

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse aus dem tierexperimentellen Teil

Im tierexperimentellen Teil dieser Arbeit sollte untersucht werden, in welcher Dosierung Albendazolsulfoxid bei mit *F. hepatica* infizierte Ratten und Schafe wirkte. Auch wurde untersucht, welchen Einfluss ein Enhancer auf den untersuchten Wirkstoff hatte.

Als Parameter wurden zum einen die Eiausscheidung der Versuchstiere und zum anderen deren Sektionsbefunde herangezogen.

#### 4.1.1 Ergebnisse aus den bei Ratten durchgeführten Kotuntersuchungen

Da zu Beginn der Versuchsreihe nicht bekannt war, wie hoch die therapeutisch wirksame Dosis sein musste, damit die infizierten Versuchstiere keine Eier mehr ausschieden, galten die ersten Versuche unter anderem der Dosisfindung, wobei die verschiedenen Applikationsarten berücksichtigt wurden. Dabei wurden die jeweiligen Substanzmengen direkt mit und ohne Enhancer verabreicht, um den Wirkungseinfluss des Enhancers auch schon bei niedrigen Dosierungen beurteilen zu können.

In Versuchsreihe 4 wurde überprüft, ob die alleinige Behandlung mit dem Enhancer zu einer Eireduktion führte.

In einem weiteren Versuch wurde untersucht, ob die bei adulten Stadien ermittelten Dosierungen auch auf die juvenilen Stadien wirkten ( 10. Versuchsansatz).

Zudem wurde überprüft, ob die zusätzliche Applikation von Praziquantel ( 11. Versuchsreihe) zu einer Wirkungsverbesserung führte bzw. ob durch die kombinierte Verabreichung von Albendazolsulfoxid und Praziquantel die Albendazolsulfoxid Dosierung herabgesetzt werden konnte.

Die durchgeführten Versuche ergaben, dass die oral, subkutan und intraperitoneal mit Albendazolsulfoxid behandelten Tieren bei einer Dosis von 30 mg pro kg Körpergewicht keine Eier mehr ausschieden. Bei zusätzlicher Behandlung mit Enhancer schieden die Tiere bei einer Dosis von 20 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht keine Eier mehr aus.

Die pour- on behandelten Tiere schieden nach einer Behandlung mit 130 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht keine Eier mehr aus. Tiere die, zusätzlich

mit Enhancer behandelt wurden sieden bei einer Dosierung von 90 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht keine Eier aus.

Die alleinige Behandlung der Versuchstiere mit dem Enhancer führte zu keiner Reduktion der Eiausscheidung.

Versuchsreihe 11 ergab, dass Albendazolsulfoxid in den für adulte Stadien ermittelten Dosierungen keine Wirkung auf die juvenilen Stadien hatte. Die behandelten Tiere begannen trotz Behandlung mit der Eiausscheidung. Dieses Ergebnis galt sowohl für die Behandlung ohne Enhancer, als auch für die Behandlung mit Enhancer.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass die zusätzliche Verabreichung von Praziquantel keine Behandlungsverbesserung zur alleinigen Albendazolsulfoxid Behandlung bzw. zur kombinierten Behandlung mit Albendazol und Enhancer brachte.

#### 4.1.1.1 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 1

In der Abbildung 5 ist die Eiausscheidung der unbehandelten Kontrollen dargestellt. Die Abbildungen 6 und 9 zeigen die Eiausscheidung der behandelten Ratten 7 Tage vor und 7 Tage nach der Behandlung. Einzeldaten zur Eiauszählung finden sich im Anhang.

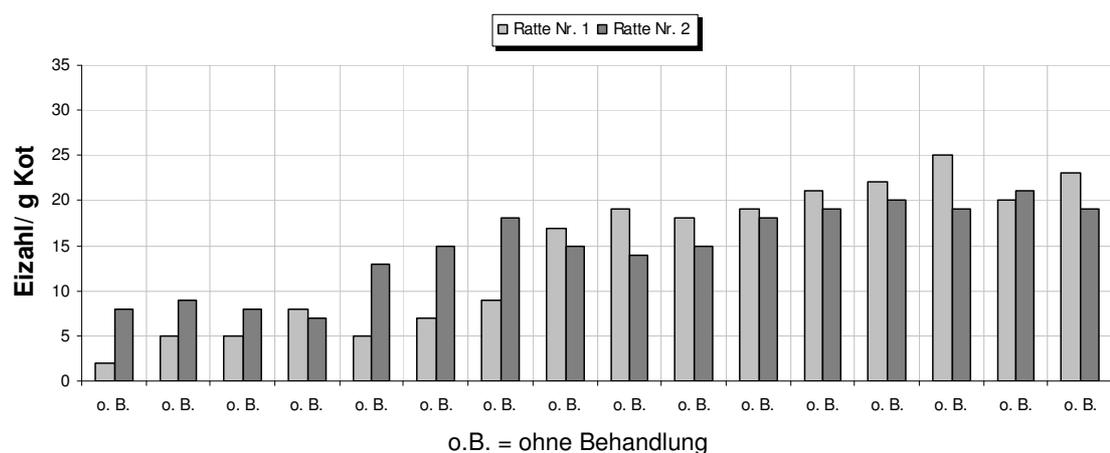


Abbildung 5: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica*-Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

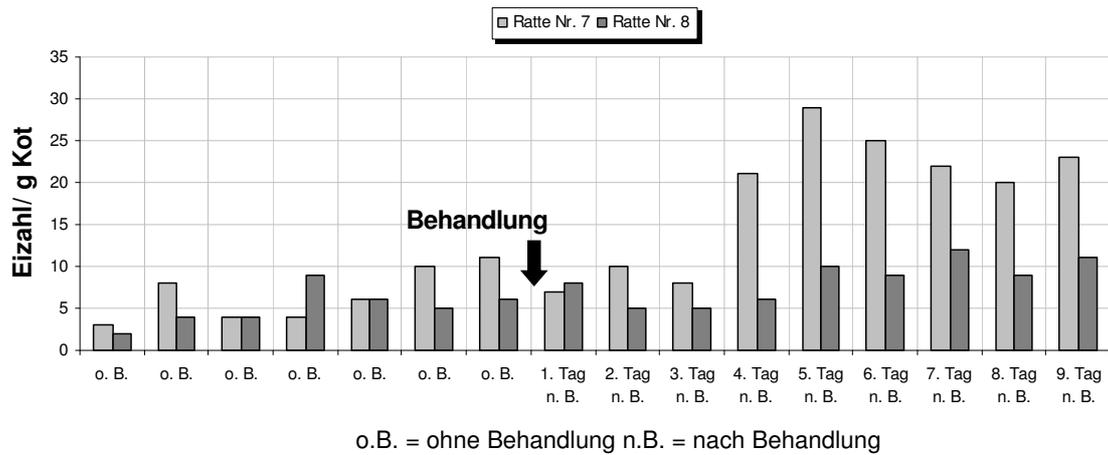


Abbildung 6: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (7,5 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

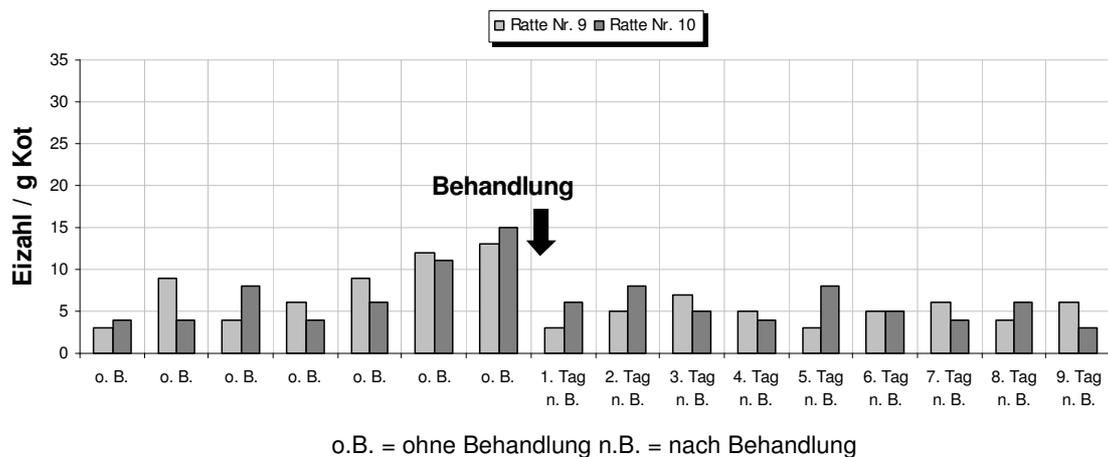


Abbildung 7: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (7,5 mg/ kg KGW), Enhancer und Öl (orale Gabe)

In den Abbildungen 6 und 7 wurden die Versuchstiere mit Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 7,5 mg pro kg Körpergewicht behandelt. Wie in Abbildung 8 dargestellt bewirkte Albendazolsulfoxid in dieser Dosierung keine Eireduktion. Durch Zusatz des Enhancers zeigte sich, wie in Abbildung 9 dargestellt eine Eireduktion. Es wurden jedoch weiterhin Eier ausgeschieden, so dass die Dosierungen in Versuchsreihe 2 für die orale Gabe deutlich höher gewählt wurden.

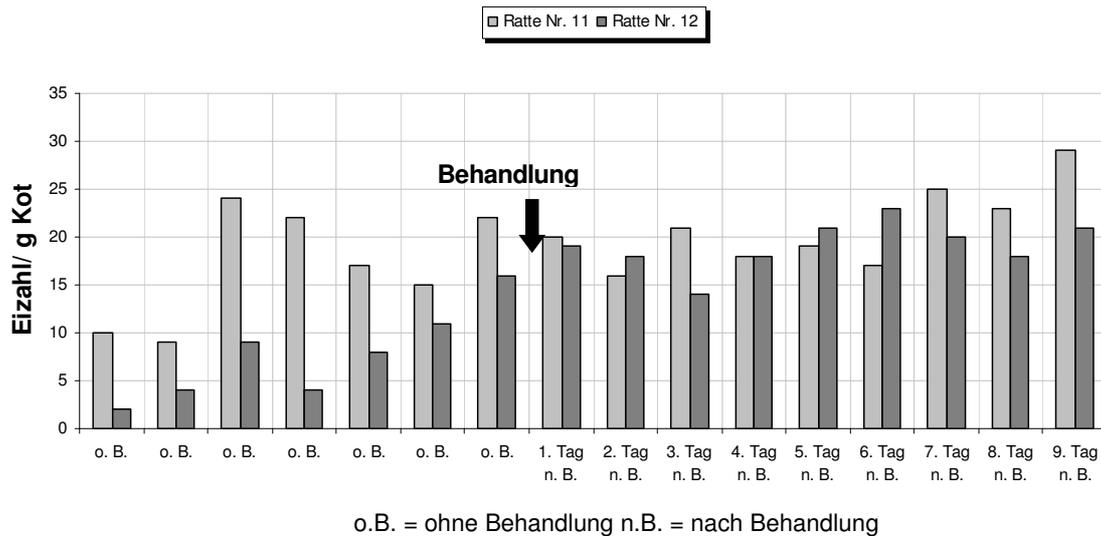


Abbildung 8: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (15 mg/ kg KGW) und DMSO ( pour- on)

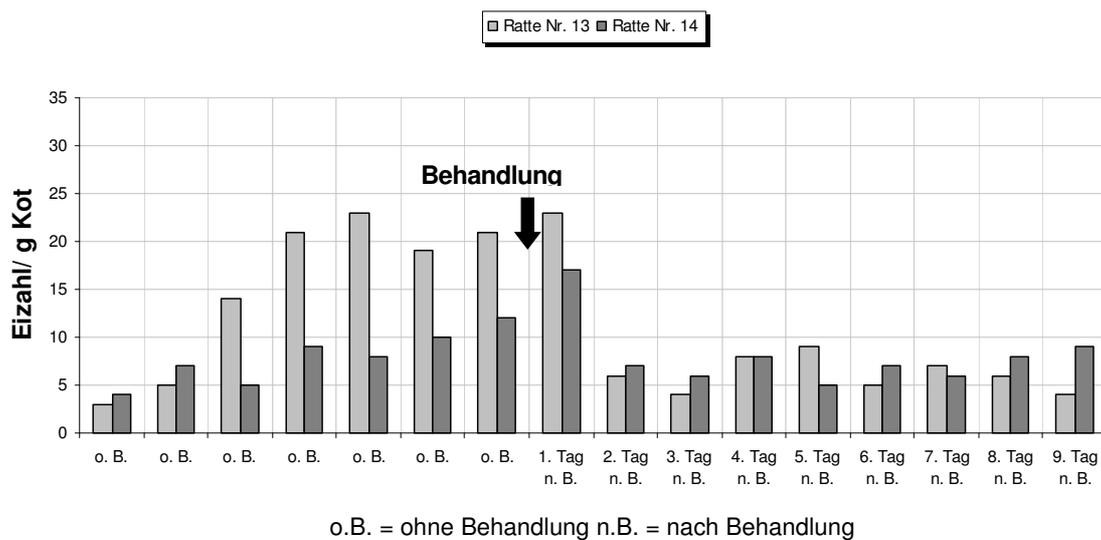


Abbildung 9: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (15mg/kg KGW), Enhancer und DMSO (pour- on)

Die Abbildungen 8 und 9 stellen erstmals die Eiausscheidung nach einer pour- on Behandlung dar. Es zeigt sich in Abbildung 8, dass die Behandlung der infizierten Ratten mit 15 mg pro kg Körpergewicht nicht zu einer Eireduktion führte. Wie in Abbildung 9 dargestellt, bewirkte der zugesetzte Enhancer in dieser Dosierung eine Eireduktion.

4.1.1.2 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 2

Die Ergebnisse aus Versuchsreihe 1 wurden bei der Wahl der Dosierungen für Versuchsreihe 2 miteinbezogen. Aufgrund dessen wurden die Dosierungen sowohl für die orale als auch für die pour- on Behandlung deutlich höher gewählt.

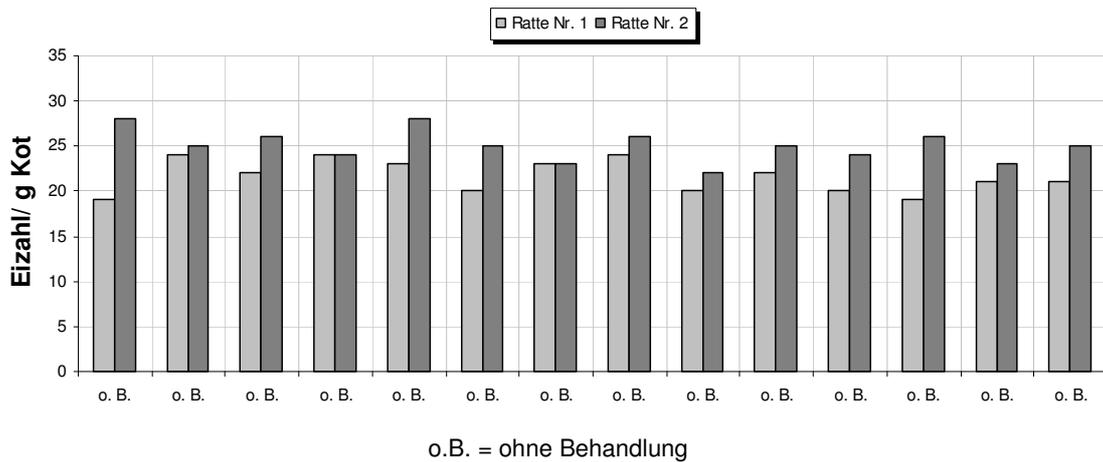


Abbildung 10: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

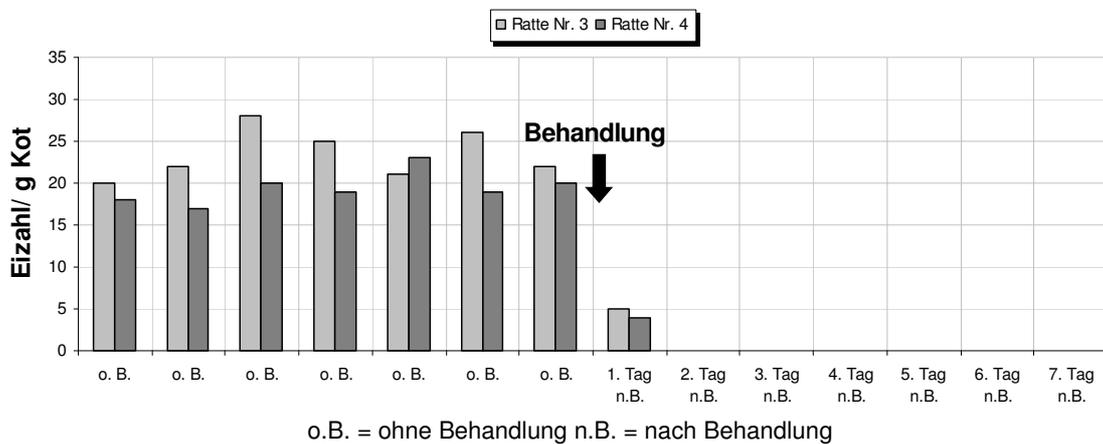


Abbildung 11: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (20 mg/ kg KGW), Enhancer und Öl (orale Gabe)

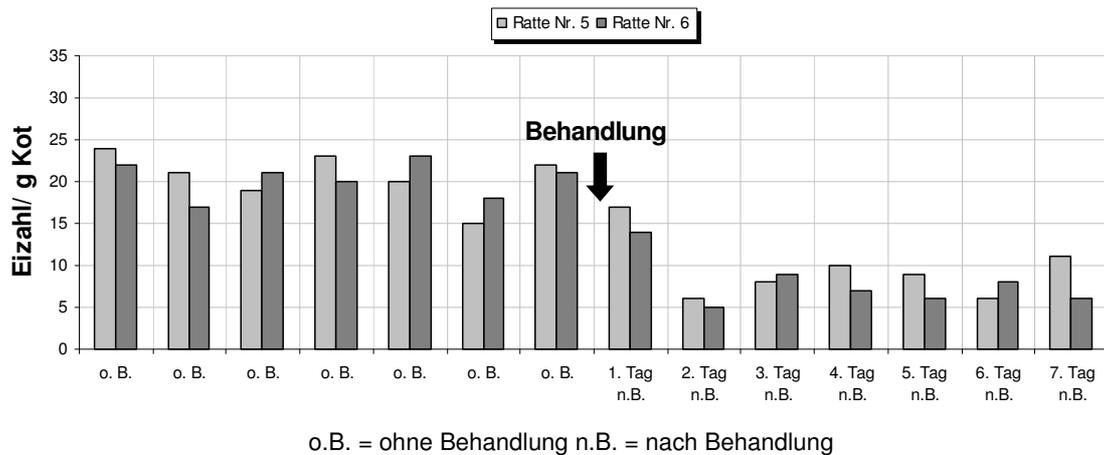


Abbildung 12: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (20 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

In Abbildung 11 und 12 wurden die Ratten mit 20 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht behandelt. Abbildung 14 zeigt, dass die alleinige Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid zu einer deutlichen Reduktion der Eiausscheidung führte, aber weiterhin konstant Eier ausgeschieden wurden. Der Zusatz von Enhancer bewirkte, wie in Abbildung 13 dargestellt, dass die behandelten Tiere keine *F. hepatica* Eier mehr ausschieden. Aus den Abbildungen 11 und 12 lässt sich daher schließen, dass eine Dosierung von 20 mg Albendazolsulfoxid in Kombination mit Enhancer bewirkte, dass die infizierten Tiere keine Eier mehr ausschieden. Am zweiten Tag nach der Behandlung wurden keine Eier mehr im Kot gefunden. Für die alleinige Anwendung von Albendazolsulfoxid musste die Dosierung noch einmal höher gewählt werden.

