

## 2 Literaturübersicht

### 2.2 *Dungabbau*

Der Kuhfladen ist ein labiles Ökosystem, dessen Abbau auf der Weide einen komplexen Vorgang darstellt.

Der Prozess beinhaltet das Zusammenspiel einer Reihe von biologischen und physikalisch/mechanischen Abläufen, die auch als biotische und abiotische Faktoren bezeichnet werden.

#### 2.2.1 Abiotische Faktoren

##### 2.1.1.1 *Rein abiotische Faktoren (physikalisch-chemische Einflüsse)*

Witterungseinflüsse (Regen, Frost, Schnee, Gefrieren und wieder Auftauen, Austrocknung) spielen eine wesentliche Rolle für den Abbau des Dunges.

Heftiger Regen zerstört den Kuhfladen. DICKINSON et al. (1981) simulierten kontinuierlichen Regen und berichteten von einem schnelleren Verschwinden des Kuhdunges.

Heißes trockenes und sonniges Wetter verzögert dagegen den Dungabbau, da dieser oberflächlich schnell austrocknet und eine Kruste bildet, die das Eindringen von Insekten verhindert (MARSH und CAMPLING, 1970; DICKINSON et al., 1981; ANDERSON et al., 1984).

Die mechanische Zerstörung des Kuhfladens durch Zertrampeln (besonders auf Weiden mit hohem Viehbesatz) und Zerpicken (durch Vögel) ist ebenfalls ein nicht unerheblicher Faktor für die "Lebensdauer" des Dungfladens (ANDERSON et al., 1984; MARSH und CAMPLING, 1970).

### 2.1.1.1 Abiotische Faktoren, die nachfolgend die Besiedlung beeinflussen

Auch die Dungbeschaffenheit (Größe, Form, Konsistenz und Zusammensetzung) ist von Bedeutung. Zusammensetzung und Konsistenz des Dunges sind dabei überwiegend abhängig von der Fütterung, da die aufgenommene Nahrung Wassergehalt, Rohasche und pH-Wert des Dunges bestimmt.

KARRER et al. (1994) haben für unterschiedliche Fütterungsregime Wassergehalt und pH-Wert des nachfolgend abgesetzten Dungs gemessen. Für reine Grasfütterung wurde ein Wassergehalt von 88,8 % und ein pH-Wert von 7,45 festgestellt. Bei Maissilagefütterung lag der Feuchtigkeitswert mit 88,9 % ähnlich, der pH-Wert mit 6,82 aber deutlich niedriger. Eine reine Heufütterung führte zu einem geringeren Feuchtigkeitsgehalt (85,6 %), wobei der pH mit 7,78 wieder dem der Grasfütterung gleicht.

Die Unterschiede von Feuchtigkeit und pH-Wert sind von direktem Einfluss auf die Besiedlung des Fladens mit Arthropoden. So fanden BARTH (1993) und KARRER et al. (1994) heraus, dass im Kot von Rindern mit reiner Grasfütterung mehr Käferlarven zu finden sind als im Kot von Tieren mit Heu- oder Maissilagefütterung.

Auch die Lokalisation eines Fladens auf der Weidefläche ist von Einfluss, da nicht alle Standorte auf der Weide gleichmäßig von Insekten angefliegen werden (BARTH, 1993). Standortabhängige Unterschiede in der Besiedlung wurden dabei vor allem für Käfer (Scarabaeidae, Lumbricidae), Fliegen (Hydrophilidae, Staphylinidae) und Fliegenlarven (Dipterenlarven) gefunden. So waren bestimmte Fliegen der Familie Staphylinidae vermehrt im Zentrum der Weide anzutreffen.

Der Zeitpunkt (Jahreszeit, Tageszeit) des Kotabsatzes ist ebenfalls von entscheidendem Einfluss für die nachfolgende Besiedlung. Bei einigen Käfern (Aphodius) war zu beobachten, dass sie definierte Temperaturbereiche benötigen und somit mit einem Auftreten nur in bestimmten Jahreszeiten zu rechnen ist (FINN und GILLER, 2000; SOWIG et al., 1994). Nachts abgesetzte Fladen weisen eine anderes Artenspektrum an Insekten auf als tagsüber abgesetzte (SKIDMORE, 1991).

KARRER et al. (1994) stellten fest, dass die Art der Fladenauslage keinen Einfluss auf die Kolonisation mit Käfern (Choleoptera), Fliegen (Diptera) und Bakterien hat. Ob ein Fladen natürlich auf die Weide gelangt oder so wie hier im Rahmen

standardisierter Bedingungen künstlich, ist dabei unerheblich.

### 2.1.2 Biotische Faktoren

Biotische Faktoren sind Organismen, die den Dung als Lebensraum nutzen, wie Bakterien, Pilze, Milben, Käfer, Fliegen, Nematoden und Regenwürmer.

#### 2.1.2.1 Bakterien, Protozoen und Pilze

Zelluloseabbauende Bakterien, Protozoen und Pilze sind die erste Stufe im Abbau der organischen Substanz des Kotfladens. Bakterien und Pilze dienen dabei ihrerseits vielen Nematoden als Nahrungsquelle. Bestimmte Bakterienstämme werden bevorzugt aufgenommen, was das Wachstum anderer begünstigt (STEVENSON und DINDAL, 1987b).

#### 2.1.2.2 Nematoden

Nematoden sind im Kuhfladen die individuenreichste Tierklasse. Die Gesamtzahl der in einem Kuhfladen anzutreffenden Rundwürmer steigt dabei von einigen Hundert am ersten Tag bis auf mehrere Millionen am Tag 20 (SUDHAUS et al., 1988).

Die am Dungabbau beteiligten Nematoden werden 2 großen Gruppen zugeordnet:

1. Bodennematoden (engl. soil nematodes)
2. spezifische Nematoden des Kuhfladens (engl. dung-specific-nematodes)

Die Gruppe der spezifischen Kuhfladen-Nematoden beinhaltet Arten der Familien Diplogastridae, Rhabditidae, Bunonematidae, Panagrolaimidae und Tylopharyngidae (BARTH et al., 1993b). Sie gelangen nur phoretisch, d.h. unter Nutzung von Insekten als Transportvektor in den Dung. Dabei heften sie sich als Dauerlarven an Flügeldecken oder Intersegmentalfalten der Insekten an (SACHS, 1951; SUDHAUS et al., 1988). Als Phoresiepartner dienen vor allem die Käfer. So trägt der Käfer *Cercyon haemorhoidalis* unter anderem *Rhabditis voelki*, *Rh. coarctata* und

*Diplogaster stercoraria* in den Dung (SUDHAUS et al., 1988). Auch Milben können *Rh. coarctata* in den Dung bringen. Da diese selbst von Fliegen der Gattung Sphaeroceridae oder Sciaridae verschleppt werden, spricht man hier auch von einer sogenannten „Hyperphoresie“.

