

# Auf der Suche nach der Evidenz: Eine systematische Übersichtsarbeit zur Pathologie des Lipödems

## Searching for Evidence: A Systematic Review of the Pathology of Lipoedema

Autorinnen/Autoren

Sarah Funke<sup>‡</sup>, Constanze Kuhlmann<sup>‡</sup> , Sara Taha, Benedikt Fuchs, Paul Severin Wigganhauser\*, Riccardo E. Giunta\*

### Institute

Abteilung für Handchirurgie, Plastische und Ästhetische Chirurgie, LMU-Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

### Schlüsselwörter

Lipödem, Fettverteilungsstörung, Fettgewebe, ASCs, Liposuktion, PRISMA

### Key words

Lipedema, Adipose tissue-derived Stem Cells, ASC, Liposuction, Fat tissue, PRISMA

eingereicht 06.07.2023

akzeptiert 04.09.2023

Artikel online veröffentlicht 20.11.2023

### Bibliografie

Handchir Mikrochir Plast Chir 2023; 55: 411–426

DOI 10.1055/a-2183-7414

ISSN 0722-1819

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Constanze Kuhlmann

Abteilung für Handchirurgie,

Plastische und Ästhetische Chirurgie

LMU Klinikum

Ziemssenstr. 5, 80336 München

Telefon: 089-4400-32671

constanze.kuhlmann@med.uni-muenchen.de



Zusätzliches Material finden Sie unter <https://doi.org/10.1055/a-2183-7414>.

### ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund** Das Lipödem bezeichnet eine symmetrisch lokalisierte, schmerzhafte Vermehrung des subkutanen Fettgewebes an den Extremitäten mit deutlicher Disproportion zum Stamm, von der fast ausschließlich Frauen betroffen sind. Obwohl die Erstbeschreibung über 80 Jahre zurückliegt, sind die Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung bislang weitestgehend ungeklärt und zurzeit Inhalt intensiver Forschungsarbeit.

**Methoden** Zur Zusammenfassung der aktuellen evidenzbasierten Literatur zur Pathologie, Pathohistologie und Pathogenese des Lipödems erfolgte eine PRISMA-basierte systematische Literaturrecherche innerhalb der National Library of Medicine und Cochrane-Datenbank.

**Ergebnisse** Insgesamt konnten 53 Studien identifiziert und in diese Übersicht inkludiert werden. Die Ergebnisse wurden in Kategorien klassifiziert und zusammengefasst.

**Schlussfolgerung** Trotz einer deutlichen Zunahme der Forschungsaktivität und der Veröffentlichung umfangreicher Studien mit histologischem und molekulargenetischem Schwerpunkt in den letzten Jahren, bleibt die grundlegende Ätiologie und Pathologie der Erkrankung Lipödem weitestgehend uneindeutig. Die aktuelle Datenlage weist studienübergreifend Diskrepanzen auf, insbesondere die „ödematöse“ Komponente des Lipödems ist umstritten. Die häufig-vorliegenden Ko-Morbiditäten „Lymphödem“ und „Übergewicht“, vornehmlich in fortgeschrittenen Stadien, erschweren die differentialdiagnostische Abgrenzung und klare Definition von Studienkohorten in der wissenschaftlichen Forschung.

### ABSTRACT

**Background** Lipoedema is a symmetrically localised, painful hypertrophy of subcutaneous adipose tissue in the extremities with marked disproportion to the trunk, and almost exclusively affects females. Despite being first described over 80 years ago, the aetiology and pathogenesis of the disease are largely unknown and are currently the subject of intensive research efforts.

**Methods** To summarise the current evidence-based literature on the cellular pathologies and aetiology of lipoedema, a PRISMA-based systematic review was conducted within the National Library of Medicine and Cochrane databases.

<sup>‡</sup> Geteilte Erstautorenschaft

\* Geteilte Letztautorenschaft

**Results** A total of 53 studies were identified and included in this review. The results were classified and summarised into categories.

**Conclusion** Although there has been a significant increase in research activity and recent publication of extensive studies with a histological and molecular genetic focus, the fundamental aetiology and pathology of lipoedema remains largely un-

clear. The current data shows discrepancies across studies, particularly with regard to the “oedematous” component of lipoedema. The frequently present comorbidities “lymphoedema” and “obesity”, primarily in advanced stages of lipoedema, complicate the diagnostic differentiation and clear definition of study cohorts in scientific research.

## Einleitung

Das Lipödem beschreibt eine schmerzhafte, symmetrisch lokalisierte Fettverteilungsstörung, welche vorwiegend bei Frauen auftritt und Patientinnen in ihrer Lebensqualität beeinträchtigen kann [1]. Betroffene leiden an einer bilateral symmetrischen Hypertrophie des subkutanen Fettgewebes der (vor allem unteren) Extremitäten mit einer Neigung zu Hämatomen, Spannungs- und Druckgefühlen bis hin zu ausgeprägtem Berührungsschmerz, mit einer häufigen Zunahme der Symptomatik im Tagesverlauf [2–4]. Die Hände und Füße sind klassischerweise nicht beteiligt, was zu einem abrupten Abbruch der Fettverteilungsstörung und dem sogenannten „Cuff-Phänomen“ an Handgelenken und Knöcheln führt [2, 5–7].

Erste Ausprägungen der Erkrankung treten vor allem in Phasen hormonellen Umschwungs, wie der Pubertät, der Menopause und der Schwangerschaft auf [3]. Derzeit wird die Diagnose „Lipödem“ anhand der klinischen Kriterien (s. o.) gestellt und nach dem Schweregrad in Stadien (I–III) (► **Abb. 1**) und der Lokalisation in Typen (1–5) (► **Abb. 2**) unterteilt [2, 4]. Schätzungen gehen davon aus, dass zwischen 7 und 11 % der Frauen von einem Lipödem betroffen sind [6, 8, 9]. Jedoch ist die Abgrenzung zu Differentialdiagnosen in der klinischen Praxis häufig schwierig, sodass in der Literatur zum Teil große Diskrepanzen zwischen den angegebenen Prävalenzen bestehen [8, 10].

Lipohypertrophie bei Übergewicht ist die wichtigste Differentialdiagnose des Lipödems [8, 11, 12]. Im Gegensatz zum Lipödem liegt hier eine schmerzlose symmetrische Vermehrung des Fettgewebes bei genereller Fettleibigkeit vor. Jedoch ist Übergewicht (definiert durch einen Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>) häufig auch ein begleitender Faktor bei Lipödem-Patientinnen, was die Diagnosestellung erschwert und zu häufigen Fehldiagnosen eines Lipödems als Übergewicht oder andersherum führen kann [13]. Die genaue Anamnese (Symptombeginn, Ernährung und körperliche Aktivität, Diätresistenz, Schmerzen und Schmerzzunahme im Tagesverlauf?) und körperliche Untersuchung (Disproportionales Verhältnis zwischen Stamm und Extremitäten, Aussparung von Füßen und Händen, Hämatome, Druckgefühl und Berührungsschmerz?) sind essenziell, um beide Erscheinungen differentialdiagnostisch voneinander abzugrenzen. Eine weitere wichtige Differentialdiagnose ist das Lymphödem, bei dem Patienten ein Ödem der Extremität(en) infolge eines gestörten Lymphabflusses entwickeln. Lymphödeme können uni- und bilateral auftreten und führen klassischerweise zu einer asymmetrischen Schwellung, bei der Hände und Füße mitbetroffen sind [2, 12]. Zudem kann ein fortgeschrittenes Lipödem die Entwicklung eines sekundären Lymphödems begünstigen, sodass simultan ein sogenanntes Lipolymphödem entstehen kann [4, 8, 12–14].

Die Behandlung des Lipödems erfolgt symptom-orientiert. Generell ist besonders bei begleitendem Übergewicht eine leitlinien-gerechte und stadienabhängige Therapie der Adipositas einzuleiten und eine ausgewogene und gesunde Ernährung anzustreben [15, 16]. Konservative Verfahren, wie die kombinierte physikalische Entstauung (Manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Hautpflege) können besonders bei begleitender lymphatischer Komponente eine Beschwerdelinderung und moderate Umfangsreduktion der Extremitäten bewirken [2, 13, 17–19]. Bei Beschwerdepersistenz trotz konservativer Therapie, kann die lymphbahnschonende Tumescenz-Liposuktion das Fettgewebe dauerhaft reduzieren und die Symptomatik verbessern. Im September 2019 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Liposuktion im Rahmen einer Erprobungsstudie befristet zur Kassenleistung für Stadium III Patientinnen erklärt, deren BMI unter 35 kg/m<sup>2</sup> liegt und die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten kontinuierlich konservativ, ohne entsprechende Linderung der Beschwerden therapiert wurden [15, 20]. Weiterhin hat der G-BA die LIPLEG-Studie in Auftrag gegeben um den Nutzen der Liposuktion in Bezug auf die Symptomreduktion, Lebensqualität und die Erfordernis (weiterer) konservativer Behandlung im Vergleich zu nicht-invasiven Maßnahmen zu untersuchen und den evidenz-basierten Kenntnisstand zu verbessern. Zudem soll die Notwendigkeit von Folge- beziehungsweise Wiederholungseingriffen und die Sicherheit der Methode evaluiert werden [21–24].

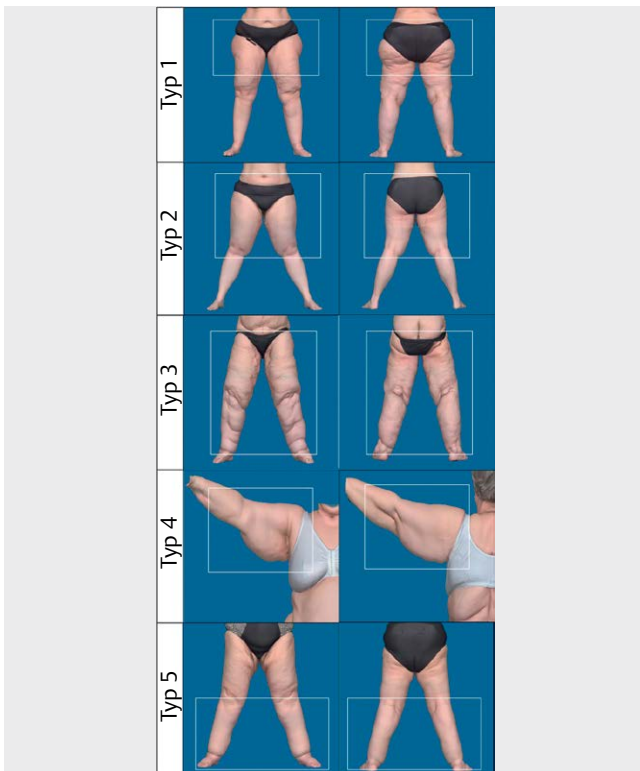
Eine weitere wissenschaftlich unbeantwortete Fragestellung und ein erschwerender Faktor für die Entwicklung von kausalen Therapien ist die bislang ungeklärte Pathophysiologie des Lipödems. Trotz reger Forschungstätigkeit und steigender Anzahl an Veröffentlichungen, besonders aus dem deutschsprachigen Raum (► **Abb. 3**) ist die Ursache der Erkrankung „Lipödem“ weitestgehend ungeklärt. Zur besseren Darstellung und zum Verständnis des aktuellen Forschungsstandes ist das Ziel dieser Übersichtsarbeit, anhand einer PRISMA-basierten systematischen Literaturrecherche die bislang bekannten evidenz-basierten Erkenntnisse über die Pathohistologie, Pathophysiologie und Pathogenese des Lipödems zusammenzufassen.

