

If serum from an individual with a congenital PTC or Christmas factor deficiency were substituted for the normal serum, an abnormal thromboplastin generation was obtained which was further inhibited by heparin. Increasing the concentration of PTC-deficient serum either did not affect heparin-inhibition of thromboplastin generation or reacted in inverse proportion to the deficiency of PTC. Addition of normal serum to the PTC-deficient serum tended to correct the defect in thromboplastin generation and increasing the concentration of such a combined serum also counteracted the heparin inhibiting effect.

In conclusion:

1. Heparin markedly inhibits the formation of thromboplastic activity as well as "formed" thromboplastin as measured in the thromboplastin generation test of *Biggs and Douglas*.

2. The inhibition of thromboplastin generation by heparin appears to be due to interference with whatever is responsible for PTC activity.

3. The inhibition of thromboplastin generation by heparin can also be counteracted by protamine.

We have found that normal serum can also counteract, both *in vivo* and *in vitro*, the prolongation of the recalcification time of whole blood or plasma produced by heparin injected intravenously. Unfortunately time does not permit presentation of this aspect of our studies.

262

Morphogenese und biologische Bedeutung der Biogranula in der Bluttransfusion

F. Kiss

Budapest, Ungarn

Die meisten Abbildungen dieser Mitteilung wurden mit unserem neuen (plastischen) Kondensator verfertigt. Mein Thema umfaßt folgende Punkte:

1. Was ist der plastische Kondensator?

Nach langwierigen Versuchen gelang es uns (*Žselyonka, Barabás, Libik*), einen solchen Beleuchtungsapparat (Kondensator) zu konstruieren, der anstelle der mit dem Abbé-Kondensator erhaltenen flachen Bilder die mikroskopischen Objekte (Zellen, Gewebeelemente, Fäden, Granula usw.) in drei Dimensionen zeigt. Das Wesentliche des Kondensators ist, daß wir anstelle der parallelen Strahlen des

Abbé-Kondensors *einer* Art Strahlen von *vier* Arten kombinierten, deren synthetische Wirkung das verzerrungsfreie plastische Bild zustande bringt (Abb. 1–4).

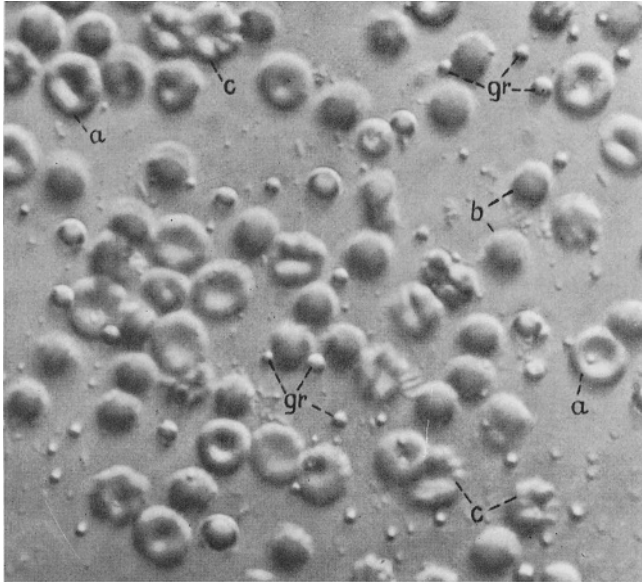


Abb. 1. Frisches menschliches Blut (Anämie). Feuchte Kammer. Plastischer Kondensor. a = normale rote Blutkörperchen, b = junge (wachsende) rote Blutkörperchen, c = granulierende rote Blutkörperchen, gr = freie Biogranula.

Unser Kondensor schließt auch den Randeffekt (Solarisation) der Phasenkontrastbilder aus. Auf Grund zahlreicher fachmännischer Gutachten und der unseren Demonstrationen folgenden Diskussionen sind wir Autoren davon überzeugt, daß unser Kondensor auf jedem Gebiet der praktischen Mikroskopierung – so natürlich auch in der Hämatologie – von epochaler Bedeutung ist.

