Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 122 (1980)

Artikel: Untersuchungen zur Anthelminthika-Resistenz von Trichostrongyliden des Schafes

Autor: Jordi, R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-593667

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 11.08.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Schweiz. Arch. Tierheilk. *122*, 679–694, 1980

Institut für Parasitologie der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. J. Eckert)

Untersuchungen zur Anthelminthika-Resistenz von Trichostrongyliden des Schafes

von *R. Jordi*[1]

Einleitung

Relativ kurze Zeit nach der 1963 erfolgten Einführung von Benzimidazol-Derivaten als Breitspektrum-Anthelminthika wurden bei Trichostrongyliden des Schafes und Strongyliden des Pferdes vereinzelt Resistenzerscheinungen gegen diese Medikamente beobachtet (Lit. bei *Kelly* und *Hall,* 1979). Unterdessen hat die Anthelminthika-Resistenz von Trichostrongyliden in einigen südlichen Schafzuchtländern grössere Ausmasse angenommen. In Europa ist bisher nur die Resistenz von Pferdestrongyliden gegen Tiabendazol[2] und Mebendazol in Grossbritannien dokumentiert (*Round* et al., 1974). In Anbetracht der weitverbreiteten Anwendung von Benzimidazolen in der tierärztlichen Praxis muss jedoch das Fehlen weiterer Informationen zur Frage der Anthelminthika-Resistenz als Mangel angesehen werden. Deshalb wurden Untersuchungen durchgeführt, die zum Ziel hatten, die Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit eines *in vitro*-Verfahrens zur Feststellung der Resistenz zu überprüfen und einige in der Schweiz isolierte Stämme von *Haemonchus contortus* des Schafes auf ihre Benzimidazol-Empfindlichkeit zu testen.

Literaturübersicht

1. Definition der Anthelminthika-Resistenz

Entsprechend einer Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1957) für die Insektizid-Resistenz versteht man unter Anthelminthika-Resistenz die Fähigkeit von Individuen eines Helminthen-Stammes, eine Dosis einer Substanz zu tolerieren, die für die Mehrheit der Individuen einer vollempfänglichen Population letal wäre.

Simultane Resistenz gegen mehrere Anthelminthika mit ähnlichem Wirkungsmechanismus wird als Nebenresistenz («side-resistance») und jene gegen Substanzen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus als Kreuzresistenz («cross-resistance») bezeichnet. Der Resistenzfaktor (R_f) als Quotient der 50% Überlebensrate einer resistenten Wurmpopulation (LD_{50}-R) und einer voll Anthelminthika-empfindlichen Population der gleichen Art (LD_{50}-N) gilt als Mass für den Resistenzgrad.

2. Nachweis der Anthelminthika-Resistenz

Zum Nachweis der Anthelminthika-Resistenz durch Vergleich einer bekannten mit einer zu prüfenden Helminthen-Population stehen *in vivo*- und *in vitro*-Methoden zur Verfügung.

---

[1] Dissertation an der Veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich.
Korr.-Adresse: Tierarzt R. Jordi, Winterthurerstrasse 266, CH-8057 Zürich.

[2] Frühere Schreibweise: Thiabendazol.

Die *in vivo*-Methoden umfassen das Eizählungsverfahren (Lit. bei *Eckert,* 1963), den «kontrollierten Test» (Lit. bei *Gibson,* 1963) und den Dosis-Wirkungs-Versuch im Zusammenhang mit dem «kontrollierten Test» (Lit. bei *Egerton* et al., 1963). Im letztgenannten Test werden die Dosierungen des Anthelminthikums bestimmt, die 50 % bzw. 95% einer Wurmpopulation aus den Versuchstieren eliminieren (LD_{50} bzw. LD_{95}).

Hauptnachteile der *in vivo*-Methoden sind die Ungenauigkeit des Eizählungsverfahrens sowie hoher Arbeits- und Kostenaufwand der beiden anderen Methoden.

Unter den *in vitro*-Methoden hat der «Larvenschlüpftest» («egg hatch test»)[1] nach *Le Jambre* (1976) bisher die grösste Bedeutung erlangt. Er beruht auf der oviziden Wirkung der Benzimidazol-Derivate gegen Strongylideneier. Dadurch werden die Entwicklung und das Ausschlüpfen der Larven I aus den Eihüllen partiell oder völlig verhindert. Im Test wird unter standardisierten Bedingungen die Larvenschlüpfrate einer bekannten Helminthen-Population mit der einer zu prüfenden Population unter dem Einfluss verschiedener Konzentrationen des Anthelminthikums verglichen. Daraus lässt sich ein Resistenzfaktor errechnen. Einen ähnlichen Test haben *Coles* und *Simpkin* (1977) beschrieben.

Ebenfalls auf der oviziden Wirkung bestimmter Anthelminthika beruht ein «Larvenkultur-Test». Bestimmte Konzentrationen eines Anthelminthikums werden Kotkulturen zugesetzt, die Eier der zu prüfenden Strongyliden-Population enthalten. Als Messwert dient die Anzahl der aus den Kulturen hervorgehenden Larven III.

3. Verbreitung der Anthelminthika-Resistenz bei Trichostrongyliden des Schafes

Haemonchus contortus: Seit 1964 ist in den USA, Südafrika, Uruguay und Australien bei Feldstämmen von *H. contortus* Anthelminthika-Resistenz gegen acht Benzimidazol-Derivate nachgewiesen worden (*Drudge* et al., 1964, *Conway,* 1964, *Dos Santos* und *Franco,* 1967, *Smeal* et al., 1968, *Theodorides* et al., 1970, *Colglazier* et al., 1970, 1971, *Kates* et al., 1971, *Anderson* und *Christofferson,* 1973, *Berger,* 1975, *Hogarth-Scott* et al., 1976, *Le Jambre* et al., 1976, *Hall* et al., 1978a, *Le Jambre,* 1978, *Webb* et al., 1978, *Gunawan* et al., 1979, *Kelly* und *Hall,* 1979, *Webb* und *McCully,* 1979, und *Webb* et al., 1979).

Das Ausmass der Resistenzbildung ist in einigen Regionen erheblich. So wurden in New South Wales (Australien) in einer repräsentativen Untersuchung auf 22 von 40 Schaffarmen Tiabendazol-resistente Stämme von *H. contortus* ermittelt (*Webb* et al., 1979).

Trichostrongylus colubriformis: In Australien sind Feldstämme gefunden worden, die Resistenz und Nebenresistenz gegen die in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Benzimidazol-Derivate aufwiesen (*Hotson* et al., 1970, *Hogarth-Scott* et al., 1976, *Hall* et al., 1978a, *Gunawan* et al., 1979, *Sangster* et al., 1979). *Sangster* et al. (1979) isolierten einen Feldstamm, der nach regelmässiger Tiabendazol-Behandlung bis 1966 und anschliessender Levamisol-Behandlung der Schafe während 12 Jahren gegen Tiabendazol und Levamisol resistent sowie gegen Morantel-Tartrat nebenresistent war. (Nach *Prichard* et al., 1980, haben Levamisol und Morantel-Tartrat einen ähnlichen Wirkungsmechanismus.)

Ostertagia circumcincta: Alternierende Therapie der Schafe mit Tiabendazol, Morantel-Tartrat und Levamisol im Abstand von zwei Wochen während vier Jahren führte bei einem Feldstamm von *O. circumcincta* in New South Wales zu simultaner Resistenz-Entwicklung gegen die drei Anthelminthika (*Le Jambre* et al., 1977, 1978a). Regelmässige Levamisol-Therapie während zwölf Jahren führte gleichzeitig zu Resistenz gegen Levamisol und Morantel-Tartrat. Die vorher schon vorhandene Tiabendazol-Resistenz bildete sich während der zwölf Jahre ohne Tiabendazol-Therapie der Schafe kaum zurück (*Sangster* et al., 1979).

Tabelle 1 und 2 orientieren über die Ergebnisse der wichtigsten Therapie- und Dosis-Wirkungs-Versuche mit Anthelminthika-resistenten Feldstämmen von *H. contortus, T. colubriformis*

---

[1] Dieser Test wird hier als «Larvenschlüpftest» bezeichnet, da er auf dem Schlüpfen der *Larven* aus den Eiern basiert.

und *O. circumcincta*. Bei diesen resistenten Stämmen ist zur Erreichung einer 95%igen bzw. 99%igen Wirksamkeit eine weit höhere Dosis erforderlich als die von den Herstellern der Medikamente empfohlene therapeutische Dosis, die bei einem nicht resistenten Stamm gewöhnlich mehr als 99% der Wurmbürde eliminiert.