Zu den am Dungabbau beteiligten Bodennematoden zählen Arten der Gattungen Dorylaimidae, Plectidae, Cephalobidae, Aphelenchoidea, Tylenchidae, Diploscapteridae und Monhysteridae (BARTH et al., 1993b).

Die Chronologie der Besiedlung durch Nematoden zeigt dabei, dass die typischen Kuhfladen-Nematoden vor allem in den ersten Tagen nach Absetzen des Fladens überwiegen. Später dominieren die aus dem umgebenden Erdreich einwandernden Bodennematoden, da für diese das Auffinden des Dungfladens eine längere Zeit in Anspruch nimmt.

Für beide genannten Nematodengruppen kann man die Arten auch nach der Tiefe des Eindringens in den Fladen einteilen. Manche Arten sind Oberflächenbewohner. Hierbei handelt es sich um Nematoden mit plumper Körperform, wie z.B. die Familie der Bunonematidae. Andere Arten bohren sich bis ins Innere des Fladens. Die hier anzusprechenden Arten sind größtenteils von schlanker Gestalt.

Aufgrund der Ernährungsweise kann man die Nematoden in drei Untergruppen teilen (SUDHAUS et al., 1988). Zu den Bakterienfressern gehören Nematoden mit rhabditoider Mundhöhle wie Panagrolaimidae, Protorhabditidae und Rhabditidae und bestimmte Arten der Gattung Diplogastridae (*Diplogaster stercoraria*). Tylopharyngidae und Aphelenchoidea sind Pilzfresser. *Diplogaster coprophages* lebt räuberisch und ernährt sich von anderen Nematoden.

Alle Nematoden sind ihrerseits Beute für höhere Tiere. Sie dienen als wichtige Nahrungsquelle für die Entwicklungsstadien (Arthropodenlarven) der Käfer und Fliegen und Regenwürmer (Anneliden).

### 2.1.2.2.1 Ausgewählte Kuhfladennematoden

Im Folgenden werden einige Nematoden aus der Gruppe der spezifischen Kuhfladen-Nematoden näher beschrieben, da in einigen früheren Untersuchungen anhand dieser eine selektive Hemmung bei Behandlung der Tiere mit Ivermectin festgestellt werden konnte.

#### ***Rhabditis monhystera***

*Rabditis monhystera* ist eine Art der Gattung *Rhabditis*. Kennzeichnend für die Gattung ist die langgestreckte röhrenförmige Mundhöhle und der rhabdidiforme Oesophagus mit Klappenapparat im Endbulbus (ANRDASSY, 1984; SUDHAUS et al., 1988). Aufgrund des Baus der männlichen Geschlechtsorgane zählen sie zu den Bursanematoden. Kennzeichnend für *Rhabditis monhystera* ist das spitz zulaufende Hinterende. Die unpaare Gonade („monhystera“) der weiblichen Individuen liegt im hinteren Körperdrittel und enthält im graviden Zustand ein Ei. Die männlichen Exemplare haben einen dolchförmigen Schwanz. Die Bursa ist rudimentär angelegt.

#### ***Diplogaster monhysteroides*-Gruppe**

Kennzeichnend für die Gattung *Diplogaster* ist die mehr oder weniger glockenförmige Mundhöhle und der Oesophagus mit 2 Anschwellungen (Bulbi) ohne Klappenapparat. Das Hinterende ist meist langgestreckt. Bei den männlichen Individuen ist keine Bursa vorhanden (SACHS, 1951; SUDHAUS, 1981).

In der *Diplogaster monhysteroides*-Gruppe sind die beiden „Zwillingsarten“ *Diplogaster monhysteroides* und *Diplogaster gracilis* zusammengefasst. Wie die Bezeichnung „Zwillingsarten“ vermuten lässt, sind diese nur schwer zu unterscheiden. Kennzeichnend für beide ist die längliche Mundhöhle und das langauslaufende Hinterende. Bei den weiblichen Exemplaren ist die Gonade unpaar und enthält im graviden Zustand nur ein Ei. Die Geschlechtsöffnung liegt im hinteren Körperdrittel nahe dem After. Bei den männlichen Exemplaren fällt das lange Spikulum auf (SUDHAUS, 1981).

### **Stercoraria-Gruppe**

REHFELD (1988) und SUDHAUS et al. (1988) fassen die Arten *Diplogaster stercoraria*, *Diplogaster faecalis* und *Diplogaster similis* zur „Stercoraria-Gruppe“ zusammen.

Aufgrund ihres sehr ähnlichen Mundhöhlenbaus (sogenannter Krönchentyp) (SUDHAUS, 1981) kann man sie einer Nahrungsgilde zuordnen (REHFELD, 1988). Die weiblichen Individuen sind nicht unterscheidbar (SUDHAUS, 2000), die männlichen nur an Hand geringer Unterschiede im Bau der Spikula und in der Anordnung ihrer Geschlechtspapillen. Alle drei Arten sind Bakterienfresser. SUDHAUS et al. (1988) und REHFELD (1988) stellten eine Regelmäßigkeit in der Abfolge dieser Arten fest. Sie sind in folgender Artenabfolge (Sukzession) im Kuhfladen zu finden: *D. stercoraria*, *D. similis*, *D. faecalis*.

Da in der vorliegenden Untersuchung aufgrund der Fixierung auch die männlichen Individuen dieser Arten kaum unterscheidbar waren, wird in der Auswertung nur von der Stercoraria-Gruppe bzw. *Diplogaster stercoraria* gesprochen.

### 2.1.2.3 Regenwürmer

Regenwürmer (Anneliden) beteiligen sich am Dungabbau ähnlich wie die Insekten. Ihr Bohrgänge belüften den Fladen und ermöglichen so das tiefe Eindringen der Destruenten, wie Nematoden, Bakterien und Pilze.

Der Regenwurm *Allobophora caliginosa* verdaut 1% seines Eigengewichts an Dung pro Tag (BARLEY, 1964).

### 2.1.2.4 Insekten

Die Insekten im Biochorion Kuhfladen werden in mehrere Gruppen eingeteilt (STEVENSON und DINDAL, 1987a).

