

2 Literaturteil

2.1 *Fasciola hepatica*

2.1.1 Vorkommen und Bedeutung

Der große Leberegel (*F. hepatica*) kommt hauptsächlich bei pflanzenfressenden Säugetieren vor. Es können alle Wiederkäuer, Schweine, Pferde, Esel und einige wildlebende Tiere einschließlich Kaninchen und Hasen befallen werden (ARMOUR, 1980; HAROUN et HILLYER, 1986). Besondere Bedeutung kommt ihm bei Schafen und Rindern zu, wo er erheblichen wirtschaftliche Verluste verursacht (HOPE CAWDERY et al., 1977; HAROUN et HILLYER, 1986).

Der große Leberegel kommt weltweit in klimatisch gemäßigten Gebieten vor. Temperaturen von mindestens 10 °C (LUZON-PENA, 1985) und ausreichend Feuchtigkeit werden für die Entwicklung der für den Endwirt infektiösen Metazerkarien benötigt. Die Verbreitung ist von dem Vorhandensein der Zwergschlamm Schneckengattung *Lymnaea* als Zwischenwirt abhängig (MEHLHORN et al., 1993; SCHNIEDER, 2000). Die Art *Lymnaea truncatula* dient in West- und Osteuropa als Zwischenwirt, außerhalb Europas dienen andere Arten dieser Gattung der Verbreitung (BORAY, 1985).

Da die Infektion des Menschen durch den großen Leberegel möglich ist, spielt er auch als Zoonoseerreger eine Rolle. Es wird allerdings nur selten eine Erkrankung beim Menschen beobachtet (MEHLHORN et al., 1995)

2.1.2 Taxonomie

Stamm: Plathelminthes

Unterstamm: Trematoda

Klasse: Malacothruii

Ordnung: Echinostomatida

Überfamilie: Fasciolidae

Familie: Fasciolidae

Gattung: *Fasciola*

Fasciola hepatica (LINNE, 1758)

2.1.3 Morphologie

Es handelt sich bei *F. hepatica* um einen dorsoventral abgeplatteten Wurm. *F. hepatica* besitzt zwei Saugnäpfe von denen der vordere den Mund umschließt, der zu einem muskulären Pharynx und dann zu einem verzweigten Darm führt.

Das den Wurm umschließende Tegument enthält dorsal und ventral eine Vielzahl von kräftigen Häkchen. Oberhalb der tegumentalen Muskelschicht liegt eine synzytiale Schicht. In diesem Synzytium sind keine Zellkerne festzustellen, diese sind während der Ontogenese verloren gegangen. Die kernhaltigen Epithelzellen des Larvenstadium werden abgeworfen und durch eine synzytiale Epidermis ersetzt. Parenchymatische Zellen nehmen durch schmale Ausläufer Kontakt zur synzytialen Schicht auf, wodurch Aussackungen in Erscheinung treten (BECKER et al., 1980, HOCKLEY, 1973). Diese Ausläufer ziehen durch die tegumentale Muskelschicht und die Basalmembran. Die synzytiale Schicht enthält viele Mitochondrien und polysaccharidhaltige Organellen. Die Außenseite des Teguments ist von einer Mucopolysaccharidschicht bedeckt, die den Wurm schützt.

F. hepatica verfügt über zwei muskuläre Saugnäpfe die für die Anheftung an weichen und biegsamen Substanzen sehr effektiv sind. Das Vorhandensein von zwei Saugnäpfen führte zu der Bezeichnung *Distoma* (RETZIUS, 1786), die später in *Distomum* (GROVE, 1990) geändert wurde. Im Bereich der Saugnäpfe befinden sich Cilien tragende Sinneszellen die mit längsverlaufenden Nervensträngen verbunden sind. Ein Saugnapf befindet sich an der ventralen Oberfläche, es handelt sich dabei um den Bauchsaugnapf. Der zweite Saugnapf, der Mundsaugnapf, vereinigt sich mit dem apical gelegenen Mund zu einer Öffnung.

Im Wurmkörper dominiert das Parenchym, in das alle inneren Organe eingebettet sind. Es handelt sich beim Parenchym um eine lockere Anordnung von Zellen. Peripher im Parenchym liegt je eine Schicht ringförmig und längs verlaufender Muskeln (WEHNER et GEHRING, 1995).

Der vordere Abschnitt des Darmsystems ist unpaar. Er besteht neben dem muskulösen Pharynx aus zwei blind endenden Ästen, den Darmschenkeln. Die Darmschenkel sind durch seitliche Divertikel erweitert und können bis zum Hinterende des Wurms ziehen. Durch Lamellierungen und Mikrovilli auf der Innenseite des Darms wird eine Vergrößerung der Oberfläche bewirkt. *F. hepatica* besitzt als Plathelminth eine stark verästelte Einsackung der Körperwand, das Gastrovesikularsystem. Dieses System vereinigt Verdauungs-, Kreislauf- und Respirationsfunktionen.