2. *Wie sehen wir die morphologischen Elemente des Blutes mit unserem Kondensor?*

Die Erythrozyten (Abb. 1–3) haben verschiedene Größen und Formen. Unserer Meinung nach sind die größten Piskottenformen als ausgebildete rote Blutkörperchen (Abb. 1, a–a) und die kleineren Kugelformen mit glatter Oberfläche (Abb. 1, b–b) als junge, in Entwicklung begriffene Formen anzusehen. Manche der ausgebildeten roten Blutkörperchen (Abb. 1, c–c) haben eine unebene, schollige Oberfläche. Bei diesen wölben sich die im Körper der Erythrozyten entstandenen Biogranula hervor. Die Oberfläche dieser roten Blutkörperchen wurde nicht durch Schrumpfung uneben, sondern wölben sich die aus ihnen heraus-

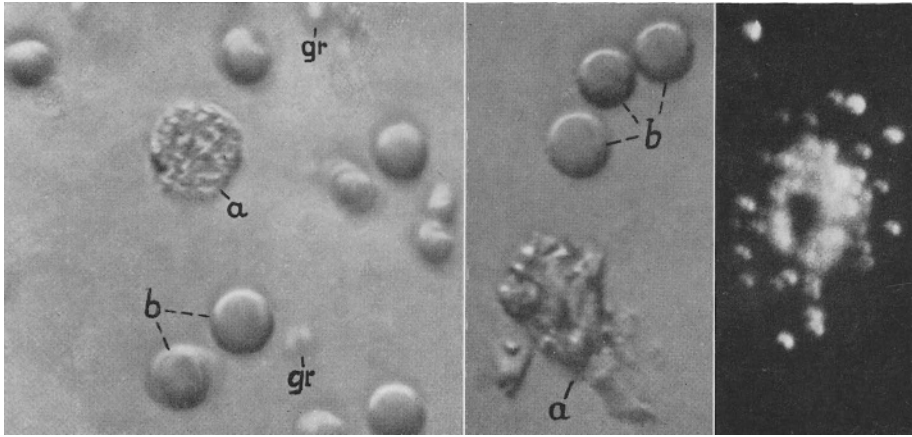


Abb. 2

Abb. 3

Abb. 4

Abb. 2. Frisches menschliches Blut (48 Stunden in feuchter Kammer). Plastischer Kondensator. a = weißes Blutkörperchen, b = rote Blutkörperchen, gr = freie Granula.

Abb. 3. Frisches menschliches Blut (48 Stunden in feuchter Kammer). Plastischer Kondensator. a = Leukozyte mit Granula, b = rote Blutkörperchen.

Abb. 4. Menschliche Leukozyte mit intra- und extrazellulären Granula. 72 Stunden in feuchter Kammer (Dunkelfeld).

drängenden Granula auf ihrer Oberfläche hervor. Die frei gewordenen Granula (Abb. 1–2, gr–gr) erscheinen in kleinerer und größerer Anzahl zwischen den roten Blutkörperchen. Der Austritt der Granula kann sowohl im zirkulierenden (Abb. 1) als auch im konservierten Blut erfolgen sowie unter dem Objektträger in der feuchten Kammer. Dieser Prozeß erinnert an die unter ungünstigen Bedingungen erfolgende Sporenbildung der Bakterien. Wir halten die Biogranula und Sporenbildung für einen parallelen biologischen Prozeß.