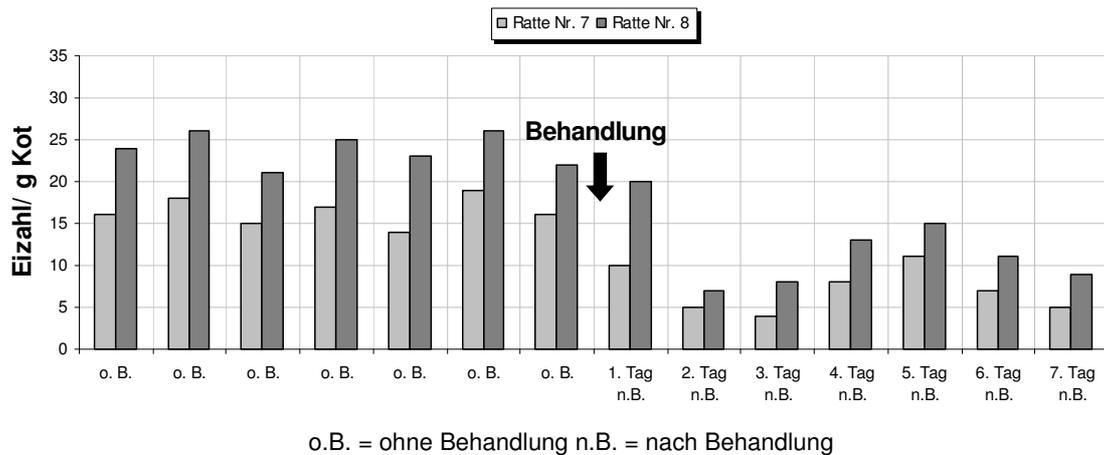


Abbildung 13: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (45 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour-on)

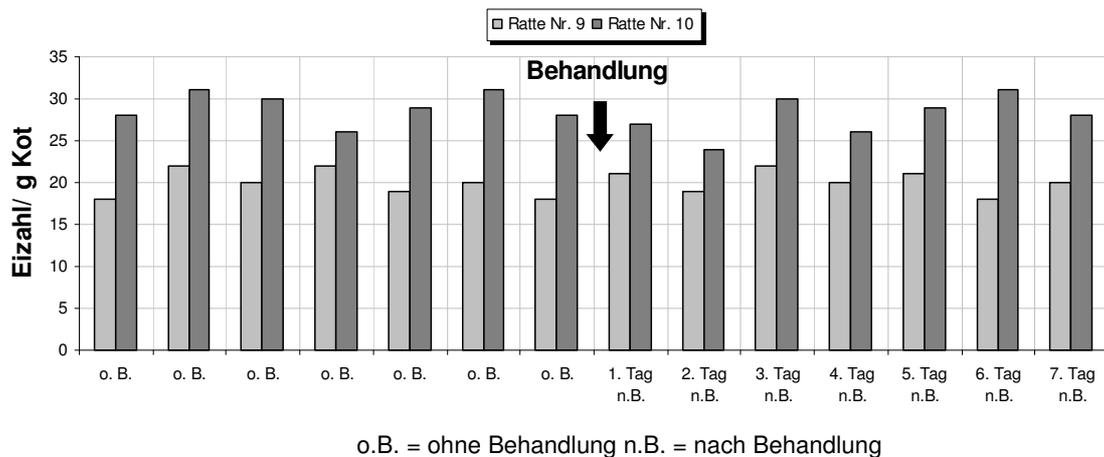


Abbildung 14: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (45 mg/ kg KGW) und DMSO (pour-on)

Aus Abbildung 13 und 14 lässt sich schließen, dass bei einer pour-on Behandlung Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 45 mg pro kg Körpergewicht nicht ausreichte um zu bewirken, dass die infizierten Ratten keine Eier mehr ausschieden. Es zeigte sich, dass der zugesetzte Enhancer bei dieser Dosierung ebenfalls nur eine Eireduktion bewirkte. Die alleinige Verabreichung von 45 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht führte zu keiner Veränderung bei der Eiausscheidung.

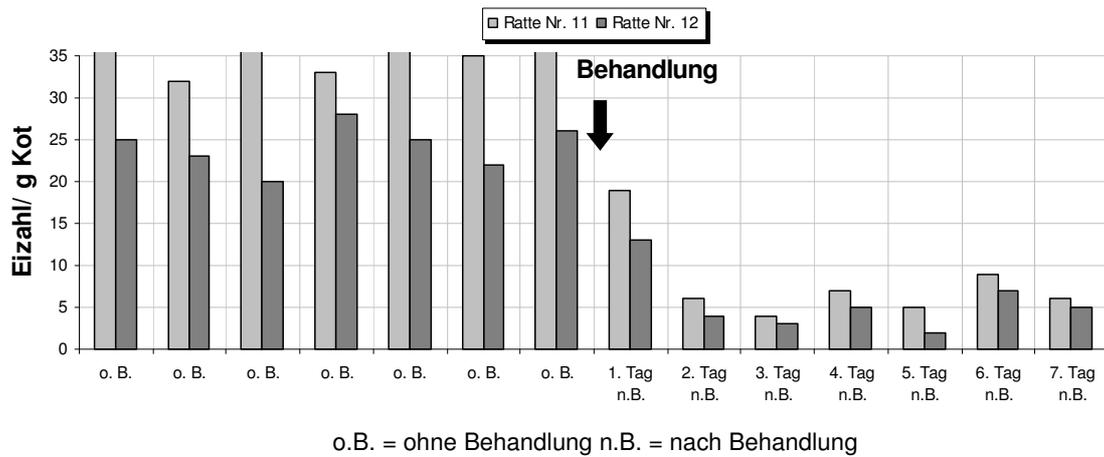


Abbildung 15: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (60 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour- on)

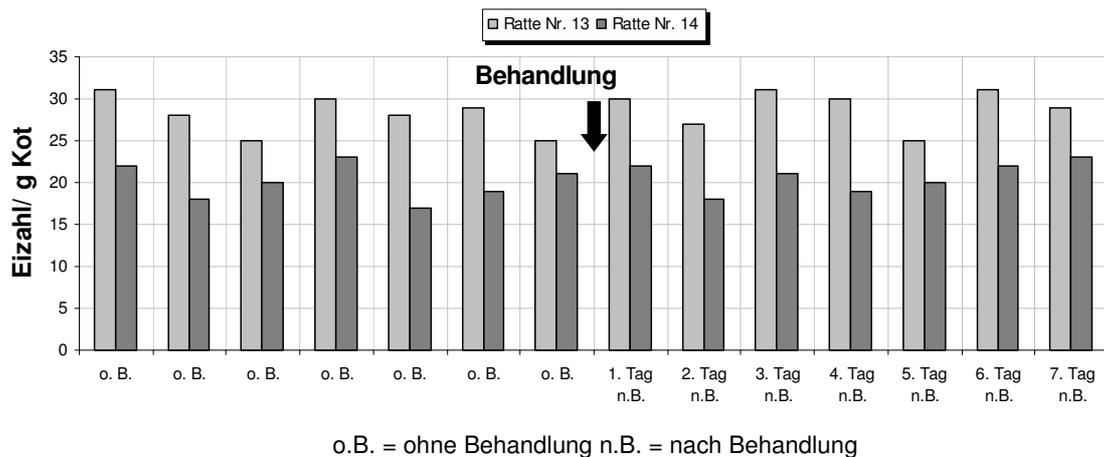


Abbildung 16: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (60 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

Wie sich aus Abbildung 15 und 16 ergibt, war die Dosierung von 60 mg pro kg Körpergewicht für die pour- on Behandlung zu gering, um zu bewirken, dass die infizierten Versuchstiere keine Eier ausschieden. Die Kombination mit Enhancer verursachte, wie sich in Abbildung 15 zeigt, eine deutliche Eireduktion. Albendazolsulfoxid allein bewirkte auch bei dieser Dosierung keine Eireduktion.

## 4.1.1.3 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 3

Zunächst wurde in Versuchsreihe 3 getestet, ob Albendazolsulfoxid in Kombination mit dem Enhancer auch in einer niedrigeren Dosierung wie 20 mg pro kg Körpergewicht bei oraler Anwendung wirkte. Des Weiteren wurde in Versuchsreihe 3 untersucht, bei welcher Dosierung die alleinige orale Verabreichung von Albendazolsulfoxid bewirkte, dass die Versuchstiere keine Eier mehr ausschieden. Es wurde weiter ausgetestet, in welcher Dosierung Albendazolsulfoxid bei der pour- on Behandlung sowohl mit als auch ohne Enhancer verabreicht werden musste, damit die infizierten Ratten keine Eier mehr ausschieden.

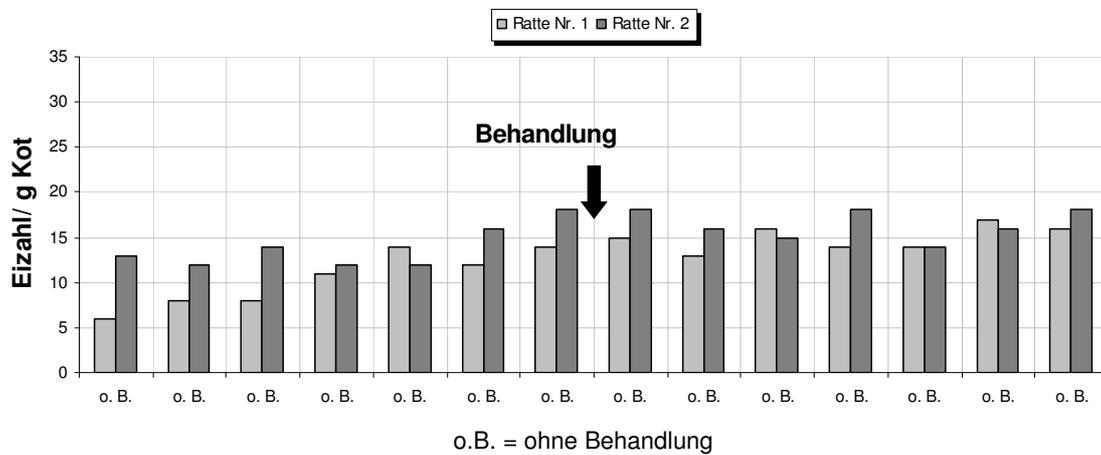


Abbildung 17: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica*-Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

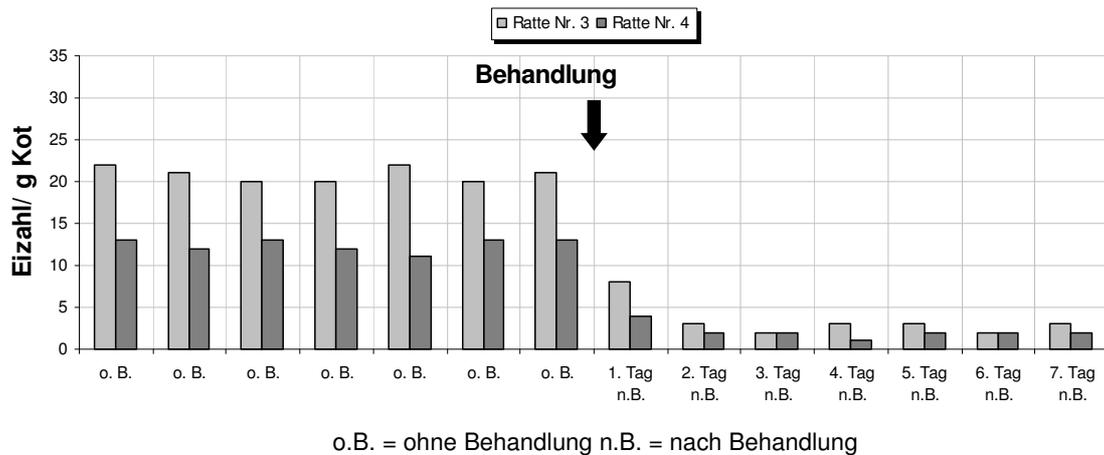


Abbildung 18: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (15 mg/ kg KGW), Enhancer und Öl (orale Gabe)

Abbildung 18 zeigt, dass Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 15 mg pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer nicht ausreichte. Es war eine deutliche Reduktion der Eiausscheidung bei den mit *F. hepatica* infizierten Ratten festzustellen. Das gewünschte Ziel, dass die Ratten keine Eier mehr ausschieden, wurde bei dieser Dosierung auch in Kombination mit den Enhancer nicht erreicht.

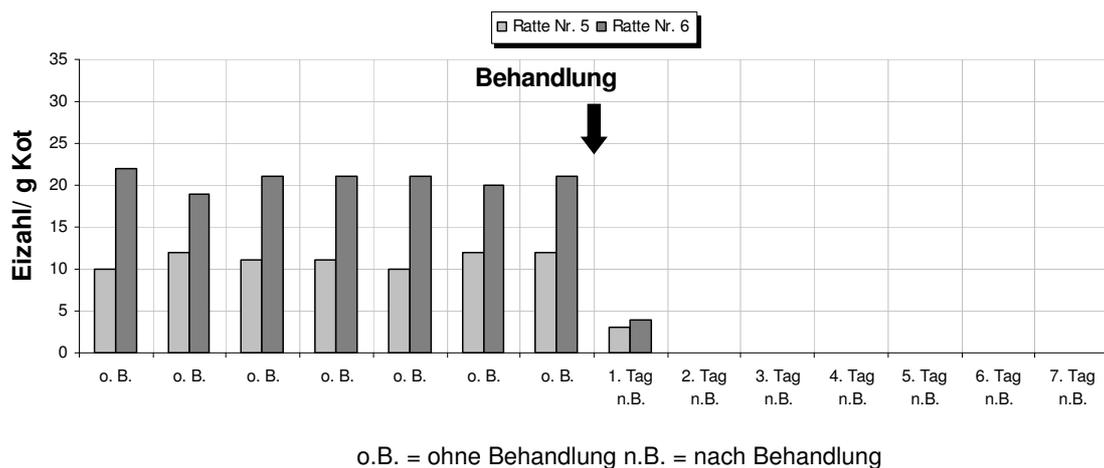


Abbildung 19: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (20 mg/ kg KGW), Enhancer und Öl (orale Gabe)

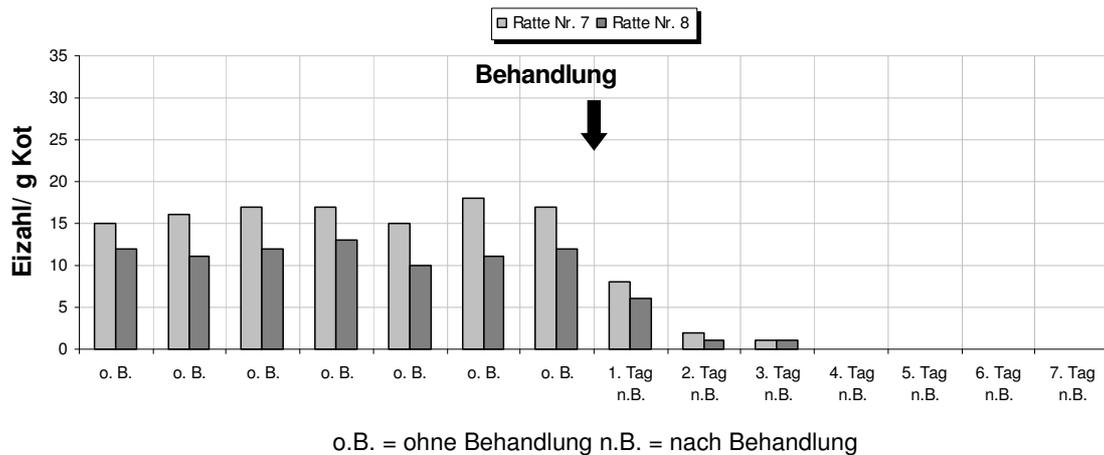


Abbildung 20: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (30 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

Damit die infizierten Versuchstiere keine Eier mehr ausschieden, war eine Dosierung von 30 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht nötig. Wurde eine kombinierte Behandlung von Albendazolsulfoxid und Enhancer durchgeführt, reichte eine Menge von 20 mg Albendazolsulfoxid aus, wie Abbildung 19 und 20 zeigen. Zudem wird in diesen Abbildungen ermittelt, dass die behandelten Ratten, denen zusätzlich Enhancer verabreicht wurde, zwei Tage früher keine Eier mehr ausschieden.