## Methoden

Die systematische Literaturrecherche erfolgte nach den Schlüsselwörtern „Lipedema“, „Lipoedema“, „Lipo-oedem“, „Lipolymphedema“, „Allen-Hines-Syndrom“, „Secondary Lymphedema + Lipedema“, „Fatedema“, „Lipalgia“ und „Lipohyperplasia dolorosa“ anhand der „Preferred Reporting Systems for Systematic Reviews and Meta-Analysis“ (PRISMA)-Guidelines innerhalb der National Libra-



► **Abb. 1** Einteilung des Lipödems anhand des Schweregrades in Stadien mit exemplarischen Beispielbildern (aufgenommen mit dem VECTRA WB360 Imaging System, Canfield Scientific, Parsippany, New Jersey, USA). In Stadium 1 erscheint die Hautoberfläche glatt, mit verdickter Subkutis und weichen palpablen kleinen Knötchen. Stadium 2 beschreibt bereits ein unregelmäßigeres Hautrelief und eine verdickte Subkutis mit Walnuss- bis Apfel- großen Knoten. Im Stadium 3 kommt es schließlich zu einer unregelmäßigen Hautoberfläche bei verdickter Subkutis mit verhärtetem Gewebe, großen Knoten und einer grob deformierenden Wammenbildung.



► **Abb. 2** Einteilung des Lipödems anhand der Lokalisationen mit Beispielbildern aus unserem Patientenkollektiv. Bei Typ 1 ist ausschließlich das Gesäß, während bei Typ 2 („Oberschenkel-Typ“) das Gesäß bis zu den Knien betroffen ist. Typ 3 beschreibt den „Ganzbein-Typ“. Bei Typ 4 sind ausschließlich die Arme und bei Typ 5 ausschließlich die Unterschenkel betroffen.

ry of Medicine (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), sowie der Cochrane Library.

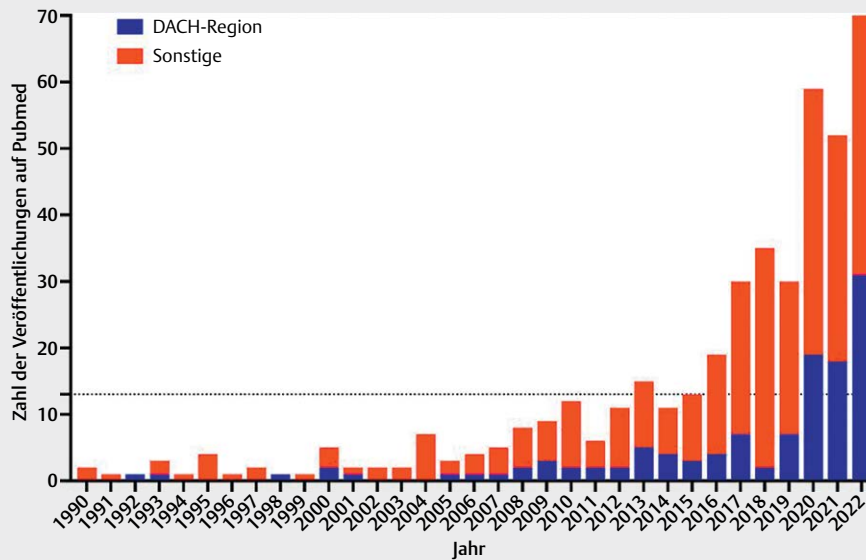
Die Suche umfasst den Zeitraum von 1940 (das Jahr der Erstveröffentlichung der Theorie von Allen & Hines zum Lipödem) bis zum 30. April 2023 und inkludiert Publikationen, die in deutscher und englischer Sprache veröffentlicht wurden. Die Suchergebnisse (insg. 1764) wurden in die Covidence Systematic Review Software (Veritas Health Innovation, Australien) importiert (► **Abb. 4**) und vorhandene Duplikate (insg. 1271) automatisch entfernt. Anschließend erfolgte das Titel- und Abstractscreening nach Originalarbeiten, die die Pathohistologie, Pathophysiologie oder Pathogenese der Entstehung von humanem Lipödem-Gewebe untersucht haben (Einschlusskriterium). Es wurden insgesamt 105 relevante Volltexte geladen und die Daten entsprechend den Suchkriterien weiter extrahiert. Publikationen, die keine Originaldaten veröffentlicht haben, wie beispielsweise Reviews, Editorials, Veröffentlichungen auf Kongressveranstaltungen, unveröffentlichte Daten oder Leserbriefe wurden exkludiert und nur in der Diskussion berücksichtigt. Des Weiteren exkludiert wurden Case Reports, Patientenbefragungen, sowie Studien, die sich inhaltlich auf die Therapie bezogen.

Studien, die alle Einschlusskriterien und keine Ausschlusskriterien erfüllten, wurden als geeignet angesehen und in diese systematische Übersichtsarbeit aufgenommen (► **Abb. 4**). Insgesamt konnten 53 relevante Publikationen, die Originaldaten für mögliche Ursachen für die Entstehung von Lipödem-Gewebe untersucht haben, eingeschlossen werden. Bei sechs dieser Studien stand der Volltext nicht zur Verfügung. Die Informationen wurden in diesen Fällen anhand des Abstracts in die Übersichtsarbeit inkludiert und mit einem \* gekennzeichnet. Eine Übersicht der wichtigsten Studiencharakteristika ist in **Supplement-Tab. 1** (online verfügbar) zusammenfassend dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden alle inkludierten Studien für den Ergebnisteil kategorisiert und zusammengefasst.

## Ergebnisse

### Histologische Veränderungen der Epidermis und Dermis

In Abhängigkeit des Stadiums zeigt sich die Haut von Lipödem-Patientinnen in der körperlichen Untersuchung zunehmend verhärtet und knotenförmig. Mittels Hautbiopsien wurden detailliertere Unterschiede bezüglich der Beschaffenheit der Epidermis und Dermis untersucht. In einer histologischen Analyse von Strohmeier et al. zeigte sich diese bei Lipödem Patienten (Stadium I-II; n = 5) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (n = 4) nicht signifikant verdickt [25]. Felmerer et al. hingegen konnte eine Verdickung der Epidermis bei Lipödem Patienten (Stadium I-III (v. a. Stadium III); n = 10) zu der gesunden Kontrollgruppe (n = 11) nachweisen [26]. Dies wurde durch von Atzigen et al. bestätigt (Stadium II-II, n = 10,  $p < 0,05$ ; Kontrollgruppe n = 10) [27]. Die Differenzen zwischen den Studien sind hier möglicherweise auf die unterschiedlichen Stadien der Lipödem-Patienten zurückzuführen [25]. Weiterhin fanden sich in den Studien der Autoren keine Auffälligkeiten im Verteilungsmuster der elastischen Fasern und kein Hinweis auf eine dermale Fibrose [26, 27].



► **Abb. 3** Anzahl der jährlichen Veröffentlichungen unter dem Mesh-Term "Lipedema" auf Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) seit 1990. Veröffentlichungen von Autoren aus dem deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich und der Schweiz) sind gesondert in blau hervorgehoben. Im Durchschnitt wurden in den letzten 22 Jahren jährlich 13 Publikationen (gestrichelte Linie) veröffentlicht. Besonders in den letzten 3 Jahren (2020-2022) ist ein deutlicher Anstieg der Anzahl an veröffentlichten Publikationen zu beobachten.

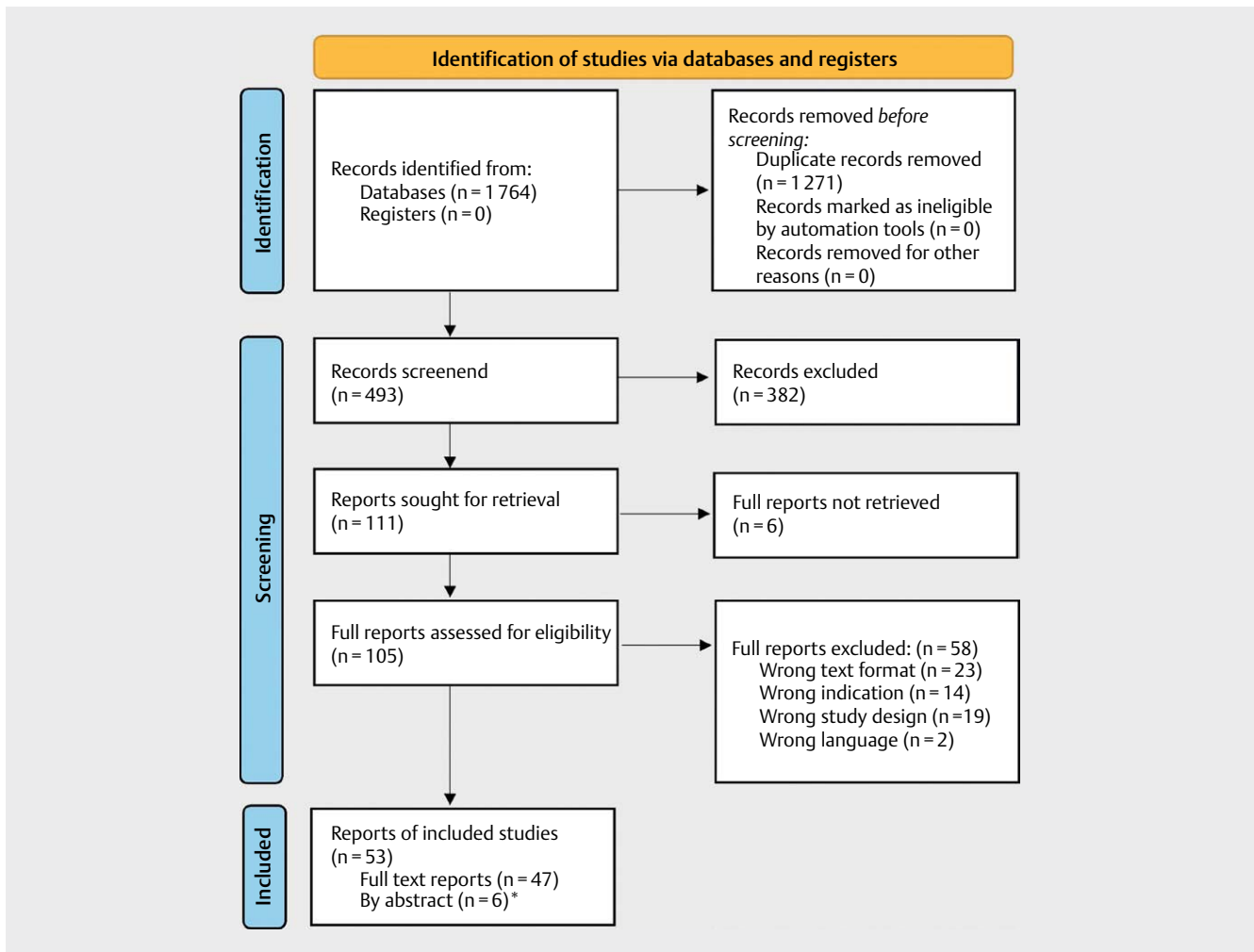
Die immunohistologische Analyse der Hautbiopsien (vgl. ► **Tab. 1**) fand in der Studie von Strohmeier et al. im Hinblick auf den endothelialen Marker CD31, den von-Willebrand-Faktor, den Perizyten-Marker SMA und den lymphatischen endothelialen Marker Podoplanin keine Unterschiede zwischen Lipödem Patientinnen im Stadium I und II und den respektiven Kontrollen [25]. Felmerer et al. evaluierte die Anzahl, Größe und den prozentualen Anteil von Blutgefäßen mit einer Anti-von-Willebrand Färbung in Hautbiopsien aus Lipödembgewebe. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu BMI-adaptiertem Kontrollgewebe von gesunden Spendern [28]. Al-Ghadban et al. hingegen konnte eine erhöhte Anzahl und einen vergrößerten Kapillardurchmesser von Blutgefäßen im Stratum Papillare der Dermis bei normalgewichtigen Lipödem-Patienten ( $n = 16$ ) im Vergleich zur entsprechenden Kontrollgruppe ( $n = 10$ ) nachweisen. Diese Veränderung zeigten sich nicht bei übergewichtigen Lipödem-Patienten ( $n = 15$ ) [29]. Eine weitere Studie von Allen et al. untersuchte Hautbiopsien von 80 Lipödem-Patientinnen auf abnormale dermale Blutgefäße (Definitionskriterien: Abnormer perivaskulärer Raum, abgerundete Endothelzellen, perivaskuläre Immunzellinfiltration) und die Größe des Raumes zwischen den Kollagen Fibrillen vor dem Hintergrund der Hypothese einer fraglichen Mikroangiopathie und Flüssigkeitsakkumulation im Interstitium. Hier zeigten sich mikroangiopathische Auffälligkeiten bei Patientinnen mit geringerer klinischer Ausprägung Stadium I und II, jedoch nicht beim Stadium III. Der Raum zwischen den Kollagenfibrillen, war bei allen Stadien am Oberschenkel signifikant größer als bei den Kontroll-Probanden, besonders ausgeprägt waren die Veränderungen beim Stadium II und III [30].

