

# RIJKSLANDBOUWPROEFSTATION HOORN.

## De bloedstolling als agglutinatieproces <sup>1)</sup>

DOOR

E. HEKMA.

(Ingezonden 19 September 1923).

Voortgezette onderzoekingen en overwegingen hebben mij tot een — mijne op grond van vroegere onderzoekingen<sup>2)</sup> verkregen zienswijze aanvullende — voorstellingswijze omtrent het wezen der bloedstolling gebracht, die in het kort als volgt luidt:

Het fibrinogeen is in het bloedplasma aanwezig in den vorm van amikronen, die in een gehydrateerden, met water doortrokken, gezwollen toestand verkeerden onder den invloed van geadsorbeerd gehouden OH<sup>-</sup>-ionen.

Zuiver plasma, plasma derhalve waarin geen of slechts sporen van bloedplaatjes en (of) leukocyten bestanddeelen (resp. bij vogelbloed geen weefselsbestanddeelen) zijn overgegaan, is een praktisch stabiel sol. Diensvolgens blijft het stroomende bloed vloeibaar, zolang geen wisselwerking van beteekenis plaats vindt tusschen het plasma eenerzijds en vervalproducten van bloedplaatjes en (of) leukocyten resp. vervalproducten van den vaatwand of weefsels anderzijds.

Onder de velerlei bestanddeelen, die bij het aan de stolling voorafgaande verval van bloedplaatjes en leukocyten in het plasma geraken, komen o.a. voor dehydrateerende substantie en thrombine, resp. de grondstof waaruit thrombine wordt gevormd.

Het thrombine is geen (fibrine-)ferment, maar een kleefstof,

1) Een destijds ingezonden uitvoerig stuk omtrent dit onderwerp (dat inmiddels is verschenen in de Archives Néerlandaises de Physiologie de l'homme et des Animaux. 9,67 (1924)) is toen teruggenomen. Bij nader inzien schijnt het schrijver dezes toch gewenscht een korte mededeeling hieromtrent in de Verslagen te publiceeren, omdat sommige der aan de physiol. afdeling verrichte en in gang zijnde onderzoekingen, hun uitgangspunt hebben gevonden in de uitkomsten van onderzoek, waarvan een verslag in deze mededeeling wordt geresumeerd en waarnaar ook bij volgende publicaties herhaaldelijk zal moeten worden verwezen.

2) Versl. K. A. v. W. te Amsterdam 16, 172 (1913); Bioch. Zeitschrift. 62, 161 (1914) 63, 158, 204 (1914); 64, 36 (1914); 65, 34 (1914); 73, 370, 426 (1916); 74, 63, 219 (1916) 77, 249, 256, 275 (1916); Intern. Z. F. physik-chem. Biologie, 2, 279, 299, 352 (1915) 3, 122 (1917); Versl. K. A. v. W. te Amsterdam 25, 671 (1916).

een *agglutinine*. De vraag omtrent den chemischen aard van deze stof (lipoid? nucleoproteïd? globuline?) moge hier in het midden worden gelaten; slechts zij opgemerkt, dat men blijkbaar met een baso- en acidohydrophil colloid heeft te doen.

De werking van dit *agglutinine* kan tot uiting komen in kalk-vrije vloeistoffen, wordt echter anderzijds door kalk bevorderd, zoodat van een „activeering” van het thrombine = *agglutinine* door kalk zou kunnen worden gesproken.

Het in het plasma gerekende, resp. gevormd wordende, thrombine (*agglutinine*) wordt door de fibrinogeenamikronen geadsorbeerd, aan deze kleverige eigenschappen verleenend. Fibrinogeen + geadsorbeerd *agglutinine* = fibrine.

De met *agglutinine* beladen fibrinogeenamikronen (fibrine-amikronen derhalve) treden uit den aard hunner kleverigheid met elkaar in contact, waarbij, uit den aard eener bijzondere eigenschap der (langwerpige?) amikronen, een neiging tot rangschikking, resp. organisatie, in lengterichting zeer sterk op den voorgrond staat.

Treden de met *agglutinine* beladen fibrinogeenamikronen in nog gehydrateerden toestand met elkaar in contact, dan ontstaan kortere of langere ketens die, aangezien hun optische eigenschappen die der omgevende vloeistof naderen, in het mikroskopisch preparaat (donkerveld onderzoek) niet, of hoogstens in den vorm eener lichtende nevel, waarneembaar zijn.

Heeft vervolgens (dus secundair) dehydratatie der de ketens samenstellende amikronen plaats, dan verschijnen de ketens plotseling aan het gewapend oog. En wel de korte in den vorm van ultramikroskopisch fijne slankspoelvormige langwerpige deeltjes, de iets grootere als op kristallen gelijkende naaldjes, de zeer groote in den vorm van soms zeer lange draadjes. Wanneer de dehydratatie der amikronen in het verloop van een keten niet overal tegelijkertijd plaats vindt, heeft men optisch een der gevallen van het verschijnsel van „groei” der naaldjes en draden voor zich.

