

## Lymphbildung und Lymphtransport beim experimentellen Lymphödem

Von P. Hutzschenreuter und H. Brümmer

Als Lymphe wollen *Rusznayak* u. a. (1969) nur jene Flüssigkeit verstanden wissen, welche sich in Lymphgefäßen befindet. Mit Lymphbildung beschreiben wir jenen Vorgang, welcher die Bildung der lymphpflichtigen Last (LPL, *Földi*, 1983) und deren Übertritt aus dem Interstitium in die initialen Lymphgefäße umfaßt. Die LPL muß unter physiologischen Bedingungen ständig aus dem Interstitium entfernt werden. Beim Gesunden macht die LPL 10–20% der anfallenden Ultrafiltratmenge von insgesamt 20l (*Silbernagel* und *Despopoulos*, 1983) aus. Die LPL unterteilt man nach *M. Földi* (1983) in die Eiweißlast, die Wasserlast, die Zelllast und die Fettlast. Um die, vom hierfür zuständigen Transportsystem, d.h. vom Lymphgefäßsystem, zu erbringende Leistung charakterisieren zu können, prägte *M. Földi* (1983) hierfür den Begriff Lymphtransportkapazität (LTK). Wenn ein Ungleichgewicht zwischen LPL und LTK zuungunsten der LTK vorliegt, dann bildet sich ein Lymphödem aus (*Földi*, 1983).

In dieser Studie stellten wir uns folgende Fragen:

1. lassen sich aus experimentell meßbaren Größen wie interstitiellem Flüssigkeitsdruck (IFP) und intravasalem Lymphdruck Rückschlüsse auf Mechanismen bei der Lymphbildung und beim Lymphtransport ziehen und
2. verändert MLD diese Meßgrößen und welche Folgen hat dies?

### Lymphbildung

Für den Eintritt der LPL in das initiale Lymphgefäß (Lymphbildung) werden heute im wesentlichen 4 Mechanismen verantwortlich gemacht:

1. kolloidosmotische und hydrostatische Drücke außerhalb und in den initialen Lymphgefäßen (*Casley-Smith*, 1988),
2. mechanische Druckunterschiede (*Silberberg*, 1988),
3. prälymphatische Kanäle – low resistance pathways (*Hauck*, 1988) und
4. histomechanische Ursachen (*Castenholz*, 1988).

**Meßmethoden:** Den extravaskulären *interstitiellen Flüssigkeitsdruck* (IFP) registrierten wir im Subkutangewebe in Metatarsusbereichen bei 6 Schafen vor 1, 8, 16 und 26 Wochen nach operativer Entfernung der Lnn. poplitei (Lymphadenektomie) mit der Meßmethode nach *Scholander* u. a. (1968).

Den *intravasalen Lymphdruck* und die Änderungen der *Lymphangiomotorik* registrierten wir in einem operativ freigelegten Lymphkolektor über eine darin plazierte Kanüle und über ein Schlauchsystem mit einem Statham-Element, d. h. einem elektronischen Druck-Meßaufnehmer (*Hutzschenreuter* und *Brümmer*, 1986).

Der *Lymphfluß* ließ sich mittels Laser Doppler Flowmetrie Methode (Perimed PF3, Tendal, 1982) mit einer in einem Abstand von 1–2 mm oberhalb des operativ freigelegten peripheren Lymphkolektors plazierten Meßsonde bestimmen.

**Ergebnisse:** im gesunden Subkutangewebe betragen die IFP-Werte minus 1 bis minus 2 Torr bezogen auf Luftdruck. Bereits 1 Woche nach Lymphadenektomie stiegen die IFP-Werte im Mittel auf plus 1,5 bis 2,8 Torr (Abb. 1) an. Der Lymphdruck in gesunden Lymphgefäßen betrug 15–17 Torr. Er stieg nach Lymphadenektomie auf 40 Torr (Abb. 2) an. Damit hat sich die Druckdifferenz zwischen IFP und intravasalem statischem Lymphdruck von anfänglich 15 Torr auf 38 Torr erhöht.

