- Infektion (Erysipel, Phlegmone, Chronische Wunde)
- Maligne Erkrankung
- Epilepsie
- Erhöhte Lichtempfindlichkeit
- Ablehnung des Patienten

Studienbedingte Maßnahmen:

- Einmalige Durchführung einer klassischen manuellen Lymphdrainage
- Einmalige Durchführung einer maschinellen Lymphdrainage mit Lympha Press®
- fünfmalige Datenerhebung (Scans)
 - o Je unmittelbar vor Therapiebeginn
 - o Je unmittelbar nach Therapieende
 - o Je zwei Tage nach Therapie

Endpunkte

- Vergleich der Volumina direkt vor und nach Therapie (Therapieeffekt)
- Nachhaltigkeit der Therapie durch Vergleich der Volumina direkt nach Therapie und zwei Tage später vor nachfolgender Therapie (Carry-Over Effect)
- Lebensqualität bei chronischem sekundärem Lymphödem der unteren Extremität
- Subjektiver Erfolg
- Akzeptanz der Therapie

Randomisierung:

Die Reihenfolge, in welcher ein Patient die Therapien (maschinelle und manuelle Lymphdrainage) erhält, wird mit Hilfe einer Randomisierung bestimmt. Dafür werden vom Zentrum für Klinische Studien blickdichte Randomumschläge erstellt, welche aufsteigend mit PatientenIDs nummeriert sind und die entsprechende Therapiereihenfolge enthalten. Wird ein neuer Patient eingeschlossen (unterschiedene Einwilligungserklärung), so wird der Umschlag mit der aktuellen PatientenID geöffnet und der Patient randomisiert. Es ist nicht erlaubt Umschläge zu vertauschen oder auszulassen. Die gescreenten und randomisierten Patienten werden auf einem „Screening und Randomisierungs Log“ entsprechend dokumentiert.

Biometrie:

Um kleine bis mittlere Effektgrößen ($d=0.4$) entdecken zu können, wird eine Fallzahl von $N=50$ angestrebt. Die Daten werden zunächst auf CRFs dokumentiert und anschließend in eine SPSS-Datei übertragen.

Studienprotokoll Lymphdrainage: manuell vs. maschinell

Für die Auswertung werden zunächst alle erhobenen Daten deskriptiv mit geeigneten Kenngrößen (Mittelwert (SD), Median (IQR), Maximum, Minimum, absolute und relative Häufigkeiten) dargestellt. Für die Berechnung des Therapieeffekts und möglicher Carry-Over Effekte werden lineare gemischte Modelle verwendet. Die Lebensqualität wird rein deskriptiv dargestellt, der subjektive Erfolg wird mittels geeigneter Tests ausgewertet (t-Test für abhängige Stichproben, Wilcoxon Test, ...)

Studienzeitraum:

Beginn der Datenerhebung: November 2019

Geplantes Studienende: Dezember 2020

Sonstiges:

Als Aufwandsentschädigung erhalten die Patienten nach abgeschlossenen Messungen 100 € in bar.

Regensburg, den 22.10.2019



Dr. med. Daniel Schiltz
Abteilung für Hand- und Plastische Chirurgie
Am Universitätsklinikum Regensburg
Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl
Daniel.schiltz@ukr.de
0941 944 6763

PD Dr. Christian Taeger
Abteilung für Hand- und Plastische Chirurgie
Am Universitätsklinikum Regensburg
Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl
Christian.Taeger@klinik.uni-regensburg.de
0941 944 6763

Ethikkommission - Universität Regensburg - 93040 Regensburg

Universitätsklinikum Regensburg
Abteilung für Plastische, Hand-
und Wiederherstellungschirurgie
Dr. med. Daniel Schiltz
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Prof. Edward K. Geissler, PhD, Vorsitzender

Ass. jur. Jan von Hassel, Geschäftsführer

Geschäftsstelle:
Telefon +49 941 943-5370
Telefax +49 941 943-5369
Postanschrift:
Universität Regensburg
ETHIKKOMMISSION
D-93040 Regensburg

ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de
<http://ethikkommission.uni-regensburg.de>

13.11.2019

Unser Zeichen: **19-1587-101**

**Beratung nach § 15 Abs. 1 Berufsordnung für die Ärzte Bayerns
für das Forschungsvorhaben:**

Studientitel: Lymphdrainage: manuell vs. maschinell
Antragssteller: Dr. med. Daniel Schiltz

Die Ethikkommission der Universität Regensburg hat in Ihrer Sitzung am 13.11.2019 über das o.g. Forschungsvorhaben auf Grundlage der im Anhang aufgeführten Unterlagen beraten. Es ergeben sich daraus keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken gegen das vorgelegte Forschungsvorhaben.

Die Ethikkommission geht dabei davon aus, dass folgende Hinweise berücksichtigt werden, die Gegenstand der Beratung waren:

- Es wird eine Überprüfung der Fallzahlschätzung, ggf. statistische Beratung empfohlen.

Es wird auf folgendes grundsätzlich hingewiesen:

1. Unabhängig vom Beratungsergebnis verbleibt die ärztliche und juristische Verantwortung beim Forscher und seinen Mitarbeitern. Eine Nichtbeachtung des Beratungsergebnisses kann berufs- und haftungsrechtliche Folgen nach sich ziehen.
2. Die Auflagen der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes in ihrer aktuellen Fassung hinsichtlich ethischen und rechtlichen Aspekten biomedizinischer Forschung am Menschen sind strikt zu beachten.
3. Die Ethikkommission erwartet bei Interventionsstudien, dass ihr alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse (u.a. Todesfälle), die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die

Durchführung der Studie beeinträchtigen können, unverzüglich schriftlich mitgeteilt werden. Dieses sollte in Verbindung mit einer Stellungnahme des Antragsstellers geschehen, ob aus seiner Sicht die Nutzen-Risiko-Relation des Vorhabens verändert ist.

4. Die Ethikkommission bittet darum, dass ihr der Abbruch oder Abschluss einer Studie mitgeteilt werden.
5. Dieses Schreiben ist mit den Studienunterlagen jederzeit sorgfältig aufzubewahren. Duplikate oder Abschriften dieses Schreibens können im Nachhinein nicht erstellt werden.
Auf die Rechtspflichten zum Umgang mit dienstlichem Schriftgut bzw. Urkunden wird verwiesen.
6. Auf Grundlage dieser rein berufsrechtlichen Beratung können Sie nachträgliche Änderungen am Protokoll dieses Forschungsvorhabens vornehmen, ohne dafür eine erneute Beratung (umgangssprachlich 'Amendmentvotum') durch die Ethikkommission beantragen zu müssen. Zur Begrenzung rechtlicher Risiken wird eine solche Beratung aber gleichwohl dringend empfohlen.