Tabelle 1 Wirksamkeit verschiedener Anthelminthika gegen resistente Feldstämme von *Haemonchus contortus* (H.C.), *Trichostrongylus colubriformis* (T.C.) und *Ostertagia circumcincta* (O.C.)

Anthelminthikum (Abkürzung)		Dosis[1] mg/kg	Wirkung % H.C.	T.C.	O.C.	Autor
Tiabendazol	(TBZ)	44	37,5			Berger (1975)
Parbendazol	(PBZ)	30	79,4			
Cambendazol	(CBZ)	20	66,4			
Mebendazol	(MBZ)	15	63,0			
Fenbendazol	(FBZ)	5	80,8			
Oxfendazol	(OFZ)	4,65	48,4			Webb und McCully (1979)
Albendazol	(ABZ)	3,8	76,8	86,1		Gunawan et al. (1979)
Fenbendazol	(FBZ)	5	80,2	42,9		
Tiabendazol	(TBZ)	50		92,8	84,3	Sangster et al. (1979)
Levamisol	(LEV)	6,5		39,0	25,1	
Morantel-Tartrat	(MT)	10		63,2	52,0	

[1] Die Wirkung dieser Anthelminthika-Dosen gegen nicht resistente Wurmpopulationen liegt normalerweise über 95% (Lit. bei Prichard, 1978).

Tabelle 2 95% und 99% Wirksamkeit (LD_{95} und LD_{99} in mg/kg) verschiedener Anthelminthika gegen resistente Stämme von *Haemonchus contortus* (H.C.), *Trichostrongylus colubriformis* (T.C.) und *Ostertagia circumcincta* (O.C.)

Anthelminthikum (Abkürzung)		Dosis[2] mg/kg	Dosis (mg/kg) zur Erreichung der 95% und 99% Wirksamkeit LD_{95} H.C.	T.C.	LD_{99} O.C.	Autor
Tiabendazol	(TBZ)	44	>150	84,8		Hall et al. (1978a)
Parbendazol	(PBZ)	20	> 60	>60		
Cambendazol	(CBZ)	10	12	13,1		
Mebendazol	(MBZ)	12,5	> 25	24,8		
Fenbendazol	(FBZ)	5	3,7	8,0		
Oxfendazol	(OFZ)	4,5	2,8	6,8		
Albendazol	(ABZ)	3,8	3,6	3,9		
Oxibendazol	(OBZ)	10	> 30	>30		
Tiabendazol	(TBZ)	44			144,9	Le Jambre (1979)
Levamisol	(LEV)	7			67,8	

[2] vom Hersteller empfohlene therapeutische Dosis. Nähere Angaben über die Anthelminthika und die Namen entsprechender Handelspräparate siehe Prichard (1978).

4. Künstliche Selektion von Anthelminthika-Resistenz

Durch Selektionsversuche gelang es, Anthelminthika-Resistenz zu induzieren. Bereits nach vier Generationen Selektion durch Cambendazol-Behandlung eliminierten 20 mg/kg KGW und 40 mg/kg KGW Cambendazol nur noch 71,3% und 92,7% der Population von *H. contortus* (*Kates* et al., 1973). Beim ursprünglichen, unselektionierten Stamm waren die gleichen Dosierungen des Mittels zu 97,7% und 99,9% wirksam. Durch weitere Selektion während sechs Generationen ging die Wirksamkeit von 40 mg Cambendazol auf 45% zurück (*Colglazier* et al., 1974).

Resistenzselektion gelang bei *H. contortus* und *T. colubriformis* auch mit Tiabendazol und Morantel-Tartrat. Dabei führte die Multiselektion mit mehreren, kurzfristig nacheinander angewendeten Anthelminthika zu einem höheren Resistenzgrad als die Selektion mit nur einem Anthelminthikum (*Le Jambre* et al., 1976, 1978b).

Bei *O. circumcincta* konnten *Le Jambre* et al. (1977, 1978a) durch Einzelselektion und Multiselektion mit Tiabendazol, Morantel-Tartrat und Levamisol Resistenz experimentell induzieren, ähnlich wie sie unter Feldbedingungen mit alternierenden anthelminthischen Behandlungen im Abstand von 2 Wochen mit den gleichen Medikamenten entstanden ist.

Material und Methoden

1. Trichostrongylidenstämme

Die Versuche wurden mit folgenden Arten bzw. Stämmen von Trichostrongyliden des Schafes durchgeführt, die im Text mit einer Kurzbezeichnung versehen sind:

T.C.-N: nicht resistenter Stamm von *Trichostrongylus colubriformis*[1]

T.C.-R: Tiabendazol-resistenter Stamm von *Trichostrongylus colubriformis*[1] LD_{95} = 150 mg TBZ/kg KGW

H.C.-R: Cambendazol-resistenter Stamm von *Haemonchus contortus*[1] 20 mg Cambendazol eliminierten nur 71,5% der Wurmbürde (*Kates* et al., 1973).

H.C.-CH, H.C.-N, H.C.-F, H.C.-G: Feldstämme von *Haemonchus contortus* aus Lenzburg (CH) und Neuenhof (N), (Kanton Aargau), sowie aus Fällanden (F) und Gossau (G), (Kanton Zürich).

2. Versuchstiere

Als Spendertiere von Trichostrongylideneiern für den Larvenschlüpftest dienten zehn Trichostrongyliden-frei aufgezogene Schafe der Rasse Weisses Alpenschaf im Alter von vier bis elf Monaten. Die Tiere schieden lediglich wenige Eier von *Strongyloides* sowie Coccidienoocysten aus. Sie wurden jeweils vier Wochen vor Testbeginn mit 10000 bzw. 20000 infektiösen Larven der beschriebenen Stämme von *H. contortus* und *T. colubriformis* infiziert. Die Tiere wurden in isolierten Einzelboxen mit eingebauten Selbsttränken aufgestallt und mit einem pelletierten Alleinfutter (Ufa Nr. 200) ohne Heugabe gefüttert. Die Differenzierung der Wurmbürde nach der Schlachtung der Tiere bestätigte die Reinheit der Trichostrongylidenstämme.

---

[1] Für die Überlasssung dieser Stämme danken wir Dr. D. Düwel und Dr. R. Kirsch, Hoechst AG, Frankfurt/Main. →

3. Isolierung der Feldstämme

In vier Betrieben wurden von mehreren Schafen, die Magen-Darm-Strongyliden-Eier ausschieden, Kotproben entnommen und zwecks Gewinnung infektiöser Larven zu Kulturen verarbeitet. Mit Larvenchargen aus den verschiedenen Betrieben wurde je ein Schaf infiziert. Nach Ablauf der Präpatenzzeit wurden aus dem Labmagen Weibchen von *H. contortus* isoliert und durch Zerkleinerung im Mörser deren Eier freigelegt. Diese wurden unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung in Kotkulturen mit helminthenfreiem, nicht sterilisiertem Schafkot bei +22 °C während 14 Tagen inkubiert. Mit den geschlüpften dritten Larven konnte jeweils wieder ein Schaf infiziert werden.

4. Larvenschlüpftest

Eianreicherung: Die Gewinnung der Trichostrongylideneier erfolgte im Kühlraum bei einer Temperatur von +4 °C mit vorgekühltem Leitungswasser, um ein vorzeitiges Embryonieren der Eier zu verhindern. Etwa 50 bis 70 g rektal entnommener oder während maximal 45 Min. mit dem Kotsack gesammelter Kot eines Spender-Schafes (s. Abschnitt 2) wurden unter Zusatz von Wasser mit dem Pistill im Mörser zu einer dünnen Suspension verrührt und anschliessend unter weiterem Wasserzusatz durch ein Kaffeesieb in 24 Bechergläser (250 ml, Hochformat) gespült. Nach 30 Min. Sedimentationszeit und vorsichtigem Dekantieren des Überstandes wurden Sedimentieren und Dekantieren einmal wiederholt. Danach wurde das Sediment durch ein Sieb mit 70 µm Maschenweite gespült und nach zwei weiteren Sedimentationsschritten in eine Petrischale (Randhöhe 4 cm, Durchmesser 18 cm) überführt, die anschliessend bis zum Rand mit gesättigter NaCl-Lösung (spez. Gew. 1,20) aufgefüllt und mit einer Plexiglasplatte von 1,5 mm Dicke abgedeckt wurde. Nach 15 Min. Flotation konnten die an der Platte haftenden Wurmeier mit Wasser in ein Becherglas (250 ml) gespült werden, wo sie während einer Stunde sedimentierten.

