

Das Lymphsystem und das *Starlingsche* Gleichgewicht

Zusammenfassung des Vortrags

Neben dem klassischen Kreislaufsystem Herz → Arterien → Kapillaren → Venen → Herz existiert der „Halbkreis“ der Lymphgefäße. Diese beginnen im Interstitium der Gewebe als initiale Lymphgefäße, welche sich über Präkollektoren und Kollektoren zu den großen Lymphstämmen vereinigen. Diese münden schlussendlich in die beiden Venenwinkel. In den Verlauf der Kollektoren und Stämme sind die Lymphknoten eingebaut.

Die wesentliche Aufgabe der Lymphgefäße ist der Abtransport der aus den Blutgefäße nachgefüllten interstitiellen Flüssigkeit, die ca. 19% der gesamten Flüssigkeitsmenge eines Körpers ausmacht.

Die klassische Frank Starling zugeschriebene Gleichung stammt gar nicht von diesem selbst; wengleich Starling die wesentlichen Mechanismen in seiner bahnbrechenden Arbeit bereits beschrieben hat [1]. Die aus den Kapillaren im Gleichgewichtszustand filtrierte Flüssigkeitsmenge ist dabei abhängig von den Differenzen der hydrostatischen und kolloidosmotischen Drücke in der Kapillare und im Interstitium, der Filtrationsfläche und der H₂O-Permeabilität. Die kolloidosmotische Druckdifferenz wird zudem vom Reflexionskoeffizienten modifiziert, der im Wesentlichen einen organ-spezifischen Wert darstellt.

Die H₂O-Permeabilität und der Reflexionskoeffizient werden durch die Glykokalyx grundlegend beeinflusst [2]. Dadurch entsteht neben den intrakapillären und interstitiellen Räumen der sub-Glykokalyx Raum, der einen deutlich unterschiedlichen kolloidosmotischen Druck aufweist. Neben dem H₂O-Transport durch den interzellulären Spalt finden sich ein H₂O-Transport durch Aquaporine der Endothelzellen selbst und ein Plasmaproteintransport durch ein „großporiges System“ in Form von Vesikeln (Zytopenmpsis).

Fasst man alle Faktoren zusammen, ergibt sich, wie schon von Starling klar beschrieben, im Gleichgewichtszustand eine reine Filtration aus der Kapillare in das Interstitium; eine Resorption in die Kapillare kommt kurzfristig nur bei akuten Veränderungen statt, etwa bei Injektion von Flüssigkeit in das Interstitium. Ausnahmen bilden hier die Darmschleimhaut während der H₂O-Aufnahme aus dem Speisebrei, die peritubulären Kapillaren in der Niere und die Kapillaren in den Lymphknoten.

In der Folge muss die aus den Kapillaren in das Interstitium filtrierte Flüssigkeit durch das Interstitium zu den initialen Lymphgefäßen transportiert werden. Dieses Interstitium setzt sich aus den spezifischen Fasern des Gewebes vor allem aus Glykosaminoglykanen und Proteoglykanen zusammen. Glykosaminoglykane sind (sehr) große Moleküle aus Disaccharid-Untereinheiten. Dabei sitzen etwa Chondroitinsulfat-Einheiten rundbürstenartig an einem Core-Protein (etwa Aggrecan), diese wiederum sind über Link-Proteine an einem (sehr) langen Hyaluronsäure-Molekül angeheftet [3]. Diese Moleküle sind extrem hygroskopisch; sie können also eine große Menge H₂O nichtkovalent binden und somit in ein Gel verwandeln.