Sobald Sie jedoch ein neues Forschungsvorhaben durchführen wollen, müssen Sie dieses einer eigenständigen Beratung durch die Ethikkommission zuführen. Hierfür gilt gemäß Grundsatzbeschluss unserer Ethikkommission vom 02.08.2016:

In der Regel handelt es sich noch um ein und dasselbe Forschungsvorhaben ohne eine erneute Beratungspflicht, wenn sich lediglich ergänzende Fragestellungen im Rahmen der selben Hypothese, methodische Erweiterungen oder Beschränkungen oder Erweiterungen oder Beschränkungen in der Studienpopulation nachträglich ergeben. Um ein neues Forschungsvorhaben handelt es sich aber in der Regel, wenn die Formulierung einer neuen Hypothese, wesentliche Änderungen am Studiengegenstand bzw. der Entität sowie wesentliche Änderungen an der wissenschaftlichen oder technischen Vorgehensweise vorgenommen werden sollen, was dann eine Pflicht zur neuerlichen Beratung durch die Ethikkommission begründet. Gesetzliche Vorschriften bleiben unberührt.

7. Die Ethikkommission bestätigt die Bearbeitung gemäß der GCP/ICH-Richtlinien.
8. Die Ethikkommission empfiehlt im Einklang mit der Deklaration von Helsinki nachdrücklich die Registrierung der Studie vor Studienbeginn in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der WHO geforderten Voraussetzungen erfüllt.
9. Falls kein gesetzlicher Kostenbefreiungstatbestand greift, wird ein gesonderter Kostenbescheid für die Gebühren und Auslagen der Ethikkommission ergehen.
10. Die Übermittlung personenbezogener Daten einschließlich DNA-tragender Biomaterialien in datenschutzrechtlich unsichere Drittstaaten, wie etwa die USA, bedarf einer gesonderten datenschutzrechtlichen Beurteilung und Risikoaufklärung.

11. Datenschutzrecht wird durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.



Prof. Edward K. Geissler, PhD
Vorsitzender der Ethikkommission

Liste der eingereichten Unterlagen:

Anlageelement	Datei-Name	Eingangsdatum
Vorgesehene Untersuchungsmethoden/ Abweichung von der üblichen Praxis	10 Beschreibung der vorgesehenen Untersuchungsmethoden und eventuelle Abweichungen von den in der medizinischen Praxis üblichen Untersuchungen.pdf	30.10.2019
Literaturverzeichnis	11 Literaturverzeichnis.pdf	30.10.2019
Angaben zu Anzahl, Alter und Geschlecht	Angaben zu Anzahl.pdf	30.10.2019
Vereinbarungen zur Vergütung	Angaben zum Honorar für Versuchspersonen.pdf	30.10.2019
Angaben zum Nutzen für die Heilkunde/ wissenschaftl. Erkenntniswert	Angaben zum Nutzen für die Heilkunde bzw.pdf	30.10.2019
Angaben zur Methodik der Erfassung/ Verarbeitung personenbezogener Daten	Angaben zur Methodik der Erfassung.pdf	04.11.2019
Angaben zur ethischen Problematik	Angaben zur Problematik des Forschungsvorhabens.pdf	30.10.2019
Antrag Gebührenreduzierung/ Kostenfreiheit	Gebührenreduzierung.pdf	30.10.2019
Gegenstand des Forschungsvorhabens	Gegenstand des Forschungsvorhabens.pdf	30.10.2019
Nutzen-Risiko-Bewertung	Informationen zu Abwägung zwischen Aufwand.pdf	04.11.2019
Kurzbeschreibung	Kurzbeschreibung.pdf	30.10.2019
Patienteneinwilligung	Patienteneinwilligung.pdf	30.10.2019
Patienteninformation	Patienteninformation.pdf	30.10.2019
Prüfplan	Studienprotokoll.pdf	30.10.2019

An dieser Entscheidung der Ethikkommission in Ihrer Sitzung vom 13.11.2019
haben mitgewirkt:

Prof. Dr. Karin Pfister

Prof. Dr. Karl Peter Ittner

RiAG Dr. Wolfhard Meindl

Prof. Dr. Michael Melter

Prof. Dr. Stefan Wüst

Dr. Sophie Schlosser

RAR Werner Stelzl

PD Dr. Anja-Kathrin Wege

PD Dr. Anika Bundscherer

Michael Ertl

Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende pneumatische Kompression
Patienteninformation

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

vielen Dank für Ihr Interesse an dieser Studie. Wissenschaftliche Studien sind die Basis der modernen Medizin und garantieren den medizinischen Fortschritt und bessere Therapien. In dieser Studie untersuchen wir die Wirkung und Effektivität zweier Lymphdrainageformen. Verglichen werden das Verfahren der manuellen Lymphdrainage mit einem automatisierten Verfahren an der unteren Extremität. Beide Verfahren sind im klinischen Alltag in Anwendung. Ziel ist es die Effektivität beider Therapien zu ermitteln und zu vergleichen. Um dies zu untersuchen erhalten Sie jeweils einmal eine Lymphdrainagetherapie mit dem Gerät LymphaPress® und einmal durch einen zertifizierten Physiotherapeuten. Welches Verfahren zuerst zur Anwendung kommt wird randomisiert. Direkt vor der Therapie, direkt im Anschluss sowie nach 2 Tagen erstellen wir 3D-Aufnahmen des therapierten Beines. Diese werden mit einer mobilen 3D-Kamera direkt vor Ort angefertigt. Bei der Aufnahme werden von der Kamera LED-Blitzlichte ausgestrahlt. Sollten Sie unter einer bekannten Epilepsie leiden, teilen Sie dies bitte dem Arzt mit. Wir empfehlen während der Aufnahme die Augen zu schließen. Die Kamera wird nicht mit Ihnen in Berührung kommen. Zur anschließenden digitalen Bildverarbeitung müssen für die Aufnahme Markierungen am betroffenen Bein aufgemalt werden.

Was sind Ihr Aufwand und Ihre Risiken?

- Zeitaufwand: 2-malig Lymphdrainage und Scan an einem der Studienstandorte (je ca. 60 Min.)
1 zusätzlicher Termin zum Scannen (ca. 5 Min.)
- Gesundheitliches Risiko: mögliches Auslösen eines epileptischen Anfalls durch das Kamerablitzlicht

Was passiert mit den erhobenen Daten?

Anhand der 3D-Scans werden Volumen und Volumenverteilung des aufgenommenen Körperteils bestimmt und verglichen. Die Daten werden für wissenschaftliche Zwecke, Lehre, Vorträge und Publikationen benutzt. Sie werden auf den benutzten Bildern unkenntlich gemacht und Ihre persönlichen Daten werden anonymisiert.

Was sind Ihre Vorteile?

- Sie tragen aktiv zur Verbesserung der Therapie und Beratung von Patienten mit Lymphödemen bei
- Sie erhalten kostenfrei zwei Einheiten Lymphdrainage
- Sie lernen die Methode der maschinellen Lymphdrainage kennen
- Für ihren Aufwand werden Sie mit 100 € entlohnt.