Is omgekeerd de dehydratatie der fibrinogeenamikronen primair, gaat derhalve aan de *agglutinatio* dehydratatie der fibrinogeenamikronen vooraf, dan wordt door de gedehydrateerde fibrinogeenamikronen thrombine = *agglutinine* geadsorbeerd; de aldus met *agglutinine* beladen fibrinogeenamikronen (gedehydrateerde fibrine-amikronen) gaan in lengterichting verkleven, er ontstaan daarbij eveneens langwerpige deeltjes die, zoodra zij ultramikroskopische dimensies hebben bereikt, aan het gewapend oog als slankspoelvormig langwerpige deeltjes resp. uiterst fijne, op kristallen gelijkende, naaldjes verschijnen.

Door de naaldjes, op welke der beide genoemde wijzen zij ook ontstaan, wordt opnieuw thrombine = *agglutinine* (dat bij de bloedstolling in overmaat wordt geproduceerd, zelfs in die mate, dat eensdeels het makroskopisch fibrinestolsel sterk kleverig is, en anderdeels een aanzienlijke hoeveelheid *agglutinine* in

het serum<sup>1)</sup> overgaat) uit het plasma geadsorbeerd, met het gevolg, dat de zich te voren in het amikroskopische afspelende processen nu vervolgens door de naaldjes op voor het mikroskopisch onderzoek toegankelijke wijze, worden voortgezet. Dit geldt zoowel wat betreft de „groei” als het organisatieproces der langwerpige deeltjes.

Hechten zich aan de naaldjes met agglutinine beladen fibrinogeenamikronen, dan heeft men eveneens met het verschijnsel van groei te doen, die zich overigens tot de reeds gevormde naaldjes en zelfs tot de draadjes kan uitstrekken.

Het mikroskopisch waarneembaar organisatieproces der naaldjes is van tweërlei aard.

Overheerscht de neiging der naaldjes om zich in lengterichting te gaan rangschikken, dan heeft een organisatie der naaldjes in lengterichting plaats, in dier voege, dat de naaldjes zich tengevolge hunner kleverigheid vervolgens innig gaan aaneensluiten onder vorming van grotere naaldjes of — en dat is in den regel het geval — draadjes; aan het uiteindelijke fibrinegel ligt in dit geval als regel een weefsel van draadjes ten grondslag. Deze wijze van gelvorming ziet men vooral plaats vinden in kalkvrije, resp. aan reageerbare kalkarme, stollingsvloeistoffen.

Overtreft daarentegen de sterkte der agglutininewerking de neiging der naaldjes tot rangschikking in lengterichting, dan worden de naaldjes op onregelmatige wijze geagglutineerd in den vorm van mikroskopisch fijne zwermen of vlokjes, morfologisch analoog aan een bacillair agglutinatieproces.

In dit geval, dat zich vooral voordoet in stollingsvloeistoffen, die reageerbare kalk bevatten, is het uiteindelijk gel samengesteld uit milliarden van submikroskopische, innig verkleefde „verfilzte”-naaldjes, zoodat men, zonder de ontwikkelingsgeschiedenis van het gel te kennen, den indruk krijgt, dat het gel structuurloos, homogeen is, terwijl men niettemin met een ultramicrostructuur heeft te doen. De indruk van schijnbare structuurloosheid van een fibrinegel moet uitteraard in nog sterker mate worden gewekt, wanneer het stadium van submikroskopische naaldjes zelfs niet wordt bereikt, doordat de sterkte der agglutininewerking de neiging der amikronen tot rangschikking in lengterichting dermate overheerscht, dat deze reeds in amikroskopischen toestand op onregelmatige wijze, in zwermvorm, worden geagglutineerd.

Overigens kunnen deze verschillende vormingswijzen ook naast elkaar in één en dezelfde vloeistof plaats vinden.

Bij den groei en bij de organisatie der naaldjes tot draadjes zullen uit den aard der zaak sporen der stollingsvloeistof *in* de draadjes mede worden opgenomen en dit zal in nog sterker mate het geval zijn ten opzichte van de uit ultramikroskopische naaldjes (of amikroskopische langwerpige deeltjes) samen-

1) De formule: Serum = plasma minus fibrine (resp. fibrinogeen) beantwoordt dan ook praktisch allerminst aan de werkelijkheid.

gestelde zwermen. Diensvolgens is het fibrinegel dan ook feitelijk niet enkel samengesteld uit fibrinogeen + agglutinine, maar bevatten de het uiteindelijk gel samenstellende draadjes en (of) zwermen, tevens sporen van organische en anorganische plasma-resp. serumbestanddeelen.

Aan het feit, dat eensdeels de fibrinogeen, resp. fibrine-amikronen in de naaldjes en draden en de naaldjes op hun beurt in de draden en zwermen door een (plastische) kleefstof (thrombine, agglutinine) onderling worden verbonden en dat anderdeels de naaldjes en draden in versch gevormden toestand nog intramicellair hydratatie-water en voorts extramicellair vocht bevatten, dankt het versch gevormde fibrinegel zijn soepelheid, rekbaarheid, elasticiteit en contractiliteit. Wat de laatste eigenschap betreft, deze zal des te sterker uitgesproken zijn, naarmate de aan den opbouw van de naaldjes en draden deelnemende hoeveelheid thrombine = agglutinine grooter is.