### Histologische Veränderungen der Subkutis Zellzahl, -morphologie und -zusammensetzung im subkutanen Fettgewebe

Das subkutane Fettgewebe ist bei Lipödem-Betroffenen deutlich verdickt, dies ist bereits makroskopisch sichtbar [30]. Mikroskopisch zeigt sich im subkutanen Fettgewebe eine Hypertrophie der Adipozyten [25–27, 29, 31]. Wolf et al. konnten dies zuletzt in einer Studie mit 20 BMI-adaptierten Lipödem- und 10 Kontroll-Patienten mit vergleichbarem BMI demonstrieren. Die hier gemessene Adipozytenzellfläche (in  $\mu\text{m}^2$ ) zeigte sich bei Lipödem-Patienten signifikant ( $p = 0,0005$ ) vergrößert zu der Nicht-Lipödem Kontrollgruppe [31]. Im Vergleich zu gesundem Fettgewebe weisen die Fettzellen zudem eine überwiegend heterogene und damit Größenvariable Verteilung auf [26, 29].

Neben den Adipozyten selbst, konnte eine Studie von Al-Ghadban et al. eine signifikant erhöhte Anzahl von Makrophagen im Gewebe von Lipödem Patienten zeigen. In Biopsien ließ sich studienübergreifend, die Formierung von sogenannten „Crown-Like Structures“ beobachten. Bei diesen histologisch definierten Formationen handelt es sich um eine Ansammlung von Makrophagen (CD68+), welche die Adipozyten kronenartig ummanteln [29, 32]. Felmerer et al. identifizierten, aufgrund einer Überexpression des Scavenger („Fress“-)Rezeptors CD163, außerdem einen prädominanten M2-Phänotyp der Makrophagen [28]. Diese Ergebnisse wurden von Wolf et al. bestätigt [33].

Hinsichtlich der Infiltration von CD4+ /CD3+ T-Lymphozyten und Plasmazellen konnten keine Unterschiede zum Gewebe gesunder Patienten dokumentiert werden [27–29].



► **Abb. 4** PRISMA 2020 Flow-Diagramm zur Demonstration der systematischen Studienaushwahl. Studien, deren Volltext nicht verfügbar war, wurden im Text mittels (\*) gesondert gekennzeichnet.

### Perizelluläre Veränderungen im subkutanen Fettgewebe

Mehrere Studien konnten vermehrte interzelluläre Fibrose im Subkutangewebe in Form von vermehrten Kollagenablagerungen u. a. mit Sirius-Rot-Färbungen histologisch bestätigen [26, 29, 34]. Al Ghadban et al. lokalisierte die Fibrose, ebenso wie Makrophagen und Mastzellen vor allem in subkutanen, hypervaskularisierten Arealen angrenzend an die versorgenden Mikrogefäße [29]. Das Verhältnis der Anzahl von Kapillaren zu Adipozyten war bei übergewichtigen und normalgewichtigen Lipödem-Patientinnen vergleichbar mit der Kontrollgruppe [29]. Eine MRT-basierte Studie konnte eine relative Erhöhung des Fett-zu-Wasser-Volumens in der Haut und im Fettgewebe der unteren Extremität von Lipödem-Patienten nachweisen [35]. Dies korrelierte mit einem erhöhten Natriumgehalt [36].

### Veränderungen im Lymph- und Gefäßsystem

Zur Identifikation lymphatischer Veränderungen wurden primär bildgebende Verfahren herangezogen. Die Recherche zeigt zunächst eine homogene Vergrößerung des subkutanen Fettgewebes beim Lipödem, wobei Unstimmigkeiten darüber herrschen, ob dieser Umstand eine reine Fettgewebsvermehrungen oder ödema-

töse Veränderungen darstellt [37–43]. Eine Übersicht ist in ► **Tab. 2** zusammengefasst. Zunächst konnten weder per Ultraschall noch im CT Hinweise auf ein dermales oder subkutanes Ödem aufgezeigt werden [39, 41, 44, 45]. Die Autoren Lohrmann et al. hielten außerdem eine nicht-ödematös verdickte subkutane Fettschicht (mittlerer Durchmesser zwischen Cutis und epifaszialer Faszie an Ober- und Unterschenkel, n = 10) mittels MRT fest [46]. Auch Duewell et al. bewerteten diese Auffälligkeit als nicht ödematös [41]. Unterstützend dazu quantifizierten Birkballe et al. keine Unterschiede im lokalen Wassergehalt (Tissue Dielectric Constant TDC, n = 10, ns) der Probanden [47]. Mackie et al. konnten das Lipödem ebenso nicht mit dem Vorhandensein eines Lymphödems in Verbindung bringen (Indocyaningrün Färbung, n = 40) [48].

Im Gegensatz dazu stehen die neusten Erkenntnisse von Crescenzi et al. (MR Lymphangiographie, n = 14), welche auf das Bestehen eines subkutanen Ödems und einer veränderten lymphatischen Last hindeuten [49]. Genauere Untersuchungen des Lymphtransportes lieferten weiterhin kontroverse Ergebnisse (siehe ► **Tab. 2**) [50–55]. An dieser Stelle ist vor allem eine Studie von Gould et al. hervorzuheben, welche den mittleren Transport Index (Klienhan's Transport Index, Quantifizierung des Lymphflusses) bei

► **Tab. 1** Immunhistochemische Veränderungen bei Lipödem Patientinnen.

		Felmerer [26]	Felmerer [28]	Al Ghabban [29]	von Atzigen [27]		Strohmeier [25]
Probe/ Methode		Gewebeschnitte/ Immunhistochemie	Gewebeschnitte/ Immunhistochemie	Gewebeschnitt/ Immunhistochemie	Gewebeschnitt/ Immunhistochemie	Gewebestück/ qPCR	Gewebestück/ Immunhistochemie
CD3	T-Zell Marker	↔	↔	↔	k.A.	k.A.	k.A.
CD4	T-Zell Marker	k.A.	↔	k.A.	↔	↔	k.A.
CD14	Monozyten/Makrophagen	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CD45	Lymph-Hämatopoetischer Marker	↑	↑	k.A.	↑	↔	k.A.
CD68	Makrophagen	↑	↑	↑	↑	(↑)	(↑)
CD80	Makrophagen M1 Polarisation	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CD163	Makrophagen M2 Polarisation (Scavenger-Rezeptor)	k.A.	↑	k.A.	↑	↑	k.A.
CD31	Perizyten	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.	↔
CD34	Hämatopoetischer Vorläufer/ vaskulär-endothelialer Marker	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CD117	Mastzell-Marker	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.
Ki67	Proliferationsmarker	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Legende: (↓): nicht signifikant erniedrigt; ↓: signifikant erniedrigt; (↑): nicht signifikant erhöht; ↑: signifikant erhöht; ↔: kein Unterschied; k.A.: keine Angabe.

einem fortgeschrittenen Lipödem (Stadium III/IV) im Vergleich zu moderatem Lipödem (Stadium I/II) als signifikant erhöht ( $p=0,049$ ) darstellte [56]. Ein Zusammenhang zwischen Lymphverhalten und Symptomstärke wird auch von Tartaglione et al. und Buso et al. postuliert [53, 57].

Ergänzende histologische Untersuchungen von Al Ghabban et al. zeigten eine vergrößerte Lymphgefäßfläche in der Dermis bei adipösen Lipödem-Teilnehmern ( $n=14$ ) im Vergleich zu den respektiven Kontrollen (Nicht-adipös Lipödem,  $n=13$ ,  $p<0,01$ ; Adipös Nicht-Lipödem,  $n=6$ ,  $p<0,05$ ; Nicht-adipös Nicht-Lipödem,  $n=7$ ,  $p<0,05$ ), jedoch keine Unterschiede in der quantitative Lymphgefäßanzahl. Passend dazu schien das Verhältnis von Fläche zu Perimeter, welches als Maß für die Gefäßdehnung dient, zwischen der adipösen Lipödem Gruppe und der nicht-adipösen Lipödem Gruppe ( $p<0,05$ ) sowie der adipösen Kontrolle ( $p<0,01$ ) erhöht [29]. Diese Ergebnisse (Zahlreichere und vergrößerte Lymphgefäße) konnten ebenfalls in mehreren bildgebenden Verfahren dargestellt werden [39, 46, 54, 55, 58, 59]. Die Arbeitsgruppe von Amann-Vesti detektierte in diesem Zuge außerdem eine auffällige Häufung an Mikroaneurysmen lymphatischer Kapillaren [60]. Entgegen dessen konnten Felmerer et al. mittels histologischer Untersuchungen von Hautbiopsien keine Unterschiede in Anzahl, Größe und prozentualem Flächenanteil festhalten [28]. Dem folgten ebenso die Ergebnisse einer subkutanen und dermalen Podoplaninfärbungen (PDPN) zweier unabhängiger Arbeitsgruppen [25, 27].

Zuletzt sei eine Studie von Ma et al. zu erwähnen, die den Plättchenfaktor 4 (PF4) als Biomarker für lymphatische Erkrankungen

definierte und eine signifikant erhöhte Ausprägung beim Lipödem (ELISA,  $n=15$ ,  $p<0,001$ ) identifizieren konnte [61].

### Veränderungen im Lipidprofil

Felmerer et al. ( $n=10$ ) sowie Nankam et al. ( $n=13$ ) konnten mittels ELISA deutlich veränderte Lipidmarker im Serum von Lipödem-Patientinnen identifizieren (siehe ► **Tab. 3**) [26, 62]. Massenspektrometrisch zeigte sich hingegen in der Studie von Wolf et al. eine vergleichbare Lipidkomposition im Lipoaspirat und Serum von Betroffenen ( $n=20$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $n=10$ ) [31]. In einer weiteren Studie von Ishaq et al. wurde das Lipidprofil von adipogen differenzierten ASCs von Lipödem-Patientinnen ( $n=14$ ) umfangreich untersucht. Hier konnten Cluster aufgezeigt werden, die sich von gesunden Spendern ( $n=10$ ) unterschieden. Bei genauerer Betrachtung innerhalb der Cluster zeigten sich vor allem die Glycerophospholipide (GPL) LPE(24:1), PC(28:2), PC(26:0), PE(42:2), PE(42:1), LysoPC(24:1) und PC(42:3) ( $p<0,05$ ) bei Zellen von Lipödem-Patientinnen signifikant erhöht. Eine anschließende hierarchische Clusteranalyse identifizierte außerdem die Sphingolipide und GPLs als die Lipidarten mit den größten Unterschieden zwischen den Gruppen. In geringem Maße schienen auch Ganglioside, Fettacycle und Glycerolipide betroffen [63].

### Systemisch zirkulierende und lokale Zytokine und Mediatoren

Weitere Studien widmeten sich dem systemischen und lokalen Zytokinmilieu beim Lipödem. Felmerer et al. konnten mit Hilfe eines Serumscreenings der häufigsten Zytokine nur den Angiogenese-

► **Tab. 2** Radiologische Befunde des Lipödems.

