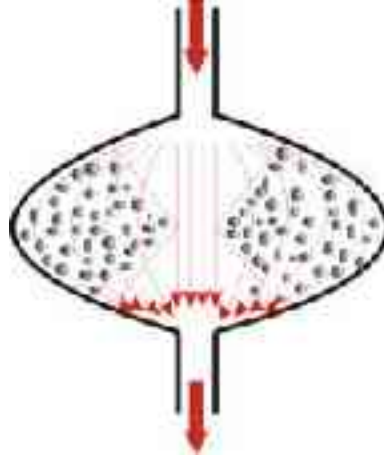


Theorie der Mikrozirkulation

Teil 1: Der Flüssigkeitsaustausch an der Kapillarwand



Theorie der Mikrozirkulation

Teil 1: Der Flüssigkeitsaustausch an der Kapillarwand

von Dr. Dr. med. Jordan M. Petrow

Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Seite

100 Jahre Starling'sche Hypothese in der Physiologie- 100 Jahre

Wissenschaft auf Irrwegen. Eine Antwort auf die Laudatio von

C.C. Michel zum 100. Jahrestag

Zusammenfassung.....1

1. Einleitung.....2

2.0 Theorie der Flüssigkeitsdynamik eines porösen Schlauchs (wie es die
Kapillare ist) in einem begrenzten und elastischen Raum
(wie es das Interstitium ist)5

2.2 Das mathematische Inventar für die Berechnung der Gewebedurchblutung.....	11
3.1 Diskussion 1: Die Möglichkeiten der neuen Theorie der Mikrozirkulation.....	20
3.2. Diskussion 2: Die neue Interpretation der isogravimetrischen Methode.....	22
3.3. Diskussion 3: Die Fehldeutungen in der Starling'schen Hypothese und in der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation.....	23

Vorwort

„Irrlehren der Wissenschaft brauchen 50 Jahre bis sie durch neue Erkenntnisse abgelöst werden, weil nicht nur die
alten Professoren, sondern auch ihre Schüler aussterben müssen.“ Max Planck

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Problemen von Blut und Kreislauf, und speziell mit dem Mechanismus der Versorgung der Zellen im Gewebe bei Mensch und Tier. Diese Thematik wird im Fach Physiologie als Mikrozirkulation bezeichnet und als eigenständiges Kapitel gelehrt. Darüber hinaus ist die Mikrozirkulation auch für die anderen Teilgebiete der Physiologie von Bedeutung, weil die verschiedenen Organe im Körper und die zahlreichen Gewebearten ihre eigene, spezifische Zellernährung aufweisen. Die Qualität dieser Zellversorgung sorgt für die Lebensfähigkeit des Organismus, bestimmt seine Vitalität und entscheidet ganz einfach über Leben und Tod.

Die Bedeutung dieser Problematik wird man auch daran erkennen, dass die Existenz komplizierter Lebensformen auf der Erde ohne dieses Versorgungssystem in Form von Blut und Kreislauf undenkbar wäre. Daher ist die Frage nach dem Mechanismus der Versorgung der Gewebszellen mit Sauerstoff und anderen Vitalstoffen bei Mensch und Tier nicht weniger interessant, als die Frage nach der Entstehung des Lebens überhaupt.

Die vorliegende Arbeit liefert den Beweis dafür, dass auf dem Gebiet der Mikrozirkulation seit 100 Jahren eine wissenschaftliche Grundlage benutzt wurde, die nicht wissenschaftlich ist. Die Starling'sche Hypothese, die bisher als die theoretische Referenz auf diesem Gebiet verwendet wurde, ist falsch. Sie ist ein naiver und geradezu laienhafter Versuch, die Prozesse an der Kapillarwand auf eine Art beschreiben zu wollen, die aus wissenschaftlicher Sicht nicht haltbar ist.

Diese Feststellung hat unübersehbare Folgen. Erstens muss jede theoretische Ausarbeitung aus diesen 100 Jahren, die mit dieser Thematik direkt oder indirekt zu tun hat, als ungültig bzw. äußerst fragwürdig eingestuft werden. Zweitens müssen Tausende experimentelle Messdaten aus dieser Zeit ganz verworfen, oder bestenfalls neu interpretiert werden. Für viele bekannte und international anerkannte Wissenschaftler auf diesem Gebiet würde das einen großen Einschnitt in ihr Lebenswerk bedeuten.

Die vorliegende Arbeit stellt die Theorie der porösen Schläuche dar, wie es die Kapillaren sind, die in einer Umgebung wie das Gewebeinterstitium eingebettet sind. Diese Theorie steht auf einem soliden Fundament, wie die Anwendung des Ohm'schen Gesetzes sowie bestimmter Regeln aus der Mathematik und der Systemtheorie.

Die neue Theorie stellt gegenwärtig den wissenschaftlichen Standard dar, mit dem die Physiologen beim Mensch und Tier auf dem Gebiet der Mikrozirkulation arbeiten sollten. Damit wird ein beträchtlicher Teil der Physiologie völlig verändert, aber auch das ganze Fachgebiet wird mehr oder weniger davon beeinflusst. Die theoretischen Konzepte für die Gewebeversorgung und für die Lymphbildung müssen erneuert werden. Die bisherigen Vorstellungen über den effektiven Filtrationsdruck an der Kapillarwand und über die kapillare Durchlässigkeit müssen korrigiert werden. Die Lehrbücher müssen umgeschrieben werden.

Die wichtigsten Erkenntnisse für diese Arbeit hatte ich bereits 1984 entdeckt. Und obwohl für das Verstehen meiner Theorie nur elementare Grundkenntnisse erforderlich sind, blieb ihre Wirkung bisher aus.

Es gibt viele Gründe, warum das Altdenken im Sinne der Starling'schen Hypothese nicht einfach zu überwinden ist. Der wichtigste Grund ist aber die Tatsache, dass in der Physiologie von heute bestimmte systemtheoretische Aspekte nicht gelehrt werden, die für die Theorie der angesprochenen Problematik unentbehrlich sind. Daher haben Physiologen und Mediziner allgemein in der Regel Schwierigkeiten, die über 100 Jahre bestehenden Denkweisen zu verlassen. Wenn dieser Mangel in der Zukunft beseitigt wird, werden die Physiologen die naive und unwissenschaftliche Konstruktion der Starling'schen Hypothese viel leichter verstehen können.

Aus meiner Erfahrung in der inzwischen vergangenen Zeit muss ich aber einräumen, dass die Physiologen weiterhin Probleme haben werden, ihr Fachgebiet aus eigener Kraft reformieren zu können. Deswegen möchte ich mit meiner jetzigen Arbeit nicht nur die Physiologen ansprechen. Auch die Wissenschaftler verwandter Fachgebiete wie Tierphysiologen und Biologen, aber auch Physiker und Vertreter aus Technik, Systemtheorie und Strömungslehre werden gebeten, sich bei der Diskussion dieser Probleme zu beteiligen.

100 Jahre Irrwege in der Theorie der Mikrozirkulation sind eine ausreichende Motivation für uns alle, damit wir gemeinsam eine Lösung für die gegenwärtig untragbare Situation in der Physiologie finden.

Max Planck hat uns die Hürden genannt, die eine neue Idee überwinden muss, ehe sie sich in der wissenschaftlichen Fachwelt durchsetzen kann. In der Zeit der totalen Kommunikation von heute sind uns aber völlig neue Möglichkeiten als zu seiner Zeit gegeben. Heute ist es möglich, einen Meinungs austausch weltweit online anzuregen - der Wissenschaft und dem Fortschritt zum Vorteil.

Jordan M. Petrow

Bad Tölz, Januar 2000

von Jordan M. Petrow

Mit 7 Abbildungen

Code: Blutdruck, Mikrozirkulation, Kolloidosmotischer Druck, Interstitieller hydraulischer Druck, Lymphbildung

Abkürzungsverzeichnis:

KOD: Kolloidosmotischer Druck des Blutes

EFD: Effektiver Filtrationsdruck

IHD: Interstitieller hydraulischer Druck

CFC: Kapillarer Filtrationskoeffizient

Zusammenfassung:

Nach der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation, die als Starling'sche Hypothese in der Physiologie bekannt ist, sind der Blutdruck und der kolloidosmotische Druck des Blutes (KOD) als Gegenspieler bei der Gewebeerzeugung beteiligt. Beispielsweise würde danach der Blutdruck den konvektiven Fluss durch das Gewebe als Filtration am Kapillaranfang fördern, der KOD dagegen würde ihn drosseln. Bei dieser Filtration handelt es sich um die eigentliche Gewebeerzeugung. Die Frage, ob das Modell dieser Gewebeerzeugung nach Starling in der Natur auch sinnvoll wäre, wurde bisher von niemandem gestellt.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wollen genau das Gegenteil der Behauptungen in der Starling'schen Hypothese beweisen: Der Blutdruck und der KOD unterstützen sich gegenseitig zum Vorteil der Gewebeerzeugung. Erst durch den KOD kann die Intensität der Gewebeerzeugung wesentlich gesteigert werden. Auch die Folgen einer Gewebeerüberlastung auf Druck, die bei einer forcierten Perfusion auftreten würde, können durch den KOD vermieden werden.

Im gesunden Gewebe bilden der poröse Kapillarschlauch und der parakapillare Gewebezylinder eine Funktionseinheit. Sie gewährleistet eine effektive, stabile und sich selbst optimierende Versorgung des Gewebes.

Das Modell von Starling dagegen, ist allein schon vom mathematischen Standpunkt aus zu verwerfen. Dieses Modell weist unter anderem keine ausreichende Stabilität gegenüber Parametervariationen auf. Im Sinne der Systemtheorie stellen die Starling'sche Hypothese und die spätere Ergänzungen ihrer Anhänger nur eine laienhafte Vorstellung für die Berechnung der Gewebeerzeugung dar, die aus wissenschaftlicher Sicht nicht vertretbar ist.

In der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation wurde beispielsweise der effektive Filtrationsdruck (EFD), der die Flüssigkeit durch die Kapillarwand ins Gewebe treibt, so definiert, als wäre er um den Betrag des KOD reduziert. Diese Vorstellung wird in der vorliegenden Arbeit revidiert. In Wirklichkeit ist die treibende Kraft der Filtration durch die Kapillarwand im Gleichgewichtsfall bei dem intakten Gewebe dem Blutdruck gleichzustellen. Diese Tatsache wird bestimmte Vorstellungen über die Physiologie von Mensch und Tier völlig verändern.

Die vorliegende Arbeit stellt keine Hypothese dar, sie ist die Theorie einer Gewebeerzeugung durch poröse Schläuche (wie es die Kapillaren sind), die in eine Umgebung, wie es das Gewebeerzeugnis, eingebettet sind. Die Anwendung dieser Theorie für die Berechnung der Vorgänge an der Kapillarwand ist für diesen Zweck nicht nur geeignet, sondern aus wissenschaftlicher Sicht zwingend.

Andere Wege für die Berechnung der Kapillaren, als hier angegeben, bieten sich nicht an. Die Neuorientierung in der Physiologie dieser Prozesse ist unausweichlich und muß im Sinne des Fortschritts schnellstens vollzogen werden.

1. Einleitung

Die Geburtsstunde von Blut und Kreislauf wurde auf der Erde mit der Entstehung der ersten komplizierten Lebensformen eingeläutet und ein gut funktionierendes Kreislaufsystem ist stets ein Symbol für Vitalität und Lebendigkeit. Daher ist die Frage nach dem Mechanismus der Versorgung der Gewebszellen mit Sauerstoff und Vitalstoffen bei Mensch und Tier nicht weniger wichtig, als die Frage nach der Entstehung des Lebens überhaupt.

Diese Thematik wird in der Physiologie als Mikrozirkulation bezeichnet und in diesem Fach nicht nur als selbständiges Kapitel gelehrt, sondern auch in den meisten anderen Teilgebieten der Physiologie zusätzlich mitbehandelt. Dies ist erforderlich, weil die verschiedenen Organe im Körper und die zahlreichen Gewebearten ihre eigene und spezifische Zellernährung aufweisen. Die Qualität dieser Zellversorgung insgesamt sorgt für die Lebensfähigkeit des Organismus, bestimmt seine Vitalität und entscheidet ganz einfach über Leben und Tod.

Eine grundsätzliche Überlegung aus der Erkenntnistheorie sei hier vorausgeschickt, die zugleich das wissenschaftliche Problem umreißt, das dieser Arbeit zugrunde liegt: wie und welche Erkenntnis gewonnen wird, hängt ab von der Fragestellung, mit der ein Problem angegangen wird. Die Fragestellung wiederum gründet auf dem bewährten Sehnschlitz unseres Wissens, und kann um so differenzierter formuliert werden und folglich zu differenzierteren neuen Schlussfolgerungen führen, je breiter die Basis an bereits bewährten Erkenntnissen ist.

In den vergangenen 100 Jahren hat sich die Hypothese des englischen Wissenschaftlers E.H. Starling zur Erklärung der Zusammenhänge zwischen Blutfluss und Zellversorgung im Organismus behaupten können. Vor 100 Jahren erkannte Starling, daß die Gewebsflüssigkeit direkt in die Kapillaren zurückfindet und revidierte andere damals gültige Vorstellungen. Für diese Leistung als Beitrag zur Theorie der Mikrozirkulation hat Starling in der Physiologie einen Ehrenplatz gefunden. Das wird uns erneut aus der 1997 erschienenen Übersicht von C.C. Michel mit Nachdruck bestätigt- die Starling'sche Hypothese hat das vergangene Jahrhundert bis heute überdauert:

„I am sure that if Starling were alive today he would be happy to know that his hypothesis had been so fruitful in clarifying thinking and encouraging experimentation.“

Starling hat angenommen, dass der kolloidosmotische Druck des Blutes (KOD) die Gewebsflüssigkeit durch Resorption in die Blutbahn zurück befördert. Die bisherige Theorie der Mikrozirkulation richtet sich bis heute nach dieser Annahme und sieht im KOD den Gegenspieler des Blutdrucks bei der Versorgung der Zellen im Gewebe. Der KOD erscheint danach als Gegenspieler der treibenden hydraulischen Kraft, die Sauerstoff und Nährstoffe zu den Zellen befördert und den konvektiven Flüssigkeitstransport durch die Kapillaren und durch das Interstitium bewerkstelligt.

Man kann diese Frage auch vom philosophischen Standpunkt aus betrachten: Entwicklungsgeschichtlich müssen der KOD und die osmotisch wirksame Kapillarmembran später entstanden sein, weil als erste Stufe auf diesem Weg nur eine Kanalisierung der Nährstoffe zu den Zellen in Frage kommen würde (s. Bild 7b). Und nun soll die Natur mit dem KOD und der Kapillarmembran einen Mechanismus entwickelt haben, nicht um die Zellversorgung, wie man erwarten würde, zu verbessern und damit die Lebensfähigkeit der Zellen zu erhöhen, sondern ganz im Gegenteil, diese Lebensfähigkeit durch den KOD als eine „Gegenkraft“ beträchtlich zu mindern. Eine solche Wirkung des KOD wäre aus rein praktischer Sicht überhaupt nicht zweckmäßig und bereits nur aus diesem Grund könnte man die Richtigkeit der Starling'schen Hypothese stark anzweifeln.

Im Experiment bei der Perfusion eines isolierten Organs kann man den KOD durch Veränderung des Perfusats plötzlich erhöhen. Dabei wird man beobachten, dass das Gewebe

dieses Organs einzuschumpfen beginnt. Auf den ersten Blick erscheint bei dieser Beobachtung die Starling'sche These als gerechtfertigt: Es besteht schließlich kein Zweifel daran, dass durch den Anstieg des KOD eine Flüssigkeitsreduktion im Gewebeinterstitium eingeleitet wird.

Will man bei dem gleichen Experiment das Gewebevolumen konstant halten, muß man gleich mit dem KOD-Anstieg auch den Blutdruck entsprechend erhöhen. Dadurch wird der bereits genannte Rücktransport von Flüssigkeit aus dem Gewebeinterstitium in die Kapillaren verhindert. Der Anstieg des Blutdrucks vergrößert also im Experiment das Gewebevolumen, der Anstieg des KOD verringert es. Gerade darin sehen die Anhänger der Starling'schen Hypothese die gegenseitige Wirkung von Blutdruck und KOD für erwiesen.

Das beschriebene Experiment stellt das Prinzip der sog. isogravimetrischen Meßmethode dar. Mit Hilfe dieser Methode kann von außen für das Gewebe eine Beziehung zwischen Blutdruck und KOD ermittelt werden. Das Vermessen dieser Größen innerhalb des Gewebes stößt dagegen auf unüberwindbare Schwierigkeiten.