## Lymphtransport

Unter Lymphtransport verstehen wir den Weitertransport von Lymphe in den Lymphkolektoren über die Hauptlymphstämme (Ductus thoracicus, Ductus intercostalis dexter und Ductus intercostalis sinister) bis zu deren Einmündungsstellen in die Venae subclavia sinister und dexter. In den peripheren Lymphkolektoren geschieht der Lymphtransport aktiv durch Kontraktionen ihrer Lymphangione und im Bereich der Hauptlymphstämme passiv als Folge von Druckänderungen im Abdomen und Thorax, bedingt durch unsere Spontanatmung (*Hutzschenreuter*, 1991).

**Ergebnisse:** unter MLD erhöhte sich der intravasale Lymphdruck bis auf 60–65 Torr (Abb. 2). Die Werte des Lymphflusses betragen in den Kolektoren der gesunden Hinterbeine 30–40 PF3-Einheiten. Nach Vorliegen eines sekundären Lymphödems erhöhte sich der Lymphfluß auf 45–50 PF3-Einheiten (Abb. 3). Während einer MLD-Behandlung stieg dieser bis auf 60–65 PF3-Einheiten an (Abb. 3).

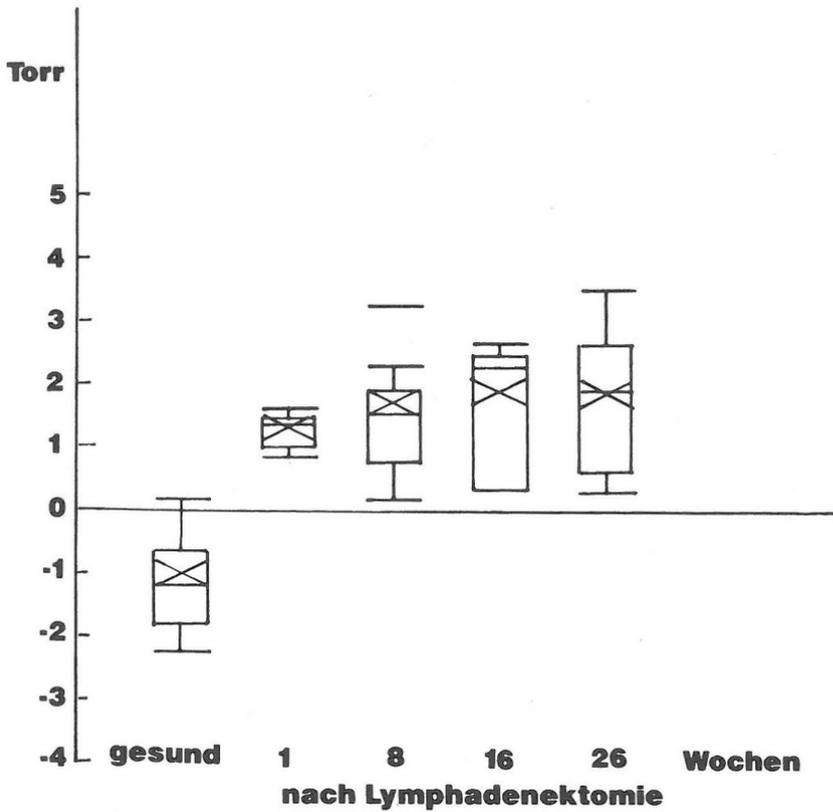


Abb. 1: Interstitieller Flüssigkeitsdruck in Torr im gesunden Subkutangewebe in der 1., 8., 16. und 26. Woche nach Lymphadenektomie,  $n = 6$ , als Box- und Whisker-Graphik (Dietlein und Gammel, 1982).