Die osmoregulatorischen und gleichzeitig exkretorischen Funktionen des Wurms werden von Protonephritiden übernommen (WEHNER et GEHRING, 1995). Es handelt sich dabei um sich vielfach verzweigende Kanäle, die mit einer Terminalzelle beginnen. Sowohl die Anzahl der Protonephritiden als auch die Anzahl der Terminalzellen sind artspezifisch und werden zur Systematisierung herangezogen (MEHLHORN et PIEKARSKI, 2002). An den Terminalzellen entspringt (in das Lumen des Kanals) ein ständig schlagendes Cilienbündel, das einen nach außen gerichteten Flüssigkeitsstrom erzeugt. Der entstehende Unterdruck, führt zur Filtration der Gewebeflüssigkeit durch den den terminalen Kanalröhren aufsitzenden Reusenapparat. Die Ableitung des Filtrats erfolgt über ein Tubulussystem, das am Hinterende des Wurms in eine schlauchförmige Exkretionsblase mündet (WEHNER et GEHRING, 1995).

Das Nervensystem besteht aus einem Cerebralganglion und Marksträngen. Im vorderen Körperdrittel treten zwei Cerebralganglien auf, die durch eine dorsale und ventrale Kormmissur verbunden sind. Durch Kormmissuren entsteht ein Gitterwerk von Nervensträngen. Eine besonders starke Vernetzung besteht um die Saugnäpfe und das Geschlechtssystem (MEHLHORN et PIEKARSKI, 2002).

Es handelt sich bei *F. hepatica* um einen protandrischen Zwitter. Bei protandrischen Zwittern reifen die männlichen Geschlechtsprodukte vor den weiblichen Zellen, deshalb ist Fremdbefruchtung, trotz der Möglichkeit der Selbstbefruchtung dominierend (WEHNER et GEHRING, 1995). Die männlichen Geschlechtsorgane bestehen aus paarig angelegten Hoden und dem Zirrus. Die Hoden ziehen mit dem Vas efferens zum Vorderende und vereinigen sich zum Vas deferens. Das Vas deferens mündet im Zirrusbeutel, der sich wiederum zusammen mit dem weiblichen Geschlechtssystem in die Geschlechtsöffnung öffnet. Im Zirrusbeutel erweitert sich das Vas deferens zu einem Receptaculum seminis. Zu dem weiblichen Geschlechtssystem zählen ein unpaares Ovar, ein Eibildungsabschnitt und der ausleitende Uterus (MEHLHORN et PIEKARSKI, 2002).

2.1.4 Entwicklungszyklus

Lebensraum der adulten Leberegel ist das Gallengangssystem des Endwirtes. Die in Gallengängen abgelegten Eier gelangen mit dem Kot in die Außenwelt. In Gewässern oder temporären Wasseransammlungen findet die Entwicklung zum Mirazidium (Wimpernlarve) statt. Dazu wird ausreichend Feuchtigkeit und eine Mindesttemperatur von 10°C (Optimum zwischen 16-20 °C) benötigt (MALONE et al.,

1984; BORAY, 1985; KAPLAN, 1994; SCHNIEDER, 2000). Das Mirazidium sucht den Zwischenwirt auf, sobald es in einen Umkreis von etwa 15 cm um ihn gerät. Als Zwischenwirt dient die Zwergschlamm Schneckengattung *Lymnaea* (*L. truncatula*). Die optimale Temperatur, um den Zwischenwirt aufzufinden, liegt zwischen 15 °C und 26 °C, die Mindesttemperatur bei 6 °C (CHRISTENSEN et al., 1976). Der optimale pH-Wert des Wassers für die Entwicklung liegt zwischen pH 4,2 und 9,0 (ODENING, 1971). Die Mirazidien dringen über die Mantelhöhle und Lungen in den Zwischenwirt ein. In der Schnecke entwickelt sich das Mirazidium zur Muttersporozyste, es verliert dabei sein Wimpernepithel. Die Muttersporozyste sitzt meist in der Mantelhöhle. In der Sporozyste bilden sich Redien, diese wandern zur Mitteldarmdrüse der Schnecke. Aus den Redien entwickeln sich entweder direkt Zerkarien (Schwanzlarven) oder Tochterredien. Die entstandenen Zerkarien verlassen nach zwei Monaten aktiv den Zwischenwirt und enzystieren sich. Der Schwanz wird dabei abgetrennt. Die Enzystierung erfolgt dicht unter der Wasseroberfläche an Pflanzen oder anderen festen Unterlagen und meist innerhalb von 30-40 Minuten. Das so entstandene Stadium ist die infektiöse Metazerkarie (SCHNIEDER, 2000). Der Endwirt nimmt die infektiösen Metazerkarien auf. Diese schlüpfen im Duodenum des Endwirtes aus ihren Hüllen (MEHLHORN et PIEKARSKI, 2002). Die juvenilen Leberegel durchbohren innerhalb von wenigen Tagen die Darmwand und wandern über die Peritonealhöhle in die Leber. Die Gallengänge werden meist 5-8 Wochen nach der Invasion erreicht. In den Gallengängen findet die geschlechtliche Fortpflanzung und die Eiablage statt (SCHNIEDER, 2000). Die Hauptmonate für die Übertragung der Leberegel sind der Mai und der Juni. Voraussetzung für die Übertragung ist ausreichende Feuchtigkeit in der Umgebung, um die Entwicklung der Metazerkarien zu gewährleisten (GAASENBEEK et al., 1992).

