

H. Schad

Aus dem Deutschen Herzzentrum München
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Meisner)

Physiologie der Lymphbildung und der Lymphströmung

Vor 100 Jahren, im Mai 1896, ist die bahnbrechende Arbeit **On the absorption of fluids from the connective tissue spaces** von **Ernest H. Starling** erschienen, die mit die Grundlage unseres heutigen Verständnisses vom Flüssigkeitsaustausch in der Mikrozirkulation bildet. Nachdem **Carl Ludwig** als Resümee seiner jahrelangen Untersuchungen zur Lymphbildung bereits 1861 kapilläre Filtration durch den Blutdruck postuliert hatte, beschrieb Starling erstmals die Bedeutung des kolloidosmotischen Drucks der Plasmaproteine für den transvaskulären Flüssigkeitsaustausch und diskutierte die Balance von onkotischem und hydrostatischem Druck, die dann 1927 von **Landis** an Einzelkapillaren experimentell belegt worden ist.

Der transvaskuläre Flüssigkeitstausch J_v

Für den Flüssigkeitsaustausch in der Mikrozirkulation ist die treibende Kraft die Differenz der transvaskulären hydrostatischen und kolloidosmotischen (oder onkotischen) Druckunterschiede. Der effektive Filtrationsdruck (P_{eff}) ergibt sich also aus dem mikrovaskulären Blutdruck (P_{mv}) und dem interstitiellen hydrostatischen Druck (P_{if}), sowie aus dem onkotischen Druck des Plasmas (Π_p) und der interstitiellen Flüssigkeit (Π_{if}). Da die Gefäßwände keine ideale semipermeable Membran darstellen und für Proteine nicht völlig undurchlässig sind, ist der onkotischen Druck der Proteine nur zu einem gewissen Bruchteil über die Gefäßwand wirksam, was durch den sog. Reflexionskoeffizienten σ (s. u.) berücksichtigt wird:

$$P_{eff} = (P_{mv} - P_{if}) - \sigma \cdot (\Pi_p - \Pi_{if})$$

Der transvaskuläre Flüssigkeitsaustausch wird ferner durch die Wasser-

Schlüsselwörter

Mikrovaskulärer Flüssigkeitsaustausch, transvaskulärer Transport von Makromolekülen, extravaskuläre Zirkulation, Lymphtransport, Lymphzusammensetzung

Zusammenfassung

Die treibende Kraft für den Flüssigkeitsaustausch in der Mikrozirkulation ist die Differenz der transvaskulären hydrostatischen und onkotischen Druckunterschiede. Änderungen des arteriellen Blutdrucks wirken sich dank autoregulatorischer Kompensation nur gering, Änderungen des venösen Drucks nahezu quantitativ auf die Mikrozirkulation aus. Der transvaskuläre Austausch von Makromolekülen (z. B. Protein, Dextran) erfolgt durch Diffusion, Konvektion und vesikulären Transport. In der Endstrombahn wird normalerweise eine relevante Menge eiweißhaltigen Filtrats gebildet, das quantitativ über das Lymphsystem in den Intravasalraum zurückfließt. Kontraktionen der mit glatter Muskulatur und zentripetal gerichteten Klappen ausgestatteten Lymphgefäße sind der wichtigste Mechanismus für den weiteren Lymphtransport. Die Kontraktionen werden durch Dehnung der Lymphgefäße stimuliert, so daß bei vermehrter Filtration der Lymphtransport gesteigert wird, und werden vom vegetativen Nervensystem und einer Reihe Pharmaka chronotrop und inotrop beeinflusst.

Key words

Microvascular fluid exchange, transvascular transport of macromolecules, extravascular circulation, lymph transport, lymph composition

Summary

The driving force of fluid exchange in the microcirculation is the difference of the transvascular hydrostatic and oncotic pressure differences. Only a small fraction of changes in arterial blood pressure are transmitted to the microcirculation due to autoregulation, whereas changes in venous pressure are carried to the exchange vessels nearly completely. Transvascular exchange of macromolecules (e. g. protein, dextrane) occurs by diffusion, convection, and vesicular transport. Usually, a significant amount of protein containing fluid is filtered in the exchange vessels, which is returned quantitatively to the blood by the lymphatic system. Intrinsic contractions of lymph vessels furnished with smooth muscles and centripetally directed valves are the most important mechanism of lymph propulsion. They are stimulated by distension of the lymphatics providing an increasing transport of lymph with increasing microvascular filtration. The autonomic nervous system and a number of drugs control chronotropy and inotropy of the contractions.

permeabilität oder hydraulische Leitfähigkeit (L_{H_2O}) der Gefäßwand und der zur Verfügung stehenden Austauschfläche (S) bestimmt. Die Filtrationsrate (J_v) läßt sich somit folgendermaßen beschreiben (s. Aukland 1993, Renkin 1992):

$$J_v = L_{H_2O} \cdot S \cdot [(P_{mv} - P_{if}) - \sigma \cdot (\Pi_p - \Pi_{if})] = Q_{Ly}$$

Sind die hydrostatischen und die onkotischen Kräfte über die Gefäßwand gleich groß, findet keine transvaskuläre Nettoverschiebung von Flüssigkeit statt, überwiegen die onkotischen Kräfte

Mots clés

Echange de liquide microvasculaire, transport transvasculaire de macromolécules, circulation extravasculaire, transport de la lymphe, composition de la lymphe

Résumé

La force propulsive pour l'échange de liquide dans la microcirculation est la différence existant entre les différences de pression transvasculaire hydrostatique et oncotique. Grâce à une compensation autorégulatrice, des modifications de la tension artérielle n'exercent que peu d'influence sur la microcirculation, alors que des modifications de la pression veineuse exercent une action quasi quantitative. L'échange transvasculaire de macromolécules (p. ex. protéine, dextrane) est réalisé par la diffusion, la convection et le transport vésiculaire. Normalement, une quantité importante de filtrat contenant des protéines se forme dans la voie terminale du courant sanguin refluant quantitativement dans l'espace intravasal via le système lymphatique. Les contractions des vaisseaux lymphatiques munis de musculature lisse et de valvules centripétales représentent le mécanisme le plus important pour le transport ultérieur de la lymphe. Les contractions sont stimulées par la dilatation des vaisseaux lymphatiques, de telle manière à ce que le transport de la lymphe augmente lorsque la filtration augmente. Elles sont influencées par le système nerveux végétatif et par toute une série de médicaments chronotropes et inotropes.

te die hydrostatischen, wird Flüssigkeit aus dem Interstitium ins Gefäßsystem resorbiert, sind die hydrostatischen Kräfte größer als die kolloidosmotischen, wird Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Interstitium abfiltriert und das mikrovaskuläre Filtrat wird quantitativ über das Lymphsystem dem Blut wieder zugeführt (Intaglietta 1977, Levick 1991, Michel 1984), d. h., daß die Filtrationsrate J_V gleich ist dem Lymphfluß Q_{Ly} .