	Verfahren	N (Lipödem)	Lipödem Stadium	Kernaussage
<b>Cestari</b> [43] *	3D Ultraschall	40	I-III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Auffälligkeiten in Epidermis-Dermis-Komplex, Dicke des s.k. Gewebes, Dicke der oberflächlichen und tiefen Faszie</li> <li>Fibrotische Bindegewebssbereiche</li> <li>Anechogenität der oberflächlichen Faszie (Flüssigkeit)</li> </ul>
<b>Iker</b> [37]	Ultraschall	12	I-II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhte Dicke des s.k. Fettgewebes</li> <li>Hypoechoogenität des s.k. Fettgewebes</li> <li>Störung des Fett/Wasser Verhältnisses</li> </ul>
<b>Naouri</b> [45]	Ultraschall	16	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kein Unterschied in dermalen Dicke</li> <li>Hypoechoogenität in oberer Dermis am Knöchel</li> </ul>
<b>Hadjis</b> [38]	CT Scan	3	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normale Hautdicke</li> <li>Vergrößertes s.k. Kompartiment</li> <li>Normales subfasziales Kompartiment</li> </ul>
<b>Monnin-Delhom</b> [44]	CT Scan	20	k.A.	Kein subkutanen Ödem
<b>Cellina</b> [39]	MR Lymphangiographie	11	I-II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermehrtes s.k. Fettgewebe (kein Ödem)</li> <li>Normale Darstellung der iliakalen Lymphgefäße</li> <li>Erweiterte periphere Lymphgefäße</li> <li>Subklinisches Lymphödem</li> </ul>
<b>Crescenzi</b> [49]	3 T MR Lymphangiographie	14	I-III	Vaskuläre und extravaskuläre Hyperintensitäten im s.k. Fettgewebe → Hinweis auf Ödem und Lymphplast
<b>Dimakakos</b> [40] *	MRT	16	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhte Hautdicke</li> <li>Vermehrtes subkutanen Gewebe</li> </ul>
<b>Duewell</b> [41]	MR Lymphangiographie	5	k.A.	Homogen vergrößertes s.k. Kompartiment ohne verstärktes Signal in T2 Wichtung und nach Gd-DOTA Aufnahme (kein Ödem)
<b>Lohrmann</b> [46]	MR Lymphangiographie	10	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vermehrtes s.k. Fettgewebe (kein Ödem)</li> <li>Vergrößerter Lymphgefäßdurchmesser (2 mm) an Ober- und Unterschenkel</li> <li>Kontrastmittelaufnahme inguinaler Lymphknoten nach 15 min</li> </ul>
<b>Werner</b> [42] *	MRT	20	k.A.	Homogen vergrößertes s.k. Gewebe
<b>Bilancini</b> [50]	Lymphszintigraphie	12	k.A.	Verlangsamter Lymphfluss
<b>Bräutigam</b> [51]	Lymphszintigraphie	9	k.A.	Keine Veränderung im Lymphfluss
<b>Ceylan</b> [55] *	Lymphszintigraphie	34	k.A.	Darstellung von Hauptlymphabfluss (MLC) und peripheren Kollateralen (DCF) → erhöhter lymphatischer Transport
<b>Chachaj</b> [59]	Lymphszintigraphie	51	I-III	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhte Anzahl an Lymphgefäßen</li> <li>Visualisierung poplitealer Lymphknoten und dermalen Rückflusses (33%, 5,9%)</li> </ul>
<b>Gould</b> [56]	Lymphszintigraphie	19	I-IV	Mittlerer Transport Index (Klienhan's Transport Index) bei schwerem Lipödem (Stadium III/IV) im Vergleich zu moderatem Lipödem (Stadium I/II) signifikant erhöht ( $p = 0,049$ ).
<b>Harwood</b> [52]	Photoplethysmographie + Lymphszintigraphie	10	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaum Beeinträchtigung der Venenfunktion (2/10)</li> <li>Geringfügige Beeinträchtigung der Lymphfunktion (8/10)</li> </ul>
<b>Tartaglione</b> [53]	Lymphszintigraphie	54	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Beeinträchtigung des Lymphflusses in frühen klinischen Stadien des Lipödems</li> <li>Beeinträchtigung in späteren Stadien möglich</li> </ul>
<b>Amann-Vesti</b> [60]	Fluoreszenz-Mikrolymphographie	12	k.A.	Gehäuftes Auftreten von mikrolymphatischen Aneurysmen
<b>Birkballe</b> [47]	Messung der Dielektrizitätskonstante	10	k.A.	Kein Unterschied im lokalen Wassergehalt
<b>Buso</b> [57] *	Indocyaningrün Lymphographie	45	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine anatomischen Lymphveränderungen</li> <li>Lymphfunktion korreliert mit Symptombdauer</li> </ul>
<b>Rasmussen</b> [58]	Fluoreszenzbildgebung	20	I-II	Erweiterte Lymphgefäße, Kein dermalen Rückfluss
<b>Mackie</b> [48]	Indocyaningrün Lymphographie	40	I-IV	Lipödem wird nicht mit dem Vorhandensein eines Lymphödems in Verbindung gebracht
<b>Zaleska</b> [54] *	Indocyaningrün Lymphographie	50	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verlangsamter Lymphfluss (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>Häufigere und vergrößerte lymphatische Gefäße</li> <li>Erhöhte Hautwasserkonzentration an Füßen</li> </ul>

Legende: k.A.: keine Angabe; s.k.: subkutan; \*: kein Volltextzugriff.

► **Tab. 3** Lipidprofil des Serums von Lipödempatienten, sowie LCMS-Analyse differenzierter Lipödem Adipozyten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe.

	Ishaq [63]	Felmerer [26]	Nankam [62]
Probe/Methode	Adipogen-differenzierte ASCs/LCMS	Serum/ELISA	Plasma/enzymatische Kolorimetrie
Cholesterol	k.A.	↑	↑
LDL	k.A.	↑	↑
HDL	k.A.	↔	↔
Apolipoprotein B	k.A.	↑	k.A.
Apolipoprotein A	k.A.	↔	k.A.
Triglyceride (TAGs)	k.A.	↑	↔
Glycerophospholipide	↑	k.A.	k.A.
Sphingolipide	↑	k.A.	k.A.

Legende: (↓): nicht signifikant erniedrigt; ↓: signifikant erniedrigt; (↑): nicht signifikant erhöht; ↑: signifikant erhöht; ↔: kein Unterschied; k.A.: keine Angabe; LCMS = Flüssichromatographie mit Massenspektrometrierkopplung.

Marker *VEGF-C* als signifikant erhöht ( $p = 0,02$ ) ausmachen. Eine ergänzende Auswertung des Genexpressionsprofils wichtiger lokaler Marker zeigte zudem eine signifikant erhöhte Ausprägung des lymphangiogenen Rezeptors *VEGFR-3* ( $p = 0,02$ ) in lipödematösem Fettgewebe [28], sowie eine signifikant erniedrigte Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors D (*VEGF-D*; Felmerer  $p < 0,05$ ,  $n = 10$ ; von Atzigen  $p < 0,001$ ,  $n = 10$ ) [27, 28]. Des Weiteren konnten Wolf et al. die an Adipogenese und Immunantwort beteiligten, sowie inflammatorischen Interleukine *IL-11* ( $p = 0,03$ ), *IL-28A* ( $p = 0,04$ ) und *IL-29* ( $p = 0,04$ ) als signifikant erhöht im Serum im Vergleich zur BMI-äquivalenten Kontrollkohorte identifizieren. Im Serum nicht detektiert wurden *IFN $\gamma$* , *IFN $\beta$* , die Interleukine 2, 8, 10, 12(p40), 12(p70, 19, 26, 27 (p28), 32, 35, sowie *TNSF14* und *MMP-1* und *MMP-3*. Bei Kontrollen ein Jahr nach symptom-lindernder Liposuktion stellte sich im Serum außerdem eine Verminderung der Interleukine *IL-34* und *IFN $\alpha$*  ( $p = 0,04$ ) im Vergleich zu präoperativen Werten derselben Probanden dar [31]. Nankam et al. machen ebenfalls auf insgesamt 21 erhöhte Inflammationsmarker aufmerksam, wobei besonders *TNSF14*, *CASP8*, *ENRAGE*, *EIF4EBP1*, *ADA* und *MCP-1* im Vordergrund standen [62].

Ein genauerer Charakterisierungsversuch bezüglich der Adipogenese und des notwendigen Milieus identifizierte außerdem 5 weitere Gene als signifikant verändert. Ein besonderes Augenmerk ist hier auf die Transkriptionsfaktoren *CEBPD* und *KLF4* zu legen. Sie konnten als signifikant vermindert (*CEBPD*  $p < 0,001$ ; *KLF4*  $p < 0,05$ ) dargestellt werden [26]. Beide sind an der Adipogenese beteiligt und stellen eine mögliche Verbindung zur Immun-beziehungsweise Inflammationsreaktion, sowie einer vermuteten Östrogenregulation dar. Eine Übersicht der untersuchten Biomarker ist in ► **Tab. 4** festgehalten.

Nankam et al. führten weiterhin umfassende Plasma-Untersuchungen durch. Auffallend waren hierbei verminderte HbA1c-Werte ( $n = 13$ ,  $p < 0,001$ ), erhöhte Insulin und Adiponektin-Werte ( $p < 0,05$ ), sowie erhöhte ALAT- ( $p < 0,001$ ) und ASAT-Konzentrationen bei unveränderter Lipase- und gGT-Konzentration. Testosteron, 17 $\beta$ -Estradiol, Progesteron und das C-Peptid schienen unauffällig [62].

### Stromal Vascular Fraction (SVF) und Adipose tissue-derived Stem Cells (ASCs)

Ein weiterer elementarer Bestandteil von Fettgewebe sind die in der SVF lokalisierten Zellen: ASCs, Endothelzellen und ihre Vorläufer, Makrophagen, glatte Muskelzellen, Lymphozyten, Perizyten und Prä-Adipozyten. Bezüglich der Zusammensetzung der SVF beobachtete Priglinger et al. eine erhöhte Anzahl an CD90 (Mesenchymaler Marker) und CD146 (Endothel/ Perizyten Marker) positiver Zellen innerhalb der SVF im Lipödempgewebe [32]. Weiterhin haben verschiedene Studien die SVF und insbesondere die enthaltenen ASCs beim Lipödem im Hinblick auf quantitative und qualitative Veränderungen im Vergleich zu Kontrollen aus physiologischem Fettgewebe untersucht. Morphologisch zeigten sich hier keine Unterschiede: Die ASCs aus Lipödem-Gewebe waren in der Monolayer Zellkultur sowohl plastikadhärent als auch spindelförmig [32, 63–65]. Mehrere immunhistochemische Analysen der Oberflächenmarker der ASCs legten eine vergleichbare Expression zur jeweils respektiven Kontrollgruppe dar (siehe ► **Tab. 5**) [32, 63, 66].

Weiterhin wurden ASCs von Lipödem Patienten mit ASCs von gesunden Probanden bezüglich der Isolationsausbeute, Zellvitalität und des regenerativen Potentials (Proliferation, trilineare Differenzierung) verglichen (► **Tab. 6**). Zwei Studien beobachteten eine höhere Zellausbeute bei Isolation aus Lipödem Gewebe [32, 63]. Die Zellvitalität ( $n = 15$ ) der ASCs unterschied sich nicht-signifikant von Zellen der Kontrollgruppe [65]. Das kolonieformende Potential, sowie die Proliferationsrate der Zellen zeigte sich studienübergreifend bei Lipödem-Patientinnen tendentiell verbessert [34, 63, 64, 66]. Ishaq et al. führte eine Zell-Zyklus-Analyse durch und konnte zeigen, dass mehr Lipödem-ASCs nach 72 Stunden in Kultur in die S-Phase des Zellzyklus eingeordnet werden konnten als die ASCs von gesunden Spendern. Die Autoren interpretieren dies als Zeichen einer gesteigerten Selbsterneuerungs- und Zellteilungsrate bei Lipödem-ASCs [63].

Die osteogene und chondrogene Differenzierung zeigte sich studienübergreifend nicht signifikant verändert [32, 66]. Hinsichtlich der adipogenen Differenzierung lieferten die untersuchten Studien widersprüchliche Ergebnisse (► **Tab. 6**). In diesem Kontext konnte Ishaq et al. mittels BodiPy Färbung eine veränderte Fett-Speicher-Architektur in adipogen-differenzierten Lipödem-ASCs nachweisen. Die Autoren beschreiben eine erhöhte Anzahl an Fetttropfchen pro Zelle und pro jeweiliger Gesamtprobe, sowie einen generell erhöhten Prozentsatz fettpositiver Zellen [63]. Zudem konnte unter dem Einfluss des selektiven PI3Ky Inhibitors IPI-549, neben einer angleichenden Reduktion der CD163 Expression auf Makrophagen, eine reduzierte Adipogenese der SVF von Lipödem-Patientinnen beobachtet werden [33].

Weitere Studien untersuchten Veränderungen des Genexpressionsprofils von ASCs, die möglicherweise mit der Entwicklung



► **Tab. 4** Übersicht des veränderten Zytokinmilieus beim Lipödem.

