



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Untersuchungen zur Wirkung der Kombination von Heparinen mit  
Acetylsalicylsäure auf die Aktivierung von Thrombin und  
Thrombozyten in einem Thrombosemodell**

Autor: Simone Behrendt-Mangin  
Institut / Klinik: IV. Medizinische Klinik / Geriatrie  
Doktorvater: Prof. Dr. J. Harenberg

Trotz einer Kombinationstherapie von Aspirin mit Heparinen kommt es bei akutem Myokardinfarkt und bei perkutaner Koronarintervention zu Gefäßverschlüssen.

Ziel dieser Studie war, die Kombination der beiden Medikamente Heparin und ASS bezüglich ihrer gerinnungshemmenden Wirkung in vitro wie auch in vivo auf mögliche additive oder antagonistische Effekte hin zu untersuchen.

Für die In-vitro-Untersuchung wurden unfraktioniertes Heparin (UFH), Acetylsalicylsäure und Kombinationen der beiden Präparate in therapeutischen Konzentrationen zu humanen nicht antikoagulierten Vollblutproben gegeben. In der In-vivo-Untersuchung wurde Patienten, die subkutan niedermolekulares Heparin (NMH) oder NMH in Kombination mit ASS 100 mg erhielten, in vitro Acetylsalicylsäure zugesetzt.

Die Wirkung der Antikoagulanzen auf die Thrombinbildung und die Thrombozytenaktivierung wurde mittels Enzyme linked immuno assays anhand der gebildeten TAT-Komplexe, als Intermediärprodukte der plasmatischen Gerinnung, und der PF4-Freisetzung, als Marker für den Aktivierungsgrad der Thrombozyten, quantifiziert.

Mit steigender UFH-Konzentration nahm auch die antithrombotische Wirksamkeit zu: Bei hohen UFH-Konzentrationen (1 - 3 IU/ml) mit Acetylsalicylsäure wurden TAT und PF4 gehemmt, während es in den niederen UFH-Konzentrationen (0,01 - 0,03 IU/ml) durch den Zusatz von Acetylsalicylsäure zu einer Gerinnungsaktivierung anhand der Konzentrationen von TAT und PF4 kam. Auch in der In-vivo-Untersuchung zeigte der Vergleich der TAT- und PF4-Werte mit und ohne ASS 100 mg, dass ASS 100 mg in den hohen NMH-Konzentrationen (1 IU/ml) die Gerinnung stärker hemmte und in den niederen NMH-Konzentrationen (0,03 IU/ml) förderte. Statistisch belegt werden konnte die Beobachtung, dass alle Plasmaproben der In-vivo-Untersuchung, die in vitro mit 0,31 mg/ml Aspisol® versetzt wurden, höhere TAT- und PF4-Werte aufwiesen als ihre zugehörigen Werte ohne Aspisolzusatz, unabhängig davon, ob der Patient ASS 100 mg eingenommen hatte oder nicht ( $p=0,0332$ ).

Diese Befunde könnten das Auftreten thromboembolischer Komplikationen auch unter pharmakokinetischen Aspekten der Substanzen bei Patienten erklären.