Wirkstoffe: Die Prüfung der Schlüpffähigkeit der Trichostrongylidenlarven erfolgte in verschiedenen Konzentrationen von Tiabendazol- und Cambendazol-Reinsubstanz.[1] Die Wirkstoffkonzentrationen der Verdünnungsreihen wurden so gewählt, dass die Schlüpfrate der Larven zwischen 3% und 97% lag. Zur Lösung der Substanzen diente bei Tiabendazol Äthanol (50%ig) und bei Cambendazol Dimethylsulfoxid (50%ig). Im Inkubationsmedium waren diese Substanzen in Endkonzentrationen von maximal 0,5% bzw. 0,3% enthalten.

Testansatz und Inkubation: Die einzelnen Trichostrongylidenstämme wurden pro Experiment jeweils in 6 verschiedenen Konzentrationen des Anthelminthikums in je drei Parallelansätzen in «Makrokulturplatten» getestet. In jeder der 6 Vertiefungen (3,5 cm Durchmesser, 1 cm Randhöhe) dieser Platten wurden 300 bis 500 Tricho-

---

[1] Für die Überlassung der Substanzen danken wir Dr. I. Sutherland, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Hoddesdon, England. →

strongylideneier in 2970 µl 0,1% NaCl-Lösung mit 30 µl der entsprechenden Anthelminthikumdosis vermischt. Als Kontrollen dienten Chargen mit Lösungsmittel. Die Inkubation der Testansätze erfolgte bei +26 °C während 64 Stunden. Die Einzelexperimente wurden mehrmals wiederholt (siehe Nummern der Experimente in den Tabellen).

Auszählung: Larven und Eier wurden mit einem Tropfen Lugolscher Lösung abgetötet und gefärbt. Es wurden einerseits Eier in allen Entwicklungsstadien und andererseits geschlüpfte Larven mikroskopisch (Vergrösserung 4,5 × 10) gezählt und getrennt registriert, bis die Gesamtsumme der Eier und Larven je Vertiefung 200 betrug. Pro Dosisstufe wurden drei Vertiefungen (Parallelansätze) ausgezählt und daraus der Mittelwert der Larvenschlüpfrate pro Dosis berechnet.

5. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Der Mittelwert der Larvenschlüpfrate pro Dosis wurde als prozentualer Anteil der geschlüpften Larven des Reagenzienleerwertes (ohne Anthelminthikum, aber mit Lösungsmittel) ausgedrückt. Zur Berechnung der Dosis-Wirkungs-Kurve wurden die Schlüpfraten in Probits und die Wirkstoffkonzentrationen in Logarithmen zur Basis zehn umgewandelt und nach den Methoden von Linder und Berchtold (1976) statistisch ausgewertet. Ferner wurden die LD_{50}-Werte mit 95%-Vertrauensintervall und die Resistenzfaktoren berechnet.

Versuche und Ergebnisse

1. Trichostrongylus colubriformis

Die Schlüpffähigkeit von Larven der Laborstämme T.C.-N und T.C.-R von *T. colubriformis* ist in verschiedenen Konzentrationen von Tiabendazol (TBZ) und Cambendazol (CBZ) geprüft worden. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt. Die mittlere 50% Schlüpfrate (LD_{50}) des nicht resistenten Stammes T.C.-N lag bei 0,18 µMol TBZ/l, die des resistenten Stammes T.C.-R bei 3,7 µMol TBZ/l. Der Stamm T.C.-R erwies sich mit einem mittleren Resistenzfaktor ($\overline{R}_f$) von 20,8 somit als hochgradig Tiabendazol-resistent.

Beim Test mit Cambendazol (Tab. 4) ergaben sich für T.C.-N und T.C.-R $\overline{LD}_{50}$-Werte von 4,6 und 21,0 µMol CBZ/l. Der Stamm T.C.-R war damit gegen Cambendazol nebenresistent. Der Resistenzfaktor von 4,53 war allerdings im Vergleich mit dem bei Tiabendazol wesentlich kleiner.

2. Feldstämme von Haemonchus contortus aus der Schweiz

Zur Abklärung der Frage über das Vorkommen Benzimidazol-resistenter *H. contortus*-Populationen wurde der Larvenschlüpftest mit vier in der Ostschweiz isolierten

Tabelle 3 50% Schlüpfraten (LD_{50} mit 95%-Vertrauensintervall) eines empfindlichen (T.C.-N) und eines resistenten (T.C.-R.) Stammes von *Trichostrongylus colubriformis,* getestet mit Tiabendazol. $\overline{R}_f$: Mittlerer Resistenzfaktor

Stamm	Experiment Nr.	Regressions-gleichung	LD_{50} (µMol/l)	95%-Vertrauens-intervall	$\overline{LD}_{50}$ (µMol/l)	$\overline{R}_f$
T.C.-N	1	1,66 −4,07×	0,15	0,14–0,16	0,18	–
	2	1,87 −3,82×	0,15	0,13–0,17		
	3	1,70 −4,13×	0,16	0,15–0,17		
	4	2,16 −4,06×	0,20	0,19–0,21		
	5	2,86 −3,64×	0,26	0,24–0,27		
T.C.-R	1	8,42 −7,05×	3,06	2,95–3,16	3,74	20,8
	2	8,80 −7,67×	3,13	3,03–3,23		
	3	8,99 −6,66×	3,97	3,83–4,09		
	4	9,49 −6,58×	4,81	4,67–4,96		

Tabelle 4 50% Schlüpfraten (LD_{50} mit 95%-Vertrauensintervall) eines empfindlichen (T.C.-N) und eines resistenten (T.C.-R.) Stammes von *Trichostrongylus colubriformis,* getestet mit Cambendazol. $\overline{R}_f$: Mittlerer Resistenzfaktor

Stamm	Experiment Nr.	Regressions-gleichung	LD_{50} (µMol/l)	95%-Vertrauens-intervall	$\overline{LD}_{50}$ (µMol/l)	$\overline{R}_f$
T.C.-N	1	7,06 −3,98×	3,28	2,96– 3,61	4,63	–
	2	7,86 −4,41×	4,45	4,09– 4,82		
	3	8,24 −4,43×	5,38	5,02– 5,73		
	4	8,07 −4,18×	5,42	5,01– 5,86		
T.C.-R	1	9,97 −3,79×	20,54	19,57–21,86	20,96	4,53
	2	11,50 −4,91×	20,99	19,61–22,17		
	3	10,30 −3,98×	21,36	20,35–22,49		

Feldstämmen durchgeführt. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Tests mit Tiabendazol zusammengestellt.

Die mittleren LD_{50}-Werte der Stämme H.C.-N, H.C.-G und H.C.-F lagen mit 0,25 und 0,24 µMol TBZ/l im selben Bereich. Diese *H. contortus*-Stämme sind im Vergleich zu Angaben von *Hall* et al. (1978b), *Le Jambre* (1976) und *Le Jambre* et al. (1979a) als nicht resistent zu bewerten. Der H.C.-CH Stamm aus Lenzburg wies jedoch mit einer $\overline{LD}_{50}$ bei 0,52 µMol TBZ/l einen höheren Resistenzfaktor auf und unterschied sich statistisch signifikant von den drei anderen Feldstämmen von *H. contortus*.

Im Log-Probit-Diagramm zeigt sich die Anthelminthika-Resistenz in einer Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurven in Richtung höherer Anthelminthika-Konzentrationen (Abb. 1).