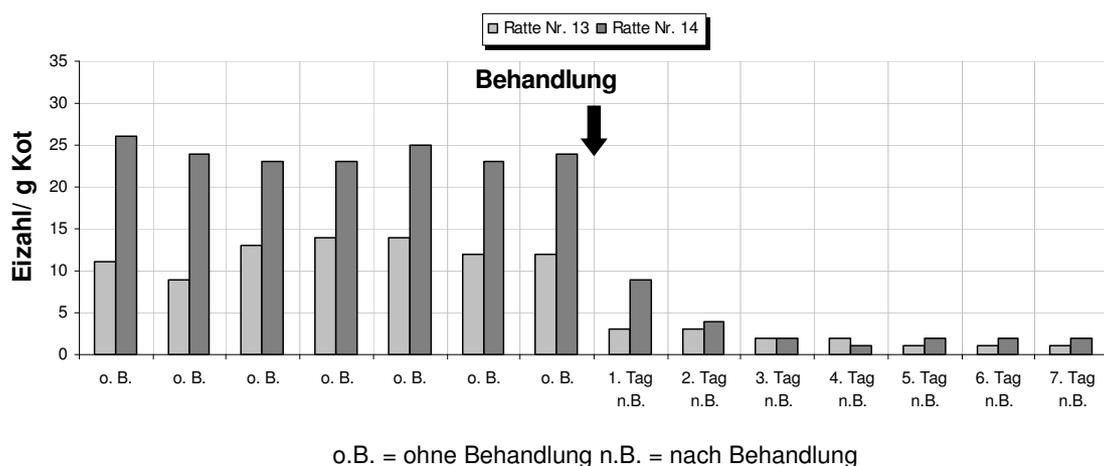


Abbildung 21: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (80 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour-on)

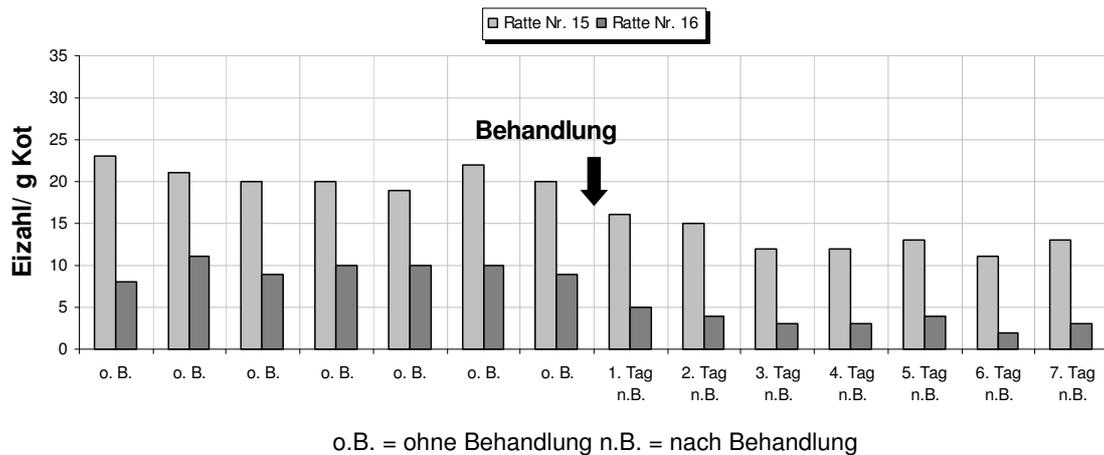


Abbildung 22: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (80 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

Die Behandlung mit Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 80 mg pro kg Körpergewicht bewirkte eine Reduktion der Eiausscheidung bei den infizierten Ratten. Die Eireduktion fiel bei alleiniger pour- on Applikation von Albendazolsulfoxid nur sehr gering aus. Der Zusatz von Enhancer bewirkte eine deutliche Eireduktion.

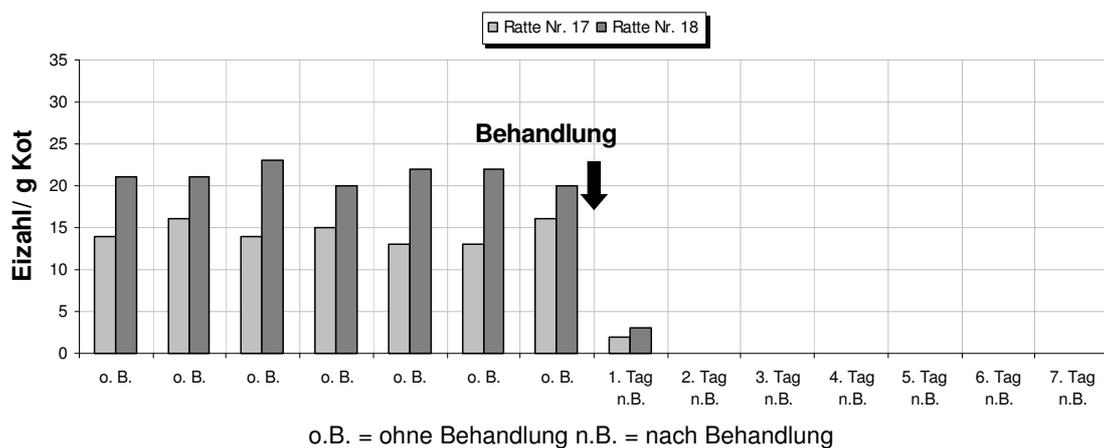


Abbildung 23: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (90 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour- on)

Abbildung 23 stellt dar, dass Albendazolsulfoxid in Kombination mit dem Enhancer in einer Dosierung von 90mg pro kg Körpergewicht bei pour- on Applikation bewirkte, dass die infizierten Ratten keine Eier mehr ausschieden. Die behandelten Tiere schieden am zweiten Tag nach der Behandlung keine Eier mehr aus.

#### 4.1.1.4 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 4

In Versuchsreihe 4 wurde zunächst überprüft, ob die alleinige Anwendung des Enhancers zu einer Reduktion der ausgeschiedenen Eier führte bzw. bewirkte, dass die infizierten Ratten keine Eier mehr ausschieden.

Auch wurden weitere Versuche durchgeführt, um die Dosierung von Albendazolsulfoxid bei pour- on Behandlung ohne zusätzliche Verabreichung des Enhancers zu ermitteln.

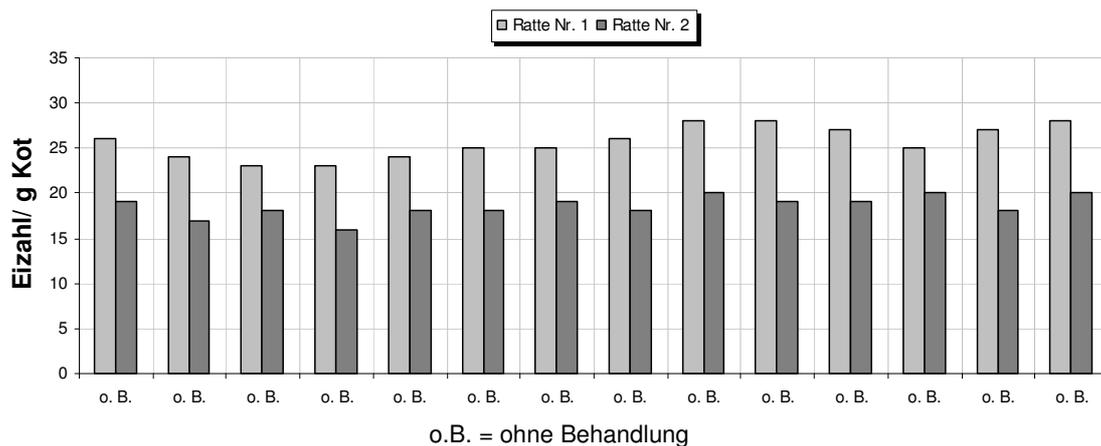


Abbildung 24: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

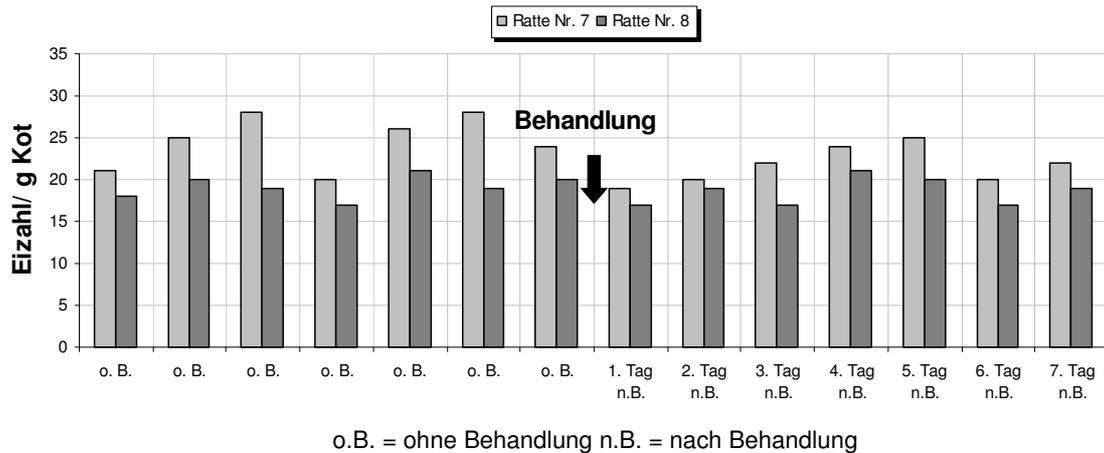


Abbildung 25: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien), Enhancer (100 µl/kg KGW) und Öl (orale Eingabe)

Aus Abbildung 25 ergibt sich, dass die alleinige Verabreichung des Enhancers bei den infizierten Ratten zu keiner Reduktion der Eiausscheidung führte. Dem Enhancer konnte daher keine Wirkung auf *F. hepatica* zugerechnet werden. Der Enhancer bewirkte damit, dass Albendazolsulfoxid in einer geringeren Dosierung benötigt wurde und dass die Eiausscheidung früher zum Erliegen kam.

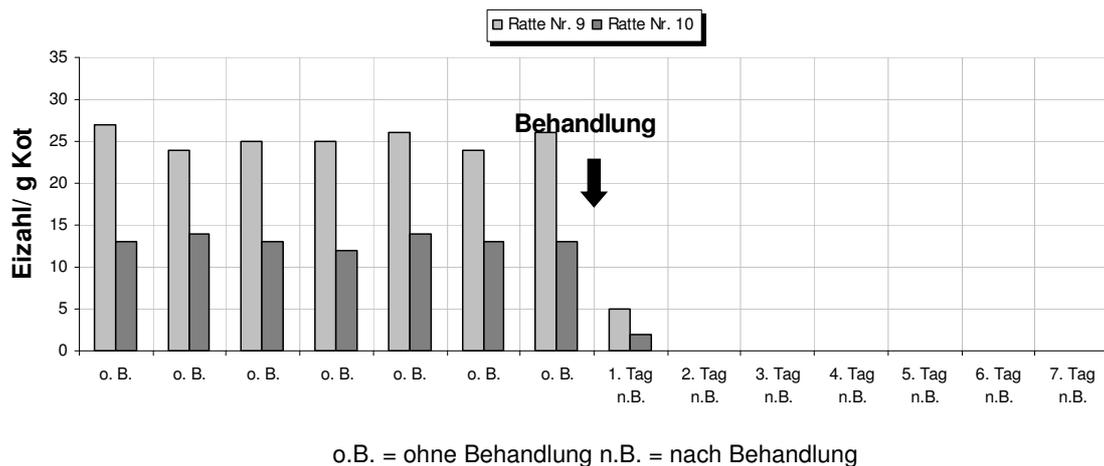


Abbildung 26: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (90 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour-on)

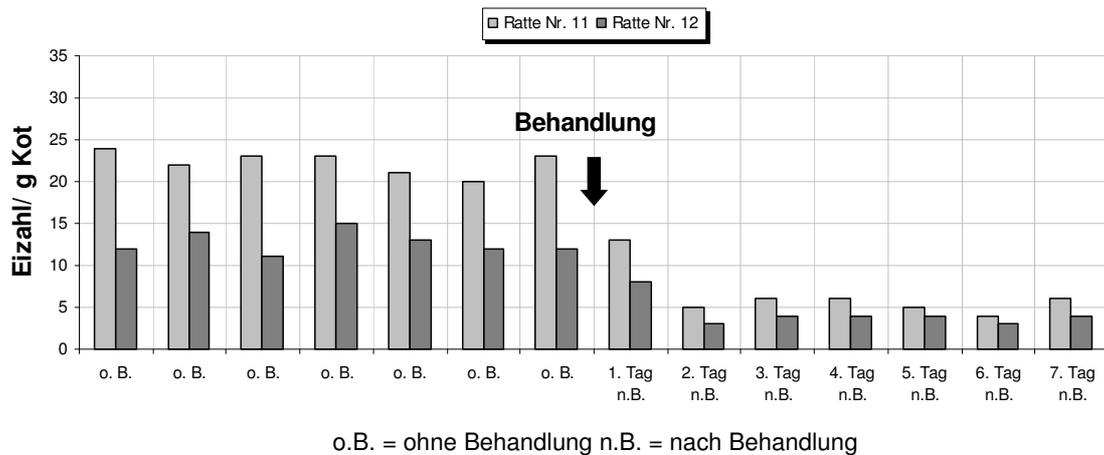


Abbildung 27: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (90 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

Aus Abbildung 26 ergibt sich, dass eine Behandlung mit 90 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit Enhancer nötig war, damit die infizierten Ratten keine Eier ausschieden. Die mit *F. hepatica* infizierten Ratten schieden ab dem zweiten Tag nach der Behandlung keine Eier mehr aus.

Die alleinige pour- on Applikation von 90 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht bewirkte eine deutliche Eireduktion. Die infizierten Ratten schieden allerdings weiter Eier aus.

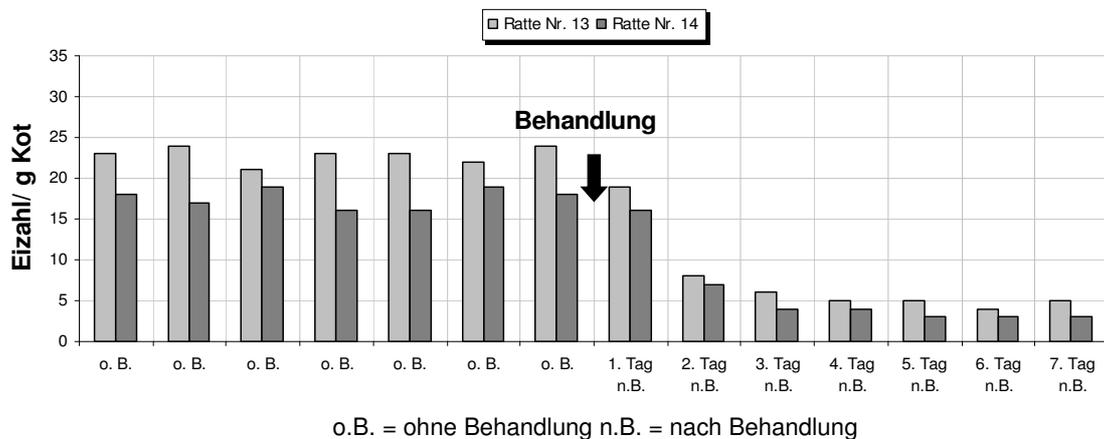


Abbildung 28: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (100 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

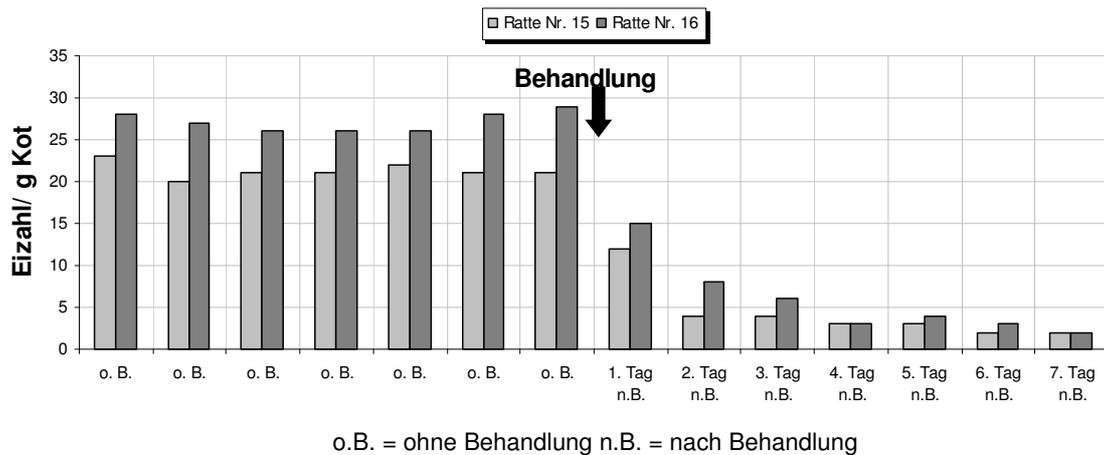


Abbildung 29: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (110 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

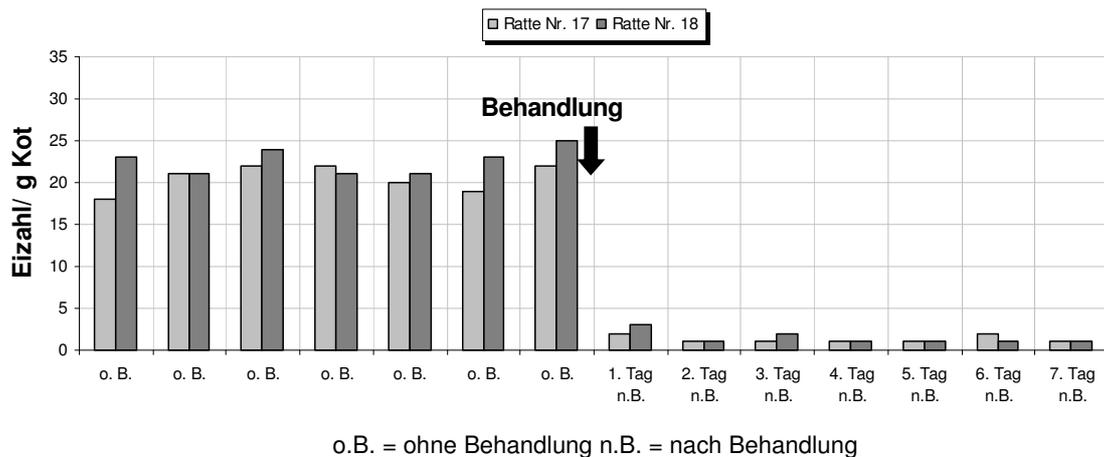


Abbildung 30: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (120 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

Aus den Abbildungen 28 bis 30 ergibt sich, dass Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 100 mg, 110 mg und 120 mg pro kg Körpergewicht zur Reduktion der Eiausscheidung führte bei pour- on Applikation.