Man erhält mit der isogravimetrischen Meßmethode einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen Blutdruck und KOD. Die physiologische Wissenschaft geht bis heute davon aus, dass derartige Messungen die eigentliche Verifikation der Starling'schen Hypothese darstellen.

Rechnerisch finden wir folgende Gleichung, die auf Landis (1927) zurückzuführen ist, vgl. auch C.C. Michel (1997).

$$J_v/A = L_p [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)] \quad (1)$$

J_v/A - Strom pro Fläche A durch die Kapillarmembran; L_p - Leitfähigkeitskoeffizient; $(P_c - P_i) = \Delta P$ ist die Differenz zwischen dem Blutdruck P_c in der Kapillare und dem interstitiellen hydraulischen Druck P_i ; π_c und π_i stellen den kolloidosmotischen Druck in der Kapillare und im Interstitium dar.

Andere Ausdrucksformen bringen grundsätzlich in diesem Zusammenhang zwischen Blutdruck und KOD nichts neues, sollen aber nicht vorenthalten werden:

N

$$J_v/A = L_p [(P_c - P_i) - \sum_{r=1}^N \sigma_r \Delta \pi_r] \quad (2).$$

$r = 1$

Hier stellt σ_r einen Reflexionskoeffizienten dar;

$\pi \Delta_r = (\pi_c - \pi_i)$ ist die kolloidosmotische Druckdifferenz über die Kapillarmembran.

Wenn man berücksichtigt, dass der Blutdruck entlang der Kapillare abnimmt, der KOD jedoch relativ konstant bleibt, erhält man nach den Gleichungen (1) und (2) eine graphische Darstellung, wie im Bild 1 angegeben. Dies ist die Darstellung, die in jedem Buch der Physiologie zu finden ist.

In diesem theoretischen Konzept sind gleich mehrere Mängel enthalten:

1. Es fällt auf, dass entsprechend der Darstellung im Bild 1 zwischen der Filtration in das Interstitium am Kapillaranfang und der Resorption aus dem Interstitium am Kapillarende praktisch kein Gleichgewicht bestehen kann. Bereits geringfügige Veränderungen des Blutdrucks oder des KOD führen zur Instabilität im System: Wird der Blutdruck um nur wenige mm Hg erhöht, setzt nach diesem Modell sofort eine Überflutung des Gewebes ein. Man müsste annehmen, dass deswegen ein Ödem auftreten würde. Ein möglicher Regulator bei dieser Situation wäre der Abtransport der Gewebelymphe. Diese Möglichkeit ist aber nicht ausreichend, denn mit nur ca. 2 Liter Lymphe, die sich im menschlichen Organismus pro Tag bildet, wird praktisch keine Reserve für eine Regulation angeboten. Damit widerspiegelt das Modell von Starling nicht die tatsächlichen Verhältnisse an der Kapillarwand: Bei Mensch und Tier findet jede beliebige Variation des Blutdrucks in weiten Grenzen statt, ohne dass irgendwelche pathologische Erscheinungen auftreten.

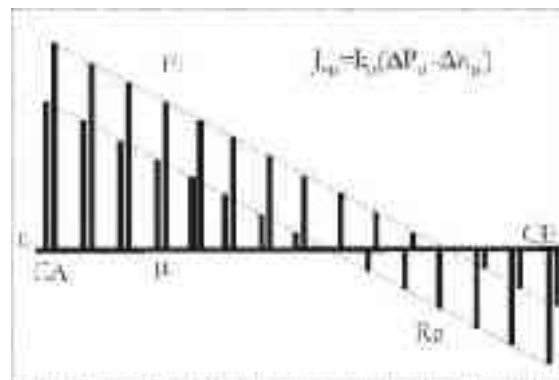


Bild 1: Stromprofil J_v entlang der Kapillare entsprechend der Starling'schen Hypothese. Geringe Erhöhung des Blutdrucks verursacht unzulässiges Überwiegen der Filtration (zweite Säulenreihe). Für eine solche Konstruktion der kapillaren Durchblutung muß das Interstitium, das die Kapillaren umgibt, offen sein und π_A sind die hydraulische und die kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen Kapillarblut und Interstitium. Der Faktor k hat die Dimension eines Leitwerts. Der Index x bezeichnet die entsprechende Stelle auf der Kapillare, für die der Strom J_v eingetragen wurde. Mit CA und CE werden der Kapillaranfang bzw. das Kapillarende bezeichnet

2. Bei gleichen Werten von Blutdruck und KOD wäre nach Gleichung (1) die Filtration ins Gewebeinterstitium völlig versiegt. Die Unzulänglichkeit der Hypothese von Starling wird an dieser Stelle besonders deutlich: Es handelt sich hier schließlich um den konvektiv-nutritiven Fluß, der die Zellen umspült. Es ist der Nahrungsfluß, von dem die Lebensfähigkeit der Zellen am meisten abhängt.

3. Wird im Starling'schen Modell, der sich zunächst im Gleichgewicht befindet, der KOD stark erhöht, findet sofort eine überwiegende Resorption von Flüssigkeit statt. Das Ende dieses Vorganges ist weder aus den Gleichungen (1) und (2), noch aus der graphischen Darstellung im Bild 1 abzusehen. Der drohenden Gewebeaustrocknung scheint nichts im Wege zu stehen. Jeder Experimentator, der mit diesem Problem zu tun hatte, weiß, dass in Wirklichkeit diese „resorptive“ Volumenbewegung nach einer kurzen Zeit aufhört. Das, was in der Starling'schen Hypothese als kausaler Zusammenhang vermutet wird, ist nur eine vorübergehende Erscheinung.
4. Die eigentliche Frage bleibt, nämlich wie die Volumenreduktion nach einem KOD-Anstieg tatsächlich verläuft und was im Gewebe nach dem Aufhören der Volumenveränderung wirklich geschieht. Dafür findet man in der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation keine Antwort. Danach wüsste man auch nicht wie sich das untersuchte Gewebe am Anfang ($t \rightarrow 0$) eines Prozesses verhält und im welchen Zustand es sich am Ende ($t \rightarrow \infty$) dieses Prozesses befindet. In der Mathematik stellen diese Bezugspunkte unerlässliche und wichtige Kriterien für jede Art von Theorie dar, wenn es darum geht, die Richtigkeit der Betrachtungsweise zu beurteilen. Da diese Kriterien bei der Starling'schen Hypothese überhaupt nicht gegeben sind, kann man mit ihr im mathematischen Sinne nicht arbeiten.
5. Der Verlauf im Bild 1 stellt nur eine künstliche Konstruktion dar, für die man hypothetisch angenommen hat, dass der Blutdruck innerhalb und entlang der Kapillare kontinuierlich abfällt, während der interstitielle hydraulische Druck (IHD) als konstant vorausgesetzt wurde. Wer hat aber mit welchem Argument begründet, dass während auf der einen Seite einer PORÖSEN Wand der Blutdruck abnimmt und ein Profil zeigt, auf der anderen Seite der gleichen porösen Wand der IHD konstant bleiben soll? Und selbst dann, wenn man die Bedingung $IHD = \text{Konst.}$ in irgendeiner Form akzeptieren würde (s. dazu Bild 5a), ergibt die Berechnung der dafür entsprechenden kapillaren Situation einen anderen Verlauf als im Bild 1 angegeben ist.
6. Das eigentliche Problem liegt darin, das in der Physiologie bisher keine Methode bekannt war, mit der man solche Prozesse an der Kapillarwand berechnen konnte. Gemeint ist hier eine wirkliche Berechnung mit der Möglichkeit der Parameterdarstellung in Zeit und Raum, wie das in der Mathematik allgemein üblich ist. Gleichung (1) bietet diese Möglichkeit nicht einmal im Ansatz. Ich habe eine solche Berechnungsmethode entwickelt. Mit ihr habe ich die kapillaren Situation in Bild 5a berechnet, für welche die Gleichung (1) teilweise gültig ist. Entlang der Kapillare verändern sich die Stromwerte exponentiell und nicht linear, wie es im Bild 1 angegeben ist (vgl. Bild 1 mit Bild 5c).

Jeder der aufgezählten Gesichtspunkte an sich reicht aus, die Starling'sche Hypothese als unzulänglich zu verwerfen: Allein die funktionelle Instabilität, die aus dieser Hypothese hervorgeht, hätte für jedes System fatale Folgen- sie würde unweigerlich zum Systemtod durch Selbstzerstörung führen, und das lebende Gewebe würde hier keine Ausnahme darstellen. Es würde daher nicht lebensfähig sein, wäre es dem Starling'schen Modell entsprechend aufgebaut.

Die Probleme der Starling'schen Hypothese sind seit 100 Jahren auch Probleme des Fachbereiches Mikrozirkulation. Obwohl die Situation äußerst unbefriedigend ist, kam bisher niemand auf die Idee die Richtigkeit der Starling'schen Hypothese anzuzweifeln.

2.0 Theorie der Flüssigkeitsdynamik eines porösen Schlauchs (wie es die Kapillare ist) in einem begrenzten und elastischen Raum (wie es das Interstitium ist)

2.1 Allgemeine Grundregelungen

In diesem Abschnitt wird die Theorie der porösen Schläuche so erläutert, dass dem Leser der Sinn und die Philosophie dieser Theorie klar wird. Im nachfolgenden Abschnitt wird sie rein mathematisch abgeleitet.

In den Bildern 2a₁-2a₃ sind drei verschiedene Situationen angegeben, bei denen die Kapillare von einer Umgebung mit bestimmten Eigenschaften eingeschlossen ist. Im Bild 2a₁ ist das Interstitium über der Kapillarwand offen und der IHD ist hier konstant. Er wird durch die Höhe der Wassersäule in dem interstitiellen Kompartiment definiert. Im Bild 2a₂ ist ein lockeres Bindegewebe, wie z.B. das subcutane Bindegewebe, in einem ödematösen Zustand angegeben und im Bild 2a₃ ist ein festes Gewebe, wie z.B. das Muskelgewebe, schematisch dargestellt.

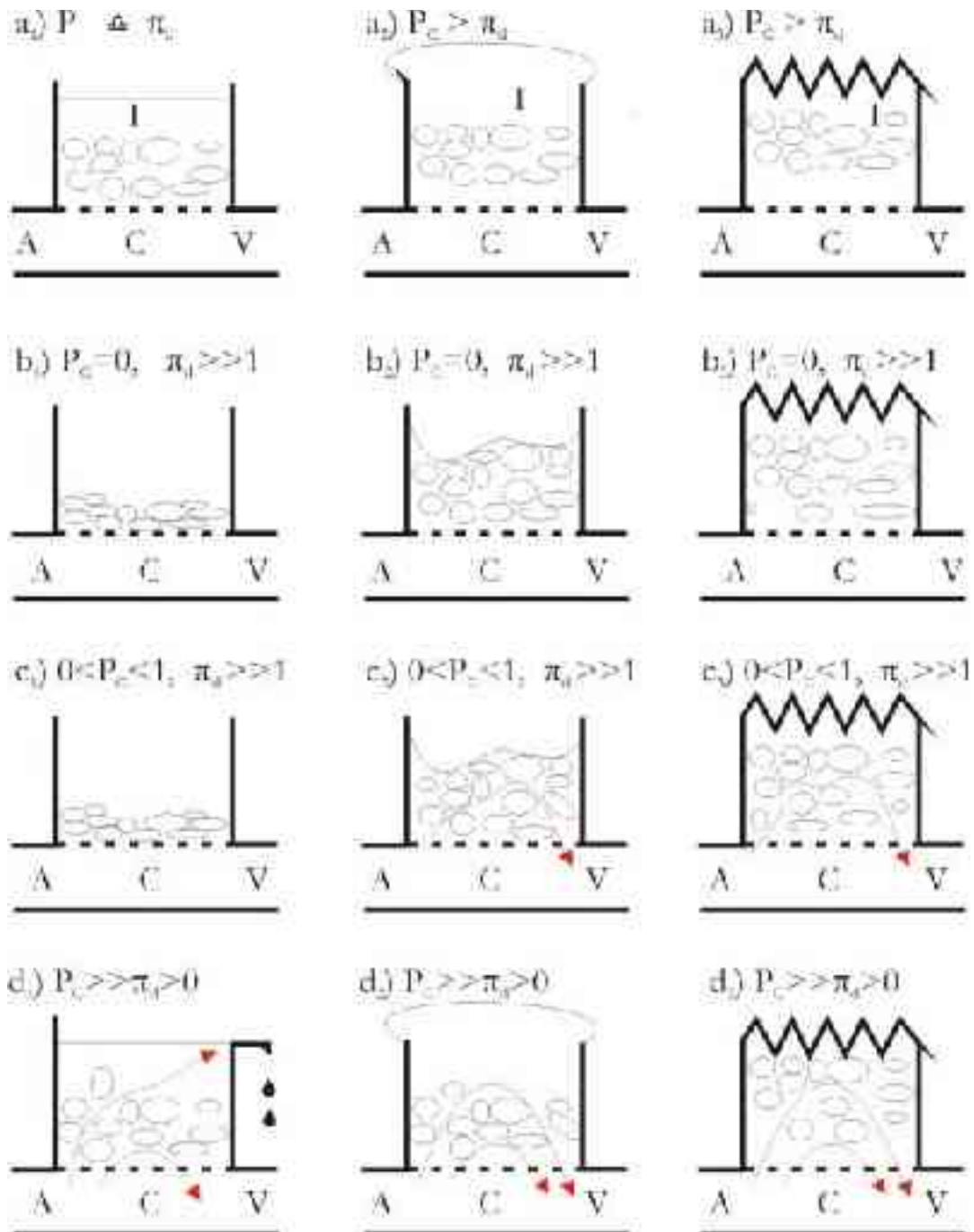


Bild 2: Verschiedene Möglichkeiten der kapillaren Durchblutung bei Kapillaren mit offenem Interstitium (Spalte 1), bei dem lockeren Bindegewebe unter der Haut (Spalte 2) und beim Muskelgewebe (Spalte 3). Mit A,C,V werden der arterielle, der kapillare und der venöse Teil der Blutgefäße bezeichnet; P_c - mittlerer Blutdruck in der Kapillare – kolloidsmotische Druckdifferenz zwischen Kapillarblut und interstitieller Flüssigkeit; I - Interstitium.

Wenn wir im Bild 2a₁ den hydraulischen Druck und den KOD beiderseits der Kapillarmembran messen würden, werden wir die Gültigkeit der Gleichung (1) bestätigen können. Die Darstellung im Bild 1 wäre für diese Situation ebenfalls bedingt richtig: Der tatsächliche grafische Verlauf dieser Situation nach der neuen Theorie wird im Bild 5c angegeben.

Darüber hinaus läßt sich im Experiment die Konstruktion einer Gewebedurchblutung nach Bild 2a₁ mit Hilfe einer semipermeablen Membran problemlos aufbauen und vermessen. Es liegt daher sehr nahe, den auf diese Weise ermittelten Zusammenhang in Form der Gleichung (1) auch für die Berechnung der kapillaren Situationen in den Bildern 2a₂ und 2a₃ zu verwenden.

Starling selbst hat Versuche an ödematösen Geweben durchgeführt und muß, möglicherweise als Folge ähnlicher Erfahrungen, seine Hypothese formuliert haben. Er schrieb im Jahr 1896:

„... and whereas capillary pressure determines transsudation, the osmotic pressures of the proteins of the serum determines absorption. Moreover, if we leave the frictional resistance of the capillary wall to the passage of fluid through it out of account, the osmotic attraction of the serum for the extravascular fluid will be proportional to the force expended in the production of this latter, so that, at any given time, there must be a balance between the hydrostatic pressure of the blood in the capillaries and the osmotic attraction of the blood for the surrounding fluids“ (E.H. Starling, 1896).

Aus diesem Zitat geht hauptsächlich hervor, dass der Blutdruck und der KOD zwei Kräfte an der Kapillarwand darstellen, die gegeneinander gerichtet sind. Das ist das wichtigste Merkmal der Starling'schen Hypothese und damit der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation.

Für die Situation im Bild 2a₁ ist die Gültigkeit dieser Idee von Starling zweifellos gegeben. Für die Darstellungen in den Bildern 2a₂ und 2a₃ ergeben sich dagegen völlig andere Gesichtspunkte, die in den Bildern darunter ersichtlich sind:

Das Gewebe im Bild 2b₁ trocknet durch die Sogwirkung des KOD vollständig aus. Das Ödem aus dem Bild 2b₂ bildet sich zurück und die Gewebemembran wird durch den Sog dicht an die Gewebezellen herangezogen. Da das Volumen der Gewebezellen nur begrenzt reduziert werden kann, leistet die Gewebemembran jetzt einen Widerstand, der dem KOD-Sog entgegen gerichtet ist. Durch die Kapillarmembran fließt nun keine Flüssigkeit mehr und im Interstitium bildet sich ein subatmosphärischer (negativer) interstitieller hydraulischer Druck (IHD). Dieser subatmosphärische IHD ist die Kraft, die das System in einem neuen Gleichgewicht hält.

