

WALDEMAR OLSZEWSKI

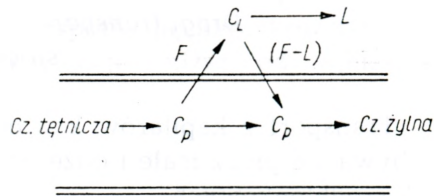
MECHANIZM TWORZENIA I PRZEPLYWU CHŁONKI

Zespół Chirurgii Transplantacyjnej Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

Podstawowe założenia

Chłonka jest częścią płynu śródmiąższowego, który odplywa z przestrzeni śródmiąższowej drogą naczyń chłonnych. Jej objętość i skład, tak jak całego płynu śródmiąższowego, warunkuje błona kapilarna, czyli tzw. bariera krew-chłonka. Utrzymanie składu zależne jest głównie od procesu dyfuzji substancji rozpuszczalnych osocza, zaś objętości od procesu filtracji i absorpcji. Opierając się na teorii tworzenia chłonki opracowanej przez *Drinkera* [18] można przedstawić proces powstawania chłonki, a w tym i transportu substancji wielkocząsteczkowych z krwi do chłonki w sposób wyrażony na ryc. 1.

Ryc. 1. Tworzenie chłonki, transport substancji wielkocząsteczkowych z krwi do chłonki. C_p — stężenie substancji wielkocząsteczkowych w osoczu, F — objętość przesączu, C_L — stężenie substancji wielkocząsteczkowych w płynie śródmiąższowym i chłonce, L — objętość chłonki, $(F-L)$ — objętość płynu wchłanianego z powrotem do kapilaru żylnego (wg *Renkina*, 59).



Z ryciny 1 [59] wynika, iż ilość substancji transportowanej przez błonę kapilarną na zewnątrz w jednostce czasu wynosi:

$$M_F = \frac{C_p F}{K}$$

gdzie C_p jest stężeniem substancji wielkocząsteczkowych w osoczu, F objętością przesączu, K stałą charakteryzującą efekt sita molekularnego błony, czyli stosunek efektywnego pola dyfuzji rozpuszczalnika do pola

dyfuzji cząsteczek rozpuszczalnych substancji. W części żyłnej kapilaru część płynu wraca z przestrzeni śródmiąższowej do światła naczynia, zaś część, która pozostała, stanowi chłonkę. Część wchłoniętą można wyrazić wzorem:

$$M_{-F} = \frac{C_L (F-L)}{K}$$

gdzie C_L jest stężeniem substancji wielkocząsteczkowych w płynie śródmiąższowym, L objętością chłonki. Na całej długości kapilaru C_p jest wyższe od C_L , stąd stała dyfuzja cząsteczek na zewnątrz naczynia. Ilość transportowana w jednostce czasu drogą dyfuzji wyniesie wg prawa Ficka:

$$M_D = (C_p - C_L) P$$

gdzie P jest symbolem przepuszczalności błony kapilarnej dla rozpuszczonych cząsteczek.

Cały transport substancji wysokocząsteczkowych z krwi do chłonki można więc wyrazić sumą procesu filtracji, absorpcji i dyfuzji, a więc

$$M_L = M_F - M_{-F} + M_D$$

M_L można także wyrazić jako iloczyn stężenia substancji w płynie śródmiąższowym przez objętość chłonki.

Ponieważ skład płynu śródmiąższowego i chłonki warunkowany jest procesem dyfuzji (następstwo różnicy stężeń), a objętość procesem filtracji i absorpcji (następstwo różnicy ciśnień hydrostatycznych), należy z roboczego punktu widzenia analizować oba te procesy z osobna. Oczywiście w rzeczywistości obydwa te procesy przebiegają jednocześnie.

Drogi transportu z kapilarów do przestrzeni śródmiąższowej

Transport z kapilarów krwionośnych do przestrzeni śródmiąższowej odbywa się przez małe i duże pory oraz przez błonę i cytoplazmę komórek śródbłonkowych.

Garlick i *Renkin* [23] ustalili, badając kinetykę transportu przez błonę kapilarną cząsteczek o różnej wielkości, iż istnieją dwa rodzaje porów kapilarnych, jeden o średnicy 40 Å, drugi 800 Å. Mogą przez nie być transportowane substancje o średnicy cząsteczek odpowiadającej średnicy tych porów, z tym, iż cząsteczki o średnicy 250 Å mogą także być przenoszone drogą przezkomórkową.

Jeden duży por o średnicy 800 Å przypada na 70 000 małych porów o średnicy 40 Å. Makrocząsteczki o średnicy nieco mniejszej od średnicy małych porów mogą być transportowane przez obydwa rodzaje porów

oraz drogą przezkomórkową. Albuminy (c. cz. 69 000) przechodzą w połowie przez pory, w połowie przez komórki. Spośród cząsteczek o c. cz. 10 000 jedynie $\frac{1}{10}$ jest przenoszona poprzez śródbłonki. Woda i substancje niskocząsteczkowe przechodzą prawie w całości przez pory. Z uzyskanych przez *Renkina* danych wynika, iż transport substancji o c. cz. 1—20 tysięcy jest praktycznie nieograniczony. Odbywa się on przez pory o średnicy 40Å. Grupa substancji o ciężarze od 20 do 400 tysięcy ma transport znacznie ograniczony z tym, iż różnice w ograniczeniu transportu w samej grupie są niewielkie. Transport ten odbywa się przez duże pory [27, 42] i drogą przezkomórkową.

System małych porów wydaje się służyć szybkiej wymianie substancji ważnych dla metabolizmu tkankowego i równowagi jonowej. System dużych porów pozwala na dystrybucję białek (hormonów, przeciwciał itp.).

Transport przezkomórkowy polega na przenoszeniu substancji z krwi do płynu śródmiąższowego (i odwrotnie) przez cytoplazmę komórki, w pęcherzykach o średnicy ok. 700 Å [49]. Pęcherzyki te otoczone są błoną o strukturze identycznej jak struktura błony plazmatycznej otaczającej komórkę śródbłonka. Niektóre pęcherzyki otwierają się do światła naczynia, niektóre do przestrzeni tkankowej. Są one rozmieszczone głównie na obwodzie komórki. Mechanizm transportu drogą pęcherzyków nie jest jasny. Wiadomo, iż służy on przenoszeniu substancji wysokocząsteczkowych z osocza do płynu śródmiąższowego [11, 49]. Wydaje się, iż za przechodzenie pęcherzyków przez cytoplazmę odpowiedzialne są ruchy Browna. Nie byłby to więc transport czynny. Wg wyliczeń *Renkina* i *Garlicka* [23] wielkość transportu pęcherzykowego wynosi w łapie psa 0,02 ml/min \times 100 g, a więc jest niższa od najniższego przepływu chłonnego.

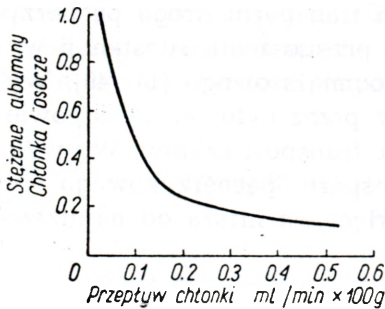
Transport dyfuzyjny

Transport drogą dyfuzji odbywa się przez całą powierzchnię ściany naczyń włosowatych. Jego wielkość zależy od przepuszczalności błony kapilarnej. Przepuszczalność kapilarna zaś zależy od wielkości i ilości porów międzykomórkowych oraz od porów błony komórek śródbłonkowych. Cząsteczki różnej wielkości przechodzą przez błonę kapilarną w różnej ilości i z różną prędkością [52]. Im większy promień cząsteczki tym mniejsza dla niej przepuszczalność błony kapilarnej. Mamy tu do czynienia z tzw. ograniczoną dyfuzją [50, 52].