Probe/Methode		Wolf [31]	Felmerer [26]		Felmerer [28]		von Atzigen [27]	Nankam [62]
		Serum/ Multiplex ELISA	Serum/ ELISA	Gewebe- stück/ qPCR	Serum/ ELISA	Gewebe- stück/ qPCR	Gewebe- stück/qPCR	Plasma/ ELISA
VEGF-A	Angiogenese, Chemotaxis, Vasodilatation	k.A.	k.A.	k.A.	↔	↓	↔	k.A.
VEGF-B	Embryonale Angiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.
VEGF-C	Lymphangiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	↑	↔	↔	k.A.
VEGF-D	Lymphangiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	↔	↓	↓	k.A.
VEGFR-2	Angiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	↔	k.A.
VEGFR-3	Lymphangiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↑	↔	k.A.
Tie2	Angiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↓	k.A.	k.A.
PDPN	Lymphangiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.
PROX-1	Lymphangiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.
LYVE-1	Lymphangiogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.
CLDN5	Tight Junction	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.
TJP1	Tight Junction	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.
GJA1	Gap Junction	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.
TNFα	Entzündungsmediator	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↑
CRP	Entzündungsparameter	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	(↑)
CCL21	Chemokin	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.
IL-6	Entzündungsmediator	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IL-18	Immunantwort	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IL-28A	Virusabwehr	↑	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IL-29	Immunantwort, Virusabwehr	↑	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Lipocalin-2	Adipogenese	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Leptin	Adipogenese	k.A.	↔	↔	k.A.	k.A.	k.A.	↔
Adiponektin	Adipogenese	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	↑
IL-11	Adipogenese	↑	k.A.		k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CCND1	Adipogenese	k.A.	k.A.	↑	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CCAAT/CEBPD	Adipogenese	k.A.	k.A.	↓	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
CFD	Adipogenese	k.A.	k.A.	↓	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
NCOR	Adipogenese	k.A.	k.A.	↓	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
KLF4	Adipogenese	k.A.	k.A.	↓	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ADIPOQ	Adipogenese	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
UCP1	Adipogenese	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
PPARγ	Adipogenese	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
INSR	Adipogenese	k.A.	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Legende: (↓): nicht signifikant erniedrigt; ↓: signifikant erniedrigt; (↑): nicht signifikant erhöht; ↑: signifikant erhöht; ↔: kein Unterschied; k.A.: keine Angabe; +: detektiert; -: nicht detektiert.

eines Lipödems in Zusammenhang stehen könnten. Die Ergebnisse sind in ► **Tab. 7** zusammenfassend dargestellt. Hierbei zeigen sich tendenziell vor allem Gene, die an der Adipogenese und inflammatorischen Reaktionen beteiligt sind, verändert. Zusätzlich identifizierte Ishaq et al. bei der Transkriptom-Analyse von Lipödem-ASCs bei 3429 Genen signifikante Unterschiede zu Kontroll-

ASCs. Hiervon waren insbesondere Gene (u. a. *Bub1*, *Bub1B*, *CDC20*, *CENPF*, *ASPM*, *BIRC5*, *KIF2C* und *KIF14*) betroffen, die den Zellzyklus regulieren. Weitere Untersuchungen des Zellzyklusregulators *Bub1* zeigten einen deutlichen Rückgang der Proliferation von Lipödem-ASCs sowohl bei der Behandlung mit dem *Bub1*-Inhibitor 2OH-BNPP1, als auch nach CRISPR/Cas9-vermittelter *Bub1*-Gen-

► **Tab. 5** Oberflächenmarker der ASCs.

	Priglinger [32]		Ishaq [63]	Al-Ghadban [66]	Ernst [65]
	SVF Cells/ Durchflusszytometrie	ASCs (P0)/ Durchflusszytometrie	ASCs/ Immunostaining	ASCs (P3)/ Durchflusszytometrie	ASCs/ RT-PCR
CD14	+	+	k.A.	+	+
CD29	k.A.	k.A.	+	k.A.	k.A.
CD31	+	+	-	+	+
CD34	+	+	+	k.A.	+
CD44	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	++
CD45	+	+	k.A.	+	+
CD73	+	++	k.A.	++	++
CD90	+ ↑	++	k.A.	++	++
CD105	+	++	k.A.	++	++
CD146	+ ↑	+	k.A.	k.A.	+

Legende: (↓): nicht signifikant erniedrigt zu respektiver Nicht-Lipödem Kontrollgruppe; ↓: signifikant erniedrigt zu respektiver Nicht-Lipödem Kontrollgruppe; (↑): nicht signifikant erhöht zu respektiver Nicht-Lipödem Kontrollgruppe; ↑: signifikant erhöht zu respektiver Nicht-Lipödem Kontrollgruppe; k.A.: keine Angabe; +: detektiert; -: nicht detektiert; ++: stark detektiert.

Depletion. Die Autoren schreiben dem Bub1-Gen eine Schlüsselrolle bei der gesteigerten Proliferation von ASCs und der gesteigerten Adipogenese beim Lipödem zu [63].

Weiterhin untersuchten Priglinger et al. die SVF aus Lipödem-Gewebe und die darin enthaltenen extrazellulären Vesikeln, insbesondere die miRNA Partikel, auf Veränderungen. Bei der genaueren Untersuchung der Lipödem-SVF-miRNA konnten Unterschiede zur Kontrollgruppe identifiziert werden: Besonders betroffen schienen dabei der Wnt, NOTCH und SMAD Pfad, welche Regulatoren zellulärer Prozesse wie Entzündung, Alterung, Fibrose, Angiogenese und Adipogenese oder oxidativem Stress darstellen [67]. Strohmeier et al. untersuchte zudem die Zellverbindungen (Junctions) und Barriere Funktion der Endothelzellen innerhalb der SVF, diese zeigten sich bei Patienten in frühen Lipödem-Stadien durchlässiger. Darüber hinaus war das Sekretom von Lipödem-SVF ausreichend, um die Durchlässigkeit gesunder humaner Endothelzellen signifikant zu erhöhen, was sich auch in einer verringerten mRNA-Expression von VE-Cadherin widerspiegelte. Die Autoren schlussfolgerten, dass das SVF-Sekretom eine Dysfunktion der Endothel-Barriere im Frühstadium des Lipödems triggert [25].

### Vererbung und Geschlechterverteilung

Aufgrund der familiären Häufung des Lipödems ist eine genetische Komponente naheliegend. Mit Hilfe einer Stammbaumanalyse von insgesamt 330 Personen untersuchten Child et al. die genetische Veranlagung von Lipödem-Patienten [68]. Dafür wurden die Stammbäume von 67 Betroffenen analysiert, wobei alle Studienteilnehmer weiblich waren. Bei zehn Personen war mindestens ein erstgradiger Verwandter ebenfalls von einem Lipödem betroffen,

► **Tab. 6** Stammzeleigenschaften.

	Al-Ghadban [66]		Al-Ghadban [34]		Bauer [64]	Ishaq [63]	Priglinger [32]	Ernst [65]
<b>Zellart</b>	ASC	ASC	ASC-Sphäroide (3D)	ASC -2D	ASC	ASC	SVF	ASC
<b>n (Lipödem)</b>	20		8		10	14	30	14
<b>Gewebeart</b>	Lipoaspirat	Lipoaspirat	Lipoaspirat		Lipoaspirat	Gewebestück	Lipoaspirat	Lipoaspirat
<b>Hebestelle</b>	Oberschenkel (SVF-T)	Abdomen (SVF-A)	Oberschenkel		Oberschenkel + Flanken	Untere Extremität	Oberschenkel + Flanken	k.A.
<b>Zellausbeute</b>	k.A.		k.A.		k.A.	↑	↑	k.A.
<b>Proliferationsrate</b>	↔ (Nach 1,7,14,21 Tagen)	↔ (Nach 1,7,14,21 Tagen)	k.A.		↑ (Nach 14 Tagen)	↑ (nach 3 Tagen)	↔ (Nach 7,14,21 Tagen)	k.A.
<b>Kolonieformendes Potential (CFU)</b>	↑	↑	k.A.		↑	↑	↔ (Nach 14 Tagen)	k.A.
<b>Adipogene Differenzierung</b>	↑	(↑)	↔		(↑)	↓ (Nach 7,14 Tagen)	↑	↓
<b>Osteogene Differenzierung</b>	↔	↔	k.A.		k.A.	k.A.	↔	k.A.
<b>Chondrogene Differenzierung</b>	k.A.	k.A.	k.A.		k.A.	k.A.	↔	k.A.

Legende: (↓): nicht signifikant erniedrigt; ↓: signifikant erniedrigt; (↑): nicht signifikant erhöht; ↑: signifikant erhöht; ↔: kein Unterschied; k.A.: keine Angabe.

► **Tab. 7** Genexpressionsprofile von SVF/ASCs mittels qPCR und ELISA.

		Al-Ghadban [66]	Al-Ghadban [34]	Bauer [64]	Ernst [65]	Strohmeier [25]	
Probe/ Methode		ASC/ qRT-PCR	ASC-derived Spheroids/ qRT-PCR	ASC/ELISA	ASC/ RT-PCR	SVF/RT PCR	ASCs P2/ RT-PCR
PPAR-γ	Primär adipogener Marker	↑	↔	k.A.	↑	↔	↔
Leptin	Primär adipogener Marker	↑	k.A.	↓ (Tag7)	k.A.	↔	↔
Adiponektin	Primär adipogener Marker	(↑)	↔	↓ (Tag 7,14)	k.A.	(↑)	n.d.
LPL	Primär adipogener Marker	(↑)	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Glut 4	Primär adipogener Marker	↔	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
FABP4	Primär adipogener Marker	k.A.	k.A.	k.A.	↑	↔	↔
CD36	Primär adipogener Marker	(↑)	k.A.	k.A.	↑	k.A.	k.A.
Aromatase (CYP19A1)	Limitierendes Enzym der lokalen Östrogen Biosynthese	k.A.	k.A.	↓	k.A.	(↑)	↔ □
VEGF	(Lymph)angiogenese	(↑)	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IGF-1	Steuerung Zellwachstum	k.A.	k.A.	↑ (Tag 1)	k.A.	k.A.	k.A.
TNFα	Entzündungsmediator	(↑)	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IL-1B	Entzündungsmediator	(↑)	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
IL-6	Entzündungsmediator	(↑)	(↑)	k.A.	↔ □	k.A.	k.A.
IL-8	Chemotaxis, Angiogenese	k.A.	k.A.	↑ (Tag 7)	k.A.	k.A.	k.A.
MMP2	EZM-Umbau	k.A.	(↓)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MMP9	EZM-Umbau	k.A.	(↓)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
MMP11	EZM-Umbau	k.A.	(↓)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
FN	Fibronektin	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
COL1A1	Kollagen Typ 1α1	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
COL6A1–3	Kollagen Typ 6α1	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
ITGA5	Integrin A5	k.A.	↔	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Legende: (↓): nicht signifikant erniedrigt; ↓: signifikant erniedrigt; (↑): nicht signifikant erhöht; ↑: signifikant erhöht; ↔: kein Unterschied; k.A.: keine Angabe; n.d.: nicht detektiert.

wobei zusätzlich bei sieben Probanden mindestens zwei erstgradige betroffene Verwandte identifiziert werden konnten. Die Analyse der Stammbäume zeigte Muster einer X-chromosomal-dominanten oder autosomal-dominante Vererbung mit Geschlechtsbeschränkung. Der autosomal-dominante Erbgang wurde bei genauerer Untersuchung als der Wahrscheinlichere dargestellt. In 21 Fällen fiel der Zeitpunkt der Merkmalsausprägung mit dem Beginn der Pubertät zusammen. Child et al. konnten auch vier betroffene Männer identifizieren, wobei keiner von Ihnen ein weiteres Auftreten innerhalb der Familie aufwies. Alle vier Männer waren von unterschiedlichen Hormonstörungen (Gynäkomastie und Östrogenüberschuss, Hypogonadismus und Wachstumshormonmangel, Testosteronmangel) betroffen. In Verbindung mit dem Williams-Beuren-Syndrom ist eine erhöhte männliche Merkmalsausprägung hervorzuheben [69, 70]. Waxler et al. dokumentierten in einer Studie zum Williams-Beuren-Syndrom, welches durch eine chromosomale Mikrodeletion von 7q11.23 ausgelöst wird, eine auffällige lipödematöse Fettverteilung bei betroffenen Probanden.