- Endocoprophenen sind Insekten, deren larvale Entwicklung direkt im Dungfladen stattfindet. Diese Gruppe beinhaltet Fliegen (Muscidae, Anthomyidae) und einige Arten der Käferfamilien Scarabaeidae (Aphodinae) und Hydrophilidae.
- Paracoprophenen und Telecoprophenen formen Kotkugeln, in denen sie ihren Nachwuchs in der Umgebung des Fladens ablegen, Paracoprophenen in unmittelbarer Nähe im Erdreich unter dem Fladen, Telecoprophenen in weiterer Entfernung. Diese Gruppe beinhaltet Käfer der Familien Scarabaeidae (Scarabaeinae, Geotrupinae).

In Trockengebieten und tropischen Weidegebieten können neben den genannten Insektengruppen auch Termiten einen Großteil des Dunges abbauen (OMALIKO, 1981; WHITFORD et al., 1982).

In gemäßigten Klimazonen (Nordamerika, Mitteleuropa) tragen die Bakterien, Pilze und Nematoden die Schlüsselrolle beim Abbau des Kotfladens.

Aus der Gruppe der Insekten sind lediglich die Endocoprophenen von Bedeutung. Neben ihrer Beteiligung am Dungabbau dienen sie auch als Wegbereiter für die tiefere Besiedlung des Fladens mit Mikroorganismen.

### 2.1.3 Dauer des Dungabbaus

Der Abbau von Rinderdung auf der Weide erfordert in der Regel mehrere Monate. Dabei schwanken die Angaben in der Literatur erheblich von nur 32 Tagen (HOLTER, 1979) bis zu mehreren Jahren (WATERHOUSE, 1974; LUMARET und KADIRI, 1995).

In Tabelle 2.1. wird ein Überblick über die bisher erfolgten Untersuchungen gegeben.

Tabelle 2.1: Abbaudauer von Kuhdung

Land	Kriterium	Ergebnisse	Referenz
Deutschland		42 Tage	LILIENSKOLD, 1978
Schottland	totales Verschwinden	133 Tage(Frühjahr) 79 Tage(Sommer)	CASTLE und MACDAID, 1972
England	75% (Masseverlust)	80 Tage (Frühjahr) 45-60 Tage (Herbst)	DICKINSON et al., 1981
Dänemark	75% (organische Substanz)	32 Tage (Sommer) 42 Tage (Herbst)	HOLTER, 1979
Frankreich	totales Verschwinden	2-4 Jahre	LUMARET und KADIRI, 1995
Japan	75% (Masseverlust)	450 Tage (Sommer) 305 Tage (Herbst)	NAKAMURA, 1975
Australien	totales Verschwinden	mehrere Monate bis Jahre	WATERHOUSE, 1974
Neuseeland	75% (Oberfläche)	145 Tage (Frühjahr) 174 Tage (Sommer) 115 Tage (Herbst) 95 Tage (Winter)	WEEDA, 1967

## **2.2 Makrozyklische Laktone**

### 2.2.1 Entwicklung und Struktur der Makrozyklischen Laktone

Die Makrozyklischen Laktone (ML) bilden eine Substanzgruppe, deren Grundgerüst aus einem 16-gliedrigen Makrolidring besteht.

Die Substanzgruppe der ML beinhaltet unterschiedliche Stoffgruppen, die insgesamt ein sehr breites Wirkungsspektrum haben. Sie haben antibakterielle, antimykotische oder antiparasitäre Wirkung.

Folglich kann man sie in drei Gruppen unterteilen:

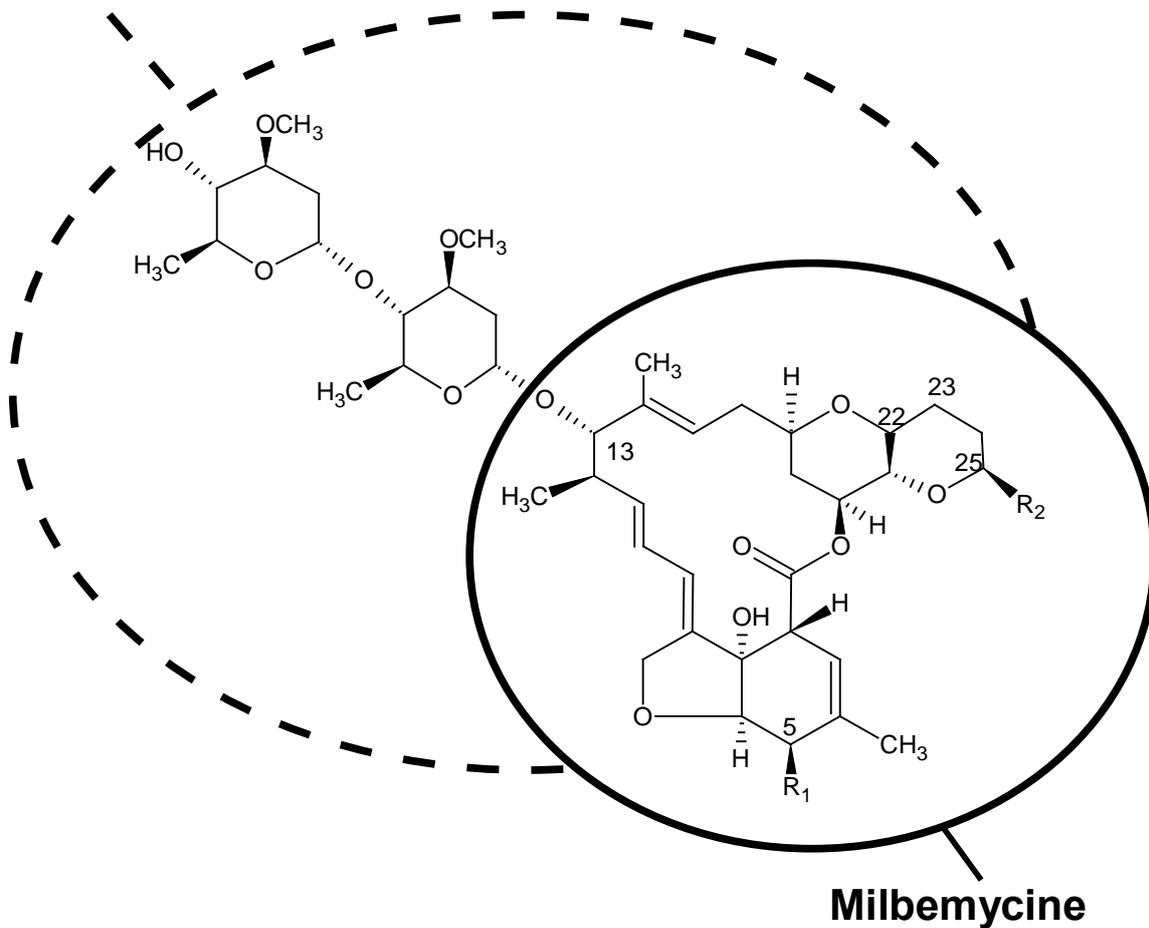
1. Antibakteriell => sogenannte „Makrolid-Antibiotika“,  
wie Erythromycin, Lincomycin, Clindamycin
2. Antimykotisch => Fungistatische makrozyklische Polyene,  
wie Nystatin, Natamycin
3. Antiparasitär => sowohl gegen Nematoden (Endoparasiten) und  
Arthropoden (Ektoparasiten) wirksam => „Endectocide“