Durch ihre Größe können die Proteoglykane – und auch die gewebespezifischen Fasern – nicht den gesamten Raum ausfüllen, es verbleiben interstitielle Spalträume, in denen das Wasser als Sol, also flüssig, verbleibt [4]. In diesen interstitiellen Spalträumen können die aus den Kapillaren stammenden und von den Zellen des Interstitiums produzierten Proteine relativ gut transportiert

werden; allerdings limitieren die Größe der Räume und die sie umgebende – meist negative – elektrische Ladung diese Transportmöglichkeit. Diese interstitiellen Spalträume werden oftmals salopp als prälymphatische Kanäle bezeichnet [5]; dies ist insofern irreführend, weil nicht alle diese Spalträume tatsächlich Anschluss an ein initiales Lymphgefäß bekommen.

Die initialen Lymphgefäße sind mit einem Endothel ausgekleidet, dessen Zellen eine sehr charakteristische „Eichblatt“-Form besitzen. Die konvexen Ausläufer der einzelnen Lymphendothelzellen überlappen dabei ihre Nachbarzellen. Dennoch sind die Lymphendothelzellen durch robuste Zellkontakte mittels VE-Cadherin und Tight-junction Molekülen verbunden.

Die initialen Lymphgefäße bilden grundsätzlich Netze aus [6]; die oftmals beschriebenen „blinden Enden“ oder „blinden, fingerförmigen Anfänge“ finden sich nur im Bereich der Zotten der Darmschleimhaut [7]. Diese Netze der initialen Lymphgefäße können zweidimensional sein, wie in vielen Bereichen der Haut [8], können aber durchaus dreidimensional werden. Es sei an dieser Stelle festgehalten, dass nahezu alle Organe – zumindest in ihrer Organhülle oder Kapsel – derartige Netze initialer Lymphgefäße besitzen. Aus diesen initialen Netzwerken bilden sich die Präkollektoren und in Folge die Kollektoren aus. In der Haut liegen die großen Kollektoren zumeist der Hüllfaszie des Körpers auf; einzelne kleinere Kollektoren können auch die Faszie direkt durchbrechen und in den tiefen Kollektoren münden. Diese tiefen Kollektoren sind zumeist in der Nähe der Arterien verortet und verlaufen dementsprechend gegenläufig.

Die Kollektoren sind aus einzelnen Lymphangien (Einzahl: Lymphangion) aufgebaut, die voneinander durch ein System parietaler Klappen, ähnlich der Venenklappen, getrennt werden [9]. Die Wand eines Lymphangions enthält gegenläufig spiralig angeordnete glatte Muskelfasern [10], die eine Kontraktion sowohl in der Weite als auch in der Länge erlauben. Die zehn bis zwölf Kontraktionen pro Minute erfolgen initial im einzelnen Lymphangion selbst und werden vor allem durch den Füllungszustand getriggert; durch den Weitertransport der Lymphe in das nächste Lymphangion wird dort ebenfalls eine Kontraktion ausgelöst.

Die Lymphgefäße der Haut lassen sich in drei bilateral symmetrische Territorien einteilen [11]: ein inguinales Territorium, ein axilläres Territorium und ein kraniozervikales Territorium. Jedes dieser Territorien leitet schlussendlich die gesammelte Lymphe in das tiefe Lymphgefäßsystem.

Die Lymphe selbst besteht aus verschiedenen Komponenten, die eine entsprechende „Last“ für den Abtransport bilden. Die Flüssigkeit bildet die Wasserlast, die Proteine die Eiweißlast, Zellen die Zelllast, langkettige Fettsäuren und Lipoproteine die Fettlast. Dazu kommen noch Fremdstoffe, wie z.B. injizierte Farbstoffe. Unter der Annahme annähernd normaler Kreislaufverhältnisse werden pro Tag über 3 m³ Wasser durch die Blutgefäße gepumpt. Unter der weiteren Annahme einer 1%igen Ultrafiltration werden gut 33 Liter aus den Kapillaren in die diversen Interstitien filtriert. Nach Passage von durchschnittlich vier Lymphknotenstationen, in denen jeweils etwa 50% der durchströmenden Flüssigkeit in das venöse Subsystem resorbiert werden, gelangen die verbleibenden etwa 2 Liter über den Ductus thoracicus und den Ductus lymphaticus dexter in die jeweiligen Venenwinkel zwischen V. subclavia und V. jugularis interna.