Spółród składników osocza woda ma najmniejszą cząsteczkę, stąd największy współczynnik dyfuzji. Inne składniki niskocząsteczkowe jak mocznik, chlorek sodu, glukoza dyfundują szybko, ale jak wspomniano, z prędkością odwrotnie proporcjonalną do promienia cząsteczki. Wyliczone tu przykładowo substancje są nierozpuszczalne w tłuszczach. Należy pamiętać, iż substancje lipofobowe mają z reguły znacznie wyższe współczynniki dyfuzji [58].

Garlick i Renkin [23] w r. 1970 określili dokładnie kinetykę transportu substancji wysokocząsteczkowych, w tym i białek, z osocza do płynu śródmiąższowego i chłonki.

Badali oni transport endogennej albuminy oraz dekstranów o c.c.z. od 8 000 do 500 000. Stężenia badanych substancji w osoczu były stałe. Zbiórka chłonki była prowadzona tak długo, aż osiągnięto niezmienny się stosunek stężeń badanej substancji chłonka/osocze (R). Autorzy stwierdzili, że zarówno dyfuzja jak i przepływ masowy (*bulk flow*) były odpowiedzialne za wysycenie przestrzeni chłonnej substancjami nawet o tak wysokim c.c.z. jak 500 000. Zasadniczą barierą w transporcie krew-chłonka była ściana kapilaru krwionośnego, a nie struktury przestrzeni śród-



Ryc. 2. Wpływ przepływu chłonki na stosunek stężeń albumin chłonka/osocze u psa (wg Garlicka, 23). Im wyższy przepływ tym niższe stężenie albumin.

miąższowej czy też kapilary chłonne. Stosunek stężeń białek chłonka/osocze był odwrotnie proporcjonalny do objętości wytwarzanej chłonki (ryc. 2).

Jak widać z ryciny 2, niski stosunek stężeń białka chłonka/osocze przy wysokiej objętości chłonki jest wynikiem ograniczonej przepuszczalności błony kapilarnej dla cząsteczek o wzrastającym promieniu. Dla wyliczenia wartości przepuszczalności zaproponowano wzór [34, 59]:

$$PS = L \left(\frac{R}{1 - R} \right)$$

po przekształceniu

$$R = \frac{C_L}{C_p} = \frac{PS}{L + PS}$$

gdzie:

- PS — „zdolność transportowa” — iloczyn przepuszczalności i pola powierzchni kapilarnej w jednostce czasu i objętości,
 L — objętość chłonki,
 R — stosunek stężeń chłonki (C_L) osocze (C_p).

PS w liczniku wskazuje na ilość białka dyfundującego z osocza, PS w mianowniku na ilość dyfundującą z powrotem. Średnie wartości PS dla albumin w łapie psa wynoszą $0,4 \text{ ml/min} \times 100 \text{ g}$.

Przedstawiony wzór pozwala, znając stężenie białka w chłonce i osoczu, objętość chłonki oraz przybliżoną powierzchnię kapilarną, określić współczynnik przepuszczalności. Wzór ma szczególną wartość dla określenia wielkości transportu.

W założeniu wzoru jedna rzecz może być dyskusyjna, mianowicie PS w mianowniku, czyli wsteczna dyfuzja białek do światła kapilarów oraz wsteczny transport przezkomórkowy. *Larson* i in. [40] kwestionują możliwość istnienia takiego mechanizmu wyliczając, iż ilość białka przechodzącego przez ścianę kapilarną do przestrzeni tkankowej jest prawie taka sama jak transportowanego drogą chłonną z powrotem do krążenia krwi. Wynikałoby stąd, iż transport białek jest prawie całkowicie jednokierunkowy — na zewnątrz kapilaru. Stąd najważniejszym dla transportu białek byłby mechanizm filtracji.

Transport filtracyjny

Dlaczego płyn pozostaje w kapilarach krwionośnych, kiedy ich ściana jest przepuszczalna dla wody, a także płyn ten znajduje się w kapilarach pod ciśnieniem. Na pytanie to znalazł odpowiedź *Starling* w r. 1896 [66]. Wskazał on, jakie siły utrzymują wodę w przestrzeni wewnątrznaczyniowej, ujmując to we wzór:

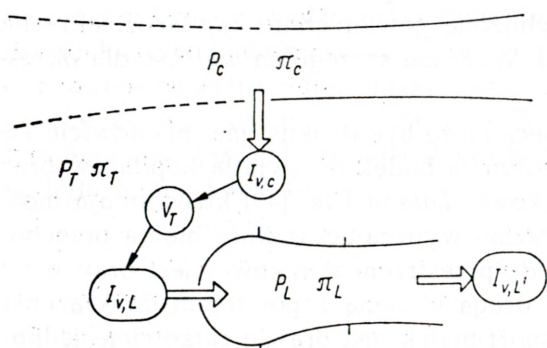
$$I_v = K_f (P_c - P_T) - (\Pi_c - \Pi_T)$$

gdzie:

- I_v — objętość net płynu filtrowanego,
 K_f — współczynnik filtracji (przepuszczalność kapilarna przez pole powierzchni filtracji kapilarnej),
 P_c — wewnątrznaczyniowe ciśnienie hydrostatyczne,
 P_T — hydrostatyczne ciśnienie tkankowe,

- Π_c — ciśnienie onkotyczne osocza w kapilarach,
 Π_T — ciśnienie onkotyczne płynu śródmiąższowego.

W ostatnich latach zaczęto poddawać pod wątpliwość niektóre założenia koncepcji *Starlinga*. I tak wątpliwym stało się założenie, iż przepuszczalność dla wody i substancji rozpuszczalnych jest taka sama wzdłuż całej długości kapilaru, oraz to, iż zmiany w ciśnieniu hydrostatycznym i onkotycznym płynu śródmiąższowego nie mają większego znaczenia. Wykazano, iż przepuszczalność żylnych części kapilarów jest co najmniej 2-krotnie wyższa niż części tętniczej [74], pole powierzchni żył pozakapilarnych jest $6 \times$ większe niż pole powierzchni kapila-



Ryc. 3. Schemat kapilaru krwionośnego, przestrzeni śródmiąższowej oraz początkowego naczynia chłonnego (zwanego dawniej kapilarem chłonnym). P_c , P_T , P_L — ciśnienia hydrostatyczne płynu odpowiednio w kapilarze krwionośnym, przestrzeni śródmiąższowej i początkowym naczyniu chłonnym, Π_c , Π_T , Π_L — ciśnienia onkotyczne, $J_{v,c}$ — objętość net płynu filtrowanego do przestrzeni śródmiąższowej, $J_{v,L}$ — objętość płynu śródmiąższowego wpływającego do początkowego naczynia chłonnego, $J_{v,L'}$ — objętość płynu odpływającego z tego naczynia.

rów [73]. Ciśnienie onkotyczne białek oraz ciśnienie hydrostatyczne płynu śródmiąższowego odgrywają zaś zasadniczą rolę w regulacji objętości płynu śródmiąższowego [28].

Niemniej jednak wzór Starlinga pozwala na ciągle najdoskonalsze tłumaczenie mechanizmów regulacji objętości płynu śródmiąższowego (i chłonki). W dalszej części artykułu zostanie przedstawiona w oparciu o wzór Starlinga rola czynników wewnątrznaczyniowych i tkankowych w utrzymaniu objętości płynu śródmiąższowego i chłonki (ryc. 3).