Die in der Veterinärmedizin antiparasitisch wirksamen Substanzen dieser Stoffgruppe entstammen aus 2 Gruppen:

1. Avermectine: Disaccharid an Position 13 des Ringes
2. Milbemycine: Kein Disaccharid an Position 13

Abbildung 2.2.1 zeigt den zugrundeliegenden Makrolidring mit den strukturellen Unterschieden zwischen Avermectinen und Milbemycinen.

## Avermectine



**Abb. 2.2.1** Darstellung des Grundgerüsts der Makrozyklischen Laktone mit den strukturellen Unterschieden zwischen Avermectinen und Milbemycinen

In der Veterinärmedizin werden die Makrozyklischen Laktone Abamectin, Ivermectin, Doramectin, Eprinomectin, Moxidectin, Selamectin, Milbemycin D und Milbemycinoxim als Antiparasitika eingesetzt. Abamectin ist ein Naturprodukt und wurde als erstes Makrozyklisches Lakton seit Anfang der 80er Jahre als Antiparasitikum in der Rinderproduktion eingesetzt. Aufgrund seiner kurzen Wirkungsdauer wurde es schnell von den länger wirkenden Avermectinen Ivermectin, Doramectin und Eprinomectin abgelöst. Neuerdings werden die Wirkstoffe Selamectin und Milbemycinoxim in der Kleintiermedizin in Deutschland eingesetzt. Milbemycin D wird in Japan als Rundwurmmittel eingesetzt.

### 2.2.1.1 Avermectine

Avermectine sind natürliche Stoffwechselprodukte des in Japan vorkommenden Bodenorganismus *Streptomyces avermitilis* (CAMPBELL et al., 1983). Bei der Fermentation dieses Strahlenpilzes werden 4 homologe Paare von nahe verwandten Verbindungen produziert: Avermectin A<sub>1a</sub> und A<sub>1b</sub>, A<sub>2a</sub> und A<sub>2b</sub>, B<sub>1a</sub> und B<sub>1b</sub> und B<sub>2a</sub> und B<sub>2b</sub>.

Die A-Komponenten haben eine Methoxy-Gruppe an C5, die B-Komponenten haben eine Hydroxy-Gruppe, die 1-Komponenten eine Doppelbindung zwischen C22 und C23, die 2-Komponenten eine Einfachbindung, die a-Komponenten haben an C25 eine Secbutyl-, die b-Komponenten eine Isopropyl-Gruppe substituiert (SHOOP et al., 1995a). Eine Trennung zwischen den Komponenten a und b ist weder praktikabel noch notwendig, da sie eine identische Aktivität haben. In der Literatur wird deshalb auch oft nur von Avermectin A1, A2, B1 und B2 gesprochen. In der Literatur wird in Strukturformeln meist nur die a-Komponente dargestellt (SHOOP et al., 1995a).

### 2.2.1.2 Milbemycine

Die natürlichen Milbemycine werden aus der Fermentation von *Streptomyces hygroscopicus* und *Streptomyces cyanogriseus* gewonnen. Milbemycine sind chemisch gesehen Aglykone der Avermectine, sie besitzen im Gegensatz zu diesen keine Disaccharid-Gruppe an Position 13 des Makrolidringes. Sie können ebenfalls in A und B-Komponenten unterteilt werden (basierend auf der Methoxy- oder Hydroxy-Gruppe an C5). An C 25 können verschiedene Carboxylgruppen substituiert sein.

Die Milbemycine wurden bereits 1973 entdeckt und zunächst als Pflanzenschutzmittel eingesetzt. Die Nutzung als Antiparasitika in der Veterinärmedizin begann Mitte der 80er Jahre mit der Einführung von Milbemycin B und Moxidectin.

## 2.2.2 Wirkung der Makrozyklischen Laktone

### 2.2.2.1 Wirkungsmechanismus

Obwohl sich viele Autoren mit der Erforschung des Wirkungsmechanismus der Avermectine und Milbemycine befasst haben, ist dieser dennoch immer noch nicht eindeutig bekannt. Gesichert scheint, dass zelleinwärts gerichtete Chlorid-Ströme stimuliert werden, was zu einer Hyperpolarisation und zur nachfolgenden schlaffen Paralyse der betroffenen Strukturen führt (TURNER und SCHAEFFER, 1989).

CULLY et al. (1996), JAGANNATHAN et al. (1999) und KANE et al. (2000) fanden die Fähigkeit Makrozyklischer Laktone, direkt an sogenannte Glutamat-aktivierte Chloridkanäle zu binden. Diese Kanäle sind nur bei Wirbellosen (Arthropoden und Nematoden) zu finden und kommen bei höheren Tieren nicht vor. Die Bindung der Avermectine führt zur Öffnung der Chloridkanäle und zum vermehrten Einstrom von Chlorid-Ionen in die Zelle. Dadurch kommt es zur genannten Hyperpolarisation der Zellmembran und somit zur Blockade der Erregungsüberleitung. Ergebnis ist eine schlaffe Paralyse der Muskulatur und der Tod des Parasiten. SANGSTER stellte 1996 fest, dass sich bei Nematoden Glutamat-aktivierte Chloridkanäle in der Muskulatur des Pharynx und wahrscheinlich auch in der somatischen Muskulatur befinden. Unter Einfluss der Makrozyklischen Laktone sterben die Nematoden infolge Verhungern und/oder Paralyse.

