

Das Lymphgefäßsystem – Funktion und Störung

H. Schad

Deutsches Herzzentrum München (Direktor: Prof. Dr. med. H. Meisner)

Zusammenfassung

Die vorliegende Übersichtsarbeit beschreibt die für den Flüssigkeits- und Substanztransport in der Mikrozirkulation verantwortlichen Kräfte, die Aufnahme des mikrovaskulären Filtrats in die Lymphkapillaren, den Mechanismus des zentripetalen Lymphtransports und Störungen des Gleichgewichts von Filtration und Lymphdrainage. Die Triebkraft der Filtration ist der mikrovaskuläre Blutdruck, dem der onkotische Druck der Plasmaproteine entgegenwirkt. Der nicht zu vernachlässigende onkotische Druck der interstitiellen Flüssigkeit mindert den onkotischen »Sog« der Plasmaproteine und der in einigen Organen herrschende subatmosphärische interstitielle Flüssigkeitsdruck addiert sich zum mikrovaskulären Blutdruck. Die Summe der filtrierenden Kräfte wird entlang der Austauschgefäße nicht niedriger als die der resorbierenden Kräfte. Im venösen Schenkel der Mikrozirkulation findet keine Resorption statt, außer vorübergehend bei Senkung des mikrovaskulären Blutdrucks und in resorbierenden Organen. Das mikrovaskuläre Filtrat wird quantitativ über das Lymphgefäßsystem dem Blut wieder zugeführt. Die wichtigsten Mechanismen des Lymphtransports sind die Muskelpumpe und die Kontraktionen der Lymphgefäße. Letztere werden durch Dehnung der Lymphgefäße stimuliert, wodurch bei vermehrter Filtration ein gesteigerter Lymphtransport gewährleistet wird. Übersteigt die Filtration die Lymphdrainage oder wird der Lymphtransport behindert, entwickeln sich Ödeme, bis sich ein neues Gleichgewicht von Filtration und Lymphtransport eingestellt hat bei vergrößertem interstitiellen Volumen, erhöhtem interstitiellen Flüssigkeitsdruck und einer mehr oder weniger veränderten interstitiellen Proteinkonzentration.

Schlüsselwörter: Mikrozirkulation, Interstitium, mikrovaskuläre Filtration, Reabsorption, Lymphtransport

Summary

The review presents the forces effecting fluid and solute exchange in the microcirculation, the uptake mechanism of microvascular filtrate into the lymphatic capillaries, the factors governing lymph transport along the lymphatic system, and disturbances of the balance of microvascular filtration and lymph drainage of the tissues. The driving force of microvascular filtration is the blood pressure, which is opposed by the colloid osmotic pressure of the plasma proteins. A substantial interstitial colloid osmotic pressure reduces the colloid osmotic »suction« of the plasma proteins, and the subatmospheric interstitial fluid pressure present in some tissues adds to the microvascular blood pressure. The sum of forces effecting filtration becomes not lower than the reabsorbing forces along the exchange vessels. There is no reabsorption at the venous end of the microcirculation except transiently following a decrease in microvascular blood pressure and in reabsorbing organs. The microvascular filtrate is returned to the blood only by the lymphatic system. The most important mechanisms of lymph transport are the »muscle

Einleitung

Strukturen, bei denen es sich um Lymphgefäße gehandelt hat, sind bereits von *Hippokrates* und *Aristoteles* beschrieben worden. Sie wurden aber nicht näher untersucht, bis am 23. Juli 1622 in Mailand das Lymphgefäßsystem von *Gaspar Asellius* aus Cremona wiederentdeckt worden ist: Bei der Vivisektion eines wohlgenährten Hundes beobachtete er im Mesenterium weiße Stränge, aus denen eine milchige Flüssigkeit strömte, nachdem er sie eingeschnitten hatte, was ihn so erfreute, daß er sich mit dem Ausruf »Heureka« an die umstehenden Freunde wandte [94]. In der Folgezeit wurde die Anatomie des Lymphgefäßsystems eingehend untersucht und aufgeklärt. Woher die Lymphe stammt, blieb jedoch unbekannt. Erst *Carl Ludwig* hat als Resümee seiner jahrelangen Untersuchungen zur Lymphbildung postuliert, in den Blutkapillaren werde durch den Blutdruck ein Filtrat abgepreßt, das über die Lymphgefäße ins Blut zurückströme [56]. *Ernest H. Starling* hat dann die Resorption extravasaler Flüssigkeit durch den kolloidosmotischen Druck der Plasmaproteine beschrieben [108] und ein erstes Bild der transvaskulären Austauschprozesse entworfen [109].

Der transvaskuläre Flüssigkeits- und Substanztransport [s. 5, 55]

Den Flüssigkeitsaustausch in der Mikrozirkulation bestimmen verschiedene Faktoren: die Wasserdurchlässigkeit oder hydraulische Leitfähigkeit (L_{H_2O}) der Gefäßwände, die zur Verfügung stehende Austauschfläche (S), der hydrostatische Druckunterschied zwischen dem Gefäßinneren und dem Interstitium, also die Differenz von mikrovaskulärem Blutdruck (P_{mv}) und interstitiellem Flüssigkeitsdruck (P_{if}), sowie der onkotische oder kolloidosmotische Druck (π), der von den Plasmaproteinen und den Proteinen in der interstitiellen Flüssigkeit über die Gefäßwände der Mikrozirkulation aufgebaut wird.

pump« and the intrinsic contractions of the lymphatic vessels. The latter become stimulated by distension of the lymphatic vessels, thus ensuring an elevated lymphatic drainage during increased microvascular filtration. When filtration exceeds the lymphatic transport or when the lymphatic drainage becomes impeded, interstitial edema develops until a new steady state is achieved at an enlarged interstitial volume, an increased interstitial fluid pressure and a more or less affected interstitial protein concentration.

Key words: microcirculation, interstitial tissue, microvascular filtration, reabsorption, lymphatic transport

Der onkotische Druck einer Eiweißlösung, der über eine Membran wirksam wird, hängt von der Proteinkonzentration ab, aber auch von der Eiweißdurchlässigkeit der Membran. Für eine gegebene Eiweißkonzentration ist π maximal über eine Membran, die für Proteine völlig undurchlässig ist, während über eine Membran, die von Proteinen ungehindert passiert werden kann, kein onkotischer Druck wirksam wird ($\pi = 0$). Welcher Bruchteil des theoretisch maximalen onkotischen Drucks π_{max} als effektiver Druck π_{eff} wirksam wird, gibt der Reflexionskoeffizient $\sigma = \pi_{eff} / \pi_{max}$ an. Er ist umso niedriger je durchlässiger die Membran für Proteine ist. Kann ein Molekül die Membran nicht passieren, ist $\sigma = 1$, kann ein Molekül die Membran frei passieren, beträgt $\sigma = 0$. Der Reflexionskoeffizient ist also ein relatives Maß für die Membranpermeabilität. Für eine gegebene Membran nimmt σ mit zunehmender Molekülgröße von 0 bis 1 zu und für ein gegebenes Molekül können an verschiedenen Membranen unterschiedliche σ vorliegen.

Die Wände der Austauschgefäße in der Mikrozirkulation (Kapillaren und postkapilläre Venolen) sind für Proteine nicht völlig undurchlässig. Daher wird über die Gefäßwände ein geringerer onkotischer Druckunterschied wirksam, als entsprechend der Proteinkonzentration des Plasmas und der interstitiellen Flüssigkeit zu erwarten wäre:

$$\Delta\pi_{eff} = \sigma \cdot \Delta\pi_{max}$$

Für verschiedene Organe wurden unterschiedliche Reflexionskoeffizienten in Abhängigkeit von der Molekülgröße bestimmt (Tab. 1). Messungen für den Menschen liegen meines Wissens nicht

vor. Für Haut, Subkutis und Muskel kann jedoch $\sigma > 0,9$ angenommen werden.

Der transvaskuläre Flüssigkeitsaustausch

Die mikrovaskuläre Filtrationsrate läßt sich also folgendermaßen beschreiben:

$$J_V = L_{H_2O} \cdot S \cdot [(P_{mv} - P_{if}) - \sigma \cdot (\pi_{pl} - \pi_{if})]$$

L_{H_2O} und S kann nur für einzelne Gefäße bestimmt werden. Für ganze Organe wird $L_{H_2O} \cdot S$ durch den sog. kapillären Filtrationskoeffizienten (CFC) ersetzt, der angibt wieviel Flüssigkeit pro Minute pro mmHg mikrovaskulärer Druckdifferenz und pro 100 g (bzw. 100 ml) Gewebe im untersuchten Organ filtriert bzw. resorbiert wird.

