

# VIPAR – eine neue Methode zur 3D-mikroskopischen Darstellung des Blut- und Lymphgefäßsystems

R. Hägerling<sup>1</sup>, F. Kiefer<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mammalian Cell Signaling Laboratory, Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin, Münster

<sup>2</sup> European Institute for Molecular Imaging, Westfälische-Wilhelms-Universität, Münster

▲ Lymphgefäße transportieren Gewebeflüssigkeit, die sogenannte Lymphe, aus dem Zellzwischenraum in den zentralen Blutkreislauf zurück. Kommt es zu einer Behinderung des Transports in den Lymphgefäßen, kann sich ein Lymphödem, eine subkutane Flüssigkeitsansammlung, ausbilden. Ursachen für Lymphödeme sind vielfältig. So zum Beispiel nach Verletzungen oder Operationen, etwa nach Lymphkno-

Referat zu: **VIPAR, a quantitative approach to 3D histopathology applied to lymphatic malformations.** JCI Insight 2017;2, DOI 10.1172/jci.insight.93424.

tendissektionen im Rahmen einer chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms. Daneben spielen aber auch genetische Defekte eine Rolle, sodass Lymphödeme bereits bei Neugeborenen auftreten können. Für die behandelnden Ärzte gibt es

derzeit keine ausgereiften und detaillierten Bildgebungsverfahren, um mögliche Mechanismen der Entstehung von Lymphödemem räumlich zu visualisieren und differenziert zu diagnostizieren.

Gegenwärtige Bildgebungsverfahren bei Lymphödemem beschränken sich auf makroskopische Bildgebungsverfahren wie Lymphszintigraphie sowie Lymphangiographie, welche keinen Aufschluss über die zellulären Ursachen der Erkrankung liefern und daher durch eine klassische histologische Aufarbeitung der Gewebeprobe komplettiert werden. Diese diagnostischen Verfahren erlauben keine detaillierte dreidimensionale (3D) Visualisierung des Gefäßnetzwerkes und ermöglichen somit keine bzw. nur schwerlich eine Identifizierung der zugrundeliegenden vaskulären Veränderung. Gerade dieses limitierte Wissen stellt jedoch eines der größten Hindernisse bei der Aufklärung des Pathomechanismus und der Entwicklung pharmakologischer Interventionen dar.

Mittels VIPAR, einem neu entwickelten Verfahren zur 3D-Darstellung humaner Hautbiopsien beim Lymphödem, ist es nun erstmal gelungen, die Limitationen der klassisch-diagnostischen Verfahren zu überwinden, und es konnte die für das Ödem zugrundeliegende Pathologie eines Patienten aufgedeckt werden. VIPAR – Volume Information-based histoPathological Analysis by 3D Reconstruction and data extraction – basiert auf einem Lichtblatt-mikroskopischen Untersuchungsverfahren, das – im Gegensatz zur klassisch histologischen Untersuchung, bei der einzelne Schnitte betrachtet werden – bis zu 5000 optische Ebenen einer fluoreszenzgefärbten Probe aufnimmt und anschließend räumlich und mit zellulärer Auflösung darstellt.

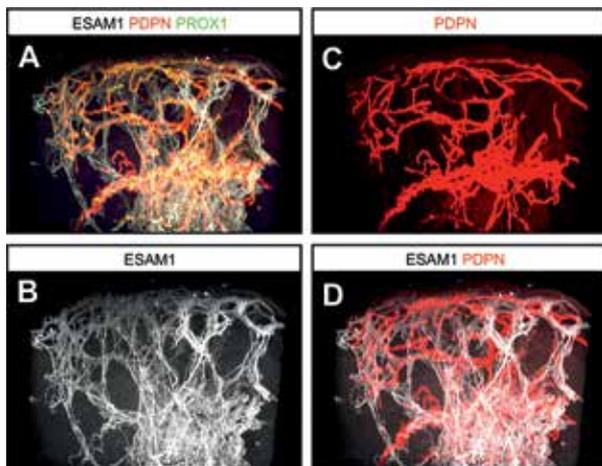


Abb. 1: Räumliche Anordnung von Blut- und Lymphgefäßen in einer humanen Hautprobe, die mittels Lichtblatt-Mikroskopie visualisiert wurden. Eine immunfluoreszenzgefärbte Hautbiopsie, die mittels Lichtblatt-Mikroskopie visualisiert und anschließend dreidimensional rekonstruiert wurde, ermöglicht die Darstellung der jeweiligen Gefäßnetzwerke und erlaubt somit beim Vergleich mit pathologischen Proben die Identifizierung der zugrundeliegenden vaskulären Pathologien. Blutgefäße sind weiß (ESAM1 als Blutgefäßmarker), Lymphgefäße rot (PDPN als Lymphgefäßmarker) und Zellkerne der Lymphendothelzellen grün (PROX1 als lymphgefäßspezifischer Transkriptionsfaktor) dargestellt. Regionen hoher Zellkerndichte (grün, PROX1) repräsentieren Gefäßklappen im Lymphgefäß. Bei der Probe handelt es sich um eine gesunde Kontrollprobe.

Durch die 3D-Darstellung konnte in dieser Studie in einem ersten Schritt die Gefäßarchitektur des Lymphgefäßsystems bis auf kapillare Ebene in gesundem Gewebe visualisiert werden. Im Anschluss wurde die Hautbiopsie eines Patienten mit Lymphödem untersucht. Im Vergleich zum gesunden Gewebe zeigt die räumliche Darstellung deutliche Veränderungen in der Gefäßstruktur. Von größter Bedeutung für die Ausbildung des Lymphödems konnte eine Fragmentierung des Lymphgefäßnetzwerkes beschrieben werden, das in einer vorherigen zweidimensionalen Untersuchung mit aktuellen histologischen Verfahren nicht erkennbar war. Zudem ermöglicht VIPAR neben der 3D-Rekonstruktion des Gewebes ebenfalls eine automatische Extraktion relevanter Gefäßparameter, sodass eine genauere Beschreibung des Phänotyps und somit erweiterter Unterscheidung der verschiedenen Patientenkohorten möglich wird. Daneben bietet diese

Methode eine genaue und zuverlässige Diagnostik, um Patienten für aktuelle und zukünftige Studien zu identifizieren bzw. auszuschließen. Dieses neuartige Bildgebungsverfahren soll nun an ausgewählten Patientenkohorten weiter getestet werden und in Zukunft als bildgebendes Verfahren bei lymphovaskulären Erkrankungen in der klinischen Diagnostik Verwendung finden.

---

### Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. René Hägerling  
Max-Planck-Institut für Molekulare  
Biomedizin  
Mammalian Cell Signaling Laboratory  
Röntgenstraße 20  
48149 Münster  
E-Mail: [rene.haegerling@mpi-muenster.mpg.de](mailto:rene.haegerling@mpi-muenster.mpg.de)