Als weiterer Wirkungsmechanismus gilt die Wirkung auf den Transmitter GABA (Gammaaminobuttersäure). GABA kommt als inhibitorischer Neurotransmitter bei Nematoden vor. Sie reguliert ebenfalls den Chlorid-Ionen-Einstrom in die Zelle. Durch Öffnung des Chloridkanals an der postsynaptischen Membran strömen Chlorid-Ionen ein, es kommt zur Hyperpolarisation und so zur Blockade der Erregungsüberleitung. Avermectine haben mehrere Möglichkeiten, diese Signalübertragung zu beeinflussen (CAMPBELL, 1981; WANG und PONG, 1982; CAMPBELL et al., 1983; TRANQUILLI et al., 1987; SUTHERLAND und CAMPBELL, 1990; PARADIS, 1998):

1. sie binden an die Bindungsstelle von GABA und fungieren damit als

### GABA-Agonisten

2. sie stimulieren die GABA-Freisetzung an der präsynaptischen Membran
3. sie stimulieren die Bindung an der postsynaptischen Membran

Die Folge hiervon ist in allen Fällen eine Blockade der Erregungsüberleitung.

SUTHERLAND und CAMPBELL (1990) zeigten jedoch, dass auch bei blockierten GABA-Rezeptoren Avermectine noch eine Wirkung durch Induktion von Chlorid-Strömen an Glutamat-aktivierten Chloridkanälen bedingen. Der Weg über GABA-gesteuerte Chlorid-Kanäle scheint demnach nur bei hohen Konzentrationen von Avermectinen relevant zu sein.

Als Nebeneffekt wird eine suppressive Wirkung auf Reproduktionsprozesse der Parasiten beobachtet (CAMPBELL 1983; WANG et al., 1989). In vitro Experimente zeigten, dass Eier im Uterus bei einer Dosierung ab 10 µg/kg schwer geschädigt und Larven ab 0,0025 µg/ml abgetötet werden. Bei adulten Würmern tritt eine Schädigung ab 5,6 µg/ml ein (WANG, 1989).

GABA kommt auch bei Vertebraten als Neurotransmitter im ZNS vor (TRANQUILLI, et al., 1987; KANE et al., 2000). Jedoch sind die GABA-gesteuerten Synapsen im Gehirn 100mal unempfindlicher als bei Invertebraten (erst in mikromolaren Konzentrationen).

Invertebraten reagieren schon im nanomolaren Bereich auf Avermectine, während bei Vertebraten erst im mikromolaren Konzentrationen eine Wirkung zu beobachten ist (SCHOLTYSIK und STEUBER, 2002).

Zu Vergiftungserscheinungen mit Avermectinen kommt es nur bei Überdosierung oder wenn die Blut-Hirn-Schranke auf Grund von Erkrankungen oder genetischen Dispositionen erhöht durchlässig ist (PARADIS, 1998).

### 2.2.2.2 Wirkungsspektrum

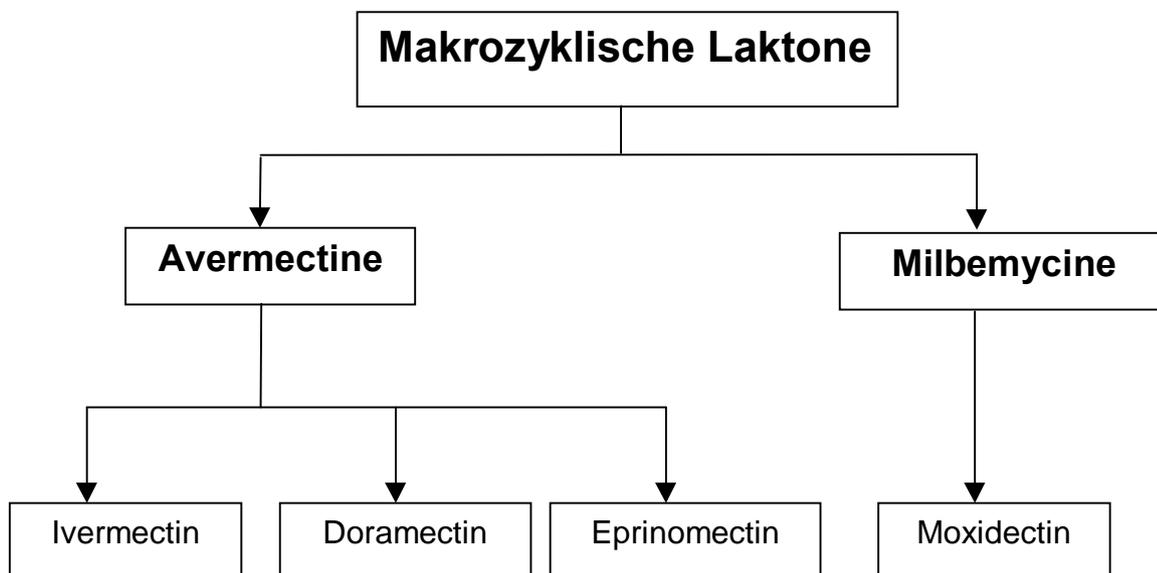
Das Wirkungsspektrum der ML ist sehr breit. Es umfasst beim Rind alle Stadien von Magen-Darm-Würmern (adult, immatur, inhibiert) wie *Haemonchus spp.*, *Ostertagia spp.*, *Trichostrongylus spp.*, *Cooperia spp.*, *Oesophagostomum spp.*, *Nematodirus spp.*, *Bunostomum spp.* und Lungenwürmern (*Dictyocaulus viviparus*) sowie extraintestinale Formen z.B. intraarterielle Wanderlarven von Strongyliden inklusive histiotroper und inhibierter Formen.

Die Wirkung gegen Ektoparasiten erstreckt sich insbesondere auf Läuse und Räudemilben.

Cestoden und Trematoden verfügen über eine natürliche Resistenz (CAMPBELL, 1981), da diese GABA nicht als Neurotransmitter nutzen (SHOOP et al., 1995b).