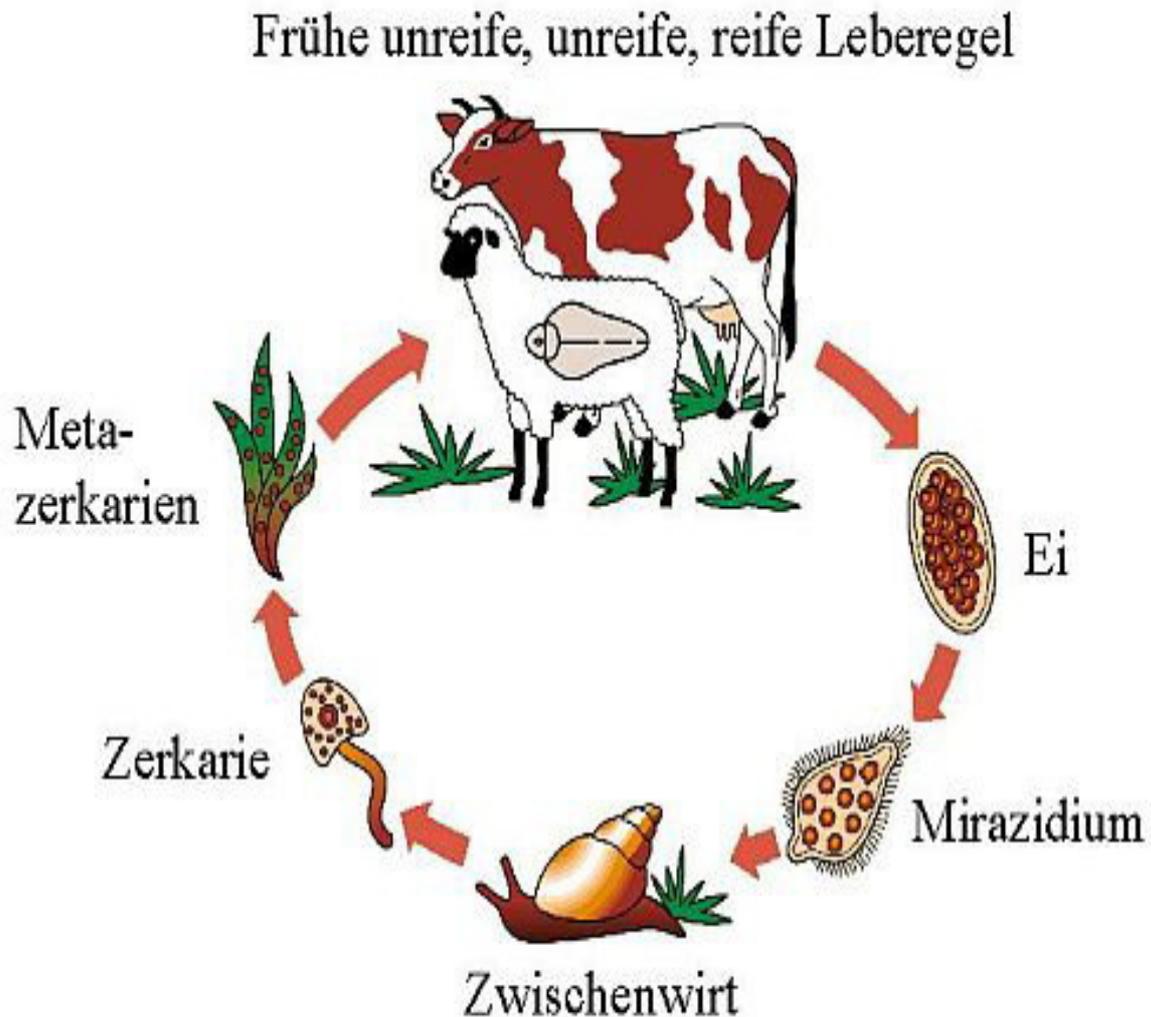


Abbildung 1: Entwicklung des großen Leberegels in Umwelt, Schnecke, Rind und Schaf nach Dr. Manfred Stein, Gyhum
Animal Health-Online Survey