Die treibende Kraft für die Filtration in der Mikrozirkulation ist der mikrovaskuläre Blutdruck P_{mv} . Der Filtration entgegen wirkt ein Druck P_o

$$P_o = P_{if} + \sigma \cdot (\pi_{pl} - \pi_{if})$$

Somit ergibt sich für den effektiven Filtrationsdruck P_{eff}

$$P_{eff} = P_{mv} - P_o$$

Für $P_{mv} > P_o$ wird Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Interstitium abfiltriert, für $P_{mv} = P_o$ findet keine transvaskuläre Nettoverschiebung von Flüssigkeit statt und bei $P_{mv} < P_o$ wird Flüssigkeit aus dem Interstitium ins Gefäßsystem resorbiert. Im Gleichgewicht wird das mikrovaskuläre Filtrat quantitativ über das Lymphgefäßsystem dem Blut wieder zugeführt, d. h. daß die Filtrationsrate J_V gleich ist dem Lymphfluß Q_{Ly}

$$J_V = CFC \cdot P_{eff} = Q_{Ly}$$

Der transvaskuläre Substanztransport

Kleinmolekulare Substanzen und Makromoleküle passieren die Gefäßwände durch Diffusion, Konvektion (solvent drag) und vesikulären Transport (Transzytose). Der Austausch kleinmolekularer Substanzen erfolgt allerdings praktisch ausschließlich durch Diffusion.

Wie bereits erwähnt, sind die Gefäße der Mikrozirkulation für Makromoleküle zu einem gewissen Grad durchlässig. Vereinfacht läßt sich der transvaskuläre Nettotransport J_S von Plasmaproteinen und anderen Makromolekülen wie folgt beschreiben [5, 91, 93]:

$$J_S = P \cdot S \cdot \Delta C + J_V \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{pl} + Q_V \cdot \alpha \cdot \Delta C$$

Der Ausdruck $[P \cdot S \cdot \Delta C]$ repräsentiert den Anteil am Transport, der durch Diffusion stattfindet. Er ist abhängig von der Gefäßpermeabilität P , der Diffusionsoberfläche S und dem transvaskulären Konzentrationsunterschied ΔC für ein gegebenes Molekül.

Der Term $[J_V \cdot (1 - \sigma) \cdot C_{pl}]$ 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 Reflexionskoeffizient σ abhängigen solvent drag Koeffizient $(1 - \sigma)$ zum Ausdruck kommt. Sie wird auch mit zunehmender Filtration kleiner, weil der Durchtritt der Makromoleküle durch die Gefäßwand gegenüber dem Plasmawasser behindert wird. Diese Gegebenheiten werden durch das Verhältnis der Proteinkonzentration in pränodaler Lymphe (C_{Ly}) gegenüber dem Plasma (C_{pl}) in Abhängigkeit vom Lymphfluß widerspiegelt (Tab. 2).

Das dritte Glied $[Q_V \cdot \alpha \cdot \Delta C]$ beschreibt den vesikulären transvaskulären Transport oder die Transzytose [s. 65, 91, 93]. Die transportierte Substanzmenge hängt ab vom Volumen der Vesikeln (Q_V), von der transvaskulären Konzentrationsdifferenz der transportierten Moleküle ΔC und dem Verteilungskoeffizienten α der Moleküle zwischen Plasma und Vesikelinhalt. Die quantitative

bzw. physiologische Bedeutung der Transzytose ist nicht bekannt. Möglicherweise spielt sie nur eine untergeordnete Rolle für den transvaskulären Eiweißtransport, könnte aber ein Transportmodus sein mit hoher Selektivität z. B. für Lipoproteine oder makromolekulare Hormone wie Insulin [93].

Die Anteile der Diffusion (plus Transzytose) und Konvektion am transvaskulären Eiweißtransport sind noch unklar. Sie stehen aber in keinem festen Verhältnis zueinander. Vielmehr wird mit zunehmender Filtration der Anteil des konvektiven Eiweißtransports größer [92, 116].

Die Menge eines Proteins, die das Gefäßsystem pro Zeiteinheit verläßt, ist von seiner Molekülgröße abhängig. In Tab. 3 sind Werte der stündlichen Verschwinderraten von drei unterschiedlich großen Proteinklassen, wie sie typischerweise beim Menschen gefunden werden, zusammengestellt. Entsprechend der abnehmenden Permeabilität bzw. des steigenden Reflexionskoeffizienten der Gefäße für Moleküle mit zunehmender Größe ist die Verschwinderrate für Albumin höher als für die größeren Globuline. Physiologischerweise ist der intravasale Eiweißbestand konstant. Der mikrovaskuläre Proteinverlust wird ständig durch einen entsprechenden Eiweißeinstrom über die Lymphe in den Intravasalraum ausgeglichen.

Der mikrovaskuläre Blutdruck P_{mv}

Der Blutdruck auf Herzhöhe liegt beim Warmblütler präkapillär bei 40–25 mmHg und ist postkapillär auf 10–25 mmHg abgefallen [s. 54]. Beim Menschen beträgt der Druck in Nagelfalkkapillaren der Finger mit der Hand auf Herzhöhe 15–20 mmHg [57, 68, 103], in Nagelfalkkapillaren der Zehen des abwärts hängenden Beins ~63 mmHg [88] und in Kapillaren auf der Innenseite der Unterlippe im Sitzen ~33 mmHg [79]. Änderungen des arteriellen Blutdrucks wirken sich aufgrund autoregulatorischer Mechanismen nur geringfügig auf den Kapillardruck aus [23, 103]. Änderungen des venösen Drucks hingegen werden zu etwa 85 % auf den Kapillardruck übertragen [16, 19, 57], was auch die Änderungen des mikrovasku-

lären Drucks bei Lagewechsel zwischen Liegen und Stehen bedingt [83, 88]. Änderungen des venösen Drucks wirken sich also sehr viel stärker auf den effektiven Filtrationsdruck in der Mikrozirkulation aus als Änderungen des arteriellen Blutdrucks.

Die Wirkung vasoaktiver Pharmaka auf den Kapillardruck läßt sich nicht von ihrer Wirkung auf den arteriellen Blutdruck ableiten, sondern sie hängt davon ab, wie die Strömungswiderstände präkapillär und postkapillär beeinflusst werden. Die folgenden Beispiele mögen dies illustrieren: Endothelin 1, 2 und 3 bedingen einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks durch ihre vasokonstriktorische Wirkung [59], der Kapillardruck wird aber von Endothelin 2 und 3 gesenkt aufgrund einer ausgeprägteren prä- als postkapillären Vasokonstriktion, während Endothelin 1 den Kapillardruck erhöht, weil der postkapilläre Widerstand stärker ansteigt als der präkapilläre [22]. Papaverin und Histamin senken den arteriellen Blutdruck durch Vasodilatation, der Kapillardruck steigt jedoch aufgrund ei-

ner Spezies liegt der interstitielle Flüssigkeitsdruck bei -1 bis -2 mmHg und in der Muskulatur knapp unter 0 mmHg [5, 90]. Messungen beim Menschen ergaben vergleichbare Werte [6, 7, 17, 72, 102, 113, 114]. Ein negativer P_{if} wirkt der Filtration aber nicht entgegen, sondern addiert sich zum mikrovaskulären Blutdruck.

Der interstitielle Flüssigkeitsdruck ist abhängig vom Flüssigkeitsgehalt des Gewebes. Ausgehend von einem normalen Hydrierungsgrad des Gewebes wurde in Tierexperimenten bei Dehydrierung ein steiler Abfall und bei Zunahme des interstitiellen Flüssigkeitsvolumens (IFV) um 25 %–50 % ein steiler Anstieg des interstitiellen Drucks (~ 0,1 mmHg pro % Δ IFV) beobachtet; bei weiterer Zunahme des IFV auf das Dreifache des Normalwerts stieg der interstitielle Druck jedoch nicht über +2 mmHg [90]. Der interstitielle Flüssigkeitsdruck hatte also nur eine begrenzte Kapazität, einer steigenden Flüssigkeitsansammlung

Tab. 1
Reflexionskoeffizienten σ verschiedener Organe für Proteine

Molekülradius r (nm)	Prot	Alb	IgG	Fib	IgM	
		3,6	5,6	10,0	12,0	
Haut, Subkutis (Hund)	0,90	0,87	0,91	0,96	0,97	[84]
Darm (Katze)	0,83	0,80	—	0,89	0,95	[70]
Herz (Hund)	0,67	0,59	0,70	—	0,87	[85]
Lunge (Schaf)	0,65	0,59	0,72	—	0,84	[106]
Leber (Katze)	0,20	0,10	—	0,44	0,53	[32]

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

ner vornehmlich präkapillären Widerstands-erniedrigung [29, 58]. Ebenso bedingt Aetylcholin präkapillär eine ausgeprägtere Vasodilatation als postkapillär und somit einen Anstieg des Kapillardrucks [66].

Der interstitielle hydrostatische Druck P_{if}

Es besteht heute kein Zweifel mehr, daß in einigen Geweben ein negativer Druck gegenüber dem atmosphärischen Druck herrscht, wie von Guyton erstmals 1963 beschrieben worden ist [35], während P_{if} in anderen Organen positiv ist (Tab. 4). In der Haut bzw. Subkutis verschiede-

im Interstitium entgegenzuwirken. Mit fortschreitender Ödembildung wurde der Filtrationsdruck nicht weiter durch einen Anstieg des interstitiellen Flüssigkeitsdrucks vermindert.

Bei Patientinnen mit einem Lymphödem eines Arms wurde bei einer kalkulierten Zunahme des Armvolumens um 33 % im Mittel ein interstitieller Flüssigkeitsdruck von +1,5 mmHg gemessen und im gesunden Arm -2,0 mmHg; zwischen interstitiellem Flüssigkeitsdruck P_{if} und Vergrößerung des Armvolumens gegenüber dem kontralateralen gesunden Arm % Δ V wurde eine positive Korrela-

tion gefunden mit einer Zunahme des interstitiellen Drucks um 0,026 mmHg pro %ΔV [6, 7].