Im Larvenschlüpftest mit Cambendazol (Tab. 6) existierten zwischen den vier isolierten *H. contortus*-Stämmen keine Empfindlichkeitsunterschiede, die auf Cam-

Tabelle 5 50% Schlüpfraten (LD_{50} mit 95% Vertrauensintervall) von Feldstämmen von *Haemonchus contortus* aus der Schweiz, getestet mit Tiabendazol. $\bar{R}_f$: Mittlerer Resistenzfaktor

Stamm	Experiment Nr.	Regressionsgleichung	LD_{50} (µMol/l)	95%-Vertrauensintervall	$\overline{LD}_{50}$ (µMol/l)	$\bar{R}_f$
H.C.-N	1	2,37 −4,02×	0,22	0,21–0,23	0,25	–
	2	2,15 −4,89×	0,26	0,25–0,27		
	3	2,29 −4,58×	0,26	0,25–0,27		
	4	2,57 −4,13×	0,26	0,25–0,27		
H.C.-G	1	2,30 −4,20×	0,23	0,21–0,25	0,25	–
	2	2,23 −4,36×	0,23	0,22–0,24		
	3	2,62 −3,93×	0,25	0,24–0,26		
	4	2,77 −3,90×	0,27	0,26–0,28		
H.C.-F	1	2,40 −4,10×	0,23	0,22–0,24	0,24	–
	2	2,51 −3,97×	0,24	0,22–0,25		
	3	2,56 −4,21×	0,26	0,25–0,28		
H.C.-CH	1	3,06 −4,75×	0,39	0,37–0,41	0,52	2,08
	2	4,09 −3,79×	0,58	0,54–0,61		
	3	4,16 −3,79×	0,60	0,57–0,63		

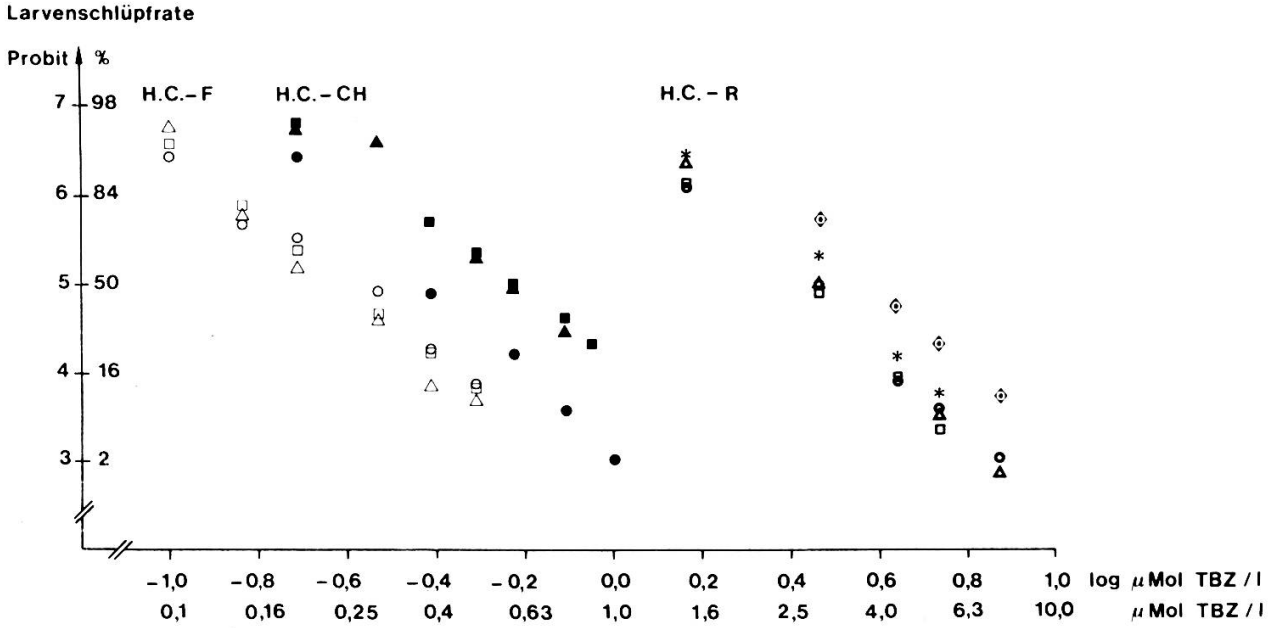

Abbildung 1 Larvenschlüpfrate von *Haemonchus contortus* in Abhängigkeit der Tiabendazolkonzentration (Bezeichnung der Stämme s. Seite 682).

bendazol-Resistenz hinweisen könnten. Die $\overline{LD}_{50}$-Werte lagen im Bereich von 7,3 bis 11,2 µMol CBZ/l. Der Mittelwert der LD_{50} aller Wiederholungen betrug 9,5 ± 1,2 µMol CBZ/l. Dieser Wert wird im weiteren als 50% Schlüpfrate ($\overline{LD}_{50}$) von nicht Cambendazol-resistenten *H. contortus*-Stämmen angesehen.

Tabelle 6 50% Schlüpfraten (LD_{50} mit 95%-Vertrauensintervall) von Feldstämmen von *Haemonchus contortus* aus der Schweiz, getestet mit Cambendazol

Stamm	Experiment Nr.	Regressionsgleichung	LD_{50} (µMol/l)	95%-Vertrauensintervall	$\overline{LD}_{50}$ (µMol/l)
H.C.-N	1	7,99 −3,19×	8,65	8,12– 9,16	9,99
	2	10,11 −5,10×	10,03	9,75–10,34	
	3	9,02 −3,96×	10,34	9,88–10,82	
	4	8,74 −3,60×	10,92	10,35–11,58	
H.C.-G	1	7,32 −2,55×	8,10	7,32– 8,80	8,86
	2	8,80 −4,11×	8,42	7,63– 9,14	
	3	8,79 −3,78×	10,07	9,52–10,61	
H.C.-F	1	8,46 −3,55×	9,44	8,86–10,00	9,85
	2	8,65 −3,74×	9,50	8,86–10,12	
	3	9,78 −4,66×	10,61	10,05–11,16	
H.C.-CH	1	7,65 −3,07×	7,27	6,69– 7,82	9,03
	2	8,22 −3,44×	8,60	6,62–10,94	
	3	7,99 −2,85×	11,23	10,29–12,26	

3. Cambendazol-resistenter Haemonchus contortus-Stamm

Der künstlich selektionierte Cambendazol-resistente Stamm H.C.-R war im Larvenschlüpftest (Tab. 7) mit einer $\overline{LD}_{50}$ bei 63,0 µMol CBZ/l und einem $\overline{R}_f$ von 6,7 gegen Cambendazol resistent. Die $\overline{LD}_{50}$-Werte nicht Cambendazol-resistenter *H. contortus*-Stämme lagen bei 9,5 µMol CBZ/l. Gegen Tiabendazol (TBZ) war der Stamm H.C.-R nebenresistent. Die $\overline{LD}_{50}$ lag bei 3,04 µMol TBZ/l verglichen mit 0,25 µMol TBZ/l bei nicht resistenten Stämmen. Der Resistenzfaktor war mit 12,2 fast doppelt so hoch wie im Test mit Cambendazol ($\overline{R}_f = 6,7$).

Tabelle 7 50% Schlüpfraten (LD_{50} mit 95%-Vertrauensintervall) und Resistenzfaktoren ($\overline{R}_f$) eines resistenten Stammes von *Haemonchus contortus* (H.C.-R), getestet mit Tiabendazol und Cambendazol

Stamm	Experiment Nr.	Regressionsgleichung	LD_{50} (µMol/l)	95%-Vertrauensintervall	$\overline{LD}_{50}$ (µMol/l)	$\overline{R}$[1]
H.C.-R mit *CBZ*	1	9,42 −2,55×	54,18	47,78– 59,61	63,01	6,65
	2	8,70 −2,12×	56,09	51,26– 61,07		
	3	9,26 −2,42×	57,34	53,05– 61,78		
	4	8,59 −1,86×	84,41	73,04–102,04		
H.C.-R mit *TBZ*	1	6,98 −4,92×	2,52	2,38– 2,66	3,04	12,16
	2	6,96 −4,52×	2,71	2,56– 2,86		
	3	7,05 −4,73×	2,71	2,56– 2,86		
	4	7,44 −5,24×	2,93	2,79– 3,08		
	5	7,61 −5,18×	3,19	3,03– 3,34		
	6	8,17 −5,10×	4,19	3,98– 4,37		