Objętość płynu transportowanego przez ścianę kapilaru do przestrzeni śródmiąższowej

Zgodnie ze wzorem Starlinga należy zacząć analizę procesu filtracji od określenia współczynnika filtracji (K_f , c). Jest to stała dla danego układu błona kapilarna-rozpuszczalnik i wskazuje wielkość net filtracji płynu w stosunku do ciśnień działających przez błonę. Współczynniki filtracji mierzone są zwykle w izolowanych perfundowanych tkankach,

gdzie można odpowiednio regulować ciśnienia, zmiany wagi itp. Pomiaru te dają wartości jedynie przybliżone. Wynika to z heterogenności porowatości kapilarów, nawet w tej samej tkance, oraz fizjologicznych, czynnościowych zmian porowatości. Dotyczy to np. tzw. efektu „rozciągnięcia porów” [64] pojawiającego się pod wpływem wysokich ciśnień hydrostatycznych w kapilarach [55]. Zjawisko to obserwuje się najczęściej po nagłym zwiększeniu objętości osocza. „Rozciągnięcie porów” powoduje wzrost transportu płynu proporcjonalny do czwartej potęgi promienia rozszerzonych porów.

Zmierzone w warunkach normalnych współczynniki filtracji wynoszą dla łapy psa 0,015 ml/min/100 g/mmHg [50], dla jelita 0,11—0,37 [34], dla mięśnia sercowego 0,32 [70], dla tkanki płucnej 0,03—0,26 [22].

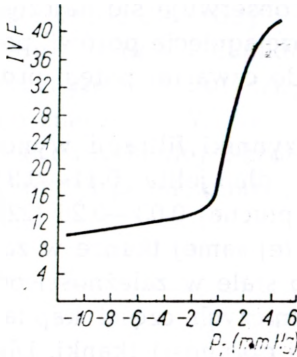
Ciśnienie kapilarne (P_c) wykazuje wahania w tej samej tkance w zakresie 10—30 mm Hg, przy czym zmienia się ono stale w zależności od stopnia otwarcia kapilarów. Przeciętnie 80% tętnicznych części kapilarów pozostaje zamknięte w warunkach normalnej czynności tkanki. Dla obliczeń wielkości filtracji najbardziej przydatne jest więc oparcie się o wartości ciśnienia żylnego. Ciśnienie hydrostatyczne w części żylnych kapilarów zależy bowiem głównie od wysokości ciśnienia żylnego. Nie ma mechanizmu, który zabezpieczałby naczynia włosowate przed zmianami w ciśnieniu żylnym.

Ciśnienie płynu śródmiąższowego (P_T) jest niższe od atmosferycznego i wynosi przeciętnie np. w tkance podskórnej — 7,0 mmHg [28]. Pomiaru ciśnienia płynu tkankowego wykonuje się w perforowanym pojemniku *Guytona* [28], lub metodą tzw. „knota tkankowego” [62]. W pierwszej metodzie pojemnik o średnicy 1 cm ze 100 otworami o średnicy 1 mm umieszcza się w tkance na okres jednego miesiąca. W ciągu tego czasu wewnątrz pojemnika zostaje wysłana warstwą łącznotkankową, która tworzy naturalną błonę półprzepuszczalną o współczynniku filtracji i współczynniku refleksji białek odpowiadającą błonie o średnicy porów 300 Å [26]. Przez błonę o takiej charakterystyce osocze nie wywiera działania osmotycznego, nie jest ona więc barierą dla transportu białek. Wewnątrz pojemnika zbiera się płyn o składzie takim samym jak chłonki drenowanej z tkanki, w której umieszczono pojemnik [24]. Wprowadzając do pojemnika igłę połączoną z manometrem, można mierzyć ciśnienie znajdującego się w nim płynu.

W drugiej metodzie tzw. knota tkankowego [62] wprowadza się do tkanki poprzez szeroką igłę cewnik wypełniony grubą nicią bawełnianą. Koniec nici wystaje luźno z cewnika. Płyn, którym przesączona jest nić, łączy się z płynem tkankowym. Drugi koniec cewnika jest połączony z manometrem.

Pomiary wykonane za pomocą obu metod wykazują istnienie w prze-

strzeni tkankowej ciśnienia subatmosferycznego. Ciśnienie to zależne jest od stopnia uwodnienia tkanek [30]. Początkowo niewielki nawet wzrost objętości płynu tkankowego powoduje wzrost ciśnienia od subatmosferycznego do 0 (ryc. 4). Później mimo znacznego wzrostu objętości pływ-



Ryc. 4. Zależność hydrostatycznego ciśnienia płynu śródmiąższowego (P_T) od objętości płynu śródmiąższowego (IFF).

nu ciśnienie podnosi się jedynie nieznacznie. Dopiero kiedy podatność tkanek zacznie się gwałtownie zmniejszać, ciśnienie ponownie szybko wzrasta.

Opisany typ zmian ciśnienia płynu tkankowego przy zmieniającej się jego objętości odgrywa zasadniczą rolę w zabezpieczeniu tkanek przed powstaniem obrzęku.

Ciśnienie osmotyczne białek osocza (Π_c) odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu równowagi płynowej w przestrzeni wewnątrznaczyniowej i zewnątrznaczyniowej. Jego wysokość waha się w granicach 20—30 mm Hg, a więc z reguły przewyższa ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach. Należy jednak pamiętać, iż ciśnienie onkotyczne ulega zmianom zależnym od ilości i wielkości porów błony kapilarnej. Stąd dla oceny wpływu różnicy ciśnień onkotycznych osocza i płynu śródmiąższowego na transport płynu i białek należałoby mierzyć $\sigma_c \Delta \Pi_c$, tzn. iloczyn współczynnika refleksji białek osocza przez różnicę ciśnień onkotycznych osocza i płynu śródmiąższowego. Opisany poprzednio „efekt rozciągania porów” pod wpływem wzrostu ciśnienia hydrostatycznego w kapilarze ma również wpływ na wysokość ciśnienia onkotycznego zmniejszając współczynnik refleksji białek poprzez rozszerzenie porów.

Ciśnienie onkotyczne płynu śródmiąższowego (Π_T) jest różne w różnych tkankach. Najważniejszą kwestią jest to, czy jego pomiar w chłonce odpowiada temu co istnieje w płynie śródmiąższowym, innymi słowy czy stężenie białek jest takie samo w chłonce i płynie śródmiąższowym. Dawniejsze prace [18, 75] wskazywały, iż stężenie białek w chłonce jest wysokie, wskutek ich koncentracji w naczyniach chłonnych. Obecnie jed-

nak wiadomo, że praktycznie nie ma różnic w poziomie i składzie białek płynu śródmiąższowego i chłonki [26] [67].

Dla oceny wielkości filtracyjnego transportu białek do płynu śródmiąższowego pomocnicze jest równanie Kedema i Katchalsky'ego [35]

$$I_{p,c} = C_p I_{v,c} (1 - \sigma_c) + \omega \Delta \Pi$$

gdzie:

- $I_{p,c}$ — ilość białka, która przeszła i pozostała w przestrzeni śródmiąższowej,
- C_p — stężenie białek w osoczu,
- $I_{v,c}$ — objętość płynu przechodzącego do przestrzeni śródmiąższowej,
- σ_c — współczynnik refleksji białek osocza,
- ω — współczynnik przechodzenia białek przez błonę kapilarną,
- $\Delta \Pi$ — różnica ciśnień onkotycznych osocza i płynu śródmiąższowego.

