

In der Absicht, zu zeigen, dass Heparin an sich nicht lytisch wirke, hingegen die lytischen Eigenschaften des Thrombins verstärke, inkubierten wir gewaschene und getrocknete Gerinnsel in Kochsalz-, Kochsalz-Heparin-, Thrombin- und Thrombin-Heparin-Lösungen. Wir erwarteten stärkste Lyse im Thrombin-Heparin-Gemisch, schwächere im Thrombin allein und gar keine in Kochsalz- und Kochsalz-Heparin-Lösungen. Dieser Erwartung entsprechend verhalten sich aber nur die ohne Thrombinüberschuss hergestellten Gerinnsel (Abb. 2, Kurvenschar A), während Gerinnsel, die in einem Überschuss von Thrombin entstanden sind, alle ungefähr gleich rasch zerfallen (Abb. 2, Kurvenschar B). Trotzdem die Gerinnsel vor der Inkubation wiederholt gewaschen und zwischen Filtrierpapier ausgepresst werden, ist die lytische Wirkung des Thrombinüberschusses, die durch die Inkubationsmedien kaum mehr modifiziert wird, immer noch vorhanden. Nach 15stündiger Inkubation ist das Fibrin in allen Ansätzen der Gruppe B bis auf einen Restbestand von 10–20% abgebaut.

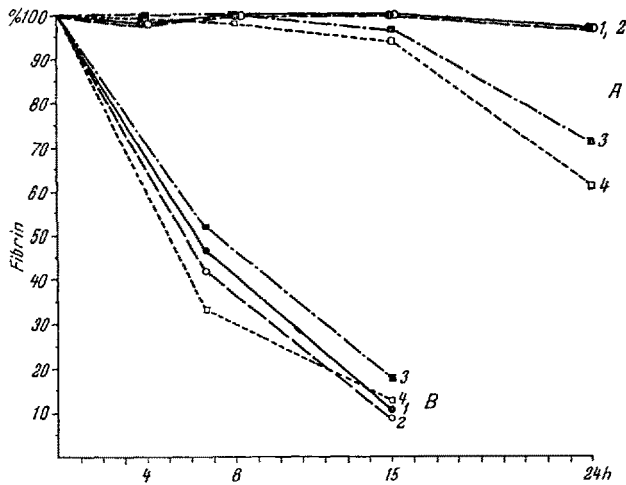


Abb. 2. Kurvenschar A: Gerinnsel ohne Thrombinüberschuss hergestellt. – Kurvenschar B: Gerinnsel mit Thrombinüberschuss hergestellt. – Lyse von gewaschenen und getrockneten Gerinnseln, bei 38°C inkubiert in je 1 ml folgender Lösungen:

- 1 physiologische Kochsalzlösung;
- 2 5–500  $\gamma$  Heparin (= 0,5–50 mg%) in physiologischer Kochsalzlösung;
- 3 1 mg Thrombin in physiologischer Kochsalzlösung;
- 4 1 mg Thrombin + 5  $\gamma$  Heparin in physiologischer Kochsalzlösung.

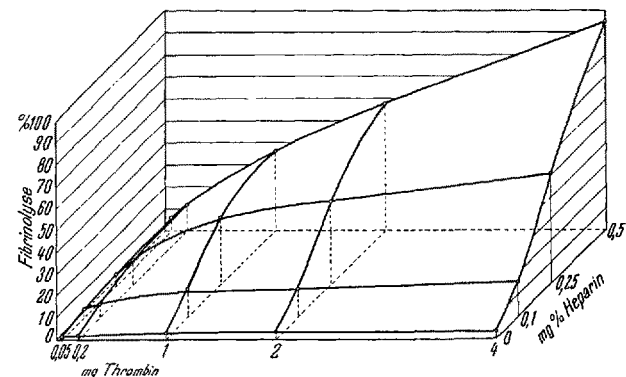


Abb. 3. Fibrinolyse nach vierstündiger Inkubation der Gerinnsel bei 38°C. Einfluss von Heparin und Thrombinüberschuss.