2.1.5 Fasciolose

2.1.5.1 Pathogenese und Pathologie

Die Anzeichen einer Erkrankung treten meist im Spätherbst und Winter auf (BORAY, 1985). Die Metazerkarien durchdringen im Bereich des Duodenums die Darmwand, die dabei entstehenden Läsionen sind nur geringgradig und werden durch Fibrinauflagerungen verschlossen (SCHNIEDER, 2000).

Über die Bauchhöhle dringen die juvenilen Egel in das Lebergewebe ein. Bei einem sehr starken Befall kann eine Peritonitis entstehen, wodurch es zu Verklebungen der Leber mit den umliegenden Organen kommen kann (HERMANN, 1999). Die

frischen Bohrgänge sind makroskopisch als braunrote Schlängelungen an der Leberoberfläche zusehen. Sie sind mit Zelldetritus und Blut gefüllt, wohingegen die vernarbten Bohrgänge als weißlich-gelbe Verhärtungen im Lebergewebe sichtbar werden (SCHNIEDER, 2000). Die Jungegel, die im Leberparenchym absterben, können zu lokalen Granulationsprozessen führen, die mit zunehmender Vernarbung zu knotigen oder zystenartigen Veränderungen führen können (HERMANNNS, 1999).

In den Gallengängen kommt es zu den auffälligsten Veränderungen. Es entsteht eine chronisch- proliferative Entzündung des Gallengangepithels (Cholangitis et Pericholangitis chronica) mit Verhärtungen und Ektasien durch den Aufenthalt der adulten Egel (HERMANNNS, 1999). Es wird angenommen, dass die Verdickung der Gallengangsschleimhaut durch eine mechanische Reizung des mit Dornen besetzten Egelinteguments verursacht wird. Als Stoffwechselprodukt scheidet der adulte Egel große Mengen Prolin aus. Wie Versuche an Ratten gezeigt haben, führt diese Aminosäure ebenfalls zu Gallengangsverdickung und perilobulären Fibrosen. Durch die Gallengangshyperplasie kommt es zum vermehrten Austreten von flüssigen Blutbestandteilen in das Gallengangslumen. Die daraus resultierende Hypalbuminämie führt zum Absinken des kolloid-osmotischen Drucks, wodurch Ödeme an Kehlgang, Brust und Unterbauch, sowie Aszites auftreten können (SCHNIEDER, 2000). Die neben den Egeln im Gallengangslumen festzustellenden braun-schwarzen Konkreme sind Ausscheidungsprodukte der Egel. Diese können verkalken und zu einer festen Auskleidung des Gallengangssystems werden. Von den veränderten Gallengängen strahlen entzündliche, fibrosierende Umbauvorgänge in das umgebende Lebergewebe aus (HERMANNNS, 1999).

2.1.5.2 Klinik

Bei der Fasciolose wird in eine subklinische, chronische, subakute und akute Form unterschieden. Die akute Form wird hauptsächlich nach experimenteller Infektion beobachtet (BORAY, 1969; GRÜNDER, 1978).

Die akute Form äußert sich in einer traumatischen Hepatitis als Folge der Migration einer großen Anzahl von juvenilen Leberegel im Leberparenchym. Sie tritt oft bei experimentellen Infektionen und Masseninvasionen der Weiden mit Metazerkarien (BORAY, 1969; GRÜNDER, 1978) auf. Durch die Wanderung der jungen Egel wird das Lebergewebe geschädigt. Die entstandenen Verletzungen bluten und führen zu

Anämie. Plötzliche Todesfälle treten durch innere Blutungen aus der Leber in die Bauchhöhle auf.

Durch wandernde Larven in der Bauchhöhle und adulte Leberegel wird die subakute Form hervorgerufen. Die infizierten Tiere zeigen klinisch eine verminderte Futteraufnahme und Abmagerung (WINKELMANN et JOHANNES, 2005). Die Tiere stehen mit aufgekrümmtem Rücken und angespannter Bauchdecke, was auf eine Reizung des Peritoneums und der lebernahen Bereiche durch eine Hepatitis und Perihepatitis hinweist. Es kommt vereinzelt zu Aborten (SCHNIEDER, 2000).

