

## 6. Zusammenfassung

**Ultrastrukturelle Untersuchungen an *Fasciola hepatica* nach der Therapie mit Albendazolsulfoxid bei *Rattus norvegicus* und bei Schafen**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob und in welcher Konzentration Albendazolsulfoxid zur Therapie gegen *F. hepatica* geeignet war. Zudem wurde ermittelt, ob der Einsatz eines Enhancers zur Verbesserung der Wirkung und Verwendung von geringeren Wirkstoffmengen führte. Die durchgeführten Untersuchungen erfolgten sowohl an experimentell infizierten Ratten als auch an natürlich infizierten Schafen. Das Medikament wurde auf unterschiedlichen Applikationswegen verabreicht. Die Wirksamkeit des Wirkstoffes wurde anhand von Kotuntersuchungen überprüft. Im Anschluss wurde eine Sektion der Ratten durchgeführt. Des Weiteren wurde die Wirkung von Albendazolsulfoxid auf die Morphologie des Parasiten untersucht. Das Wurmgewebe wurde sowohl transmissionselektronenmikroskopisch als auch per Rasterelektronenmikroskopie analysiert.

Im tierexperimentellen Teil dieser Arbeit ergab sich, dass Albendazolsulfoxid oral, subkutan und intraperitoneal bei Ratten in einer Dosierung von 30 mg pro Kg Körpergewicht kurativ wirkte. Durch die kombinierte Behandlung mit dem Enhancer konnte die Wirkstoffmenge bei den oben genannten Applikationsformen auf 20 mg pro Kg Körpergewicht reduziert werden. Für die pour-on Behandlung der infizierten Ratten ergab sich bei der alleinigen Applikation von Albendazolsulfoxid eine Dosis von 130 mg pro Kg Körpergewicht. Wurde der Wirkstoff in Kombination mit dem Enhancer verabreicht, lag die Dosierung von Albendazolsulfoxid bei 90 mg pro Kg Körpergewicht. Bei den durchgeführten Untersuchungen ergab sich, dass der Enhancer allein keine fasziolecidale Wirkung hatte. Er bewirkte eine Reduktion des benötigten Wirkstoffes und reduzierte die Eiausscheidung um einen Tag. Die an den Schafen durchgeführten Untersuchungen ergaben ebenfalls, dass die orale Wirkstoffmenge bei einer mit Enhancer kombinierten Behandlung bei 20 mg Albendazolsulfoxid pro Kg Körpergewicht lag. Die ermittelte Dosierung für die pour-on behandelten Schafen lag bei 200 mg Albendazolsulfoxid pro Kg Körpergewicht in Kombination mit dem Enhancer.

Für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden Ratten mit 20 mg und mit 40 mg Albendazolsulfoxid pro Kg Körpergewicht behandelt. Es erfolgte eine

Behandlung mit Albendazolsulfoxid allein und eine Kombinationsbehandlung des Wirkstoffs zusammen mit dem Enhancer. Die Untersuchung der Würmer erfolgte nach 24 und nach 48 Stunden. Es zeigte sich sowohl bei der Rasterelektronenmikroskopie als auch bei der Transmissionselektronenmikroskopie, dass die Schäden am Gewebe mit der höheren Dosierung und bei der längerer Wirkzeit zunahmen. Durch den Zusatz des Enhancers waren die Schäden an *F. hepatica* im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit Albendazolsulfoxid in allen untersuchten Präparaten deutlicher und stärker ausgeprägt.

Bei den REM- Untersuchungen erwies sich, dass es durch die Behandlung der Parasiten offenbar zu einer deutlichen Schädigung der Wurmoberfläche kam. Bei allen behandelten Würmern wurde eine Schwellung des Teguments beobachtet, wodurch die darauf befindlichen Häkchen eingesunken erschienen. Auch traten auf dem Tegument Ansammlungen von Bläschen und zytoplasmatischen Trümmern hervor. In hoher Dosierung und durch die zusätzliche Applikation des Enhancers entstanden Furchen im Tegument und es kam zum Häkchenverlust an der Wurmoberfläche.

Anhand der TEM- Aufnahmen wurde untersucht, welche Schäden auf zellulärer Ebene im Tegument, Darm und Ovar durch die Behandlung entstanden. In allen untersuchten Geweben wurden Schäden in Form von starker Vakuolenbildung festgestellt. Die stärkste Schädigung zeigte sich im Bereich der Basallamina in Form von verschmelzenden Vakuolen. Durch den Zusatz des Enhancers, wurden die Schäden stärker und es entstanden Spalträume. Zudem kam es zu morphologischen Veränderungen an den Mitochondrien in Form von Schwellungen bzw. Platzen. Teilweise löste sich die Basallamina vom umliegenden Gewebe ab und es entstanden große Hohlräume, so dass das Wurmgewebe zum Teil völlig lysiert wurde.