Die Darstellung im Bild 2b₃ befindet sich ebenfalls in einem ähnlichen Gleichgewicht mit einem subatmosphärischen (negativen) IHD.

Das neue Gleichgewicht der kapillaren Situationen aus den Bildern 2b₂ und 2b₃ wird sofort gestört, wenn am Anfang der Kapillare eine ganz geringe Erhöhung des Blutdrucks ($0 > P_c \ll 1 \text{ mm Hg}$) stattfinden würde: Durch das Interstitium würde in diesem Fall ein parakapillarer, konvektiver Fluss ausgelöst (s. Bilder 2c₂ und 2c₃).

Wer an dieser Stelle die Tatsache versteht, daß in einem Interstitium nach den Bildern 2b₂ und 2b₃ mit einem beliebig hohen subatmosphärischen IHD selbst der geringste Blutdruck am Kapillaranfang einen Flüssigkeitsstrom durch das Interstitium auslösen kann, der wird auch die theoretischen Grundlagen der porösen Schläuchen begreifen können.

Die Starling'sche Hypothese dagegen schließt diese Möglichkeit völlig aus, weil der KOD als starker Gegner des schwachen Blutdrucks den Flüssigkeitsstrom durch das Interstitium verhindern würde.

Diese Hypothese berücksichtigt aber nicht die einfache Tatsache, dass auf den Bildern 2b₂ und 2b₃ die Kraft des KOD bereits durch die Gewebemembran abgefangen und neutralisiert wird. Deswegen bringt selbst der geringste Blutdruck am Kapillaranfang die Flüssigkeit sofort in Bewegung (s. Bilder 2c₂ und 2c₃). Genauso, als ob im System kein KOD vorhanden wäre.

Die Starling'sche Idee mit dem KOD gilt für die Situation vom Bild 2b₁ und hier wird tatsächlich der Flüssigkeitsstrom durch die Kapillarmembran verhindert. Diese Idee kann auch für das ödematöse Gewebe aus dem Bild 2b₂ teilweise verwendet werden, aber nur bis zu dem Zeitpunkt, wo die Gewebemembran anfängt, gegen den KOD einen Widerstand zu leisten. Bis dahin gilt das Interstitium des ödematösen Gewebe als offen, genauso wie das offene Interstitium aus dem Bild 2a₁.

Die Kapillarsituation aus dem Bild 2a₁ gibt es in Wirklichkeit nicht. Nur eine mit Wasser gefüllte Lunge kann durch diese Situation repräsentiert werden, vgl. Bild 5a. Aber dieser Zustand, genauso wie das Gewebeödem aus dem Bild 2a₂ gehören zur Pathologie und haben mit der Funktion eines intakten Gewebe nichts gemeinsam. Die Starling'sche Idee und damit die Gleichungen (1) und (2) gelten also nur für pathologische Zustände im Organismus. Daher wird eine Theorie gebraucht, die allgemein sowohl für das intakte Gewebe als auch für die Pathologie angewendet werden kann.

Mit dem Starling'schen Modell vom Bild 2a₁ kann man auch keine forcierte Gewebedurchblutung (Gewebeperfusion) ermöglichen, wobei der Blutdruck den KOD weit übertrifft ($P_c \gg \pi_d$). Die forcierte Gewebedurchblutung ist ein Zustand, der bei jeder Leistungsanforderung bei Mensch und Tier gegeben ist und der einfach zum Leben gehört. Wenn diese forcierte Perfusion bei der Situation vom Bild 2a₁ doch angewendet wird, muß aus dem Gewebe die blanke Flüssigkeit austreten, vgl. Bild 2d₁.

Das subcutane Gewebe aus dem Bild 2c₂ würde bei einer forcierten Gewebeperfusion mit einer ungesunden Ödembildung reagieren. Nur im Gewebe aus dem Bild 2c₃ wird die forcierte Perfusion in Form eines erhöhten parakapillaren Flüssigkeitsstroms durch das Interstitium reell stattfinden.

Diese Beispiele zeigen, dass es im Leben die Situation nach den Bildern 2a₁ und 2d₁ einfach nicht gibt und diese nach dem Bild 2d₂ nicht geben darf:

Das lockere Bindegewebe kann in seiner Funktion nur dann intakt bleiben, wenn der Blutdruck in den Kapillaren geringer ist, als der KOD.

Das Gewebe im Bild 2d₃ dagegen (z.B. das Muskelgewebe) muß eine genügende Eigenfestigkeit aufweisen, damit es dem erhöhten Perfusionsdruck standhalten kann.

Die Besonderheit aus der Darstellung in dem Bild 2a₁ ist darin gegeben, dass hier jede Pore auf der Kapillarmembran von den übrigen Poren unabhängig ist. Daher kann jede Pore für sich mit Hilfe der Gleichung (1) berechnet werden. Im intakten Gewebe ist diese Bedingung nicht gewährleistet, weil hier jede Wirkung an einer Pore über das Wasser als Medium in einem geschlossenem Raum auf alle anderen Poren übertragen wird. Wasser kann man nicht dehnen und nicht komprimieren. Daher pflanzt sich z.B. der Sog in der Pore N über das Wasser als Gegenwirkung zu dem Sog in der Pore 1, s. Bild 3a₃. Für die Theorie der Flüssigkeitsdynamik der Kapillare ist diese Feststellung von entscheidender Bedeutung.

Das ist auch der Grund, weswegen die Starling'sche Überlegung nicht einfach auf die Zusammenhänge in einem intakten Gewebe übertragen werden darf. Nur im Ausnahmefall können bestenfalls zusätzliche Randbedingungen vereinbart werden, bei denen die Gültigkeit der Gleichung (1) gegeben ist.

Ein solcher Ausnahmefall wäre das Beispiel, wenn die tatsächliche Kapillare durch eine hypothetische ersetzt wird, die aus einer einzigen Pore, bzw. aus einem Porenring besteht (s. Bilder 3a₁ und 3a₂). Für diese „Kapillare“ wäre die Starling'sche Idee gegeben, daß hier der Blutdruck und der KOD als gegeneinander gerichtete Kräfte wirken. Einschränkend müssen wir aber darauf hinweisen, daß die Gleichung (1) auch bei diesem Model nicht immer gültig ist. Diese besondere Sichtweise, die durch die bisherige Interpretation der Wirkung des Blutdrucks und des KOD aus rein rechnerischer Sicht unbedingt gefordert wird, reduziert zwangsläufig die Länge der Kapillare und des parakapillaren Zylinders auf Null. Als Folge davon erscheint aber die graphische Darstellung im Bild 1 sinnlos.

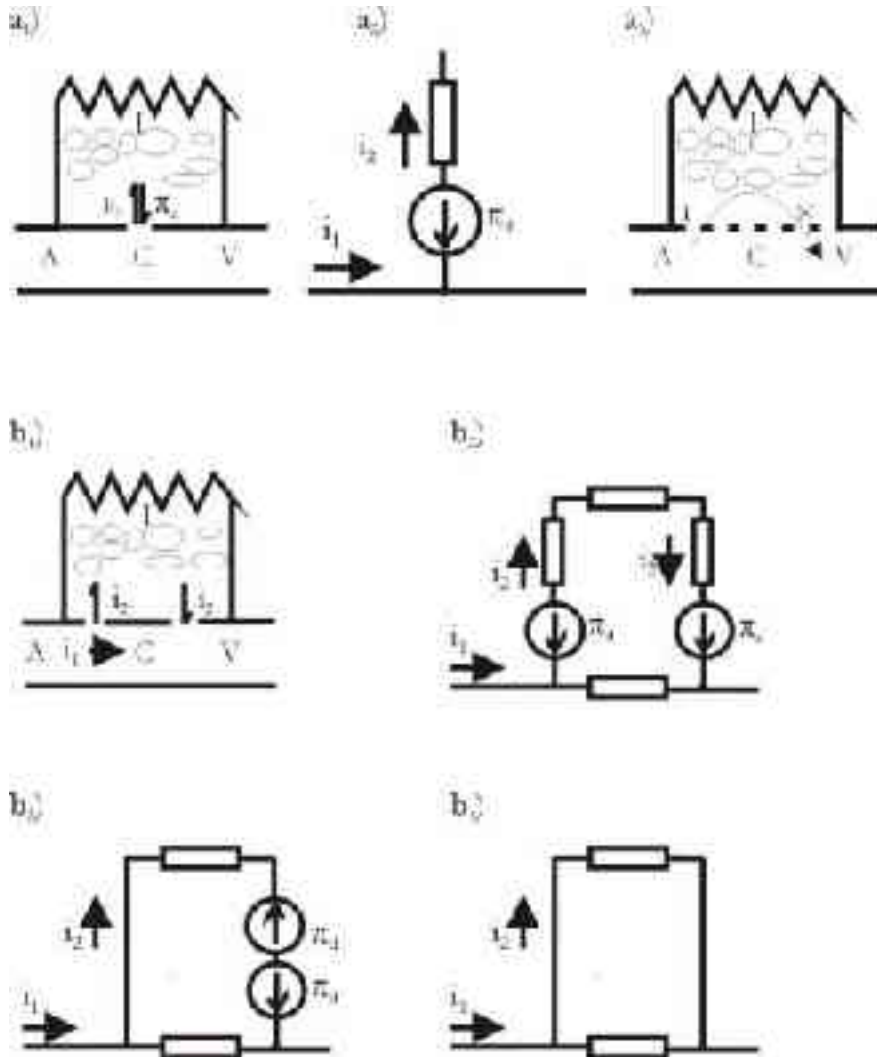


Bild 3: Bei einer hypothetischen Kapillare mit nur einer Pore wirken der Blutdruck und der KOD π_d an der Kapillarwand gegeneinander (Bilder 3a1, 3a2).

Der Stromfluß (i_2) durch das Interstitium (I) bei einer Kapillare mit zwei Poren (Bilder 3b1-3b4) und bei einer natürlichen Kapillare mit vielen Poren (Bild 3a3). Mit A,C,V werden der arterielle, der kapillare und der venöse Teil der Blutgefäße bezeichnet; Im Bild 3b4 wird gezeigt, daß die Sogwirkung des KOD π_d an der Kapillarwand aufgehoben ist.

Eine solche Kapillare existiert in Wirklichkeit nicht. Erweitern wir hypothetisch die Kapillare als porösen Schlauch auf zwei Poren, bzw. auf zwei Porenringe, wird die Wirkung des KOD als Gegner des Blutdrucks aufgehoben, s. Bilder 3b₁-3b₄.

Dabei übt an den zwei Poren der nahezu konstante KOD = π_d , wie anders nicht erwartet, eine Sogwirkung in Richtung des Kapillarlumens aus, Bild 3b₂. Da aber der Vorgang in einer nicht dehnbaren Flüssigkeit im geschlossenen Raum stattfindet, wirkt der Sog in Pore 2 entgegengesetzt dem Sog in Pore 1 und umgekehrt. Beide Kräfte heben sich daher auf, wie das in den Bildern 3b₂, 3b₃ und 3b₄ dargestellt ist.

Das bedeutet aber, dass der Blutdruck für die intakte Kapillare aus zwei Poren genauso in das Interstitium filtrierte, als ob der KOD nicht existieren würde. Eine dem Blutdruck entgegengerichtete und durch den KOD induzierte Kraft kommt demzufolge nicht zustande. Das wurde bereits bei den Bildern 2c₂ und 2c₃ festgestellt. Daher ist die Gleichung (1) nicht die richtige Beschreibung für eine intakte Kapillare.

Eine Ersatzkapillare, die durch eine begrenzte Anzahl von Poren approximiert wird, kann auch experimentell mit Hilfe eines porösen Schlauches aus einer semipermeablen Membran aufgebaut werden. Als eine „Pore“ wird hier ein Stück Schlauch betrachtet, bei dem der Blutdruck auf der Länge dieser „Pore“ konstant ist. Bei der natürlichen Kapillare verändert sich in Längsrichtung der Blutdruck von einer Pore zu der nächsten. Für alle Poren, die sich auf einem Porenring befinden, ist der Blutdruck aber konstant. Deswegen können diese Ringporen als eine funktionelle Poreinheit betrachtet werden.

Wenn wir im Experiment durch entsprechende Querschnittsgestaltung dafür sorgen, dass in einem Stück des porösen Schlauches der Blutdruck über die Länge konstant bleibt, so werden alle Poren auf dem so entstandenen Porenzylinder als eine Ersatzpore erfasst. Diese Ersatzpore kann groß genug sein, um sie problemlos vermessen zu können. Mehrere solcher Ersatzporen hintereinander geschaltet, ergeben ein Kapillarmodell. Zwischen den Ersatzporen in diesem Modell müssen hydraulische Widerstände vorgesehen werden, die einen Blutdruckabfall entlang des Kapillarmodells gewährleisten. Jeder Ersatzpore muss auch ein eigener „interstitieller Raum“ zugeordnet werden und diese interstitiellen Räume müssen untereinander mit Hilfe von hydraulischen Widerständen ebenfalls verbunden sein. Für das „Interstitium“ im Kapillarmodell können auch elastische Eigenschaften vorgesehen werden und so ein Modell wäre eine echte Nachahmung der natürlichen Kapillare. Damit kann man experimentell nachweisen, dass im Gleichgewichtsfall an einer intakten Kapillare mit geschlossenem Interstitium der parakapillare Strom durch das Interstitium von dem KOD unabhängig ist. Praktisch kann man damit alle Schlussfolgerungen aus der neuen Theorie demonstrieren, die in diesem Abschnitt zu lesen sind und die im nächsten Abschnitt 2.2 mathematisch abgeleitet werden.

Das Experiment beschreibe ich als Hilfsmittel für Wissenschaftler, die mehr auf praktische Erfahrungen setzen. Dazu noch Folgendes:

Als ich am 08.09.1984 zum ersten Mal die wirkliche Rolle des KOD in den Kapillaren theoretisch abgeleitet habe, bekam ich auch Probleme mit meinem eigenen Altdenken im Sinne der Starling'schen Hypothese. Zwei Jahre zuvor hatte ich die Wirkung der Blutdruckamplitude bei der Gewebedurchblutung entdeckt (nachzulesen bei Petrow, 1990c). Damals habe ich all die Erklärungen, die ich heute dem Leser anbiete, selbst nicht gewusst. Jahrelang danach habe ich mit verschiedenen Kapillarmodellen experimentiert, ehe ich mich mit meiner Theorie an die Öffentlichkeit gewandt habe. Von der Richtigkeit meiner Ableitungen war ich voll überzeugt, ich habe es eher nicht verstehen können, dass so viele Wissenschaftler über ein ganzes Jahrhundert die Fehler bei Starling nicht entdeckt haben.

Seit dieser Zeit bis heute ist meiner Arbeit mit viel Unverständnis begegnet worden, erfreulicherweise gab es aber auch Wissenschaftler, die mich unterstützt hatten. Wenn meine jetzige Ausarbeitung immer noch auf Widerstand stoßen sollte, so ist der Grund dafür sicher nur in der ungenügender Art der Beschreibung zu suchen. Die theoretischen Grundlagen meiner Arbeit stehen auf festem wissenschaftlichen Fundament, ganz im Gegensatz zu den laienhaften Vermutungen von Starling aus dem Jahr 1896.

Nach 100 Jahren Starling'scher Hypothese in der Physiologie wird nun folgende Feststellung getroffen:

Die erste und die wichtigste Schlussfolgerung aus der Theorie der Flüssigkeitsdynamik eines porösen Schlauchs (wie es die Kapillaren sind) in einem begrenzten Raum (wie es das Interstitium ist) ist die Tatsache, daß der parakapillare Flüssigkeitsstroms durch das Interstitium im Zustand eines Gleichgewichts allein von dem Blutdruck bestimmt wird und von einer konstanten kolloidosmotischen Druckdifferenz über die Kapillarwand unabhängig ist.

Mit anderen Worten, kann ein beliebig starker KOD den konvektiven Strom durch das Interstitium nicht unterbinden. In jedem Fall wird sich im Interstitium nach Ablauf der Übergangsvorgänge derselbe parakapillare Strom durch das Interstitium wieder einstellen, der auch ohne KOD fließen würde.