[1] Bezugswerte nicht resistenter Stämme von *H. contortus* s. Tabellen 5 und 6

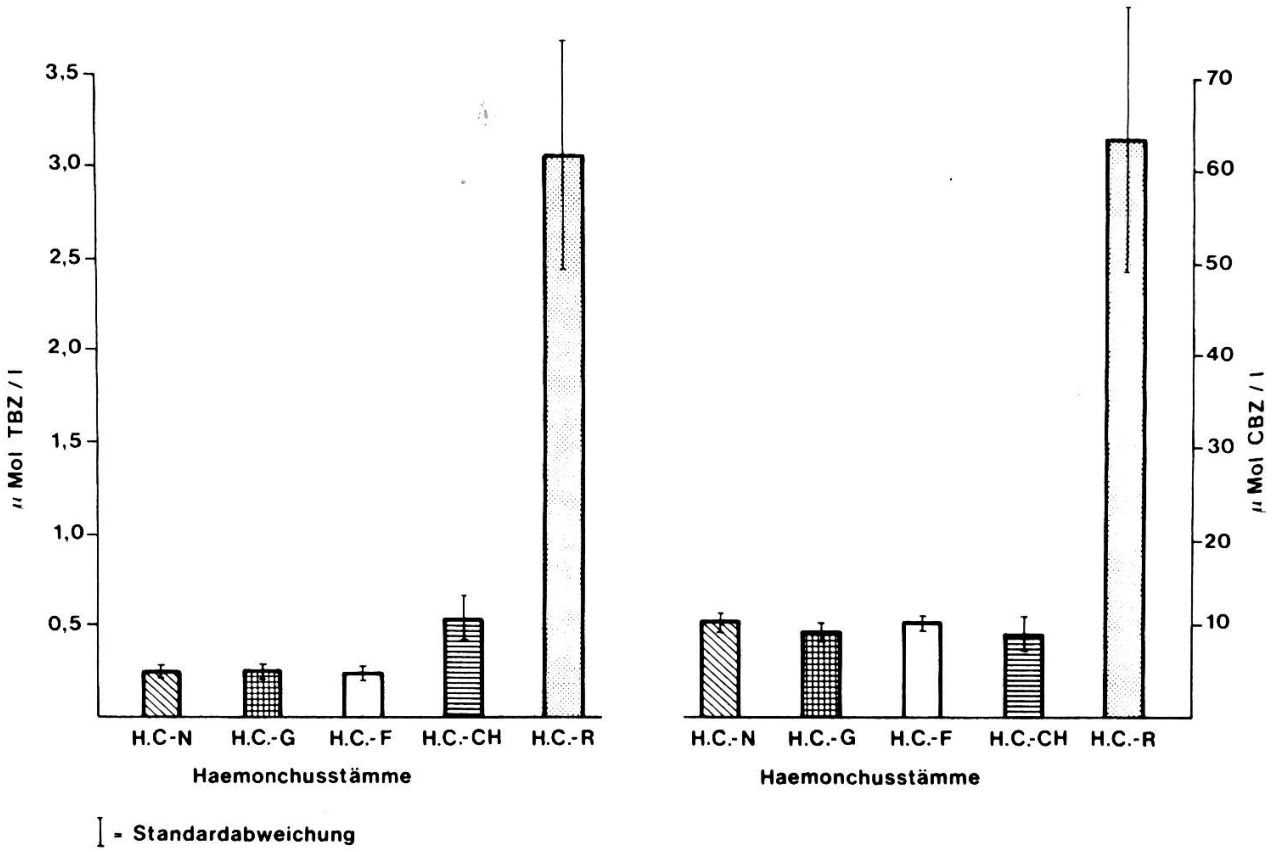

Abbildung 2 50% Larvenschlüpfraten (LD_{50} ±s, in µMol Wirkstoff/l) bei fünf Stämmen von *Haemonchus contortus,* geprüft mit Tiabendazol und Cambendazol

Der Resistenzunterschied zwischen den Stämmen H.C.-R. und H.C.-CH (Abb. 2) lag bei Tiabendazol wie bei Cambendazol im selben Bereich.

Diskussion

In den bisher beschriebenen Untersuchungen zum Nachweis von Benzimidazol-Resistenz im Larvenschlüpftest wurde gleichzeitig mit jedem neu zu prüfenden Trichostrongylidenstamm ein nicht resistenter und ein resistenter Trichostrongylidenstamm der gleichen Art mitgeprüft, da zwischen den Wiederholungen der Einzelexperimente zu grosse Differenzen entstanden waren (Lit. bei *Le Jambre,* 1976, *Le Jambre* et al., 1979a). *Le Jambre* et al. (1979a) führten die ungenügende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse auf unterschiedliche Temperaturen bei der Entnahme der Kotproben zurück. Die mittleren LD_{50}-Werte mit Standardabweichung betrugen in ihren Versuchen bei einem nicht resistenten *H. contortus*-Stamm 0,09 ± 0,04 µg Tiabendazol/ml und bei einem resistenten Stamm 0,52 ± 0,38 µg Tiabendazol/ml. Die entsprechenden Werte aus je fünf Wiederholungen der eigenen Versuche (H.C.-N mit 0,05 ± 0,004, H.C.-CH mit 0,11 ± 0,02 und H.C.-R mit 0,62 ± 0,13 µg Tiabendazol/ml) wiesen geringere Standardabweichungen auf.

Als Massnahmen zur besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse dienten das Lösen von Tiabendazol und Cambendazol in Äthanol bzw. Dimethylsulfoxid (DMSO) mit einer Endkonzentration der Lösungsmittel von maximal 0,5% bzw. 0,3% im Testmedium. *Coles und Simpkin* (1977) lösten die Wirkstoffe in 0,125% DMSO. Dies genügte in unseren Versuchen bei Cambendazol-Konzentrationen von mehr als 40 µMol/l nicht. Eine Steigerung der DMSO-Konzentration auf 0,3% wirkte sich nicht nachteilig auf die Schlüpffähigkeit der Larven aus, wie unmedizierte Kontrollproben zeigten, die nur Lösungsmittel enthielten. *Le Jambre* (1976) und *Hall* et al. (1978b) arbeiteten mit *Anthelminthika-Suspensionen,* worauf wahrscheinlich entsprechend grosse Schwankungen der Ergebnisse zurückzuführen sind. Weitere Massnahmen zur Verminderung von Schwankungen der Testergebnisse sind die getrennte Auszählung von Larven innerhalb der Eihülle und der bereits geschlüpften, wie es von *Hall* et al. (1978b) empfohlen wird, sowie das Einhalten einer genügend langen Inkubationszeit. Nach 60 Stunden Inkubation bei +26 °C veränderte sich die Schlüpfrate der Trichostrongylidenlarven in den eigenen Versuchen nicht mehr.

Die $\overline{LD}_{50}$-Werte der nicht resistenten *H. contortus*- bzw. *T. colubriformis*-Stämme H.C.-N und T.C.-N waren in dem von uns modifizierten Test mit den Ergebnissen anderer Autoren vergleichbar: Mit 0,05 µg Tiabendazol/ml bei H.C.-N, 0,04 µg Tiabendazol/ml sowie 1,4 µg Cambendazol/ml bei T.C.-N lagen sie im selben Bereich wie in den Versuchen von *Coles* und *Simpkin* (1977), *Hall* et al. (1978b), *Le Jambre* (1976) und *Le Jambre* et al. (1979a). Lediglich die 50% Schlüpfrate von H.C.-N mit Cambendazol war um den Faktor 10 grösser, als *Coles* und *Simpkin* (1977) sowie *Hall* et al. (1978b) angeben.

Nebenresistenz zwischen den Benzimidazol-Derivaten wurde durch Therapieversuche an Schafen von *Theodorides* et al. (1970), *Kates* et al. (1971, 1974) und *Berger* (1975) bei Feldstämmen von *H. contortus* nachgewiesen. Von *Colglazier* et al. (1975) wurde der in unseren Versuchen verwendete, künstlich selektionierte Cambendazol-resistente *H. contortus*-Stamm (H.C.-R) im Therapieversuch auf Nebenresistenz gegen Tiabendazol, Mebendazol und Oxfendazol geprüft. Dabei konnten die vom Hersteller empfohlenen therapeutischen Anthelminthikadosen die Wurmbürde nicht ausreichend vermindern. Diese Ergebnisse liessen sich bezüglich Tiabendazol in den eigenen Untersuchungen bestätigen. Der Stamm H.C.-R war mit einem Resistenzfaktor von 12,2 gegen Tiabendazol nebenresistent. Auch *T. colubriformis* kann gleichzeitig zur Resistenz gegen ein Anthelminthikum Nebenresistenz gegen weitere Medikamente mit gleichem Wirkungsmechanismus entwickeln (Lit. bei *Hotson* et al., 1970, *Hogarth-Scott* et al., 1976, *Hall* et al., 1978a und *Gunawan* et al., 1979). In unseren Untersuchungen erwies sich der Tiabendazol-resistente Stamm von *T. colubriformis* als nebenresistent gegen Cambendazol.