Wir hoffen, dass wir Sie umfassend über die Studie aufklären konnten. Falls dennoch Fragen auftauchen, stehen wir jederzeit bereit diese im persönlichen Gespräch zu klären. Bei Interesse zur Teilnahme wenden Sie sich direkt an den Studienarzt Dominik Eibl unter folgenden Kontakt:

Email: kl.phw.lymphdrainage@ukr.de

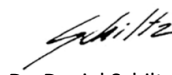
Telefonnummer: +49 151 1245 3999



Dominik Eibl
Studiendurchführung



PD Dr. Christian Taeger
Studienleitung



Dr. Daniel Schiltz
Studienbetreuung



Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl
Chefarzt

Abteilung für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Erstellt: 20.08.2020, Eibl Dominik
Studienverantwortlicher: PD Dr. med. Christian Taeger

Telefon: 0941 944-6763; Telefax: 0941 944-6948
Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl

Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende pneumatische Kompression Screening und Enrollment Log										Site No.
										Studienarzt: Dominik Eibl
Name	Geburts- datum (dd/mm/yy)	Telefonnummer	Kontaktdaten	Screening No.	Date of screening (dd/mm/yy)	Date of Inf. consent (dd/mm/yy)	Screen -failure	Patienten ID	Comments (e.g. reason for screening failure)	
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			
				S			☐ N ☐ Y			

Studie Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende pneumatische Kompression

Patientenaufklärung und Einwilligungserklärung

Regensburg, der _____

Patientendaten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen einer Studie zum Vergleich von manueller Lymphdrainage mit maschineller Lymphdrainage führen wir je eine Behandlung mit beiden Verfahren durch. Jeweils direkt vor, direkt nach der Therapie sowie nach drei Tagen führen wir 3-dimensionale Scans der unteren Extremität durch. Die Scans werden mit einer 3D-Kamera von einem unserer ärztlichen Mitarbeiter durchgeführt. Die Aufnahme dauert, je nach Körperregion, 1 bis 5 Minuten. Dabei wird ein Blitzlicht von der Kamera ausgelöst, welcher ggfs. einen epileptischen Anfall auslösen kann. Anhand dieser 3-dimensionalen Bilder führen wir Volumen- und Umfangberechnungen durch. Da wir mehrere Scans im Therapieverlauf durchführen werden, können wir die Volumenveränderungen des Körperteils genau bestimmen und somit den Therapieerfolg messen. Sie werden selbstverständlich unkenntlich gemacht und Ihre Daten werden anonym gespeichert.

Dies ist eine neue Methode und bedarf deswegen mehrer Studien um sie als Methode im klinischen Alltag einzubringen. Wir sind Ihnen Dankbar für Ihre Mithilfe und der Teilnahme an dieser Studie.

Die gefertigten Aufnahmen werden für wissenschaftliche Zwecke, Lehre, Vorträge und Publikationen benutzt.

Hiermit bestätige ich, dass ich von Herrn/Frau _____ (Arzt) ausführlich über die Risiken und Nutzen dieser Studie aufgeklärt wurde, verstanden habe was mit mir und den Daten von mir passiert und dass ich keine weiteren Fragen habe.

☐ Bei mir ist keine Epilepsie bekannt

Patientenunterschrift

Arzt

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass die Aufnahmen und gewonnen Daten für folgendes verwendet werden dürfen:

- Forschungszwecke
- Lehre
- Vorträge (Hausintern, öffentlich)
- Wissenschaftliche Publikationen (Gedruckt und/oder digital im Internet)

Patientenunterschrift

Arzt

Abteilung für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg
Telefon: 0941 944-6763; Telefax: 0941 944-6948
Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl

Erstellt: 20. August 2019, Eibl Dominik



Villa Sana

ZERTIFIKAT

Hiermit bestätigt die Villa Sana GmbH & Co.
medizinische Produkte KG die Schulung für
Medizinprodukteberater nach § 31 MPG:

Herr Dominik Eibl

Entsprechend § 31 MPG wurde am 18.07.2019 ein Seminar
durch die Fa. Villa Sana GmbH & Co. durchgeführt.
In dieser Veranstaltung wurden folgende Themeninhalte
vermittelt:

- Fachliche Information
- Einweisung und sachgerechte Handhabung
- Durchführung von Serviceleistungen
- Einweisung in die Anpassungs- und Einstellmöglichkeiten
- Information über zulässige und unzulässige Anbau- und Nachrüstteile
- Information über neueste medizinische und technische Erkenntnisse und Forschungsergebnisse
- Information über Sicherheitsvorschriften
- Weitere Themen

bezüglich nachfolgender Medizinprodukte:

lympa Press®

Freitag, 18.07.2019

Holm Gutsche

Villa Sana GmbH & Co. medizinische Produkte KG
Geschäftsführer



unser QM ist zertifiziert

**Case Report Form: Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende
pneumatische Kompression**

Datum der Erstuntersuchung: ____ . ____ . ____

Allgemein:

Alter: ____ Jahre
Geschlecht: ☐ w ☐ m
Gewicht: ____ kg
Größe: ____ cm

Anamnese:

Erkrankungsbeginn (Alter): ____ Jahre; Ätiologie: ☐ primär ☐ sekundär

Vorerkrankungen: _____

Voroperationen: _____

Tumorleiden: ☐ Nein ☐ Ja → Tumorfrei seit: ____ / ____
Monat Jahr

Hatten Sie an der betroffenen Extremität seitdem Probleme mit den folgenden Erkrankungen?

- ☐ Wundrose (bakterielle Infektion, „Erysipel“) Wie oft (Anzahl): ____
- ☐ Lymphfisteln
- ☐ Gutartige Hauttumoren (Papillomatose)
- ☐ Pilzerkrankungen

Medikamente:

Noxen:

Alkohol: ☐ nein ☐ ja ____ g/Tag
Nikotin: ☐ nein ☐ ja ____ packyears
Andere: ☐ nein ☐ ja welche:

**Case Report Form: Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende
pneumatische Kompression**

Befund:

- ☐ Links
- ☐ Rechts
- ☐ Links und Rechts

Stadium:

- ☐ 0 (Latenzstadium)
- ☐ 1 (Reversibles Stadium, Ödem teigig weich, deutliche Delle, Stemmer +)
- ☐ 2 (Spontan irreversibles Stadium, fibrosklerotische Veränderungen, Ödem hart, flache Delle)
- ☐ 3 (Elephantiasis, ausgedehnte fibrosklerotische Veränderungen, Fettgewebssproliferationen, ggfs. Ekzeme)

Sonstiges:

**Case Report Form: Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende
pneumatische Kompression**

Aktuelle Therapie:

- ☐ Kompressionsstrümpfe:
 - Strickart:
 - ☐ Flachstrick
 - ☐ Rundstrick
 - Kompressionsklasse:
 - ☐ 1 (leicht)
 - ☐ 2 (mittel)
 - ☐ 3 (kräftig)
 - ☐ 4 (sehr kräftig)
 - Höhe:
 - ☐ Unterschenkel
 - ☐ Oberschenkel
 - ☐ Kompressionshose
 - Sonstiges:
 - ☐ _____

- ☐ manuelle Lymphdrainage
 - _____ mal pro Woche

- ☐ Dynamische Kompressionstherapie (LymphaPress®, Lympha-mat® ect.)
 - _____ mal pro Woche
 - Name des Gerätes: _____

- ☐ stationäre Entstauungstherapien
 - Anzahl der Aufenthalte: __ __
 - Letzter Aufenthalt: __ __ / __ __ __ __

Monat
Jahr

- ☐ regelmäßig Bewegungstherapie:
 - __ mal/Woche
 - Atemtherapie nach Middendorf
 - Walking/ Nordic Walking
 - Radfahren/ Hometrainer
 - Schwimmen/ Wassergymnastik
 - Medizinische Trainingstherapie/Physiotherapie
 - Sonstiges:

Abteilung für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie Universitätsklinikum Regensburg