Diese Feststellung widerspricht derjenigen grundlegenden Annahme, die Starling dazu veranlasst hat, seine Hypothese aufzustellen (vgl. oben Zitat von Starling, 1896). Starling hat damit die Wirkung des KOD für den kapillaren Flüssigkeitsaustausch an der intakten Kapillarwand falsch interpretiert und heute bedeutet dies das Ende der Ära der Starling'schen Hypothese in der Physiologie der Mikrozirkulation.

Im Falle eines Gleichgewichts beim konstanten Gewebevolumen findet kein Netto-Transport von Flüssigkeit in Richtung Kapillare statt. Da sich die Sogwirkung des KOD auf das Interstitium projiziert, wird dadurch der interstitielle hydraulische Druck (IHD) um den Betrag des KOD gesenkt, s. dazu auch Bild 2b₂ und Bild 2b₃.

Die zweite Schlussfolgerung aus der Theorie der Flüssigkeitsdynamik eines porösen Schlauches (wie es die Kapillaren sind) in einem begrenzten Raum (wie es das Interstitium ist), stellt die Feststellung dar, daß der IHD im intakten Gewebe um den Betrag der kolloidosmotischen Druckdifferenz über der Kapillarwand gesenkt wird.

Die zwei Schlußfolgerungen werden im folgenden Abschnitt 2.2 mathematisch abgeleitet.

2.2 Das mathematische Inventar für die Berechnung der Gewebedurchblutung

Die Kapillare stellt einen porösen Schlauch bestimmter Länge dar, der sich in einer Umgebung mit definierten Eigenschaften befindet: Es ist völlig sinnlos solche Strukturen mit Hilfe von Zusammenhängen wie die Gleichung (1) berechnen zu wollen, da diese Strukturen Systeme mit verteilten Parametern sind. Das ist eine Bezeichnung aus der Systemtheorie. Ein anderes Beispiel für solche Systeme wäre eine Telefonleitung, die sich über Tausende von Kilometern erstreckt. Solche Leitungen werden mit speziellen mathematischen Methoden berechnet. Die Kapillare ist zwar nicht größer als 1mm, sie stellt aber keinen gewöhnlichen Schlauch dar. Sie ist porös und die Millionen Poren auf der Kapillarmembran führen zu einer Ortsabhängigkeit der Parameter entlang der Kapillarlänge. Diese Ortsabhängigkeit verlangt im konkreten Fall, dass die Kapillare scheibchenweise durch Elementarsegmente ersetzt werden muss, die schließlich zu einem summarischen Ersatzschaltbild führen, s. Bild 4. Es gilt dann dieses Ersatzschaltbild mit entsprechenden mathematischen Methoden zu berechnen. Diese Regel gilt auch dann, wenn sich mehrere Kapillaren einen gemeinsamen interstitiellen Raum teilen würden. Funktionell werden sie als eine Ersatzkapillare zusammengefasst.

Andere Berechnungsmöglichkeiten für diese Gewebestrukturen bieten sich nicht an. Daher führt eine sinnvolle Berechnung der Gewebedurchblutung auf jeden Fall zu der hier vorgestellten Lösung. Jeder Versuch, diese Tatsache zu umgehen, wird nur zu Fehlinterpretationen führen, wie das in der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation der Fall war. So gesehen, sind die Ideen von Starling und seinen Nachfolgern nur laienhafte Vorstellungen, die unwissenschaftlich sind und unbedingt verworfen werden müssen.

Eine Kapillardarstellung aus nur zwei Poren wie im Bild 3b₁ stellt eine maximale Vereinfachung dar. Diese Vereinfachung ist aber sinnvoll, weil daraus schon die wichtigsten Schlussfolgerungen für den kapillaren Flüssigkeitsaustausch abgeleitet werden können. Diese Schlussfolgerungen werden auch durch umfangreichere kapillare Approximation voll bestätigt.

Das kapillare Ersatzschaltbild wird zusammengestellt, indem die Eigenschaften der natürlichen Kapillare und ihrer Umgebung durch geeignete Bauelemente ersetzt werden. Dabei müssen verständlicherweise das Ohm'sche Gesetz und andere bekannte physikalische Prinzipien aus der Hydraulik und der Systemtheorie berücksichtigt werden. Die Kapillarnachbildung kann beliebig verfeinert werden und den natürlichen Bedingungen angepasst werden. Hier wurden für diese Nachbildung folgende Parameter verwendet, s. Bild 4a:

- **Der hydraulische Widerstand innerhalb und entlang der Kapillare**

Jedes Kapillarsegment mit der Elementarlänge Δl setzt dem strömenden Blut einen Widerstand entgegen, den wir mit $R_{c\mu}$ bezeichnen, wobei μ einen Index von 1-N darstellt und N die Zahl der Elementarsegmente repräsentiert.

- **Der kapillare Filtrationskoeffizient CFC**

Die Durchlässigkeit der Kapillarwand für Flüssigkeit wird mit der Definition des kapillaren Filtrationskoeffizienten CFC festgelegt. Diese Eigenschaft der Kapillare wird in unserem Fall ebenfalls mit einem Widerstand $R_{q\mu}$ quer zur Kapillarwand zum Ausdruck gebracht. Er ist an jedem Punkt der Kapillare wirksam und nimmt für das zugehörige μ -Segment den genannten Wert ein.

- **Der hydraulische Widerstand auf der interstitiellen Seite entlang der Kapillare**

Das Interstitium, das für jede Gewebeart eine eigene, spezifische Struktur aufweist, leistet gegen den Flüssigkeitsstrom ebenfalls ein entsprechenden Widerstand. Für das Segment mit dem Index μ wird er mit $R_{i\mu}$ bezeichnet.

- **Die KOD Wirkung an der Kapillarwand**

Ganz im Sinne aller bisherigen Erfahrungen in der experimentellen Physiologie, wird zum Ausdruck gebracht, daß der KOD an jedem Punkt der Kapillarwand einen Sog ausübt. Ähnlich wie der Blutdruck P_C stellt der KOD damit eine Kraft dar, die mit einem Vektor π_a als Pfeil in einem Kreis in jedem μ -Segment berücksichtigt wird.

- **Die hydraulische Kapazität C_μ**

Diese Kapazität ist ein Ausdruck für die interstitielle Aufnahmefähigkeit für Flüssigkeit und für die Elastizität der interstitiellen Beschaffenheit (Aufbaustruktur).

Im konkreten Fall erhält man ein summarisches Ersatzschaltbild der Kapillare entsprechend dem Bild 4b. Für die Berechnung der Elementarströme $J_{v\mu}$ entlang der Kapillare und quer zur Kapillarwand wird ebenfalls eine Formel angegeben:

N

$$J_{v\mu} = m_{\mu} \cdot P_{CA} + \sum_{j=1}^N n_{j\mu} \cdot \pi_{dj} \quad (3)$$

$j=1$

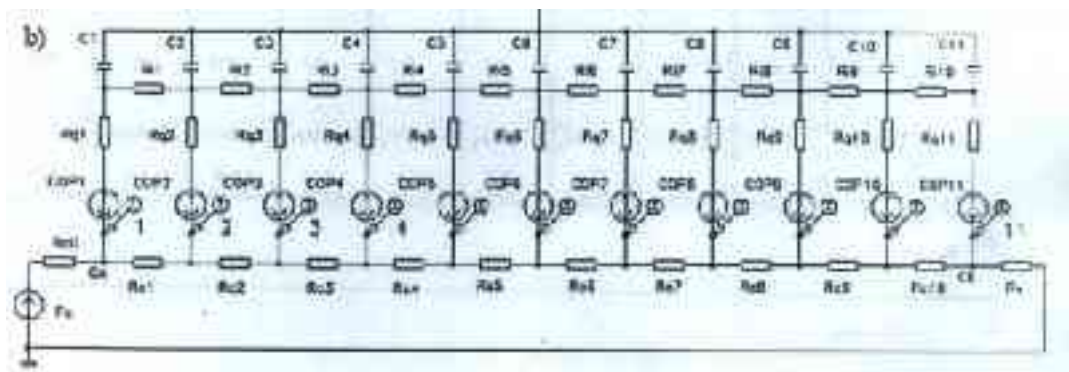
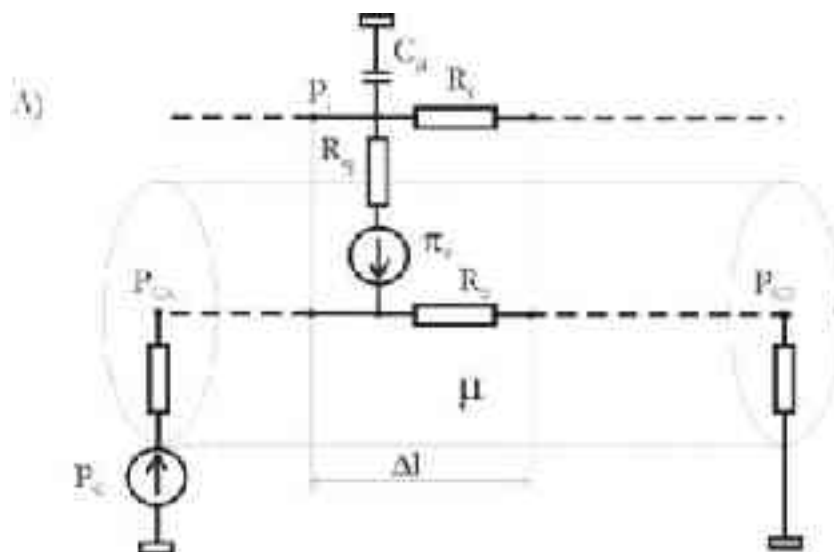


Bild 4. 4a: Darstellung eines Kapillarsegments mit der Länge Δl und den Elementargrößen C, R_c, R_v, R_i und π_d . Viele solche Segmente mit dem Index μ ergeben das summarische Bild der gesamten Kapillare (Bild 4b). P_{CA} und P_{CE} stellen die Blutdruckwerte am Kapillaranfang bzw. am Kapillarende dar. P_i ist der interstitielle hydraulische Druck. 4b: Ersatzschaltbild der Kapillare mit 11 Segmenten. Mit R_{CO} wird der kapillare Vorwiderstand erfasst, R_V ist der Widerstand der venösen Strecke. Die kolloidosmotische Druckdifferenz wird hier mit COP bezeichnet.

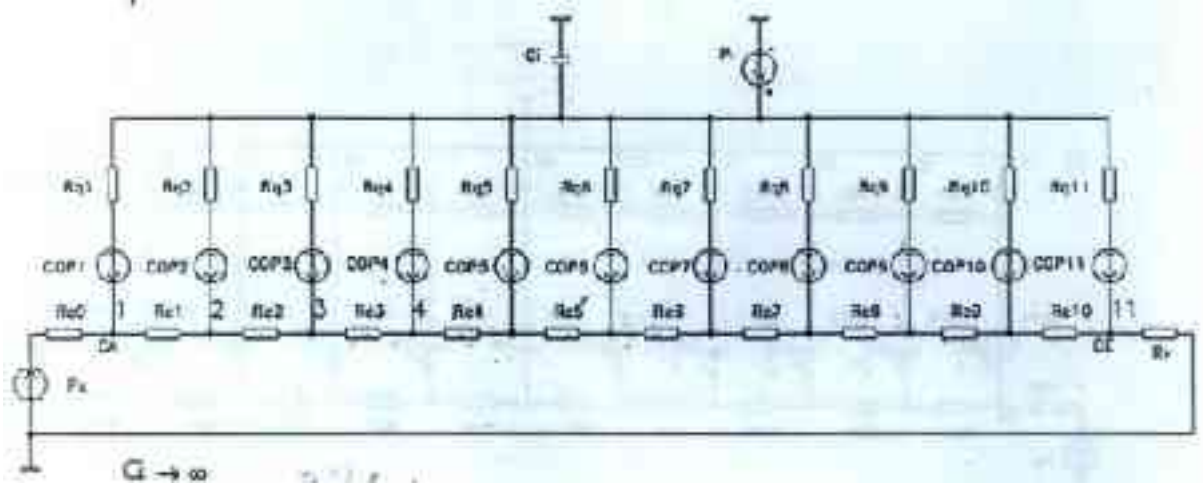
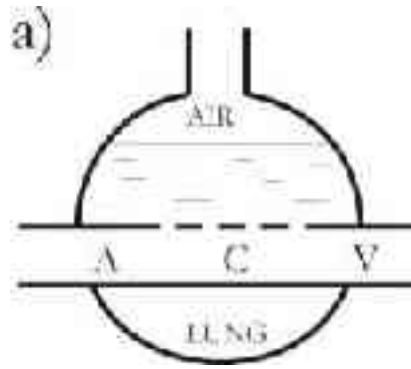
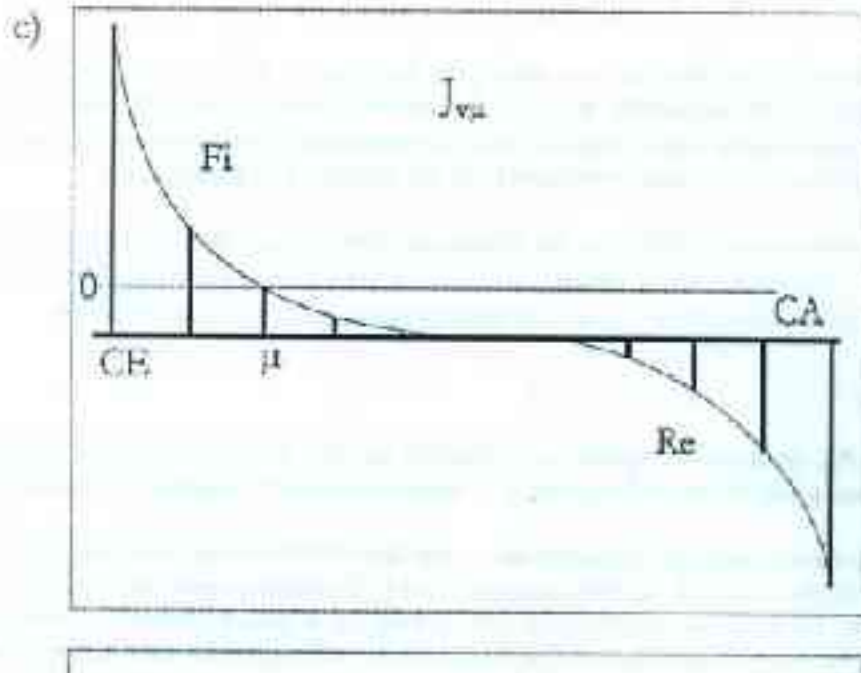
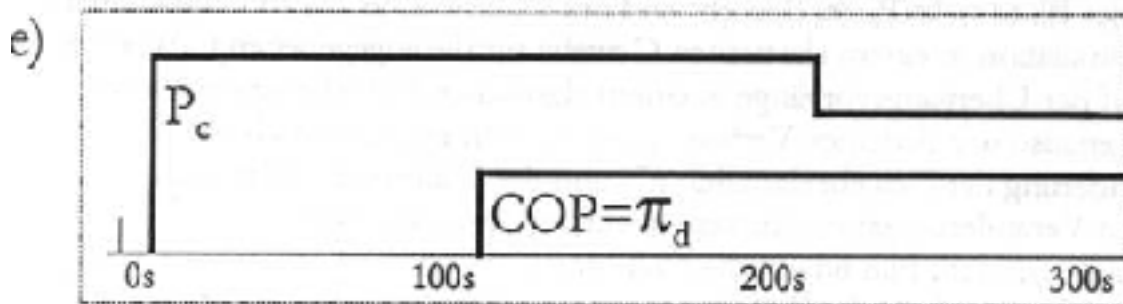
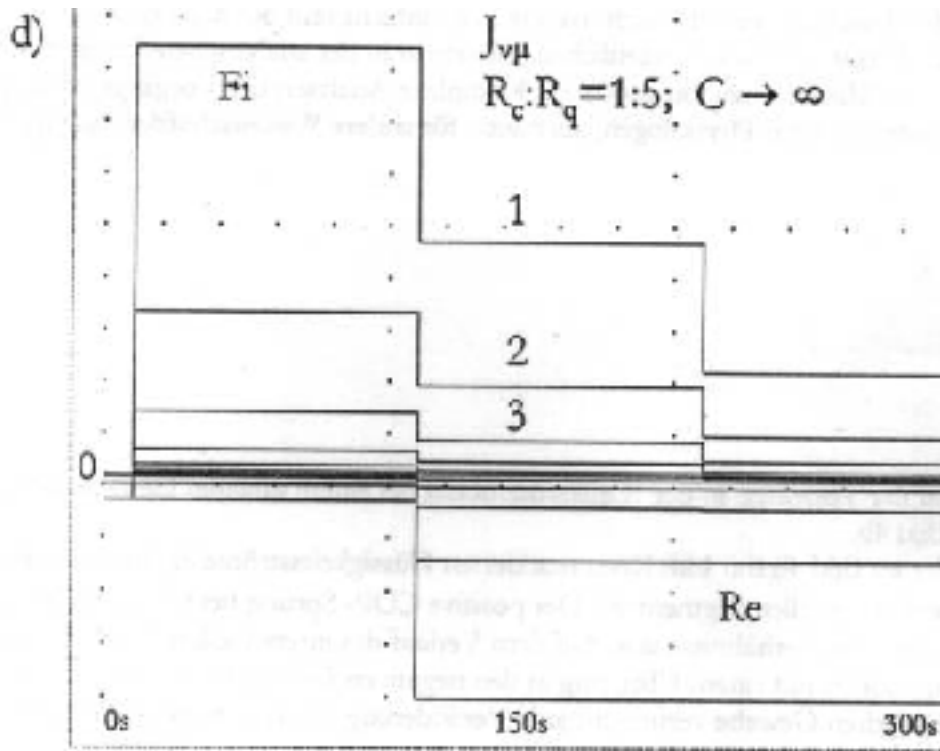