Der mikrovaskuläre hydrostatische Druck P_{mv} oder Blutdruck im Bereich der Mikrozirkulation liegt beim Warmblütler präkapillär bei 20–50 mmHg und ist postkapillär auf 10–30 mmHg abgefallen, wie eine Vielzahl von direkten Messungen mit der Servo-Null-Methode (Wiederhielm 1964) gezeigt hat (z. B. Bohlen 1977, Fronek 1975, Gore 1975, Wiederhielm 1973). Beim Menschen wurde in den Nagelfalzkapillaren der Finger mit der Hand auf Herzhöhe wiederholt ein Druck von 15–20 mmHg gemessen (Mahy 1994, 1995, Shore 1995), in Nagelfalzkapillaren der Zehen des abwärts hängenden Beins ~63 mmHg (Rayman 1994) und in Kapillaren auf der Innenseite der Unterlippe im Sitzen ein Druck von 33 mmHg im Mittel (Parazynski 1993). Tierexperimentell und beim Menschen wurde gezeigt, daß Änderungen des arteriellen Drucks sich nicht oder nur geringfügig auf den Kapillardruck auswirken

(Ekelund 1992, Järhult 1974, Shore 1993), was die myogene Autoregulation widerspiegelt. Änderungen des venösen Drucks hingegen werden zu etwa 85% auf den Kapillardruck übertragen (Chen 1976, Diana 1973, Mahy 1995), was auch die Änderungen des mikrovaskulären Drucks bei Lagewechsel zwischen Liegen und Stehen bedingt (Perry 1986, Rayman 1994). Und schon ein geringer Anstieg des venösen Drucks verursacht eine deutliche Zunahme der Filtration und somit des Lymphflusses.

Die Wirkung vasoaktiver Pharmaka auf den Kapillardruck ist nicht von ihrer Wirkung auf den arteriellen Blutdruck abzuleiten, sondern hängt davon ab, wie sich der prä- und postkapilläre Strömungswiderstand (R_a/R_v) unter ihrem Einfluß ändert. Zum Beispiel erhöhen Endothelin 1, 2 und 3 den arteriellen Blutdruck durch ihre vasokon-

striktorische Wirkung (Mattera 1993). Der Kapillardruck wird aber von Endothelin 2 und 3 aufgrund einer ausgeprägteren prä- als postkapillären Vaskokonstriktion (R_a/R_v steigt) gesenkt, während Endothelin 1 den Kapillardruck erhöht, weil der postkapilläre Widerstand stärker ansteigt als der präkapilläre (R_a/R_v sinkt) (Ekelund 1994). Papaverin und Histamin senken den arteriellen Blutdruck durch Vasodilatation, der Kapillardruck steigt jedoch aufgrund einer vornehmlich präkapillären Widerstandserniedrigung (Fronek 1975, Majno 1967).

Der interstitielle hydrostatische Druck oder interstitielle Flüssigkeitsdruck P_{if} : Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß in einigen Geweben ein negativer Druck gegenüber dem atmosphärischen Druck besteht, wie von Guyton erstmals 1963 beschrieben worden ist (Guyton 1963). In der Haut bzw. Subkutis verschiedener Spezies liegt der interstitielle Flüssigkeitsdruck bei -1 bis -2 mmHg und in der Muskulatur knapp unter 0 mmHg (Aukland 1993, Wiig 1990). Messungen beim Menschen ergaben vergleichbare Werte (Bates 1992, Seem 1990, Tollofsrud 1993). In anderen Organen wurden hingegen positive Werte registriert (s. Tab. 1).

Ausgehend von einem normalen Hydrierungsgrad des Gewebes kommt es schon bei geringer Dehydrierung zu einem steilen Abfall und bei geringer Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens (IFV) um 25–50% zu einem steilen Anstieg des interstitiellen Drucks (~0,1 mmHg pro % ΔIFV) (Wiig 1987), d. h., die **Compliance** ($\Delta IFV/\Delta P_{if}$) ist sehr klein. Bei weiterer Hydrierung steigt der interstitielle Druck jedoch nicht über +2 mmHg an, die **Compliance** wird unendlich (Wiig 1987). Der interstitielle Flüssigkeits-

Tab. 1 Interstitieller Flüssigkeitsdruck (P_{if}) verschiedener Organe

P _{if} (mmHg)	Subkutis	Unterschenkel	(Mensch)	-1,5	(Tollofsrud 1993)
		Arm	(Mensch)	-1,9	(Bates 1992)
	Muskel	Wade	(Mensch)	-1,2	(Seem 1990)
	Lunge		(Kaninchen)	-7,5	(Miserocchi 1993)
	Darm	Muscularis	(Katze)	+3,5	(Mortillaro 1989)
		Mucosa	(Ratte)	+2,4	(Lee 1986)
	Leber		(Hund)	+6,6	(Satta 1988)
	Niere		(Hund)	+6,1	(Ott 1975)
	Myokard (enddiastolisch)		Hund)	+15,0	(Laine 1991)
	Gehirn		(Ratte)	+3,5	(Wiig 1983)

druck hat also nur eine begrenzte Kapazität, einer steigenden Flüssigkeitsansammlung im Interstitium zunehmend entgegenzuwirken. Mit fortschreiten der Ödembildung wird der effektive Filtrationsdruck nicht weiter durch einen Anstieg des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks vermindert.

Der kolloidosmotische oder onkotische Druck Π (mmHg) der Proteine im Plasma und in der interstitiellen Flüssigkeit zeigt abweichend von sog. idealen Lösungen keine lineare Abhängigkeit von der Eiweißkonzentration C ($\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$), sondern steigt mit Erhöhung der Konzentration zunehmend an. Der quantitative Zusammenhang von Π und C wurde mehrfach empirisch ermittelt und läßt sich recht gut nach Landis und Pappenheimer (1963) beschreiben:

$$\Pi = 2,1 C + 0,16 C^2 + 0,009 C^3$$

Π ist aber nicht nur von der Gesamteiweißkonzentration abhängig, sondern bei einer gegebenen Gesamtkonzentration wegen der unterschiedlichen Molekulargewichte und elektrischen Ladungen auch vom Proteinmuster der verschiedenen Proteine. Dies kann unter pathologischen Bedingungen mit Verschiebung des Albumin-Globulin-Quotienten zu Abweichungen von obiger Kalkulation führen. Eine entsprechende Korrektur wird in der von Nitta et al. (1981) gegebenen Formulierung berücksichtigt.

$$\Pi = \alpha (2,8 C + 0,18 C^2 + 0,012 C^3) + \beta (0,9 C + 0,12 C^2 + 0,004 C^3)$$

Dabei geben α und β die Albumin- bzw. Globulin-Fraktion und C ($\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$) die Gesamt-Protein-Konzentration an.

Durch den nichtlinearen Zusammenhang von Π und C wird die resorbierende Kraft des Plasmas gegenüber der interstitiellen Flüssigkeit verstärkt, und bei Verlust von Plasmawasser wird ein höherer onkotischer »Sog« aufgebaut, als es bei einer »idealen Lösung« der Fall wäre. Dadurch wird der Filtration überproportional entgegengewirkt bzw. die Flüssigkeitsresorption aus dem Extravascularraum überproportional begünstigt.

Der onkotische Druck des Plasmas liegt normalerweise bei 25 mmHg. Der onkotische Druck subkutaner intersti-

tieller Flüssigkeit beträgt beim Menschen unter physiologischen Bedingungen in der Knöchelregion etwa 10 mmHg (Stranden 1983, Tollofsrud 1993) und am Brustkorb um 15 mmHg (Fauchald 1985, Tollofsrud 1993).