3. Die Rolle der freien Granula

a) Ein Teil der aus den roten Blutkörperchen heraustretenden Granula beginnt im zirkulierenden Blut, aber auch im konservierten Blut und in der feuchten Kammer zu wachsen. Wie fremd auch dieser Begriff anmuten mag, müssen wir jene unserer Beobachtungen vertreten, wonach sich aus diesen Granula neue rote Blutkörperchen entwickeln können. Wir fanden auch, daß sich im frühen Embryo zu Beginn der Blutbildung die ersten Erythrozyten vor der Ausbildung des Knochenmarkes aus spezifischen Urzellen (Ur-Erythroblasten) ähnlicherweise durch Bildung und Austritt der Granula entwickeln. Diese, bei den Bakterien und Protozoen beobachtete archaische Zellvermehrung haben also die Metazooone bei der Vermehrung der morphologischen Blutelemente beibehalten (s. im folgenden).

b) Die intrazellulären Granula der verschiedenen weißen Blutzellen (neutrophile, basophile, eosinophile usw.) sind auch Biogranula, die in reifem Zustand

ebenfalls aus diesen Zellen hinausschwärmen (Abb. 3–5). Der Austritt der Granula bedeutet also nicht den Zerfall (Tod) der weißen Blutkörperchen, sondern deren Reproduktion. Unter entsprechenden Umständen (z. B. auf Entzündungs- oder Regenerationsgebiet) können sich auch aus den Granula der weißen Blutzellen neue Zellen entwickeln. Durch die Wand der kleinen Gefäße können nicht nur

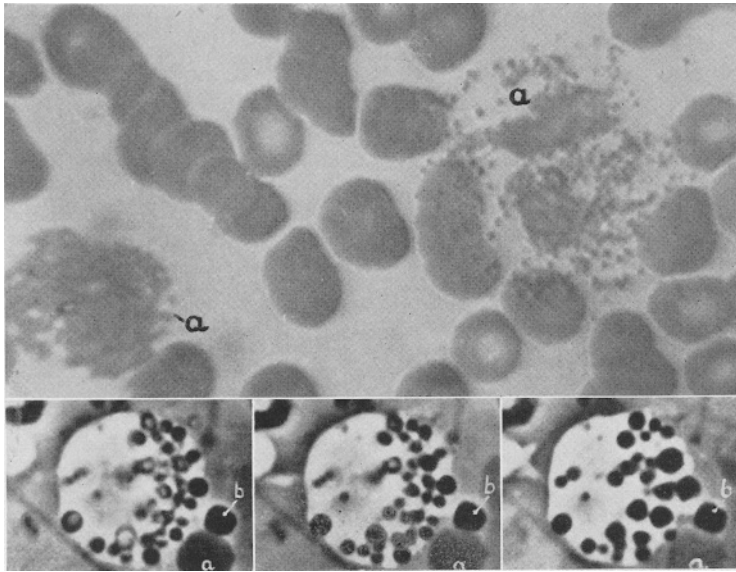


Abb. 5

Abb. 6

Abb. 5. Gefärbtes menschliches Blut. a = granulierende Leukozyten.

Abb. 6. Menschliche Leukozyte aus konserviertem Blut. Feuchte Kammer. Drei verschiedene Phasen (1–3) der Granulation. Vergleiche die Anordnung und Größe der Granula. a = rotes Blutkörperchen, b = emigrierendes Granulum.

weiße Blutkörperchen emigrieren (nach *Metschnikoff*), sondern unseren Beobachtungen (*Kiss, Zágony*) nach, emigrieren die freien Granula in viel größerer Zahl (Abb. 7, c). Sowohl in unserer feuchten Kammer (Abb. 4) als auch im konservierten menschlichen Blut (Abb. 5) konnten wir die Emigration der von verschiedenen weißen Blutzellen abstammenden Granula beobachten. Das Wachstum der herausgetretenen Granula konnte ebenfalls beobachtet werden. Die sogenannten Rundzellen des Inflammationsgebietes stammen unserer Ansicht nach von intra- oder extravasal entstandenen freien Granula ab, sind also hämatogenen Ursprungs. In Abb. 6 demonstriere ich auf Grund von Serienaufnahmen Granula, die sich in einer weißen Blutzelle konservierten menschlichen Blutes entwickeln und von dort hinaustreten.