Franz-Josef Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg

Erstellt: 23.10.2019, Eibl Dominik

Telefon: 0941 944-6763; Telefax: 0941 944-6948

Studienverantwortlicher: PD Dr. med. Christian Taeger

Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Lukas Prantl

**Case Report Form: Lymphdrainage: manuell vs. intermittierende
pneumatische Kompression**

1. Therapiesitzung

Datum: ____ . ____ . ____ Uhrzeit: ____ . ____
Ergebnis 3D-Volumetrie direkt vor Therapie: ____ , ____ ml
Therapieart: ☐ manuelle Lymphdrainage ☐ intermittierende pneumatische Kompression
Ergebnis 3D-Volumetrie direkt nach Therapie: ____ , ____ ml
Fragebogen „LyQLi“ ausgefüllt: ☐ ja ☐ nein
Fragebogen „Therapie“ ausgefüllt: ☐ ja ☐ nein

Unterschrift Studienarzt: _____

2. Therapiesitzung

Datum: ____ . ____ . ____ Uhrzeit: ____ . ____
Ergebnis 3D-Volumetrie direkt vor Therapie: ____ , ____ ml
Therapieart: ☐ manuelle Lymphdrainage ☐ intermittierende pneumatische Kompression
Ergebnis 3D-Volumetrie direkt nach Therapie: ____ , ____ ml
Fragebogen „Therapie“ ausgefüllt: ☐ ja ☐ nein

Unterschrift Studienarzt: _____

Kontrollmessung

Datum: ____ . ____ . ____ Uhrzeit: ____ . ____
Ergebnis 3D-Volumetrie: ____ , ____ ml
Fragebogen „Kontrolle“ ausgefüllt: ☐ ja ☐ nein

Unterschrift Studienarzt: _____

LyQLI Fragebogen

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen nur Ihr Lymphödem betreffend.

Der Fragebogen beinhaltet drei Kategorien:

- Körperliche Beschwerden
- Psychosoziale Beschwerden
- Praktische Einschränkungen

Bitte denken Sie hierbei an Ihr Lymphödem und Ihre Lebensqualität in den vergangenen vier Wochen.

Bei Fragen, die jahreszeitenabhängig sind, denken Sie bitte an das vergangene Jahr.

Umkreisen Sie bitte jeweils die Antwort, die am besten auf Ihre Erfahrungen zutrifft.

Versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten. Wenn eine Frage nicht auf Sie zutrifft, umkreisen Sie bitte die Antwort „Gar nicht“.

1. Körperliche Beschwerden aufgrund meines Lymphödems

	gar nicht	wenig	viel	sehr viel
a. Schmerzen	0	1	2	3
b. Unwohlsein	0	1	2	3
c. Schweregefühl	0	1	2	3
d. Taubheitsgefühl	0	1	2	3
e. Brennen oder Hitzegefühl	0	1	2	3
f. Schwellung oder Spannungsgefühl	0	1	2	3
g. Hautprobleme	0	1	2	3
h. Schlafstörungen	0	1	2	3
i. Bewegungseinschränkungen	0	1	2	3
j. Ständiges Bewusstsein des Vorhandenseins meines Lymphödems	0	1	2	3
k. Verlust an Kraft in der geschwollenen Körperpartie	0	1	2	3
l. Infektionen	0	1	2	3

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben, bevor Sie zur nächsten Seite gehen

2. Psychosoziale Beschwerden aufgrund meines Lymphödems

	gar nicht	wenig	viel	sehr viel
a. Frustration oder Verärgerung über die Unannehmlichkeiten	0	1	2	3
b. Angst vor einer eventuellen Verschlechterung des Lymphödems	0	1	2	3
c. Unwohlsein oder peinliches Gefühl beim Tragen von Kompressionskleidung	0	1	2	3
d. Verschlechterung des Selbstwertgefühls	0	1	2	3
e. Entmutigung	0	1	2	3
f. Unfähigkeit, Freizeitaktivitäten weiterhin zu genießen	0	1	2	3
g. Unsicherheit darüber, wann ich einen Arzt aufsuchen sollte	0	1	2	3
h. Ständige Achtsamkeit meinen Gesundheitszustand betreffend	0	1	2	3
i. Besorgnis darüber, wie sich das Lymphödem auf meine bestehenden Beziehungen auswirkt	0	1	2	3
j. Besorgnis darüber, wie sich das Lymphödem auf zukünftige Beziehungen auswirkt	0	1	2	3
k. Verschlechterung des Wohlbefindens bei dem Gedanken an Sexualität und Intimität	0	1	2	3
l. Unwohlsein bei sportlichen Aktivitäten und anderen Hobbies	0	1	2	3
m. Unwohlsein bei der Arbeit oder bei Verabredungen mit Freunden	0	1	2	3
n. Hilfsbedürftigkeit in diversen Alltagssituationen	0	1	2	3
o. Besorgnis über eine Verschlechterung meines Erscheinungsbildes	0	1	2	3
p. Belastung durch das Beantworten von Fragen meiner Mitmenschen bezüglich meines Lymphödems	0	1	2	3

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben, bevor Sie zur nächsten Seite gehen

3. Praktische Einschränkungen augrund meines Lymphödems

	gar nicht	wenig	viel	sehr viel
a. Persönliche Aktivitäten des täglichen Lebens (Anziehen, Frisieren, Fußpflege)	0	1	2	3
b. Normale tägliche Aktivitäten (Hausarbeit, Sport, Hobbies)	0	1	2	3
c. Lernen zu müssen, Dinge anders zu tun als bisher	0	1	2	3
d. Weniger Energie für Aktivitäten (persönlich, alltäglich, beruflich) und schnellere Ermüdung	0	1	2	3
e. Finanzielle Belastung durch die Therapie des Lymphödems (Kleidung, Schuhe, Therapie)	0	1	2	3
f. Finden geeigneter Kompressionskleidung	0	1	2	3
g. Eingeschränkte Reisefähigkeit (keine weiten Strecken mit dem Auto, Flugzeug, Zug)	0	1	2	3
h. Besorgung von attraktiver und bequemer Kleidung und Schuhen	0	1	2	3
i. Einschränkungen bei heißem Wetter oder in der Sonne	0	1	2	3
j. Konstante Selbstpflege zur Verhinderung einer Verschlimmerung des Lymphödems	0	1	2	3
k. Informationsbeschaffung über die richtige Pflege und Behandlung des Lymphödems	0	1	2	3
l. Vorbereitung auf Notfälle (z.B. immer Antibiotikum lagern)	0	1	2	3

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben, bevor Sie zur nächsten Seite gehen

Allgemeines Befinden

a. War die vergangene Woche, bezogen auf Ihr Lymphödem, für Sie gewöhnlich?	
Ja ()	Nein ()

b. Wenn Sie die vorherige Frage mit „Nein“ beantwortet haben, wie haben Sie diese Zeit empfunden?			
Viel schlechter ()	Schlechter ()	Besser ()	Viel besser ()
— als üblich —			

c. In wie weit hat das Lymphödem Ihre letzten 4 Wochen beeinflusst? Bitte kreisen Sie die entsprechende Zahl ein			
0	1	2	3
← Sehr gut		Sehr schlecht →	

d. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität der letzten 4 Wochen im Vergleich zu der Ihrer restlichen Lebensphasen beschreiben?			
0	1	2	3
← Sehr gut		Sehr schlecht →	

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben

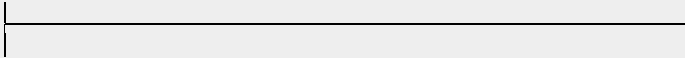
Danke, dass Sie sich Zeit für die Beantwortung der Fragen genommen haben!