In den eigenen Versuchen zeigten die Benzimidazol-resistenten Stämme von *H. contortus* (H.C.-R) und *T. colubriformis* (T.C.-R) gegen Tiabendazol einen wesentlich höheren Resistenzfaktor als gegen Cambendazol. Es scheint, dass dies unabhängig zu den bei den Schafen eingesetzten Anthelminthika ist: Sowohl der Cambendazol-selektionierte Stamm H.C.-R, der nie Kontakt mit Tiabendazol hatte, als auch der Tiabendazol-resistente Stamm T.C.-R wies gegen Cambendazol einen kleineren Resi-

stenzfaktor auf als gegen Tiabendazol. Zu gleichen Ergebnissen führten Versuche von *Berger* (1975) mit Feldstämmen von *H. contortus* im Therapieversuch mit Schafen sowie von *Coles* und *Simpkin* (1977) und *Hall* et al. (1978b) mit Stämmen von *H. contortus* bzw. *T. colubriformis* im Larvenschlüpftest. Eine Erklärung für dieses Phänomen konnte nicht gefunden werden.

Der Resistenzfaktor von 2,08 des isolierten Stammes von *H. contortus* aus Lenzburg (H.C.-CH) muss als erstes Anzeichen von Tiabendazol-Resistenz gedeutet werden. Als Grenzwert des Resistenzfaktors im Larvenschlüpftest ist nach eigenen Erfahrungen ein R_f von 1,6 anzunehmen. Resistenzfaktoren kleiner als 1,6 können durch die Variabilität der Testmethode bedingt sein. Andere Autoren äussern sich zur Frage des Grenzwertes des Resistenzfaktors nicht. Die Schafherde in Lenzburg, aus welcher der Stamm H.C.-CH isoliert worden ist, wurde seit 1972 regelmässig dreimal jährlich mit Tiabendazol in therapeutischer Dosis behandelt. Diese häufigen Behandlungen könnten als Ursache der Resistenzentwicklung angesehen werden. *Drudge* et al. (1964) berichten von einem *H. contortus*-Stamm, der nach nur dreimaliger Tiabendazol-Behandlung der Schafe bereits schlecht auf das Anthelminthikum reagierte.

Aufgrund der Angaben von *Prichard* et al. (1980) ist anzunehmen, dass der Anteil der Resistenzgene in der *H. contortus*-Population der Schafherde in Lenzburg gering ist, da eine Nebenresistenz gegen Cambendazol nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Frage drängt sich auf, wie die Ergebnisse des Larvenschlüpftestes auf *in vivo*-Verhältnisse übertragbar sind. Die Resistenzfaktoren resistenter Stämme von *H. contortus* und *T. colubriformis* im Larvenschlüpftest mit Tiabendazol liegen im Bereich von 1,6 bis 18,0 bzw. von 6,0 bis 56,0 (Lit. bei *Le Jambre,* 1976, *Coles* und *Simpkin,* 1977, *Hall* et al., 1978b, *Le Jambre* et al., 1979b). Aus Dosis-Wirkungs-Versuchen bei Schafen von *Smeal* et al. (1968), *Hotson* et al. (1970) und *Le Jambre* et al. (1976) liegen vergleichbare Angaben mit R_f-Werten von 6,4 bis 10,0 für *H. contortus* und von 2,4 bis 12,5 für *T. colubriformis* vor. Daraus ist zu folgern, dass sich die Benzimidazol-Resistenz bei den Eiern von Trichostrongyliden stärker äussert als bei adulten Würmern. Der Larvenschlüpftest ist somit günstig zur Früherkennung Benzimidazol-resistenter Trichostrongyliden-Populationen.

In New South Wales zeigten *Le Jambre* et al. (1979b), dass die in den Felduntersuchungen von *Webb* et al. (1979) als nicht resistent beurteilten *H. contortus*-Stämme im Larvenschlüpftest einen höheren Resistenzfaktor gegen Tiabendazol aufwiesen.

Die Anthelminthika-Resistenz von Trichostrongyliden entwickelt sich relativ langsam, da mit der Wurmbehandlung nur Entwicklungsstadien innerhalb des Wirtes beeinflusst werden. Dies ist im Verhältnis zu den zahlreichen Larven auf der Weide ein geringer Teil der Wurmpopulation. Nicht resistente Wurmpopulationen besitzen einen geringen Anteil an Resistenzgenen. Die Entwicklung einer Anthelminthika-Resistenz beruht auf der Veränderung der Frequenz resistenter Gene. Sie ist abhängig vom Selektionsdruck, der durch die Häufigkeit der Therapie, die Dosis des Anthelminthikums und die Generationsdauer der Würmer bedingt ist, ferner von der genetischen Variation und der Häufigkeit der resistenten Gene innerhalb der Population

(Lit. bei *Prichard* et al., 1980). Nach einem Bericht von *Kelly* und *Hall* (1979) bildete sich die Tiabendazol-Resistenz eines Stammes von *H. contortus* bei Entzug des Selektionsdruckes innerhalb von fünf Jahren wieder zurück.

Richtlinien für einen geeigneten Anthelminthikaeinsatz im Sinne einer geringen Resistenzselektion müssen diesen Eigenschaften der Resistenz-Entwicklung gerecht werden. Durch «strategische Behandlungen» mit Weidewechsel (*Hösli,* 1975, *Götz,* 1979) mit maximal wirksamen Anthelminthika kann der Selektionsdruck tief gehalten werden. Günstig könnte sich ein jährlicher Wechsel von Breitspektrum-Anthelminthika aus der Gruppe der Benzimidazol-Derivate mit Levamisol bzw. Morantel-Tartrat auswirken. Dies kann nach *Prichard* et al. (1980) ermöglichen, dass sich eine eventuell gebildete Resistenz durch den Wechsel zu einem anderen Anthelminthikum, mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus, im folgenden Jahr wieder zurückbildet.

Mit dem von uns angewendeten Larvenschlüpftest ist es möglich, Benzimidazol-Resistenz bei Populationen von Trichostrongyliden des Schafes *in vitro* nachzuweisen. Das Hauptproblem bei der praktischen Anwendung dieses Tests liegt darin, dass man mit reinen Stämmen arbeiten muss, um die Ergebnisse interpretieren zu können. Reine Stämme kommen unter Feldbedingungen nicht vor. Das Isolieren von *H. contortus* ist mit einem relativ geringen Arbeitsaufwand durchführbar. Weitaus aufwendiger ist die Gewinnung reiner Stämme von kleinen Trichostrongyliden, z.B. von *T. colubriformis* und von *O. circumcincta.*

Über das Vorkommen Benzimidazol-resistenter Feldstämme von *H. contortus* in der Schweiz kann anhand dieser Untersuchungen noch nichts Endgültiges ausgesagt werden. Einer von vier Stämmen, die alle aus mehrmals mit Tiabendazol behandelten Schafherden stammten, erwies sich als teilresistent gegen Tiabendazol. Um einen Überblick über das Problem der Anthelminthikum-Resistenz von Trichostrongyliden des Schafes in der Schweiz zu erhalten, müsste eine grössere Zahl aus verschiedenen Gebieten isolierter Feldstämme von Trichostrongyliden im Larvenschlüpftest untersucht werden.

Zusammenfassung

In einem modifizierten Larvenschlüpftest («egg hatch test»)[1] nach *Le Jambre* (1976) wurde die Resistenz verschiedener Stämme von *Haemonchus contortus* und *Trichostrongylus colubriformis in vitro* gegen die Benzimidazol-Derivate Tiabendazol und Cambendazol geprüft. Der Test erwies sich als empfindlich und gut reproduzierbar. Laborstämme von Trichostrongyliden mit bekannter Resistenz gegen Benzimidazole hatten im Vergleich zu entsprechenden nicht resistenten Stämmen folgende mittlere Larvenschlüpfraten (LD_{50}) in Tiabendazol (TBZ) bzw. Cambendazol (CBZ): *H. contortus* 3,0 (± 0,6) µMol TBZ/l und 63,0 (± 14,3) µMol CBZ/l; *T. colubriformis:* 3,7 (± 0,6) µMol TBZ/l und 21,0 (± 0,4) µMol CBZ/l. Die entsprechenden Resistenzfaktoren betrugen für *H. contortus* 12,2 bzw. 6,7 und für *T. colubriformis* 20,8 bzw. 4,5.