### 2.2.3 Bei Rindern eingesetzte Makrozyklische Laktone

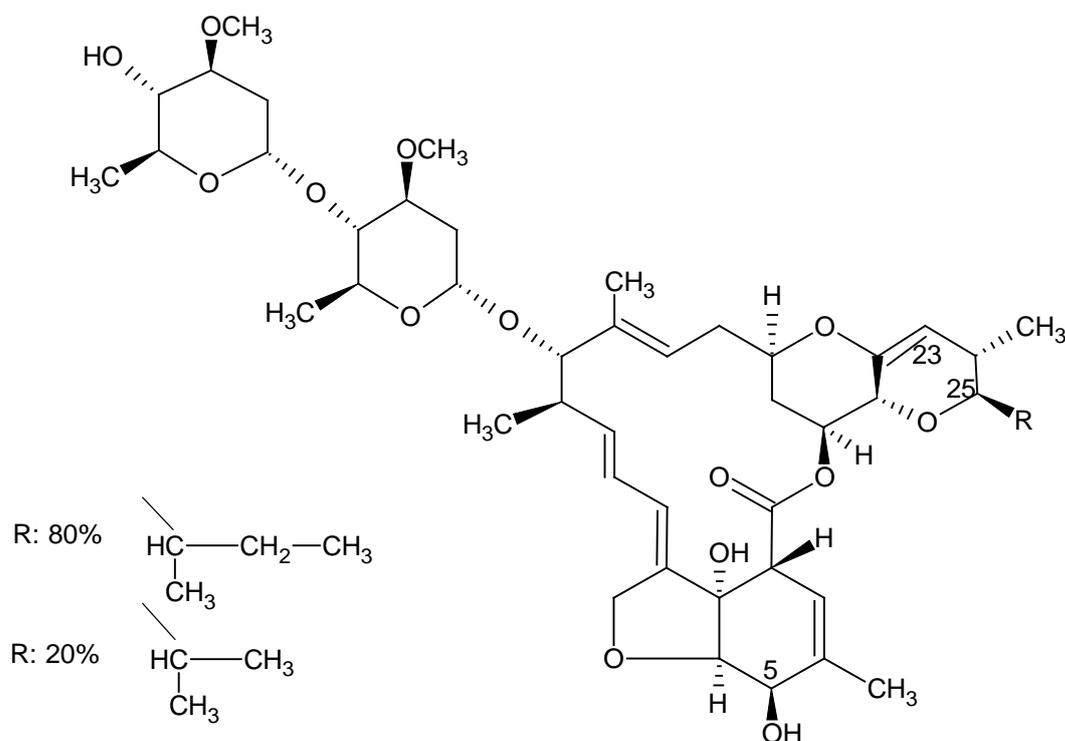
Für die Rinderproduktion werden in Deutschland folgende Wirkstoffe aus der Gruppe der Makrozyklischen Laktone eingesetzt (Abbildung 2.2.3).



**Abb. 2.2.3** Einteilung der im Versuch eingesetzten Makrozyklischen Laktone in die Substanzgruppen

2.2.3.1 IvermectinChemie

Ivermectin gehört zur Gruppe der Avermectine. Abamectin (Avermectin B<sub>1</sub>) ist das natürliche Produkt der Fermentation von *Streptomyces avermitilis* und Ursprungsmaterial für Ivermectin. Ivermectin ist ein semisynthetisches Derivat des Avermectins B<sub>1</sub> und enthält ein Gemisch aus mindestens 80 % 22,23-Dihydroavermectin B<sub>1a</sub> und nicht mehr als 20 % 22,23-Dihydroavermectin B<sub>1b</sub> (PARADIS, 1998; CAMPBELL, 1993). In Abbildung 2.2.3.1. ist die Strukturformel von Ivermectin dargestellt.



**Abb. 2.2.3.1: Strukturformel von Ivermectin**

### Pharmakokinetik

Für Rinder ist Ivermectin in Deutschland als Injektionslösung, Aufgußformulierung und Langzeitbolus zugelassen. Die unterschiedlichen Formulierungen bedingen auch verschiedenes Verhalten in der Pharmakokinetik und folglich auch in der antiparasitären Wirkung.

Die Literaturangaben zu Höhe und Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  $c_{\max}$  nach topikaler Applikation (pour-on; 0,5 mg/kg) variieren. Sie liegen für die Höhe der Plasmakonzentration zwischen 12,2 ng/ml (GAYRARD et al., 1997) und 32,8 ng/ml (HERD et al., 1996) und sind für den Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration 2 (HERD et al., 1996) bzw. 3,4 (GAYRARD et al., 1997) Tage nach Applikation erreicht. Nach Erreichen der maximalen Plasmakonzentration erfolgt ein graduelles Absinken, am 28. Tag nach Applikation werden noch Plasmakonzentrationen von 1,3 ng/ml gefunden (HERD et al., 1996).

Die mittlere Verweildauer im Körper (MRT = mean residence time) liegt für die pour-on Formulierung bei 8,4 Tagen (GAYRARD et al., 1997)

Nach GAYRARD et al. (1997) ist nach 5 Tagen die Hälfte des applizierten Ivermectins eliminiert.

Auch für die subkutane Injektion schwanken die Angaben zur maximalen Plasmakonzentration  $c_{\max}$ . Sie erreichen mit 46,10 ng/ml (HERD, 1996) bzw. 42,8 ng/ml (LANUSSE et al., 1997) nach 3-4 Tagen (LANUSSE et al., 1997; TOUTAIN et al., 1997) jedoch insgesamt sehr viel höhere Werte. Die mittlere Verweildauer (MRT) bei Injektion beträgt 7,35 Tage (LANUSSE et al., 1997). Die maximale Ausscheidung wird am Tag 3 erreicht (HERD et al., 1996) und der Wert ist am Tag 35 auf 1,30 ng/ml abgesunken (HERD et al., 1996).

Die Applikation von Ivermectin als sustained release Bolus (Ivomec SR-Bolus) mit kontinuierlicher Abgabe gleicher Wirkstoffmengen (12,7 mg) über einen Zeitraum von 135 Tagen führt zu langen konstant gehaltenen Plasmaspiegeln und einer ebensolchen Ausscheidung mit dem Kot (HERD et al., 1996).

Die Exkretion von Ivermectin und seiner Metaboliten erfolgt fast vollständig über die Galle mit dem Kot, nur etwa 2 % werden mit dem Harn ausgeschieden (CAMPBELL et al., 1983; SUTHERLAND und CAMPBELL, 1990; STEEL, 1993; LANUSSE et al., 1997).

Bei laktierenden Tieren wird Ivermectin zu 5 % über die Milch ausgeschieden. Die Konzentrationskurve des Ivermectins in der Milch verläuft parallel zu der im Plasma. Ivermectin erscheint in der Milch 12 Stunden nach Applikation und ist 18 Tage nachweisbar (TOUTAIN et al., 1988).

### Wirkungsspektrum / -dauer gegen parasitische Nematoden

Ivermectin ist gegen ein breites Spektrum von Nematoden, deren Larven und deren hypobiotische Stadien hochwirksam.

Die Dauer des Residualeffektes hängt sowohl von der Empfindsamkeit des Parasiten gegen Ivermectin als auch von der Applikationsform ab (WILLIAMS und BROUSSARD, 1995).

Für die pour-on Applikation in der empfohlenen Dosis von 0,5 mg/kg liegt die Residualwirkung für die Magen-Darm-Nematoden bei 2 Wochen, für *Ostertagia ostertagi* sowie *Haemonchus placei* sogar bei 4 Wochen (YAZWINSKI 1994). Gegen *Dictyocaulus viviparus* besteht ein Schutz vor Reinfektion von 4 Wochen (BARTH et al., 1997).