Bei Patienten mit primärem Beinlymphödem wurde ein mittlerer interstitieller Flüssigkeitsdruck von +14,8 mmHg im erkrankten Bein gemessen, gegenüber -0,6 mmHg im gesunden Bein [18]. Diese deutlich höheren Drücke im ödematösen Bein als im ödematösen Arm beruhen möglicherweise auf einer unterschiedlichen Compliance der oberen und unteren Extremität und sollten der mikrovaskulären Filtration sehr viel effektiver entgegen wirken.

pathologischen Bedingungen obige Kalkulation falsche Werte liefern kann.

Der onkotische Druck des Plasmas liegt normalerweise bei 25 mmHg. Als Konsequenz der nicht vollständigen Undurchlässigkeit der Gefäße in der Mikrozirkulation für Proteine tritt Eiweiß aus den Blutgefäßen ins Interstitium über und bedingt einen extravasalen kolloidosmotischen Druck. Beim Menschen wurde unter physiologischen Bedingungen für subkutane interstitielle Flüssigkeit der Knöchelregion ein onkotischer Druck von etwa 10 mmHg gemessen [111, 113] und am Brustkorb um 15 mmHg [24,

Permeabilität der Mikrozirkulation für Wasser und Makromoleküle vom arteriolen zum venolen Schenkel zu, wie der Austritt von markierten Makromolekülen [40, 71], die hydraulische Leitfähigkeit [28, 31, 87, 122], der Reflexionskoeffizient σ für Albumin [87], und elektronenoptische Untersuchungen [104] zeigen.

Änderungen der Permeabilität und der Filtrationsfläche zeigen sich im kapillären Filtrationskoeffizienten (CFC) und im Permeabilität-Oberflächen-Produkt ($P \cdot S$): Die vermehrte Durchblutung arbeitender Muskulatur ist von einer Erhöhung des CFC begleitet, was die Zunahme der Filtrationsfläche durch Rekrutierung perfundierter Kapillaren widerspiegelt [9; 78], Histamin führt zu einer Erhöhung des CFC, die (zumindest teilweise) einer gesteigerten Gefäßpermeabilität zugeschrieben werden kann [33, 38, 124].

Für den Menschen liegen inzwischen eine Vielzahl von CFC-Messungen vor. Methodisch am einfachsten sind Messungen an den Extremitäten durchzuführen. In Tab. 5 sind Ergebnisse aus der Literatur zusammengestellt. Sowohl für die Extremitäten wie für den Gesamtkörper beträgt der CFC annähernd $0,005 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$.

Tab. 2

Lymph-/Plasma-Quotient (C_{Ly}/C_{Pl}) der Konzentrationen verschieden großer Proteine bei steigendem transvaskulärem Filtrat J_V bzw. Lymphfluß Q_{Ly} ($\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) [93]

Molekülradius r (nm)	Albumin 3,6	IgG 5,6	Fibrinogen 10,0
$J_V = Q_{Ly}$	C_{Ly}/C_{Pl}		
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

Der kolloidosmotische oder onkotische Druck π

Der onkotische Druck einer eiweißhaltigen Lösung – hier Plasma, interstitielle Flüssigkeit und Lymphe – ist abhängig von der Proteinkonzentration C. Abweichend von sog. idealen Lösungen besteht jedoch kein linearer Zusammenhang von π und C, sondern π steigt mit Erhöhung der Konzentration zunehmend an. Der quantitative Zusammenhang von π (mmHg) und C ($\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$) wurde mehrfach empirisch ermittelt und läßt sich recht gut nach Landis und Pappenheimer [51] 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 auch vom Proteinmuster, so daß unter

113, 114]. Dieser nicht zu vernachlässigende onkotische Druck der interstitiellen Flüssigkeit mindert jedoch den onkotischen »Sog« der Plasmaproteine und unterstützt somit die mikrovaskuläre Filtration!

Die mikrovaskuläre Permeabilität

Die Durchlässigkeit verschiedener Gefäßprovinzen für Wasser und Moleküle ist sehr unterschiedlich. Die »dichtesten« Gefäße finden 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. Ferner nimmt die

Der effektive Filtrationsdruck P_{eff}

Direkte Messungen aller den effektiven Filtrationsdruck bestimmenden Größen in ein und demselben Organ unter einer gegebenen Bedingung liegen nicht vor. In tierexperimentellen Untersuchungen wurden P_{mv} , P_{if} , π_{pl} und π_{if} (als π_{Lympe}) an der Hundepfote simultan gemessen. Unter der Annahme $\sigma = 1$ wurde dann ein effektiver Filtrationsdruck von etwa +0,5 mmHg errechnet [16]. Kalkulationen von P_{eff} aus dem kapillären Filtrationskoeffizienten und der Umsatzrate k_{Alb} von radioaktiv markiertem Albumin im Gewebe als Maß des Kapillarfiltrats bzw. des Lymphflusses ergaben für den menschlichen Fuß, was praktisch einem Wert für Haut und Subkutis entspricht, Werte von +0,7 bis +4,6 mmHg und für die Skelettmuskulatur des Menschen +0,6 mmHg [5].

Die Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit in die Lymphkapillaren

Messungen des Drucks in Lymphkapillaren der menschlichen Haut am distalen Fußrücken und prätibial erbrachten Werte zwischen -7 und +14 mmHg, im Mittel um +5 mmHg [20, 27, 107, 119, 125]. Es besteht also kein Druckgefälle vom Interstitium in die terminalen Lymphgefäße, da ja der interstitielle hydrostatische Druck der Haut unter Null liegt. Doch läßt sich die Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit in die Lymphkapillaren entgegen einen hydrostatischen Druckgradienten durch die periodischen Verformungen des Gewebes durch Muskelkontraktion, Peristaltik, Respiration, Vasomotion und Gefäßpulsation erklären, wenn die anatomischen Gegebenheiten der terminalen Lymphgefäße berücksichtigt werden [100].

Die Lymphkapillaren beginnen im Interstitium als verschlossene, handschuhfingerartige Gefäße. Das Gewebe zwischen den Blut- und Lymphgefäßen zeigt aber schon ein prälymphatisches Netzwerk von wandlosen feinen Spalten und Kanälchen, die mit den Lymphgefäßen in freier Verbindung stehen und einen *low resistance pathway* für den Flüssigkeitsstrom durch das Interstitium bilden [15, 41]. 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 Mikrokappen bilden und eine freie Kommunikation zwischen Interstitium und Lymphsystem zulassen. Von der äußeren Oberfläche der Endothelzellen ziehen sog. *anchoring filaments* in das umliegende Bindegewebe. Die Lymphkapillaren sind untereinander vernetzt und münden in die Lymphkollektoren. Diese haben Klappen, die eine zentripetale Lymphströmung gewährleisten, und sie sind mit glatter Muskulatur ausgestattet, die sie zu Kontraktionen befähigt.

Bei Muskelkontraktion z. B. werden die Lymphkapillaren komprimiert und bei der nachfolgenden Erschlaffung durch ihre Verankerung im umliegenden Gewebe wieder aufgespannt. Ebenso wird die Kontraktion oder Dilatation von Arteriolen auf die Lymphkapillaren über-

tragen: Bei Vasokonstriktion werden sie aufgespannt und bei Vasodilatation komprimiert [105]. 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 verhindert. Durch die intrinsischen Kontraktionen der Lymphgefäße wird die Lymphe nach zentral gedrückt und bei Erschlaffung ein Sog auf-

Tab. 3

Transvaskuläre Verschwinderate *k* (% der intravasalen Menge pro Stunde) verschiedener Proteine beim Menschen

Protein	Molekülradius	<i>k</i> (%/h)	Literatur
Albumin	3,6 nm	~ 5,0	[37, 81]
IgG	5,6 nm	2,8	[81]
IgM	12,0 nm	1,9	[81]

die peripher gelegenen Abschnitte ausgeübt, wodurch dann ebenfalls interstitielle Flüssigkeit durch die Interendothelialspalten der Lymphkapillaren angesaugt wird.

Casley-Smith hat einen osmotischen Mechanismus für die Aufnahme der interstitiellen Flüssigkeit in die terminalen Lymphgefäße vorgeschlagen [s. 14]. Die experimentellen Belege gegen diese Hypothese überwiegen jedoch die Befunde, die sie unterstützen, so daß sie in Zweifel gezogen werden muß [5].

In den terminalen Lymphgefäßen werden reichlich endotheliale Vesikel gefunden [52, 100], denen möglicherweise quantitative Bedeutung bei der Aufnahme interstitieller Flüssigkeit und Proteine in die Lymphkapillaren zukommt [52]. Vor allem in der Niere soll die Transzytose interstitieller Flüssigkeit in die Lymphkapillaren eine beträchtliche Rolle spielen [3].

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

Die Triebkräfte der Lymphströmung

Druckmessungen im Lymphgefäßsystem zeigen einen Anstieg des intralymphatischen Drucks von peripher nach zentral [13, 126]. Die Lymphe wird also auch innerhalb des Gefäßsystems nicht ent-

lang, sondern gegen ein hydrostatisches Druckgefälle transportiert. Demnach müssen andere Kräfte als ein hydrostatischer Druckabfall von peripher nach zentral für den Lymphtransport verantwortlich sein.