Der osmotische Reflexionskoeffizient σ_d : Die Wände der Austauschgefäße in der Mikrozirkulation (Kapillaren und postkapilläre Venolen) sind für Plasmaproteine nicht völlig undurchlässig. Daher wird nicht ein der Proteinkonzentration entsprechender onkotischer Druck über die Kapillarwand effektiv wirksam, sondern ein geringerer Druck Π_{eff} . Er ist um so niedriger, je durchlässiger die Gefäße für Proteine sind. Zu welchem Bruchteil der theoretisch maximale onkotische Druck Π_{max} wirksam wird, wird durch den Reflexionskoeffizienten $\sigma_d = \Pi_{\text{eff}}/\Pi_{\text{max}}$ angegeben. Kann ein Molekül die semipermeable Gefäßwand nicht passieren, ist $\sigma_d = 1$ und der effektive onkotische Druck entspricht dem theoretischen Maximalwert $\Pi_{\text{eff}} = \Pi_{\text{max}}$. Kann ein Molekül die Gefäßwand genauso unbehindert passieren wie das Plasmawasser, beträgt $\sigma_d = 0$ und über die Gefäßwand wird kein onkotischer Druck wirksam $\Pi_{\text{eff}} = 0$. Der Reflexionskoeffizient ist also ein relatives Maß für die Gefäßpermeabilität. Für eine gegebene Membran hängt σ_d von der Molekülgröße ab und geht gegen 1 mit zunehmender Größe, und für ein gegebenes Molekül können an verschiedenen

Membranen unterschiedliche σ_d vorliegen (s. Tab. 2).

Die hydraulische Leitfähigkeit L_{H_2O} und die filtrierende Oberfläche S können nur an einzelnen Kapillaren, nicht aber für ganze Organe oder größere Abschnitte der Zirkulation, wie z.B. Arm oder Bein, gemessen werden, jedoch ihr Produkt als **kapillärer Filtrationskoeffizient $CFC = L_{H_2O} \cdot S$** . Durch Änderungen des effektiven Filtrationsdrucks durch Venenstauung oder intraarterielle Bolusinjektion einer hyperonkotischen Lösung wird eine transvaskuläre Flüssigkeitsverschiebung erzeugt, die plethysmographisch oder aus den Konzentrationsänderungen eines intravasalen Markers bestimmt werden kann. Daraus läßt sich dann berechnen, wieviel Flüssigkeit pro Minute pro mmHg transkapillärer Druckdifferenz und pro 100 g (bzw. 100 ml) Gewebe oder im untersuchten Organ filtriert bzw. resorbiert worden ist. Beim Menschen wurden folgende **CFC ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$)** gemessen (s. Tab. 3).

Änderungen der Filtrationsfläche oder der Gefäßpermeabilität in der Mikrozirkulation zeigen sich entsprechend im **CFC** . So ist die vermehrte Durchblutung in arbeitender Muskulatur oder eine Steigerung der Lungendurchblutung von einer Erhöhung des **CFC** begleitet (Björnberg 1990, Erhart 1994, Kjellmer 1964, Palm 1983), was die Zunahme der Filtrationsfläche durch Re-

Tab. 2 Der osmotische Reflexionskoeffizient (σ_d) verschiedener Organe für unterschiedlich große Proteine

σ_d für Molekülradius r (nm)	Prot	Alb	IgG	Fib	IgM	
		3,7	5,3	10	12	
Haut, Subkutis (Hund)	0,90	0,87	0,91	0,96	0,97	(Perry 1983)
Darm (Katze)	0,83	0,80	—	0,89	0,95	(Mortillaro 1990)
Herz (Hund)	0,67	0,59	0,70	—	0,87	(Pilati 1990)
Lunge (Schaf)	0,65	0,59	0,72	—	0,84	(Smith 1989)
Leber (Katze)	0,20	0,10	—	0,44	0,53	(Granger 1979)

Prot = Gesamteiweiß, Alb = Albumin, IgG, IgM = Immunglobulin G, M, Fib = Fibrinogen

Tab. 3 Kapilläre Filtrationskoeffizienten ($CFC = \text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) beim Menschen

Gehirn	0,00045	(Paulson 1977)
Unterschenkel	0,00250–0,00430	(Gamble 1993, Mahy 1994, Seem 1990)
Interarm	0,00300–0,00450	(Gamble 1993, Palm 1983)
Gesamtkörper	0,00530	(Brown 1958)

krutierung perfundierter Kapillaren widerspiegelt. Histamin führt ebenfalls zu einer Erhöhung des CFC, was aber (zumindest teilweise) einer gesteigerten Gefäßpermeabilität (Grega 1986, Haraldsson 1986, Wolf 1991) durch Öffnen von Interendothelialspalten in Folge einer Kontraktion der Endothelzellen zugeschrieben werden kann (Grega 1986, Haraldsson 1986, Majno 1967).

Der effektive Filtrationsdruck $P_{\text{eff}} = (P_{\text{mv}} - P_{\text{if}}) - \sigma_d \cdot (\Pi_{\text{pl}} - \Pi_{\text{if}})$: Direkte Messungen sämtlicher Größen, die den effektiven Filtrationsdruck bestimmen, liegen in ein und demselben Organ unter einer gegebenen Bedingung nicht vor. An der Hundepfote wurden P_{mv} , P_{if} , Π_{pl} und Π_{if} (als Π_{Lymph}) simultan gemessen und unter der Annahme $\sigma_d = 1$ wurde der Filtrationsdruck berechnet, was unter Kontrollbedingungen einen Wert von ~0,5 mmHg ergab (Chen 1976). Eine andere Möglichkeit, P_{eff} zu bestimmen, ergibt sich aus folgender Überlegung (Aukland 1993): Im Gleichgewicht ändert sich das interstitielle Volumen nicht. Das kapilläre Filtrat J_v ist also gleich dem Lymphfluß Q_{Ly} :

$$J_v = \text{CFC} \cdot P_{\text{eff}} = Q_{\text{Ly}}$$

Das Kapillarfiltrat bzw. der Lymphabstrom in einer gegebenen Region kann indirekt als die Umsatzrate k_{Alb} von radioaktiv markiertem Albumin im Gewebe bestimmt werden und der CFC wie oben beschrieben. Der effektive Filtrationsdruck berechnet sich dann nach

$$P_{\text{eff}} = k_{\text{Alb}} \cdot \text{CFC}^{-1}$$

Unter Verwendung entsprechender Werte aus der Literatur erhält man damit beim Menschen für den Fuß, was also praktisch einem Wert für Haut und Subkutis entspricht, Werte um 4 mmHg und für Skelettmuskulatur 0,6 mmHg (Aukland 1993).