Bild 5. 5a: die pathologische Situation einer mit Wasser gefüllten Lunge entspricht weitgehend der Starling'schen Hypothese und kann zur Demonstration als Versuchsmodell verwendet werden. Mit A,C,V werden der arterielle, der kapillare und der venöse Teil der Blutgefäße bezeichnet; 5b: Das kapillare Ersatzschaltbild beim Lungenödem entsprechend dem Bild 5a; 5c: Verteilung der transkapillaren Ströme entlang der Lungenkapillare für die Zeit $t=150s$ (s. Bild 5d). Die Basislinie wird durch die Wirkung des konstanten IHD nach unten verschoben. 5d: Zeitverlauf der transkapillaren Ströme $J_{v\mu}$ bei $\pi_d=0$ (0s-110s), bei einem relativen Gleichgewicht zwischen Filtration und Resorption (110s-210s) und beim Überwiegen der Resorption (210s-300s). 5e: Zeitverlauf des intrakapillaren Drucks P_C am Anfang der Kapillare und des $COP = \pi_d$ in allen 11 Segmenten. Sie werden für die Simulation der transienten Prozesse im Bild 5d verwendet. Mit $COP = \pi_d$ wird die kolloidosmotische Druckdifferenz bezeichnet; $IHD = P_i = \text{Konst.}$ Alle übrigen Bezeichnungen entsprechen dem Bild 4.





In Gleichung (3) ist P_{cA} der Blutdruck am Anfang der Kapillare, im Bild 4b als eine Quelle mit dem Innenwiderstand gleich Null dargestellt. m und n sind Koeffizienten mit der Dimension eines Leitwertes.

π_d ist die kolloidosmotische Druckdifferenz über die Kapillarwand, die von einem Segment zum anderen auch unterschiedliche Werte einnehmen kann; N ist die Zahl der Kapillarsegmente.

Der effektive Filtrationsdruck (EFD) an der Kapillarwand ist definiert als der Druckabfall über den Widerstand $R_{q\mu}$. Sein qualitativer Verlauf ist deswegen mit der Stromdarstellung in den Bildern 6a und 6b identisch, wenn der Dimensionsfaktor $R_{q\mu}$ auf der Kapillarlänge (Index μ) konstant bleibt:

$$EFD = J_{v\mu} \cdot R_{q\mu} \quad (4)$$

Der Blutdruck $P_{C\mu}$ entlang der Kapillare wird ebenfalls aus dem Bild 4b für die Knotenpunkte 1-11 berechnet. Auf seine grafische Darstellung wurde in dieser Arbeit aus Platzgründen verzichtet.

Die vollständige Berechnung des Kapillarmodells nach dem Bild 4b ist viel einfacher, als der Eindruck entstehen könnte, der uns durch die Gleichungen (3) und (4) vielleicht vermittelt wird. Es existieren Computerprogramme, die die Strom- und Druckprofile entlang der Kapillare punktweise berechnen und die graphische Darstellungen fertig anbieten. Die Analyse jeder beliebigen und noch so komplizierten Situation der Gewebedurchblutung wird dadurch maximal vereinfacht und per Mausklick auf das Drücken eines Buttons reduziert. Das ist ein zwischenzeitlicher Fortschritt in der analytischen Systemtheorie, von dem auch die Theorie der Mikrozirkulation profitiert. Komplexe Analysen der Vorgänge im Kapillarbett werden auf dieser Weise für jeden Physiologen, aber auch für andere Wissenschaftler zugänglich gemacht.

Bild 6: Simulation der Vorgänge an der Kapillarmembran bei einem intakten Gewebe entsprechend der Darstellung im Bild 4b.

6a: Zeitverlauf der im Bild 4b mit I im Kreis markierten Flüssigkeitsströme in einem unelastischen Gewebe (im Bild 4b bei $C=0$ in allen Segmenten). Der positive COP- Sprung bei $t = 150\mu s$ übt überhaupt keinen Einfluß auf die Stromverhältnisse aus. Auf dem Verlauf des interstitiellen Druck P_i wird die Wirkung des COP- Sprungs sofort mit einem Übergang in den negativen Bereich beantwortet, s. Bild 6f;

6b: Bei einem elastischen Gewebe verursacht jede Veränderung des Blutdrucks und des KOD einen Übergangsvorgang;

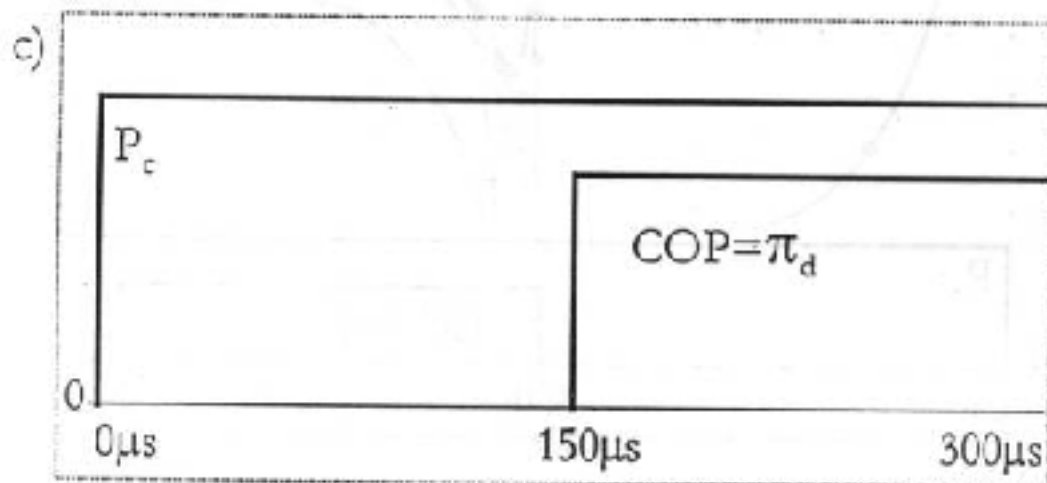
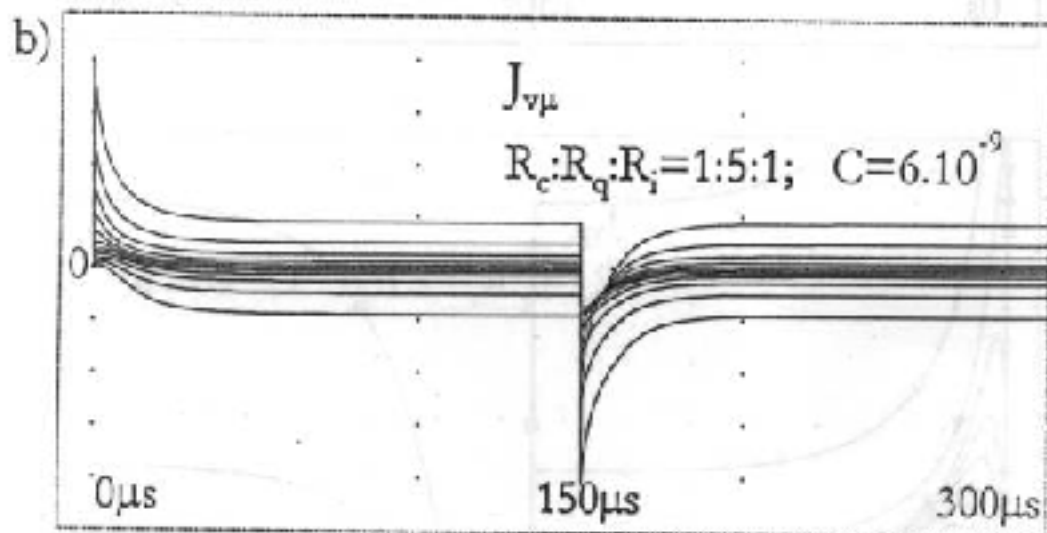
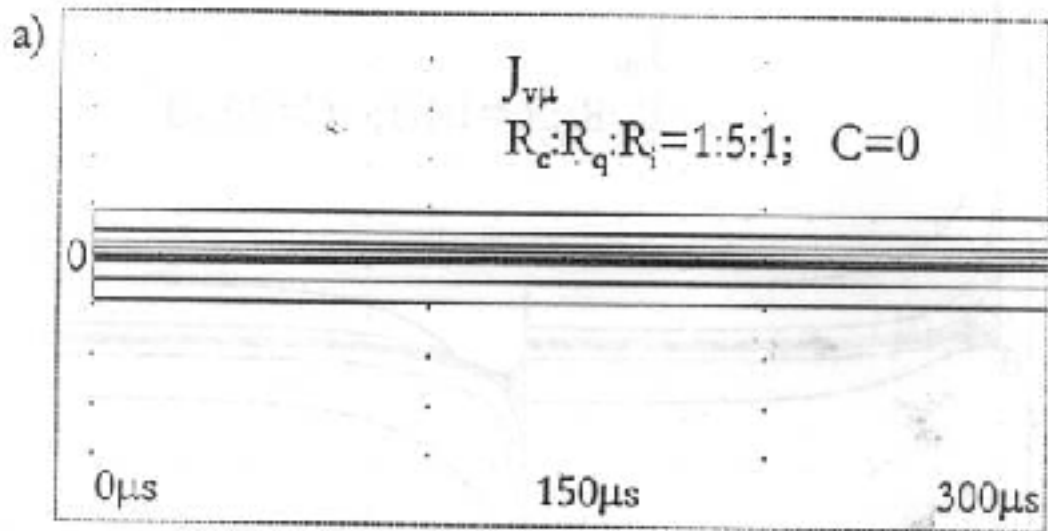
6c: Zeitverlauf des Blutdrucks P_c (s. Bild 4b) und des COP $=\pi d$ in allen 11 Segmenten;

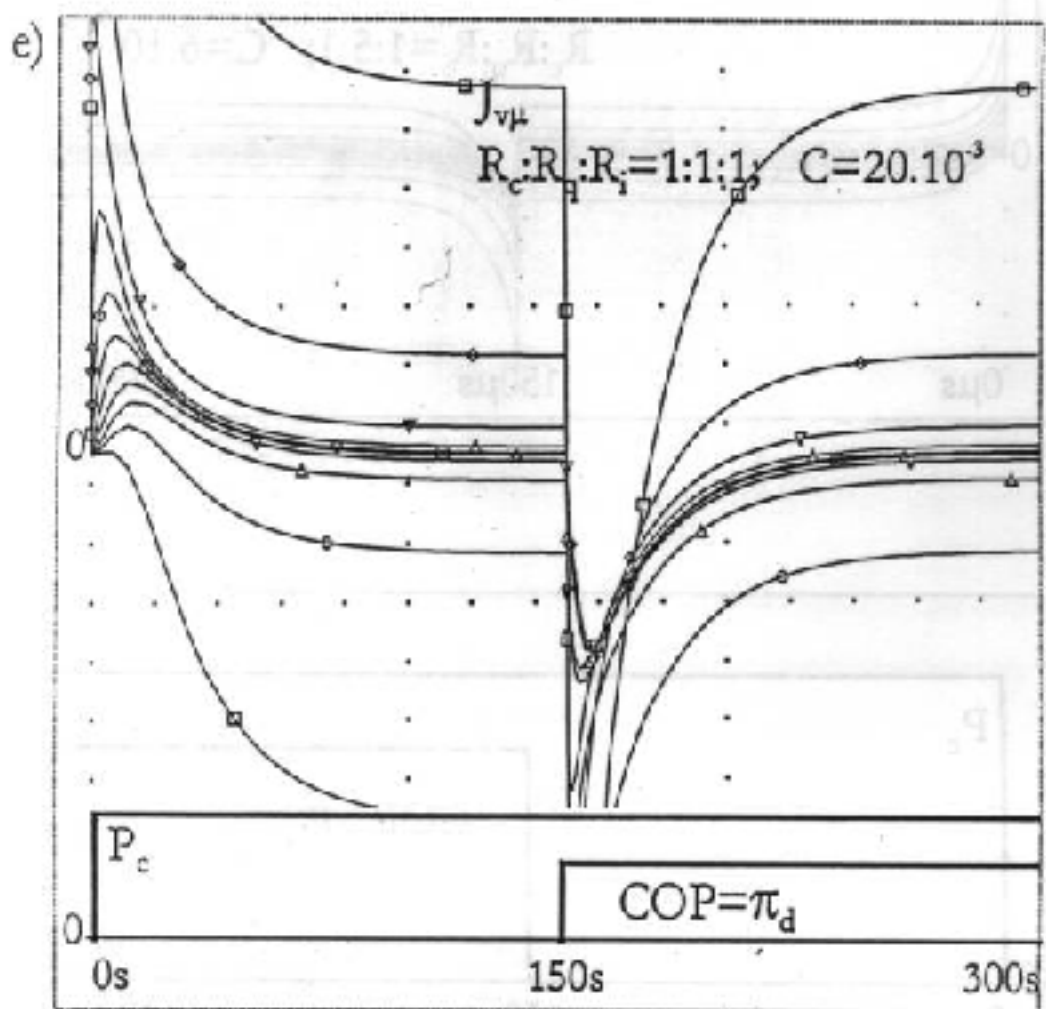
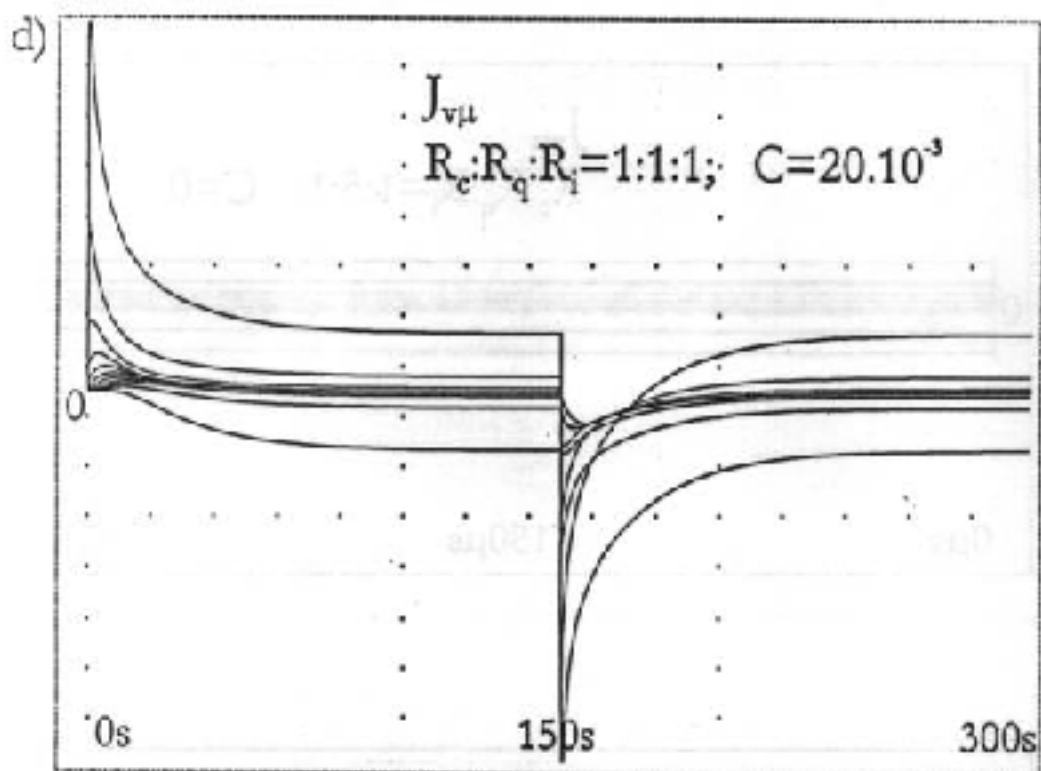
6d, 6e und 6g: Simulation in einem elastischen Gewebe für die angegebenen C-Werte in allen 11 Segmenten. Nach Ablauf der Übergangsvorgänge in einem elastischen Gewebe ist der Zeitverlauf der angegebenen Parameter genauso wie derjenige Verlauf in einem nicht elastischen Gewebe;