x = arithmetischer Mittelwert

— = geometrischer Mittelwert oder Median

□ = Box, d. h. 50 % aller Werte

┆ = Whisker, d. h. 95 % aller Werte ohne auffällige Streuung

- = Extraplots, d. h. auffällige Streuung

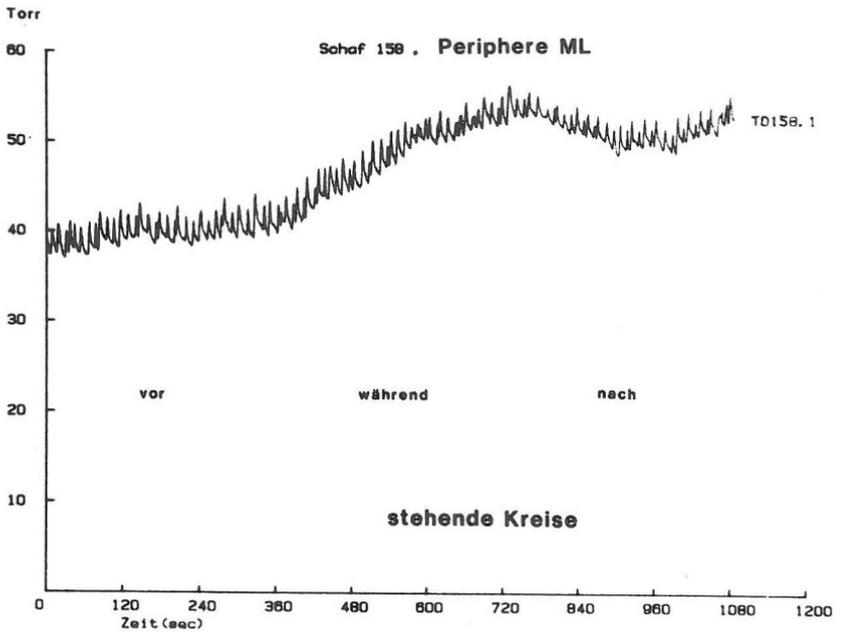


Abb. 2: Intravasaler Lymphdruck vor, während und nach Manueller Lymphdrainage (stehende Kreise) in Torr (Y-Achse) im peripheren Lymphgefäß.

## DURCHFLUSSRATE

während MLD

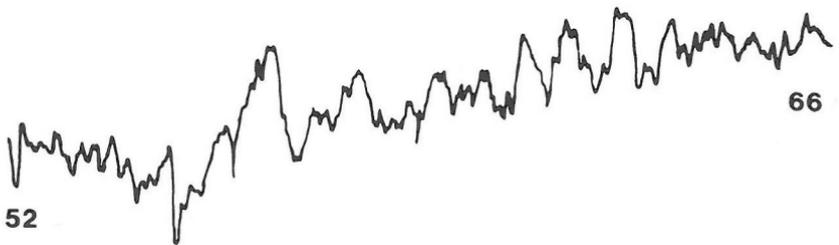


Abb. 3: Lymphfluß (Durchflußrate) im operativ freigelegten Lymphgefäß während MLD-Behandlung.

## Diskussion

Beim sekundären Lymphödem geht man davon aus, daß es wegen reduzierter LTK zu einem Anstieg der LPL im Interstitium kommt (Földi, 1983). Für uns ergab sich daraus zunächst die Frage, ob beim sekundären, experimentell erzeugten Beinlymphödem die LPL in Form einer Veränderung des IFPs meßbar wird. Scholander u. a. (1968) wiesen mit Hilfe ihrer Docht-Meßmethode im gesunden Gewebe der Subkutis negative IFP-Werte nach. Solche negativen IFP-Werte ließen sich im Subkutangewebe gesunder Schafe auch von uns nachweisen (Abb. 1). Bereits nach 1 Woche nach Lymphadenektomie (Abb. 1) fanden sich positive IFP-Werte. Sie blieben positiv bis zur 26. Woche. Nach Guyton und Barber (1980) handelt es sich beim IFP um eine biophysikalische Größe, welche sich in einem biphasischen Flüssigkeitssystem aus den osmotischen Druckdifferenzen zwischen der darin befindlichen freien, mobilen Flüssigkeit und einem Gewebegel ergibt. Bleiben infolge reduzierter LTK mehr Eiweiße im Interstitium liegen als abtransportiert werden sollen, dann ändern sich diese osmotischen Druckdifferenzen und damit der IFP. Eiweiße binden wegen ihrer spezifischen elektrischen Ladungen immer Wassermoleküle an sich.