Die Kontraktionen der Lymphgefäße

Die Lymphkollektoren und Lymphstämme, einschließlich des Ductus thoracicus beim Menschen, sind als eine Kette hintereinander aufgereihter kleiner Pumpen anzusehen, die durch ihre Kontraktionen 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 [8]. In Lymphgefäßen am Unterschenkel des Menschen wurden bei freiem Lymphab-

strom im Liegen systolische Drücke von 7–30 mmHg gemessen und bei Obstruktion des Lymphabstroms wurden Spitzendrücke bis 120 mmHg durch die intrinsischen Kontraktionen erzeugt [76]. Die Frequenz der Kontraktionen betrug im Mittel $2,5 \text{ min}^{-1}$ bei freiem Lymphabstrom. Eine Erhöhung des transmuralen Drucks bzw. des »enddiastolischen« Durchmesser der Lymphgefäße steigert ihre Kontraktionsfrequenz und das gepumpte Volumen [8, 39, 63, 74, 89]. Bei gesteigerter transvaskulärer Filtration nimmt das »enddiastolische Volumen« der Lymphgefäße zu, es steigen ihre Kontraktionsfrequenz und »Ejektionsfraktion« und somit auch der Lymphtransport [8].

Möglicherweise unterliegen die intrinsischen Kontraktionen der Lymphgefäße aber auch einer nervösen Kontrolle. Für die Lymphgefäße verschiedener Organe bei verschiedenen Spezies wurde eine Innervation beschrieben und als adrenerg, cholinerg und peptiderg charakterisiert [45, 47, 62, 95]. Bei Reizung des lumbalen sympathischen Grenzstrangs ist eine Steigerung der autochthonen Kontraktion der Lymphgefäße am Bein beobachtet worden sowie ein vermehrter Lymphfluß [62]. Die funktionelle Bedeutung der Innervation der Lymphgefäße ist aber noch unklar.

Die autochthonen Kontraktionen der Lymphgefäße werden ferner von einer Reihe körpereigener vasoaktiver Substanzen und von Pharmaka moduliert. Einen kleinen Einblick in die sehr umfangreiche Pharmakologie der Lymphgefäße soll die folgende Zusammenstellung geben [5, 75]:

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 Stickstoffmonoxid (NO) und auch

durch Sauerstoffradikale werden die intrinsischen Kontraktionen gehemmt [34].

Die »Muskelpumpe«

Es wurde vielfach gezeigt und ist allgemein bekannt, daß intermittierende Muskelkontraktionen und passive Bewegung der Extremitäten den Lymphfluß fördern. Durch die wechselweise Kompression einzelner Abschnitte der Lymphgefäße wird wegen der gerichteten Klappen die Lymphe von peripher nach zentral gedrückt. Einige Beispiele sollen die Bedeutung der Muskelpumpe illustrieren: Der Abbau eines intramuskulären Depots radioaktiv markierten Albumins wurde durch rhythmische Kontraktion des Muskels drei- bis sechsfach beschleunigt [42]; bei narkotisierten Kaninchen stieg der Lymphfluß aus einem Hinterlauf bei passiver Bewegung des Beins in Abhängigkeit von der Frequenz der Bewegung [46]; bei Hunden mit einer chronischen Fistel des Ductus thoracicus erhöhte sich der Fluß im Ductus thoracicus um ein Mehrfaches beim Übergang von Ruhe zu Laufen, in Narkose war er niedrigerer als im Wachzustand und passive Bewegung der Hinterextremitäten während Narkose steigerte ihn ebenfalls um ein Vielfaches [97, 98]. Die Bedeutung der »Muskelpumpe« ist auch für die Lymphdrainage des Herzens belegt: Beim kardioplegisch stillgestellten Herzen beträgt der Lymphfluß nur noch etwa 5 % des Flusses beim schlagenden Herz [64].

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 [76]. Ein entsprechender Befund wurde auch bei herumlaufenden Schafen erhoben [60].

Massage und intermittierende Kompression

Bei narkotisierten Kaninchen wurde bei Massage eines umschriebenen Areals der Hinterpfote eine Steigerung des Lymphflusses in Abhängigkeit von der Frequenz der Massage und der massierten Fläche beobachtet [46]. Bei Untersuchungen an

gesunden Freiwilligen wurde bei Massage des Fußes ein Anstieg des intralymphatischen Drucks und der Frequenz der spontanen Kontraktionen der Lymphgefäße beobachtet [76]. Eine Steigerung der Frequenz der autochthonen Kontraktionen und eine Zunahme des Lymphflusses wurde auch bei Schafen durch intermittierende Kompression eines Hinterlaufs mit einer pneumatischen Manschette ausgelöst [60].

Die erhöhte Kontraktionsfrequenz der Lymphgefäße während Massage, intermittierender Kompression sowie bei aktiver und passiver Bewegung 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

Die Druckschwankungen im Bauch- und Brustraum, die durch die Atmung verursacht sind, werden im allgemeinen ebenfalls den Kräften zugerechnet, die für die Lymphströmung verantwortlich sind oder sie zumindest unterstützen. So wurden z. B. atemsynchrone Druckschwankungen in Lymphkapillaren der Haut des distalen Fußrückens beim Menschen beobachtet [119]. 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 [99].

Die Pulsationen der Blutgefäße

Da sich die Pulsationen der Blutgefäße auf die Lymphgefäße übertragen [12, 117], ist vorstellbar, daß sie durch intermittierende Kompression der Lymphgefäße zur Lymphpropulsion von peripher nach zentral beitragen. Die Befunde sind jedoch spärlich und widersprüchlich: Bei pulsatilem Perfusion des Kaninchenohrs

wurde ein höherer Lymphfluß und ein schnellerer Abtransport von subkutan injiziertem Farbstoff gesehen als bei nicht-pulsatiler Perfusion [80], während der Lymphfluß am Bein des Schafs vom Perfusionsmuster nicht beeinflusst wurde [61].

Die »vis a tergo«

Wie oben dargestellt, ist der interstitielle Flüssigkeitsdruck in der Subkutis und in der Muskulatur negativ, während bei gesunden Probanden im Liegen in Lymphkapillaren im Mittel positive Drücke um +5 mmHg gemessen werden. Unbestritten steigt bei vermehrter mikrovaskulärer Filtration der interstitielle hydrostatische Druck. In ödematösen Extremitäten wird aber auch ein erhöhter Druck in den Lymphkapillaren gefunden, der wahrscheinlich immer noch höher ist als der interstitielle Flüssigkeitsdruck [125]. Die »vis a tergo« kann also nur schwerlich als Triebkraft der Lymphströmung angesehen werden.

Bei vermehrter Filtration steigt aber auch das interstitielle Volumen. Da sich eine enge Korrelation zwischen Lymphfluß und interstitiellem Volumen, keine Korrelation jedoch zwischen Lymphfluß und interstitiellem Druck fand [1, 86], wird möglicherweise der Lymphfluß nicht vom interstitiellen Flüssigkeitsdruck sondern vom interstitiellen Flüssigkeitsvolumen bestimmt [5].

Die extravaskuläre Zirkulation von Flüssigkeit

Nach der klassischen »Starling-Hypothese« wird im arteriolen Schenkel der Kapillaren Flüssigkeit abfiltriert, weil der Blutdruck P_{mv} höher ist als der ihm entgegengerichtete Druck, der vor allem aus dem onkotischen Druck der Plasmaproteine besteht. Entlang den Kapillaren fällt jedoch der Blutdruck, ab der Mitte der Kapillarstrecke ist er dann niedriger als der Gegendruck und im venösen Schenkel der Kapillaren wird ein Großteil des Filtrats wieder resorbiert. Insgesamt besteht jedoch ein Ungleichgewicht von Filtration und Resorption: Die Filtration überwiegt. Das Nettofiltrat wird

über das Lymphgefäßsystem dem Blut wieder zugeführt, das mit dem Ductus thoracicus und dem Ductus lymphaticus dexter am linken und rechten Venenwinkel ins Blutgefäßsystem einmündet.

Angaben zum Lymphtransport über den Ductus lymphaticus dexter beim Menschen liegen nicht vor. Beim Hund transportiert er weniger als 5 % der Lymphe [115]. Für den Lymphfluß im Ductus thoracicus beim Menschen finden sich jedoch einige Angaben in der Literatur: Werner [120] hat bei 79 Patienten im Mittel $\sim 1,5 (l \cdot d^{-1})$ bestimmt, nach Franksson et al. [26] sind $1-3 (l \cdot d^{-1})$ anzunehmen, und Dumont und Libby [21] haben

niedriger ist als der Blutdruck im venösen Schenkel der Mikrozirkulation [54] und somit keine Resorption stattfinden kann. Dies wird durch direkte Messungen der transvaskulären Flüssigkeitsbewegung in einzelnen Venolen des Katzenmesenteriums unterstützt, die keine Resorption sondern Filtration ergaben [28]. Simultane Bestimmungen von π_{pi} , π_{ij} und P_{ij} bei Patienten und die Berechnung von P_o für $\sigma = 0,90-0,99$ ergab Werte für P_o , die unter dem Druck in der entsprechenden Vene lagen [7]. Der venöse Druck konnte also nicht niedriger als P_o sein.