Unsere eigenen sowie andere Versuchsergebnisse<sup>1</sup> lassen uns vermuten, dass das verwendete Thrombin eine zur Fibrinolyse beitragende Komponente enthält, die bei der Gerinnung auf das Fibrin übergeht und diesem so fest anhaftet, dass sie durch einfaches Waschen nicht entfernt werden kann. Die fibrinolytische Kraft dieser Thrombinkomponente wird durch kleine Heparinmengen, die allein unwirksam sind, um ein Mehrfaches gesteigert. In Abbildung 3 ist die Abhängigkeit der Fibrinolyse von der bei der Gerinnung anwesenden Thrombin- und Heparinmenge nochmals zusammenfassend dargestellt.

M. SCHMIDHAUSER-KOPP und E. EICHENBERGER

Wissenschaftliche Forschungsabteilung der Dr.-A.-Wander-AG. Bern, den 2. Juli 1952.

### Summary

- (1) The dissolution of a fibrin clot may be hastened to an end value by increasing the quantity of thrombin used for coagulation.
- (2) Increased concentrations of heparin strengthen the fibrinolysis where constant thrombin content is present. The lytic effect is more pronounced by the addition of heparin before than after the coagulation.
- (3) Fibrinolysis is dependent on the excess amount of thrombin used in cases of constant heparin concentration. Heparin acts only in the presence of thrombin or a component of thrombin to disperse fibrin.

<sup>1</sup> M. M. GUEST und A. G. WARE, *Science* 112, 21 (1950). – S. HUDEMANN, *Koll.-Z.* 92, 189 (1940). – H. E. SCHULTZE und G. SCHWICK, *Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.* 289, 26 (1951).

## Über individuelle Bluteigenschaften

Die häufig angewandten Transfusionen und systematischen Untersuchungen bei Frauen, die erythroblastische Kinder gebären, ergaben eine weitgehende serologische Differenzierung des Menschenblutes. Die Mehrzahl dieser Bluteigenschaften charakterisiert grössere oder kleinere Gruppen von Menschen. So tritt RhD ( $Rh_0$ ) in 85% der weissen Bevölkerung auf, die Eigenschaft Le in 20%, die Eigenschaft Kell in 10% usw. Manche Eigenschaften (oder ihr Mangel) sind aber so selten, dass sie einen fast individuellen Charakter tragen. LEVINE<sup>1</sup> schlägt für solche seltenen Merkmale die Bezeichnung «private» vor. Wir möchten eher die Bezeichnung «individuelle Bluteigenschaften» im Gegensatz zu den gruppenspezifischen Eigenschaften vorschlagen. Bis jetzt wurden folgende Eigenschaften beschrieben (zitiert teilweise nach PH. LEVINE). (Tabelle.)

Der Fall 6 wurde von uns beobachtet. Im Januar 1951 stellte sich zur Untersuchung Frau Z., die viermal abortierte. Die Untersuchung ergab:

Frau Z.: A Rh+ CcDee MN p Le(a-) Kell-,  
Herr Z.: B Rh+ CcDee MN p Le(a-) Kell-.

Isoantikörper Anti-B waren in Norm. Das Serum der Patientin agglutinierte nach der Neutralisierung von Anti-B mit Speichel eines Individuums B die Blutkörperchen des Ehegatten. Weitere Untersuchungen ergaben, dass das Serum der Patientin die Blutkörperchen sämtlicher untersuchten Personen mit Ausnahme ihres eigenen Blutes agglutinierte. Wir haben das Blut der

<sup>1</sup> PH. LEVINE, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* [2] 13, Nr. 6 (1951).