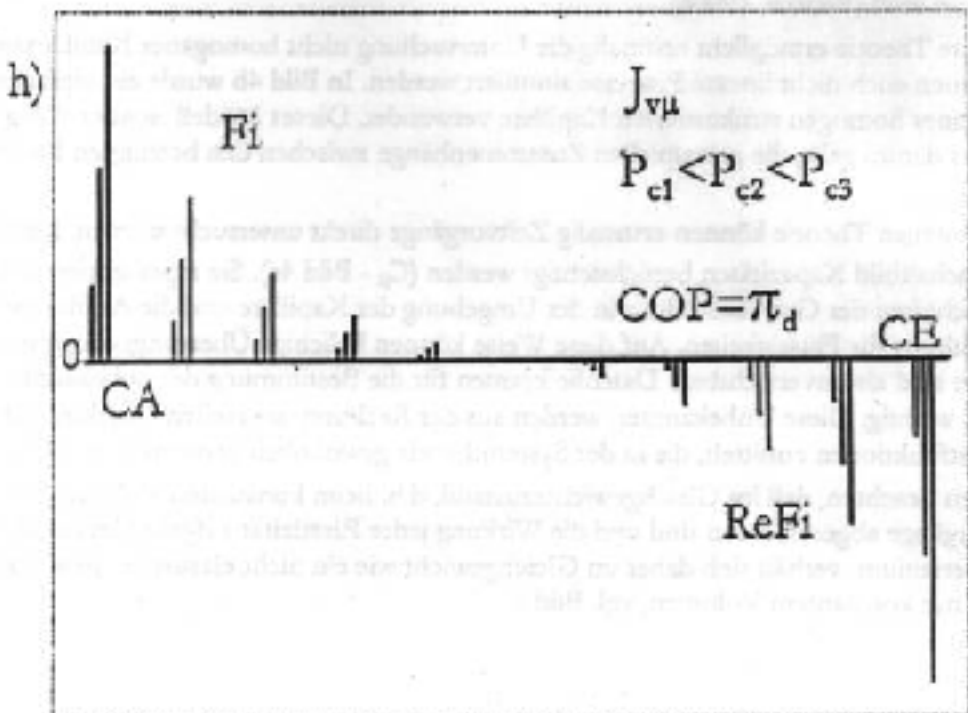
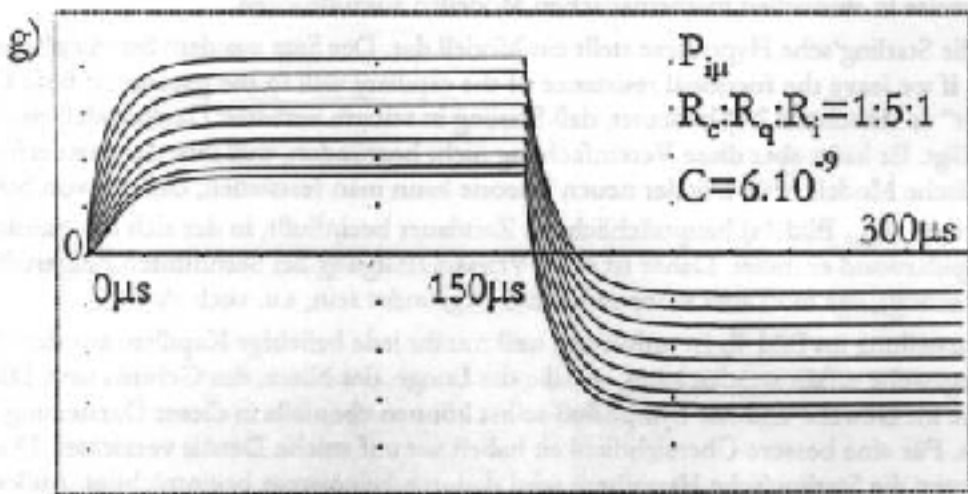
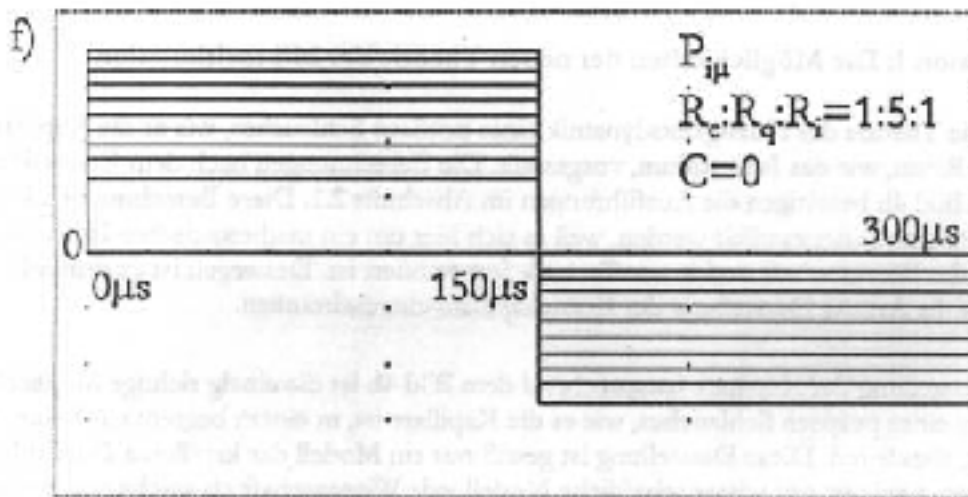
6d: Starke Veränderung der Gewebeelastizität (C) und der Widerstandsrelationen ($R_c:R_q:R_i$) verursachen keine qualitativen Veränderungen im Kurvenverlauf, vgl. dazu Bild 6b;

6e: Detailausschnitt aus dem Bild 6d um die Null-Linie;

6h: Im gesunden Gewebe bleibt das Verhältnis zwischen Filtration (F_i) und Refiltration (ReF_i) stabil auch für starke Veränderungen des Blutdrucks P_c .







3.1 Diskussion 1: Die Möglichkeiten der neuen Theorie der Mikrozirkulation

Es wurde die Theorie der Flüssigkeitsdynamik eines porösen Schlauches, wie es die Kapillare ist, in einem begrenzten Raum, wie das Interstitium, vorgestellt. Die Berechnungen nach dem Ersatzschaltbild entsprechend dem Bild 4b bestätigen die Ausführungen im Abschnitt 2.1. Diese Berechnungen können an sich nicht im geringsten angezweifelt werden, weil es sich hier um ein mathematisches Instrumentarium handelt, das in der Wissenschaft und in der Technik fest etabliert ist. Deswegen ist es sinnvoll, unsere Diskussion nur auf die Art der Darstellung der Ersatzkapillare einzuschränken.

1. Die Darstellung der Kapillare entsprechend dem Bild 4b ist die einzig richtige Möglichkeit, um die Theorie eines porösen Schlauches, wie es die Kapillare ist, in einem begrenzten Raum, wie das Interstitium, abzuleiten. Diese Darstellung ist gewiss nur ein Modell der kapillaren Durchblutung. Das ist richtig so, weil erst das wissenschaftliche Modell jede Wissenschaft als solche auszeichnet: Für jede, noch so unbedeutende praktische Messung gibt es daher immer ein Modell, das die Vorgehensweise beim Messen bestimmen muss. Jeder Wissenschaftler ist deswegen auch bestrebt, seine verbale Ausdrucksweise in sinnvollen mathematischen Modellen auszudrücken.
2. Auch die Starling'sche Hypothese stellt ein Modell dar. Der Satz aus dem Starling'schen Zitat „Moreover, if we leave the frictional resistance of the capillary wall to the passage of fluid through it out of account“ (s. Abschnitt 2.1) bedeutet, daß Starling in seinem verbalen Denkmodell eine Vereinfachung vorschlägt. Er kann aber diese Vereinfachung nicht begründen, weil ihm das dazu erforderliche mathematische Modell fehlt. Mit der neuen Theorie kann man feststellen, dass der von Starling gemeinte Widerstand (R_{μ} - Bild 4a) hauptsächlich die Zeitdauer beeinflusst, in der sich ein transienter Prozess an der Kapillarwand entfaltet. Daher ist seine Vernachlässigung bei bestimmten Fragestellungen durchaus berechtigt, das muss aber wissenschaftlich begründet sein, s.u. auch Punkt 7.
3. Die Darstellung im Bild 4b ist universell, weil mit ihr jede beliebige Kapillare aus den verschiedenster Körpergewebe erfasst werden kann, wie die der Lunge, der Niere, des Gehirns usw. Die Bildung der Lymphe im Gewebe und der Lymphfluss selbst können ebenfalls in dieser Darstellung eingebracht werden. Für eine bessere Übersichtlichkeit haben wir auf solche Details verzichtet. Die Beweisführung gegen die Starling'sche Hypothese wird dadurch keineswegs beeinträchtigt. Außerdem ist die Annahme berechtigt, dass die konvektive Komponente in Richtung der Lymphgefäße vernachlässigbar klein sein muss (Petrov, 1990b).
4. Die neue Theorie ermöglicht erstmalig die Untersuchung nicht homogener Kapillarverhältnisse. Mit ihr können auch nicht lineare Prozesse simuliert werden. In Bild 4b wurde ein einfaches Modell in Form einer homogen strukturierten Kapillare verwendet. Dieses Modell ist aber völlig ausreichend, wenn es darum geht, die prinzipiellen Zusammenhänge zwischen den beteiligten Parametern abzuleiten.
5. Mit der neuen Theorie können erstmalig Zeitvorgänge direkt untersucht werden. Dafür müssen im Ersatzschaltbild Kapazitäten berücksichtigt werden (C_{μ} - Bild 4a). Sie

repräsentieren die elastischen Eigenschaften der Gewebestruktur in der Umgebung der Kapillare und die Aufnahmefähigkeit des Interstitiums für Flüssigkeiten. Auf diese Weise können beliebige Übergangsvorgänge simuliert werden. Sie sind als unverzichtbare Datenlieferanten für die Bestimmung der unbekanntenen Größen im Modell wichtig. Diese Unbekannten werden aus der Reaktion des realen Objektes auf den sogenannten Testfunktionen ermittelt, die in der Systemtheorie gewöhnlich verwendet werden.

6. Es ist zu beachten, dass im Gleichgewichtszustand, d.h. beim konstanten Volumen im Interstitium, die Zeitvorgänge abgeschlossen sind und die Wirkung jeder Elastizität aufgehoben ist. Das Gewebe bzw. das Interstitium verhält sich daher im Gleichgewicht wie ein nicht elastisches geschlossenes Kompartiment mit konstantem Volumen, vgl. Bild 6.
7. Eine wichtige Eigenschaft der Theorie der porösen Schläuche, wie es die Kapillaren sind, lässt sich beim Vergleich zwischen den Bildern 6b und 6d ableiten: Daraus ist ersichtlich, dass der eingezeichnete Kurvenverlauf in seiner Qualität prinzipiell unverändert bleibt. Das gilt für jedes beliebige Verhältnis der Elementargrößen R und C zueinander. Nur die Amplitudenverhältnisse und der Zeitmaßstab ändern sich entsprechend. Mit anderen Worten ist das Gesetz, das die Elementargrößen R und C miteinander verknüpft, invariant gegenüber der Relation dieser Elementargrößen zueinander. Diese Tatsache ermöglicht uns die Untersuchung und die Berechnung der prinzipiellen Zusammenhänge zwischen den Parametern an der Kapillarwand, ohne dass dafür eine einzige praktische Messung erforderlich ist. Dafür setzt man in dem Ersatzschaltbild der Kapillare beliebige R,C- Werte, die man erfahrungsgemäß im Gewebe erwartet. Die Computersimulation ergibt dann den Kurvenverlauf derjenigen Größen, die es zu untersuchen gilt. Das Prinzip der Gewebedurchblutung oder andere Fragestellungen werden auf diese Weise bereits vor dem Experiment am Tier bekannt. Praktische Untersuchungen sollen demzufolge nur zur Bestätigung der theoretischen Berechnung herangezogen werden.

Einige Folgen aus der neu definierten theoretischen Grundlage der Gewebedurchblutung werden an dieser Stelle zusammengefasst:

1. Die wichtigste Schlussfolgerung aus der neuen theoretischen Konzeption ist ohne Zweifel die Feststellung, dass im intakten Gewebe der effektive Filtrationsdruck (EFD) in Richtung des Gewebeinterstitiums nicht um den KOD-Betrag reduziert wird, wie das bisher geglaubt wurde. Diese Feststellung und die Korrektur des kapillaren Filtrationskoeffizienten (CFC) nach oben (Petrow, 1990e) wird die Physiologen vor die Tatsache stellen, dass die tägliche Filtrationsmenge im körperlichen Kapillarnetz das Vielfache dessen beträgt (50-100 mal), was heute als Norm angesehen wird (ca. 20 Liter). Die Physiologie muss neu konzipiert werden.
2. Der Vorteil, den sich die Natur durch den KOD verschafft, ist für die Blutzirkulation im Gewebe von größter Wichtigkeit. Im Vergleich zu einem Zustand „ohne KOD“ kann „mit KOD“ ein viel intensiverer interstitieller Flüssigkeitsstrom produziert werden. Es handelt sich dabei um den parakapillaren Fluss, der für die Ernährung der Zellen und für den Abtransport der Stoffwechselschlacken entscheidend ist. Im Fall „ohne KOD“ hätte dieselbe Stromstärke unter einer belastenden Spannung für alle Bestandteile des Interstitiums zustande kommen können, die für die Gewebefestigkeit verantwortlich sind. Auch ein viel stärkeres „Aufblasen“ der Gewebekapsel hätte ohne KOD als belastender Nebeneffekt hingenommen werden müssen. Mit dem KOD bleibt das Gewebe kompakter und daher lebensfähiger.

3. Bei dem lockeren Bindegewebe wie z.B. beim subcutanen Gewebe oder beim Gewebe unterhalb der serösen Häute muss die Bedingung erfüllt sein, dass der KOD den Blutdruck stets übersteigt. Ohne den KOD würden sich in diesen Gewebearten Ödeme entwickeln, was sie funktionsuntüchtig machen würde. Mit Hilfe des KOD wird dagegen im Interstitium des lockeren Bindegewebes ein subatmosphärischer (negativer) Druck mit einer Sogwirkung erzeugt (s. Bilder 6f und 6g). Aus dieser genialen „Erfindung“ erhält der Körper zwei wichtige Vorteile: (1) In diesem lockeren Bindegewebe fließt ein konvektiver Strom durch das Interstitium weiter, der durch den Blutdruck angetrieben wird. (2) Die Haut und alle serösen Häute im Organismus legen sich infolge der Sogwirkung dem Körper und den inneren Organen dicht an. Aus diesem Grund werden auch dort gespritzte Flüssigkeiten schnell resorbiert.

4. Besonders interessant ist die Anwendung der neuen Theorie für die Erklärung der Funktion der Lungenkapillare: (1) Die Lunge funktioniert nur dann richtig, wenn in der Lungenkapillare der KOD größer ist, als der Blutdruck. Durch die Oberflächenspannung des Flüssigkeitsfilms auf der Luftseite werden die Poren und damit das „Interstitium“ zwischen der äußeren Wand der Lungenkapillare und der darüberliegenden porösen Schichten geschlossen. (2) Im „Interstitium“ der Lungenkapillare herrscht ein subatmosphärischer (negativer) Druck, der durch den KOD des Blutes verursacht wird und für eine „trockene“ Lunge sorgt. (3) In diesem Interstitium fließt ein blutdruckinduzierter konvektiver parakapillarer Flüssigkeitsstrom, der für die Funktion der Lunge an der Kontaktstelle zwischen Blut und Außenwelt sicher von großer Bedeutung ist, z.B. für die Sauerstoffanreicherung des Blutes und für den Abtransport und Verarbeitung von Giften, Bakterien und schädlichen Luftbestandteilen.