Vier lokale Feldstämme von *H. contortus,* isoliert aus Schafherden in Lenzburg und Neuenhof (Kanton Aargau) sowie Fällanden und Gossau (Kanton Zürich) hatten mittlere LD_{50}-Werte von

[1] Dieser Test wird hier als «Larvenschlüpftest» bezeichnet, da er auf dem Schlüpfen der *Larven* aus den Eiern basiert.

0,52 (± 0,12) µMol TBZ/l (Stamm Lenzburg) bzw. von 0,24 (± 0,02) und 0,25 (± 0,02) µMol TBZ/l (drei andere Stämme). Der Stamm aus Lenzburg wird mit einem Resistenzfaktor von 2,08 als teilresistent gegen Tiabendazol angesehen. Er stammte aus einer Schafherde, die seit acht Jahren regelmässig dreimal jährlich mit Tiabendazol behandelt worden war. Die restlichen drei Stämme erwiesen sich gegen Tiabendazol und Cambendazol als voll empfänglich.

Résumé

Par un test modifié d'éclosion de larves selon *Le Jambre* (1976), la résistance au tiabendazole et au cambendazole de différentes souches de *Haemonchus contortus* et *Trichostrongylus colubriformis* fut examinée *in vitro*. Le test se révéla sensible et facilement reproduisable. Les souches de laboratoire de trichostrongylides, à résistance aux benzimidazoles connue, présentèrent, en comparaison aux souches équivalentes non résistentes, les quotes-part d'éclosion moyennes (LD_{50}) suivantes en présence de tiabendazole (TBZ) et de cambendazole (CBZ): *H. contortus* 3,0 (± 0,6) µMol TBZ/l et 63,0 (± 14,3) µMol CBZ/l; *T. colubriformis:* 3,7 (± 0,6) µMol TBZ/l et 21,0 (± 0,4) µMol CBZ/l. Les facteurs correspondants de résistance s'élevèrent à 12,2 resp. 6,7 pour *H. contortus* et à 20,8 resp. 4,5 pour *T. colubriformis*.

Quatre souches locales, isolées de troupeaux de moutons de Lenzburg et de Neuenhof (canton d'Argovie) ainsi que de Fällanden et de Gossau (canton de Zurich) présentèrent des valeurs LD_{50} moyennes de 0,52 (± 0,12) µMol TBZ/l (souche de Lenzburg) resp. de 0,24 (± 0,02) et de 0,25 (± 0,02) µMol TBZ/l (trois autres souches). La souche de Lenzburg, avec un facteur de résistance de 2,08 est considérée comme partiellement résistante au tiabendazole. Elle provient d'un troupeau de moutons qui fut traité depuis 8 ans au tiabendazole, administré régulièrement trois fois par année. Les trois autres souches se révélèrent comme entièrement sensibles au traitement au tiabendazole et au cambendazole.

Riassunto

È stata esaminata *in vitro* per mezzo di un «egg hatch test» secondo *Le Jambre* (1976) modificato, la resistenza di vari ceppi di *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus colubriformis* contro il tiabendazolo ed il cambendazolo, due derivati del benzimidazolo. Il test risultò sensibile e ben riproducibile. Ceppi di laboratorio di tricostrongilidi con una resistenza risaputa contro i benzimidazoli presentarono rispetto a ceppi equivalenti non resistenti le seguenti rate di schiusa larvale (LD_{50}) rispettivamente in tiabendazolo (TBZ) ed in cambendazolo (CBZ): *H. contortus* 3.0 (± 0.6) µMol TBZ/l e 63.0 (± 14.3) µMol CBZ/l; *T. colubriformis:* 3.7 (± 0,6) µMol TBZ/l e 21.0 (± 0.4) µMol CBZ/l. I corrispondenti fattori di resistenza ammontano rispettivamente a 12.2 e 6.7 per *H. contortus* e 20.8 e 4.5 per *T. colubriformis*.

Quattro ceppi locali isolati da greggi di pecore di Lenzburg e Neuenhof (Cantone d'Argovia) come pure di Fällanden e Gossau (Cantone di Zurigo) presentarono dei valori LD_{50} medi di 0.52 (± 0.12) µMol TBZ/l (ceppo di Lenzburg) rispettivamente di 0.24 (± 0.02) e 0.25 (± 0.02) µMol TBZ/l (tre altri ceppi). Il ceppo di Lenzburg con un fattore di resistenza di 2.08 viene così ritenuto come parzialmente resistente contro il tiabendazolo. Esso proviene da un gregge di pecore, che da otto anni era stato sottoposto ad un trattamento a base di tiabendazolo, effettuato tre volte all'anno ad intervalli regolari. I tre ceppi rimanenti risultarono totalmente sensibili al trattamento con tiabendazolo e cambendazolo.

Summary

The resistance of various strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* against the benzimidazole derivatives tiabendazole and cambendazole was tested in a modified «larval hatching test» (= «egg hatch test») of *Le Jambre* (1976). The test proved to be sensitive and well reproduceable. Laboratory strains of trichostrongylids with known benzimidazole resistance had the following average 50% larval hatching rates (LD_{50}) in tiabendazole (TBZ) or cambendazole (CBZ) as compared with corresponding non-resistant strains: *H. contortus* 3.0 (± 0,6) µMol TBZ/l and 63.0 (± 14.3) µMol CBZ/l; *T. colubriformis:* 3.7 (± 0.6) µMol TBZ/l and 21.0 (± 0.4)

µMol CBZ/l. The corresponding resistance factors were: 12.2 and 6.7 for *H. contortus* and 20.8 and 4.5 for *T. colubriformis* respectively.

Four local field strains of *H. contortus,* isolated from sheep flocks in Lenzburg and Neuenhof (Canton Aargau) and Fällanden and Gossau (Canton Zurich) had average LD_{50}-values of 0.52 (± 0.12) µMol TBZ/l (strain Lenzburg) and of 0.24–0.25 (± 0.02) µMol TBZ/l (other three strains). The strain from Lenzburg with a resistance factor of 2.08 was regarded as partially resistant against tiabendazole. This strain originated from a sheep flock which was treated regularly during the past eight years with tiabendazole. The other three field strains were fully susceptible against tiabendazole and cambendazole.