Tab. 4

Interstitieller Flüssigkeitsdruck P_{ij} (mmHg) verschiedener Organe

Subkutis	Unterschenkel	(Mensch)	- 1,5	[113]
	Arm	(Mensch)	- 1,9	[6]
	Brustkorb	(Mensch)	- 2,9	[114]
Muskel	Wade	(Mensch)	- 1,2	[102]
			- 0,9	[17]
Lunge		(Kaninchen)	- 7,5	[67]
Darm	Muscularis	(Katze)	+ 3,5	[69]
	Mucosa	(Ratte)	+ 2,4	[53]
Leber		(Hund)	+ 6,6	[96]
Niere		(Hund)	+ 6,1	[77]
Myokard	(enddiastolisch)	(Hund)	+ 15,0	[110]
Gehirn		(Ratte)	+ 3,5	[121]

$2 (l \cdot d^{-1})$ beobachtet. Bei einem Körpergewicht von 70 kg errechnet sich daraus ein Lymphfluß im Ductus thoracicus von $\sim 30 (ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1})$.

Der der Filtration entgegenwirkende Druck P_o ergibt sich aus der transvaskulären onkotischen Druckdifferenz, dem Reflexionskoeffizient und dem interstitiellen Flüssigkeitsdruck, wobei noch einmal daran erinnert sei, daß der interstitielle onkotische Druck und ein negativer interstitieller Flüssigkeitsdruck der Filtration nicht entgegenwirken sondern P_o verringern. Kalkulationen von P_o für verschiedene Gewebe aus Literaturdaten und Vergleich mit den mikrovaskulären Drücken, die in der Literatur mitgeteilt sind, haben ergeben, daß P_o gewöhnlich

Findet aber im venösen Schenkel der Mikrozirkulation keine Resorption statt, muß das mikrovaskuläre Filtrat quantitativ über das Lymphsystem dem Blut zugeführt werden, was durch folgende Kalkulation bestätigt wird: für einen kapillären Filtrationskoeffizienten $CFC = 0,005 (ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1} \cdot 100 g^{-1})$ und einen effektiven Filtrationsdruck $P_{eff} = 1,0 (mmHg)$ errechnet sich ein tägliches Filtrat $J_v = 72 (ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1})$; während der Passage der Lymphe durch die Lymphknoten werden etwa 50 % der Flüssigkeit aufgrund des onkotischen Druckunterschieds zwischen Plasma und Lymphe resorbiert [2]; bei einem quantitativen Rücktransport des mikrovaskulären Filtrats über die Lymphgefäße

beträgt dann der tägliche Lymphrückstrom ins Blut $Q_{L_v} = 36 \text{ (ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}\text{)}$, was sehr gut mit dem Lymphfluß von $\sim 30 \text{ (ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}\text{)}$ im Ductus thoracicus übereinstimmt.

Die Vorstellung, daß im venösen Schenkel der Mikrozirkulation keine Resorption stattfindet, gilt aber nur für Gleichgewichtszustände. Vorübergehend kann sehr wohl Flüssigkeit aus dem Interstitium vaskulär aufgenommen werden bei einem mikrovaskulären Blutdruckabfall aufgrund spontaner Vasomotion, bei sympathisch oder pharmakologisch induzierter Vasokonstriktion, bei hypovolämischer Hypotension, oder beim Lagewechsel vom Stehen zum Liegen. Durch die vaskuläre Flüssigkeitsaufnahme steigt jedoch dann die interstitielle Eiweißkonzentration und somit der interstitielle onkotische Druck, der der Resorption zunehmend entgegen wirkt, bis sich ein Gleichgewicht der filtrierenden und resorbierenden Kräfte eingestellt hat, wie schon von Starling [108] diskutiert worden ist.

Diese Vorstellung konnte auch experimentell untermauert werden: Bei Versuchen an Einzelkapillaren des Froschmesenteriums wurde bei plötzlicher Senkung des Perfusionsdrucks unter einen kritischen Druck Resorption beobachtet, nach Perfusion der Kapillaren mit einem solchen subkritischen Druck für längere Zeit wurde jedoch keinerlei transvaskuläre Flüssigkeitsbewegung mehr beobachtet, also weder Filtration noch Resorption [66], die filtrierenden und resorbierenden Kräfte waren also im Gleichgewicht.

In Organen, in denen durch epitheliale Resorption Flüssigkeit dem Interstitium zugeführt wird, also in der Niere und im resorbierenden Darm, findet ständig eine Flüssigkeitsaufnahme in die Blutgefäße statt. Der filtrierende Druck P_{mv} ist im venösen Schenkel der Mikrozirkulation niedriger als der ihm entgegenwirkende Druck P_o [55]. Die Flüssigkeitszufuhr ins Gewebe über die epitheliale Resorption verhindert einen An-

stieg des interstitiellen onkotischen Drucks bei der vaskulären Flüssigkeitsaufnahme. Im Darm steigt beim Übergang vom nicht-resorbierenden in den resorbierenden Zustand P_o deutlich an: Die epithelial resorbierte Flüssigkeit reduziert die interstitielle Konzentration der Proteine und damit den interstitiellen onkotischen Druck und sie erhöht den interstitiellen Flüssigkeitsdruck [55]. Ähnlich wird auch in Lymphknoten die von den Blutgefäßen aufgenommene Flüssigkeit gewissermaßen ersetzt durch die nachströmende pränodale Lymphe mit niedriger Eiweißkonzentration, was einem Anstieg der extravasalen Proteinkonzentration und somit einer Senkung von P_o entgegenwirkt.

Tab. 5
Kapilläre Filtrationskoeffizienten CFC
($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$) beim Menschen

Gehirn	0,00045	[82]
Unterschenkel	0,00250–0,00620	[17, 30, 102]
Unterarm	0,00300–0,00450	[30, 78]
Gesamtkörper	0,00460–0,00530	[11, 48]

Störungen des Gleichgewichts von Filtration und Lymphtransport

Solange der Abtransport interstitieller Flüssigkeit über das Lymphsystem der mikrovaskulären Filtration entspricht, bleibt das interstitielle Volumen unverändert. Übersteigt jedoch die Filtration den Lymphtransport oder wird der Abtransport behindert, sammelt sich Flüssigkeit im Interstitium an – es entwickelt sich ein Ödem – bis sich wieder ein neues Gleichgewicht von Filtration und Lymphtransport einstellt, bei vergrößertem interstitiellen Volumen, erhöhtem interstitiellen Flüssigkeitsdruck und veränderter interstitieller Proteinkonzentration. Ein chronisch bestehendes Ödem führt jedoch zu einer interstitiellen Fibrose, was dann letztendlich eine irreversible Schädigung und Funktionseinschränkung bedeutet [123].

Steigerung der mikrovaskulären Filtration

Erhöhung von P_{mv} : Zunahmen des venösen Drucks übertragen sich nahezu vollständig auf den mikrovaskulären Druck und somit auf den Filtrationsdruck, was dann eine entsprechende Steigerung der mikrovaskulären Filtration bewirkt. Daraus erklären sich die peripheren Ödeme bei Rechtsherzinsuffizienz und die Entstehung eines Lungenödems bei Linksherzinsuffizienz.

Erniedrigung von π_{pi} : Nachdem π_{pi} von der Konzentration der Plasmaproteine abhängig ist, bedingen alle Zustände mit verminderter Plasmaproteinkonzentration eine gesteigerte mikrovaskuläre Filtration und können zu Ödemen führen. Beispiele hierfür sind die Ödeme bei gestörter hepatischer Proteinsynthese, bei Mangelernährung oder die Hungerödeme.

Erniedrigung von P_{if} : Eine Reihe von Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Verbrennungen durch Denaturierung des interstitiellen Kollagens sowie bei anaphylaktischen und entzündlichen Reaktionen durch Störung der $\beta 1$ -Integrin-Funktion der interstitielle Flüssigkeitsdruck zum Teil drastisch abfällt und zu den Ödemen beiträgt, die bei diesen Verletzungen bzw. Krankheitsbildern auftreten [90].

Erhöhung von L_{H_2O} , Senkung von σ : Eine Zunahme der hydraulischen Leitfähigkeit der Gefäßwände ist auch mit einer verbesserten Durchlässigkeit für Proteine verbunden. Letzteres schlägt sich in einem erniedrigten Reflexionskoeffizienten und einem Anstieg der interstitiellen Proteinkonzentration nieder, wodurch der onkotische »Sog« der Plasmaproteine geringer wird. Eine gesteigerte Permeabilität der Austauschgefäße wird durch Histamin verursacht [38, 124], was zumindest teilweise für das Ödem bei Bienen- und Wespenstichen verantwortlich ist. Die mikrovaskuläre Permeabilität ist auch nach einer vorübergehenden Ischämie erhöht [43, 44, 49], wodurch die Entwicklung postischämischer Ödeme begünstigt wird. Verbrennungen verursachen ebenfalls eine gesteigerte Permeabilität der Austauschgefäße [25]. Ferner erhöhen bakterielle

Toxine die Durchlässigkeit der Austauschgefäße in der Lungenstrombahn [10, 101], wodurch das Lungenödem entsteht, das beim Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS) aufgrund einer Sepsis der hervorstechendste Befund ist und die schwerwiegendsten Störungen des Gasaustausches bedingt.

