

Andreas Spörlein

Dr. med.

Translationale histomorphologische und immunologische Charakterisierung des sekundären Lymphödems.

Fach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Christoph Hirche

Hintergrund: Vom sekundären Lymphödem ist jeder siebte Mensch nach einer Krebstherapie betroffen. Die Folge sind Funktionseinschränkungen, häufige Infektionen, die Gefahr einer malignen Entartung, eine eingeschränkte Lebensqualität und hohe gesellschaftliche Kosten. Trotz moderner mikrochirurgischer Therapieoptionen leiden die meisten Betroffenen ein Leben lang unter der Diagnose, da ein unzureichendes Verständnis von Pathogenese und Stadienprogression eine Weiterentwicklung der Therapien erschwert. Nach ersten translationalen Erfolgen ist die Rolle der Inflammation bei der Erkrankung in den Fokus gekommen.

Methoden: Hautproben von 36 Patienten mit und ohne sekundäres Lymphödem wurden analysiert, zudem Gewebe aus einem Rattenextremitätenmodell. Zur Kollagencharakterisierung wurde eine Piko-Siriusrot-Färbung durchgeführt und die Mastzellinfiltration wurde mittels Toluidinblau-Färbung quantifiziert. Durch Immunfluoreszenz erfolgte eine Analyse der Makrophagen insbesondere in Bezug auf deren Polarisierung in einen M1- und M2-Phänotyp, sowie der Lymphozyten-Subgruppen inklusive der T-Helfer-Zellen, den zytotoxischen T-Zellen und den B-Zellen. Es erfolgte jeweils ein Vergleich zwischen lymphödematösem Gewebe und gesundem Kontrollgewebe, sowie eine stadienübergreifende Analyse.

Ergebnisse: Beim menschlichen Lymphödem wurde ein durch CD4⁺ T-Zellen dominiertes Zellinfiltrat festgestellt ($1,90/\text{mm}^2$ vs. $0,99/\text{mm}^2$, $p < 0,01$), welches sich auch im Tiermodell zeigte ($2,64/\text{mm}^2$ vs. $1,73/\text{mm}^2$, $p = 0,04$). Zudem wurde eine starke Mastzellinfiltration beobachtet ($1,14/\text{mm}^2$ vs. $0,26/\text{mm}^2$, $p < 0,0001$) und ein höherer Anteil an dünnen Kollagenfasern gemessen, korrelierend mit Kollagen III ($51,06\%$ vs. $69,13\%$, $p < 0,001$). M2-polarisierte Makrophagen traten im späten Lymphödemstadium im Vergleich zum frühen häufiger auf ($1,70/\text{mm}^2$ vs. $0,97/\text{mm}^2$, $p = 0,02$).

Schlussfolgerung: Die Inflammation beim sekundären Lymphödem ist durch CD4⁺ T-Zellen dominiert und ist mit einer starken Mastzellinfiltration und strukturellen Veränderungen der Kollagenzusammensetzung assoziiert. Die Studienergebnisse legen nahe, dass die Polarisierung der Makrophagen deren gegensätzlichen Effekte im Stadienverlauf erklären könnte.