Beim Wiederkäuer tritt vor allem die chronische Fasciolose auf. Die chronische Form wird durch die geschlechtsreifen Egel in den Gallengängen verursacht. Die Egel verursachen in dem Stadium, in dem sie sich in den Gallengängen befinden, die schwersten Schäden (SCHNIEDER, 2000). Als klinische Symptome zeigen sich Anämie, Ödeme, Verdauungsprobleme und Kachexie. Die Symptome stehen im Zusammenhang mit einer Fibrosierung der Leber und einer Cholangitis (BEHRENS et al., 2001). Bei tragenden Tieren kommt es häufig zu Totgeburten.

2.1.5.3 Laborbefunde und Diagnose

Als Laborbefunde zeigt sich eine fortschreitende normozytäre, normochrome Anämie verbunden mit einer Hypoalbuminämie und einer Eosinophilie (KRAFT et al., 1999; SCHNIEDER, 2000). Von den hepatozellulären Enzymen sind vor allem die Glutamatdehydrogenase (GLDH) und die Sorbitdehydrogenase (SDH) erhöht. Diese Enzyme zeigen nicht direkt das Vorhandensein von *F. hepatica* an. Das Ansteigen der Konzentration von Gammaglutamyltransferase (GGT) im Blut ist ebenfalls spezifisch für eine Lebererkrankung und eine Erkrankung der Gallenwege (KRAFT et al., 1999; SCHNIEDER, 2000).

In der Patenz, wenn die adulten Leberegel in den Gallengängen parasitieren, sind im Kot die Eier von *F. hepatica* mit der Sedimentationsmethode nachweisbar (BRAUN et al., 1995; HASSLINGER, 1999; SCHNIEDER, 2000). Des Weiteren können die Leberegeleier in der Gallenflüssigkeit nachgewiesen werden. Eine weitere Möglichkeit, Fasciolose zu diagnostizieren, ist die Fleischschau, was im Fall eines positiven Befundes zum teilweisen oder vollständigen Verwerfen der Leber führt (HÖRCHNER et al., 1976; HOFMANN, 1992).

Serologische Nachweisverfahren sind derzeit kommerziell nicht verfügbar. ELISAs (Enzym linked immunosorbent assays), die sich in den USA noch in der Entwicklung befanden, hatten eine geringere Sensitivität als der koproskopische Nachweis der Leberegelier mit der Sedimentationsmethode (KAPLAN, 1994).

2.1.5.4 Therapie

Für eine effektive Chemotherapie und Chemoprophylaxe ist ein Medikament mit hoher Wirksamkeit sowohl gegen juvenile als auch gegen adulte *F. hepatica* erforderlich (BORAY et al., 1983).

In der folgenden Tabelle sind die in Deutschland zugelassenen Fasziozide aufgeführt.

Tabelle 1: Tabelle aus Merkblätter zur Parasitenbekämpfung Rind, Schaf und Ziege nach HERTZBERG et al., 2002
Indikationsübersicht 2: Infektionen mit Helminthen

Wirstoff	Zulassung	Wirksamkeit
Albendazol	Rind, Schaf, Ziege	Teilwirkung
Closantel	Rind, Schaf,	wirksam
Oxyclozanid	Rind, Schaf,	wirksam
Triclabendazol	Rind, Schaf,	wirksam

Der Wirkstoff Albendazol wird in der vorliegenden Arbeit unter 2.2.1 genauer beschrieben.

Closantel ist in Deutschland als 5%ige Suspension zur oralen Anwendung zugelassen. Adulte Leberegel werden bei einer Dosis von 10 mg Closantel / kg KGW zuverlässig bekämpft (BAUER et al., 1996). Versuche an Mäusen haben ergeben, dass es bei einer Dosis von 25 mg Closantel / kg KGW zu einem signifikanten Rückgang der Egel in den Lebern kommt (SHOOP et al., 1995). Die Wartezeit für essbare Gewebe beträgt 28 Tage (JANSSEN GMBH, 1996; UNGEMACH, 2003; KLUGE et UNGEMACH, 2000).