Der transvaskuläre Substanz-Transport J_s

Für den transvaskulären Transport von kleinmolekularen Substanzen und Makromolekülen gelten grundsätzlich die gleichen Prinzipien. Als verantwort-

liche Mechanismen werden Diffusion, Konvektion (**solvent drag**) und vesikulärer Transport (Transzytose) angesehen. Der Austausch kleinmolekularer Substanzen erfolgt jedoch praktisch ausschließlich **per diffusionem**. Vereinfacht läßt sich der transvaskuläre Nettotransport von Plasmaproteinen und anderen Makromolekülen wie folgt beschreiben (Aukland 1993, Renkin 1992, Rippe 1994):

$$J_s = PS \cdot \Delta C + J_v \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{\text{pl}} + Q_v \cdot \alpha \cdot \Delta C$$

Der erste Ausdruck [$PS \cdot \Delta C$] repräsentiert den Difussionsanteil, der von der Gefäßpermeabilität P , der Diffusionsoberfläche S und dem transvaskulären Konzentrationsunterschied ΔC für ein gegebenes Molekül abhängig ist. Findet nur Diffusion statt oder sind Diffusion und Konvektion unabhängig voneinander, kann $\Delta C = (C_{\text{pl}} - C_{\text{if}})$ angenommen werden. Physiologischerweise sind beide jedoch miteinander vergesellschaftet und ΔC ist mit einem Korrekturfaktor $F = X(e^{-X} - 1)$ mit $X = J_v(1 - \sigma)PS^{-1}$ zu multiplizieren (Renkin 1992).

Die Permeabilität verschiedener Gefäßprovinzen weist sehr große Unterschiede auf. Die »dichtesten« Gefäße befinden sich im Gehirn und die »durchlässigsten« in Organen mit diskontinuierlichen Kapillaren oder Sinusoiden wie in der Leber. Für alle Austauschgefäße gilt aber gleichermaßen, daß die Permeabilität für Moleküle mit zunehmender Molekülgröße abnimmt. Die relative Permeabilität verschiedener Gewebe für unterschiedlich große Moleküle läßt sich aus dem Reflexionskoeffizienten ablesen (s.o.). Ferner nimmt die Permeabilität der Mikrozirkulation für Makromoleküle und für Wasser vom arteriolen zum venösen Schenkel zu und die Venolen zeichnen sich durch die höchste Permeabilität aus, wie der Austritt von Farbstoffen und farbstoffmarkierten Makromolekülen (Hauck 1969, Nakamura 1975, Rous 1930), die hydraulische Leitfähigkeit (Fraser 1978, Gore 1982, Lee 1971, Qiao 1991, Williams 1993), der Reflexionskoeffizienten σ für Albumin (Qiao 1991) und elektronenoptische Untersuchungen (Simionescu 1978) zeigen.

Neben der Molekülgröße bestimmt auch die elektrische Ladung der Prote-

ine den transvaskulären Eiweißtransport. Mit abnehmender positiver Ladung bzw. mit zunehmender negativer Ladung wird der transvaskuläre Übertritt von gleich großen Proteinen zunehmend behindert (Adamson 1988, Gandhi 1992, Swanson 1994). Die Gefäßwand erscheint als negativ geladene Barriere aufgrund negativer (Fest)Ladungen der Glykokalyx und der Basalmembran (Rippe 1994). Demzufolge ändert sich der transvaskuläre Transport auch bei Änderungen der elektrischen Nettoladung der Membran (Huxley 1993, Swanson 1994). Der Einfluß der elektrischen Ladung auf den transvaskulären Austausch eines gegebenen Proteins ist aber natürlich im Reflexionskoeffizienten und in der Permeabilität enthalten.

Der Term [$J_v \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{\text{pl}}$] gibt an, wieviel Substanz vom transvaskulären Flüssigkeitsstrom J_v mitgerissen wird (= Konvektion oder **solvent drag**). Die Eiweißkonzentration im Filtrat nimmt mit steigender Größe der Moleküle ab, wie durch den vom Reflexionskoeffizienten σ abhängigen **Solvent-drag-Koeffizienten** ($1 - \sigma$) zum Ausdruck kommt. Sie wird auch mit zunehmender Filtration kleiner, weil der Durchtritt der Makromoleküle durch die Gefäßwand gegenüber dem Plasmawasser behindert wird, und stellt sich auf einen minimalen Wert ein, der bei einer weiteren Zunahme des Filtrats nicht unterschritten wird. Diese Gegebenheiten spiegeln das Verhältnis der Proteinkonzentration in der Lymphe (C_{Ly}) gegenüber dem Plasma (C_{pl}) wider, wie die folgenden experimentellen Daten (Hundepfote) in Tabelle 4 zeigen (aus Rippe 1994 nach Renkin 1977).

Das 3. additive Glied [$Q_v \cdot \alpha \cdot \Delta C$] beschreibt den vesikulären transvaskulären Transport (s. Michel 1992, Renkin 1992, Rippe 1994). Die Bewegung der mit Plasma gefüllten Vesikel in den Endothelzellen wird als ein ungerichtetes Ereignis angesehen (Brownsche Bewegung). Erreicht ein Vesikel die abluminale Membran, öffnet es sich und sein Inhalt setzt sich mit der interstitiellen Flüssigkeit ins Gleichgewicht. Der Prozeß ist also der Diffusion vergleichbar. Die transportierte Substanzmenge hängt davon ab, wieviel Volumen von den Vesikeln von intra- nach extravasal transportiert wird (Q_v), von der trans-

Tab. 4 Lymph/Plasma Quotient (C_{LY}/C_{PI}) der Konzentration verschieden großer Proteine (Molekülradius r) bei steigendem transvaskulären Filtrat (J_V) bzw. Lymphfluß (Q_{LY}) (nach Rippe 1994)

$J_V = Q_{LY}$ $\mu l \cdot \min^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$	C_{LY}/C_{PI} Albumin ($r = 3,6 \text{ nm}$)	IgG ($r = 5,6 \text{ nm}$)	Fibrinogen ($r = 10 \text{ nm}$)
18	0,47	0,36	0,19
53	0,29	0,20	0,12
79	0,24	0,16	0,10
148	0,17	0,12	0,07

Tab. 5 Transkapilläre Verschwinderate (k) verschiedener Proteine

$k (\% \cdot h^{-1})$	Albumin	~ 5,0	(Hansen 1994, Norgaard 1993, Parving 1974)
	IgG	2,8	(Parving 1974)
	IgM	1,9	(Parving 1974)

vaskulären Konzentrationsdifferenz der transportierten Moleküle $\Delta C = (C_{PI} - C_{IF})$ und dem Verteilungskoeffizienten α der Moleküle zwischen Plasma und Vesikelinhalt. Über die quantitative bzw. physiologische Bedeutung des vesikulären transendothelialen Eiweißtransports besteht aber noch Unklarheit (Michel 1992). Möglicherweise spielt Transzytose nur eine sehr untergeordnete Rolle für den transvaskulären Transport der Plasmaproteine, könnte aber ein Transportmodus mit hoher Selektivität z.B. für Lipoproteine oder makromolekulare Hormone wie Insulin sein (Rippe 1994).

Der Anteil der Diffusion (+ Transzytose) und Konvektion am transvaskulären Eiweißtransport steht nicht in einem festen Verhältnis zueinander, sondern mit zunehmender Filtration wird auch der Anteil des konvektiven Eiweißtransports größer (Renkin 1977, Watson 1992). Die quantitativen Angaben zum Verhältnis Diffusion/Konvektion bei normaler Filtration sind sehr unterschiedlich. Für den Konvektionsanteil am transendothelialen Albuminaustausch wurden für die Hundepfote weniger als 30% errechnet (Renkin 1977), für unterschiedliche Muskeln bei ein und demselben Tier (Ratte) wurden Anteile von 100% und 22% kalkuliert (Renkin 1988), während andere Berechnungen 58–68% ergaben (Renkin 1994). Für den Darm wurde ein Konvektionsanteil am transvaskulären Proteintransport von 80–90% errechnet (Granger 1981). Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergeb-

nisse zumindest teilweise methodisch bedingt.