Patienten-ID: ____

Datum: ____ . ____ . ____

Die Fragen, die Sie beantworten, beziehen sich auf die Lymphdrainage-Therapie, welche Sie gerade eben erhalten haben.

☐ **manuelle Lymphdrainage** ☐ **intermittierende pneumatische Kompression**

1. Traten während dieser Form der Lymphdrainage Schmerzen auf?				
				
<i>keine Schmerzen</i>		<i>schlimmster vorstellbarer Schmerz</i>		

2. Traten während dieser Form der Lymphdrainage Missempfindungen (Taubheit, Ameisenkrabbeln, etc.) auf? Falls ja, in welchem Ausmaß?				
<i>keine</i>	<i>leichte</i>	<i>moderate</i>	<i>starke</i>	<i>sehr starke</i>

3. Falls Missempfindungen auftraten, können Sie diese benennen (<i>Freitext</i>)?

4. Empfanden Sie diese Form der Lymphdrainage als angenehm?				
<i>sehr unangenehm</i>	<i>eher unangenehm</i>	<i>weder noch</i>	<i>eher angenehm</i>	<i>sehr angenehm</i>

5. Empfanden Sie diese Form der Lymphdrainage als effektiv?				
<i>gar nicht</i>	<i>wenig</i>	<i>moderat</i>	<i>stark</i>	<i>sehr stark</i>

6. Würden Sie diese Form der Lymphdrainage anderen Patienten mit Lymphödemen weiterempfehlen?	
<i>nein</i>	<i>ja</i>

Patienten-ID: ____

Datum: ____ . ____ . ____

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen nur in Bezug auf die beiden vorangegangenen Sitzungen im Rahmen der Lymphdrainagestudie.

1. Wie lang hielt nach Ihrem Empfinden der Effekt manuellen Lymphdrainage in etwa an?				
<12 Stunden	12-24 Stunden	24-36 Stunden	36-48 Stunden	>48 Stunden

2. Wie lang hielt nach Ihrem Empfinden der Effekt LymphaPress® Therapie in etwa an?				
<12 Stunden	12-24 Stunden	24-36 Stunden	36-48 Stunden	>48 Stunden

3. Welche Form der Lymphdrainage bevorzugen Sie?	
<i>LymphaPress®</i>	<i>manuelle Lymphdrainage</i>

4. Können Sie sich vorstellen die Lymphdrainage ausschließlich maschinell durchführen zu lassen?	
<i>nein</i>	<i>ja</i>

7 Literaturverzeichnis

1. Engele J. Herz-Kreislauf-System - Grundlagen. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al., editors. Anatomie Duale Reihe. 5. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 145-64.
2. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012.
3. Mani N. Lymphe, Lymphgefäße. In: Gerabek WE, Haage BD, Keil G, Wegner W, editors. Enzyklopädie Medizingeschichte. Berlin/New York: De Gruyter; 2005.
4. Ulfig N. Kurzlehrbuch Histologie. 2. ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
5. Klare M. Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Heilberufe. 2019;71(4):10-2
6. Lymphology ISo. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2016;49(4):170-84.
7. Liu N, Zhang L. Changes of tissue fluid hyaluronan (hyaluronic acid) in peripheral lymphedema. Lymphology. 1998;31(4):173-9.
8. Leak LV, Liotta LA, Krutzsch H, Jones M, Fusaro VA, Ross SJ, et al. Proteomic analysis of lymph. Proteomics. 2004;4(3):753-65.
9. Zvonik M, Földi E, Felmerer G. The effects of reduction operation with genital lymphedema on the frequency of erysipelas and the quality of life. Lymphology. 2011;44(3):121-30.
10. Leclerc S, Teixeira A, Mahe E, Descamps V, Crickx B, Chosidow O. Recurrent erysipelas: 47 cases. Dermatology. 2007;214(1):52-7.
11. Földi E, Földi M. Lymphostatische Krankheitsbilder. In: Földi E, Földi M, editors. Lehrbuch Lymphologie für Ärzte, Physiotherapeuten und Masseur, med Bademeister. 7. ed. München: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2010.
12. Herpertz U. Ödeme und Lymphdrainage. 2. ed. Stuttgart: Schattauer Verlag; 2004.
13. Miller A. Lymphologie - Geschichte, Gegenwart und Zukunft. Köln: WVP. Wirtschafts- und Praxisverlag; 2015.
14. Weissleder H, Schuchhardt C. Erkrankungen des Lymphgefäßsystems. Köln: Viavital Verlag GmbH; 2015.
15. Kröll A, Neuhüttler S, Brenner E. Ätiologie und Epidemiologie des primären Lymphödems. Phlebologie 2006. 2006;01(35):3-10.

16. AWMF Leitlinien. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme 2017 [03.12.2020]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2017-05.pdf.
17. Hach W, Hach-Wunderle V. Primäre und sekundäre Lymphödeme. *Gefässchirurgie*. 2004;9(2):54-63.
18. Seifart U, Albert US, Heim ME, Hubner J, Jungkuntz W, Prokein R, et al. Lymphödem bei Mammakarzinom - Konsensus zur sektoren übergreifenden Diagnostik und Therapie des postoperativen Lymphödems bei Patientinnen mit primärem Mammakarzinom. *Rehabilitation*. 2007;46(6):340-8.
19. Moffatt C. International Consensus: Best Practice for the Management of Lymphoedema. London: Medical Education Partnership. (MEP) Ltd; 2006.
20. Bertsch T. Adipositas-assoziierte Lymphödeme - unterschätzt und unterbehandelt. *Phlebologie*. 2018;47(02):75-83.
21. Greene AK, Grant FD, Slavin SA, Maclellan RA. Obesity-induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features. *Plastic and reconstructive surgery*. 2015;135(6):1715-9.
22. Piller N. Differential Diagnosis – General Considerations. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 119-24.
23. Skriba PC, Schwarz Z. Hypothalamus und Hypophyse. In: Siegenthaler W, editor. *Klinische Pathophysiologie*. 7 ed. Stuttgart: Thieme; 1970. p. 262-72.
24. Cavezzi A, Michelini S, Casley-Smith JR. *Phlebolympoedema: from diagnosis to therapy*: Edizioni PR; 1998.
25. Szolnoky G. Differential Diagnosis – Lipedema. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 125-35.
26. Todd M. Lipoedema: presentation and management. *British Journal of Community Nursing*. 2010;15(Sup3):10-6.
27. Bergan J, Bunke N. General Considerations. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 3-10.
28. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams A, Badger C, Jeffs E, et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *Qjm*. 2003;96(10):731-8.
29. Miller A. Lymphödem – Klinik und Behandlung. *Der Hautarzt*. 2020;71(1):32-8.