Wielkość transportu i stężenie białek w płynie śródmiąższowym zależne jest tu przede wszystkim od współczynnika refleksji, różnego w kapilarach różnych narządów. Jeśli współczynnik ten $\sigma = 0$, wzrost filtracji spowoduje ilościowo równoległy wzrost transportu białek. Jeśli σ jest bliski 1, jak to ma miejsce w mięśniach, tkance podskórnej, jelicie, czy tkance płucnej ilość transportowanego białka będzie mała, a stężenie białka płynu śródmiąższowego będzie malało ze wzrostem filtracji płynu. Jeśli $\sigma = 0$ jak w kapilarach mózgu wówczas białko w ogóle nie przejdzie do płynu śródmiąższowego.

W większości tkanek wzrost filtracji powoduje spadek stężenia białek płynu śródmiąższowego. Jest to następstwem wypłukiwania białek do naczyń chłonnych, ograniczonego transportu białek przez błonę kapilarną w porównaniu z transportem płynu oraz rozcieńczenia białek płynu śródmiąższowego. Obniżenie stężenia białek płynu śródmiąższowego prowadzi do obniżenia ciśnienia onkotycznego, co wpływa na zmniejszenie filtracji kapilarnej.

Transport chłonki z przestrzeni śródmiąższowej

Płyn tkankowy przechodzi do początkowych naczyń chłonnych, dalej do zbiorczych naczyń chłonnych i przewodu piersiowego. Jak może jednak płyn znajdujący się pod ciśnieniem subatmosferycznym wpływać do kapilarów chłonnych? Działają tu 3 mechanizmy, pozwalające obniżyć ciśnienie w kapilarach chłonnych:

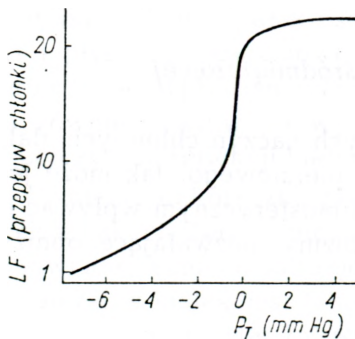
- a) aktywna pompa chłonna,
- b) pompa tkankowa,
- c) tętno tętnicze.

Pompa chłonna działa na zasadzie zasysania płynu tkankowego [31]. Po skurczu naczyń następuje faza rozkurczowa, w czasie której ciśnienie w nim spada poniżej 0. Zastawkowe ułożenie komórek śródbłonka początkowego naczyń chłonnego pozwala na jednokierunkowy dośrodkowy ruch płynu. W przewodzie piersiowym wytwarza się także ujemne ciśnienie [10]. Wskutek aktywnych skurczów ściany przewodu oraz ruchów oddechowych klatki piersiowej chłonka przepływa do żyły podobojczykowej.

Pompa tkankowa [12, 14] działa na następującej zasadzie: naczynie chłonne jest uciskane przez poruszającą się tkankę (np. mięśnie) i płyn przechodzi dośrodkowo przez jednokierunkowe zastawki. W okresie zwolnienia ucisku naczynie chłonne rozszerza się, ponieważ ściany jego są zawieszane na włóknach związanych ze strukturami otaczającymi naczynie, a płyn wpływa swobodnie przez wejściową zastawkę zbudowaną z 2 komórek śródbłonka. Naczynie chłonne wypełni się płynem tylko wówczas, jeśli istnieje dostateczna jego ilość w przestrzeni śródmiąższowej. Płyn jest usuwany najpierw z otoczenia początkowego naczyń chłonnego, później z okolicy kapilaru krwionośnego. Wytwarza się w ten sposób chwilowy gradient ciśnień w przestrzeni śródmiąższowej wpływający na filtrację kapilarną.

Przy znacznym zwiększeniu objętości płynu śródmiąższowego wzrasta jego ciśnienie. Odpływ płynu śródmiąższowego chłonki będzie wówczas dodatkowo zależny od ciśnienia w przestrzeni śródmiąższowej (ryc. 5).

Przepływ chłonny ($I_{v,L}$) wzrasta gwałtownie ze wzrostem ciśnienia płynu śródmiąższowego do 0 [24]. Kiedy ciśnienie płynu śródmiąższowego wynosi +1 do +2 mmHg przepływ chłonny osiąga wartości kilkanaście razy wyższe od wyjściowych. Dalszy wzrost ciśnienia płynu śródmiąższowego nie zwiększa dalej przepływu chłonnego. Mechanizm wzrostu przepływu chłonnego w okresie wzrostu ciśnienia do 0 jest zło-



Ryc. 5. Zależność przepływu chłonki (LF) od wysokości hydrostatycznego ciśnienia płynu śródmiąższowego (P_T).

zony. W jego skład wchodzi wzrost różnicy ciśnień płynu śródmiąższowego i chłonki w naczyniu, wzrost czynności pompy chłonnej, wzrost konduktancji tkankowej w tkance z obrzękiem. Najbardziej prawdopodobny jest jednak wzrost przepływu w następstwie rozciągnięcia i otwarcia początkowych naczyń chłonnych przez nadmiar płynu w przestrzeni śródmiąższowej.

Plateau przepływu chłonnego obserwowane przy ciśnieniu płynu śródmiąższowego powyżej + 2 mmHg można tłumaczyć trojako: 1) płyn pod dodatnim ciśnieniem uciska z zewnątrz zbiorcze naczynia chłonne, utrudniając w nich przepływ, 2) osiągnięty został maksymalny przepływ chłonki przez naczynia danej średnicy, 3) wskutek rozszerzenia naczyń chłonnych dochodzi do niewydolności zastawek, a w następstwie tego do utrudnionego przepływu dośrodkowego.

Ciśnienie i przepływ w naczyniach chłonnych

Pomiary ciśnień w naczyniach chłonnych są trudne ze względu na małą średnicę naczyń, trudną kaniulację oraz konieczność stosowania bardzo czułych manometrów. Wyniki pochodzące z różnych ośrodków różnią się między sobą niekiedy dość znacznie. Dotyczy to zwłaszcza ciśnień badanych w spoczynku.

Ciśnienie spoczynkowe w naczyniach chłonnych kończyny dolnej człowieka w pozycji leżącej ma wynosić wg *Blockera* [7, 8] od + 2 do + 10 cm H₂O, a w przewodzie piersiowym w czasie wdechu od + 1 do - 3 cm H₂O, w czasie wydechu od + 1 do + 2 cm H₂O. U psa ciśnienie spoczynkowe w naczyniach chłonnych kończyny wynosi od 2,5 do 10 cm H₂O [35, 46], w naczyniach szyi 0,1—1,4 cm H₂O [60], 1,5—2,0 cm H₂O [46], 2,5—10 cm H₂O [72], w naczyniach kosmka jelitowego 33,3 cm H₂O [37], w *cysterna chyli* 5—8 cm H₂O, w przewodzie piersiowym w dolnej jego części 3,5—5,5 cm H₂O [75], przy ujściu do kąta żylnego 6,4 cm H₂O [60]).

W czasie ściskania łapy psa ciśnienie w naczyniach chłonnych wzrasta 3—8 krotnie przeciętnie do 20 cm H₂O, przy ruchach biernych 4-krotnie przeciętnie do 40 cm H₂O, w czasie ruchów czynnych nawet do 100 cm H₂O [33]. Przy masażu mechanicznym ciśnienie końcowe w naczyniach udowych psa może wzrosnąć do 240 mmHg. Naczynia chłonne są bardzo rozciągliwe i mogą wytrzymać ciśnienie do 700 mmHg [46]. Po podwiązaniu naczyń chłonnych kończyny ciśnienie w spoczynku może wzrosnąć do 99 cm H₂O [18], a w naczyniach szyi do 44,5 cm H₂O [60].

