

## **Wirkung von natürlichen und synthetischen Hormonen auf die in vitro Lyse von Plättchen-Fibrin-Thromben mit Urokinase.**

Weltweit nehmen ca. 100 Mio. Frauen orale Kontrazeptiva (OK) ein. OK erhöhen die Inzidenz von venösen und arteriellen Thrombosen. In der Postmenopause erhöht eine Hormonersatztherapie (HET) mit natürlichen Östrogenen in den ersten Einnahmemonaten die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei Frauen, die unter einer kardiovaskulären Erkrankung leiden. Nach dem vierten und fünften Einnahmejahr kann eine Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen beobachtet werden. Zur Klärung möglicher Ursachen untersuchten wir den Einfluss von OK und der HET auf die Entstehung, Morphologie und Lyse von Plättchen-Fibrin-Thromben in vitro. Zusätzlich wurden die Thrombozytenaggregation und die Gerinnungsparameter bestimmt.

Methode: Die Herstellung der Plättchen-Fibrin-Thromben (n=190) erfolgte in vitro durch Zugabe von  $\text{CaCl}_2$  und Kollagen zu plättchenreichen Zitratplasma von 34 Probandinnen ( $25 \pm 2$  bzw.  $55 \pm 4$  Jahre), die regelmäßig OK (Einstufen-Präparat mit Ethinylestradiol 0,02 oder 0,03 mg und Desogestrel oder Levonorgestrel je 0,15 mg) bzw. eine HET (1,25 mg oder 0,6 mg konjugierte Östrogene, ab dem 15. Einnahmetag zusätzlich 5 mg Medrogeston) einnahmen. Als Kontrolle dienten Frauen gleichen Alters ohne OK bzw. HET. Bei einem Thrombusalter von jeweils 10 min, 30 min und 60 min erfolgte eine Lyse mit Urokinase (1000IE/ml) über 30 min bei den 10 min alten Thromben und über 60 min bei den 30 bzw. 60 min alten Thromben.

Ergebnisse: In allen vier Gruppen entstanden unterschiedlich schwere und dichte Thromben, die verschiedene Lyse-Eigenschaften aufwiesen. Bei den präklimakterischen Frauen mit OK bildeten sich größere und schwerere Thromben als in der menstruierenden Frauengruppe ohne Hormoneinnahme. Das Endgewicht der Thromben nach Lyse lag bei Frauen mit OK deutlich unter dem der Frauen ohne OK. Wurden diese Thromben nicht lysiert, behielten sie ihr hohes Gewicht bei. Die postklimakterischen Frauen mit HET bildeten leichter und besser lysierbare Thromben als die postklimakterischen Probandinnen ohne HET. Die maximale Thrombozytenaggregation wurde durch OK ( $p < 0,05$ ) und durch die HET ( $p < 0,0001$ ) erhöht, die Zeit bis zur maximalen Thrombozytenaggregation durch beide Arten der Hormonsubstitution verkürzt (OK  $p < 0,0002$ , HET  $p < 0,03$ ). Bei Frauen mit OK waren Faktor VIII ( $p < 0,0001$ ) und Risto-Co ( $p < 0,0001$ ) erhöht. Das  $\alpha 2$ -Antiplasmin war ebenfalls erhöht ( $p < 0,0005$ ), allerdings noch im Normbereich. Plasminogen und ATIII zeigten keine signifikanten Unterschiede. Postklimakterische Frauen ohne HET hatten einen über die Norm erhöhten Faktor VIII ( $p < 0,0001$ ). Ristocetin-Kofaktor war ohne HET im Normbereich erhöht ( $p < 0,02$ ). Die HET erhöhte Plasminogen ( $p < 0,03$ ) und  $\alpha 2$ -Antiplasmin ( $p < 0,05$ ). Beide Faktoren befanden sich aber noch im Normbereich. ATIII wurde durch eine HET nicht beeinflusst.

Zusammenfassung: Zur erhöhten Thromboserate unter Kontrazeptiva könnten ein erhöhtes Thrombusgewicht, eine gesteigerte plasmatische Gerinnung und eine Stimulation der Thrombozytenaggregation beitragen. Die Zunahme der Myokardinfarktrate in den ersten Monaten der Einnahme einer HET bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit könnte durch eine gesteigerte Thrombozytenaggregation mitbedingt sein. Eventuell tritt nach langjähriger Einnahme der HET eine ausgeglichene Balance zwischen pro- und antikoagulatorischen Gerinnungssystem auf, so dass die Bildung von kleineren und leichteren Thromben mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit zu Gefäßokklusionen und somit einer sinkenden Häufigkeit an Myokardinfarkten führt.