Welche Rückschlüsse ergeben sich aus den gleichfalls nachweisbaren Änderungen der intravaskulären Lymphdrücke in bezug auf die Lymphbildung? Errechnet man aus den beim chronischen Lymphödem nachweisbaren IFP-Werten und aus den gemessenen intravasalen Drücken (intravasale Lymphdruckwerte minus IFP-Werte) die sich daraus ergebenden Druckdifferenzen, dann betragen diese unter physiologischen Bedingungen 23 Torr. Beim Vorliegen einer Lymphostase steigt die Druckdifferenz von 23 Torr auf 70 Torr an. Die Erhöhung der Druckdifferenzen beim Vorliegen eines chronischen Lymphödems könnte erklären, warum vermehrt interstitielle Flüssigkeit in initiale Lymphgefäße im Sinne der mechanischen Druckunterschiede (Mechanismus 2 der Lymphbildung) gelangt. Und diese Druckdifferenz läßt sich mit MLD sogar bis auf 93 Torr steigern. Die nachgewiesenen Druckdifferenzen zwischen Interstitium und Lymphgefäß sind notwendig, damit das Lymphsystem unter physiologischen Bedingungen nach dem Prinzip eines Pumpsystems arbeitet, weil eine Druckdifferenz das Fließen einer Materie erst möglich macht. Außerdem können wir diese Druckdifferenzen durch MLD auf 93 Torr steigern.

Die Ursache für die Ausbildung eines sekundären Lymphödems und damit einer reduzierten LTK dürfte die operativ vorgenommene Unterbrechung einer unbestimmbaren Anzahl von Lymphkollektoren des tiefen Lymphgefäßsystems sein. Zunächst antworten die verbliebenen Lymphkollektoren mit einer Steigerung ihrer LTK (Földi, 1983). Diesen Vorgang bezeichnet Földi (1983) lymphostatisches Ödem. Aus dem nachweisbaren Anstieg des IFP (Abb. 1) schließen wir auf eine mechanische Insuffizienz bis zur 26. postoperativen Woche, d. h., die LTK reichte nicht aus, um die LPL abzutransportieren. Eine andere, die LTK besser charakterisierende Meßgröße hatten wir im zu messenden Lymphfluß.

Während sich in gesunden Lymphkollektoren ein Lymphfluß von 30–40 PF3-Einheiten nachweisen ließ, erreichte dieser in der 26. Woche nach Lymphadenektomie Werte von 50 PF3-Einheiten. Dieser Anstieg um 25 % reichte jedoch nicht aus, um die anfallende LPL zu beseitigen (Abb. 1). Daraus ergibt sich die Frage, ob MLD beim experimentell erzeugten chronischen Lymphödem die LTK noch steigert? Diese Frage ist zu bejahen (Abb. 3). Während der MLD-Behandlung kommt es zu einem Anstieg des Lymphflusses um weitere 15–20 PF3-Einheiten (Abb. 3).

Wie ist die Erhöhung des Lymphflusses unter MLD zu erklären? In eigenen Untersuchungen ließ sich nachweisen, daß MLD sowohl auf das Blutgefäßsystem als auch auf das Lymphgefäßsystem einwirkt (Hutzschenreuter u. a., 1991). Unter MLD kommt es zunächst zur Änderung des vegetativen Status' (Hutzschenreuter und Ehlers, 1986). Die damit auslösbare sympathikolytische Wirkung führt sowohl zu einer Erweiterung der Gefäße der Mikrozirkulation der Haut als auch zur Erweiterung peripherer Lymphkollektoren. In den Blutgefäßen der Haut ließ sich gleichzeitig eine Abnahme ihres Blutflusses nachweisen. Vom theoretischen Standpunkt geht die Gefäßerweiterung mit Zunahme des submuralen Wanddruckes einher, welche wiederum eine Zunahme der Filtrationsrate zur Folge hat (Bernoullisches Theorem). Die weitgestellten Lymphkollektoren der Haut können ebenfalls mehr Lymphe aufnehmen, und auch bei ihnen erhöht sich der intravasale Wanddruck. In In-vitro-Untersuchungen wies Mislín (1971) nach, daß die Lymphangione auf Wanddruckerhöhung mit einer erhöhten Kontraktionsrate pro Zeiteinheit reagieren. Zusätzlich dehnen wir durch unsere MLD-Grifftechniken die glatten Muskelzellen in jenen Lymphkollektoren, welche gerade damit behandelt werden. MLD-Grifftechniken lösen somit in den Lymphangionen zusätzlich Kontraktionen aus (physiologisch 2–4 pro Minute, unter

MLD beim sekundären Lymphödem 6–8 pro Minute. Die unter MLD-Behandlung nachweisbare Erhöhung der Kontraktionsrate der Lymphangione hat somit zwei Ursachen: 1. die Erhöhung des Innendruckes (Abb. 2), ausgelöst durch die sympathikolytische Wirkung der MLD und 2. durch die Dehnung der glatten Muskelzellen während der Grifftechnik.