Bei Oxyclozanid handelt es sich um ein Salizylanilid. Die Wirksamkeit ist auf die adulten Leberegelstadien in den Gallengängen beschränkt, die jungen Parasiten werden nur unbefriedigend erfasst (SPENCE et al., 1992). Die Wartezeit für eßbare Gewebe beträgt 14 Tage und für Milch vier Tage (McKELLAR et KINABO, 1991; BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, 1996; UNGEMACH, 2003). Triclabendazol ist seit dem Jahr 2000 in Deutschland zugelassen. Es besteht eine gleichzeitige Wirkung gegen adulte und sehr junge Leberegel (McKELLAR et KINABO, 1991). Der Hersteller empfiehlt eine Dosierung von 12 mg Triclabendazol / kg KGW (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, 1999). In einer Untersuchung von CRAIG et HUEY (1984) reichte bei Kälbern ein Dosis von 6 mg Triclabendazol / kg KGW aus, um bei Kälbern eine 100%ige Abtötung von ausgewachsenen Leberegeln zu erreichen. Eine Dosis von 12,5 mg Triclabendazol / kg KGW bewirkt nach UNGEMACH (2003) eine Abtötung von einer Woche alten Entwicklungsstadien von *F. hepatica*. Triclabendazol eignet sich somit zur Bekämpfung der Fasciolose in ihrer akuten und chronischen Form (UNGEMACH, 2003). Triclabendazol kann Tieren jeden Alters und auch tragenden Tieren verabreicht werden. Die Wartezeit beträgt für eßbare Gewebe 50 Tage. Tiere, deren Milch für den menschlichen Verzehr bestimmt ist, sind von der Behandlung auszuschließen (BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH, 1999; KLUGE et UNGEMACH, 2000). Es liegen Berichte aus Großbritannien und den Niederlanden über triclabendaolresistente *Fasciola*- Populationen in einzelnen Schaf- und Rinderbeständen vor (HERTZBERG et al., 2002).

2.2 Albendazolsulfoxid und Verwandte

2.2.1 Benzimidazole

Alle Benzimidazole haben als Stammstruktur ein 1,2-Diaminobenzen. Thiabendazol war 1961 die erste Verbindung der Benzimidazole, die therapeutisch angewendet wurde (MOTTIER et al, 2003).

Die durch Modifikation der Stammstruktur entstandenen Verbindungen wurden nach den Kriterien Sicherheit und Wirksamkeit ausgewählt. Eine Wirkungsverbesserung konnte durch Substitution am Benzimidazolkern erzielt werden, durch die die Löslichkeit der Verbindung herabgesetzt und die Kontaktzeit mit dem Parasiten verlängert wurde. Dem Thiabendazol folgten Parabendazol (1967), Cambendazol (1970), Mebendazol (1971), Oxibendazol (1973), Fenbendazol (1974), Oxfendazol (1975) und Albendazol (1976). Die chemische Derivierung der Stammstruktur führte

generell zu einer Verbesserung der pharmakokinetischen Eigenschaften und des Wirkungsspektrums. Der entscheidende Vorteil der Benzimidazole liegt in der geringen Wasserlöslichkeit. Dies bewirkt eine mangelhafte Resorption und damit verbunden eine lange Kontaktzeit des Wirkstoffs mit dem Parasiten im Gastrointestinaltrakt.

Die vermicide, larvicide und ovicide Wirkung der Benzimidazole erfolgt wahrscheinlich über verschiedene Mechanismen. Gesichert erscheint, dass alle Wirkungsmechanismen mit dem Energiemetabolismus der Parasiten im Zusammenhang stehen (FREY et LÖSCHER, 1996)

Eine Hemmung der Glucoseaufnahme und des intrazellulären Glucosetransport gilt als primärer Mechanismus.

Die Hemmung der Polymerisation von Tubulin zu Mikrotubulin wird als der grundlegende Mechanismus der anthelminthischen Wirkung beschrieben (BORGERS et al., 1975; LACY, 1990; LUBEGA et PRICHARD, 1991). Es werden strukturelle und funktionelle Eigenschaften der Helminthenzellen beeinträchtigt. Die Ausbildung des Zytoskeletts und die Spindelbildung bei der Mitose werden beeinflusst. Des Weiteren wird die Aufnahme und der intrazelluläre Transport von Nährstoffen und Stoffwechselsubstraten behindert (LACY, 1988). Als Folge kommt es besonders durch verringerte Glukoseaufnahme und Herabsetzung mitochondrialer Reaktionen zu einer ATP-Verarmung. Da die Wirkung nur langsam eintritt, ist eine ausreichend lange Kontaktzeit zwischen Anthelminthikum und Parasit erforderlich. Nach Erschöpfung der Energiereserven kommt es zum Absterben des Parasiten (LÖSCHER et al., 2003).

Die ovicide Wirkung der meisten Benzimidazole erfolgt durch eine Hemmung der Spindelbildung und Störung des Metabolismus während der Embryogenese.