Faktor und Verfasser	Reaktionen		Charakter der Isoantikörper	Der antigene Reiz	Andere abnorme Antikörper im Serum
	positiv	negativ			
1. «Levay», J. CALLENDER, R. RACE <sup>1</sup>	3/7 <sup>4</sup>	350	Immunantikörper normale	Transfusion fehlt	Anti-c, -C <sup>w</sup> , -N, -Lu <sup>a</sup> keine
2. «Gr», J. GRAYDON <sup>2</sup>	5/8 <sup>4</sup>	191	Immunantikörper (Coombs)	Schwangerschaft	Anti-D
3. «Jobbins», D. GILBEY <sup>3</sup>	2/4 <sup>4</sup>	120	Immunantikörper (Coombs)	Schwangerschaft	keine
4. «Mi <sup>a</sup> », PH. LEVINE	4/9 <sup>4</sup>	320	Immunantikörper (Coombs)	Schwangerschaft	keine
5. «Tj <sup>a</sup> », PH. LEVINE	1500	2/8 <sup>4</sup>	Immunantikörper? (Hämolytine)	Magentumor?	keine
6. «Z <sup>a</sup> », eigener Fall	1100	1/15 <sup>4</sup>	Immunantikörper?	Schwangerschaft?	keine

Patientin in verschiedenen Zeiten entnommen und untersucht (15. 1.; 6. 2.; 6. 4.; 18. 9.; 7. 12.). Der Titer in NaCl betrug 1/8, bei Benutzung von mit Trypsin vorbehandelten Blutkörperchen 1/16, mit der Coombschen Methode 1/32. Temperaturoptimum 18°C, die Agglutination bleibt im Brutschrank bestehen. Es wurden insgesamt 1100 Personen untersucht. Der Titer und der Charakter der abnormen Isoantikörper blieben die ganze Zeit konstant.

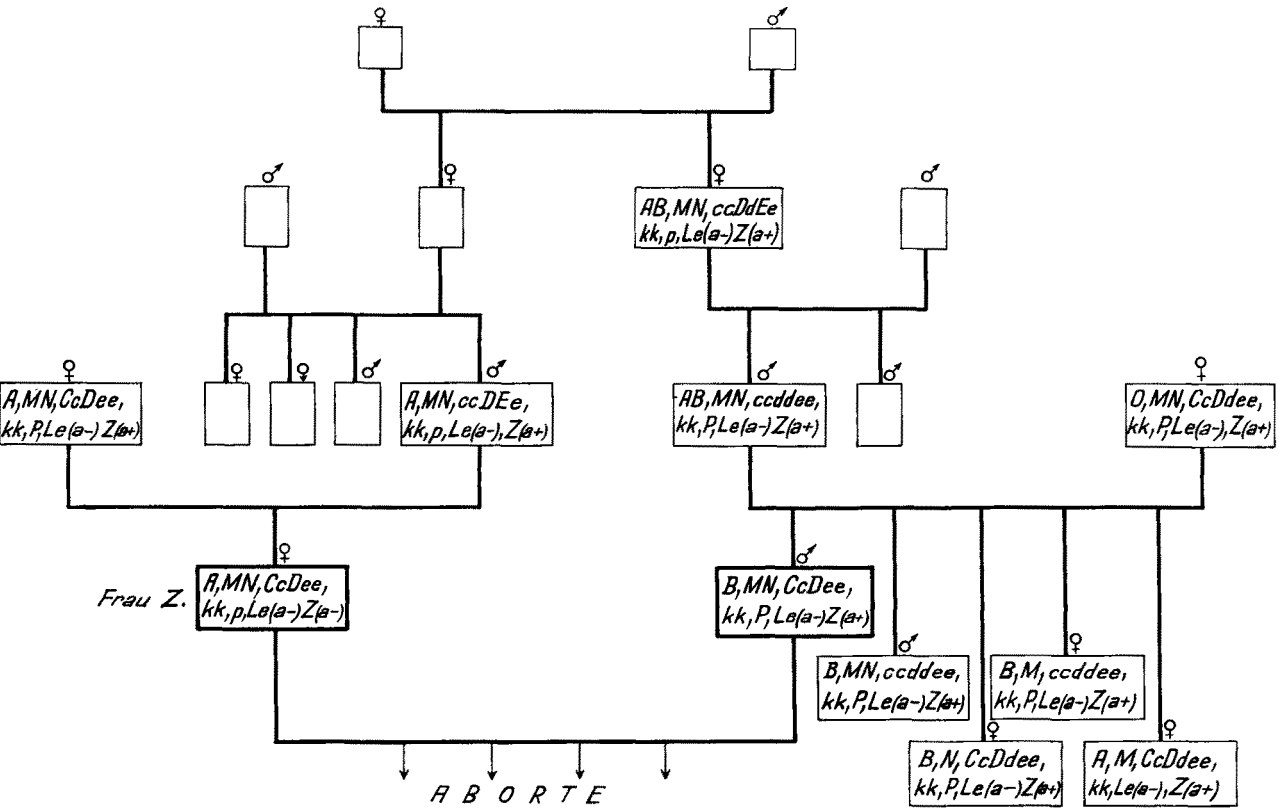
Wir haben das Serum Dr. R. R. RACE<sup>1</sup> zu Prüfung