Behinderung des Lymphtransports

Immobilisation: Nachdem die Muskelpumpe eine der wichtigsten Triebkräfte für den Lymphtransport darstellt, bedingt Immobilisation einer Extremität eine Zunahme des interstitiellen Volumens. Bei gesunden Probanden im Sitzen, die ein Bein frei bewegen konnten während das andere immobilisiert war, wurde im aktiven Bein eine deutlich geringere Volumenzunahme während einer Beobachtungszeit von 8 h registriert als im immobilisierten Bein [73]. Die Ödeme gelähmter Extremitäten beruhen möglicherweise jedoch nicht nur auf dem Wegfall der Muskelpumpe, sondern auch auf einer vermehrten Filtration [112].

Hemmung der Kontraktionen der Lymphgefäße: Wie oben beschrieben, werden die intrinsischen Kontraktionen der Lymphgefäße durch Histamin und Sauerstoffradikale gehemmt. Zu den Ödemen, die durch Histamin erzeugt werden, kann also auch eine Beeinträchtigung der Lymphgefäßmotorik beitragen. Sauerstoffradikale entstehen bei entzündlichen Prozessen. Die Hemmung der Lymphgefäßkontraktionen sollte die Lymphdrainage der betroffenen Gewebe beeinträchtigen und die Entwicklung eines interstitiellen Ödems im Entzündungsgebiet begünstigen. Die Bedeutung von Sauerstoffradikalen für den Lymphtransport aus entzündetem Gewebe ist jedoch noch unklar [34].

Klappeninsuffizienz: Die Klappen der Lymphgefäße garantieren den Transport der Lymphe von peripher nach zentral, sei es durch die Muskelpumpe oder die intrinsischen Kontraktionen. Bei Dilatation der Lymphgefäße, wie sie bei einem behinderten Lymphabstrom beobachtet werden, können die Klappen insuffizient werden, was dann zu einer weiteren

Beeinträchtigung der Lymphdrainage führen muß.

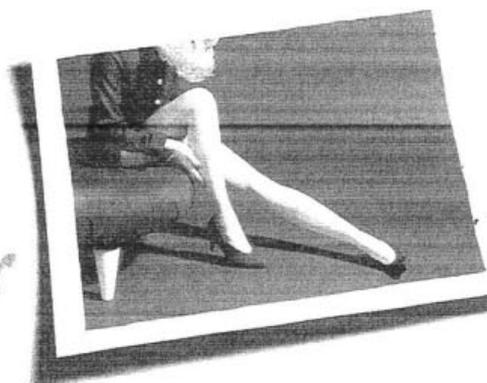
Dysplasie/Aplasie: Ein wesentlicher Faktor für die adäquate Lymphdrainage der Gewebe ist eine normale Anatomie des Lymphgefäßsystems. Dysplasien der Lymphgefäße bzw. eine Aplasie einzelner Lymphkollektoren sind deshalb mit Ödemen vergesellschaftet. Von einer Vielzahl von Erkrankungen mit Dysplasien des Lymphgefäßsystems [s. 118] seien hier als Beispiel nur das hereditäre Lymphödem Typ I (*Milroy*) und Typ II (*Meige*) genannt, bei denen es sich um eine autosomal-dominant vererbte Hypoplasie der Lymphgefäße handelt [4].

Entzündungen der Lymphgefäße: Als Folge von Entzündungen der Lymphgefäße kann eine Einengung oder Obliteration der Gefäße entstehen, wodurch natürlich die Transportkapazität der Lymphgefäße vermindert wird. Besonders erwähnt sei hier die Infektion mit Filarien, die in tropischen und subtropischen Regionen endemisch ist. Die Larven der Parasiten werden durch Moskitostiche auf den Menschen übertragen.

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.

Sie entwickeln sich in den Lymphgefäßen. Es entsteht eine chronische Lymphangitis vorwiegend in der Umgebung abgestorbener Larvenanteile und absterbender Filarien. Bei fortbestehender Infektion kommt es nach mehrjährigem Verlauf zur Obstruktion und Verödung der Lymphgefäße und als häufigste Folge der behinderten Lymphdrainage entwickeln sich schließlich eine Elephantiasis und Hydrozelen [s. 118].

Erhöhung des zentralen Venendrucks: Ein erhöhter zentraler Venendruck hat nicht nur eine gesteigerte mikrovaskuläre Filtration zur Folge (s. o.), sondern behindert auch den Lymphstrom aus dem Ductus thoracicus und dem Ductus lymphaticus dexter, wie die folgenden zwei Beispiele belegen sollen: Bei Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof durch Stenosierung der Pulmonalarterie entwickelt sich ein myokardiales Ödem [50]. Beatmung mit positiv endexpiratorischem Druck (PEEP) erhöht den zentralen Venendruck und bewirkt einen Anstieg des Lymphflusses im Ductus thoracicus bei freier Drainage gegen Atmosphärendruck, bei Drainage gegen den erhöhten Venendruck ist diese Zunahme jedoch unterdrückt [36].

Iatrogene Behinderung der Lymphdrainage: An erster Stelle ist natürlich hier die Entfernung von Lymphgefäßen und Lymphknoten im Rahmen der chirurgischen Tumorbehandlung zu nennen. So ist das Armlymphödem die häufigste Komplikation einer chirurgischen Therapie des Mammakarzinoms und Lymphödeme der Beine und Genitalien treten häufig nach Entfernung maligner Tumoren inklusive der drainierenden Lymphknoten auf [118]. Inwieweit die postoperative Bestrahlung die Lymphdrainage weiter beeinträchtigt ist jedoch unklar.

Literatur

1. Aarli V, Reed RK, Aukland K: Effect of longstanding venous stasis and hypoproteinaemia on lymph flow in the rat tail. *Acta Physiol Scand* 1991; 142: 1-9
2. Adair TH, Moffat DS, Paulsen AW, Guyton AC: Quantitation of changes in lymph protein concentration during lymph node transit. *Am J Physiol* 1982; 243: H351-H359
3. Albertine KH, O'Morchoe CCC: Renal lymphatic ultrastructure and trans-lymphatic transport. *Microvasc Res* 1980; 19: 338-351
4. Andersson HC, Parry DM, Mulvihill JJ: Lymph-angiosarcoma in late hereditary lymphedema: a case report and nosological implications. *Am J Med Genet* 1995; 13: 72-75
5. Aukland K, Reed RK: Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev* 1993; 73: 1-78
6. Bates DO, Levick JR, Mortimer PS: Subcutaneous interstitial fluid pressure and arm volume in lymphoedema. *Int J Microcirc Clin Exp* 1992; 11: 359-373
7. Bates DO, Levick JR, Mortimer PS: Starling pressures in the human arm and their alteration in postmastectomy oedema. *J Physiol Lond* 1994; 477: 355-363
8. Benoit JN, Zawieja DC, Goodman AH, Granger HJ: Characterization of intact mesenteric lymphatic pump and its responsiveness to edemagenic stress. *Am J Physiol* 1989; 257: H2059-H2069
9. Björnberg J: Forces involved in transcapillary fluid movement in exercising cat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1990; 140: 221-236
10. Brigham KL, Bowers RE, Haynes J: Increased sheep lung vascular permeability caused by Escherichia coli toxin. *Circ Res* 1979; 45: 292-297
11. Brown E, Hopper J, Sampson JH, Mudrick C: The loss of fluid and protein from the blood during a systemic rise of venous pressure produced by repeated Valsalva maneuvers in man. *J Clin Invest* 1958; 37: 1465-1475
12. Browse NL, Lord RSA, Taylor A: Pressure waves and gradients in the canine thoracic duct. *J Physiol Lond* 1971; 213: 507-524
13. Calnan JS, Pflug JJ, Reis ND, Taylor LM: Lymphatic pressures and the flow of lymph. *Br J Plast Surg* 1970; 23: 305-317
14. Casley-Smith JR: The initial lymphatic cycle and the forces responsible for it. In: Kovach AGB, Hamar J, Szabo L (eds) *Adv Physiol Sci*, Vol 7, Cardiovascular Physiology, Microcirculation and Capillary Exchange. 1981, 219-228
15. Castenholz A, Zöltzer H: Neue Erkenntnisse zur strukturellen Grundlage der Lymphbildung. *Lymphol* 1989; 13: 23-31
16. Chen HI, Granger HJ, Taylor AE: Interaction of capillary, interstitial and lymphatic forces in the canine hind paw. *Circ Res* 1976; 39: 245-254
17. Christ F, Gamble J, Baschnegger H, Gartside IB: Relationship between venous pressure and tissue volume during venous congestion plethysmography in man. *J Physiol Lond* 1997; 503: 463-467
18. Christenson JT, Shawa NJ, Hamad MM, Hassan HK: The relationship between subcutaneous tissue pressures and intramuscular pressures in normal and edematous legs. *Microcirc Endothelium Lymphatics* 1985; 2: 367-384
19. Diana JN, Shadur C: Effect of arterial and venous pressure on capillary pressure and vascular volume. *Am J Physiol* 1973; 225: 637-650
20. Dörffler-Melly J, Schild D, Bollinger A, Franzeck UK: Diurnal and long-term variations of lymph capillary pressure in healthy subjects. *Lymphology* 1997; 30: 122-127
21. Dumont AE, Libby N: Thoracic duct lymph in a patient with chyloous ascites and a carcinoid tumor. *Lymphology* 1989; 22: 199-201
22. Ekelund U: In vivo effect of endothelin-2, endothelin-3 and ETA receptor blockade on arterial, venous and capillary functions in cat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 1994; 150: 47-56
23. Ekelund U, Björnberg J, Grande PO, Albert U, Mellander S: Myogenic vascular regulation in skeletal muscle in vivo is not dependent of endothelium-derived nitric oxide. *Acta Physiol Scand* 1992; 144:199-207
24. Fauchald P: Colloid osmotic pressures, plasma volume and interstitial fluid volume in patients with heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 701-706
25. Ferrara JJ, Dyess DL, Collins JN, Fish JM, Markert AJ, Ardell JL, Townsley MI, Flirt LM, Taylor AE: Effects of graded thermal injury on microvascular permeability at the site of injury. *J Surg Res* 1994; 57: 420-426
26. Franksson C, Lundgren G, Magnusson G, Ringden O: Drainage of thoracic duct lymph in renal transplant patients. *Transplantation* 1976; 21: 133-140
27. Franzeck UK, Fischer M, Constanzo U, Herzig I, Bollinger A: Effect of postural changes on human lymphatic capillary pressure of the skin. *J Physiol Lond* 1996; 494: 595-600
28. Fraser PA, Smaje LH, Verrinder A: Microvascular pressures and filtration coefficients in the cat mesentery. *J Physiol Lond* 1978; 283: 439-456
29. Fronek K, Zweifach BW: Microvascular pressure distribution in skeletal muscle and effect of vasodilation. *Am J Physiol* 1975; 228: 791-796
30. Gamble J, Gartside IB, Christ F: A reassessment of mercury in silastic strain-gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol Lond* 1993; 464: 407-422
31. Gore RW: Fluid exchange across single capillaries in rat intestinal muscle. *Am J Physiol* 1982; 242: H268-H287
32. Granger DN, Miller T, Allen R, Parker RE, Parker JC, Taylor AE: Permeability of the liver blood-lymph barrier to endogenous macromolecules. *Gastroenterology* 1979; 77: 103-109
33. Grega GJ, Adamski SW, Dobbins DE: Physiological and pharmacological evidence for the regulation of permeability. *Fed Proc* 1986; 45: 96-100