Besagte Mutation führt bei diesem Krankheitsbild zu einer Störung der korrekten Elastin-Bildung. Allerdings konnte hier kein ursächlicher Zusammenhang mit dem Lipödem hergestellt werden [70].

### Genetische Veränderungen

Zur Identifikation von Genen, die an der Ätiopathogenese des Lipödems beteiligt sein könnten, führten Micheli et al. 2022 ein Next Generation Sequencing (NGS) durch, bei dem insgesamt 305 Gene untersucht wurden. Bei der mRNA-Sequenzierung von 162 Lipödem-Betroffenen fanden sich bei 17 Probanden insgesamt 21 schädliche heterozygote Mutationen in den Genen *PLIN1*, *LIPE*, *ALDH18A1*, *PPARγ*, *GHR*, *INSR*, *RYR1*, *NPC1*, *POMC*, *NROB2*, *GCKR* und *PPARα*. Diese Gene sind vor allem an Steroidhormonsynthese, Lipidstoffwechsel oder dem Insulinsignalweg beteiligt [71]. Eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) von Klimentidis et al. identifizierte zudem insgesamt 18 auffällige Genloci, von denen zwei signifikant (*VEGFA*  $p < 0,0005$ ; *GRB14-COBL1*  $p < 0,0023$ ) mit dem Lipödem in Verbindung gebracht werden konnten [72]. Eine äqui-

valente Untersuchung von Grigoriadis et al. legte den Fokus auf einen Einzelnukleotidpolymorphismus des regulatorischen Genlocus (rs1409440) von LHFPL6 [73]. Ishaq et al. führte ein Profiling durch, um das Transkriptom von Lipödem-Fettgewebe und Kontroll-Fettgewebe molekulargenetisch zu charakterisieren und zu quantifizieren. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede in der Genexpressionsanalyse von 4391 Genen. Eine hierarchische Clusteranalyse identifizierte die Veränderungen vor allem auf Signalwegen für Zellproliferation, Lipidstoffwechsel, Zelladhäsion, Entzündung und Immunantwort. Insbesondere Gene die mit der Zellzyklusregulierung und Proliferation in Verbindung stehen, wie *ZIC1*, *UGT1A7*, *GREM1*, *TRIM67*, *Bub1* und *HOTAIR*, waren im Lipödem-Gewebe besonders verändert. Weiterhin wurde das Transkriptom der Lipödem-ASCs (s. o.) analysiert [63].

Di Renzo et al. brachten eine Mutation im Interleukin-6 (IL-6) Gen mit dem Lipödem in Verbindung. Die Autoren berechneten aus einer italienischen Studienpopulation mit 45 Lipödem- und 50 Kontroll-Patienten eine 5,92-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines Lipödems, falls die betroffene Person Träger eines IL-6 Gen Polymorphismus (rs 1800795) sei [74]. Weiterhin beobachtete dieselbe Arbeitsgruppe eine signifikant erhöhte 2,85-fache Assoziation zwischen einem Methylentetrahydrofolat Reduktase- (MTHFR rs1801133) Polymorphismus und dem Risiko für die Entwicklung eines Lipödems [75]. Micheline et al. identifizierten bei einer in mehreren Generationen vom Lipödem betroffenen Familie eine Mutation im AKR1C1 (c.638 T < A; p.Leu213Gln) Gen. Bei erkrankten Familienmitgliedern zeigte sich eine partielle Loss-Of-Function Mutation, welche in einer verminderten Aktivität der 20 $\alpha$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (20 $\alpha$ -HSD) resultiert und somit die Progesteron und Allopregnanolonspiegel im subkutanen Fettgewebe ansteigen lässt. Bei nicht erkrankten Familienmitgliedern bestand diese Mutation nicht [76]. Eine weitere Theorie, die eine dauerhafte Aktivierung von Tyrosinkinasen, ähnlich wie bei der Bildung von Lipomen, in Betracht zog, konnte nicht bestätigt werden [77].

## Diskussion

Das Krankheitsbild „Lipödem“ wurde erstmals im Jahr 1940 von Allen und Hines als „syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema“ beschrieben und wird noch heute anhand der klinischen Kriterien, die durch die Erstbeschreiber definiert wurden, diagnostiziert [3, 78]. Nach der Erstbeschreibung fand die Erkrankung vorerst wenig mediale und wissenschaftliche Beachtung, bis das Lipödem in der letzten Dekade zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit und der Fachkreise rückte und schließlich seit 2017 mit einem eigenen Diagnoseschlüssel im ICD-10-GM Code abgebildet ist. Das wissenschaftliche Verständnis der Pathohistologie, Pathophysiologie und Pathogenese des Lipödems wird dabei als die entscheidende Grundlage für die Entwicklung neuer objektiver Diagnosekriterien und kausaler Therapieansätze angesehen und ist Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen die in dieser systematischen Übersichtsarbeit kategorisiert und zusammengefasst wurden.

Bei der genauen Analyse der Literatur wird deutlich, dass zum Teil große Diskrepanzen zwischen den veröffentlichten Daten verschiedener Studien herrschen und diese manchmal sogar im direk-

ten Widerspruch zueinanderstehen. Dies wird insbesondere bei genauer Betrachtung der Datenlage zu einer möglichen Beteiligung des Lymphsystems deutlich: Aufgrund der Formulierung der Erstbeschreiber, die „orthostatic edema“ fest in die Definition und die Namensbezeichnung des „Lipödems“ integrierten, wurde lange Zeit eine ödematöse Komponente bei der Entstehung eines Lipödems dogmatisch angenommen. Ein Großteil der radiologischen Studien von Lipödem-Patientinnen (ohne klinische lymphatische Komponente) konnten keine signifikanten Ödeme im subkutanen Fettgewebe, Muskelgewebe (beides mittels MRT) oder in der Haut (mittels Ultraschalls) nachweisen [39, 41, 44–46]. Rasmussen et al. demonstrierte in der Lymphgefäßdarstellung von Lipödem-Patientinnen in frühen Stadien (I und II) im Gegensatz zum Lymphödem keinen „dermal backflow“, weiterhin zeigte sich sogar eine erhöhte Pumpfunktion des Lymphgefäßsystems und dilatierte Gefäße [58]. Die Autoren schlussfolgerten, dass anatomische Auffälligkeiten des Lymphsystems beim Lipödem bestünden, diese jedoch nicht zu einer lymphatischen Dysfunktion in frühen Stadien des Lipödems führen würden. Bei begleitendem Übergewicht und der Entwicklung eines Lipolymphödems, welches häufig im Stadium III mit vorliegt, spielt das Lymphgefäßsystems jedoch eine zunehmende Rolle, weswegen therapeutisch eine Gewichtsreduktion mit zusätzlicher Entstauungstherapie anzustreben ist [56, 58, 79, 80]. Ein internationaler Konsensus der im Jahr 2020 im „Journal of Wound Care“ erschienen ist, widmet sich umfassend diesem „Paradigmenwechsel“ und schlägt ausgehend von einer fehlenden ödematösen Komponente beim „reinen“ Lipödem eine alternative Bezeichnung der Erkrankung als „Lipalgie-Syndrom“ vor [79]. Dennoch ist die Studienlage hier nicht vollständig eindeutig und das Vorliegen von „Mikroödemen“, die nur mit hochauflösenden bildgebenden Verfahren sichtbar sind, bislang nicht auszuschließen [65]. Zudem besteht teilweise eine große Heterogenität in den analysierten Studienpopulationen [36, 56]. Weitere multimodale Studien mit größeren Fallzahlen und klarer Definition und Unterscheidung der Patientenkohorten sind notwendig, um den möglichen Einfluss des Lymphsystems genauer zu beurteilen und das Lipödem weiter klinisch und radiologisch von seinen Differentialdiagnosen abzugrenzen.

Bezüglich der Pathohistologie des Lipödems, sind in den letzten vier Jahren eine Reihe von Studien erschienen, die Gewebeproben aufgearbeitet haben. Zuvor war die wissenschaftliche Datenlage diesbezüglich fast ausschließlich durch Einzelfallberichte geprägt [81–83]. Bei der Analyse von Lipödem-Gewebe zeigte sich studienübergreifend eine Hypertrophie der Adipozyten und eine interzelluläre Fibrose im subkutanen Fettgewebe [25–27, 29, 31, 34]. Bei fortgeschrittenem Lipödem (Stadium II-III) konnte zudem eine Verdickung der Epidermis beobachtet werden, diese war in einer Studie, die Lipödeme in frühen Stadien (I-II) untersucht hat, nicht sichtbar [25–27]. Studienübergreifend zeigt sich eine zudem eine Immzellinfiltration insbesondere mit Nachweis von hämatopoetischen CD45+ Zellen, sowie CD68+ und CD163+ M2-Makrophagen [27, 28, 33]. Eine kürzlich publizierte histologische Vergleichsstudie zwischen Lipödem-, Lymphödem-, Lipohypertrophiegewebe und einer Kontrollgruppe, konnten CD68+ und CD163+ M2-Makrophagen in deutlich erhöhter Anzahl im Gewebe von Lipödem-Patientinnen nachweisen. Im Gewebe von Lipohypertrophie- und Lymphödem-Patientinnen waren diese im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht erhöht [27]. Die Validierung der histolo-

gischen Ergebnisse in größeren Studienkohorten (ggf. mit Verblindung der Präparate) als mögliche pathognomonische Merkmale bleibt abzuwarten, jedoch stellen diese Daten einen interessanten ersten Ansatzpunkt für die histologische Abgrenzung des Lipödems zu dessen häufigsten Differentialdiagnosen und Ko-Morbiditäten dar.

Die Untersuchung der SVF und der darin enthaltenen Zellsubpopulationen (insbesondere ASCs) aus Lipödem-Gewebe sind ein weiterer Ansatzpunkt für die Erforschung der Pathogenese und Pathophysiologie des Lipödems. Zusammenfassend zeigten sich hier studienübergreifend keine morphologischen Auffälligkeiten, jedoch Tendenzen zu einer verbesserten Zellteilungs- und Erneuerungsrate, sowie Adipogenese der Fettstammzellen (ASCs). Diese Ergebnisse waren jedoch nicht vollständig einheitlich [32, 34, 63–66, 84]. Ishaq et al. schreibt dieser ASC-Hyperproliferations-Tendenz, die sie auf eine Hochregulation des Zellzyklusregulators *Bub1* zurückführen, eine mögliche Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten eines Lipödems zu [63]. Auch andere Zellsubpopulationen innerhalb der SVF zeigten sich qualitativ und quantitativ verändert, hier sind besonders eine mögliche Verminderung der Junction und Barriere Funktion von Endothelzellen, sowie Veränderungen der miRNA Partikel innerhalb von extrazellulären Vesikeln mit Ursprung aus der Lipödem-SVF hervorzuheben [25, 67]. Weitere Studien identifizierten Veränderungen im Lipidprofil und dem Zytokin-Milieu von Lipödem-Gewebe. Diese Ergebnisse stellen interessante Ansatzpunkte dar, die jedoch größtenteils auf den Daten einzelner Studien beruhen und deren Theorien in Folgestudien vertieft und bestätigt werden müssen.

Weitere Einsicht in die Pathogenese und Pathophysiologie des Lipödems erhofft man sich von den Ergebnissen human- und molekulargenetischer Studien. Die familiäre Häufung der Erkrankung ist in der Literatur gut belegt und bestätigt sich regelmäßig im klinischen Kontakt mit Betroffenen „Lipödem-Familien“ [68, 76, 85]. Angesichts des bisherigen Mangels an Nachweisen für ein einzelnes penetrantes Lipödem-Gen, ist es denkbar, dass mehrere einzelne genetische Varianten im gesamten Genom mit dem Lipödem-Phänotyp bei erwachsenen Frauen assoziiert sind. Kürzlich publizierte Studien liefern hier bereits erste Hinweise auf „candidate genes“ [63, 71, 72, 74–77]. Weiterhin konnte eine erste Genomweite Assoziationsstudie anhand von Daten aus der UK Biobank insgesamt 18 Gen-Loci ausmachen, die mit einem vermuteten Lipödem-Phänotyp bei erwachsenen Frauen europäischer Abstammung assoziiert sind [73]. Diese Daten könnten einen Ausgangspunkt für weitere Forschungsansätze bilden, langfristig die Diagnostik verbessern und erste Voraussetzungen für die Entwicklungen kausaler Therapien schaffen.