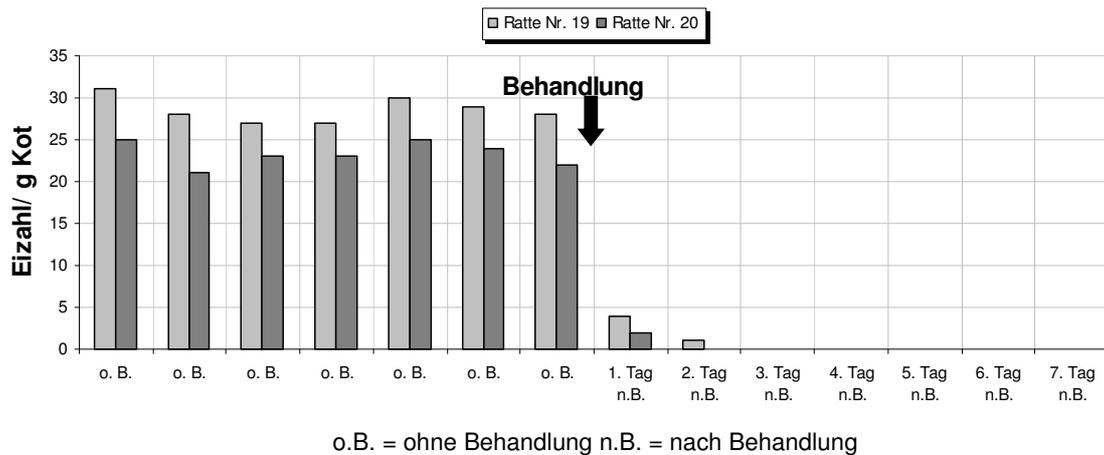


Abbildung 31: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (130 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

Bei der alleinigen pour- on Applikation von Albendazolsulfoxid war, wie sich aus Abbildung 31 ergibt, eine Behandlung mit 130 mg pro kg Körpergewicht nötig, damit die infizierten Ratten keine Eier ausschieden. Die Ratten schieden ab dem dritten Tag nach der Behandlung keine Eier mehr aus.

#### 4.1.1.5 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 5

In Versuchsreihe 5 wurde nochmals überprüft, ob die Dosierung für die alleinige Anwendung von Albendazolsulfoxid reduziert werden konnte (Abbildung 35). Die ermittelte Medikamentmengen für die alleinige Albendazolsulfoxid Anwendung in oraler Form wurde in dieser Versuchsreihe überprüft.

Des Weiteren wurden die in den vorherigen Versuchen ermittelten Dosierungen für die pour- on Behandlung an weiteren Versuchstieren überprüft (Abbildung 41 und 42).

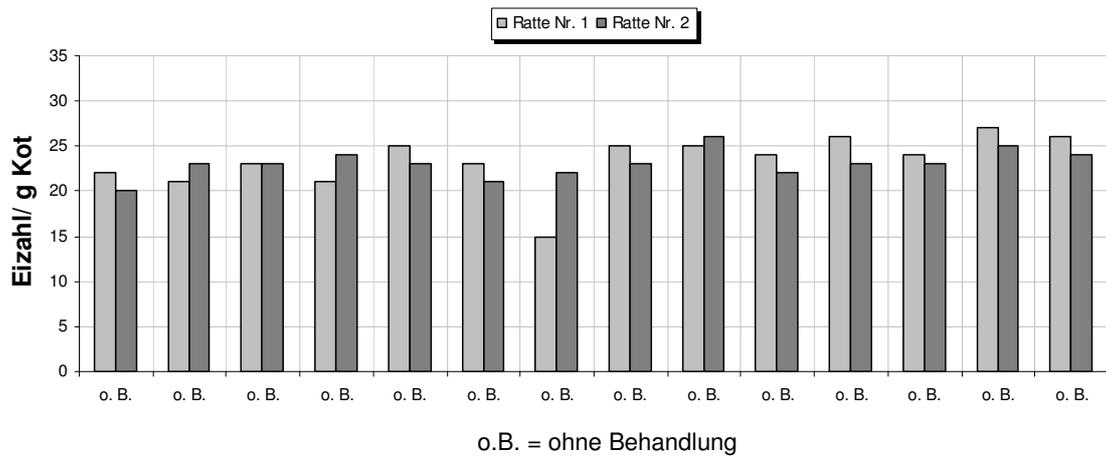


Abbildung 32: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

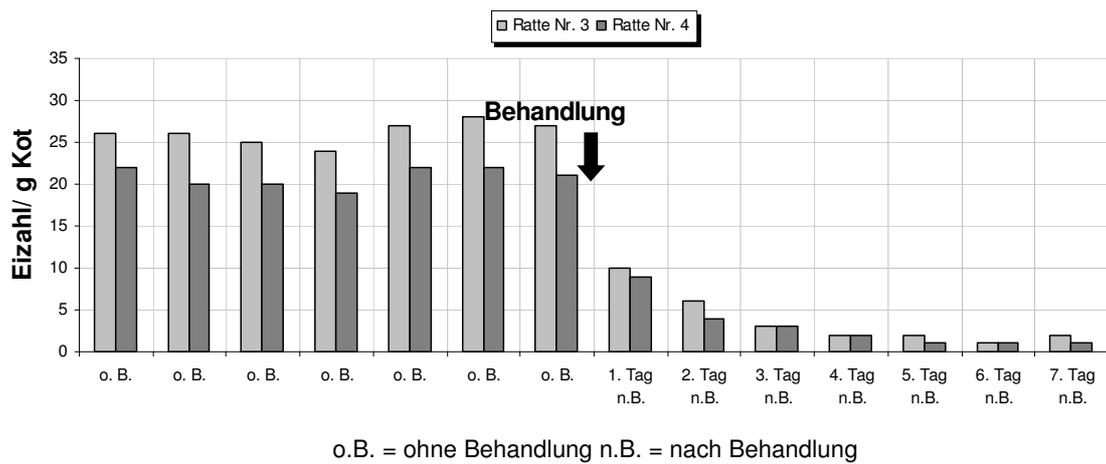


Abbildung 33: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (25 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

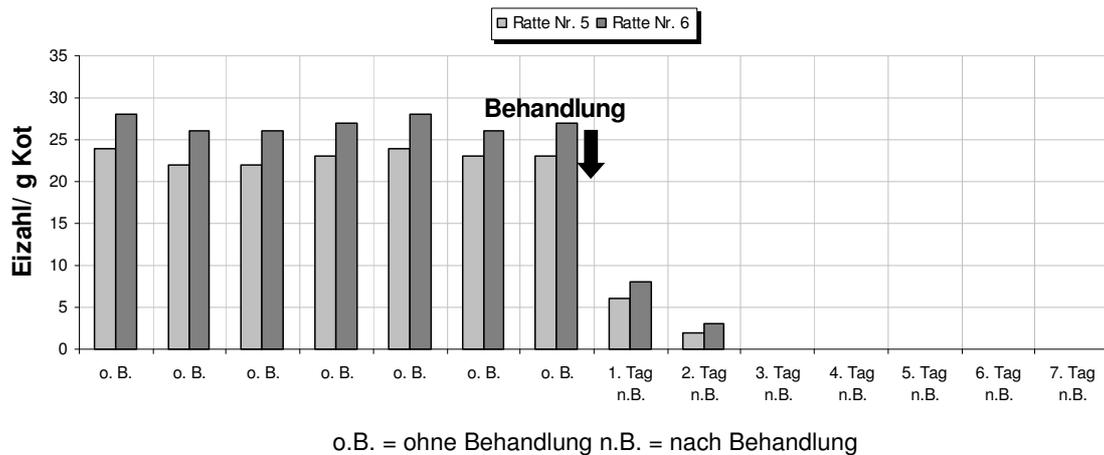


Abbildung 34: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (30 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

Aus Abbildung 33 ergibt sich, dass die alleinige Anwendung von Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 25 mg pro kg Körpergewicht nicht ausreichte, damit die infizierten Ratten keine Eier ausschieden.

Wie Abbildung 34 zeigt, schieden die mit 30 mg Albendazolsulfoxid behandelten Ratten ab dem dritten Tag nach der Behandlung keine Eier mehr aus

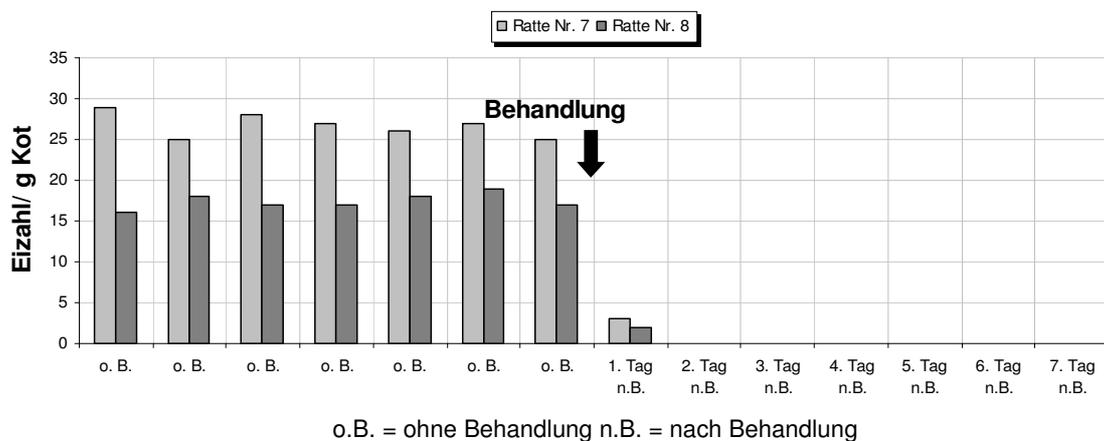


Abbildung 35: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (90 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour-on)

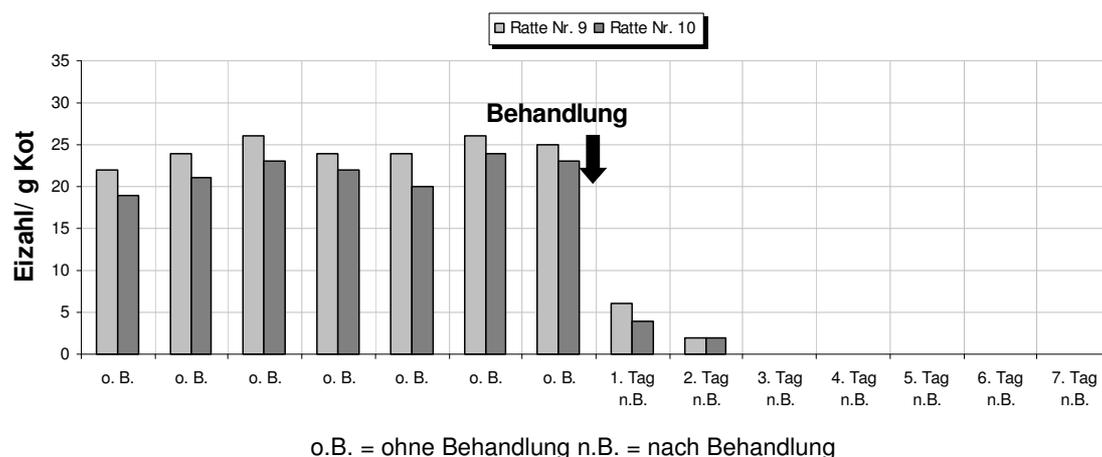


Abbildung 36: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (130 mg/ kg KGW) und DMSO (pour-on)

In den Abbildungen 35 und 36 wurden die ermittelten Dosierungen für die pour-on Behandlung überprüft. Es zeigte sich, dass Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 90 mg pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer bewirkte, dass die behandelten Ratten ab dem zweiten Tag keine *F. hepatica* Eier mehr ausschieden. Bei der alleinigen Behandlung mit 130 mg Albendazolsulfoxid schieden die Ratten ab dem dritten Tag keine Eier mehr aus.

#### 4.1.1.6 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 6

In Versuchsreihe 6 wurde überprüft ob sich die in den Versuchsreihen 1 bis 4 ermittelten Dosierungen bestätigten. Es wurden jeweils zwei Tiere mit den ermittelten Medikamentdosierungen behandelt.

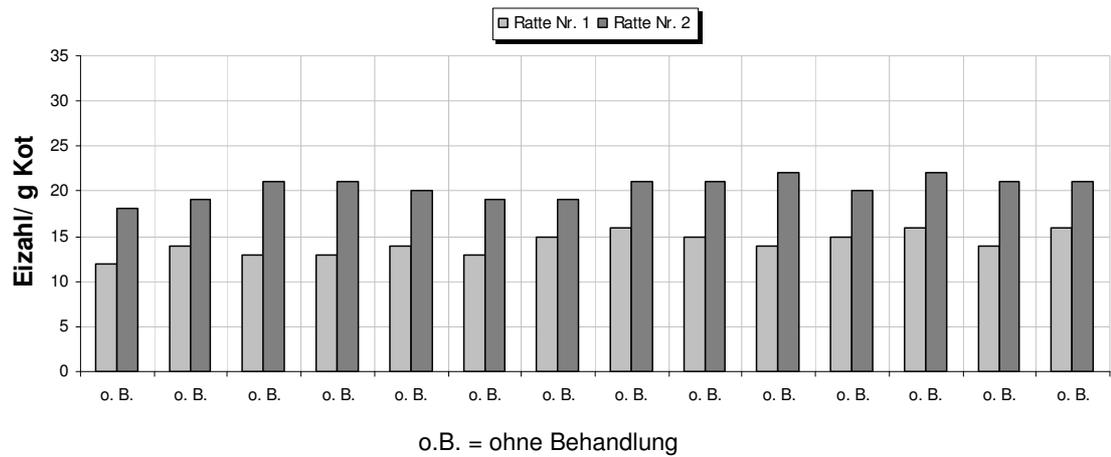


Abbildung 37: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

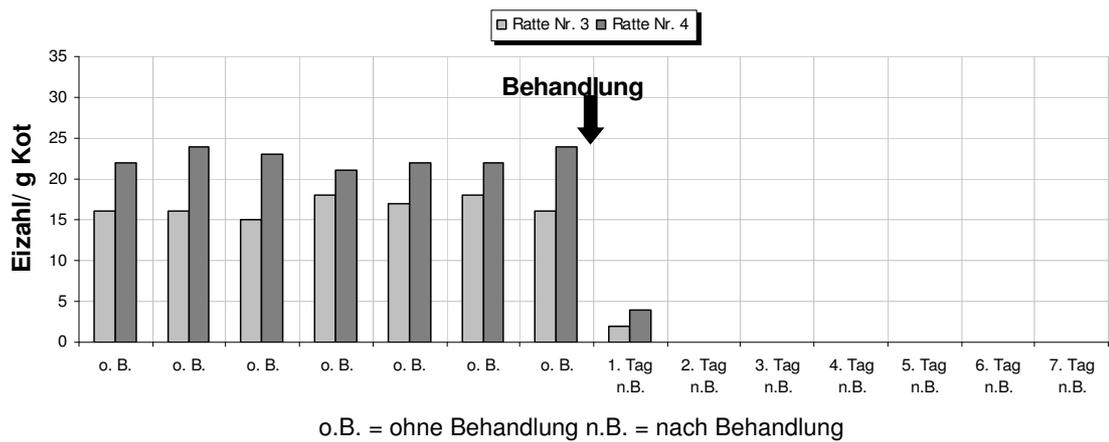


Abbildung 38: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (20 mg/ kg KGW), Enhancer und Öl (orale Gabe)

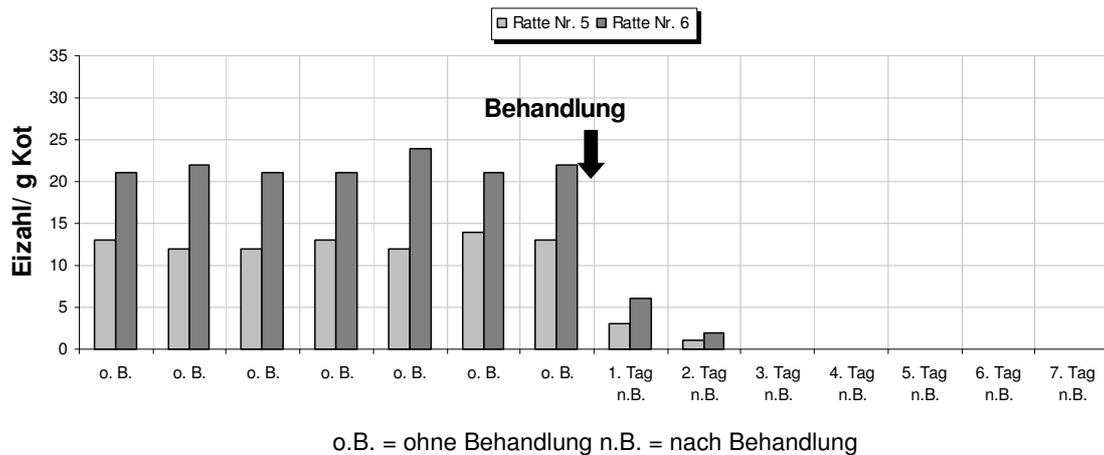


Abbildung 39: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (30 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

Wie sich in den Abbildungen 38 und 39 zeigt, bestätigten sich die in den vorherigen Versuchsreihen ermittelten Dosierungen für die orale Anwendung. Bei einer Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid pro kg in Kombination mit Enhancer schieden die behandelten Versuchstiere ab dem zweiten Tag keine Eier mehr aus. Die Behandlung mit 30 mg Albendazolsulfoxid bewirkte ab dem dritten Tag nach der Applikation, dass die infizierten Tiere keine Eier mehr ausschieden.