34. Greiner ST, Davis KL, Zawieja DC: Effects of reactive oxygen metabolites on lymphatic pumping function. Reed RK, McHale NG, Bert JL, Winlove CP, Laine GA (eds) Portland Press, London 1995, 191-203
35. Guyton AC: A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 1963; 12: 399-414
36. Haider M, Schad H: Lymphbildung, Lymphfluß und der Effekt einer Fistel des Ductus thoracicus auf ein experimentelles Lungenödem bei PEEP-Beatmung. *Intensivmed* 1986; 23: 82-90
37. Hansen JM, Olsen NV, Feldt-Rasmussen B, Kanstrup IL, Decheaux M, Dubray C, Richalet JP: Albuminuria and overall capillary permeability of albumin in acute altitude hypoxia. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1922-1927
38. Haraldsson B, Zackrisson U, Rippe B: Calcium dependence of histamine-induced increases in capillary permeability in isolated perfused hindquarters. *Acta Physiol Scand* 1986; 128: 247-258
39. Hargens AR, Zweifach BW: Contractile stimuli in collecting lymph vessels. *Am J Physiol* 1977; 233: H57-H65
40. Hauck G: Zur Frage der Existenz eines »Gradient of Vascular Permeability« an der Endstrombahn. *Arch Kreislaufforsch* 1969; 59: 197-227
41. Hauck G, Castenholz A: Beitrag prälymphatischer Strukturen zur Lymphdrainage. *Lymphology* 1992; 16: 6-9
42. Havas E, Parviainen T, Vuorela J, Toivanen J, Nikula T, Vihko V: Lymph flow dynamics in exercising human skeletal muscle as detected by scintigraphy. *J Physiol Lond* 1997; 504: 233-239
43. Horgan MJ, Lum H, Malik AB: Pulmonary edema after pulmonary artery occlusion and reperfusion. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1421-1428
44. Horwitz LD, Kaufmann D, Kong Y: An antibody to leucocyte integrins attenuates coronary vascular injury due to ischemia and reperfusion in dogs. *Am J Physiol* 1997; 272: H618-H624
45. Hukkanen M, Kontinen YT, Terenghi G, Polak JM: Peptide-containing innervation of rat femoral lymphatic vessels. *Microvasc Res* 1992; 43: 7-19
46. Ikomi F, Schmid-Schönbein GW: Lymph pump mechanics in the rabbit hind leg. *Am J Physiol* 199; 271: H173-H183
47. Ito Y, Magari S, Sakanaka M: Immunoelectron-microscopic localization of peptidergic nerve fibres around lymphatic capillaries in the rat liver. *Arch Histol Cytol* 1990; 53: 199-208
48. Koller ME, Bert J, Segadal L, Reed RK: Estimation of total body fluid shifts between plasma and interstitium in man during extracorporeal circulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 255-259
49. Kupinski AM, Bock DE, Bell DR: Skeletal muscle ischemia-reperfusion causes transitory increase in microvascular protein permeability. *Am J Physiol* 1997; 273: H303-H309
50. Laine GA, Allen SJ: Left ventricular myocardial edema. Lymph flow, interstitial fibrosis, and cardiac function. *Circ Res* 1991; 68: 1713-1721
51. Landis EM, Pappenheimer JR: Exchange of substances through the capillary walls. In: *Handbook of Physiology*, Vol II, Sect 2, Circulation. American Physiological Society, Bethesda 1963, 961-1034
52. Leak LV: The structure of lymphatic capillaries in lymph formation. *Fed Proc* 1976; 35: 1863-1871
53. Lee JS: Tissue fluid pressure, lymph pressure, and fluid transport in rat intestinal villi. *Microvasc Res* 1986; 31: 170-183
54. Levick JR: Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol* 1991; 76: 825-857
55. Levick JR: Fluid exchange across endothelium. *Int J Microcirc* 1997; 17: 241-247
56. Ludwig CFW: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*. Winter, Leipzig, 1861; 2. Auflage, Band 2, Seite 562
57. Mahy IR, Tooke JE, Shore AC: Capillary pressure during and after incremental venous pressure elevation in man. *J Physiol Lond* 1995; 485: 213-219
58. Majno G, Gilmore V, Leventhal M: On the mechanism of vascular leakage caused by histamine-type mediators. *Circ Res* 1967; 21: 833-847
59. Mattera GG, Eglezos A, Renzetti AR, Mizrahi J: Comparison of the cardiovascular and neural activity of endothelin-1, -2, -3 and respective proendothelins: effects of phosphoramidon and thiorphan. *Br J Pharmacol* 1993; 110: 331-337
60. McGeown JG, McHale NG, Thornbury KD: The role of external compression and movement in lymph propulsion in the sheep hind limb. *J Physiol Lond* 1987; 387: 83-93
61. McGeown JG, McHale NG, Thornbury KD: Arterial pulsation and lymph formation in an isolated sheep hindlimb preparation. *J Physiol Lond* 1988; 405: 595-604
62. McHale NG: Nature of lymphatic innervation. In: *Interstitial, connective tissue and lymphatics*. Reed RK, McHale NG, Bert JL, Winlove CP, Laine GA (eds) Portland Press, London 1995, 205-219
63. McHale NG, Roddie IC: The effect of transmural pressure on pumping activity in isolated bovine lymphatic vessels. *J Physiol Lond* 1976; 261: 255-269
64. Mehlhorn U, Davis KL, Burke EJ, Adams D, Laine GA, Allen SJ: Impact of cardiopulmonary bypass and cardioplegic arrest on myocardial lymphatic function. *Am J Physiol* 1995; 268: H178-H183
65. Michel CC: The transport of albumin: a critique of the vesicular system in transendothelial transport. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: S32-S36
66. Michel CC, Phillips ME: Steady-state fluid filtration at different capillary pressures in perfused frog mesenteric capillaries. *J Physiol Lond* 1987; 388: 421-435
67. Miserocchi G, Negrini D, del Fabbro M, Venturoli D: Pulmonary interstitial pressure in intact in situ lung: transition to interstitial edema. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1171-1177
68. Morris SJ, Kunzek S, Shore AC: The effect of acetylcholine on finger capillary pressure and capillary flow in healthy volunteers. *J Physiol Lond* 1996; 494: 307-313
69. Mortillaro NA, Taylor AE: Interstitial fluid pressure of ileum measured from chronically implanted polyethylene capsules. *Am J Physiol* 1989; 257: H62-H69
70. Mortillaro NA, Taylor AE: Microvascular permeability to endogenous plasma proteins in the jejunum. *Am J Physiol* 1990; 258: H1650-H1654
71. Nakamura Y, Wayland H: Macromolecular transport in the cat mesentery. *Microvasc Res* 1975; 9: 1-21
72. Noddeland H, Orvik P, Lund-Johansen P, Ofstad J, Aukland K: Interstitial colloid osmotic and hydrostatic pressures in human subcutaneous tissue during early stages of heart failure. *Clin Physiol* 1984; 4: 283-297
73. Noddeland H, Winkel J: Effects of leg activity and ambient barometric pressure on foot swelling and lower-limb skin temperature during 8h of sitting. *Eur J Appl Physiol* 1988; 57: 409-414
74. Ohhashi T, Azuma T, Sakaguchi M: Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics. *Am J Physiol* 1980; 239: H88-H95
75. Ohhashi T, Yokoyama S: Nitric oxide and the lymph system. *Jap J Physiol* 1994; 44: 327-342
76. Olszewski WL, Engeset A: Intrinsic contractility of prenodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol* 1980; 239: H775-H783
77. Ott CE, Cuche JL, Knox FG: Measurement of renal interstitial fluid pressure with polyethylene matrix capsules. *J Appl Physiol* 1975; 38: 937-941
78. Palm T, Nielsen SL, Lassen NA: Vascular recruitment in forearm muscles during exercise. *Clin Physiol* 1983; 3: 445-451
79. Parazyński SE, Tucker BJ, Aratow M, Crenshaw A, Hargens AR: Direct measurement of capillary blood pressure in the human lip. *J Appl Physiol* 1993; 74: 946-950
80. Parsons RJ, McMaster PD: The effect of the pulse upon the formation and flow of lymph. *J Exp Med* 1938; 68: 353-376
81. Parving HH, Rossing N, Nielsen SL, Lassen NA: Increased transcapillary escape rate of albumin, IgG and IgM after plasma volume expansion. *Am J Physiol* 1974; 227: 245-250
82. Paulson OB, Hertz MM, Bolwig TG, Lassen NA: Filtration and diffusion of water across blood brain barrier in man. *Microvasc Res* 1977; 13: 113-124

