

Untersuchungen über Serum-Antithrombin

Von

F. HUGENTOBLER, CH. WUNDERLY und F. WUHRMANN

(Aus der Medizin. Universitätsklinik Zürich, Dir. Prof. W. Löffler)

(Mit einer Abbildung im Text)

Es sind heute zwei Stoffe bekannt, die das Thrombin im Blut zu inaktivieren vermögen, einerseits das sog. Serum-Antithrombin oder normale Antithrombin, das in jedem Blut nachweisbar ist, und andererseits das mit Heparin zusammengebildete Heparin-Antithrombin. Diese beiden Antithrombine sind streng voneinander zu trennen, da sie völlig verschieden sind. Die von uns durchgeführten Untersuchungen betreffen ausschliesslich das Serum-Antithrombin.

Die Antithrombinmessungen führen wir im Prinzip nach der von ASTRUP und DARLING (1) angegebenen Methode durch, die wir jedoch etwas abänderten. Zu einer bestimmten Menge Thrombinlösung (Roche-Präparat) werden verschiedene Mengen von defibriniertem Oxalatplasma (zu untersuchendes Blut) hinzugegeben, dieses Gemisch für 15 Minuten bei 37° bebrütet und anschliessend die Gerinnungszeit gegen ein Normal-Oxalatplasma im Sol/Gel-Apparat nach WUNDERLY (2) bestimmt. Die erhaltenen Zeitwerte werden kurvenmässig aufzeichnet (Gerinnungszeit als Ordinate, ccm-Serum-Thrombingsgemisch als Abszisse)¹⁾.

Die Steilheit der Kurve ist ein Mass für die Menge des vorhandenen Antithrombins.

Unsere Untersuchungen führten wir zuerst bei Patienten mit Leberaffektionen durch. Wir konnten dabei feststellen, dass das Serum-Antithrombin sich in der Regel gegensätzlich zum Serum-Bilirubin verhält, d. h. bei hohem Bilirubingehalt ist das Antithrombin erniedrigt, bei niedrigem Bilirubin das Antithrombin hoch. Dieses gegenseitige Verhalten der beiden Stoffe zueinander ist von ganz besonderem Interesse, da sie im Blut beide an das Albumin gebunden sind, wie dies von zahlreichen Untersuchern festgestellt wurde (ASTRUP und DARLING (1), VOLKERT (3), LENGGENHAGER (4), QUICK (5), BENNHOLD (6) und MARTIN (7)). Es interessierte uns in diesem Zusammenhang, ob in reinem Albumin eine Antithrombinwirkung nachweisbar sei. Der mit einer 25%igen Albuminlösung durchgeführte Versuch verlief völlig negativ.

Um die Beziehung des Antithrombins und des Bilirubins zueinander besser abzuklären, führten wir in der Folge Versuche durch, bei denen wir dem defibrinierten Plasma künstlich Bilirubin (Roche-Präparat) zusetzten. Die *in vivo* festgestellte Herabsetzung des Antithrombin durch eine

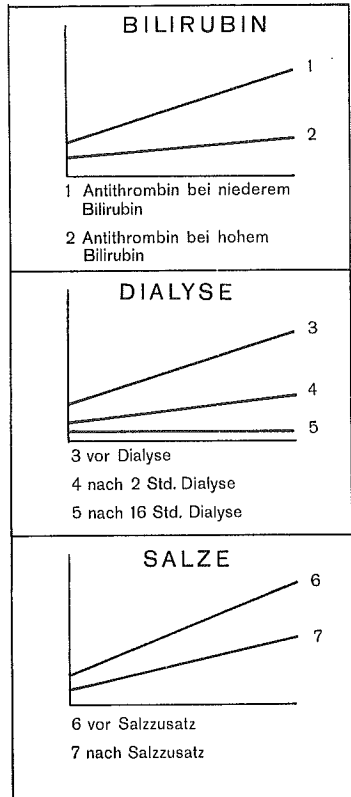
¹⁾ Für alle Einzelheiten verweisen wir auf die Dissertation: «Über Serum-Antithrombin bei Leberaffektionen» von F. HUGENTOBLER, Zürich 1948.

stärkere Bilirubinzunahme konnten wir in vitro vollauf bestätigen. Um das künstlich zugesetzte Bilirubin wieder aus unserem Serum zu entfernen, setzten wir es einer Dialyse gegen fließendes Wasser aus und bestimmten von neuem das Serum-Antithrombin. Dieses war durch die Dialyse nicht etwa wieder angestiegen, sondern noch weiter abgefallen. Gleichermassen zeigt dialysiertes Normalserum einen deutlich messbaren Abfall des Antithrombins und zwar kann durch genügend lange Dialyse das Antithrombin sogar völlig aus dem Serum entfernt werden. Kontrollversuche ergaben, dass die Antithrombinabnahme nicht auf einem blossen Verdünnungseffekt durch ins Serum diffundiertes Wasser beruht.

Wenn wir durch blosse Dialyse gegen Wasser das Antithrombin aus dem Serum entfernen können, so muss es sich bei diesem Antithrombin um einen niedermolekularen Stoff (d. h. einen Stoff von Nichteiwisscharakter) handeln. In erster Linie wird man daher an die im Blut vorhandenen Salze denken. Als Gegenversuch zur Dialyse führten wir daher Antithrombinmessungen mit Serum durch, dem wir folgende Salze zusetzten: NaCl 0,9 %, KCl 0,02 %, CaCl₂ 0,02 %, NaHCO₃ 0,01 %, MgSO₄ 0,02 %. Dadurch wurde der Gehalt an anorganischen Ionen verdoppelt. Die Antithrombinwirkung dieses Serums war gegenüber dem Leer-Serum ganz deutlich erhöht; bei weiterer Erhöhung der Salzkonzentration stieg auch die Antithrombinwirkung an (vgl. Kurven 6 und 7).

Das prinzipielle Resultat unserer Versuche steht fest; nämlich, dass nicht ein

hochmolekularer Eiweisskörper für die Serum-Antithrombinwirkung verantwortlich ist, wie dies bis jetzt ganz allgemein angenommen wurde, sondern die bluteigenen anorganischen Ionen. Mit der Abklärung von Detailfragen sind wir beschäftigt.



Literaturverzeichnis.

- (1) ASTRUP T. und DARLING S.: Acta Physiol. Scand. 4, 293 (1942).
- (2) WUNDERLY CH.: Experientia 3, 247 (1947).
— Helv. Physiol. Acta 5, 37 (1947).
— Helv. Chim. Acta 31, 49 (1948).
- (3) VOLKERT M.: Acta Physiol. Scand. 5, suppl. 15 (1942).
- (4) LENGGENHAGER K.: Helv. Med. Acta 1, 527 (1934/35).
- (5) QUICK A. J.: Am. J. Physiol. 123, 712 (1938).
- (6) BENNHOLD H., KYLIN E., RUSZNAK ST.: Die Eiweisskörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig 1938.
- (7) MARTIN N. H.: Biochem. J. 42, XII (1948).