Przepływ chłonki w kończynie psa w spoczynku wynosi 0,001—0,003 ml/min/100 g tkanki, a w ruchu 0,003—0,007 ml/min/100 g tkanki. Prze-

pływ w przewodzie piersiowym wynosi 1—2 ml/min. Brak dokładnych badań wielkości przepływu chłonki u człowieka w przeliczeniu na wagę tkanki. Czas przepływu chłonki u człowieka stopa-pachwina badany znakowaną albuminą wynosi w spoczynku 15—20 min. [3]. Półokres wsysania znakowanej albuminy z tkanki podskórnej kończyny wynosi przeciętnie 33,4 godziny [32], a NaJ^{131} 11,9 min [32]. Ogólnie rzecz biorąc przepływ chłonki zależy od objętości net płynu śródmiąższowego i działania mechanizmów warunkujących przepływ. Te zaś są różne w różnych tkankach i narządach i zależne od ich czynności i położenia. Stąd trudności w przedstawianiu liczbowych danych przepływu.

Naturalne połączenia limfatyczno-żylne

Chłonka odpływa do krwi. Główna jej część dostaje się przez przewód piersiowy. Główny przewód piersiowy łączy się z lewą żyłą podobojczykową, a prawy przewód piersiowy uchodzi do prawej żyły podobojczykowej. Czy w warunkach prawidłowych istnieją jakieś jeszcze dodatkowe połączenia limfatyczno-żylne na obwodzie nie jest rzeczą ustaloną. Większość współczesnych badaczy uważa, że w ustroju zarówno ludzkim, jak i zwierzęcym może dochodzić do przechodzenia chłonki z obwodowych naczyń lub węzłów chłonnych do krążenia krwi. *Rusznayak* [61] obliczył, że u psa w wątrobie, sercu, nerkach, przewodzie pokarmowym i kończynach, wytwarza się w ciągu minuty przeciętnie 0,88 ml chłonki. Jednocześnie przepływ chłonki przez przewód piersiowy nie przekracza 0,5 ml/min. Przez przewód piersiowy nie przepływa więc cała ilość chłonki wytwarzanej w narządach. Ten sam autor stwierdził, że podawanie nawet dużych ilości płynu do obwodowych naczyń chłonnych nie musi zwiększać przepływu przez przewód piersiowy. Kwestią otwartą pozostaje więc co dzieje się z płynem, który nie przepływa przez przewód piersiowy. Wg *Rusznayaka* [61] można to wytłumaczyć następująco: a) część płynu przedostaje się do krążenia krwi poprzez połączenia limfatyczno-żylne, inne niż wymienione powyżej, b) płyn jest wchłaniany częściowo przez kapilary krwionośne w węzłach chłonnych, c) płyn przenika przez ścianę naczyń chłonnych do przestrzeni śródtkankowych, skąd jest wchłaniany przez kapilary krwionośne, d) płyn gromadzi się w naczyniach i węzłach chłonnych.

Opisano obecność połączeń między naczyniami chłonnyymi a żyłami u człowieka w warunkach prawidłowych. Opisali to *Bartels* [2], *Threefoot* [68, 69] oraz u małych czelakształtnych i innych ssaków *McClure* i *Silvester* [16, 65], *Freeman* [21], *Threefoot* [69]. W zastoju chłonki istnienie połączeń między naczyniami chłonnyymi a żyłami opisał u psa w 1937 r. *Blalock* [6]. Połączenia takie obserwowano najczęściej po podwiązaniu

przewodu piersiowego między przewodem piersiowym a żyłą nieparzystą, zbiornikiem mleczu a żyłą główną dolną, w części biodrowej między naczyniami biodrowymi a żyłami kręgosłupowymi [4, 40]. Zaobserwowano w preparatach histologicznych, że połączenia takie mogą istnieć między światłem naczyń chłonnych a naczyniami naczyń chłonnych (*vasa vasorum lymphaticorum*). U człowieka obserwowano istnienie połączeń limfatyczno-żylnych w zastoju chłonki wywołanym zmianami nowotworowymi w węzłach zaotrzewnowych lub po mastektomii z następową radioterapią [15, 25, 40, 41, 54, 63]. U chorych tych zauważono w czasie limfografii przechodzenie kontrastu z naczyń chłonnych w obszarze zastoju do towarzyszących żył.

Drugim miejscem, w którym chłonka lub przynajmniej część jej składników może przechodzić do krążenia krwi, są węzły chłonne. Wykazano, że 13% całej ilości kwasu paraminohipurowego wstrzykniętej do naczynia doprowadzającego do węzła przechodzi w węzle do kapilarów krwionośnych [61]. Zauważono w badaniach w limfografiach psa przechodzenie wodnego środka kontrastowego z węzła podkolanowego do żyły podkolanowej [19]. W naszych doświadczeniach obserwowaliśmy podobne zjawisko w 30% badanych przypadków. Niektórzy obserwowali zjawisko przechodzenia olejowego środka kontrastowego z węzła podkolanowego do żyły podkolanowej na cinelimfangiografii [4]. W innych doświadczeniach wstrzykiwano powietrze do węzłów chłonnych szczura i psa i stwierdzano szybkie jego przechodzenie do światła okolicznej żyły [56, 68]. W późniejszych doświadczeniach [5, 57] wstrzykiwano osocze znakowane J^{131} do naczynia doprowadzającego i również stwierdzono szybkie jego przechodzenie do okolicy żyły. Po podwiązaniu naczyń odprowadzających węzła przechodzenie to było bardziej zaznaczone. Również *Bacillus subtilis* o średnicy 1 μm i długości do 6 μm wstrzyknięty do naczyń doprowadzających węzła bardzo szybko przechodził do światła żyły. Znakowane krwinki czerwone przechodzą w węzle chłonnym z zatok chłonnych do kapilarów krwionośnych tylko w niewielkich ilościach.

Pośrednie dowody na to, że chłonka może przechodzić w węzłach chłonnych do krążenia krwi są następujące: a) zarówno liczba, jak i pole przekroju naczyń chłonnych odprowadzających są znacznie mniejsze niż naczyń doprowadzających, b) chłonka z naczyń odprowadzających zawiera mniej wody a więcej białka niż chłonka z naczyń doprowadzających, c) ciśnienia w przestrzeniach śródtkankowych i w naczyniach chłonnych kończyny w czasie ruchów mięśniowych mogą sięgać 80 i więcej mmHg i znacznie przewyższają ciśnienie w kapilarach krwionośnych, d) kapilary krwionośne w węzle chłonnym są bardzo liczne i rozgałęzione, otaczają one każdą grudkę chłonną. Ma to miejsce szczególnie

w części korowej węzła koło zatok brzeżnych tam, gdzie w bliskim związku z zatoką znajdują się wyjątkowo szerokie sploty żyłne [38].

Niewyjaśnione pozostaje, w jaki sposób, oraz w którym anatomicznie miejscu chłonka może przechodzić w węzle do krążenia krwi. *Presmanowi* [57] wydaje się, że odbywa się to przez „pory” kapilarne.

Skład chemiczny chłonki

W ustroju ludzkim 20 l płynu oraz 200 g białka przesącza się w ciągu doby przez ścianę kapilarów tętnicznych do przestrzeni międzykomórkowej. Z tego 16—18 l płynu oraz około 5 g białka ulega zwrotnemu wchłonięciu do kapilarów żylnych. Pozostałe 2—4 l oraz 195 g białka przechodzi do kapilarów chłonnych i stamtąd przez naczynia chłonne i przewód piersiowy wraca z powrotem do krążenia krwionośnego [39]. W ten sposób układ naczyń chłonnych odgrywa również rolę w utrzymaniu stałej objętości krwi krążącej [17].