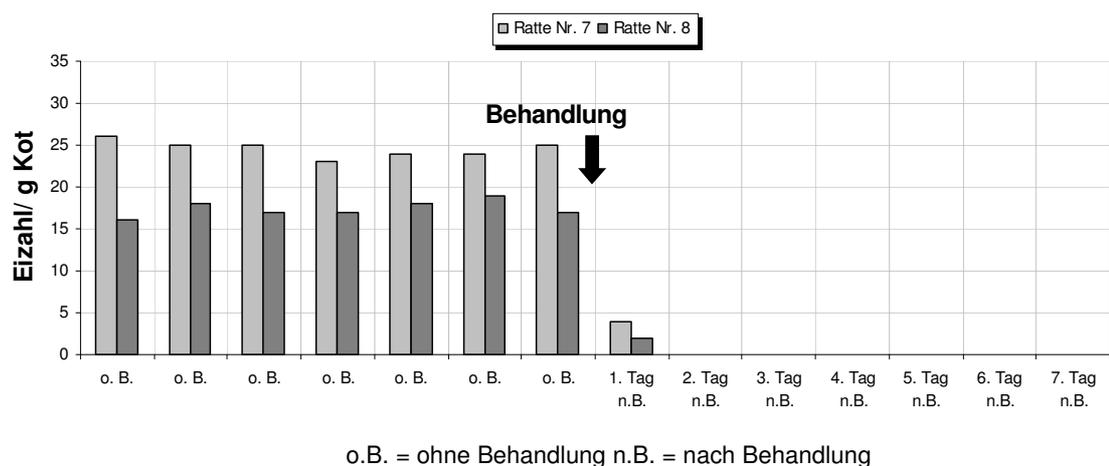


Abbildung 40: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (90 mg/ kg KGW), Enhancer und DMSO (pour-on)

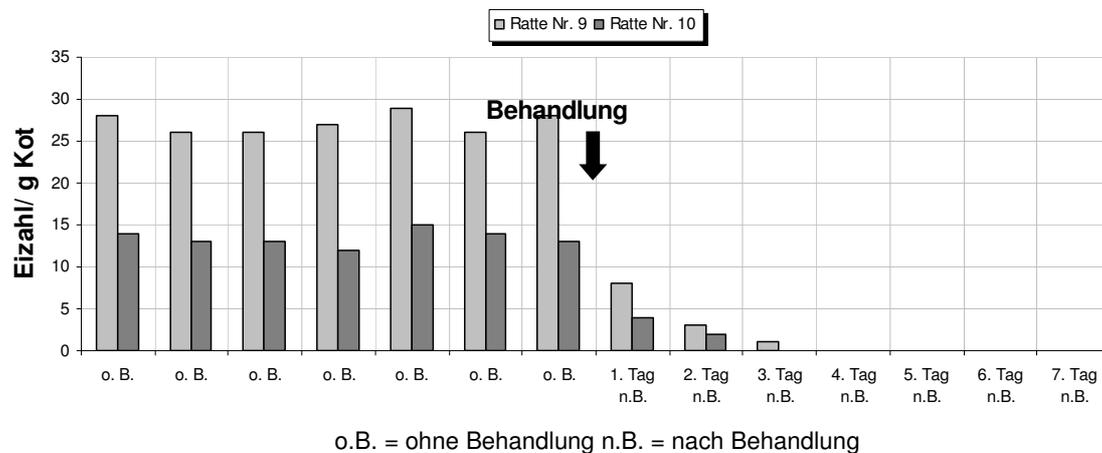


Abbildung 41: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (130 mg/ kg KGW) und DMSO (pour- on)

Es bestätigen sich in Abbildung 40 und 41 die in den vorherigen Versuchsreihen ermittelten Dosierungen für die pour- on Behandlung. Bei einer Dosierung von 90 mg Albendazolsulfoxid und Enhancer schieden die behandelten Ratten ab dem zweiten Tag keine Eier mehr aus (Abbildung 46). Abbildung 47 stellt dar, dass die mit einer Dosierung von 130 mg pro kg Körpergewicht behandelten Ratten ab dem dritten Tag nach der Applikation keine Eier mehr ausschieden.

#### 4.1.1.7 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 7

In Versuchsreihe 7 wurden die mit *F. hepatica* infizierten Ratten intraperitoneal behandelt. Es wurden dafür zwei Injektionslösungen hergestellt (siehe Punkt 3.1.1.3. Tabellen 1 und 2).

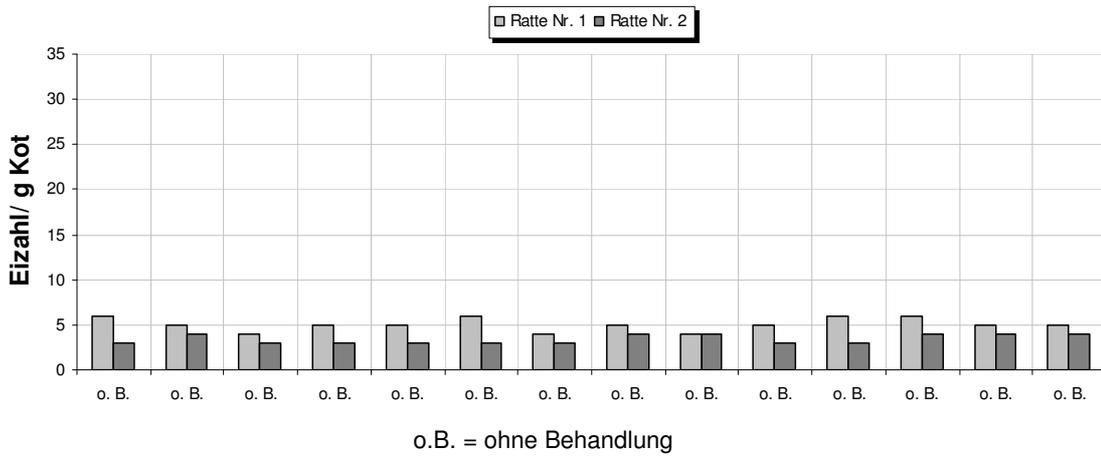


Abbildung 42: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

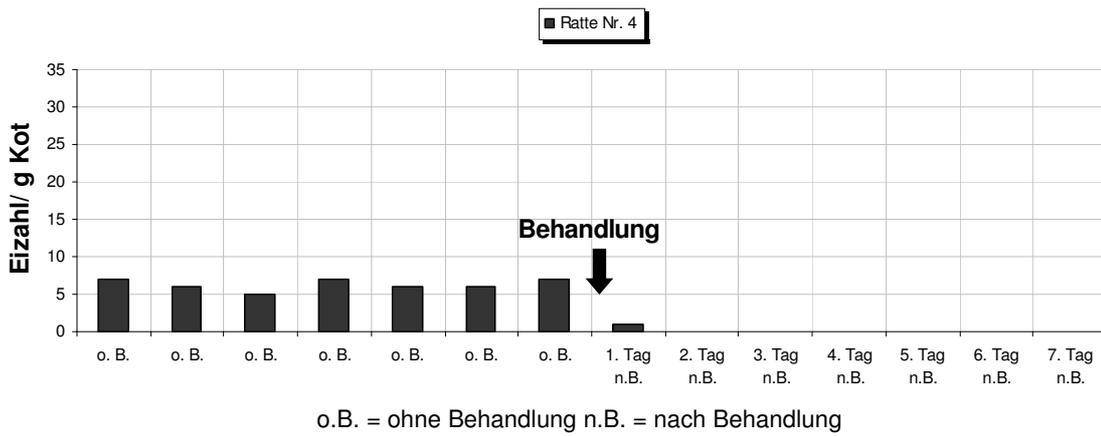


Abbildung 43: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Testlösung 2 (20 mg/ kg KGW) (i.p.)

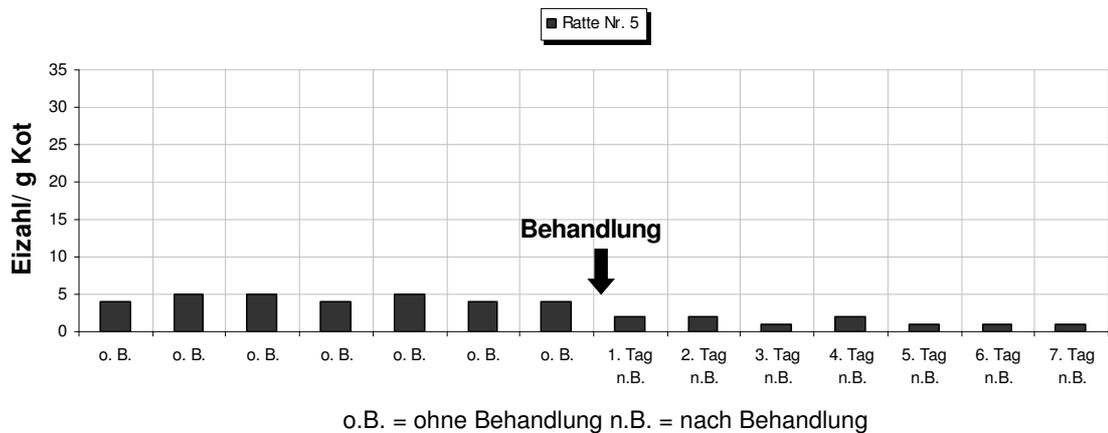


Abbildung 44: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Testlösung 2 (10 mg/ kg KGW) (i.p.)

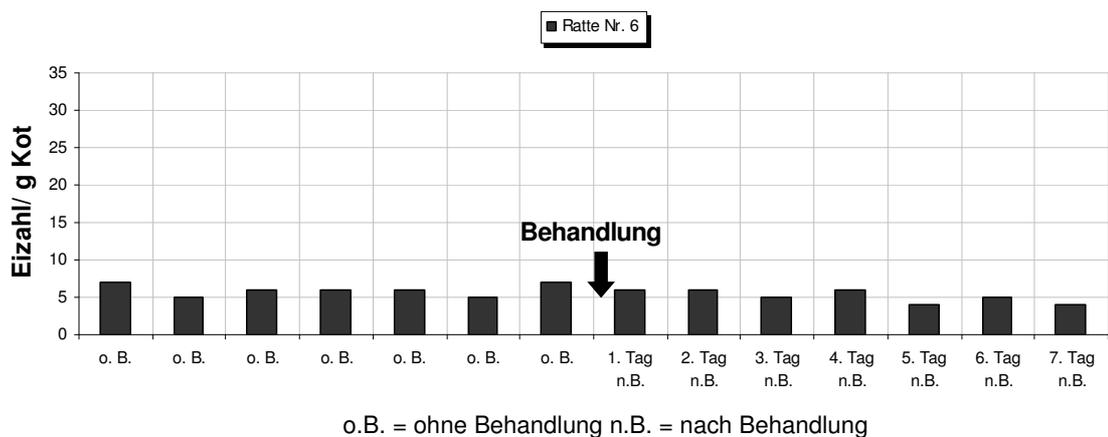


Abbildung 45: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion) mit Testlösung 2 (5 mg/ kg KGW) (i.p.)

Aus Abbildung 43 ergibt sich, dass 20 mg Albendazolsulfoxid in Kombination mit Enhancer bei intraperitonealer Anwendung ab dem zweiten Tag dazu führte, dass die behandelten Ratten keine Eier ausschieden. In einer Dosierung von 10 mg pro kg plus Enhancer kam es zu einer Reduktion der Eiausscheidung (Abbildung 44). Die Abbildung 45 zeigt, dass eine Behandlung mit 5 mg und Enhancer keine Auswirkung auf die Eiausscheidung der behandelten Ratten hatte.

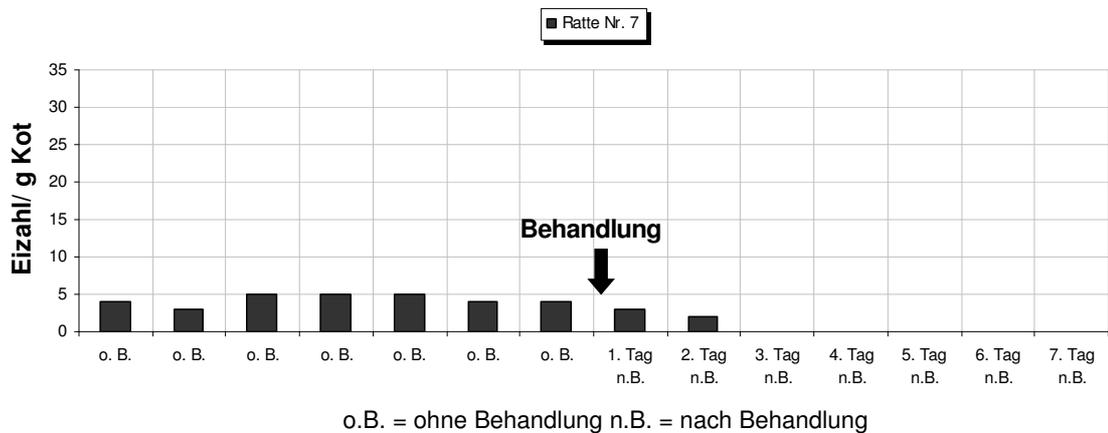


Abbildung 46: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 30 mg Testlösung 1/ kg KGW (i.p.)

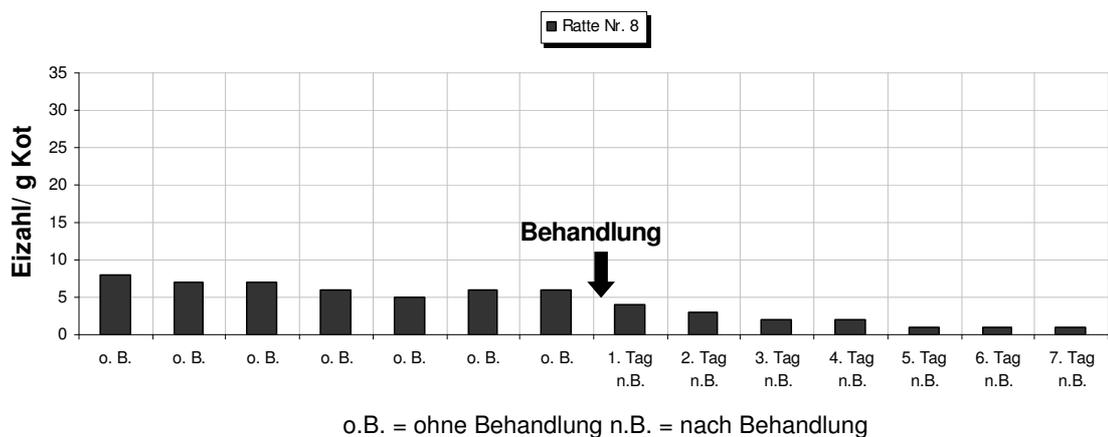


Abbildung 47: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 20 mg Testlösung 1/ kg KGW (i.p.)

Aus Abbildung 46 ergibt sich, dass Albendazolsulfoxid auch bei intraperitonealer Verabreichung in einer Dosierung von 30 mg pro kg Körpergewicht ab dem dritten Tag nach der Behandlung bewirkte, dass die mit *F. hepatica* behandelten Ratten keine Eier mehr ausschieden. Wurde Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 20 mg pro kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht, kam es zu einer Reduktion der Eiausscheidung bei den behandelten Tieren (Abbildung 53).

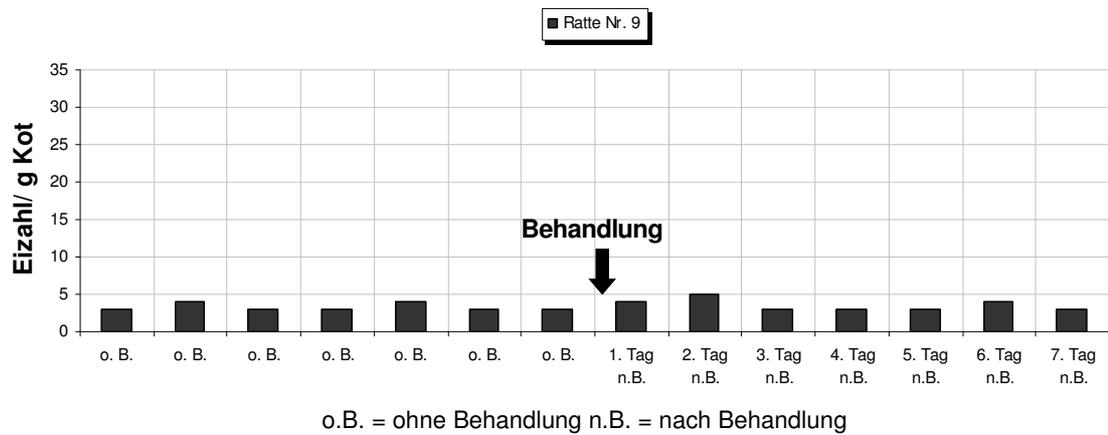


Abbildung 48: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 10 mg Testlösung 1/ kg KGW (i.p.)

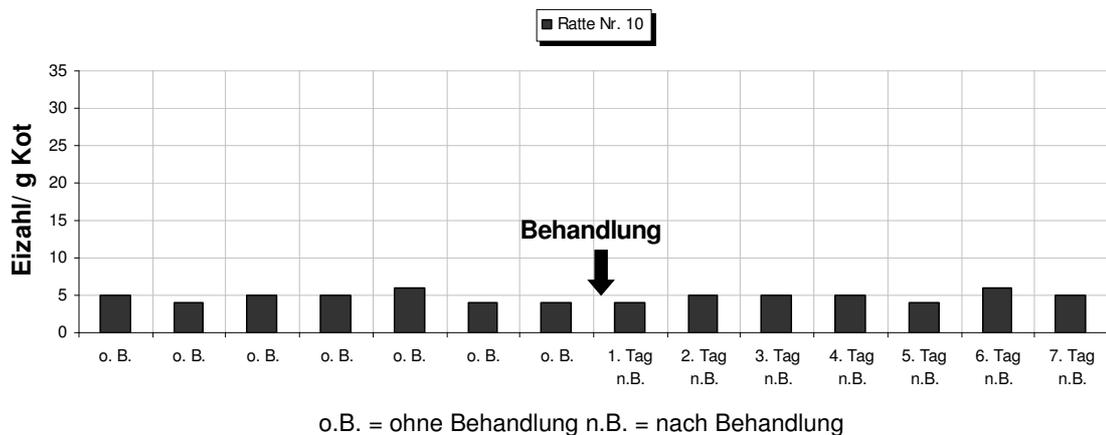


Abbildung 49: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 5 mg Testlösung 1/ kg KGW (i.p.)