30. Neuhüttler S, Brenner E. Beitrag zur Epidemiologie des Lymphödems. *Phlebologie*. 2006;35(04):181-7.
31. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(6):1009-20.
32. Dale R. The inheritance of primary lymphoedema. *Journal of medical genetics*. 1985;22(4):274-8.
33. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics*. 1985;76(2):206-18.
34. Michael E, Bundy D. Global mapping of lymphatic filariasis. *Parasitology today*. 1997;13(12):472-6.
35. Fox LM. Epidemiology. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 327-41.
36. Lulay G. Versorgungssituation der Patienten mit chronischen Lymphödemerkrankungen in Deutschland. *Gefäßchirurgie*. 2012;17(3):194-9.
37. Rockson SG, Rivera KK. Estimating the population burden of lymphedema. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1131(1):147-54.
38. Blum KS, Karaman S, Proulx ST, Ochsenbein AM, Luciani P, Leroux J-C, et al. Chronic high-fat diet impairs collecting lymphatic vessel function in mice. *PloS one*. 2014;9(4):e94713.
39. Olszewski WL. General Overview – Historical Background. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 319-26.
40. Földi E, Sauerwald A, Hennig B. Effect of complex decongestive physiotherapy on gene expression for the inflammatory response in peripheral lymphedema. *Lymphology*. 2000;33(1):19-23.
41. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP, et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(30):3758-63.
42. Hwang J, Kwon J, Lee K, Choi J, Kim B, Lee B, et al. Changes in lymphatic function after complex physical therapy for lymphedema. *Lymphology*. 1999;32(1):15-21.

43. Franzeck U, Spiegel I, Fischer M, Börtzler C, Stahel H-U, Bollinger A. Combined physical therapy for lymphedema evaluated by fluorescence microlymphography and lymph capillary pressure measurements. *Journal of vascular research*. 1997;34(4):306-11.
44. Pappas CJ, O'Donnell Jr TF. Long-term results of compression treatment for lymphedema. *Journal of vascular surgery*. 1992;16(4):555-64.
45. Hwang J, Choi J, Lee J, Hyun S, Choi Y, Choe Y, et al. Lymphoscintigraphy predicts response to complex physical therapy in patients with early stage extremity lymphedema. *Lymphology*. 2007;40(4):172-6.
46. Pecking A. Possibilities and restriction of isotopic lymphography for the assessment of therapeutic effects in lymphedema. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 1999;149(2-4):105-6.
47. Kim YB, Hwang JH, Kim TW, Chang HJ, Lee SG. Would complex decongestive therapy reveal long term effect and lymphoscintigraphy predict the outcome of lower-limb lymphedema related to gynecologic cancer treatment? *Gynecologic oncology*. 2012;127(3):638-42.
48. Tzani I, Tsihlaki M, Zerva E, Papathanasiou G, Dimakakos E. Physiotherapeutic rehabilitation of lymphedema: State-of-the-art. *Lymphology*. 2018;51(1):1-12.
49. Lasinski BB, McKillip Thrift K, Squire D, Austin MK, Smith KM, Wanchai A, et al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM&R*. 2012;4(8):580-601. Epub 2012/08/28.
50. Huang T-W, Tseng S-H, Lin C-C, Bai C-H, Chen C-S, Hung C-S, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World journal of surgical oncology*. 2013;11(1):15.
51. Mayrovitz H, Davey S, Shapiro E. Localized tissue water changes accompanying one manual lymphatic drainage (MLD) therapy session assessed by changes in tissue dielectric constant inpatients with lower extremity lymphedema. *Lymphology*. 2008;41(2):87-92.
52. Mosti G, Picerni P, Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronic leg oedema. *Phlebology*. 2012;27(6):289-96.

53. Kwan ML, Cohn JC, Armer JM, Stewart BR, Cormier JN. Exercise in patients with lymphedema: a systematic review of the contemporary literature. *Journal of Cancer Survivorship*. 2011;5(4):320-36.
54. Melam GR, Buragadda S, Alhusaini AA, Arora N. Effect of complete decongestive therapy and home program on health-related quality of life in post mastectomy lymphedema patients. *BMC women's health*. 2016;16(1):23.
55. Kim S, Yi CH, Kwon O. Effect of complex decongestive therapy on edema and the quality of life in breast cancer patients with unilateral lymphedema. *Lymphology*. 2007;40(3):143-51.
56. Noh S, Hwang JH, Yoon TH, Chang HJ, Chu IH, Kim JH. Limb differences in the therapeutic effects of complex decongestive therapy on edema, quality of life, and satisfaction in lymphedema patients. *Annals of rehabilitation medicine*. 2015;39(3):347.
57. Breu FX. Biomechanische Grundlagen und Mikroperfusion. In: Rabe E, Reich-Schupke S, editors. *Intermittierende pneumatische Kompressionstherapie - Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Köln: WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag; 2020. p. 21-4.
58. Rabe E, Gutsche H, Küppers E, Klöppels M. Technische Grundlagen der IPK. In: Rabe E, Reich-Schupke S, editors. *Intermittierende pneumatische Kompressionstherapie - Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Köln: WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag; 2020. p. 12-20.
59. Lulay GR. Lymph- und Lipödeme. In: Rabe E, Reich-Schupke S, editors. *Intermittierende pneumatische Kompressionstherapie - Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. Köln: WPV. Wirtschafts- und Praxisverlag; 2020. p. 66-72.
60. Schwahn-Schreiber C, Breu FX, Rabe E, Buschmann I, Doller W, Lulay GR, et al. S1 guideline on intermittent pneumatic compression (IPC). *Hautarzt*. 2018;69(8):662-73. Epub 2018/06/29.
61. AWMF Leitlinien. S1-Leitlinie: Intermittierende-pneumatische-Kompression (IPK-AIK) 2018 [03.12.2020]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2017-05.pdf.
62. Feldman J, Stout N, Wanchai A, Stewart B, Cormier JN, Armer J. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review. *Lymphology*. 2012;45(1):13-25.

63. Yoo HJ, Kim W, Lee S-Y, Choi J, Kim YJ, Nam Y, et al., editors. Wearable Lymphedema Massaging Modules: Proof of Concept using Origami-inspired Soft Fabric Pneumatic Actuators. 2019 IEEE 16th International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR); 2019: IEEE.
64. Pan W, Cai S-Y, Luo H-L, Ouyang S-R, Zhang W-D, Wei Z-R, et al. The application of nutrition support in conservative treatment of chylous ascites after abdominal surgery. *Therapeutics and clinical risk management*. 2016;12:607.
65. Hauner H, Moss A, Berg A, Bischoff S, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. *Adipositas-Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*. 2014;8(04):179-221.
66. Bosman J. Lymphotaping for lymphoedema: an overview of the treatment and its uses. *British journal of community nursing*. 2014;Suppl19(4):8-16.
67. Smykla A, Walewicz K, Trybulski R, Halski T, Kucharzewski M, Kucio C, et al. Effect of Kinesiology Taping on breast cancer-related lymphedema: a randomized single-blind controlled pilot study. *BioMed research international*. 2013;2013.
68. Liebl M, Preiß S, Pögel S, Pinnow J, Schwedtke C, Taufmann I, et al. Elastisches Tape als therapeutische Intervention in der Erhaltungsphase der Komplexen Physikalischen Entstauungstherapie (KPE Phase II) von Lymphödemen. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*. 2014;24(01):34-41.
69. Seidl H. Das Verfahren HIVAMAT im Rahmen der Entstauungstherapie. *Lehrbuch der Entstauungstherapie*: Springer; 2006. p. 245-50.
70. Gloviczki P. General Principles and Indications
. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 327-41.
71. Boccardo F, Casabona F, De Cian F, Friedman D, Villa G, Bogliolo S, et al. Lymphedema microsurgical preventive healing approach: a new technique for primary prevention of arm lymphedema after mastectomy. *Annals of surgical oncology*. 2009;16(3):703.
72. Li S, Cao W, Cheng K, Chang T-S. Microvascular transfer of a “lymphatic-bearing” flap in the treatment of obstructive lymphedema. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(3):150e-2e.
73. Baumeister RGH. Lymphatic-Lymphatic Reconstructive Microsurgery
. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. *Lymphedema: a concise compendium of theory and practice*. London: Springer; 2018. p. 355-64.