c) Die Blutplättchen produzieren und zerstreuen ähnlicherweise Granula (Abb. 8), was bedeutet und beweist, daß sich auch diese durch Granulation vermehren. Der andere Teil der Blutplättchengranula ist wahrscheinlich Porteur jener

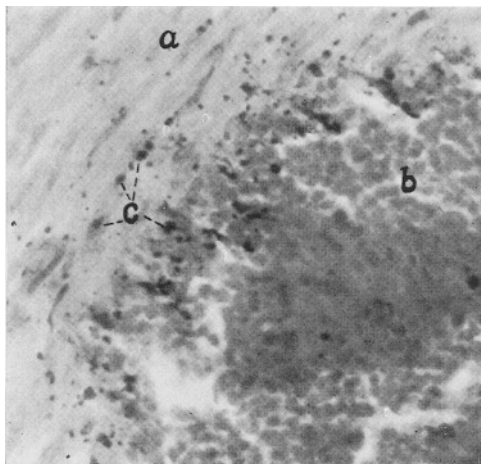


Abb. 7. Kleingefäß aus dem menschlichen Hoden. Prolong. Giemsa-Färbung. a = Media, b = intravaskuläres Blut, c = freie Granula der Media (in Diapedese).

biochemischen (z. B. fibrinogenen) Stoffe, durch welche die Blutplättchen an der Blutgerinnung beteiligt sind.

Zu den bisher bekannten drei morphologischen Elementen des Blutes (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) müssen wir also noch ein viertes konstantes Element, und zwar die Biogranula hinzunehmen. Diese können – wie aus obigem hervorgeht – aus allen drei bisher bekannten Elementen (rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) entstammen und sind ihrem

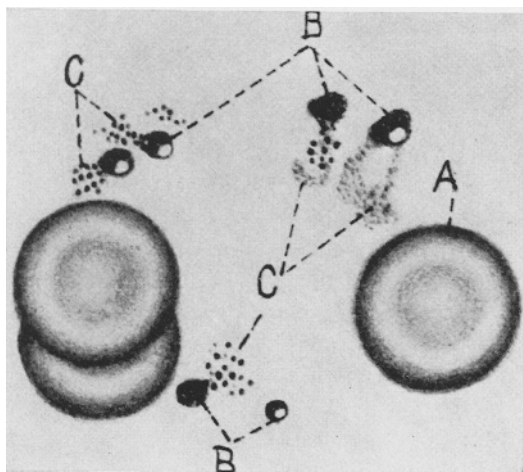


Abb. 8. Granulierende Blutplättchen (B) des menschlichen Blutes. Prolong. Giemsa-Färbung. A = rote Blutkörperchen, C = freie Granula der Blutplättchen.

Ursprung nach spezifisch. Die im Dunkelfeld zwischen den soeben aufgezählten drei größeren morphologischen Elementen ersichtlichen, sich lebhaft bewegenden kleinen Corpuscula (die sogenannte Hämatokonia, Zellfragmente usw.) sind also eigentlich sich selbständig bewegende Biogranula. Ihre Bewegung ist keine Brownsche Bewegung, denn wenn wir zu solchen Präparaten eine Zyanlösung mischen, so erfolgt eine sofortige Konglutination der Biogranula, ihre Bewegung hört auf, während die Brownsche Bewegung der leblosen Körnchen auch nach dem Hinzumischen der Zyanlösung unverändert bleibt. Die Biogranula des Blutes haben auch intrazellulär (in den roten und weißen Blutkörperchen) ihre eigene Bewegung, obwohl in den über große Viskosität verfügenden Protoplasmen eine Brownsche Bewegung nicht möglich ist.