**Zusammenfassend** beantworten wir die anfangs gestellte Frage wie folgt:

1. die positiven konstanten IFP-Werte von der 1. bis zur 26. Woche beim Lymphödem und bei Lymphadenektomie sprechen dafür, daß die Lymphtransportkapazität nicht ausreicht, um die LPL aus dem Interstitium zu entfernen. Die LPL ist dabei auch nicht über eine Erhöhung der nachgewiesenen Druckdifferenzen zwischen IFP und intravasalen Lymphdrücken kompensierbar.
2. Die Grifftechniken der Manuellen Lymphdrainage nach Dr. Vodder aktivieren das Lymphgefäßsystem noch zusätzlich, was sich in einem Anstieg des Lymphflusses manifestiert. Daß dieser erhöhte Lymphfluß zu einer Reduktion der Ödemflüssigkeit im Interstitium erkrankter und gesunder Extremitäten führt, deutet auf eine Aktivierung des gesamten Lymphgefäßsystems durch MLD hin. Die nachweisbaren Druckdifferenzen deuten wir als wirksamen Pumpmechanismus.

### Literatur

- [1] *Rusznayk, J., Földi, M. und Szabo, G.*: Lymphologie, Physiologie und Pathologie der Lymphgefäße und des Lymphkreislaufes. 1. Teil: Entstehung und Bau des Lymphgefäßsystems. Fischer, Stuttgart, 1969.
- [2] *Földi, M.*: Leistungsfähigkeit und Insuffizienz der Lymphdrainage. *Mk. Ärztl. Fortb.* 31 (1981), 283–290.
- [3] *Silbernagel, S. und Despopoulos, A.*: Taschenatlas der Physiologie. Thieme, Stuttgart, New-York, 1983.
- [4] *Casley-Smith, JR.*: The two modes of initial lymphatic fitting: Coloidal osmotic pressure, hydrostatic pressure, or both? *Progress in Lymphology XI* (1988), 173–177.
- [5] *Silberberg, A.*: The forces causing fluid to enter the initial lymphatics. *Progress in Lymphology XI* (1988), 171.
- [6] *Hauck, G.*: Vitalmicroscopical findings and lymph formation. *Progress in Lymphology XI* (1988), 183–186.
- [7] *Castenholz, A.*: Histomechanical mechanisms controlling fluid to enter initial lymphatics. *Progress in Lymphology XI* (1988), 179–182.
- [8] *Scholander, PF., Hargens, AR., Miller, SL.*: Negative pressure in the interstitial fluid of animals. *Science*, 161 (1968): 321–328.

- [9] *Hutzschenreuter, P. und Brümmer, H.:* Lymphangiomotorik und Gewebedruck. *Lymphologie X* (1986), 55–57.
- [10] *Tendal, T.:* Laser Doppler Flowmetry. Diss. Linköping (Schweden) 1982.
- [11] *Hutzschenreuter, P.:* Theoretische Grundlagen. In: *Hutzschenreuter, P. Einfeldt, H. und Besser, S.:* *Lymphologie für die Praxis.* Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1991.
- [12] *Guyton, ACH., Barber, B. J.:* The Energetics of lymph Formation. *Lymphology* 13 (1980), 173–176.
- [13] *Hutzschenreuter, P., Brümmer, H., Kurz, I. und Wittlinger, D.:* Veränderungen in der Mikrozirkulation während der Manuellen Lymphdrainage-Technik nach Dr. Vodder. *Schriftenreihe Manuelle Lymphdrainage nach Dr. Vodder:* s. S. 44.
- [14] *Hutzschenreuter, P. und Ehlers, R.:* Die Einwirkung der Manuellen Lymphdrainage auf das Vegetativum. *Lymphologie X* (1986), 58–60.
- [15] *Mislin, H.:* Die kontraktile Eigenschaften der Lymphgefäße. *Angiologica* 8 (1971), 207–211.