Aus den Abbildungen 54 und 55 ergibt sich, dass Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 10 mg und 5 mg pro kg Körpergewicht keinen Einfluss auf die Eiausscheidung der mit *F. hepatica* behandelten Ratten hatte.

## 4.1.1.8 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 8

In Versuchsreihe 8 wurde überprüft, in welcher Dosierung Albendazolsulfoxid bei subkutaner Applikation verabreicht werden musste, damit die mit *F. hepatica* infizierten Ratten keine Eier mehr ausschieden. Es wurden die gleichen Injektionslösungen wie in Versuchsreihe 7 verwendet. Es wurden Ratten mit 30 mg und 20 mg Albendazolsulfoxid behandelt. Jede dieser Dosierungen wurde den Ratten mit und ohne Enhancer verabreicht.

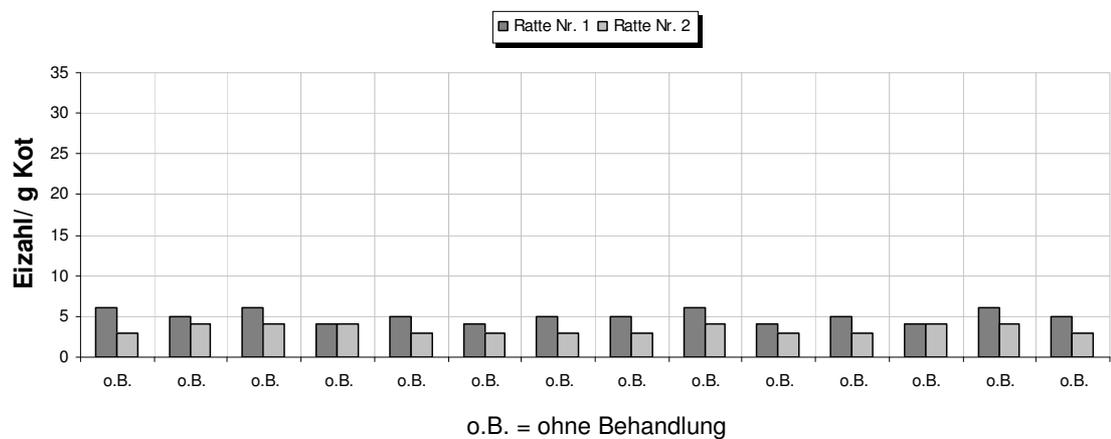


Abbildung 50: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

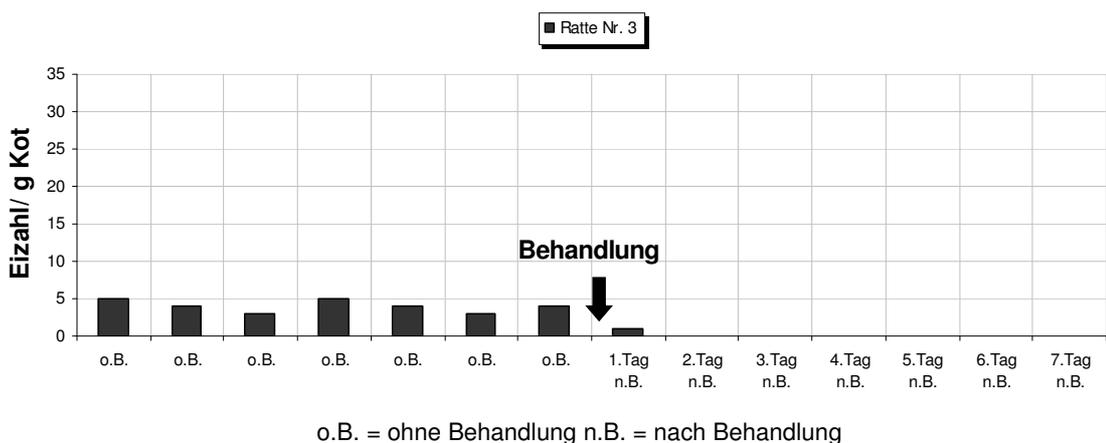


Abbildung 51: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Testlösung 2 (30 mg/ kg KGW) (s.c.)

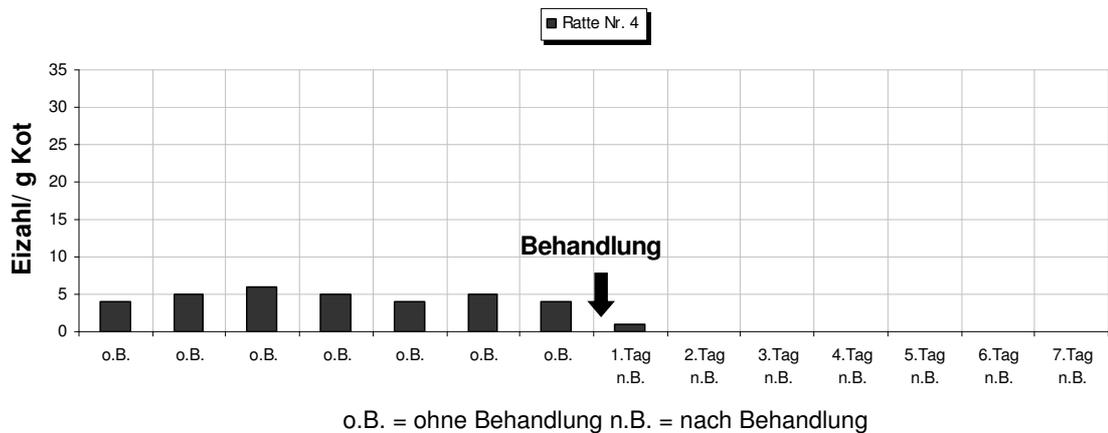


Abbildung 52: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Testlösung 2 (20 mg/ kg KGW) (s.c.)

Es zeigt sich in den Abbildungen 51 und 52, dass Albendazolsulfoxid sowohl in einer Dosierung von 30 mg als auch 20 mg pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer bei subkutaner Applikation bewirkte, dass die Ratten ab dem zweiten Tag keine Eier mehr ausschieden.

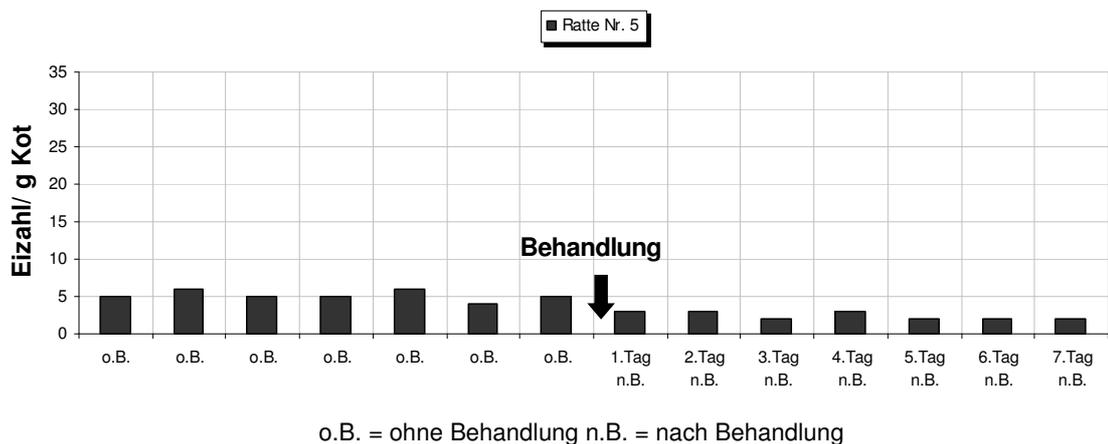


Abbildung 53: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Testlösung 2 (10 mg/ kg KGW) (s.c.)

Die subkutane Behandlung mit 10 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit Enhancer bewirkte nur eine geringe Reduktion der ausgeschiedenen Eier bei den mit *F. hepatica* infizierten Ratten (Abbildung 53).

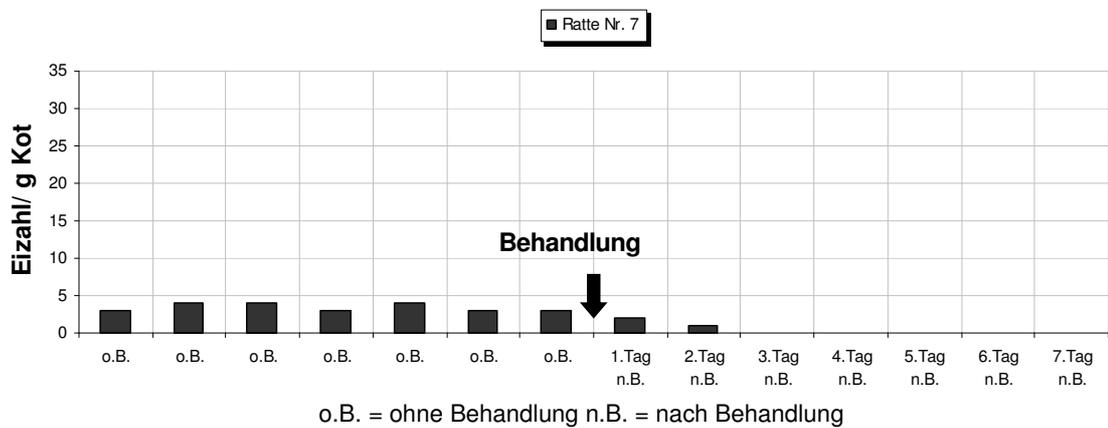


Abbildung 54: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 30 mg Testlösung 1/ kg KGW (s.c.)

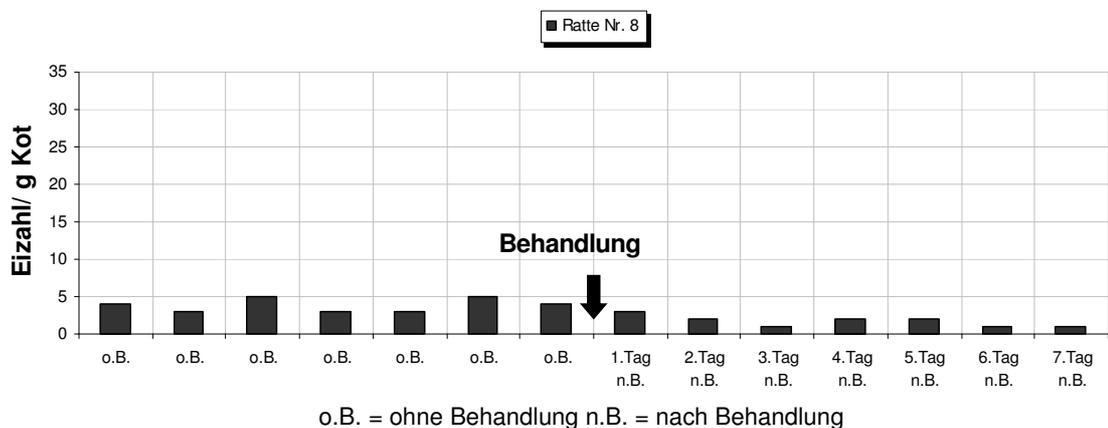


Abbildung 55: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 20 mg Testlösung 1/ kg KGW (s.c.)

Wie Abbildung 54 dargestellt bewirkte die Behandlung mit 30 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht bei subkutaner Behandlung, dass die Versuchsratten ab dem dritten Tag keine Eier mehr ausschieden.

Die Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid bewirkte auch bei subkutaner Anwendung nur eine Reduktion der ausgeschiedenen Eier bei den behandelten Ratten (Abbildung 55).

#### 4.1.1.9 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 9

In Versuchsreihe 9 wurden die in Versuchsreihe 8 ermittelten Dosierungen für die subkutane Behandlung nochmals überprüft. Es wurde die Dosierung sowohl mit als auch ohne Verabreichung des Enhancers überprüft.

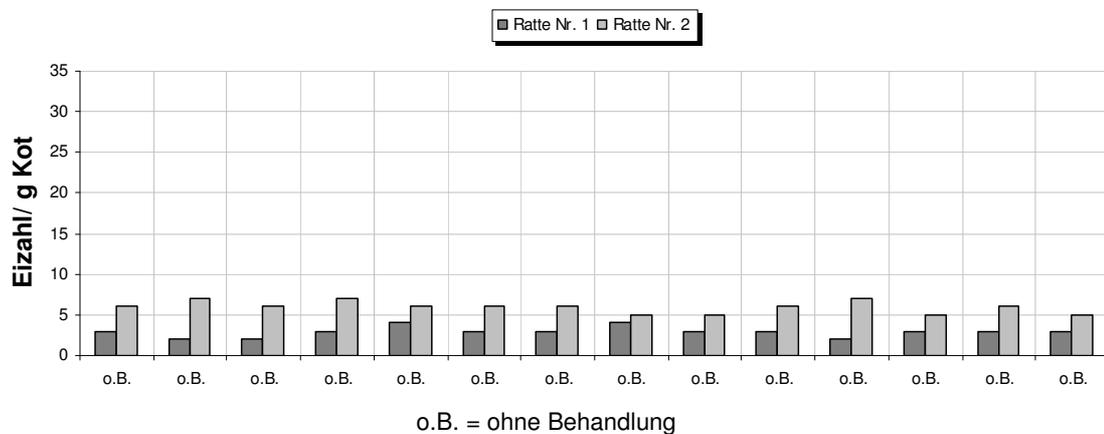


Abbildung 56: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

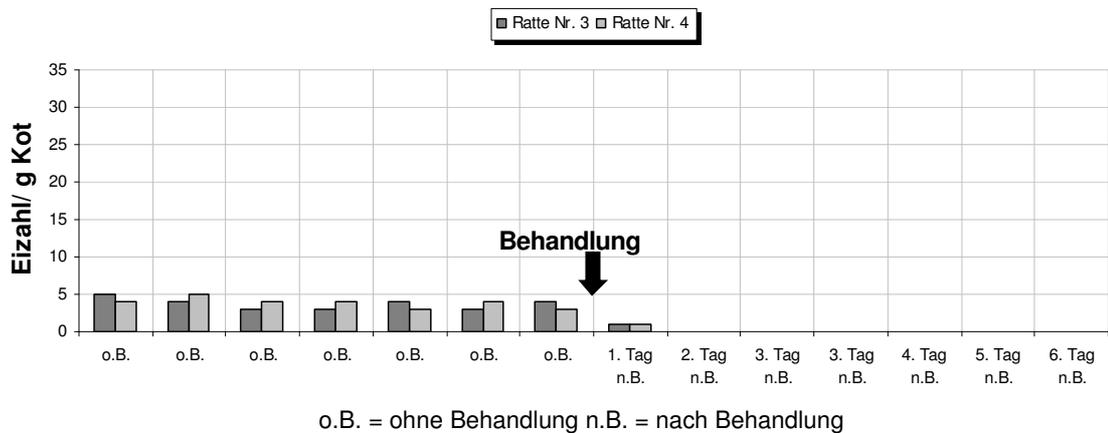


Abbildung 57: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Bayverm (20 mg/ kg KGW) und Enhancer (s.c.)

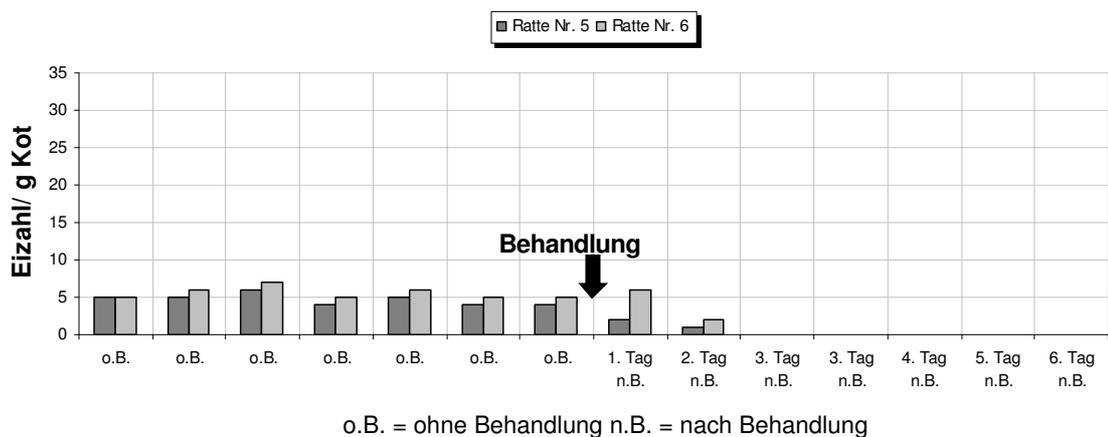


Abbildung 58: Behandlung einer Ratte gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit 30 mg Bayverm/ kg KGW (s.c.)

In Abbildung 57 wird dargestellt, dass die subkutane Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer ab dem zweiten Tag bewirkte, dass die infizierten Ratten keine Eier mehr ausschieden. Aus Abbildung 58 ergibt sich, dass bei alleiniger Anwendung von 30 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht die Ratten ab den dritten Tag nach der Behandlung bei subkutaner Applikation keine Eier ausschieden.

## 4.1.1.10 Ergebnisse aus Versuchsreihe 10

In Versuchsreihe 10 wurde überprüft, ob durch die kombinierte Behandlung mit Praziquantel die benötigte Albendazolsulfoxid Menge reduziert werden konnte. Es wurde zum einen eine Kombinationsbehandlung mit Albendazolsulfoxid, Enhancer und Praziquantel durchgeführt. Des Weiteren wurde nur die Kombination von Albendazolsulfoxid und Praziquantel auf ihre Wirksamkeit überprüft. Albendazolsulfoxid und Enhancer wurden in dieser Versuchsreihe in einer Dosierung verabreicht, in der die alleinige Anwendung lediglich eine Eireduktion bewirkte. Es sollte überprüft werden, ob die zusätzliche Gabe von Praziquantel bewirkte, dass die behandelten Ratten keine Eier mehr ausschieden. Die gewählte Menge Praziquantel war deutlich höher gewählt als die sonst übliche Gabe dieses Medikamentes für andere Parasiten.