Zawartość białka w chłonce z różnych okolic ciała i narządów jest różna. W narządach, w których przepuszczalność kapilarów krwionośnych jak np. w wątrobie jest duża, zawartość białka w chłonce jest wysoka. W skład czynności transportowej naczyń chłonnych wchodzi także przenoszenie kwasów tłuszczowych o długim łańcuchu, niektórych hormonów, jak np. trzustkowych, tarczycowych, angiotensyny, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz elementów morfotycznych, głównie limfocytów. Również tak wielkie cząsteczki, jak lipoproteiny oraz krwinki, cząsteczki węgla, grafitu itp. przenikają przez ścianę kapilarów chłonnych i przechodzą do chłonki. Wskazywałoby to, że naczynia chłonne są wyjątkowo przepuszczalne dla substancji wysokocząsteczkowych. Badano, jakiej wielkości cząsteczki mogą przechodzić przez ścianę kapilarów chłonnych do ich światła. Stwierdzano, że cząsteczki wielkości 22,5 μm wnikają do naczyń chłonnych przepony [1]. Cząsteczki o wysokim ciężarze, które wejdą do światła naczynia chłonnego, zostają zatrzymane i nie mogą z powrotem przeniknąć przez jego ścianę. Do krążenia krwi przedostają się jedynie wraz z płynącą chłonką przez przewód piersiowy i żyłę podobojczykową [43, 44, 53].

Badania elektroforetyczne chłonki wskazują, że zawiera ona wszystkie frakcje białkowe zawarte we krwi. Poziom białka w chłonce jest nieco niższy w osoczu i zależy od narządu, z którego chłonka pochodzi. Chłonka zawiera zwykle więcej albumin niż osocze, a stosunek A/G wynosi 1,39—1,96 podczas gdy w osoczu 1,00—1,46. Wynika to zapewne z faktu, że albuminy przesącza się przez ścianę kapilaru krwionośnego 1,6-krotnie szybciej niż globuliny [71]. Poziom białka w chłonce przewodu piersiowego wynosi (wg zestawienia *Yoffey'a* [75] u psa 3,33—

4,00 g⁰/o, z wątroby 4,39—5,32 g⁰/o, z płuc 3,69 g⁰/o, z serca 3,69 g⁰/o, z przewodów chłonnych szyi 2,44—3,48 g⁰/o, z nerek 1,84 g⁰/o i kończyn 0,5—1,91 g⁰/o.

U psa punkt kryoskopowy chłonki z przewodu piersiowego wynosi 0,615, z naczyń szyjnych 0,612, z naczyń kończyny przedniej 0,623, z naczyń jelitowych 0,640 (surowicy krwi 0,595) [61].

Ciśnienie onkotyczne białek chłonki wynosi u psa w cm H₂O dla chłonki z przewodu piersiowego 19,1, z naczyń szyjnych 16, z naczyń wątrobowych 17,4, jelitowych 12,5, z serca 17,5 i kończyny 10,0 [61].

Cholesterol i fosfolipidy występują w chłonce w połączeniu z białkiem w postaci lipoprotein, których poziom zależy od poziomu białka w chłonce. Poziom wolnego tłuszczu w postaci chylomikronów zależy od stopnia wchłaniania tłuszczu z przewodu pokarmowego.

Poziom glukozy, azotu pozabiałkowego, mocznika, aminokwasów i kreatyniny jest podobny jak w osoczu. Jedynie w chłonce nerkowej poziom glukozy jest niższy, a mocznika wyższy [75] niż w osoczu.

Stężenie fibrynogenu i protrombiny jest niższe niż w osoczu i zależy od narządu, z którego pochodzi chłonka. U psów spotykano wartości protrombiny 93,2⁰/o w chłonce wątrobowej, 51,2⁰/o w przewodzie piersiowym i 7,6⁰/o w chłonce kończyn [9], poziom fibrynogenu w chłonce z przewodu piersiowego wynosił 211 mg⁰/o [9].

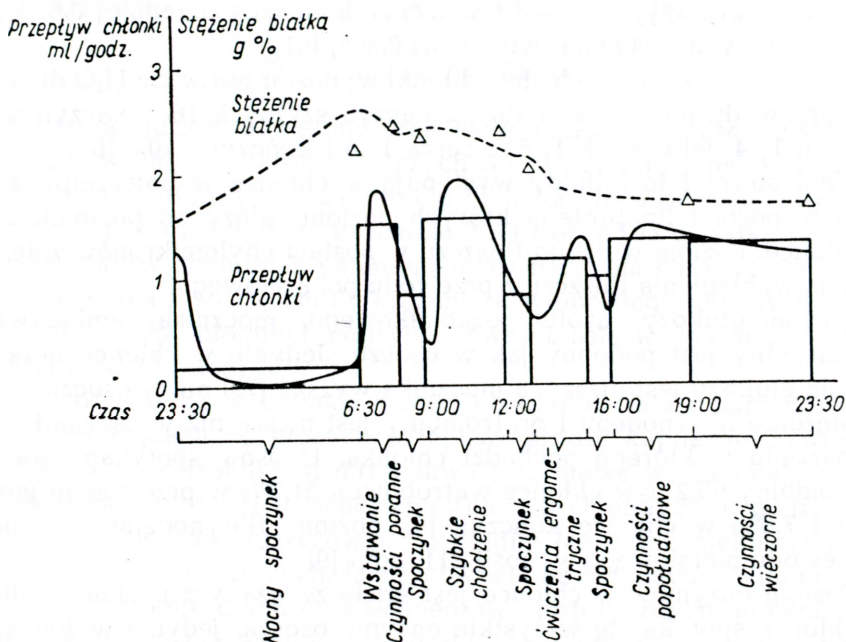
Poziom enzymów w chłonce jest ściśle związany z poziomem białka. W chłonce spotyka się wszystkie enzymy osocza, jedynie w zmniejszonych ilościach.

Poziom elektrolitów nie odbiega od istniejącego w osoczu w naczyniach obwodowych psa. Chłonka, która nie przepływała przez węzeł chłonny, zawiera w 1 mm³ 10—100 limfocytów (90⁰/o wszystkich komórek), 1—10 makrofagów (1—4⁰/o komórek) i do kilkudziesięciu erytrocytów. Komórki te przechodzą do naczyń chłonnych z przestrzeni śródmiąższowej. Po przejściu przez węzeł chłonny chłonka zawiera kilka tysięcy limfocytów. Liczby te zależą od rodzaju i stanu czynnościowego tkanki.

Fizjologiczne wahania przepływu i składu chłonki kończyn dolnych człowieka

Jak wspomniano uprzednio, nie jest właściwe podawanie wartości przepływu i składu chemicznego chłonki bez jednoczesnego opisu sytuacji, w której znajduje się narząd, z którego zbiera się chłonek. Ciśnienie hydrostatyczne w kapilarach zależy od położenia narządu w stosunku do prawego serca, wielkość powierzchni filtracyjnej zależy od liczby otwartych kapilarów, stopień rozciągnięcia kapilarów zależy od

objętości osocza, stan pompy limfatycznej i tkankowej, wszystkie te czynności razem rzutują na wielkości przepływu i skład chłonki. Dodatkowo odgrywają tu rolę osobnicze różnice w przepuszczalności kapilarnej, a także kaliber i topografia naczynia, z którego pobieramy płyn