<sup>1</sup> S. CALLENDER und R. R. RACE, Ann. Eugenics, 13, 2, 102 (1946).  
<sup>2</sup> J. GRAYDON, Med. J. Austral. 2, 9 (1946).  
<sup>3</sup> D. GILBEY, Nature 160, 362 (1947).  
<sup>4</sup> Der Zähler gibt die Anzahl der Individuen in der untersuchten Familie, bei welchen das Blut die Eigenschaft enthält oder, wie an dem Beispiel von Tj<sup>a</sup> oder Z<sup>a</sup>, die Eigenschaft nicht enthält, wieder; der Nenner bedeutet die Anzahl der untersuchten Familienmitglieder.

und Vergleich mit seinen eigenen irregulären Seren geschickt und danken ihm bestens für seine Bemühungen. Seine Antwort lautet:

“.... The other serum ‘Group A serum from a woman with many abortions’ is a very interesting serum. I do not know, what the antibody is. It seems to be one antibody, for it reacts about as strongly with all cells indifferently. The following can be excluded, at least as the only antibody present: anti-k (Cellano) -K; -Fy<sup>a</sup>, -Fy<sup>b</sup>; -Tk<sup>a</sup>, -Tk<sup>b</sup>; -Lu<sup>a</sup> and (judging by titration scores) -Lu<sup>b</sup>; -M, -N, -S, -s; -O, -H, α, β; anti-e, -D, -d, -E, -c, -C<sup>w</sup>, -C; -Le<sup>a</sup>, -Le<sup>b</sup>.

The antibody may be the same, as LEVINE’s ‘T’-anti-Tj<sup>a</sup>, but unfortunately we have not known Tj(a-) persons in England... LEVINE knows of 2 persons T(ja-). Mrs T. and her sister. Dr. ZUOTENDYK of the South African Institute for Medical Research, Johannesburg, has found a second example of anti-Tj<sup>a</sup> and therefore



knows of, at any rate one Tj(a-) person, the donor of the serum."

Wir haben es somit mit einem Fall zu tun, in welchem die Patientin eine Eigenschaft *nicht* enthielt, die bei allen untersuchten 1100 Personen vorhanden war. Dagegen enthielt das Serum der Patientin Isoagglutinine gegen alle Menschenblute. Den durch das Serum charakterisierbaren Rezeptor möchten wir nach dem ersten Buchstaben des Namens der Patientin Z<sup>a</sup> nennen, den zugehörigen Isoantikörper Anti-Z<sup>a</sup>, den das nicht agglutinierbare Blut der Patientin selbst charakterisierbaren Rezeptor Z(a-) nennen. Die etwaigen Beziehungen der Eigenschaft Z(a-) zu Tj<sup>a-</sup> von LEVINE beleuchtet der Brief von RACE.

Es fragt sich, ob die betreffenden seltenen Isoantikörper physiologisch vorhanden oder erst im Laufe der heterospezifischen Schwangerschaft entstanden sind. Dies konnte eventuell die Untersuchung anderer Familienmitglieder entscheiden. Es wurde eine kleine Expedition, bestehend aus 3 serologisch, gynäkologisch und pädiatrisch vorgebildeten Assistenten in das Dorf geschickt, wo die Patientin lebt. Sämtliche Dorfbewohner wurden nach etwaigen Aborten und erythroblastischen Kindern befragt und teilweise untersucht; es ergab sich aber keine Häufung dieser Erkrankung. Bei 30 Personen, davon 11 Familienmitgliedern, wurden Blutproben entnommen; in keinem Falle liess sich die Eigenschaft Z(a-) feststellen. Die Patientin selbst ist mit ihrem Gatten verwandt, sie besitzen gemeinsame Urgrosseltern. Der Stammbaum der Familie Z. auf S. 356 illustriert das Gesagte.