Die transkapilläre Verschwinderate (k) von Plasmaproteinen gibt den prozentualen Teil der intravasalen Menge eines Proteins an, der in einer bestimmten Zeit aus dem Intravasalraum verschwindet. Entsprechend der abnehmenden Permeabilität bzw. des steigenden Reflexionskoeffizienten der Gefäße für Moleküle mit zunehmender Größe (s.o.) ist auch die Verschwinderate für Albumin höher als für die größeren Globuline. Typische Werte beim Menschen zeigt Tabelle 5.

Physiologischerweise ist der intravasale Eiweißbestand konstant. Der mikrovaskuläre Proteinverlust wird ständig durch einen entsprechenden Eiweißeinstrom über die Lymphe in den Intravasalraum ausgeglichen.

Das Lymphsystem

Das Lymphsystem beginnt im Interstitium mit blindsack- oder handschuhfingerartigen Lymphkapillaren. Das Gewebe zwischen den Blut- und Lymphgefäßen zeigt aber schon ein **prälymphatisches Netzwerk** von wandlosen feinen Spalten und Kanälchen, die mit den Lymphgefäßen offensichtlich in freier Verbindung stehen und einen »low resistance pathway« für den Flüssigkeitsstrom durch das interstitielle Gewebe bilden (Castenholz 1989, Hauck 1989, 1992). v. Recklinghausen hat bereits 1862 ein mit den Lymphgefäßen in Verbindung stehendes System

feiner »**Softcanälchen**« im Bindegewebe beschrieben.

Die Lymphkapillaren sind untereinander vernetzt und münden in die Lymphkollektoren, die dann durch Konfluenz die größeren abführenden Lymphstämme bilden. Die Lymphgefäße nach den Lymphkapillaren haben Klappen, die eine zentripetale Lymphströmung gewährleisten, und sie sind gewöhnlich mit glatter Muskulatur ausgestattet, die sie zu eigenständigen, sog. autochthonen Kontraktionen befähigt.

Die Lymphkapillaren bestehen aus einem einschichtigen Endothel. Die Zellen überlappen sich, gehen aber in diesem Bereich keine feste Verbindung ein, so daß offene Interzellularspalten vorliegen, die Mikroklappen bilden und eine freie Kommunikation zwischen Interstitium und Lymphsystem zulassen. Von der äußeren Oberfläche der Endothelzellen ziehen sog. **anchoring filaments** in das umliegende Bindegewebe. Bei Zunahme der interstitiellen Flüssigkeit wird dadurch nicht nur ein Kollabieren der Lymphkapillaren verhindert, sondern sie werden aufgespannt; die Interendothelialspalten werden geöffnet und der Flüssikeitseinstrom in die Lymphkapillaren wird erleichtert (Casley-Smith 1977).

Die Aufnahme des Kapillarfiltrats bzw. der interstitiellen Flüssigkeit in die Lymphkapillaren kann nicht ohne weiteres auf einen entsprechenden Druckunterschied zwischen Interstitium und den Lymphkapillaren zurückgeführt werden. Messungen des Drucks in Lymphkapillaren der menschlichen Haut am distalen Fußrücken und prätibial erbrachten Werte zwischen -7 und +14 mmHg, im Mittel um +6 mmHg (Spiegel 1992, Wen 1994, Zaugg-Vesti 1993). Hingegen liegt der interstitielle hydrostatische Druck der Haut etwas unter Null (s.o.). Doch läßt sich die Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit in die Lymphkapillaren vollständig durch periodische »Deformationen« des Gewebes durch Muskelkontraktion, Peristaltik, Respiration, Vasomotion oder Gefäßpulsation erklären, wenn die anatomischen Gegebenheiten der terminalen Lymphgefäße berücksichtigt werden (Schmid-Schönbein 1990). Bei Muskelkontraktion z.B. werden die Lymphkapillaren komprimiert und bei der nachfolgenden Erschlaf-

fung durch ihre Verankerung im umliegenden Gewebe wieder aufgespannt. Ebenso wird die Kontraktion oder Dilatation von Arteriolen auf die Lymphkapillaren übertragen: bei Vasokonstriktion werden sie aufgespannt und bei Vasodilatation komprimiert (Skalak 1984). Bei Kompression der Lymphkapillaren wird durch Schließen der Endothelspalten ein Lymphrückstrom ins Interstitium verhindert, und Lymphe wird nach zentral verschoben. Beim Aufspannen der Lymphkapillaren werden die Endothelspalten durch die **anchoring filaments** geöffnet und interstitielle Flüssigkeit in die Lymphkapillaren gesaugt; ein Lymphrückstrom von proximalen Gefäßabschnitten wird durch die Klappen der Lymphgefäße verhindert.

Casley-Smith hat einen osmotischen Mechanismus vorgeschlagen (s. Casley-Smith 1981): Bei Kompression der Lymphkapillaren, z.B. bei Muskelkontraktion, werden die Interendothelialspalten der Lymphkapillaren zugeedrückt, ein Teil der intralymphatischen Flüssigkeit wird nach zentral gepreßt und Wasser und kleinmolekulare Substanzen werden durch die Wand ins Interstitium abfiltriert, während Makromoleküle durch die verschlossenen Interendothelialspalten nicht austreten können, wodurch die Flüssigkeit in den Lymphkapillaren gegenüber der interstitiellen Flüssigkeit konzentriert wird. Während Entlastung oder Relaxation öffnen sich die Interendothelialspalten, unterstützt durch die **anchoring filaments**, und durch den erhöhten kolloidosmotischen Druck in den Lymphkapillaren wird Wasser angesaugt, das seinerseits Makromoleküle mitreißt (**solvent drag**). Experimentelle Belege gegen diese Hypothese überwiegen jedoch die Befunde, die sie unterstützen, so daß sie in Zweifel gezogen werden muß (Aukland 1993).

Nachdem in den Wänden der Lymphkapillaren reichlich endotheliale Vesikel gefunden werden (Casley-Smith 1977, Leak 1976, Schmid-Schönbein 1990), wurde der Transzytose quantitative Bedeutung bei der Aufnahme von interstitieller Flüssigkeit und Proteinen in die Lymphkapillaren beigemessen (Leak 1976). Vor allem in der Niere soll der vesikuläre Transport interstitieller Flüssigkeit in die Lymph-

kapillaren eine beträchtliche Rolle spielen (Albertine 1980).

In der Niere, in der Leber und anderen Organen mit positivem interstitiellem Flüssigkeitsdruck ist jedoch möglicherweise auch ein hydrostatisches Druckgefälle vom Interstitium in die terminalen Lymphgefäße für die Aufnahme des Kapillarfiltrats in das Lymphsystem verantwortlich.

Die Triebkräfte der Lymphströmung

Druckmessungen in verschiedenen Lymphstämmen zeigen, daß Lymphe nicht entlang, sondern gegen ein hydrostatisches Druckgefälle transportiert wird (Calnan 1970, Zweifach 1975). Es müssen also andere Kräfte als ein hydrostatischer Druckabfall von peripher nach zentral für den Lymphtransport verantwortlich sein.