### Pharmakokinetik

Doramectin ist in Deutschland für Rinder als Injektionslösung und in der Pour-on Formulierung zugelassen.

Die lipophile Cyclohexyl-Gruppe ist die Ursache für eine im Vergleich zu Ivermectin längere Gewebelagerungszeit und damit längere Wirkungsdauer (GOUDIE et al., 1993; TRAEDER, 1994; SHOOP et al., 1995a).

Bei Pour-on Applikation wird die maximale Plasmakonzentration  $c_{max}$  von 12,2 ng/ml nach 4,3 Tagen erreicht (GAYRARD et al., 1997). Doramectin ist erst nach 9,8 Tagen zur Hälfte aus dem Körper eliminiert. Die mittlere Verweildauer im Körper (MRT) ist 12,8 Tage (GAYRARD et al., 1997).

Bei subkutaner Verabreichung ist die maximale Plasmakonzentration  $c_{max}$  von 28 ng/ml 3 bis 6 Tage nach Applikation erreicht (NOWAKOWSKI et al., 1995; LANUSSE et al., 1997). Die MRT beträgt 9 Tage (LANUSSE et al., 1997).

Die Ausscheidung von Doramectin erfolgt unabhängig von der Applikationsform überwiegend (87 %) via Gallenflüssigkeit mit dem Kot, nur etwa 0,04 % werden über die Niere eliminiert. Das über den Kot ausgeschiedene Doramectin ist dabei zu 50-75% unverändert (TRAEDER, 1994; PFIZER, 1997). Von den Metaboliten wird der Hauptmetabolit Desmethyldoramectin zu 10 % im Kot gefunden (PFIZER, 1997).

### Wirkungsspektrum/ -dauer gegen parasitische Nematoden

Das Wirkungsspektrum von Doramectin gleicht dem von Ivermectin. Der Residualeffekt ist jedoch länger und liegt bei Pour-on Applikation für die Magen-Darm-Nematoden *Haemonchus* spp., *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia punctata* und *Oesophagostomum radiatum* bei 4 Wochen (VERCRUYSSSE et al., 1997; MOLENTO et al., 1999), für *Cooperia oncophora* bei 3 Wochen (RANJAN et al., 1997). Gegen Infektionen mit *Dictyocaulus viviparus* besteht ein Schutz von 4 Wochen (VERCRUYSSSE et al., 1997).



### Pharmakokinetik

Eprinomectin ist in Deutschland nur in der Pour-on-Formulierung ausschließlich für Rinder zugelassen.

Die Substitution der Epi-acetylamino-Gruppe an Position 4'' des Ausgangsmoleküls Avermectin B1 ändert einige chemisch-physikalische und pharmakokinetische Eigenschaften wie Stabilität, Löslichkeit und Verteilung (SHOOP et al., 1996b).

Die Maximale Plasmakonzentration  $c_{\max}$  der Pour-on Applikation in der empfohlenen Dosis von 0,5 mg/kg beträgt 43,76 ng/ml und ist 2 Tage nach Applikation erreicht. Die mittlere Verweildauer (MRT) beträgt 4,16 Tage (ALVINERIE et al., 1999). Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2 Tage (ALVINERIE et al., 1999).

Die Besonderheit des Eprinomectin besteht darin, dass es in nur sehr geringer Konzentration mit der Milch ausgeschieden wird. Der Anteil der mit der Milch ausgeschiedenen Menge an der gesamten Dosis beträgt 0,1–0,5 % (Alvinerie et al., 1999) und kann somit auch bei laktierenden Tieren ohne Wartezeit zur Anwendung kommen (SHOOP et al., 1996b). Der Konzentrationsverlauf in der Milch verläuft wie im Plasma, der Milch-Plasma-Koeffizient K (M/P) liegt bei  $< 0,2$ .

### Wirkungsspektrum/ -dauer gegen parasitische Nematoden

Die sehr gute Wirksamkeit gegen Endo- und Ektoparasiten bleibt auch bei Eprinomectin voll erhalten (SHOOP et al., 1996b).

Die Residualdauer liegt für *Ostertagia* und *Dictyocaulus* bei 4 Wochen, für *Cooperia* bei 3 Wochen und für *Nematodirus* und *Haemonchus* bei 2 Wochen (Yazwinski et al., 1997).



### Pharmakokinetik

Der Wirkstoff Moxidectin liegt in den Formulierungen zur subkutanen Injektion und als Pour-on Formulierung vor zur Anwendung beim Rind vor.

Bei subkutaner Injektion wird der maximale Blutspiegel  $c_{\max}$  von 39,4 ng/ml laut LANUSSE et al. (1997) schon 8 Stunden nach Applikation erreicht. LIFSCHITZ et al. (1999) fand die maximale Plasmakonzentration einen Tag nach Applikation. Die mittlere Verweildauer (MRT) beträgt 14,6 Tage.

### Wirkungsspektrum/ -dauer gegen parasitische Nematoden

Das Wirkungsspektrum von Moxidectin gegen parasitische Nematoden gleicht dem der Avermectine, wobei jedoch ein deutlich längerer Residualeffekt besteht.

Gegen *Ostertagia ostertagi*, *Dictyocaulus viviparus* und *Haemonchus* spp. besteht eine Wirksamkeit über 5 bis 6 Wochen (ALVINERIE et al., 1998; EYSKER und EILERS, 1995; HUBERT et al., 1995b; HUBERT et al., 1997; VERCRUYSSSE et al., 1997; Williams et al., 1996). Für *Cooperia*- und *Nematodirus*-Infektionen ist die Wirksamkeit 2 Wochen (EYSKER und EILERS, 1995).

## **2.3 Einfluss der Makrozyklischen Laktone auf den Dungabbau**

### 2.3.1 Möglichkeiten der Beeinflussung

Zahlreiche Autoren untersuchten die Dauer des Dungabbaus von mit Makrozyklischen Laktone behandelten Tieren. Ivermectin als bestuntersuchtes Makrozyklisches Lakton wurde dabei in den Untersuchungen in verschiedenen Formulierungen eingesetzt. Der festgestellte Einfluss auf die Dauer des Abbaus von Dung variiert nach Applikationsart und Versuchsanordnung.

Die Wirkung der Makrozyklischen Laktone in der Umwelt begründet sich daraus, dass diese nicht nur Einfluss auf parasitische Arthropoden und Nematoden haben, sondern auch auf Non-target-Organismen (Nicht-Ziel-Lebewesen) wirken.