Wir möchten folgende zwei Erklärungsmöglichkeiten zur Diskussion stellen:

a) Die beiden Eltern der Frau Z. waren in bezug auf die Eigenschaft Z<sup>a</sup> heterozygot, die Eigenschaft Z(a+) dominiert über Z(a-). Die Patientin Z(a-) wäre somit als homozygot-rezessiv (Z<sup>a</sup>-Z<sup>a</sup>-) aufzufassen. Wir können die Häufigkeit der Z(a-)-Gene nicht angeben, da wir keinen anderen Fall Z(a-) bis jetzt gefunden haben.

b) Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die Z(a+)-Eigenschaft bei sämtlichen Menschen vorkommt und als eine artspezifische Eigenschaft aufgefasst werden muss. Die Z(a-)-Struktur wäre als eine serologische Verlustmutande oder als eine serologische Missbildung aufzufassen. Eine solche Verlustmutande müsste insofern letal wirken, als jede Zygote mit artspezifischen Antigenen einen serologischen Konflikt zwischen Mutter und Frucht bewirken müsste. Solche vererbaren oder nicht vererbaren *serologischen Missbildungen*, die sich in dem Verlust artspezifischer Antigene dokumentieren, müssten, falls sie bei Frauen auftreten, zu serologischen Konflikten führen in Form von Erythroblastose oder Abort. Da vermutlich die Z(a-)-Eigenschaft rezessiv und die allermeisten Menschen homozygot in bezug auf Z(a+) sind, ist die Wahrscheinlichkeit heterozygoter Ehepaare äusserst gering. Den Ärzten muss aber eine solche Möglichkeit bekannt sein, da eine schwangere Frau, die mit einer solchen serologischen Missbildung behaftet ist, die Transfusion jedes Menschenblutes mit Schockerscheinungen beantworten dürfte.

Die genauen Protokolle werden durch einen von uns (M.G.) publiziert.

L. HIRSZFELD und MARIA GRABOWSKA

Aus dem Mikrobiologischen Institut der Medizinischen Akademie in Wroclaw (Breslau), Polen, den 1. März 1952.

### Summary

In a woman who had had several habitual abortions, iso-antibodies were found which agglutinated the blood of all persons tested, with the exception of her own. The blood structures produced by the serum of this patient have been termed Z(a+), and the blood structure of the patient herself Z(a-). The theoretical significance of such cases is discussed.

### PRO LABORATORIO

### A New Easy and Rapid Method of Staining for Nervous Tissue

The methods for microscopic study of nervous tissue are very numerous; but for the most part they are modifications or variations of the few fundamental procedures, i.e. the Nissl method, the Golgi silver impregnation method, the so-called "photographic methods" of CAJAL, the Bielschowsky ammoniacal silver impregnation method and finally the Weigert iron haematoxylin method.

Each of these methods is suitable for demonstrating in a particular manner certain parts of the nervous system, whilst all of them have contributed largely to a better knowledge of nervous structure. However, such methods, and in particular those based on impregnation procedures, are not easy to perform; they require some time and are not always successful.



Fig. 1.—Cerebellum of rabbit: PURKINJE cells (Method described, 150 X).

The following method which I have used differs from the previous methods of impregnation not only in using a completely original technique but also in the fact that it is a very rapid process, of easy execution and has proved to be successful on all occasions.

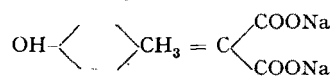
**Fixation.**—Fix in 10% formalin; embed in paraffin. Paraffin sections 5–10  $\mu$  thick are mounted on slides.

#### Staining solutions

##### Solution A

Sodium vanillidenmalonic acid<sup>1</sup> . . . . . 1 g

OCH<sub>3</sub>



Water, distilled . . . . . 100 cm<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Main substance of a pharmaceutical preparation (Sincolin) of Messrs. Yatro, Turin, Italy.