Die autochthonen (spontanen oder intrinsischen) Kontraktionen der Lymphgefäße (einschließlich des Ductus thoracicus beim Menschen [Edwards 1964]) sind hier an erster Stelle zu nennen. Die Lymphkollektoren und Lymphstämme sind als eine Kette hintereinander aufgereihter kleiner Pumpen anzusehen, die im Zusammenspiel mit den Klappen einen zentripetal gerichteten Lymphstrom unterhalten. Für die einzelnen Abschnitte zwischen zwei Klappen (Lymphangione) läßt sich in Analogie zum Herzen ein zeitlicher Druck-Volumen-Verlauf mit Systole und Diastole beschreiben (Benoit 1989). In Lymphgefäßen am Unterschenkel des Menschen wurden bei freiem Lymphabstrom im Liegen systolische Drücke von 7–30 mmHg gemessen und bei Obstruktion des Lymphabstroms wurden Spitzendrücke bis 120 mmHg durch die intrinsischen Kontraktionen erzeugt (Olszewski 1980). Die Frequenz der Kontraktion betrug im Mittel $2,5 \text{ min}^{-1}$ bei freiem Lymphabstrom. Wie vielfach gezeigt, steigert eine Erhöhung des transmuralen Drucks bzw. des »enddiastolischen« Durchmessers der Lymphgefäße ihre Kontraktionsfrequenz und das gepumpte Volumen (Benoit 1989, Hargens 1977, McHale 1976, Ohhashi 1980, Reddy 1981). Bei gesteigerter transvasikulärer Filtration nimmt das »enddiastolische Volumen« der Lymphgefäße

zu, es steigen ihre Kontraktionsfrequenz und »Ejektionsfraktion« und somit auch der Lymphtransport (Benoit 1989).

Die »Muskelpumpe« wird als weiterer wichtiger Mechanismus des Lymphtransports angesehen: intermittierende Muskelkontraktionen oder passive Bewegung der Extremitäten komprimieren wechselweise einzelne Abschnitte der Lymphgefäße, wodurch aufgrund der gerichteten Klappen die Lymphe nach zentral gedrückt wird. Dementsprechend wurde bei Hunden mit einer chronischen Ductus-thoracicus-Fistel unmittelbar beim Übergang von Ruhe zum Laufen ein mehrfacher Anstieg des Lymphflusses beobachtet (Schad 1977a). In Narkose war der Lymphfluß niedriger als im Wachzustand und passive Bewegung der Hinterextremitäten während Narkose führte zu einem gesteigerten Lymphfluß (Schad 1977b), wobei keine dieser Veränderungen im Lymphfluß durch entsprechende Änderungen der kapillären Filtration erklärt werden konnte. Die Muskelpumpe wird auch als die wichtigste treibende Kraft für den Lymphtransport aus dem Myokard angesehen, nachdem beim kardio-plegisch stillgestellten Herzen der Lymphfluß nur noch etwa 5% des Flusses beim schlagenden Herzen beträgt (Mehlhorn 1995).

Bei Menschen im Liegen wurde eine Verdoppelung des Flusses in Lymphgefäßen des Unterschenkels bei aktiver, rhythmischer Flexion des Fußes beobachtet, was jedoch nicht der Muskelpumpe, sondern einer erhöhten Frequenz der spontanen Kontraktionen der Lymphgefäße zuzuschreiben war (Olszewski 1980). Ein entsprechender Befund wurde auch bei herumlaufenden Schafen erhoben (McGeown 1987a). Offensichtlich spielt also die »Muskelpumpe« zumindest für die Lymphpropulsion in subkutan gelegenen Lymphstämmen keine Rolle, sondern die autochthonen Kontraktionen der Lymphgefäße sind der einzige Transportmechanismus.

Massage oder intermittierende Kompression einer Extremität mit einer pneumatischen Manschette bedingt einen Anstieg des intralymphatischen Drucks und des zentripetalen Lymphstroms in oberflächlichen Lymphgefäßen (Calnan 1970, McGeown 1987a,

Olszewski 1980). Wie bei Willkürbewegung ist aber auch hier eine Frequenzsteigerung der spontanen Lymphgefäßkontraktionen für den erhöhten Lymphfluß verantwortlich (McGeown 1987a, Olszewski 1980) und kann nicht durch ein »Ausquetschen« oder »Ausstreichen« der großen Lymphstämme erklärt werden.

Die erhöhte Kontraktionsfrequenz der Lymphgefäße während aktiver oder passiver Bewegung, Massage oder intermittierender Kompression könnte daher rühren, daß Lymphe aus den Lymphkapillaren nach zentral gedrückt wird und durch diese Volumenzunahme in den Lymphkollektoren deren autochthone Kontraktionen stimuliert werden.

Die Atmung begünstigt durch die von ihr bedingten wechselnden Drücke im Thorax und im Abdomen den Lymphtransport in und durch den Ductus thoracicus, spielt aber nur eine untergeordnete Rolle: Wurden bei narkotisierten Hunden die respiratorischen, intrathorakalen Druckschwankungen durch einen offenen Pneumothorax reduziert, fiel der Lymphfluß durch den Ductus thoracicus um etwa 37% und bei Hyperventilation (bei geschlossenem Thorax) stieg er um etwa den gleichen Betrag. Der Effekt des Pneumothorax war jedoch deutlich geringer, wenn der Lymphfluß durch passive Bewegung der Hinterbeine oder durch Kochsalzinfusion erhöht war (Schad 1978). Die Atmung scheint auch den Lymphfluß in peripheren Lymphgefäßen zu unterstützen, wie atemsynchrone Druckschwankungen in Lymphkapillaren der Haut des distalen Fußrückens beim Menschen vermuten lassen (Wen 1994).

Die »vis a tergo«, also ein durch die kapilläre Filtration aufgebauter hydrostatischer Druck als Triebkraft für den Lymphtransport, erscheint nach den bisher vorliegenden Druckmessungen zumindest für Haut und Muskel unter physiologischen Bedingungen unwahrscheinlich. Wie oben dargestellt, ist der interstitielle Flüssigkeitsdruck in der Subkutis und in der Muskulatur negativ, während bei gesunden Probanden im Liegen in Lymphkapillaren der Haut mittlere Drücke von ~7 mmHg (Wen 1994, Zaugg-Vesti 1993) am distalen Fußrücken und

~4 mmHg prätibial (Spiegel 1992) gemessen wurden. Möglicherweise spielt aber der positive interstitielle Flüssigkeitsdruck in der Niere und der Leber (s. o.) eine Rolle als treibende Kraft für den Lymphtransport (Aukland 1993), während dem hohen interstitiellen Druck im Myokard offensichtlich keine nennenswerte Rolle als »vis a tergo« zukommt, da bei Herzstillstand der kardiale Lymphfluß nahezu sistiert (Mehlhorn 1995).

Trotzdem ist allgemein akzeptiert, daß der interstitielle Flüssigkeitsdruck den Lymphfluß bestimmt, da bei Anstieg des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks in Folge gesteigerter kapillärer Filtration auch der Lymphfluß steigt. Dieses Konzept wird neuerdings jedoch in Frage gestellt (Aukland 1993). Bei vermehrter kapillärer Filtration steigt ja nicht nur der interstitielle Flüssigkeitsdruck, sondern auch das interstitielle Volumen, und möglicherweise wird der Lymphfluß nicht vom interstitiellen Flüssigkeitsdruck, sondern vom Flüssigkeitsvolumen bestimmt. Übereinstimmend mit dieser Vorstellung fand sich bei Änderungen des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks und -volumens eine enge Korrelation zwischen Lymphfluß und interstitiellem Volumen, keine Korrelation jedoch zwischen Lymphfluß und interstitiellem Druck (Aarli 1991, Pipard 1989).