Bei der Betrachtung des Lymphtransports sind drei Parameter wesentlich: die (maximale) Transportkapazität des Lymphgefäßsystems, die Summe der lymphpflichtigen Lasten (vor allem natürlich die Wasserlast) und das aktuelle Lymphzeitvolumen, also jenes Volumen, das zum aktuellen Zeitpunkt tatsächlich transportiert wird. Im Regelfall/Ruhezustand sind Lymphlast und Lymphzeitvolumen ident und liegen in etwa bei 20% der Transportkapazität. Steigt nun kurzfristig die Lymphlast an, kann das Lymphsystem darauf reagieren und die Transportkapazität ebenfalls erhöhen. Die Bereitschaft des Lymphsystems, eine erhöhte Lymphlast zu transportieren ist jedoch enden wollend; nach einiger Zeit (Wochen – Monate – Jahre) ermüden die Lymphgefäße und die

Transportkapazität sinkt wieder; die Folge ist ein Ödem. Ein Ödem ist natürlich auch dann die Folge, wenn die Lymphlast die maximale Transportkapazität übersteigt. Ein Lymphödem ist zumeist die Folge, wenn aufgrund der Schädigung von Lymphgefäßen die maximale Transportkapazität unter die Lymphlast sinkt.

Literatur

1. Starling EH: On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol* 1896;19(4):312-326. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1896.sp000596>.
2. Levick JR, Michel CC: Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):198-210. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>.
3. Tang LH, Buckwalter JA, Rosenberg LC: Effect of link protein concentration on articular cartilage proteoglycan aggregation. *J Orthop Res* 1996;14(2):334-339. <https://doi.org/10.1002/jor.1100140225>.
4. Wiig H, Swartz MA: Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev* 2012;92(3):1005-1060. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2011>.
5. Asioli S, Eusebi V, Gaetano L, Losi L, Bussolati G: The pre-lymphatic pathway, the roots of the lymphatic system in breast tissue: a 3D study. *Virchows Arch* 2008;453(4):401-406. <https://doi.org/10.1007/s00428-008-0657-y>.
6. Swartz MA: The physiology of the lymphatic system. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;50(1-2):3-20.
7. Brenner E: Initiale Lymphgefäße - Mythen und Wahrheiten. *LymphForsch* 2014;18(1):31-40.
8. Kubik S: Das oberflächliche Lymphsystem; In: Földi M, Kubik S (eds): *Lehrbuch der Lymphologie für Mediziner und Physiotherapeuten*. Springer, Stuttgart, 1999, pp 95-101.
9. Rysch F: Dilucidatio valvularum in vasis lymphaticis, et lacteis.; In: Le Clerc D, Manget JJ (eds): *Bibliotheca anatomica*. Joannis Anthonius Chovet, Genevae, 1699, vol 2, pp 712-717.
10. Horstmann E: Über die funktionelle Struktur der mesenterialen Lymphgefäße. *Morphol Jahrb* 1952;91:483-510.
11. Kasseroller R, Brenner E: *Kompendium der Lymphangiologie. Manuelle Lymphdrainage – Kompression – Bewegungstherapie*, ed 5. Auflage. Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, 2015.

Weiterführende Literatur des Autors zum Thema

1. Brenner E: Das Lymphsystem und das Starlingsche Gleichgewicht. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2018;22(1):9-13.
2. Brenner E: Das Lymphsystem und das Starlingsche Gleichgewicht - Ergänzung. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2018;22(2):67-69.

Autoreninformation

Ao.Univ.Prof. Dr.med.univ. Erich Brenner, MME(Bern)
Facharzt für Anatomie

Institut für Klinisch-Funktionelle Anatomie
Medizinische Universität Innsbruck
Müllerstrasse 59, 6020 Innsbruck, Österreich
Erich.Brenner@i-med.ac.at