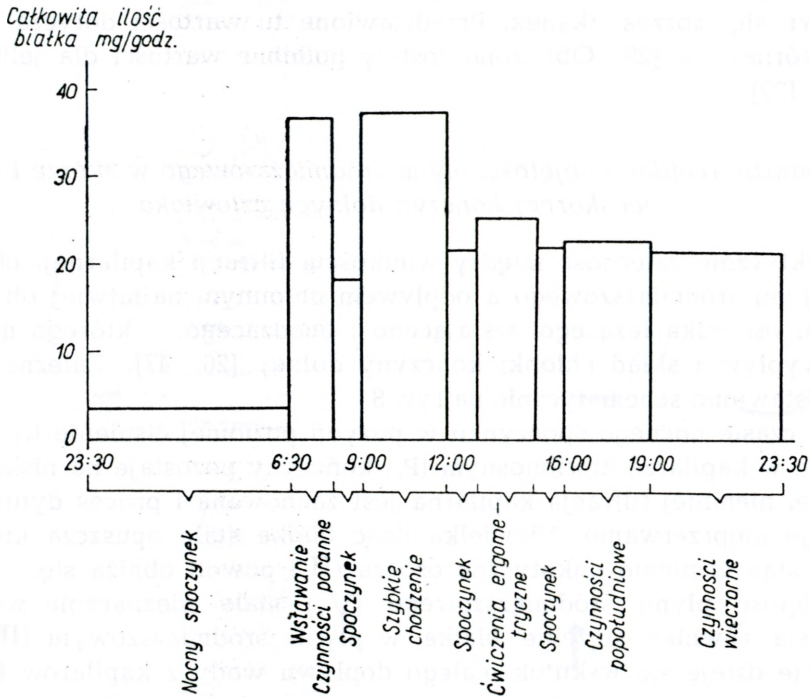


Ryc. 6. Fizjologiczne wahania stężenia białka w chłonce i objętości chłonki w podudziu zdrowych ludzi, w ciągu 24 godzin normalnych czynności. Chłonka zbierana z powierzchownego naczynia chłonnego przedniej części podudzia. Wysoki poziom białka w chłonce po zmianie rano pozycji z poziomej na pionową jest zapewne wynikiem „wypłukiwania” znacznych ilości białka, które nagromadziły się w tkankach w okresie nocy. Widoczny stale postępujący spadek stężenia białka w ciągu dnia. Linie ciągłe są hipotetycznymi krzywymi wskazującymi rzeczywiste stężenia białek oraz rzeczywisty przepływ chłonki w danym momencie w przestrzeni śródmiąższowej. Należy bowiem pamiętać o opóźnieniu w obserwacjach wynikającym z powolnego przepływu płynu z przestrzeni śródmiąższowej do naczynia zbiorczego (średnie wartości z 5 osobników przez 5 dni).

śródmiąższowy, czyli chłonkę. Wskutek trudności określenia obszaru tkanek, z których zbieramy chłonkę, trudno jest przeliczyć przepływ na wagę tkanki.

Celem uzyskania danych dotyczących wielkości przepływu i składu białkowego chłonki kończyn dolnych u człowieka wykonano badania u zdrowych osobników, którym zbierano chłonkę z podudzia przez 24-godzinny okres normalnych czynności [20, 47, 48]. Wyniki przedstawione zostały na ryc. 6 i 7. Z otrzymanych danych wynika, iż przepływ

chłonny może wzrastać w zależności od pozycji i czynności kilkunastokrotnie, zaś stężenie białka chłonki spada w ciągu dnia o ok. 40%, wykazując wahania zależne od objętości wytwarzanej chłonki, to znaczny wysokiemu stężeniu białka towarzyszy niski przepływ i odwrotnie.



Ryc. 7. Fizjologiczne wahania ilości białka w chłonce podudzia zdrowych ludzi (średnie wartości z 5 osobników przez 5 dni \pm SE).

Mechanizm zabezpieczający przed rozwojem obrzęku tkanek

Czynnikami zabezpieczającymi przed rozwojem obrzęku są: ujemne ciśnienie płynu śródmiąższowego, „wmywanie” białek płynu śródmiąższowego i odpływ chłonki.

Obrzęk rozwija się jedynie wówczas, kiedy ciśnienie płynu śródmiąższowego stanie się dodatnie. Ciśnienie wzrasta np. od -7 mmHg do 0, w tym okresie wystarczy do tego jedynie niewielki wzrost objętości płynu. Powyżej ciśnienia płynu śródmiąższowego 0 podatność tkankowa bardzo zwiększa się i dopiero znaczny przyrost objętości płynu prowadzi do dodatnich ciśnień płynu. Ujemne ciśnienie dostarcza 6—7 mmHg jako „czynnika bezpieczeństwa”. Dalej „wmywanie” białka dużą ilością filtratu kapilarnego do naczyń chłonnych obniża ciśnienie on-

kotyczne płynu śródmiąższowego z 4 do 1 mmHg, dostarczając 3 mmHg jako „czynnika bezpieczeństwa”. Wreszcie odpływ znacznych objętości płynu śródmiąższowego przez naczynia chłonne obniża ciśnienie płynu śródmiąższowego o 7 mmHg. W sumie mamy więc $7+3+7 = 17$ mmHg, czyli kapilarne ciśnienie filtracyjne musi wzrosnąć o 17 mmHg zanim pojawi się obrzęk tkanek. Przedstawione tu wartości dotyczą tkanki podskórnej psa [29]. Obliczone zostały podobne wartości dla jelita [36] i płuc [22].

Mechanizm regulacji objętości płynu śródmiąższowego w skórze i tkance podskórnej kończyn dolnych człowieka

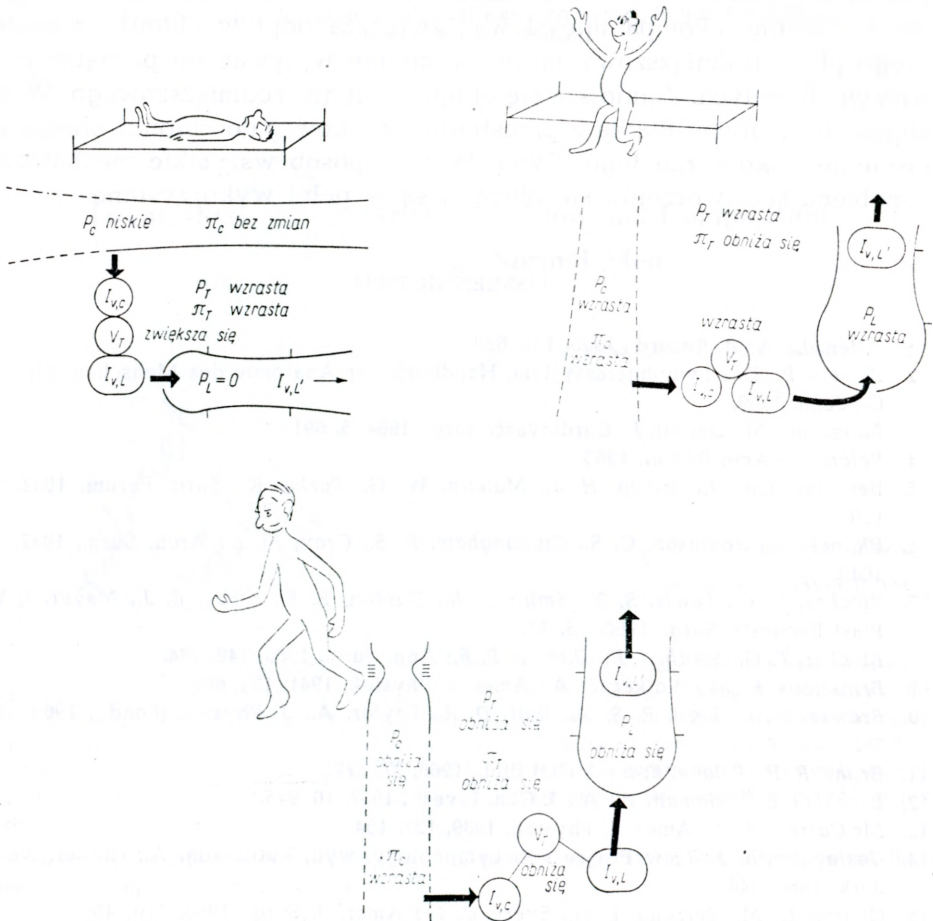
Praktycznie zależność między wielkością filtracji kapilarnej, objętością płynu śródmiąższowego a odpływem chłonnym najłatwiej obserwować u osobnika leżącego, wstającego i chodzącego, u którego mierzymy wypływ i skład chłonki kończyny dolnej [20, 47]. Zależności te przedstawiono schematycznie na ryc. 8.