Zusammenfassend sind die zum Teil vorliegenden Diskrepanzen und methodischen Schwächen der oben zusammengefassten Studienergebnisse durch eine Vielzahl von Gründen zu erklären: Zum einen war die Mehrzahl der identifizierten Studien durch kleine Fallzahlen und eine große Variabilität der Spenderpopulation (u. a. Altersverteilung) gekennzeichnet. Zum anderen bestehen besondere Herausforderungen bei der Erstellung von klinischen und experimentellen Lipödem-Studien, die von Ernst et al. präzise zusammengefasst wurden und insbesondere in der heterogenen klinischen Präsentation des Krankheitsbildes mit häufigem Überlappen (insbesondere im Stadium III) mit den Differentialdiagno-

sen Übergewicht und/ oder Lymphödem (Lipolymphödem) liegen. Dies kann eine eindeutige Klassifikation und Zuordnung der Patienten erschweren und zu einer möglichen Verzerrung von Studienergebnissen führen. Zudem ist die Stadien Einordnung anhand der klinischen Kriterien subjektiv geprägt und wurde in vielen Studien auch nicht vorgenommen. Weiterhin besteht das Dilemma der „Kontrollgruppe“, die in der Literatur meist eine BMI-gematchte Nicht-Lipödem Patienten Kohorte beschreibt. Häufig sind dies Patientinnen, die sich einer ästhetischen Liposuktion bei lokaler Lipohypertrophie unterziehen. Jedoch ist auch hier eine klare Abgrenzung von einem Lipödem und der sichere Ausschluss von Überschneidungen der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zwischen einer Lipohypertrophie und einem Lipödem nicht möglich [80]. Ebenso ist bei der Verwendung von Kontrollen von nicht-betroffenem Gewebe (z. B. vom Abdomen) derselben Patientinnen eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die Entnahmelokalisation nicht auszuschließen.

Da bislang keine experimentellen Modelle (z. B. Tiermodell) zur Erforschung des Lipödems existieren, werden wir auch zukünftig auf die Daten von klinischen Studien angewiesen sein. Um die Studienqualität zukünftig methodisch zu verbessern ist eine klare Definition der Patientenkohorte (inkl. Alter, BMI, Ko-Morbiditäten, Umfangs- und Volumendokumentation) und der Stadieneinteilung essenziell. Um hier ein möglichst hohes Maß an Objektivität bei subjektiven Diagnosekriterien zu gewährleisten, sollte die Diagnostik durch Experten (z. B. Facharzt für Plastische Chirurgie, Facharzt für Angiologie) idealerweise im Vieraugenprinzip durchgeführt und entsprechend (foto-) dokumentiert werden. Weiterhin ist in diesem Kontext eine transparente Kommunikation der Einschlusskriterien und Methoden von außerordentlicher Bedeutung.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass obwohl das Krankheitsbild „Lipödem“ vor über 80 Jahren erstmals beschrieben wurde, die Lipödem-Forschung größtenteils noch in ihren Kinderschuhen steckt. Die Mehrzahl der Forschungsaktivität, insbesondere zur Lipödem-Pathologie, gemessen an Veröffentlichung in einem Peer-Review-Verfahren erfolgte in den letzten fünf Jahren (► **Abb. 3**). Hier ist jährlich eine Steigerung zu beobachten, die sicherlich auch mit dem erhöhten öffentlichen Interesse und dem Bewusstsein für das Syndrom in Verbindung gebracht werden kann. Der kontinuierliche Forschungsfortschritt, wie auch die Weiterentwicklung der Methodik insbesondere im Bereich der Molekular- und Humangenetik, stellen in Aussicht, dass zukünftig weitere Fragen zur Pathogenese und Pathologie des Lipödems beantwortet werden können. Die Beantwortung dieser Fragen bildet die Grundlage für die Entwicklung kausaler Therapieansätze. Parallel dazu wird die therapeutische Wirksamkeit der Liposuktion (z. B. in der LIPLEG-Studie) und komplexen physikalischen Entstauung zur symptomatischen Behandlung des Lipödems weiter erforscht. Die nächsten Jahre werden dabei entscheidend dazu beitragen, den wissenschaftlichen Kenntnisstand weiterzuentwickeln und die evidenz-basierte Diagnostik und Therapie von Lipödem-Patientinnen zu verbessern.

## Schlussfolgerung

Trotz einer deutlichen Zunahme der wissenschaftlichen Aktivität zur Erforschung der Pathohistologie, Pathophysiologie und Patho-

genese des Lipödems in den letzten Jahren, sind die zugrundeliegenden Mechanismen noch weitestgehend unbekannt. Die derzeitige Studienlage weist einige Diskrepanzen auf und legt eine multifaktorielle Ursache der Erkrankung nah. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und klarer Definition der Patientenkohorten sind notwendig, um neue Erkenntnisse zu generieren und bestehende Theorien zu vertiefen.

## Autorinnen/Autoren



### Sarah Funke

geb. 1999 in Roththalmünster, aufgewachsen in Erding. Studentin der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München (2018–2025) und Doktorandin der Arbeitsgruppe „Regenerative Medizin“ (Studienleitung: Dr. med. Paul Severin Wiggenhauser und Dr. med. Constanze Kuhlmann) am Klinikum der Universität

München in der Abteilung für Handchirurgie, Plastische Chirurgie und Ästhetische Chirurgie (Univ.-Prof. Dr. med. Riccardo E. Giunta).

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Alwardat N, Di Renzo L, Alwardat M et al. The effect of lipedema on health-related quality of life and psychological status: a narrative review of the literature. *Eat Weight Disord* 2020; 25: 851–856. DOI: 10.1007/s40519-019-00703-x
- [2] Kruppa P, Georgiou I, Biermann N et al. Lipedema-Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 396–403. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0396
- [3] Wold LE, Hines EA Jr., Allen EV. Lipedema of the legs; a syndrome characterized by fat legs and edema. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1243–1250. DOI: 10.7326/0003-4819-34-5-1243
- [4] Meier-Vollrath I, Schmeller W. Lipoedema – current status, new perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004; 2: 181–186. DOI: 10.1046/j.1439-0353.2004.04051.x
- [5] Langendoen SI, Habbema L, Nijsten TE et al. Lipoedema: from clinical presentation to therapy. A review of the literature. *Br J Dermatol* 2009; 161: 980–986. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09413.x
- [6] Forner-Cordero I, Szolnoky G, Forner-Cordero A et al. Lipedema: an overview of its clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disproportional fatty deposition syndrome – systematic review. *Clin Obes* 2012; 2: 86–95. DOI: 10.1111/j.1758-8111.2012.00045.x
- [7] Vignes S. Lipedema: a misdiagnosed entity. *J Mal Vasc* 2012; 37: 213–218. DOI: 10.1016/j.jmv.2012.05.002
- [8] Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stucker M. Thick legs – not always lipedema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; 11: 225–233. DOI: 10.1111/ddg.12024
- [9] Marshall M, Schwahn-Schreiber C. Prävalenz des Lipödems bei berufstätigen Frauen in Deutschland. *Phlebologie* 2011; 40: 127–134
- [10] Herpertz U. The Prevalence Was Probably Overestimated
- [11] Weissleder H, Brauer W. Radiologische Diagnostik beim Lipödem-Syndrom. *LymphForsch* 1997; 1: 26–30
- [12] Wienert V, Földi E, Jünger M et al. Lipödem. *Phlebologie* 2009; 38: 164–167. DOI: 10.1055/s-0037-1622267
- [13] Fife CE, Maus EA, Carter MJ. Lipedema: a frequently misdiagnosed and misunderstood fatty deposition syndrome. *Adv Skin Wound Care* 2010; 23: 81–92. quiz 93-84. DOI: 10.1097/01.ASW.0000363503.92360.91
- [14] Szel E, Kemeny L, Groma G et al. Pathophysiological dilemmas of lipedema. *Med Hypotheses* 2014; 83: 599–606. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.08.011
- [15] Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bei Verfahren der Liposuktion bei Lipödem im Stadium III (QS-RL Liposuktion): Erstfassung. In: *BAnz AT 06.12.2019 B4 ed. Beschluss Gemeinsamer Bundesausschuss*; 2019
- [16] Reich-Schupke S, Schmeller W, Brauer WJ et al. S1-Leitlinie Lipödem. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 758–768. DOI: 10.1111/ddg.13036\_g
- [17] Földi M, Földi E, Strößenreuther R et al. *Földi's textbook of lymphology: for physicians and lymphedema therapists*: Elsevier Health Sciences; 2012
- [18] Szolnoky G, Borsos B, Barsony K et al. Complete decongestive physiotherapy with and without pneumatic compression for treatment of lipedema: a pilot study. *Lymphology* 2008; 41: 40–44
- [19] Szolnoky G, Nagy N, Kovacs RK et al. Complex decongestive physiotherapy decreases capillary fragility in lipedema. *Lymphology* 2008; 41: 161–166
- [20] Bundesausschuss G. Liposuktion wird befristet Kassenleistung bei Lipödem im Stadium III. In: 25 / 2019 ed. 2019
- [21] Beerheide R. Gemeinsamer Bundesausschuss: Studie für Liposuktion bei Lipödem beauftragt. *Dtsch Arztebl International* 2018; 115: 118
- [22] Bundesausschuss G. Erprobungsstudie soll offene Frage des Nutzens der Liposuktion bei Lipödem beantworten: G-BA beauftragt wissenschaftliche Institution mit Studienbegleitung. In: *Pressemitteilung Gemeinsamer Bundesausschuss*. 2019
- [23] Bundesausschuss G. Liposuktion bei Lipödem bietet Potenzial als Behandlungsalternative. In: 2017
- [24] Podda M, Kovacs M, Hellmich M et al. A randomised controlled multicentre investigator-blinded clinical trial comparing efficacy and safety of surgery versus complex physical decongestive therapy for lipedema (LIPEG). *Trials* 2021; 22: 758. DOI: 10.1186/s13063-021-05727-2
- [25] Strohmeier K, Hofmann M, Jacak J et al. Multi-Level Analysis of Adipose Tissue Reveals the Relevance of Perivascular Subpopulations and an Increased Endothelial Permeability in Early-Stage Lipedema. *Biomedicines* 2022; 10: 1163; DOI: 10.3390/biomedicines10051163
- [26] Felmerer G, Stylianaki A, Hägerling R et al. Adipose Tissue Hypertrophy, An Aberrant Biochemical Profile and Distinct Gene Expression in Lipedema. *J Surg Res* 2020; 253: 294–303. DOI: 10.1016/j.jss.2020.03.055
- [27] von Atzigen J, Burger A, Grunherz L et al. A Comparative Analysis to Dissect the Histological and Molecular Differences among Lipedema, Lipohypertrophy and Secondary Lymphedema. *Int J Mol Sci* 2023; 24: DOI: 10.3390/ijms24087591
- [28] Felmerer G, Stylianaki A, Hollmén M et al. Increased levels of VEGF-C and macrophage infiltration in lipedema patients without changes in lymphatic vascular morphology. *Sci Rep* 2020; 10: 10947. DOI: 10.1038/s41598-020-67987-3
- [29] Al-Ghadban S, Cromer W, Allen M et al. Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue. *J Obes* 2019; 2019: 8747461. DOI: 10.1155/2019/8747461