Die Pulsationen der Blutgefäße werden ebenfalls allgemein den Triebkräften der Lymphpropulsion zugerechnet. Indem sie sich auf die Lymphgefäße übertragen (Browse 1971, Webb 1953), sollen sie durch intermittierende Kompression der Lymphgefäße die Lymphe nach zentral drücken. Die Belege sind jedoch spärlich und widersprüchlich: Bei pulsativer Perfusion des Kaninchenohrs wurde ein höherer Lymphfluß und ein schnellerer Abtransport von subkutan injiziertem Farbstoff gesehen als bei nichtpulsativer Perfusion (Parsons 1938), während der Lymphfluß am Bein des Schafs vom Perfusionsmuster nicht beeinflusst wurde (McGeown 1988).

Innervation von Lymphgefäßen wurde für verschiedene Organe beschrieben und als adrenerg, cholinerg und peptiderg (Substanz P, Calcitonin gene-related peptide) charakterisiert (Alesandrini 1981, Hukkanen 1992, Ito 1990, McHale 1990, Sacchi 1994). Reizung

des lumbalen sympathischen Grenzstrangs hat in Übereinstimmung mit der adrenergen Innervation zu einer Steigerung der autochthonen Kontraktionen der Lymphgefäße am Bein und zu einem vermehrten Lymphfluß geführt (McGeown 1987b). Die physiologische Bedeutung der Lymphgefäßinnervation ist jedoch unklar. Möglicherweise spielt sie eine Rolle in pathologischen Situationen. So wurde z. B. bei Aderlaß eine Steigerung des Lymphtransports im Ductus thoracicus (Schad 1983) und eine Zunahme der spontanen Kontraktionen mesenterialer Lymphkollektoren (Hayashi 1987) beobachtet, was dem Volumenverlust durch Mobilisation extravaskulärer Flüssigkeit entgegenwirkt und möglicherweise durch Aktivierung des Sympathikus bedingt war.

Pharmakologische Beeinflussung der Lymphgefäße. Hierbei kann nach chronotropen oder inotropen Effekten der Pharmaka auf die Lymphangione unterschieden oder der Einfluß auf die Pumpleistung von Lymphgefäßabschnitten betrachtet werden. Einen kleinen Einblick in die sehr umfangreiche Pharmakologie des Lymphsystems soll die folgende Zusammenstellung geben (nach Aukland 1993 und Ohhashi 1994):

Positiv chronotrop wirken: Bradykinin > 5-HT > PGF-2 α > Noradrenalin > Histamin (H-1)

Negativ chronotrop wirken: VIP > ANP > Isoproterenol > Histamin (H-2)

5-HT = 5-Hydroxytryptamin;
PGF-2 α = Prostaglandin F-2 α ;
VIP = vasoaktives intestinales Peptid;
ANP = atriales natriuretisches Peptid

Positiv inotrop wirkt Noradrenalin, negativ inotrop ANP, Azetylcholin wirkt negativ chronotrop und negativ inotrop über Stickstoffmonoxyd (NO).

Der Lymphtransport durch den distal und proximal kanülierten Ductus thoracicus *in vivo* wurde bei intravenöser Gabe von Histamin und Serotonin vermindert, durch Bradykinin i. v. aber nicht beeinflusst (Reddy 1981). Möglicherweise ist eine Steigerung der Kontraktionsfrequenz des Ductus thoracicus mit einer Abnahme des »Schlagvolumens« einhergegangen.

Der Lymphfluß im Ductus thoracicus ist ein Mehrfaches des Flusses im rechten Lymphstamm. Beim Hund ist er ungefähr 20- bis 25mal höher (Vreim 1977). Für den Menschen gibt es nur wenige, aber recht gut übereinstimmende Angaben zum Lymphfluß im Ductus thoracicus: Werner (1965) hat bei 79 Patienten im Mittel $\sim 1,5$ ($l \cdot d^{-1}$) bestimmt, nach Franksson et al. (1976) sind 1–3 ($l \cdot d^{-1}$) anzunehmen, und Dumont und Libby (1989) haben 2 ($l \cdot d^{-1}$) beobachtet. Bei einem Körpergewicht von 70 kg errechnet sich daraus ein

Lymphfluß im Ductus thoracicus
 ~ 30 ($ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$).

Die extravaskuläre Zirkulation von Flüssigkeit. Entgegen der lange, teilweise heute noch herrschenden Vorstellung, daß physiologischerweise ein Großteil des im arteriellen Schenkel der Mikrozirkulation gebildeten Filtrats im venösen Abschnitt wieder von den Blutgefäßen aufgenommen wird, weil der Blutdruck unter den des kolloidosmotischen Drucks des Plasmas absinkt, gilt heute als gesichert, daß in Organen, die nicht wie die Niere oder der Darm Flüssigkeit resorbieren, normalerweise keine Flüssigkeitsaufnahme in die Blutgefäße stattfindet, sondern das Kapillarfiltrat quantitativ über das Lymphsystem dem Blut wieder zugeführt wird (Intaglietta 1977, Levick 1991, Michel 1984), wobei ein beträchtlicher Teil der Lymphflüssigkeit in den Lymphknoten ins Blut übertritt (s.u.). So wurde z.B. bei Mikropunktionsuntersuchungen postkapillär in Venolen keine Resorption, sondern Filtration beobachtet (Fraser 1978), und eine Vielzahl von Messungen zeigt, daß in »nichtresorbierenden Geweben« (Haut, Subkutis, Muskel, Gelenken, Lunge und nichtresorbierender Darm) der Blutdruck im venösen Schenkel der Mikrozirkulation nicht niedriger wird als die Summe aus dem transvaskulären kolloidosmotischen Druckunterschied und dem interstitiellen Flüssigkeitsdruck: $P_{mv} > \sigma \cdot (\Pi_{pi} - \Pi_{if}) + P_{if}$ (Levick 1991). Dabei ist die höhere Eiweißpermeabilität im venösen als im arteriellen Schenkel, wodurch der onkotische »Sog« der Plasmaproteine verringert wird, noch nicht berücksichtigt. In »resorbierenden Geweben« mit einer extravaskulären Flüssigkeitsquelle (Nie-

renrinde und resorbierender Darm) hingegen ist der postkapilläre Blutdruck niedriger als die Summe der einer Filtration entgegenwirkenden Kräfte (Levick 1991).

Auch ein Vergleich der kalkulierten täglichen Filtratmenge mit dem Lymphstrom im Ductus thoracicus macht eine vaskuläre Resorption des Filtrats unwahrscheinlich: ein kapillärer Filtrationskoeffizient $CFC = 0,005$ ($ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot 100 g^{-1}$) und ein effektiver Filtrationsdruck $P_{eff} = 1,0$ ($mmHg$) ergibt ein tägliches Filtrat $J_v = 72$ ($ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$); bei einem quantitativen Rücktransport über das Lymphsystem und 50% Resorption in den Lymphknoten (s.u.) beträgt dann der tägliche Lymphrückstrom ins Blut $Q_{Ly} = 36$ ($ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$), was dem Lymphfluß von ~ 30 ($ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$) im Ductus thoracicus entspricht.