5. Eine natürliche Kapillare besteht nicht aus zwei Poren, sondern aus einer Serienschaltung von unzähligen Poren bzw. Porenringen. An diesem porösen Kapillarschlauch stellt sich selbstregelnd ein stabiles Gleichgewicht zwischen Filtration und Refiltration ein, der über physiologisch weite Belastungsgrenzen der Parameterveränderung erhalten bleibt (s. die Bilderserie aus dem Bild 6 und insbesondere Bild 6h). Das bedeutet, daß die alleinige Konstruktion aus der porösen Kapillare und ihrer Umgebung schon die Bedingungen für Stabilität der Gewebepfusion bereitstellt. Der KOD ermöglicht zusätzlich die Intensivierung dieser Gewebepfusion. Diese Eigenschaften sprechen nicht nur für die Zweckmäßigkeit und für die Lebensfähigkeit der Gewebebeschaffenheit, sondern auch für die Richtigkeit unserer Schlussfolgerungen:

Die Blutkapillare und ihre Umgebung in Form eines perikapillaren Zylinders stellt ein sich selbst optimierendes und adaptierendes System dar, das eine stabile und leistungsfähige Versorgung des Gewebes gewährleistet.
--

3.2. Diskussion 2: Die neue Interpretation der isogravimetrischen Methode

Die isogravimetrische Methode galt bisher schlechthin als die Verifikation der Starling'schen Hypothese, weil sie die angebliche Gegenwirkung zwischen Blutdruck und KOD demonstrieren soll.

Im Sinne der neuen Theorie der Mikrozirkulation existiert tatsächlich eine antagonistische Wirkung zwischen Blutdruck und KOD. Sie wirkt sich aber nicht auf den kapillaren Flüssigkeitsaustausch aus, wie einmal Starling vermutet hat, sondern auf den interstitiellen hydraulischen Druck (IHD). Bei der isogravimetrischen Methode kommt es darauf an, im

Zusammenwirken zwischen dem Blutdruck und dem KOD einen konstanten IHD zu erhalten. Nur in diesem Fall bleibt das Gewebevolumen unverändert.

Ein Anstieg des Blutdrucks erhöht das Gewebevolumen aus zwei Gründen:

1. Der höhere Blutdruck verursacht ein Druckgefälle zwischen dem mittleren Druck in den Kapillaren und dem mittleren Druck im Interstitium. Eine bestimmte Menge Flüssigkeit tritt deswegen aus den Kapillaren in das Interstitium über und erhöht den IHD und damit das Gewebevolumen.
2. Der höhere Blutdruck dehnt alle sich im Gewebe befindlichen Gefäße auf der arteriellen Seite. Die Kapillaren werden nicht gedehnt, weil sie porös sind. Insgesamt gesehen ergibt sich dadurch ebenfalls eine Erhöhung des Gewebevolumens.

Der kompensatorische Anstieg des KOD bei der isogravimetrischen Methode senkt den interstitiellen Druck und reduziert das interstitielle Volumen. Dieser Anstieg des KOD wirkt sich aber nicht auf das Gefäßvolumen im Gewebe aus, s.o. Punkt 2. Deswegen wird bei der Isogravimetrie aufwärts (KOD, Blutdruck) einen höheren KOD Betrag zur Kompensation benötigt, als es die theoretische Berechnung ergeben würde. Bei absteigenden Blutdruckwerte verhält sich diese Relation zwischen Blutdruck und KOD gerade umgekehrt. Aus theoretischer Sicht müßte daher die Meßkurve eine Hysteresis aufweisen.

Die isogravimetrische Methode kann aus diesem Grund zur Bestimmung der Dehnungscharakteristik der Gefäße im Gewebe verwendet werden. Mit ihrer Hilfe kann die Druck/Volumencharakteristik des Interstitiums ebenfalls gemessen werden. Diese Daten sind für das theoretische Modell des Gewebes von Bedeutung.

Darüber hinaus ist die isogravimetrische Methode auch ein Beweis dafür, daß das Interstitium geschlossen ist, weil nur bei einem geschlossenen Interstitium jede Volumenveränderung nach einer bestimmten Zeit aufhören würde, s. Diskussion 3, Punkt 15.

Aus der Starling'schen Hypothese folgt, daß bei der isogravimetrischen Methode der Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarwand mit steigendem Blutdruck und KOD unverändert bleibt. Danach wird die isogravimetrische Balance an der Kapillarwand ausgetragen, so daß der effektive Filtrationsdruck (EFD) nach Starling konstant bleiben müßte. Der EFD resultiert hiernach aus der Gegenwirkung zwischen dem Blutdruck und dem KOD und die Druckdifferenz würde stets konstant bleiben, vgl. $20-16=40-36=100-96$.

Die neue Theorie zeigt, dass die isogravimetrische Balance auf der Ebene des IHD ausgetragen wird. Im Gleichgewichtszustand ist der parakapillare Strom von dem KOD unabhängig und wird allein durch den Blutdruck bestimmt. Das bedeutet, dass mit dem Anstieg des Blutdrucks auch die Intensität des Flüssigkeitsaustausches an der Kapillarwand ansteigen wird.

Jeder Experimentator, der mit der isogravimetrischen Methode arbeitet, kann beweisen, dass unsere Schlussfolgerungen richtig sind. Dazu ist es nur notwendig festzustellen, wie sich die Zeit verändert, die für das Auswaschen bestimmter Substanzen aus dem Interstitium notwendig ist.

Mit steigendem Blutdruck und KOD müsste diese Zeit gemäß der Starling'schen Hypothese unverändert bleiben. Nach der neuen Theorie wird sie verkürzt und gerade dieser Fakt wird mit der isogravimetrischen Methode demonstriert.

Auf diese Weise führt die isogravimetrische Methode nicht zur Verifikation der Starling'schen Hypothese, wie das bisher geglaubt wurde. Ganz im Gegenteil, sie ist ein weiteres und beweiskräftiges Argument gegen diese Hypothese.

3.3. Diskussion 3: Die Fehldeutungen in der Starling'schen Hypothese und in der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation

Starling hat vor 100 Jahren erkannt, dass die Flüssigkeit aus dem Gewebeinterstitium vorwiegend direkt in die Kapillaren zurückfindet, was für die damalige Zeit eine beachtliche Leistung war.

In den 100 Jahren, die zwischenzeitlich vergangen sind, blieb leider die Tatsache verborgen, dass auch bei der Gewebedurchblutung die Natur bis ins letzte Detail absolut präzise und zweckmäßig ist. Es hätte somit nicht geschehen dürfen, dass sich Vorstellungen wie die Starling'sche Hypothese so lange behaupten können, obwohl sie nicht effektiv und vor allem durch Instabilität gekennzeichnet sind. Der Physiologie wären dadurch viele Irrtümer erspart geblieben, die im folgenden zusammengefasst werden:

1. Die Starling'sche Idee, daß der KOD an der Kapillarwand im intakten Gewebe die Filtration in das Interstitium verhindern kann, ist falsch. Zwischen dem Blutdruck und dem KOD ist eine sinnvolle Gegenwirkung zwar gegeben, sie greift aber auf der Ebene des IHD. Der Blutdruck erhöht die Druckbelastung des Interstitiums, der KOD senkt sie. Der IHD ist damit der wichtigste Faktor, der den Blutdruck neutralisieren (abfangen) kann. Auch der statische Blutdruck ist in voller Höhe im Interstitium wirksam (s.u. Punkt 18).
2. Die Annahme von Starling, daß der KOD eine Resorption von Flüssigkeit an der Kapillarwand im gesunden Gewebe verursacht (Zitat Starling, Abschnitt 2.0) ist auch falsch, weil im gesunden Gewebe keine Resorption, sondern eine Refiltration stattfindet. Ich führe den Begriff „Refiltration“ ein, um mich von dem Begriff „Resorption“ zu distanzieren, der in der Starling'schen Hypothese ungerechtfertigt verwendet wurde.
3. Der konvektive parakapillare Strom durch das Interstitium teile ich in eine Filtration in das Interstitium (F_i) und eine Refiltration (ReF_i) zurück in die Kapillare- s. Bild 3b₁. Die treibende Kraft für diesen Strom ist die Differenz zwischen dem Blutdruck am Anfang und am Ende der Kapillare. Dieser parakapillare Flüssigkeitsstrom fließt nach dem Ohm'schen Gesetz, vgl. Bild 7. Die Einteilung in Filtration und Refiltration ist rein formell, um den einfließenden und den ausfließenden Anteil dem interstitiellen Raum gegenüber einordnen zu können. Im Zustand eines Gleichgewichts im Gewebe sind die Filtration und die Refiltration einander „automatisch“ angeglichen.
4. Selbst in der Übergangsphase nach einem KOD-Anstieg im Blut wird ein Teil der Gewebsflüssigkeit in die Kapillaren zurückfinden, nicht weil eine Resorption wirksam ist. Der KOD- Anstieg verursacht im Interstitium einen relativen Drucküberschuss, der der

neuen Situation nicht angepasst ist. Ein Teil der interstitiellen Flüssigkeit wird durch diesen Drucküberschuss zurück in die Kapillare getrieben und nicht resorbiert.

5. Eine echte Resorption dagegen findet bei einem ödematösen Gewebe statt, wenn der KOD innerhalb der Kapillaren plötzlich erhöht wird. Das wäre aber eine pathologische Situation, die für das intakte Gewebe nicht repräsentativ ist. Daher müssen die Begriffe Resorption und Refiltration korrekt voneinander abgegrenzt werden. Im übrigen hat Starling seine praktischen Versuche nur an ödematösem Gewebe durchgeführt (Starling 1896). Möglicherweise liegt in diesem Umstand auch die Ursache für seine Fehldeutungen.
6. Eine Refiltration an der Kapillarwand wurde von Starling als „back-filtration“ ebenfalls in Erwägung gezogen. Diese Idee hat er aber als unwahrscheinlich verworfen. Starling hatte nämlich geglaubt, daß die Venolen kollabieren würden, wenn der IHD den venösen Blutdruck übersteigen würde (s. C.C. Michel 1997- S. 10). Das ist eine andere Vermutung von Starling, die ebenfalls falsch ist. Der Beweis dazu kann an dieser Stelle nicht geführt werden, weil das die vorliegende Arbeit unnötig erweitern würde. Aus der Theorie folgt, dass die Venolen unter solchen Bedingungen nicht kollabieren, sondern flattern würden. Der Blutfluss wird dabei nicht unterbrochen.
7. Die Bedeutung der neuen theoretischen Konzeption erkennt auch ein Nichtphysiologe daran, daß wir jetzt in der Lage sind, die Rolle des KOD im kapillaren Flüssigkeitsaustausch richtig einordnen zu können. Jetzt wissen wir, dass der konvektive Nutritivstrom durch das Interstitium bei jedem Blutdruck fließt. Keine noch so starke kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen Interstitium und Kapillare kann ihn verhindern. Die Zellversorgung im Gewebe ist deshalb über das Kapillarnetz optimal gewährleistet. Alle diese Schlussfolgerungen sind sowohl bei Starling, als auch bei der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation völlig undenkbar.
8. Gleichung (1) und die Darstellung im Bild 1 spiegeln nicht die Verhältnisse an einer Kapillare im intakten Gewebe wider, wie das von den Physiologen bisher geglaubt wurde. Sie sind dem pathologischen Fall einer mit Wasser gefüllten Lunge zuzuordnen. Gleichung (1) ist aber dennoch für die Analyse dieser Situation völlig ungeeignet. Die Berechnung eines massiven Lungenödems, wie bei einem Ertrunkenen, erfolgt ebenfalls nach der neuen Methode entsprechend Bild 5.
9. Die Kapillaren stellen Strukturen mit verteilten Parametern dar. Wenn man Gleichung (1) zur Berechnung solcher Strukturen verwenden würde, bedeutet dies, daß man die Länge der Kapillaren zwangsläufig zu einem Punkt reduzieren würde (vgl. dazu Bild 3a).
10. Genau im Sinne dieser Feststellung wird in der Mikrozirkulationsforschung seit Jahrzehnten nach einem festen Wert des interstitiellen hydraulischen Drucks (IHD) gesucht, der in Gleichung (1) eingesetzt werden sollte. Es wurden in dieser Zeit die skurrillsten Meßmethoden entwickelt, die das Bestimmen dieser Größe ermöglichen sollten.
11. Der Organismus ist aber aus verschiedenartigsten Gewebearten gebaut. Und jedes Gewebe muß selbstverständlich seinen eigenen und typischen IHD haben, entsprechend seiner Funktion. Zudem muss man davon ausgehen, dass der IHD entlang der Außenseite einer

porösen Kapillarwand ebenfalls ein Gefälle hat, wie der Blutdruck innerhalb und entlang der gleichen porösen Kapillarwand.

12. Es ist daher völlig sinnlos den IHD messen zu wollen. Keine Messung kann so präzise sein, um den wahren Verlauf des IHD entlang der interstitiellen Seite der Kapillare festzustellen. Doch selbst die besten Messungen nutzen dem Praktiker nichts, wenn er nicht in der Lage ist, sie richtig zu deuten. Auch in Zukunft wird der tatsächliche IHD-Verlauf niemals zu messen sein, er kann aber leicht berechnet werden. Dafür müssen nur bestimmte Randgrößen bekannt sein. Das sind im einzelnen der Blutdruck am Anfang und am Ende der Kapillare, der CFC, die KOD-Druckdifferenz, das elastische Verhalten und die Aufnahmecharakteristik des Interstiziums usw. Im Unterschied zum Verlauf des IHD, sind alle diese Größen reell messbar.
13. Es gibt keinen einzigen Grund für die Annahme, dass der hydraulische Druck im Interstitium an der Außenseite einer porösen Kapillarwand konstant bleiben soll, wenn der Blutdruck oder der KOD an der Innenseite der gleichen Kapillarwand verändert wird. „Aufgrund der fast unüberwindlichen Schwierigkeiten bei der Messung des Gewebedruckes war man allerdings bisher gezwungen, diesen Druck bei in vivo-Experimenten als konstant vorauszusetzen.“ (Papenfuss, 1993- persönliche Mitteilung). Dieses Zitat ist das beste Beispiel, wie eine unhaltbare und geradezu unsinnige Hypothese entstehen kann: Man setzt eine Größe als Konstante voraus, nur weil man sie nicht messen kann! Nicht wissenschaftliche Wege werden gesucht, sondern einfach die fehlende Messmöglichkeit wird als Begründung für diese falsche Annahme $IHD = \text{Konst.}$ genommen. Eine solche Vorgehensweise ist unseriös. Die Entfernung zur Sonne können wir schließlich auch nicht direkt mit der Latte messen. Wir kennen diese Entfernung aber sehr genau, weil ein Gedankenmodell entwickelt wurde, bei dem Sekundärgrößen vermessen werden. Natürlich sind Vereinfachungen oft möglich und bisweilen sogar erwünscht, sie müssen jedoch sinnvoll und begründet sein, damit sie auf dem Wege der Induktion zu allgemeingültigen Erkenntnissen verhelfen können. $IHD = \text{Konst.}$ erfordert aber Bedingungen, die nicht sinnvoll sind und niemals begründet werden können.
14. Die Bedingung einer unendlichen Aufnahmekapazität für das Interstitium ist für kein Gewebe wirklich berechtigt. Diese Bedingung wird aber für eine Annahme $IHD = \text{Konst.}$ direkt gefordert. Niemand wird jedoch zustimmen, daß sich die Kapillaren in einem schier unbegrenzten Flüssigkeitsbehälter befinden oder, daß das Interstitium offen wäre. Dieser Zustand müßte aber gegeben sein, damit die Annahme $IHD = \text{Konst.}$ erfüllt ist.
15. Im Experiment beobachtet man, dass das gesunde Gewebe zu schrumpfen beginnt, wenn der KOD innerhalb der Kapillare plötzlich erhöht wird. Dieser Vorgang ist aber nach kurzer Zeit abgeschlossen. Das ist auch dann der Fall, wenn durch eine entsprechende Versuchsanordnung der KOD weiterhin erhöht bleibt und ein Blutverdünnungseffekt vermieden wird. Das ist der eigentliche Beweis dafür, dass der IHD nicht konstant sein kann. Denn im gesunden Gewebe kann nur ein IHD- Abfall dem Gewebeschrumpfen entgegenwirken: Nur der IHD- Abfall bringt den Rückstrom aus dem Gewebe zum Erliegen und damit das Gewebeschrumpfen zum Stillstand. Bei einem konstanten IHD dagegen würde das Gewebeschrumpfen erst dann aufhören, wenn der initiale KOD-Anstieg auf den ursprünglichen Wert wieder abfällt, weil das Blut wieder verdünnt würde. Diesen Effekt haben wir aber als nicht zutreffend bereits ausgeschlossen.