- [30] Allen M, Schwartz M, Herbst KL. Interstitial Fluid in Lipedema and Control Skin. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2020; 1: 480–487. DOI: 10.1089/whr.2020.0086
- [31] Wolf S, Deuel JW, Hollmén M et al. A Distinct Cytokine Profile and Stromal Vascular Fraction Metabolic Status without Significant Changes in the Lipid Composition Characterizes Lipedema. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3313; DOI: 10.3390/ijms22073313
- [32] Priglinger E, Wurzer C, Steffenhagen C et al. The adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells from lipedema patients: Are they different? *Cytotherapy* 2017; 19: 849–860. DOI: 10.1016/j.jcyt.2017.03.073
- [33] Wolf S, Rannikko JH, Virtakoivu R et al. A distinct M2 macrophage infiltrate and transcriptomic profile decisively influence adipocyte differentiation in lipedema. *Front Immunol* 2022; 13: 1004609. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1004609
- [34] Al-Ghadban S, Pursell IA, Diaz ZT et al. 3D Spheroids Derived from Human Lipedema ASCs Demonstrated Similar Adipogenic Differentiation Potential and ECM Remodeling to Non-Lipedema ASCs In Vitro. *Int J Mol Sci* 2020; 21: DOI: 10.3390/ijms21218350
- [35] Crescenzi R, Marton A, Donahue PMC et al. Tissue Sodium Content is Elevated in the Skin and Subcutaneous Adipose Tissue in Women with Lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26: 310–317. DOI: 10.1002/oby.22090
- [36] Crescenzi R, Donahue PMC, Petersen KJ et al. Upper and Lower Extremity Measurement of Tissue Sodium and Fat Content in Patients with Lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28: 907–915. DOI: 10.1002/oby.22778
- [37] Iker E, Mayfield CK, Gould DJ et al. Characterizing Lower Extremity Lymphedema and Lipedema with Cutaneous Ultrasonography and an Objective Computer-Assisted Measurement of Dermal Echogenicity. *Lymphat Res Biol* 2019; 17: 525–530. DOI: 10.1089/lrb.2017.0090
- [38] Hadjis NS, Carr DH, Banks L et al. The role of CT in the diagnosis of primary lymphedema of the lower limb. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 361–364. DOI: 10.2214/ajr.144.2.361
- [39] Cellina M, Gibelli D, Soresina M et al. Non-contrast MR Lymphography of lipedema of the lower extremities. *Magn Reson Imaging* 2020; 71: 115–124. DOI: 10.1016/j.mri.2020.06.010
- [40] Dimakakos PB, Stefanopoulos T, Antoniadis P et al. MRI and ultrasonographic findings in the investigation of lymphedema and lipedema. *Int Surg* 1997; 82: 411–416
- [41] Duewell S, Hagspiel KD, Zuber J et al. Swollen lower extremity: role of MR imaging. *Radiology* 1992; 184: 227–231. DOI: 10.1148/radiology.184.1.1609085
- [42] Werner GT, Rodiek SO. Value of nuclear magnetic resonance tomography in leg edema of unknown origin. Preliminary report. *Z Lymphol* 1993; 17: 2–5
- [43] Cestari M. Lipedema: Usefulness of 3D Ultrasound Diagnostics. *Lymphat Res Biol* 2023; 21: 485–487; DOI: 10.1089/lrb.2022.0082. doi:10.1089/lrb.2022.0082
- [44] Monnin-Delhom ED, Gallix BP, Achard C et al. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology* 2002; 35: 121–128
- [45] Naouri M, Samimi M, Atlan M et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol* 2010; 163: 296–301. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09810.x
- [46] Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. MR imaging of the lymphatic system in patients with lipedema and lipo-lymphedema. *Microvasc Res* 2009; 77: 335–339. DOI: 10.1016/j.mvr.2009.01.005
- [47] Birkballe S, Jensen MR, Noerregaard S et al. Can tissue dielectric constant measurement aid in differentiating lymphoedema from lipoedema in women with swollen legs. *Br J Dermatol* 2014; 170: 96–102. DOI: 10.1111/bjd.12589
- [48] Mackie H, Thompson BM, Suami H et al. Differentiation of lipoedema from bilateral lower limb lymphoedema by imaging assessment of indocyanine green lymphography. *Clin Obes* 2023. DOI: 10.1111/cob.12588. e12588. doi:10.1111/cob.12588
- [49] Crescenzi R, Donahue PMC, Garza M et al. Subcutaneous Adipose Tissue Edema in Lipedema Revealed by Noninvasive 3 T MR Lymphangiography. *J Magn Reson Imaging* 2023; 57: 598–608. DOI: 10.1002/jmri.28281
- [50] Bilancini S, Lucchi M, Tucci S et al. Functional lymphatic alterations in patients suffering from lipedema. *Angiology* 1995; 46: 333–339. DOI: 10.1177/000331979504600408
- [51] Brautigam P, Foldi E, Schaiper I et al. Analysis of lymphatic drainage in various forms of leg edema using two compartment lymphoscintigraphy. *Lymphology* 1998; 31: 43–55
- [52] Harwood CA, Bull RH, Evans J et al. Lymphatic and venous function in lipoedema. *Br J Dermatol* 1996; 134: 1–6
- [53] Tartaglione G, Visconti G, Bartoletti R et al. Rest/stress intradermal lymphoscintigraphy in diagnosis of lipedema. *World J Nucl Med* 2020; 19: 376–381. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM\_5\_20
- [54] Zaleska MT, Olszewski WL, Krzesniak NE. Lower Limb Lipedema-Superficial Lymph Flow, Skin Water Concentration, Skin and Subcutaneous Tissue Elasticity. *Lymphat Res Biol* 2023; 21: 60–69. DOI: 10.1089/lrb.2022.0010
- [55] Ceylan S, Yilmaz N. Evaluation of Interstitium by Lymphatic Uptake Method in Chronic Bilateral Lower Extremity Edema. *Curr Med Imaging* 2023. DOI: 10.2174/1573405620666230328091624. doi:10.2174/1573405620666230328091624
- [56] Gould DJ, El-Sabawi B, Goel P et al. Uncovering Lymphatic Transport Abnormalities in Patients with Primary Lipedema. *J Reconstr Microsurg* 2020; 36: 136–141. DOI: 10.1055/s-0039-1697904
- [57] Buso G, Favre L, Maufus M et al. Indocyanine green lymphography as novel tool to assess lymphatics in patients with lipedema. *Microvasc Res* 2022; 140: 104298. DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104298
- [58] Rasmussen JC, Aldrich MB, Fife CE et al. Lymphatic function and anatomy in early stages of lipedema. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30: 1391–1400. DOI: 10.1002/oby.23458
- [59] Chachaj A, Dudka I, Jeziorek M et al. Lymphoscintigraphic alterations in lower limbs in women with lipedema in comparison to women with overweight/obesity. *Front Physiol* 2023; 14: 1099555. DOI: 10.3389/fphys.2023.1099555
- [60] Amann-Vesti BR, Franzeck UK, Bollinger A. Microlymphatic aneurysms in patients with lipedema. *Lymphology* 2001; 34: 170–175
- [61] Ma W, Gil HJ, Escobedo N et al. Platelet factor 4 is a biomarker for lymphatic-promoted disorders. *JCI Insight* 2020; 5: DOI: 10.1172/jci.insight.135109
- [62] Nankam PAN, Cornely M, Kloting N et al. Is subcutaneous adipose tissue expansion in people living with lipedema healthier and reflected by circulating parameters? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 1000094. DOI: 10.3389/fendo.2022.1000094
- [63] Ishaq M, Bandara N, Morgan S et al. Key signaling networks are dysregulated in patients with the adipose tissue disorder, lipedema. *Int J Obes (Lond)* 2021. DOI: 10.1038/s41366-021-01002-1. doi:10.1038/s41366-021-01002-1
- [64] Bauer AT, von Lukowicz D, Lossagk K et al. Adipose Stem Cells from Lipedema and Control Adipose Tissue Respond Differently to Adipogenic Stimulation In Vitro. *Plast Reconstr Surg* 2019; 144: 623–632. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005918

- [65] Ernst AM, Steiner M, Kainz V et al. "Lipedema: The use of cultured adipocytes for identification of diagnostic markers". *Plast Reconstr Surg* 2023. DOI: 10.1097/PRS.00000000000010392. doi:10.1097/PRS.00000000000010392
- [66] Al-Ghadban S, Diaz ZT, Singer HJ et al. Increase in Leptin and PPAR- $\gamma$  Gene Expression in Lipedema Adipocytes Differentiated in vitro from Adipose-Derived Stem Cells. *Cells* 2020; 9:. DOI: 10.3390/cells9020430
- [67] Priglinger E, Strohmeier K, Weigl M et al. SVF-derived extracellular vesicles carry characteristic miRNAs in lipedema. *Sci Rep* 2020; 10: 7211. DOI: 10.1038/s41598-020-64215-w
- [68] Child AH, Gordon KD, Sharpe P et al. Lipedema: an inherited condition. *Am J Med Genet A* 2010; 152: A 970–976. DOI: 10.1002/ajmg.a.33313
- [69] Shaikh S, Waxler JL, Lee H et al. Glucose and lipid metabolism, bone density, and body composition in individuals with Williams syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 596–604. DOI: 10.1111/cen.13829
- [70] Waxler JL, Guardino C, Feinn RS et al. Altered body composition, lipedema, and decreased bone density in individuals with Williams syndrome: A preliminary report. *Eur J Med Genet* 2017; 60: 250–256. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.02.007
- [71] Michelini S, Herbst KL, Precone V et al. A Multi-Gene Panel to Identify Lipedema-Predisposing Genetic Variants by a Next-Generation Sequencing Strategy. *J Pers Med* 2022; 12:. DOI: 10.3390/jpm12020268
- [72] Klimentidis YC, Chen Z, Gonzalez-Garay ML et al. Genome-wide association study of a lipedema phenotype among women in the UK Biobank identifies multiple genetic risk factors. *Eur J Hum Genet* 2023; 31: 338–344. DOI: 10.1038/s41431-022-01231-6
- [73] Grigoriadis D, Sackey E, Riches K et al. Investigation of clinical characteristics and genome associations in the 'UK Lipoedema' cohort. *PLoS One* 2022; 17: e0274867. DOI: 10.1371/journal.pone.0274867
- [74] Di Renzo L, Gualtieri P, Alwardat N et al. The role of IL-6 gene polymorphisms in the risk of lipedema. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 3236–3244. DOI: 10.26355/eurrev\_202003\_20690
- [75] Gualtieri P, Al-Wadart M, De Santis GL et al. The role of MTHFR polymorphisms in the risk of lipedema. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023; 27: 1625–1632. DOI: 10.26355/eurrev\_202302\_31407
- [76] Michelini S, Chiurazzi P, Marino V et al. Aldo-Keto Reductase 1C1 (AKR1C1) as the First Mutated Gene in a Family with Nonsyndromic Primary Lipedema. *Int J Mol Sci* 2020; 21:. DOI: 10.3390/ijms21176264
- [77] Schneble N, Wetzker R, Wollina U. Lipedema – lack of evidence for the involvement of tyrosine kinases. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30: 161–163
- [78] Allen E, Hines E, Hines E. Lipedema of the legs: a syndrome characterized by fat legs and orthostatic edema. In: *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1940; 184–187
- [79] Bertsch T, Erbacher G, Elwell R. Lipoedema: a paradigm shift and consensus. *J Wound Care* 2020; 29: 1–51. DOI: 10.12968/jowc.2020.29.Sup11b.1
- [80] Ernst AM, Bauer H, Bauer HC et al. Lipedema Research-Quo Vadis? *J Pers Med* 2022; 13:. DOI: 10.3390/jpm13010098
- [81] Suga H, Araki J, Aoi N et al. Adipose tissue remodeling in lipedema: adipocyte death and concurrent regeneration. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 1293–1298. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2009.01256.x
- [82] Koyama H, Tanaka T, Imaeda K. Suspected case of lipoedema in Japanese woman with a characteristic histology in skin biopsy. *BMJ Case Rep* 2017; 2017:. DOI: 10.1136/bcr-2017-221049
- [83] Taylor NE, Foster WC, Wick MR et al. Tumefactive lipedema with pseudoxanthoma elasticum-like microscopic changes. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 205–209. DOI: 10.1111/j.0303-6987.2004.00168.x
- [84] Kuhlmann C, Schenck TL, Haas EM et al. [Current review of factors in the stem cell donor that influence the regenerative potential of adipose tissue-derived stem cells]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2020; 52: 521–532. DOI: 10.1055/a-1250-7878
- [85] Bano G, Mansour S, Brice G et al. Pit-1 mutation and lipoedema in a family. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 377–380. DOI: 10.1055/s-0029-1224154