74. Boccardo F, Campisi C. Lymphatic-Venous Derivative and Reconstructive Microsurgery. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. Lymphedema: a concise compendium of theory and practice. London: Springer; 2018. p. 343-54.
75. Lee B-B, Piquilloud G, Becker C. Lymph Nodes Transfer Microvascular Reconstructive Surgery. In: Lee B-B, Rockson SG, Bergan J, editors. Lymphedema: a concise compendium of theory and practice. London: Springer; 2018. p. 369-79.
76. Brorson H. Liposuction in lymphedema treatment. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2016;32(01):056-65.
77. Miller TA. Charles procedure for lymphedema: a warning. *American Journal of Surgery*. 1980;139(2):290-2. Epub 1980/02/01.
78. Jin DP, An A, Liu J, Nakamura K, Rockson SG. Therapeutic responses to exogenous VEGF-C administration in experimental lymphedema: immunohistochemical and molecular characterization. *Lymphatic research and biology*. 2009;7(1):47-57.
79. Rockson SG. Update on the biology and treatment of lymphedema. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2012;14(2):184-92.
80. Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K. Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;979(1):94-110.
81. Šimek M, Nemec P, Bruk V, Gwozdziejewicz M, Fluger I, Langova K. Postoperative and midterm outcomes of minimally invasive and endoscopic great saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting-a prospective analysis. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2007;55(07):428-32.
82. Fu MR, Guth A, Cleland C, Lima E, Kayal M, Haber J, et al. The effects of symptomatic seroma on lymphedema symptoms following breast cancer treatment. *Lymphology*. 2011;44(3):134-43.
83. Monleon S, Murta-Nascimento C, Bascuas I, Macia F, Duarte E, Belmonte R. Lymphedema predictor factors after breast cancer surgery: a survival analysis. *Lymphatic research and biology*. 2015;13(4):268-74.
84. Soares EWS, Nagai HM, Bredt LC, da Cunha AD, Andrade RJ, Soares GVS. Morbidity after conventional dissection of axillary lymph nodes in breast cancer patients. *World journal of surgical oncology*. 2014;12(1):67.

85. Lacomba MT, Sánchez MJY, Goñi ÁZ, Merino DP, del Moral OM, Téllez EC, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *Bmj*. 2010;340:b5396.
86. Cavanaugh KM. Effects of early exercise on the development of lymphedema in patients with breast cancer treated with axillary lymph node dissection. *Journal of Oncology Practice*. 2011;7(2):89-93.
87. Fu MR, Chen CM, Haber J, Guth AA, Axelrod D. The effect of providing information about lymphedema on the cognitive and symptom outcomes of breast cancer survivors. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(7):1847-53.
88. Nielsen I, Gordon S, Selby A. Breast cancer-related lymphoedema risk reduction advice: a challenge for health professionals. *Cancer treatment reviews*. 2008;34(7):621-8.
89. Flagg F, Döller W, Jäger G, Apich G. Prävalenz komorbider psychischer Störungen bei Lymphödempatienten in der medizinischen Rehabilitation. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation*. 2006;71:75-82.
90. Jager G, Doller W, Roth R. Quality-of-life and body image impairments in patients with lymphedema. *Lymphology*. 2006;39(4):193-200.
91. Williams AF, Moffatt CJ, Franks PJ. A phenomenological study of the lived experiences of people with lymphoedema. *International Journal of Palliative Nursing*. 2004;10(6):279-86.
92. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(3):457-66.
93. Flagg F, Melcher M, Doller W. Bandages for the Soul: How Can Clinical Psychological Support for Emotionally Stressed Patients Help in Lymphedema Rehabilitation Treatment? *Lymphologie in Forschung und Praxis : Organ der Deutschen Gesellschaft für Lymphologie*. 2010;14(2):85-9.
94. Mohren E. Bestandsaufnahme zur Diagnostik und Therapie bei Lymphödem, Lipödem und Lipolymphödem in der ambulanten Versorgung in der Region Bochum. Bochum: Ruhr-Universität Bochum; 2018.
95. Bucksch S, Hoffmann N, Osterkamp N, Wittkop C. Heil- und Hilfsmittelreport 2019. Berlin: BARMER; 2019.

96. Waltersbacher A. Heilmittelbericht 2019, Ergotherapie Sprachtherapie Physiotherapie Podologie. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR; 2019.
97. GKV Spitzenverband. 2.Bericht des GKV-Spitzenverbandes über die Entwicklung der Mehrkostenvereinbarungen für Versorgungen mit Hilfsmittelleistungen 2020 [28.01.2021]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/hilfsmittel/mehrkostenberichte/20200630_Hilfsmittel_2._Mehrkostenbericht_302_Abs.5_SGB_V.pdf.
98. Hommel T. 700 Millionen Euro aus eigener Tasche für Hilfsmittel 2020 [28.01.2021]. Available from: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/700-Millionen-Euro-aus-eigener-Tasche-fuer-Hilfsmittel-411030.html>.
99. Klernäs P. Lymphedema and Health-Related Quality of Life. Lund: Lund University, Faculty of Medicine; 2017.
100. Klernäs P, Johnsson A, Horstmann V, Kristjanson LJ, Johansson K. Lymphedema Quality of Life Inventory (LyQLI)-Development and investigation of validity and reliability. *Quality of Life Research*. 2015;24(2):427-39.
101. Koban KC, Titze V, Etzel L, Frank K, Schenck T, Giunta R. Quantitative volumetric analysis of the lower extremity: validation against established tape measurement and water displacement. *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie: Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie*. 2018;50(6):393-9.
102. Flagg F. Psychosoziale Aspekte des Lymphödems. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013;163(7-8):184-6.
103. Peschke D. Bedarfsgerechtigkeit in der physiotherapeutischen Versorgung in Deutschland—ein Scoping Review. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2019;141:33-44.
104. Dennig M-C, Greß S, Stegmüller K. Gesundheitliche Versorgung im ländlichen Raum: eine Studie zur gesundheitlichen Versorgungssituation im Landkreis Fulda. Fulda: Fachbereich Pflege und Gesundheit Hochschule Fulda; 2013.
105. Beckermann M. Die Behandlung eines Lymphödems bei Brustkrebspatientinnen. In: Kemper C, Koller D, Glaeske G, editors. GEK-Heil-und Hilfsmittel-Report 2008. Bremen, Schwäbisch Gmünd: GEK - Gmünder ErsatzKasse; 2008. p. 49-74.