Bij volledig verlies van het hydratatie-water en het ingesloten water, door het gel te laten uitdrogen aan de lucht, gaan de eigenschappen van soepelheid, rekbaarheid, elasticiteit en contractiliteit verloren: het gel wordt bros, breekbaar, hard, volkomen vast dus. Bij overbrenging van het gedroogde vaste gel in water, keeren alle genoemde eigenschappen, zij het in geringere mate, dan te voren in watervochtigen toestand het geval was, terug: bij overbrenging in  $H^+$ - of  $OH^-$ -ionen houdend water (zwak alkali, zuur) keeren onder bepaalde omstandigheden van proefneming de genoemde eigenschappen in aanvankelijk sterker mate dan te voren terug.

Alle middelen, die de bloedplaatjes (en leukocyten) vermogen te conserveeren, en (of) de thrombinevorming te beletten, en (of) een zoodanige toestandverandering of wijziging van het thrombinevermogen teweeg te brengen, dat deszelfs kleefkracht niet tot uiting kan komen („antithrombine = antiagglutinine”) werken, evenals die middelen, welke de solvatie van het fibrinogeen vermogen te bevorderen, stollingwerend. In deze richting ware de verklaring te zoeken van het feit, dat bloedplaatjeshoudend plasma, resp. bloed vloeibaar blijft, wanneer de bloedplaatjes (en leukocyten) door physische middelen (beschutting tegen verdamping en aanraking met ruwe, niet gladde voorwerpen) tegen verval worden beschermd, alsmede van de „anticoaguleerende” werking van stoffen als het hirudine, van neutrale zouten der alkali- en aardalkalimetalen in bepaalde concentraties, van alkali en zuur in bepaalde concentraties.

Door alle middelen, die de grondcomponenten (fibrinogeen + agglutinine) van het fibrinegel vermogen te solveeren, zonder de eigenschappen dezer colloïden-irreversibel te veranderen, derhalve zonder deze stoffen te denatureeren, kan het fibrinegel in den soltoestand worden terug verplaatst. Dit is b.v. het geval met zwak alkali en zuur, echter onder die voorwaarde, dat het solvens nagenoeg geheel door het gel wordt geïmbeerd, waarbij ten

slotte vervloeiing (die 8—14 dagen in beslag kan nemen) optreedt. Wordt deze voorzorg niet in acht genomen, is derhalve de gebruikte hoeveelheid, of de H<sup>+</sup>- of OH<sup>-</sup>-ionenconcentratie van het solvens te groot, dan treedt denaturatie, resp. ontleding der colloïden op. Bij de vervloeiing, resp. solvorming, heeft men te doen met een toestandsverandering, een hydratatie van de hydrophiele colloïden fibrinogeen en thrombine onder den invloed van een geadsorbeerd electrolyt.

Tengevolge van de omstandigheid, dat in een lege artis vervaardigd kunstmatig fibrinesol de componenten („fibrinegeneratoren”) fibrinogeen en agglutinine aanwezig zijn, echter in gehydrateerden, gezwollen toestand, kan in zulke solen door alle die middelen opnieuw naalden en (of) dradenvorming, resp. gelvorming worden te voorschijn geroepen die, hetzij de aan de hydratatie ten grondslag liggende electrolyt buiten werking vermogen te stellen (neutralisatie, de elektrische stroom, water in groote overmaat), zoodat de colloïddeeltjes (secundair) hun hydratatie, resp. zwellingswater verliezen, hetzij aan de colloïddeeltjes primair hydratatie water vermogen te onttrekken (verwarming op bepaalde temperatuur, verdamping, sterke zoutoplossing), terwijl hetzelfde het geval is met die agentia (bloedserum b.v.), die een groote overmaat agglutinine bevatten.

Uit het oogpunt bezien, dat men bij het thrombine met een agglutinine heeft te doen, verschijnt tevens het historisch verband tusschen de ontwikkeling van het bloedstollingsvraagstuk enerzijds en die der Serologie en Immunitéitsleer anderzijds, in een nieuw licht.

#### Slotson.

De aan de natuurlijke bloedstolling ten grondslag liggende fibrinevorming berust op een, onder het schijnbeeld van een kristallisatieproces verloopende, dehydratatie + agglutinatie van fibrinogeenamikronen; het thrombine is geen (fibrine-)ferment, maar een agglutinine.

Fibrinogeen + agglutinine = fibrine.

#### *Zusammenfassung.*

Die der natürlichen Blutgerinnung zu Grunde liegende Fibrinbildung kann zurückgeführt werden auf eine, unter dem Scheinbild eines Kristallisationsprocesses verlaufende, Dehydratation + Agglutination von Fibrinogenamikronen. Das Thrombin wäre nicht als (Fibrin-)Ferment, sondern als ein Agglutinin zu betrachten.

Fibrinogen + Agglutinin = Fibrin.

---

