



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

**Repetitive Terpentingabe als Langzeitmodell der chronischen
Hyperfibrinogenämie beim Neuseelandkaninchen**

Autor: Michael Kindler
Einrichtung: Hoffmann-La Roche
Doktorvater: Prof. Dr. G. Sponer

Gegenstand der experimentellen Arbeit war die Entwicklung eines Tiermodells zur Simulation einer chronischen Hyperfibrinogenämie. Erhöhtes Fibrinogen ist ein unabhängiger Risikofaktor für Herzinfarkt und andere thromboembolische Ereignisse des kardio- und cerebrovaskulären Systems. Als Akutphasenprotein ist Fibrinogen im Plasma bei akuten und chronischen Entzündungsprozessen erhöht.

Bei weißen Neuseelandkaninchen wurde durch die repetitive Gabe intramuskulär injizierter Terpentingabe ein unspezifischer, entzündlicher Reiz gesetzt. Das Auffinden einer über die geplanten sechs Monate Studiendauer verträglichen Dosis war eine der Hauptaufgaben der Arbeit. Fünf Dosisgruppen (0,001, 0,005, 0,01, 0,05 und 0,1 ml Terpentin pro kg Körpergewicht) und zwei Kontrollgruppen (NaCl und NaCl + Makrogol) wurden untersucht.

Als Parameter zur Dokumentation von Terpentin-bedingten Veränderungen im Organismus wurden der Plasmafibrinogenspiegel, die Albuminfraktion, die β - und γ -Globulinfraktion, Gesamtprotein, γ -GT, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase, Kreatinin, Triglyceride, Gesamtcholesterin und die Konzentration an Freien Fettsäuren in definierten zeitlichen Abständen im Plasma gemessen und ein kleines Blutbild angefertigt. Nach 6 Monaten Studiendauer wurden die Tiere getötet und Leber, Nieren, Aorta thoracica sowie die Injektionsstellen makroskopisch und mikroskopisch beurteilt.

Nach jeder Terpentingabe stieg der Plasmafibrinogenspiegel innerhalb von zwei Tagen an und fiel dann bis zum 9. Tag wieder auf nahezu Normalwerte ab. Die beiden niedrigsten Dosen 0,001 und 0,005 ml/kg Terpentin führten nicht zu einer Hyperfibrinogenämie. Die hohe Dosis von 0,1 ml/kg war noch verträglich, brachte aber im Vergleich zu 0,05 ml/kg keinen Vorteil bezüglich des Ausmaßes und der Dauer der Plasmafibrinogenerhöhung. Die wiederholte Gabe von Terpentin führte bei den Tieren weder zu einer Toleranzbildung, noch zu einer Sensibilisierung.

Albumin war als negatives Akutphasenprotein dosisabhängig vermindert und folgte dem Verlauf der Akutphasenreaktion mit allmählichem Wiederanstieg bei Abklingen der Terpentingabe. Die beiden Globulinfraktionen stiegen kompensatorisch an. Leberfunktion, Nierenfunktion, das kleine Blutbild und der Fettstoffwechsel wurden durch die Terpentingabe nicht beeinflusst. Mit Ausnahme von in ihrer Ausprägung dosisabhängigen Abszessen an den Injektionsstellen, ließen sich post mortem auch keine Organveränderungen feststellen.

Zusammenfassend kann das Modell der repetitiven Terpentingabe bei weißen Neuseelandkaninchen zur Erzeugung einer chronischen Hyperfibrinogenämie über sechs Monate als einfach durchführbar und mit den Richtlinien des Tierschutzes vereinbar betrachtet werden.