16. IHD = Konst. hinter der porösen Kapillarwand erfordert einen interstitiellen Raum mit einer unendlichen Aufnahmekapazität für Flüssigkeit. Danach müsste das Interstitium einfach offen sein, aber solche Interstitien gibt es in der Natur nicht. Auch die intakte Lunge präsentiert ein Interstitium, das an der Luftseite durch die Oberflächenspannung der Alveolarflüssigkeit geschlossen ist. Diese Oberflächenspannung verhindert Luftembolien und ermöglicht damit die Lungenatmung. In diesem Lungeninterstitium herrscht ein subatmosphärischer Druck zwischen den mindestens zwei porösen Trennschichten über dem Blutstrom (s. Abschnitt 3.1.).
17. Beim Lungenödem finden wir ein offenes Lungeninterstitium vor, s. Bild 5. Die Kapillaren in den Kiemen der Fische müssten auch ein offenes Interstitium haben. Auch unter bestimmten experimentellen Bedingungen kann ein Interstitium gewaltsam geöffnet werden - z.B. durch Zerstörung der Integrität des kapillaren Zylinders. Das sind die wenigen Ausnahmen in der Tierwelt, bei denen ein konstanter IHD und ein offenes Interstitium in Frage kommen.
18. Bei einem stehenden oder aufrecht gehenden Menschen wirkt im unteren Körperbereich eine Blutdruckkomponente, die den KOD bei weitem übersteigen kann: Der statische Blutdruck kann in diesem Fall nur durch einen entsprechenden Anstieg des IHD kompensiert werden, weil hier der IHD die einzig geeignete Gegenkraft darstellt. Der statische Blutdruck zeigt uns, daß die Eigenfestigkeit des Interstitiums, insbesondere des muskulären Interstitiums, entsprechend groß sein muß, um diese Belastung auszuhalten.
19. Jeder Wissenschaftler muss sich fragen lassen, wie das Gewebe ernährt wird, wenn nach der Starling'schen Hypothese beim Überwiegen des KOD die Filtration ins Interstitium angeblich aufhört. Ein vital-Experiment mit gefärbter Flüssigkeit zeigt aber, dass das Gewebe auch unter diesen Grenzbedingungen erstaunlich schnell durchflutet wird. Diese Beobachtung lässt sich nicht erklären mit einer nun überwiegenden Rolle der Diffusion, wie das bislang versucht wurde. Die echte Diffusion ist viel zu langsam, um die relativ großen Entfernungen im Gewebe mit dieser Schnelligkeit zu überbrücken. Würde man trotzdem an die Diffusion glauben, so gesellt sich zu dem ersten Irrtum mit dem KOD ein zweiter mit der Diffusion. Weiter hilft man sich aus der Verlegenheit, indem man dem Gewebe und dem Blutstrom nicht existierendes Sonderverhalten und fragliche Eigenschaften andichtet. So wird man von einem Irrtum zum anderen verleitet, und aus einer Pseudowissenschaft entsteht letztendlich eine Irrtumsphysiologie. Dabei sind die meisten Vorgänge an der Kapillarwand einfach mit der Anwendung des klassischen Ohm'schen Gesetz zu erklären, s. Bild 7.

Die Verirrungen in der bisherigen Theorie der Mikrozirkulation enden nicht mit den Berichtigungen durch die vorliegende Arbeit. Ich habe an andere Stelle gezeigt, dass die bisherigen Messungen der kapillaren Filtrationskoeffizienten (CFC) fehlerhaft sind. Für das Muskelgewebe sind CFC-Werte um mindestens einen Faktor 10 höher zu veranschlagen, als bisher angenommen wurde (Petrow, 1990e). Bei den klassischen Untersuchungen von Pappenheimer und Soto-Rivera (1948) wurden z.B. folgende Fehler gefunden:

1. Die elastischen Wechselwirkungen im Gewebe wurden nicht berücksichtigt, die bei dieser Messtechnik zu einer unzulässigen Verfälschung der Messergebnisse führen;

2. Durch die Erhöhung des intrakapillaren Drucks wird nicht die kapillare Durchlässigkeit beim Muskel gemessen, sondern der Kehrwert jenes Gleitwiderstandes, der beim passiven Auseinanderziehen der Filamente am tonusfreien und denervierten Muskel entsteht.

Mit einer derartigen Korrektur der CFC-Werte nach oben und mit der neuen Formulierung des effektiven Filtrationsdrucks (EFD- s. Abschnitt 2.) muss auch das alte Konzept der Lymphbildung verworfen werden: Zwischen einer nun viel größer anzunehmenden Filtrationsmenge in das Interstitium und der tatsächlichen Lymphbildung von ca. 2 Liter/Tag entsteht eine Relation, die mit dem bisherigen Modell nicht erklärt werden kann (Petrow, 1990b).

Weiterhin wurden erhebliche Defizite bei der Interpretation der Bedeutung kolloidaler Teilchen im Prozeß der Filtration und Refiltration an der Kapillarwand entdeckt (Petrow, 1990d). Hierbei kann die Definition eines Reflexionskoeffizienten σ nach Stavermann nicht aufrechterhalten werden (Petrow, 1992).

Andere Untersuchungen ergaben völlig neue Aspekte, die die Bedeutung der Blutdruckamplitude und der pulsierenden Art der Durchblutung im Organismus betreffen. Es wurde ein Modell entwickelt, das erstmalig zeigt, wofür die Energie der Blutdruckamplitude im Gewebe verbraucht wird (Petrow, 1990c). Dadurch wird, wie anders nicht erwartet, die Effektivität der Durchblutung gesteigert und die Kapazität des konvektiven Gewebedurchfluß erhöht. Durch diese Erkenntnisse werden andere Vorstellungen irrelevant, die normale pulsatile Gewebepfusion durch nichtpulsatile Art der Durchblutung zu ersetzen versuchen.

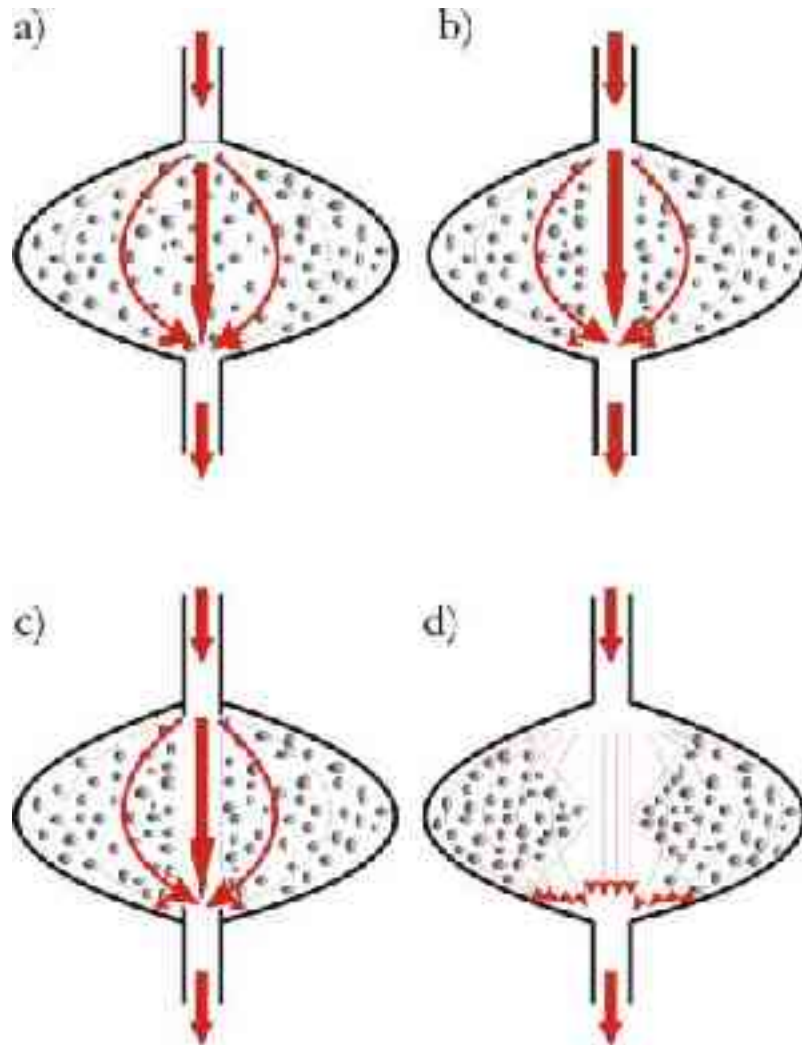


Bild 7: Die kapillare Durchblutung ist in der Regel eine einfache Druckperfusion quer durch das Gewebe. Dabei verteilt sich die Strömung einfach nach dem Ohm'schen Gesetz, genau in der Weise, wie z.B. kleine Kügelchen in einem elastischen Sack am Wasserhahn durchgespült werden, s. Bild 7a. Die Geschwindigkeit des Spülvorganges wird durch den Wasserdruck reguliert und das System bleibt solange stabil, bis der Sack platzt. Bei längerem Spülen werden die Kügelchen aus der Mitte verdrängt. Es erfolgt eine Kanalisierung der Strömung wie das im Bild 7b gezeigt wird. Dieses Spülprinzip bleibt auch dann erhalten, wenn im Kanal eine Membran entstehen würde. Dieses hydraulische Grundprinzip und der Kanalisierungseffekt sind die wichtigsten Mechanismen bei der Neubildung von Kapillaren, z.B. im ödematosen Gewebe nach einer Verletzung, s. Bild 7c;

7d: Stilisierte Gewebebezeichnung zur Darstellung der Wirkung des Ohm'schen Gesetzes - von der Kapillare entfernte Gewebeanteile werden weniger durchgespült, weil sie dem Perfusionsdruck einen größeren Widerstand entgegensetzen.

Der Beitrag der vorliegenden Arbeit besteht in der Entwicklung einer Berechnungsmethode für den Flüssigkeitsaustausch an der Kapillarwand. Diese Methode zeigt erstmalig, dass die bisherige Hypothese nach Starling falsch ist. Gleichzeitig stellt sie den Ausgangspunkt für den Aufbau einer neuen theoretischen Grundlage der Mikrozirkulation dar. Diese Grundlage verändert die bisherigen Konzeptionen in der Physiologie und erscheint bereits im Vorfeld sehr sinnvoll. Sie ist in Bezug auf die Vorteile einer Gewebedurchblutung auch äußerst zweckmäßig;

Im Stoffaustausch an der Kapillarwand stellen der Blutdruck und der KOD keine Kontrahenten dar, wie das bisher geglaubt wurde. Ganz im Gegenteil, sie unterstützen sich gegenseitig bei der Aufgabe der Zellversorgung. Der Vorgang an der Kapillarwand ist stabil bei einer sehr großen Variationsbreite der bestimmenden Parameter, ebenso für die Zeit ($t \rightarrow 0$) und ($t \rightarrow \infty$). Damit erfüllt die neue mathematische Interpretation die Kriterien für Stabilität, Lebensfähigkeit und vor allem für Richtigkeit.

Das starre Gebilde der Starling'schen Hypothese wird durch leistungsfähige dynamische Modelle ersetzt. Versuchsergebnisse werden dadurch voraussehbar und Tierexperimente können nun praxisnah konzipiert werden.

Mit Hilfe der neuen Theorie werden alle analytischen Aufgaben in der Mikrozirkulation maximal vereinfacht und auch dem unerfahrenen Wissenschaftler zugänglich gemacht. Das ist sehr wichtig, denn die bisherigen theoretischen Ausschweifungen auf diesem Gebiet werden weder von einem ausgebildeten Physiologen noch gar von Studenten verstanden.

Im Sinne der neuen Theorie müssen alle bisherigen Vorstellungen über die Mechanismen der Gewebeversorgung korrigiert werden.

Seit vielen Jahrzehnten besteht in der Physiologie ein Streit zwischen Theoretikern und Praktikern, bei dem der Praktizismus unzulässig an Überhand gewonnen hat. In diesem Sinne wird sicher auch die neue Theorie mit der völlig sinnlosen Standardfrage konfrontiert werden, ob ich praktische Messungen durchgeführt habe. Die Antwort darauf findet der Leser im Abschnitt 2.2, Punkt 7.

Unsere Auswertung wird diesem Streit ein Ende bereiten, denn sie zeigt eine verheerende Bilanz der bisherigen Uneinigkeit - der alte Praktizismus in der Physiologie hat in den vergangenen 100 Jahren unübersehbare Folgen hinterlassen: Die laienhaften Vorstellungen in der Starling'schen Hypothese konnten sich so lange nur behaupten, weil in der Physiologie bedeutende theoretische Leistungen aus dieser Zeit, insbesondere auf dem Gebiet der Systemtheorie, offensichtlich ignoriert worden sind.

Jedes Messen stellt mit Sicherheit eine Tat ins Ungewisse dar, wenn es ohne fundierten theoretischen Grundlagen erfolgen würde. Es ist daher unklar, wieviel Forschungspotential für „blindes“ Messen und für diese „Maulwurf- Messwissenschaft“ in der Physiologie während der ganzen 100 Jahre unnötig verbraucht wurde. In dieser Zeit wurden Millionen von Messdaten unter falschen Voraussetzungen erhoben.

Ebenso wie falsches Denken nicht zum richtigen Handeln führen kann, kann auch keine noch so einfache praktische Messung erfolgen, ohne dass vorher eine klare theoretische Vorstellung über die Zusammenhänge am gemessenen Objekt erarbeitet wird. Es versteht sich von selbst, dass sie praxisnah, einfach und effektiv, sinnvoll und vor allem zweckmäßig sein muss.

Wer die Ausführungen der vorliegenden Arbeit nicht verstehen will und zum Umdenken nicht bereit ist, wird nicht evaluieren (bewerten) können, was in den vergangenen 100 Jahren in der physiologischen Theorie und Praxis hätte anders interpretiert, vermessen, prognostiziert oder therapiert werden müssen.

Die neue Theorie der Mikrozirkulation stellt einfache Mathematik dar und ist daher genauso richtig, wie nur Mathematik richtig sein kann. In der vorliegenden Arbeit wurde keine einzige Hypothese aufgebaut, sondern nur ein mathematisches Inventar angegeben. Seine Anwendung für die Berechnung der Vorgänge an der Kapillarwand ist nicht nur geeignet. Aus wissenschaftlicher und logischer Sicht ist diese Berechnungsweise zwingend.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen,

Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

© 2000 DANIMED Verlag, Bad Tölz (Obb.) Dr. Dr. Jordan M. Petrow

Literaturverzeichnis:

Landis, E.M. (1927).

Micro-injektion studies of capillary permeability II. The relation between capillary pressure and the rate at which fluid passes through the walls of single capillaries. *American Journal of Physiology* **82**, 217-238.

Michel, C.C. (1997).

Starling: The Formulation of his Hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 Years. *Experimental Physiology* (1997), **82**, 1-30.

Pappenheimer, J.R., A. Soto-Rivera (1948).

Effective osmotic pressure of the plasma proteins and other quantities associated with the capillary circulation in the hindlimbs of cats and dogs. *Am. J. physiol.* **152**, 471-491.

Petrow, J.M. (1990a).

Theorie der Mikrozirkulation, Teil 1: Die Fehlinterpretationen in der Starling'schen Hypothese der Mikrozirkulation. *Z. gesamte inn. Med.* **45**, H18, 531-535.

Petrow, J.M. (1990b).

Theorie der Mikrozirkulation, Teil 2: Die Probleme der Mikrozirkulation aus der Sicht der neuen theoretischen Konzeption. *Z. gesamte inn. Med.* **45**, H18, 535-540.

Petrow, J.M. (1990c).

Theorie der Mikrozirkulation, Teil 3. Die Rolle der Blutdruckamplitude bei der Mikrozirkulation im Gewebe. *Z. gesamte inn. Med.* **45** H21, 633-638.

Petrow, J.M. (1990d).

Theorie der Mikrozirkulation, Teil 4: Die Bewegung von Molekülen durch semipermeable Membranen. *Z. gesamte inn. Med.* **45** H23, 695-703.

Petrow, J.M. (1990e).

Neue Methode zur Bestimmung des kapillären Filtrationskoeffizienten im Gewebe. Teil 1 und Teil 2. Z. gesamte inn. Med. **45** H5, 137-144.

Petrow, J.M. (1992).

Kritik an der Anwendung des Reflexionskoeffizienten σ nach Stavermann in der Theorie der Mikrozirkulation. Z. gesamte inn. Med. **47** H2, 78-82.

Starling, E.H. (1896).

On the absorption of fluids from connective tissue spaces. Journal of Physiology **19**, 312-326.

ZURÜCK