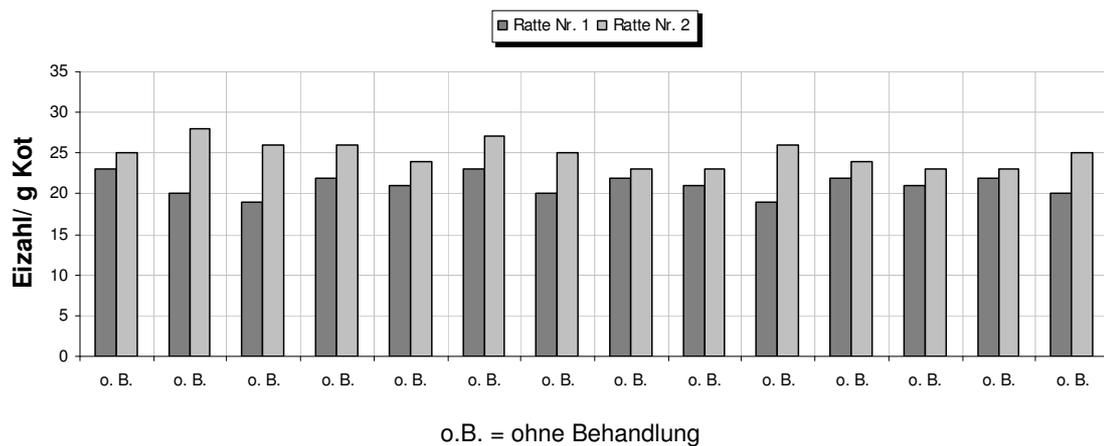


Abbildung 59: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (8 Wochen nach der Infektion)

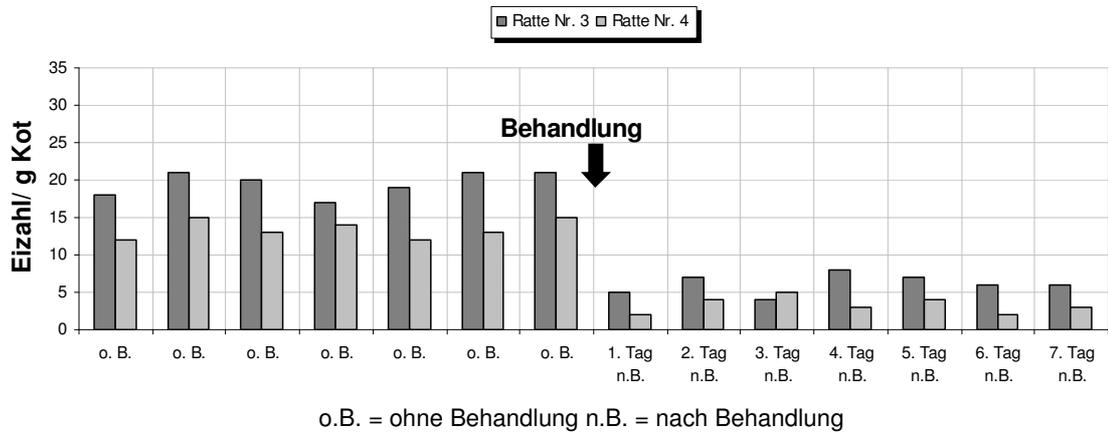


Abbildung 60: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (8 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (15 mg/ kg KGW) + Praziquantel (75 mg/ kg KGW) + Enhancer (orale Gabe)

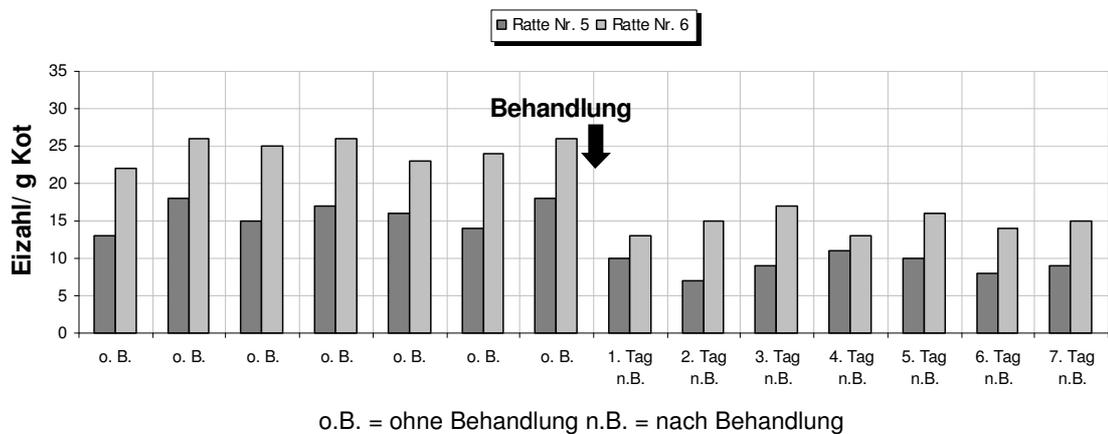


Abbildung 61: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (13 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (15 mg/ kg KGW) + Praziquantel (75 mg/ kg KGW) (orale Gabe)

In den Abbildungen 60 und 61 zeigt sich, dass der Zusatz von Praziquantel nicht zu einer Wirkungsverbesserung führte. Es ließ sich kein syneristischer Wirkungseffekt von Albendazolsulfoxid und Praziquantel auf *F. hepatica* bei oraler Applikation nachweisen. Die mit *F. hepatica* infizierten Ratten schieden weiterhin Eier aus. Die festgestellte Eireduktion in Abbildung 60 wäre auch bei alleiniger Behandlung mit 15 mg

Albendazolsulfoxid in Kombination mit Enhancer zu beobachten gewesen (siehe Abbildung 21). Die in Abbildung 61 dargestellte Eireduktion war durch die Wirkung von Albendazolsulfoxid bedingt.

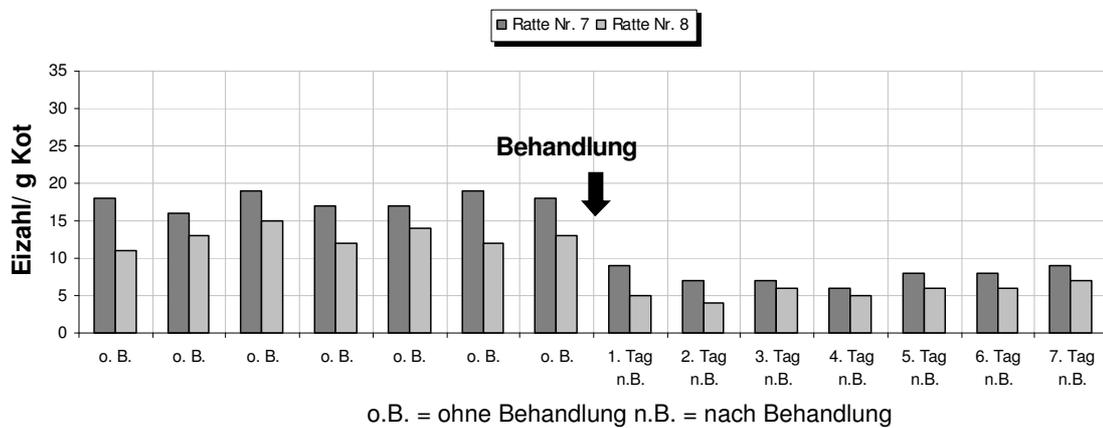


Abbildung 62: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (13 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (60 mg/ kg KGW) + Praziquantel (150 mg/ kg KGW) + Enhancer (pour-on)

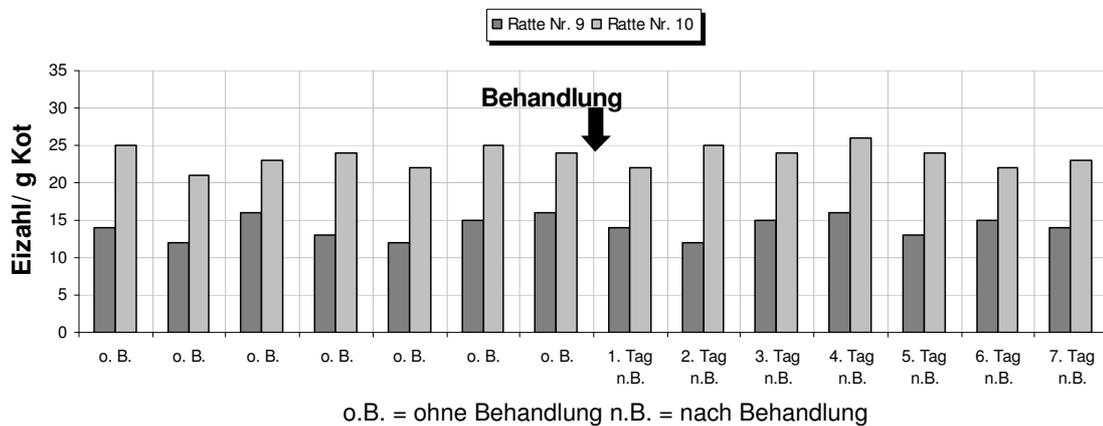


Abbildung 63: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (13 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (60 mg/ kg KGW) + Praziquantel (150 mg/ kg KGW) (pour-on)

Auch bei der pour-on Behandlung der infizierten Ratten wurde durch die zusätzliche Applikation von Praziquantel keine Wirkungsverbesserung erreicht. Die in Abbildung 62 dargestellte Eireduktion war auch bei alleiniger Applikation von 60 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer festzustellen (siehe Abbildung 17). Auch hier konnte kein synergistischer Effekt der beiden Wirkstoffe auf die Bekämpfung von *F. hepatica* beobachtet werden.

#### 4.1.1.11 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 11

In Versuchsreihe 11 wurde untersucht, ob die in den vorherigen Versuchen ermittelten Dosierungen für die orale Eingabe auch auf die juvenilen Stadien wirkten. Die Ratten wurden dafür 5 Wochen nach der Infektion mit *F. hepatica* behandelt. Zwei Ratten wurden mit 20 mg Albendazolsulfoxid in Kombination mit Enhancer behandelt. Zudem wurden zwei Ratten mit 30 mg Albendazolsulfoxid behandelt.

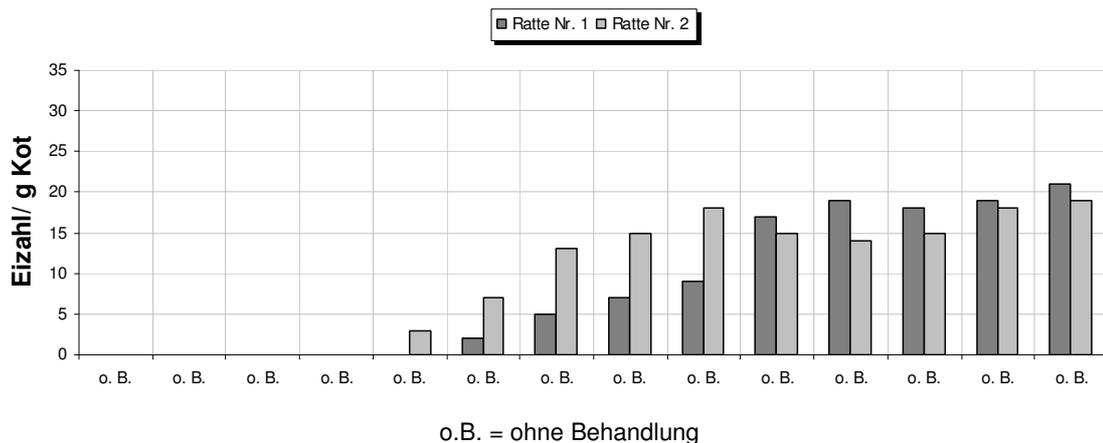


Abbildung 64: Kontrollen: Eiausscheidung der mit 12 *F. hepatica* Metazerkarien infizierten Ratten (5 Wochen nach der Infektion)

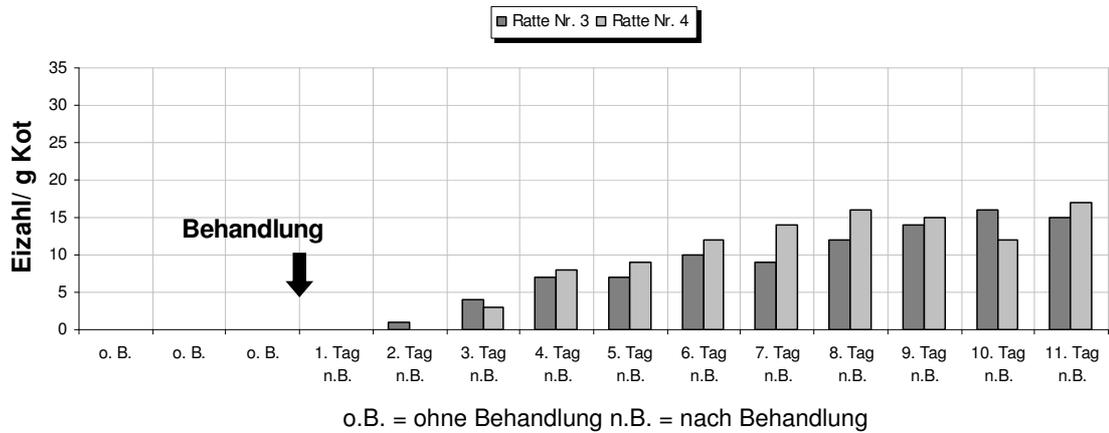


Abbildung 65: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (5 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (20 mg/ Kg KGW), Enhancer und Öl (orale Gabe)

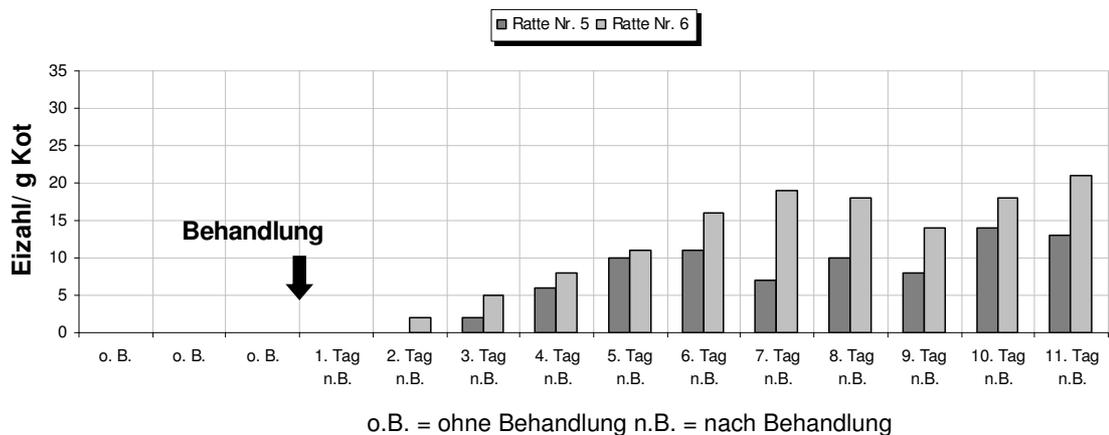


Abbildung 66: Behandlung von Ratten gegen *F. hepatica* (5 Wochen nach der Infektion mit 12 Metazerkarien) mit Albendazolsulfoxid (30 mg/ kg KGW) und Öl (orale Gabe)

Aus den Abbildungen 65 und 66 ergibt sich, dass die Wirkung von Albendazolsulfoxid auf die adulten Stadien von *F. hepatica* nicht auf die juvenilen übertragbar war. Abbildung 66 zeigt, dass es trotz der Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer zur Eiausscheidung bei den infizierten Ratten kam. Auch die mit 30 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht behandelten Ratten schieden Eier aus (Abbildung 67).

## 4.1.2 Ergebnisse aus den bei Schafen durchgeführten Kotuntersuchungen

Die bei den Rattenversuchen ermittelten Dosierungen für die Behandlung mit Albendazolsulfoxid in Kombination mit Enhancer wurden in den Versuchsreihen 12, 13 und 14 überprüft. Es wurden mit *F. hepatica* infizierte Schafe oral und pour-on behandelt. Von den behandelten Schafen wurde an sieben Tagen nach der Applikation der Kot auf Wurmeier untersucht.

Die Versuchsreihen 12 und 13 ergaben, dass bei der pour-on Behandlung die Dosierung für Schafbehandlung deutlich höher lag. Das mit 200 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit Enhancer behandelte Schaf schied ab dem zweiten Tag nach der Applikation keine Eier mehr aus.

Für die orale Behandlung bestätigte sich die bei den Rattenversuchen ermittelte Dosierung auch für die Schafe. Die mit 20 mg Albendazolsulfoxid behandelten Schafe schieden ab dem zweiten Tag nach der Behandlung keine Eier mehr aus.

## 4.1.2.1 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 12

In Versuchsreihe 12 wurde versucht, die benötigte Applikationsmenge von Albendazolsulfoxid und Enhancer zu ermitteln, damit die infizierten Schafe keine Eier mehr ausschieden. Es wurde eine Dosierung von 100mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht sowie Enhancer verabreicht.