Den im selben Kongreßband erscheinenden Mitteilungen meiner Mitarbeiter (*L. Zselyonka, B. Rex-Kiss*) zufolge, sind die soeben besprochenen hämatogenen Biogranula nicht nur genetische (reproduktive) Elemente, sondern ist ein Teil dieser als Porteur vitaler biochemischer Stoffe (z. B. Hämoglobin, Blutspezifität, Antikörper usw.) anzusehen. Auf Grund unserer Untersuchungen sind wir der Ansicht, daß die Biogranula nicht nur als die vierten, kleinsten morphologischen Elemente anzusehen sind, sondern als die biologischen Grundelemente des Blutes.

4. Die neuen Aufgaben der Hämatologie

In dieser kurzen Zusammenfassung will ich nur auf die neuen Aufgaben der Hämatologie hinweisen.

a) Es müßten jene chemischen Stoffe bestimmt werden, die im Blutplasma in gelöstem Zustand zirkulieren, und jene, die an die Granula gebunden sind. Stehen wir hier nicht etwa jener Tatsache gegenüber, daß im Plasma nur die Mineralien gelöst zirkulieren, während die anderen organischen, biochemischen Stoffe an die Granula gebunden sind und nur zur Zeit ihrer Verwendung frei werden? Es wurde von uns (*Kiss, Zágony*) bereits festgestellt, daß die Hormone an die Granula gebunden aus den endokrinen Drüsen treten.

b) Es müßte von neuem untersucht werden, was für eine Rolle die Lymphorgane (Milz, Thymus, Lymphknoten usw.) in der Neubildung der morphologischen Elemente des Blutes spielen. In diesen Organen haben wir Biogranula in ansehnlicher Menge gefunden.

c) Das rote Knochenmark ist nicht das ausschließliche Produktionsorgan der roten Blutkörperchen. Handelt es sich hier nicht etwa darum, daß das rote Knochenmark sozusagen eine embryonale Anlage ist, die in das zirkulierende Blut ständig frische, archaische Nachschubzellen entsendet, die dann dort eine Granulation von uns noch unbekanntem Ausmaß vollführen.

d) Ferner muß die Pathologie der hämatogenen Granula und Granulation in den verschiedenen Krankheiten des Blutes untersucht werden (Anämie, Leukämie usw.).

e) Wir haben festgestellt, daß die Granulation der roten und weißen Blutkörperchen im konservierten Blut nach der Blutentnahme noch wochenlang an-

dauert. Diese Granulation und jene, die im zirkulierenden Blut bzw. im Organismus zustande kommt, sind gewiß nicht gleichwertig. Es müßte untersucht werden, inwiefern die im konservierten Blut erfolgende Granulation den biologischen Wert des konservierten Blutes beeinflußt. Nach der Entnahme aus dem Organismus vermindert sich – unserer Meinung nach – der biologische Wert des konservierten Blutes allmählich.

f) Das zur Konservierung bestimmte Blut müßte auch vom Standpunkt der Granulation und Biogranula untersucht werden.

Summary

Beside the erythrocytes, leucocytes and thrombocytes, a fourth morphological element of the blood (biogranules, microcytes) must be taken into account. These microsomes not only originate from the different leucocytes, but may be produced from the erythrocytes and thrombocytes as well. The role of the biogranules (microcytes) may be genetical (reproductive) or transportative: they may transport biochemical agents of vital importance – as hormones, ferments, etc. Production of granules does not stop in preserved blood. The older the latter is, the more advanced are the biological processes in it, changing the original character and the biological value of the blood.

Literaturverzeichnis

- Kiss, F.: Le réseau terminal et les corpuscules élémentaires. Bull. Ass. Anat. 91: 782 (1956). – Die Rolle der Leukozyten außerhalb der Blutbahn. Verh. anat. Ges. Stockh. 1956, pp. 56–70 (1957).
- Kiss, F. und Zágony, M. I.: Das Geschwulstproblem und die Strahlentherapie von einem neuen Gesichtspunkt. Radiol. austriaca 9: 4 (1957).
- Kiss, F.: Neurovaskuläre Mechanismen in den endokrinen Drüsen. Pathophysiological Diencephalica. Internationales Symposium, Mailand 1956 (Wien 1958).