Literatur

Anderson F. L. and *Christofferson P. V.* (1973): Efficacy of haloxon and thiabendazole against gastrointestinal nematodes in sheep and goats in the Edwards Plateau area of Texas. Amer. J. vet. Res. *34,* 1395–1398. – *Berger J.* (1975): The resistance of a field strain of *Haemonchus contortus* to five benzimidazole anthelmintics in current use. J.S.Afr. vet. med. Ass. *46,* 369–372. – *Coles G. C.* and *Simpkin K. G.* (1977): Resistance of nematode eggs to the ovicidal activity of benzimidazoles. Res. Vet. Sci. *22,* 386–387. – *Colglazier M. L., Kates K. C.* and *Enzie F. D.* (1970): Comparative response of two ovine isolates of *Haemonchus contortus* to thiabendazole. J. Parasit. *56,* 768–772. – *Colglazier M. L., Kates K. C., Enzie F. D., Lindahl I. L.* and *Samuelson G.* (1971): Comparative activity of pyrantel tartrat, parbendazole, and levamisole at two dose levels against naturally acquired helminth infections in sheep. J. Parasit. *57,* 1078–1982. – *Colglazier M. L., Kates K. C.* and *Enzie F. D.* (1974): Cambendazole-resistant *Haemonchus contortus* strain in sheep: Further experimental development. J. Parasit. *60,* 289–292. – *Colglazier M. L., Kates K. C.* and *Enzie F. D.* (1975): Cross-resistance to other anthelmintics in an experimentally produced cambendazole-resistant strain of *Haemonchus contortus* in lambs. J. Parasit. *61,* 778–779. – *Conway D. P.* (1964): Variance in the effectiveness of thiabendazole against *Haemonchus contortus* in sheep. Amer. J. vet. Res. *25,* 844–845. – *Dos Santos V. T.* and *Franco E. B.* (1967): O aparecimento de *Haemonchus* resistente ao radical benzimidazole em Uruguaiana. Proc. Congr. Lat.-Am. Parasit. *1,* 105. – *Drudge J. H., Szanto J., Wyant Z. N.* and *Elam G.* (1964): Field studies on parasite control in sheep: comparison of thiabendazole, ruelene, and phenothiazine. Amer. J. vet. Res. *25,* 1512–1518. – *Eckert J.* (1963): Die Prüfung von Anthelminthika gegen Nematoden durch Eizählungen. Proc. I. Intern. Conf. World. Ass. Adv. Parasit. Symposium on the evaluation of anthelmintics, August 22–23, Hannover, 74–83. – *Egerton J. R., Ott W. H.* and *Cuckler A. C.* (1963): Methods for evaluating anthelmintics in the laboratory and their application to field conditions. Proc. I. Intern. Conf. World. Ass. Adv. Parasit. Symposium on the evaluation of anthelmintics, August 22–23, Hannover, 46–54. – *Gibson T. E.* (1963): The use of the critical and the controlled test for the evaluation of anthelmintics against gastro-intestinal worms. Proc. I. Intern. Conf. World. Ass. Adv. Parasit. Symposium on the evaluation of anthelmintics, August 22–23, Hannover, 55–61. – *Götz F.* (1979): Versuche zur strategischen Bekämpfung der Haemonchose des Schafes mit Fenbendazol (Panacur®). Vet.-med. Diss., Zürich. – *Gunawan M., Sangster N. C., Kelly J. D., Griffin D.* and *Whitlock H. V.* (1979): The efficacy of fenbendazole and albendazole against immature and adult stages of benzimidazole-resistant sheep trichostrongylids. Res. Vet. Sci. *27,* 111–115. – *Hall C. A., Campbell N. J.* and *Richardson N. J.* (1978b): Levels of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* recorded from an egg hatch test procedure. Res. Vet. Sci. *25,* 360–363. – *Hall C. A., Kelly J. D., Campbell N. J., Whitlock H. V.* and *Martin I. C. A.* (1978a): The dose response of several benzimidazole anthelmintics against resistant strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* selected with thiabendazole. Res. Vet. Sci. *25,* 364–367. – *Hösli J.* (1975): Zur geographischen Verbreitung und Epizootologie der Haemonchose des Schafes in der Schweiz. Vet.-med. Diss., Zürich. – *Hogarth-Scott R. S., Kelly J. D., Whitlock H. V., Ng, B. K. Y., Thompson H. G., James R. E.* and *Mears F. A.* (1976): The anthelmintic efficacy of fenbendazole against thiabendazole-resistant strains of *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. Res. Vet. Sci. *21,* 232–237. – *Hotson I. K., Campbell N. J.* and *Smeal M. G.* (1970): Anthelmintic resistance in *Trichostrongylus colubriformis.* Aust. vet. J. *46,* 356–360. – *Kates K. C., Colglazier M. L., Enzie F. D.,*

Lindahl I.L. and *Samuelson G.* (1971): Comparative activity of thiabendazole, levamisole, and parbendazole against natural infections of helminths in sheep. J. Parasit. *57,* 356–362. – *Kates K.C., Colglazier M.L.* and *Enzie F.D.* (1973): Experimental development of a cambendazole-resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. J. Parasit. *59,* 169–174. – *Kates K.C., Colglazier M.L., Enzie F.D., Lindahl I.L.* and *Samuelson G.* (1974): Helminth control in grazing sheep: Periodic treatment with levamisole, morantel, cambendazole and mebendazole. J. Parasit. *60,* 989–995. – *Kelly J.D.* and *Hall C.A.* (1979): Resistance of animal helminths to anthelmintics. Adv. Pharmacol. Chemother. *16,* 89–128. – *Le Jambre L.F.* (1976): Egg hatch as an in vitro assay of thiabendazole resistance in nematodes. Vet. Parasit. *2,* 385–391. – *Le Jambre L.F.* (1978): Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of sheep. In: The epidemiology and control of gastrointestinal parasites of sheep in Australia. (Donald A.D., Southcott W.H., Dineen J.K., eds.) pp. 109–119, C.S.I.R.O., Division of Animal Health, Melbourne. – *Le Jambre L.F.* (1979): Effectiveness of anthelmintic treatments against levamisole-resistant *Ostertagia.* Aust. vet. J. *55,* 65–67. – *Le Jambre L.F., Martin P.J.* and *Webb R.F.* (1979b): Thiabendazole resistance in field populations of *Haemonchus contortus.* Aust. vet. J. *55,* 163–166. – *Le Jambre L.F., Royal W.M.* and *Martin P.J.* (1979a): The inheritance of thiabendazole resistance in *Haemonchus contortus.* Parasitology *78,* 107–119. – *Le Jambre L.F., Southcott W.H.* and *Dash K.M.* (1976): Resistance of selected lines of *Haemonchus contortus* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. Int. J. Parasit. *6,* 217–222. – *Le Jambre L.F., Southcott W.H.* and *Dash K.M.* (1977): Resistance of selected lines of *Ostertagia circumcincta* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. Int. J. Parasit. *7,* 473–479. – *Le Jambre L.F., Southcott W.H.* and *Dash K.M.* (1978a): Development of simultaneous resistance in *Ostertagia circumcincta* to thiabendazole, morantel tartrate and levamisole. Int. J. Parasit. *8,* 443–447. – *Le Jambre L.F., Southcott W.H.* and *Dash K.M.* (1978b): Effectiveness of broad spectrum anthelmintics against selected strains of *Trichostrongylus colubriformis.* Aust. vet. J. *54,* 570–574. – *Linder A.* und *Berchtold W.* (1976): Statistische Auswertung von Prozentzahlen, Probit- und Logitanalyse mit EDV. 1. Aufl., Uni-Taschenbücher 522, Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart. – *Prichard R.K.* (1978): Sheep anthelmintics. In: The epidemiology and control of gastrointestinal parasites of sheep in Australia. (Donald A.D., Southcott W.H., Dineen J.K. eds.) pp. 75–107. C.S.I.R.O. Division of Animal Health, Melbourne. – *Prichard R.K., Hall C.A., Kelly J.D., Martin I.C.A.* and *Donald A.D.* (1980): The anthelmintic resistance problem. Aust. vet. J. *56* (in press). – *Round M.C., Simpson D.J., Haselden C.S., Glendinning E.S.A.* and *Baskerville R.E.* (1974): Horse strongyles' tolerance to anthelmintics. Vet. Rec. *95,* 517–518. – *Sangster N.C., Whitlock H.V., Russ I.G., Gunawan M., Griffin D.L.* and *Kelly J.D.* (1979): *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia circumcincta* resistant to levamisole, morantel tartrate and thiabendazole: occurrence of field strains. Res. Vet. Sci. *27,* 106–110. – *Smeal M.G., Gough P.A., Jackson A.R., Hotson I.K.* (1968): The occurrence of strains of *Haemonchus contortus* resistant to thiabendazole. Aust. vet. J. *44,* 108–109. – *Theodorides V.J., Scott G.C.* and *Laderman M.* (1970): Strains of *Haemonchus contortus* resistant against benzimidazole anthelmintics. Amer. J. vet. Res. *31,* 859–863. – *Webb R.F.* and *McCully C.H.* (1979): Resistance of *Haemonchus contortus* to oxfendazole. Aust. vet. J. *55,* 347–348. – *Webb R.F., McCully C.H., Clarke F.L., Greentree P.* and *Honey P.* (1979): The incidence of thiabendazole resistance in field populations of *Haemonchus contortus* on the Northern Tablelands of New South Wales. Aust. vet. J. *55,* 422–426. – *Webb R.F., Jackson A.R.B., McCully C.H.* (1978): The efficacy of various anthelmintics against field populations of *Haemonchus contortus* resistant to thiabendazole. Aust. vet. J. *54,* 501–502. – *WHO* (1957): Expert committee on insecticides, seventh report. Wrld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. *125.*

Verdankungen

Meinen herzlichen Dank Herrn Prof. Dr. J. Eckert für die Überlassung des Themas und die vielen Stunden, die er für die speditive Überarbeitung des Manuskriptes aufgewendet hat, Herrn Dr. K. Wolff für die stets wertvollen Anregungen, Frau S. Pletscher und Frau A. Hofmann für die graphischen und fotographischen Arbeiten und Frau H. Böckli für die Reinschrift des Manuskripts.