83. Perry MA, Colebatch JG, Glover WE, Roddie IC: Measurement of capillary pressure in humans using a venous occlusion method. *J Appl Physiol* 1986; 60: 2114-2117
84. Perry MA, Navia CA, Granger DN, Parker JC, Taylor AE: Calculation of equivalent pore radii in dog hindpaw capillaries using endogenous lymph and plasma proteins. *Microvasc Res* 1983; 26: 250-253
85. Pilati CF: Macromolecular transport in canine coronary microvasculature. *Am J Physiol* 1990; 258: H748-H753
86. Pippard CJ, Roddie IC: Lymph flow in sheep limbs during local exposure to subatmospheric pressure. *J Physiol Lond* 1989; 419: 45-57
87. Qiao RL, Bhattacharya J: Segmental barrier properties of the pulmonary microvascular bed. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2152-2129
88. Rayman G, Williams SA, Gamble J, Tooke JE: A study of factors governing fluid filtration in the diabetic foot. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 830-836
89. Reddy NP, Staub NC: Intrinsic propulsive activity of thoracic duct perfused in anaesthetized dogs. *Microvasc Res* 1981; 21: 183-192
90. Reed RK: Interstitial fluid pressure. In: Reed RK, McHale NG, Bert JL, Winlove CP, Laine GA (eds) *Interstitial, connective tissue and lymphatics*. Portland Press, London 1995, 85-100
91. Renkin EM: Cellular and intercellular transport pathways in exchange vessels. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: S28-S31
92. Renkin EM, Joyner WL, Sloop CH, Watson PD: Influence of venous pressure on plasma-lymph transport in the dog paw: convective and dissipative mechanisms. *Microvasc Res* 1977; 14: 191-204
93. Rippe B, Haraldsson B: Transport of macromolecules across microvascular walls: the two-pore theory. *Physiol Rev* 1994; 74: 163-219
94. Rusznyak I, Földi M, Szabo G: *Lymphologie. Physiologie und Pathophysiologie der Lymphgefäße und des Lymphkreislaufs*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1969
95. Sacchi G, Weber E, Aglioni M, Comparini L: Subendothelial nerve fibres in bovine mesenteric lymphatics: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Lymphology* 1994; 27: 90-96
96. Satta A, Contu B, Branca GF, Menghi R, Bresadola F, Bartoli E: Importance of liver interstitial pressure on sodium retention. *Nephron* 1988; 49: 190-196
97. Schad H, Brechtelsbauer H: Thoracic duct lymph in conscious dogs at rest and during changes of physical activity. *Pflügers Arch* 1977; 367: 235-240
98. Schad H, Brechtelsbauer H: Thoracic duct lymph flow and composition in conscious dogs and the influence of anaesthesia and passive limb movement. *Pflügers Arch* 1977; 371: 25-31
99. Schad H, Folwaczny H, Brechtelsbauer H, Birkenfeld G: The significance of respiration for thoracic duct flow in relation to other driving forces of lymph flow. *Pflügers Arch* 1978; 378: 121-126
100. Schmid-Schönbein GW: Microlymphatics and lymph flow. *Physiol Rev* 1990; 70: 987-1028
101. Seeger W, Walrath D, Neuhof H, Lutz F: Pulmonary microvascular injury induced by *Pseudomonas aeruginosa* cytotoxin in isolated rabbit lungs. *Infect Immun* 1986; 52: 846-852
102. Seem E, Stranden E: Transcapillary filtration in lower limbs with deep venous thrombosis; the role of the capillary filtration coefficient. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50: 331-336
103. Shore AC, Sandeman DD, Tooke JE: Effect of an increase in systemic blood pressure on nailfold capillary pressure in humans. *Am J Physiol* 1993; 265: H820-H823
104. Simionescu N, Simionescu M, Palade GE: Structural basis of permeability in sequential segments of the microvasculature or the diaphragm. II. Pathways followed by microperoxidase across the endothelium. *Microvasc Res* 1978; 15: 17-36
105. Skalak TC, Schmid-Schönbein GW, Zweifach BW: New morphological evidence for a mechanism of lymph formation in skeletal muscle. *Microvasc Res* 1984; 28: 95-112
106. Smith L, Andreasson S, Berglund S, Rippe B, Risberg B: Oleic acid reduces pulmonary microvascular sieving capacity in sheep. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2866-2872
107. Spiegel M, Vesti B, Shore A, Franzeck UK, Becker F, Bollinger A: Pressure in lymphatic capillaries in human skin. *Am J Physiol* 1992; 262: H1208-H1210
108. Starling EH: On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J Physiol Lond* (1895-1896); 19: 312-326
109. Starling EH: The fluids of the body. The Herter Lectures. WT Keener, Chicago 1909
110. Stewart RH, Rohn DA, Mehlhorn U, Davis KL, Allen SJ, Laine GA: Regulation of microvascular filtration in the myocardium by interstitial fluid pressure. *Am J Physiol* 1996; 271: R1465-R1469
111. Stranden E, Myhre HO: Transcapillary forces in patients with lower limb ischemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1983; 43: 233-239
112. Takeyasu N, Sakai T, Yabuki S, Machii K: Hemodynamic alterations in hemiplegic patients as a cause of edema in lower extremities. *Int Angiol* 1989; 8: 16-21
113. Tollofsrud S, Bjerkelund CE, Kongsgaard U, Hall C, Noddeland H: Cold and warm infusion of Ringer's acetate in healthy volunteers: the effect on haemodynamic parameters, transcapillary fluid balance, diuresis and atrial peptide. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 768-773
114. Tollofsrud S, Tonnessen T, Skraastad O, Noddeland H: Hypertonic saline and dextran in normovolaemic and hypervolaemic healthy volunteers increases interstitial and intravascular fluid volumes. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 145-153
115. Vreim CE, Ohkuda K, Staub NC: Proportions of dog lung lymph in the thoracic and right lymph ducts. *J Appl Physiol* 1977; 43: 894-898
116. Watson PD, Wolf MB: Transport parameter estimation from lymph measurements and the Patlak equation. *Am J Physiol* 1992; 262: H293-H298
117. Webb RC, Starzl TE: The effect of blood vessel pulsation on lymph pressure in large lymphatics. *John Hopkins Hosp Bull* 1953; 93: 401-407
118. Weissleder H, Schuchhardt C (Hrsg): *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*. Kagerer Kommunikation, Bonn 1996
119. Wen S, Dörffler-Melly J, Herrig I, Schiesser M, Franzeck UK, Bollinger A: Fluctuation of skin lymphatic capillary pressure in controls and in patients with primary lymphedema. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994; 14: 139-143
120. Werner B: Thoracic duct cannulation in man. I. Surgical technique and a clinical study on 79 patients. *Acta Chir Scand* 1965; Suppl 353: 1-32
121. Wiig H, Reed RK: Rat brain interstitial fluid pressure measured with micropipettes. *Am J Physiol* 1983; 244: H239-H246
122. Williams DA, Huxley VH: Bradykinin-induced elevations of hydraulic conductivity display spatial and temporal variations in frog capillaries. *Am J Physiol* 1993; 264: H1575-H1581
123. Witte CL, Witte MH, Dumont AE: Pathophysiology of chronic edema, lymphedema, and fibrosis. In: Staub NC, Taylor AE (eds) *Edema*. Raven Press, New York 1984; 521-542
124. Wolf MB, Scott DR, Watson PD: Microvascular permeability transients due to histamine in cat hindlimb. *Am J Physiol* 1991; 261: H220-H228
125. Zaugg-Vesti B, Dörffler-Melly J, Spiegel M, Wen S, Franzeck UK, Bollinger A: Lymphatic capillary pressure in patients with primary lymphedema. *Microvasc Res* 1993; 46: 128-134
126. Zweifach BW, Prather JW: Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery. *Am J Physiol* 1975; 228: 1326-1335

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Hubert Schad
Experimentelle Chirurgie
Deutsches Herzzentrum München
Lazarettstraße 36
80636 München