Vorübergehend kann aber in »nicht-resorbierenden« Geweben sehr wohl Flüssigkeit aus dem Interstitium vaskulär aufgenommen werden, z.B. in Folge spontaner Vasomotion, sympathisch oder pharmakologisch induzierter Vasokonstriktion, oder hypovolämischer Hypotension. Dabei steigt jedoch die interstitielle Eiweißkonzentration und somit der interstitielle onkotische Druck, der dann der Resorption zunehmend entgegenwirkt, bis sich ein neues Gleichgewicht eingestellt hat, wie schon von Starling (1896) diskutiert worden ist. Dementsprechend wurde in Mikropfusionsexperimenten an einzelnen Kapillaren bei Senkung des Perfusionsdrucks akut eine kapilläre Flüssigkeitsaufnahme beobachtet, nach einigen Minuten waren aber dann die Filtrations- und Resorptionskräfte ins Gleichgewicht gekommen, bei dem kein transvaskulärer Nettofluß mehr stattfand (Michel 1987).

Die Zusammensetzung der Lymphe entspricht hinsichtlich kleinmolekula-

rer Substanzen weitgehend der des Plasmas. Die geringen Unterschiede sind durch eine **Donnan-Verteilung** aufgrund der unterschiedlichen intra- und extravasalen Eiweißkonzentration zu erklären. Die Konzentrationen der Plasmaproteine sind in der Lymphe (C_{Ly}) deutlich niedriger als im Plasma (C_{Pi}): $C_{Ly}/C_{Pi} < 1$. Wie oben bereits beim Reflexionskoeffizienten beschrieben, nimmt die relative Konzentration von Proteinen in der Lymphe mit zunehmender Molekülgröße ab und es bestehen Unterschiede für verschiedene Organe (s. Tab. 6).

Wie bereits oben erwähnt, fällt die Konzentration der Plasmaproteine in der Lymphe mit steigendem Lymphfluß, was die Siebwirkung der Austauschgefäße bei der transvaskulären Filtration widerspiegelt.

Makromoleküle extravasaler Herkunft, wie zelluläre Enzyme, können in der Lymphe in höherer Konzentration als im Plasma vorliegen: $C_{Ly}/C_{Pi} > 1$. So findet sich z.B. Hyaluronan (= Hyaluronsäure) als interstitielles Makromolekül in der Lungen- und Herzlymphe in 20- bis 30fach höherer Konzentration als im Plasma (Lebel 1988, Mehlhorn 1995), und in der Herzlymphe wurden C_{Ly}/C_{Pi} -Werte von 6,0–8,0 für die Enzyme CK, GOT, LHD und MDH gefunden, die bei Ischämie bis auf das Zehnfache anstiegen (Spieckermann 1974, Szabo 1974).

Die Proteinkonzentration in der Lymphe kann nicht mit der Eiweißkonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit gleichgesetzt werden. Tierexperimentelle Untersuchungen haben einen Anstieg der Proteinkonzentration in der Lymphe von peripher nach zentral bzw. von prä- nach postnodal gezeigt (Brace 1977, Hargens 1976, Knox 1983, Quin 1975). Die Proteinkonzentration der Lymphe verdoppelt sich nahezu bei der Passage durch Lymph-

Tab. 6 Lymph/Plasma Quotient (C_{Ly}/C_{Pi}) der Gesamt-Protein-Konzentration in verschiedenen Organen bzw. im Ductus thoracicus für verschiedene Proteine

C_{Ly}/C_{Pi} Gesamtprotein	Bein (Hund)	$\sim 0,15$	(Sloop 1993)
	Darm (Katze)	$\sim 0,55$	(Mortillaro 1990)
	Leber (Hund)	$\sim 0,95$	(Laine 1979)
	Ductus thoracicus (Hund)	$\sim 0,55$	(Schad 1977a)
C_{Ly}/C_{Pi} Ductus thoracicus (Mensch)	Gesamtprotein	$\sim 0,65$	(Courtice 1977)
	Albumin	$\sim 0,75$	(Courtice 1977)
	Globulin	$\sim 0,55$	(Courtice 1977)

knoten (Brace 1977, Hargens 1976, Knox 1983, Quin 1975), und dieser Konzentrationsanstieg beruht praktisch vollständig auf einer Flüssigkeitsabsorption durch den kolloidosmotischen Druck des Plasmas (Adair 1982).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß **Starlings** Vorstellungen von den Prinzipien des Flüssigkeitsaustausches in der Mikrozirkulation bestätigt worden sind. Die treibende Kraft der Filtration ist der Blutdruck in den Austauschgefäßen, dem der kolloidosmotische »Sog« der Plasmaproteine entgegenwirkt. Normalerweise wird in der Endstrombahn eine physiologisch rele-

vante Menge eines eiweißhaltigen Nettofiltrats gebildet, das aber nicht, wie lange Zeit angenommen, im venösen Schenkel der Mikrozirkulation zum größten Teil resorbiert, sondern quantitativ über das Lymphsystem dem Intra-vascularraum wieder zugeführt wird, so daß das Plasmavolumen und der intravasale Eiweißbestand konstant bleiben. Änderungen des arteriellen Blutdrucks werden autoregulatorisch kompensiert, so daß der Kapillardruck nicht beeinflußt wird, während Änderungen des venösen Drucks sich nahezu quantitativ auf den Filtrationsdruck und somit auf die Lymphbildung übertragen. Der

wichtigste Mechanismus für den Lymphtransport aus der Peripherie in den Intravasalraum sind die autochthonen Kontraktionen der Lymphgefäße, die durch Dehnung der Lymphgefäße stimuliert werden, wodurch bei einer vermehrten Filtration ein gesteigerter Lymphabtransport gewährleistet wird.

Literatur auf Anfrage beim Verfasser

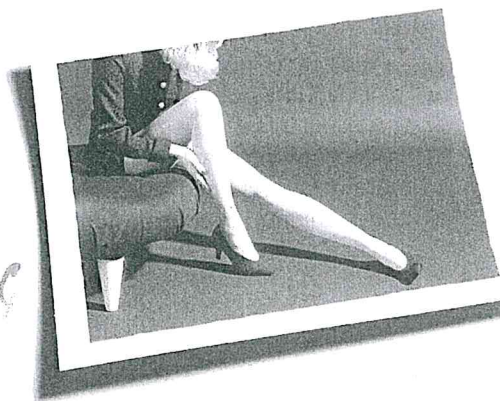
Anschrift des Verf.:
Prof. Dr. med. Hubert Schad
Experimentelle Chirurgie
Deutsches Herzzentrum München
Lazarettstraße 36
D-80636 München

Marlene medical stockings by Ofa Bamberg Postfach 1480 96005 Bamberg 09 51.60 47-116 fax: 09 51.60 47-180



**Für schönere Beine –
Made in Germany.**

Marlene
medical stockings



Marlene medical stockings.
Die medizinischen Kompressionsstrümpfe im internationalen 3-Größen-System: small, medium, large.
Eine Welt für sich: fühlbar schöner durch moderne Microfaser. Besonders elastisch und leicht anzuziehen.
Der feine Erfolg schönerer Beine.