106. Finnane A, Janda M, Hayes SC. Review of the evidence of lymphedema treatment effect. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2015;94(6):483-98.
107. Williams A. Manual lymphatic drainage: exploring the history and evidence base. *British Journal of Community Nursing*. 2010;15(Sup3):S18-S24.
108. Brijker F, Heijdra YF, van den Elshout FJJ, Bosch FH, Folgering HTM. Volumetric measurements of peripheral oedema in clinical conditions. *Clinical Physiology*. 2000;20(1):56-61.
109. Kaulesar Sukul D, den Hoed P, Johannes T, Van Dolder R, Benda E. Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. *Journal of biomedical engineering*. 1993;15(6):477-80.
110. Rabe E, Carpentier P, Maggioli A. Understanding lower leg volume measurements used in clinical studies focused on venous leg edema. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2018;37(6):437.
111. Chromy A, Zalud L, Dobsak P, Suskevic I, Mrkvicova V. Limb volume measurements: comparison of accuracy and decisive parameters of the most used present methods. *Springerplus*. 2015;4(1):707.
112. Batista BN, Baiocchi JMT, Campanholi LL, Bergmann A, Duprat JP. Agreement between perometry and sequential arm circumference measurements in objective determination of arm volume. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2018;34(01):029-34.
113. Lee M-J, Boland RA, Czerniec S, Kilbreath SL. Reliability and concurrent validity of the perometer for measuring hand volume in women with and without lymphedema. *Lymphatic research and Biology*. 2011;9(1):13-8.
114. Sharkey AR, King SW, Kuo RY, Bickerton SB, Ramsden AJ, Furniss D. Measuring limb volume: accuracy and reliability of tape measurement versus perometer measurement. *Lymphatic Research and Biology*. 2018;16(2):182-6.
115. Sun F, Hall A, Tighe MP, Brunelle CL, Sayegh HE, Gillespie TC, et al. Perometry versus simulated circumferential tape measurement for the detection of breast cancer-related lymphedema. *Breast cancer research and treatment*. 2018;172(1):83-91.
116. Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandenbroeck N, Theys S, et al. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and

optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology*. 2007;40(1):26-34.

117. Karges JR, Mark BE, Stikeleather SJ, Worrell TW. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Physical Therapy*. 2003;83(2):134-45.

118. Brodovicz KG, McNaughton K, Uemura N, Meininger G, Girman CJ, Yale SH. Reliability and feasibility of methods to quantitatively assess peripheral edema. *Clinical medicine & research*. 2009;7(1-2):21-31.

119. Rabe E, Stücker M, Ottillinger B. Water displacement leg volumetry in clinical studies-A discussion of error sources. *BMC medical research methodology*. 2010;10(1):5.

120. Koban KC, Cotofana S, Frank K, Green JB, Etzel L, Li Z, et al. Precision in 3-dimensional surface imaging of the face: a handheld scanner comparison performed in a cadaveric model. *Aesthetic Surgery Journal*. 2019;39(4):NP36-NP44.

121. Koban KC, Perko P, Etzel L, Li Z, Schenck TL, Giunta RE. Validation of two handheld devices against a non-portable three-dimensional surface scanner and assessment of potential use for intraoperative facial imaging. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2020;73(1):141-8.

122. Forner-Cordero I, Muñoz-Langa J, Forner-Cordero A, DeMiguel-Jimeno JM. Predictive factors of response to decongestive therapy in patients with breast-cancer-related lymphedema. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(3):744-51.

123. Heinig B, Wollina U. Komplexe physikalische Entstauungstherapie. *Der Hautarzt*. 2015;66(11):810-8.

124. Korpan MI, Crevenna R, Fialka-Moser V. Lymphedema: a therapeutic approach in the treatment and rehabilitation of cancer patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2011;90(5):S69-S75.

125. Vignes S, Porcher R, Arrault M, Dupuy A. Long-term management of breast cancer-related lymphedema after intensive decongestive physiotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2007;101(3):285.

126. Olszewski WL, Jain P, Ambujam G, Zaleska M, Cakala M, Gradalski T. Tissue fluid pressure and flow during pneumatic compression in lymphedema of lower limbs. *Lymphatic research and biology*. 2011;9(2):77-83.

127. Zaleska M, Olszewski WL, Jain P, Gogia S, Rekha A, Mishra S, et al. Pressures and timing of intermittent pneumatic compression devices for efficient tissue fluid and lymph flow in limbs with lymphedema. *Lymphatic research and biology*. 2013;11(4):227-32.
128. Phillips JJ, Gordon SJ. Intermittent pneumatic compression dosage for adults and children with lymphedema: a systematic review. *Lymphatic research and biology*. 2019;17(1):2-18.
129. Besley J, Kayes NM, McPherson KM. Assessing Therapeutic Relationships in Physiotherapy: Literature Review. *New Zealand Journal of Physiotherapy*. 2011;39(2).
130. Greene AK, Grant FD, Slavin SA. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(22):2136-7.
131. Zasadzka E, Trzmiel T, Kleczewska M, Pawlaczyk M. Comparison of the effectiveness of complex decongestive therapy and compression bandaging as a method of treatment of lymphedema in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2018;13:929-34. Epub 2018/05/23.
132. Cornelissen AJ, Kool M, Keuter XH, Heuts EM, Piatkowski de Grzymala AA, van der Hulst RR, et al. Quality of life questionnaires in breast cancer-related lymphedema patients: Review of the literature. *Lymphatic Research and Biology*. 2018;16(2):134-9.
133. Darrach H, Yesantharao PS, Persing S, Kokosis G, Carl HM, Bridgham K, et al. Surgical versus Nonsurgical Management of Postmastectomy Lymphedema: A Prospective Quality of Life Investigation. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2020;36(08):606-15.
134. Klernäs P, Johnsson A, Boyages J, Brorson H, Munnoch A, Johansson K. Quality of Life Improvements in Patients with Lymphedema After Surgical or Nonsurgical Interventions with 1-Year Follow-Up. *Lymphatic research and biology*. 2020;18(4):340-50.
135. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action: World Health Organization; 2003.
136. Johansson K, Lie E, Ekadahl C, Lindfeldt J. A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology*. 1998;31(2):56-64.

137. Zaleska MT, Olszewski WL. The Effectiveness of Intermittent Pneumatic Compression in Therapy of Lymphedema of Lower Limbs: Methods of Evaluation and Results. *Lymphatic Research and Biology*. 2019;17(1):60-9.
138. Ridner SH, McMahon E, Dietrich MS, Hoy S, editors. Home-based lymphedema treatment in patients with cancer-related lymphedema or noncancer-related lymphedema. *Oncology nursing forum*; 2008.
139. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Übergewicht und adipositas in deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.
140. Uzkeser H, Karatay S, Erdemci B, Koc M, Senel K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer*. 2015;22(3):300-7
141. Szolnoky G, Lakatos B, Keskeny T, Varga E, Varga M, Dobozy A, et al. Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymphatic drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphology*. 2009;42(4):188-94.
142. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema: A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2002;95(11):2260-7.
143. Lange S, Bender R, Ziegler A. Äquivalenzstudien und Nicht-Unterlegenheitsstudien. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(S 01):e53-e6.
144. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med*. 2006;25(10):1628-38

8 Danksagung

für Mama und Papa

Danke!