W czasie nocnego spoczynku w pozycji poziomej ciśnienie hydrostatyczne w kapilarze krwionośnym (P_c) kończyny pozostaje na niskim poziomie, niemniej filtracja kapilarna jest zachowana i proces dyfuzji postępuje nieprzerwanie. Niewielka ilość białka stale opuszcza krążenie krwi, stąd ciśnienie onkotyczne osocza (Π_c) powoli obniża się.

Objętość płynu śródmiąższowego (V_T) stale, nieznacznie wzrasta. Wzrasta również stężenie białka w płynie śródmiąższowym (Π_T). To ostatnie dzieje się wskutek małego dopływu wody z kapilarów krwionośnych oraz prawie całkowitego zatrzymania odpływu płynu śródmiąższowego do początkowych naczyń chłonnych i dalej chłonki do kolektorów chłonnych, w następstwie braku pompy tkankowej.

Z chwilą przyjęcia postawy pionowej ciśnienie hydrostatyczne krwi w naczyniach włosowatych gwałtownie wzrasta. Otwierają się naczynia włosowate, które były zamknięte w spoczynku w warunkach niskiego ciśnienia i przepływu krwi. Nagłe rozciągnięcie kapilarów wywołuje zjawisko tzw. rozciągnięcia porów kapilarnych (*stretch pore phenomenon*). W rezultacie filtracja kapilarna gwałtownie wzrasta, podnosi się ciśnienie płynu śródmiąższowego (P_T) i jego objętość wzrasta. Jednocześnie płyn ten kieruje się do początkowych naczyń chłonnych, które gwałtownie wypełnia. Wzrasta ciśnienie w początkowych naczyniach chłonnych (P_L), a także uruchomiona zostaje tzw. pompa limfatyczna. Chłonka odpływa do dużych naczyń. Gwałtowny wzrost ciśnienia żylnego w kończynie i zwiększona filtracja kapilarna powodują wzrost objętości płynu śródmiąższowego, w następstwie czego, znajdujące się w przestrzeni śródmiąższowej białko ulega rozcieńczeniu i „wymyciu” do naczyń chłon-

nych. Stąd ciśnienie onkotyczne płynu tkankowego stopniowo obniża się. Mechanizm „wymywania” zależy od przechodzenia do przestrzeni tkankowej wody w nadmiarze w stosunku do białka, którego filtracja ograniczona jest wielkością porów kapilarnych. Białko „wymyte” z tka-



Ryc. 8. Regulacja objętości płynu śródmiąższowego u człowieka w kończynie dolnej, w pozycji leżącej i przy chodzeniu. Symbole jak na ryc. 3. Objaśnienia w tekście.

nek do chłonki wraca przez przewód piersiowy do krążenia krwi, gdzie zwiększa ciśnienie onkotyczne. W ten sposób obniżenie ciśnienia onkotycznego płynu tkankowego oraz wzrost tego ciśnienia w osoczu zapobiegają rozwojowi obrzęku.

Z chwilą rozpoczęcia chodzenia, a więc rytmicznych skurczów mięśni — warunki filtracji kapilarnej, objętość płynu tkankowego oraz prze-

pływ chłonki gwałtownie zmieniają się. Wzrost ciśnienia kapilarnego powoduje uruchomienie ochronnego mechanizmu w postaci skurczu zwieraczy przedkapilarnych, co powoduje zmniejszenie ciśnienia i przepływu kapilarnego. Zmniejsza się filtracja kapilarna. Zmniejszenie się ciśnienia żylnego wskutek działania „pompy mięśniowej” również ogranicza filtrację. „Pompa mięśniowa” zwiększa odpływ chłonki, wskutek czego płyn śródmiąższowy może swobodnie wpływać do początkowych naczyń chłonnych. Zmniejsza się objętość płynu śródmiąższowego. W następstwie odpływu białka z przestrzeni tkankowej do chłonki obniża się ciśnienie onkotyczne tego płynu. W ten sposób wszystkie mechanizmy zapobiegające tworzeniu się obrzęku są w pełni wykorzystane.

PIŚMIENNICTWO

1. Allen, L.: *Anat. Record.*, 1935, 124, 639.
2. Bartels, P.: *Das Lymphgefäßsystem. Handbuch der Anatomie des Menschen*, Fischer, G., Jena, 1909.
3. Battezzati, M., Donini, I.: *Cardiovasc. Surg.*, 1964, 5, 691.
4. Belan, A.: *Acta Radiol.* 1963.
5. Bentlage, Ch. H., Brown, H. J., Malette, W. G., Parko, K.: *Surg. Forum*, 1962, 13, 129.
6. Blalock, A., Robinson, C. S., Cunningham, R. S., Gray, M. E.: *Arch. Surg.*, 1937, 34, 1049.
7. Blocker, T. G., Lewis, S. R., Smith, J. R., Dunton, E. F., Kirby, E. J., Meyer, I. V.: *Plast Reconstr. Surg.*, 1960, 25, 337.
8. Blocker, T. G., Smith, J. R., Dunton, E. F.: *Ann. Surg.*, 1965, 149, 884.
9. Brinkhous, K. M., Walker, S. A.: *Amer. J. Physiol.*, 1941, 132, 669.
10. Browse, N. L., Lord, R. S. A., Rutt, D. R., Taylor, A.: *J. Physiol. (Lond.)*, 1969, 202, 33.
11. Bruns, R. R., Palade, E. E.: *J. Cell Biol.*, 1968, 37, 277.
12. Burch, G. E., Sodeman, W. A.: *J. Chn. Invest.*, 1937, 16, 845.
13. Mc Carrell, J. D.: *Amer. J. Physiol.*, 1939, 127, 154.
14. Casley-Smith, J. R.: w *Progress in Lymphology*, wyd. Ruttimann, A., Hafner, Nowy Jork, 1967, 348.
15. Charez, C. M., Berrong, L. G., Evers, C. G.: *Amer. J. Surg.*, 1965, 110, 456.
16. Mc Clure, Ch. F., Silvester, Ch. F.: *Anat. Rec.*, 1909, 3, 534.
17. Cope, O., Litwin, B.: *Ann. Surg.*, 1962, 156, 655.
18. Drinker, C. K., Field, M. E.: *Lymphatics, Lymph, and Tissue Fluid*, Williams i Wilkins, Baltimore, 1923.
19. Danese, C., Howard, J. M., Bower, R.: *J. Surg. Res.*, 1962, 2, 317.
20. Engeset, A., Olszewski, W. L.: *Act. Physiol. Scand.*, 1976, w druku.
21. Freeman, L. W.: *Anat. Rec.* 1942, 82, 543.
22. Gaar, K. A., Taylor, A. E., Owens, L. J., Guyton, A. C.: *Amer. J. Physiol.*, 1967, 213, 79.
23. Garlick, D. G., Renkin, E. M.: *Amer. J. Physiol.*, 1970, 219, 1595.
24. Gibson, H., Gaar, K. A.: *Fed. Proc.*, 1970, 29, 319.
25. Gough, J. H., Gough, M. A., Lea-Thomas, M.: *Brit. J. Radiol.*, 1964, 37, 416.