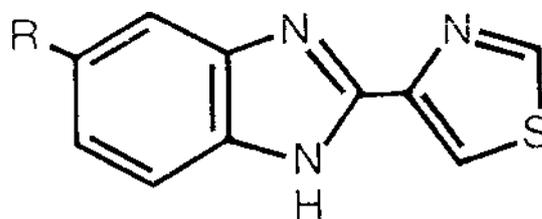


Abbildung 2: Benzimidazol- Struktur,
Parasitology Today, Vol. 6, no.4, 1990, S. 108

2.2.2 Albendazol

Albendazol (ABZ, Methyl[5-(propylthio)-1-H-benzimidazol-2-yl]carbamat) hat das breiteste Spektrum der Benzimidazole. Albendazol wirkt gegen Nematoden (COLES, 1994; TORGERSON, 1995; ALBONICO et al., 1999; OTTESON, ISMAIL und HORTON, 1999; HORTON, 2000), Cestoden (ARUNDEL, 1986; HORTON, 1997; REUTER et al, 2000) und Trematoden (DUBEY et al. 1978; PUNGPARK et al., 1984; BORAY, 1996) und Protozoen (KATIYAR et al., 1994; GARDNER et HALL, 2001). Albendazol ist das einzige Benzimidazol- Methylcarbamat, das eine Wirkung gegen *F. hepatica* hat (MC KELLAR et SCOTT, 1990).

Albendazol liegt in 3 wirksamen Formen vor. Neben Albendazol wirkt die Vorstufe Netobimin und der Metabolit Albendazolsulfoxid (BUCHANAN et al., 2002).

Albendazol wird zu Albendazolsulfoxid oxidiert und dann weiter zu einem inaktiven Sulphon. Die Oxidation zum aktiven Metaboliten Albendazolsulfoxid erfolgt in der Leber und teilweise im Pansen. Muttersubstanz und Metabolit werden teilweise in den Darm zurücksezerniert. Es liegt ein entero- enteraler Kreislauf vor, wodurch der Parasit in der Darmwand höheren Konzentrationen ausgesetzt ist. Albendazol wird zusätzlich biliär ausgeschieden, wodurch auch in den Gallengängen ausreichende Wirkstoffkonzentrationen auftreten (LÖSCHER et al, 2003).

Albendazol wird zur Bekämpfung gegen Nematoden in einer Dosierung von 7,5 mg pro Kg Körpergewicht eingesetzt. Zur Bekämpfung von Cestoden und Trematoden werden 10-15 mg Albendazol pro Kg Körpergewicht verwendet.

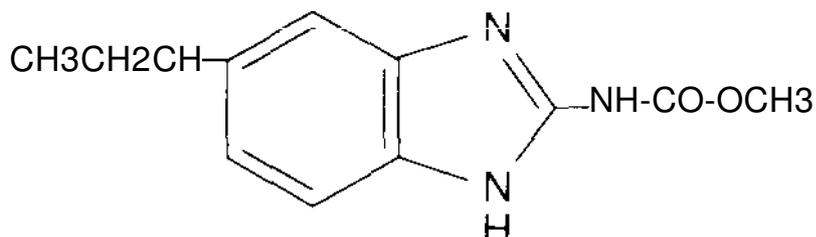


Abbildung 3: Albendazol- Struktur,
Parasitology Today, Vol. 6, no.4, 1990, S. 122

2.2.3 Netobimin

Netobimin ist in Deutschland nicht zugelassen, es handelt sich um ein wirksames Probenzimidazol. Es wird durch die mikrobielle Pansen- und Darmflora unter Ringschluss zu Albendazol umgewandelt. Das Wirkungsspektrum entspricht dem von Albendazol (LÖSCHER et al., 2003).

2.2.4 Albendazolsulfoxid

Albendazolsulfoxid ist der Hauptmetabolit von Albendazol, es wird in höheren Konzentrationen im Plasma und Verdauungstrakt von mit Albendazol behandelten Schafen gefunden (ALVAREZ et al., 1999) als die Muttersubstanz. Die Oxidation des anthelminthisch wirksamen Sulfoxidmetaboliten erfolgt in der Leber und teilweise im Pansen.

Neben einer Vielzahl von diskutierten Wirkmechanismen, wie z. B. der Hemmung der parasitären Fumaratdehydrogenase (BRYANT et BENNET, 1983), Monoaminoxidase (MORENO et BARRETT; 1979) oder der Acetylcholinesterase (WATTS et al., 1982), steht heute fest, dass die Hauptaktivität von Albendazolsulfoxid auf die Bindung an Tubulin und dadurch auf die Hemmung der Tubulin-Polymerisation (GULL et al., 1986; LACEY et GILL, 1994) zurückzuführen ist. In Studien wurde gezeigt, dass Albendazolsulfoxid eine hohe Affinität zu gereinigten Tubulin-Präparationen von Helminthen und Säugetieren zeigte (BARROWMAN et al., 1984; IRELAND et al., 1997; LACEY et GILL, 1994). Es erfolgt eine Bindung an die Heterodimere des Tubulin und eine Störung des dynamischen Gleichgewichts zwischen der dimeren und der polymeren Form, in dem Albendazolsulfoxid das „self-assembly“ der Tubulineinheiten zu den wachsenden Mikrotubuli verhindern.