Der Einfluss der Makrozyklischen Laktone auf den Dungabbau besteht durch ihre Wirkung auf die biotischen Faktoren dieses Abbaus.

Ob und wie groß diese Beeinflussung ist, hängt laut MCKELLAR (1997) von folgenden Faktoren ab:

1. Aktivität des Antiparasitikums gegen Non-target Organismen
2. Menge des in die Umwelt gelangenden aktiven Medikaments
3. Halbwertszeit des Medikaments im Körper, und damit Dauer der Ausscheidung
4. Stabilität und Aktivität der ausgeschiedenen chemischen Bestandteile sowie weitere Einflussfaktoren auf den Abbau der Ausscheidungen

Es wurden in der Vergangenheit viele Untersuchungen zur Umweltverträglichkeit der Avermectine gemacht. Ivermectin ist dabei der am besten untersuchte Wirkstoff, da es am längsten auf dem Markt ist. Untersuchungen zu den anderen Makrozyklischen Laktone gibt es nur wenige.

Alle Makrozyklischen Laktone werden überwiegend in der aktiven Form ausgeschieden. Ihr weiterer Abbau kann auf verschiedene Weise geschehen. Unter Lichteinfall zerfallen sie zu höher polaren Verbindungen, die eine deutlich geringere Toxizität als das Ausgangsprodukt besitzen. Die unter Lichteinfall durch Photodegradation ermittelte Halbwertszeit von Ivermectin wird von HALLEY et al. (1989) mit drei Stunden angegeben.

Ein weiterer Weg des Abbaus in der Umwelt ist die Verstoffwechslung durch Mikroorganismen (Nematoden, Bakterien, Pilze). Laut HALLEY et al. (1989) ist Ivermectin in Erde-Dung-Gemischen im Sommer in 1 bis 2 Wochen zur Hälfte zu polaren Verbindungen abgebaut, bei Winterbedingungen dauert es mit 91-217 Tagen entschieden länger.

**Tab. 2.7.1 Einfluss der Makrozyklischen Laktone auf die Dauer des Abbaus von Rinderdung**

Land	Behandlung	Beobachtungszeit	Auslage nach Behandlung der Tiere	Effekt auf Dungabbau	Referenz
Deutschland	Ivermectin s.c.	140 Tage	Tag 2, dann wöchentlich bis 16. Woche	kein	SCHAPER und LIEBISCH, 1991
	Ivermectin s.c.	63 Tage	Tag 3, 7, 14, 28	kein	BARTH et al., 1994
	Ivermectin slow-release Bolus	259 Tage	Tag 21/22, 70, 119	leichte Verzögerung (nicht signifikant)	BARTH et al. 1993b
Dänemark	Ivermectin s.c.	86 Tage	Tag 1, 10, 20, 30	gehemmt bis Tag 20	MADSEN et al., 1990
	Ivermectin s.c.	45 Tage	Tag 1/2, 13/14, 28/29, 42/43	gehemmt Tag 1/2	SOMMER et al., 1992
	Ivermectin pour-on			gehemmt Tag 1/2 und Tag 13/14	
Schottland	Ivermectin pour-on	63 Tage	Tag 7	kein	McKEAND et al., 1988
Australien	Abamectin s.c.	42 Tage	Tag 3	kein	WARDHAUGH und MAHON, 1991

**Tab. 2.7.1 Einfluss der Makrozyklischen Laktone auf die Dauer des Abbaus von Rinderdung(Fortsetzung von Seite 34)**

Land	Behandlung	Beobachtungszeit	Auslage nach Behandlung der Tiere	Effekt auf Dungabbau	Referenz
England	Ivermectin Bolus	100 Tage	während der Behandlung (Tag 6)	Ivermectin-Fladen waren vollständig vorhanden, Kontrollfladen fast verschwunden	WALL und STRONG, 1987
	Abamectin s.c.	168 Tage	Tag 3, 7, 35	reduziert (Tag 3 nach Behandlung) bis 126 Tage nach Auslage. kein Effekt bei 168 Tagen	BAGGOTT et al., 1994
	Ivermectin s.c. Ivermectin Bolus	63-98 Tage	Tag 5, 35, 63 während und bis zu Tag 30	kein kein	WRATTEN et al., 1993

### 2.3.2 Einfluss auf die Nematoden

Untersuchungen zum Einfluss der Makrozyklischen Laktone auf die im Dung lebenden Nematoden sind nicht so reichlich gesät. Nur einige wenige Forscher haben sich bisher mit dieser Tierklasse eingehender beschäftigt.

Erste Hinweise auf einen Effekt gab die Untersuchung von SCHAPER (1989). Er ermittelte die Anzahl der adulten Nematoden und stellte fest, dass in ivermectinhaltigen Fladen weniger Nematoden zur Entwicklung gelangen als in unbehandeltem.

BARTH et al. (1993b) untersuchte den Einfluss des Ivermectin Slow-Release-Bolus auf den Dungabbau und bestimmte dabei auch die Nematoden.

Er fand heraus, dass es keinen schädlichen Effekt auf die Bodennematoden gibt, aber dass einige spezifische Kuhfladen-Nematoden gehemmt wurden (einige Arten der Gattungen Diplogastridae und Panagrolaimidae), andere aber vermehrt auftraten (Arten der Gattung Rhabditidae: *Rhabditis monhystera*, *R. pseudodolidura*).

BARTH war es auch, der ein Jahr später (BARTH et al., 1994a) den Einfluss von Ivermectin (subkutan) auf die Entwicklung der Nematoden untersuchte. Die spezifischen Dungnematoden wurden in der Medikamentengruppe in ihrer Entwicklung gestört. Bei 3 und 7 Tage nach Behandlung platzierten Dungfladen hielt die Hemmung 5 Wochen an, 14 Tage nach Behandlung ausgelegte Fladen zeigten noch eine Reduzierung in der Anzahl über 3 Wochen.

BARTH stellte des Weiteren fest, dass es sich hierbei um einen selektiven Effekt handelt. Verschiedene Arten der Gattung Diplogaster (*D. coprophilus*, *D. micrurus*, *D. faecalis*, *D. stercoraria*) waren sehr anfällig gegenüber einer Behandlung mit Ivermectin. In seinen Untersuchungen stellte er fest, dass sie bei den 3 und 7 Tage nach Behandlung ausgelegten Fladen völlig verschwunden, 14 Tage nach Behandlung die Anzahl im Vergleich zur Kontrolle reduziert war. Erst 4 Wochen nach Behandlung wurden in der Ivermectin-Gruppe wieder normale Individuenzahlen gefunden. Die Bodennematoden waren gegenüber Ivermectin nicht empfindlich.