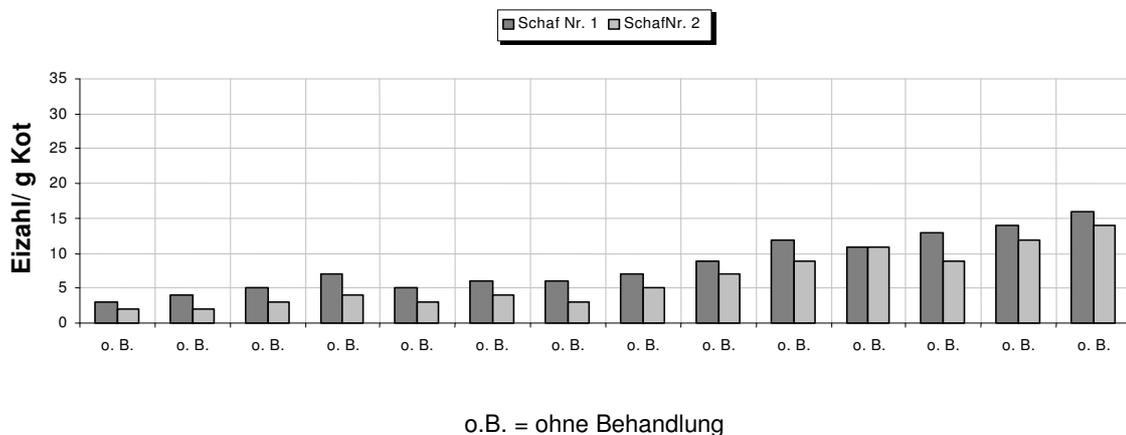


Abbildung 67: Kontrollen: Eiausscheidung der natürlich mit *F. hepatica* infizierten Schafe

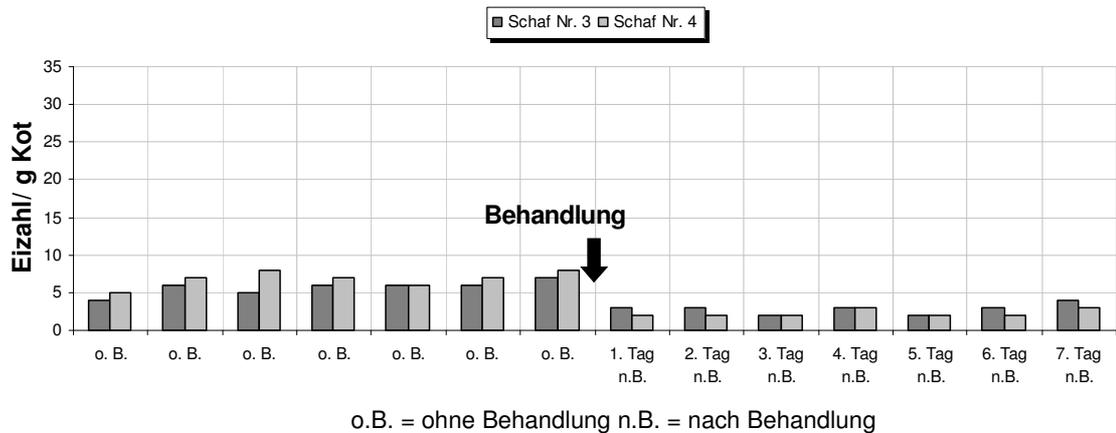


Abbildung 68: Behandlung von zwei Schafen gegen *F. hepatica* (12 Wochen nach der natürlichen Infektion) mit Albendazolsulfoxid (100 mg/kg KGW) + Enhancer + DMSO (pour-on)

Abbildung 68 zeigt, dass bei Schafen eine Behandlung mit 100 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit Enhancer nicht ausreichte um zu bewirken, dass die infizierten Schafe keine Eier mehr ausschieden. Es wurde eine Reduktion der Eiausscheidung ab dem zweiten Tag nach der Applikation beobachtet.

#### 4.1.2.2 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 13

In Versuchsreihe 13 wurden die Applikationsmengen von Albendazolsulfoxid und Enhancer deutlich erhöht um zu überprüfen, ob durch die Behandlung bewirkt werden konnte, dass die infizierten Schafe keine Eier mehr ausschieden. Es wurde je ein Schaf mit 150 mg und 200 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht behandelt.

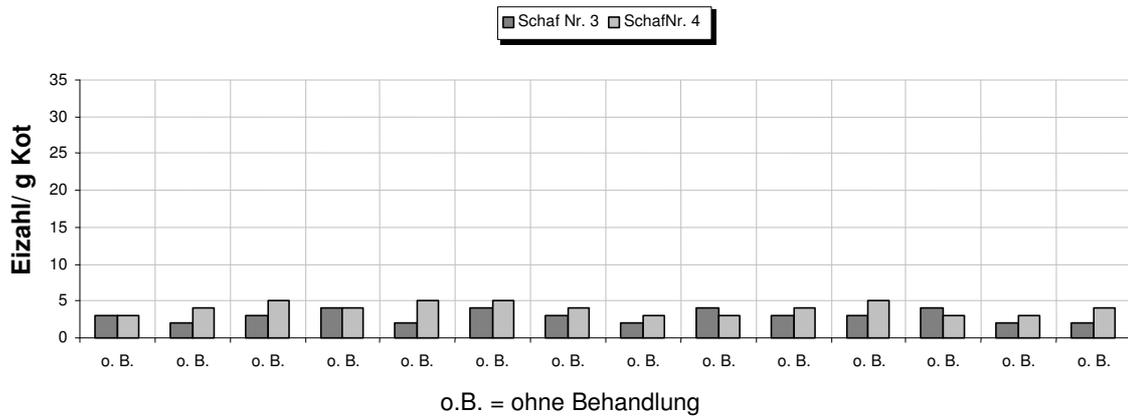


Abbildung 69: Kontrollen: Eiausscheidung der natürlich mit *F. hepatica* infizierten Schafe

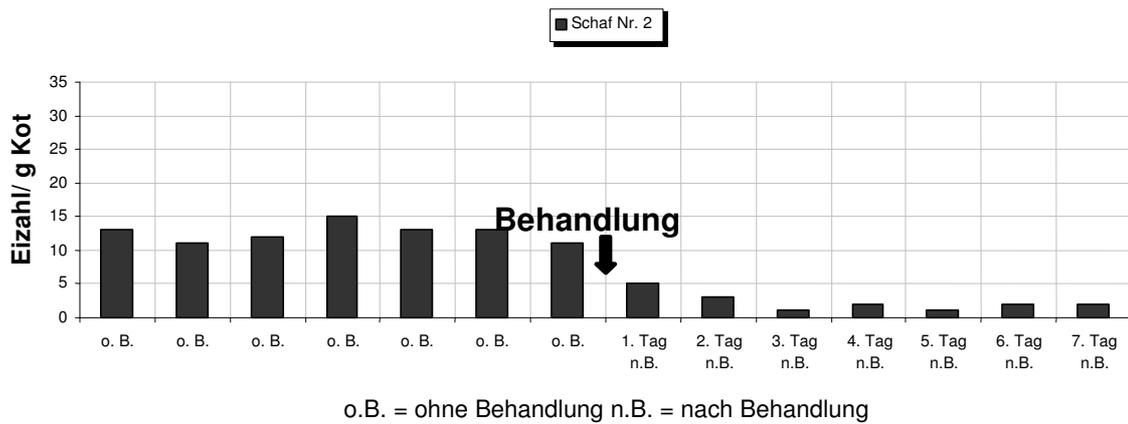


Abbildung 70: Behandlung von Schafen gegen *F. hepatica* (12 Wochen nach der natürlichen Infektion) mit Albendazolsulfoxid (150 mg/kg KGW) + Enhancer + DMSO (pour-on)

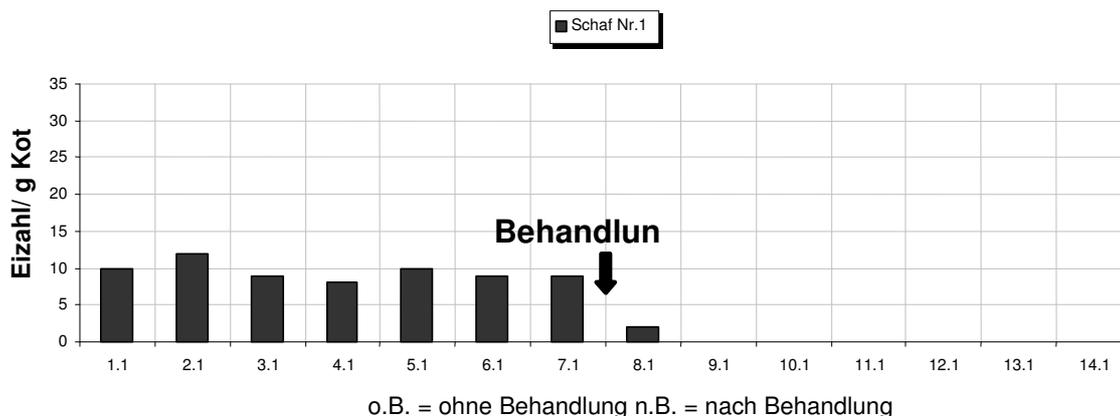


Abbildung 71: Behandlung von Schafen gegen *F. hepatica* (12 Wochen nach der natürlichen Infektion) mit Albendazolsulfoxid (200 mg/kg KGW) + Enhancer + DMSO (pour-on)

Aus Abbildung 70 ergibt sich, dass die Behandlung mit 150 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht und Enhancer nicht ausreichte, damit die infizierten Schafe keine Eier mehr ausschieden. Es kommt allerdings zu einer deutlichen Reduktion der Eiausscheidung.

Die Behandlung mit 200 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht und Enhancer bewirkte, dass die infizierten Schafe ab dem zweiten Tag nach der Applikation keine Eier mehr ausschieden.

#### 4.1.2.3 Ergebnisse aus der Versuchsreihe 14

In dieser Versuchsreihe wurde überprüft, ob die orale Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid und Enhancer bewirkte, dass die mit *F. hepatica* infizierten Schafe keine Eier mehr ausschieden.

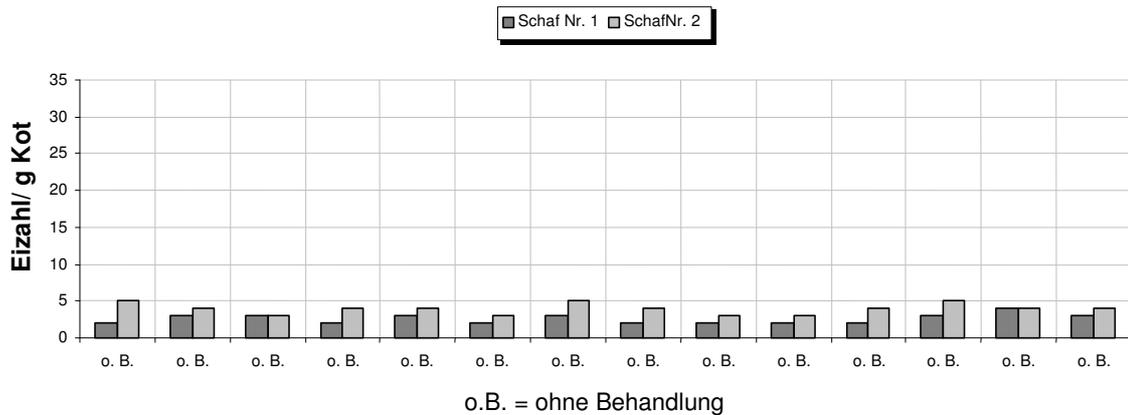


Abbildung 72: Kontrollen: Eiausscheidung der natürlich mit *F. hepatica* infizierten Schafe

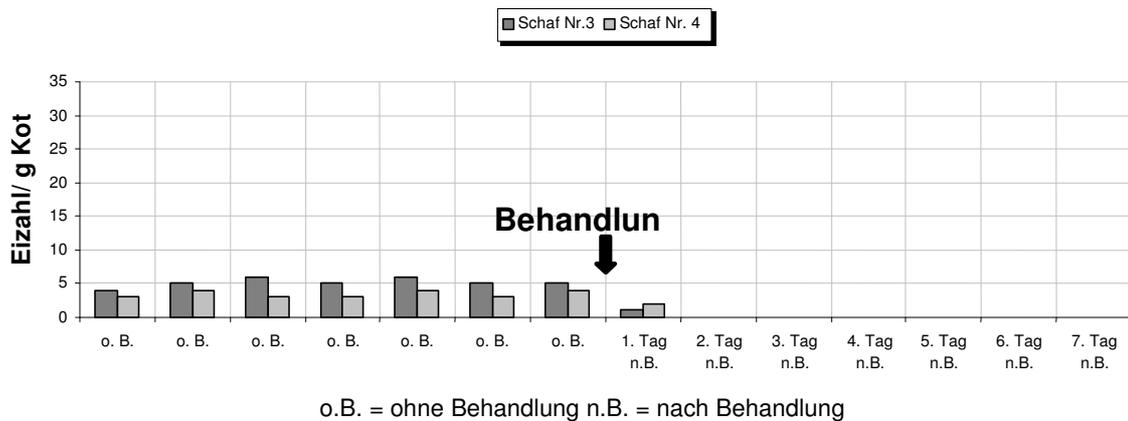


Abbildung 73: Behandlung von Schafen gegen *F. hepatica* (12 Wochen nach der natürlichen Infektion) mit Albendazolsulfoxid (20 mg/kg KGW) + Enhancer (orale Gabe)

Aus Abbildung 73 ergibt sich, dass die Behandlung mit 20 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit Enhancer ab dem zweiten Tag nach der Applikation dazu führte, dass die infizierten Schafe keine Eier mehr ausschieden.

## 4.1.3 Ergebnisse der bei den Ratten durchgeführten Sektionen

Im Anschluss an die Behandlung und der Kotuntersuchung auf Eier von *Fasciola hepatica* über sieben Tage wurden die Versuchstiere euthanasiert. Es sollte überprüft werden, ob sich in den Gallengängen der Leber der behandelten Versuchsratten noch lebende Leberegel befinden.

In den Tabellen 25 bis 28 ist aufgeführt, bei welchen Behandlungsmengen und Applikationsarten noch *F. hepatica*- Egel in den Gallengängen der behandelten Ratten festgestellt wurden. Einzeldaten zu den Sektionsbefunden finden sich im Anhang.

Tabelle 25: Ergebnisse aus den Sektionen der oral behandelten Ratten

Behandlung mit	Applikationsart	<i>F. hepatica</i> in der Gallenblase
7,5 mg/kg ABZ-SO + Öl	per- os	vorhanden
7,5 mg/kg ABZ-SO +Enhancer + Öl	per- os	vorhanden
15 mg/kg ABZ-SO +Enhancer + Öl	per- os	vorhanden
20 mg/kg ABZ-SO + Öl	per- os	vorhanden
20 mg/kg ABZ-SO +Enhancer + Öl	per- os	nicht vorhanden
25 mg/kg ABZ-SO + Öl	per- os	vorhanden
30 mg/kg ABZ-SO + Öl	per- os	nicht vorhanden
100 µl Enhancer + Öl	per- os	vorhanden
15 mg/kg ABZ-SO + Öl +75 mg/kg Praziquantel+ Öl	per- os	vorhanden
15 mg/kg ABZ-SO +Enhancer + Öl +75 mg/kg Praziquantel+ Enh. + Öl	per- os	vorhanden

Tabelle26: Ergebnisse aus den Sektionen der subkutan behandelten Ratten

Behandlung mit	Applikationsart	<i>F. hepatica</i> in der Gallenblase
30 mg/kg Bayverm	subkutan	nicht vorhanden
30 mg/kg Bayverm + Enhancer	subkutan	nicht vorhanden
20 mg/kg Bayverm	subkutan	vorhanden
20 mg/kg Bayverm + Enhancer	subkutan	nicht vorhanden
10 mg/kg Bayverm + Enhancer	subkutan	vorhanden
5 mg/kg Bayverm + Enhancer	subkutan	vorhanden

Tabelle 27: Ergebnisse aus den Sektionen der intraperitoneal behandelten Ratten

Behandlung mit	Applikationsart	<i>F. hepatica</i> in der Gallenblase
30 mg/kg Bayverm	intraperitoneal	nicht vorhanden
20 mg/kg Bayverm	intraperitoneal	vorhanden
20 mg/kg Bayverm + Enhancer	intraperitoneal	nicht vorhanden
10 mg/kg Bayverm	intraperitoneal	vorhanden
10 mg/kg Bayverm + Enhancer	intraperitoneal	vorhanden
5 mg/kg Bayverm	intraperitoneal	vorhanden
5 mg/kg Bayverm + Enhancer	intraperitoneal	vorhanden

Tabelle 28: Ergebnisse aus den Sektionen der pour- on behandelten Ratten

Behandlung mit	Applikationsart	<i>F. hepatica</i> in der Gallenblase
15 mg/kg ABZ-SO +Enh. + DMSO	pour- on	vorhanden
45 mg/kg ABZ-SO + DMSO	pour- on	vorhanden
45 mg/kg ABZ-SO +Enh. + DMSO	pour- on	vorhanden
60 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
60 mg/kg ABZ-SO +Enh. + DMSO	pour- on	vorhanden
70 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
70 mg/kg ABZ-SO +Enh. + DMSO	pour- on	vorhanden
80 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
80 mg/kg ABZ-SO +Enh. + DMSO	pour- on	vorhanden
90 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
90mg/kg ABZ-SO +Enh. + DMSO	pour- on	nicht vorhanden
100 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
110 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
120 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	vorhanden
130 mg/kg ABZ-SO +DMSO	pour- on	nicht vorhanden
60 mg/kg ABZ-SO +Enh. + Öl +150mg/kg Praziquantel+ Enh. + Öl	pour- on	vorhanden

Aus den Sektionsbefunden ergab sich, dass bei den Ratten, die nach der Behandlung keine Eier mehr ausschieden, bei der Präparation der Gallenblase keine Leberegel gefunden wurden.

Bei den mit 20 mg/kg Albendazolsulfoxid behandelten Ratten wurden bei oraler, intra-peritonealer und subkutaner Applikation des Medikamentes in Kombination mit dem Enhancer kein *F. hepatica*- Egel mehr bei der Präparation den Gallengänge der Leber festgestellt.

Bei den oral, subkutan und intraperitoneal mit 30 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht behandelten Ratten wurden bei der Präparation den Gallengänge der Leber keine Leberegel gefunden.

Für die pour- on Behandlung ergab sich, dass bei den mit 130 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht behandelten Ratten keine *F. hepatica* in den Gallengänge der Leber zu finden waren. Bei der Kombinationsbehandlung von 90 mg

Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer wurden keine Leberegel in den Gallengänge mehr festgestellt.

Es ergab sich, dass für die alleinige orale Behandlung mit Albendazolsulfoxid die Dosierung für die orale, subkutane und intraperitoneale Behandlung bei 30 mg pro kg Körpergewicht lag, um alle Würmer zu zerstören.

Die Dosierung für die pour- on Behandlung mit Albendazolsulfoxid lag bei 130 mg Albendazolsulfoxid pro kg Körpergewicht.

Für die kombinierte Behandlung von Albendazolsulfoxid und Enhancer galt, dass Albendazolsulfoxid in einer Dosierung von 20 mg pro kg Körpergewicht bewirkte, dass alle Würmer wirksam bekämpft wurden. Dies galt für die orale, subkutane und intraperitoneale Applikation.

Bei der pour- on Applikation von Enhancer und Albendazolsulfoxid bewirkte Albendazolsulfoxid in einer Konzentration von 90 mg pro kg Körpergewicht, dass alle Würmer wirksam bekämpft wurden.