Chemotherapeutika, die gegen Parasiten eingesetzt werden, müssen die Parasiten zuverlässig abtöten und gleichzeitig für den Wirt unbedenklich sein. Die Sensitivität des Parasiten muss für den Wirkstoff wesentlich höher sein als die des Wirtes. Die Affinität von Albendazolsulfoxid zu Wirbeltiermikrotubuli ist ungleich geringer als die zu den Parasitenmikrotubuli (BORGERS et al., 1975; COMLEY, 1980; ZINTZ und FRANK, 1982; LACEY, 1990).

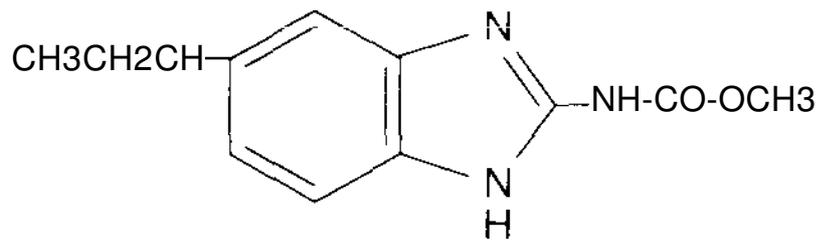


Abbildung 4: Albendazolsulfoxid- Struktur,
Parasitology Today, Vol. 6, no.4, 1990, S. 122

2.3. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)

In der TEM wird die zu untersuchende Probe mittels eines Elektronenstrahls durchleuchtet. Zur Abbildung werden Magnetspulen verwendet, die Elektronenstrahlen bündeln (REIMER, 1976; GOLDSTEIN et NEWBURY, 1981). Das stark vergrößerte Bild erscheint dann auf einem Leuchtschirm und es kann zusätzlich mit einer Photoplatte oder einer Kamera aufgenommen werden (REIMER, 1985).

Bei der hochauflösenden Elektronenmikroskopie lassen sich verschiedene Atomsorten (Elemente) nicht unterscheiden. Um Elemente bestimmen zu können, nutzt man einen Kunstgriff. Die Elektronen treffen zunächst alle mit der gleichen Energie auf das Präparat, verlieren jedoch beim Durchqueren des Untersuchungsobjekts unterschiedlich viel Energie (REIMER, 1985). Dieser Energieverlust und die damit verbleibende Restenergie hängen von der chemischen Zusammensetzung des Präparats ab. Ein elektronenoptisches Prisma sortiert die auf den Leuchtschirm auftreffende Restenergie. Es spaltet den Elektronenstrahl in Anteile verschiedener Energie auf (REIMER, 1985; REED, 1996). Mit Hilfe einer Blende werden nun die Elektronen mit einem Energieverlust selektiert, der dem interessierenden Element entspricht, so erhält man ein Bild, welches die Verteilung dieses Elements widerspiegelt (BETHGE et HEYDENREICH, 1982).

Transmissionselektronenmikroskopische Untersuchungen wurden in dieser Arbeit als etablierte Methode eingesetzt, um die Effektivität der eingesetzten Substanzen im Detail auszuwerten. Diese Methode wurde bereits in anderen Arbeiten verwendet, um die Wirksamkeit einer faszolid wirkenden Substanz zu beurteilen (STITT und FAIRWEATHER, 1993; BUCHANAN et al., 2003; MEANEY et al., 2003; MEANEY et al., 2004).

2.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Bei der REM wird die Oberfläche der zu untersuchenden Probe Punkt für Punkt von einem gebündelten Elektronenstrahl abgetastet. Der Elektronenstrahl wird wie bei der TEM mit Magnetspulen abgelenkt und gebündelt (REIMER, 1985). Durch das Auftreffen des Elektronenstrahls werden die Atome in der Probe angeregt. Die dadurch austretenden Signale werden punktweise gesammelt, verstärkt und auf einen Fernschirmschirm geleitet (REIMER et PFEFFERKORN, 1999; SCHMIDT, 1994;). Es entsteht ein Abbild der Oberfläche des zu untersuchenden Objekts. (REIMER et PFEFFERKORN, 1999).

Die REM ist geeignet um Schäden an der Oberfläche von Würmern darzustellen (DALTON, 1999). Diese Technik wurde bereits in einer Vielzahl von Untersuchungen eingesetzt, um die Effektivität von fasziolid wirkenden Substanzen auszuwerten (ANDERSON und FAIRWEATHER, 1995; BUCHANAN et al., 2002; MEANEY et al., 2002, 2003).