

## 6. SUMMARY

The pathophysiological changes produced by *F. hepatica* infection in sheep were investigated. Hb, PCV, RBCs and thrombocytes were recorded during the course of acute and chronic fasciolosis. Development of anaemia from 8 w.p.i. until the end of the experiment (17 w.p.i.) was evident. Elevations of plasma enzyme AST and GGT activities at 4 and 8 w.p.i. respectively, were found.

Also the effect of *F. hepatica* infection on plasmatic blood clotting was investigated. The intrinsic pathway of blood coagulation (APTT) was accelerated, the extrinsic pathway (PT) and common final steps of blood coagulation (TT) were prolonged. *In vitro* blood clotting tests with *F. hepatica* ESP and homogenate gave similar results. *F. hepatica* ESP were able to enhance the intrinsic pathway (APTT) in the absence of specific single clotting factors (F XII, F XI, F IX and F VIII), whereas a slight prolongation of PT was produced when F V-deficient plasma was incubated with *F. hepaticu* ESP.

The changes in the pattern of plasma eicosanoids during experimental fasciolosis were studied. PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> and LTB<sub>4</sub> were reduced during the acute and chronic course of *F. hepatica* infection. TXB<sub>2</sub> was increased during 3 and 11 w.p.i. and the TXB<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> ratio was altered in favour of the procoagulant TXB<sub>2</sub>. *F. hepatica* was found to synthesize and excrete eicosanoids in its surroundings namely, TXB<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> and in particularly high concentrations LTB<sub>4</sub>.

Closantel boli failed to control experimental infections with *F. hepatica* which was probably due to an unfavourable release of the compound over the infection period of 5 months.

## 7. ZUSAMMENFASSUNG

Im Verlauf einer experimentellen Studie wurden pathophysiologische Aspekte der Fasziolose des Schafes untersucht. Als Parameter dienten der Haemoglobingehalt im Vollblut, die Haematokritwerte sowie die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, die in der akuten und chronischen Phase der Fasziolose registriert wurden. Von der 8. Woche post infectionem (w.p.i.) bis zum Ende des Versuchszeitraumes (17 w.p.i.) wurde anhand der Laborbefunde eine Anämie sichtbar. Die Aktivitäten der Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST) und Gamma-Glutamyltransferase (GGT) waren im Blutplasma ab 3 w.p.i. gesteigert, signifikante Effekte wurden 4 bzw. 8 w.p.i. gefunden.

*F. hepatica* verursachte in der chronischen Erkrankungsphase labordiagnostisch erfassbare Alterationen der Blutgerinnung, die sich in einer Verlangsamung der plasmatischen Gerinnung im exogenen Schenkel (verlängerte Thromboplastinzeit, TPZ) und in der Endstrecke der Koagulationskaskade (Thromboplastinzeit, TZ) äußerten. Im Gegensatz dazu war eine Beschleunigung des endogenen Schenkels (verkürzte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, APTT) festzustellen. Exkretorisch-sekretorische Produkte (ESP) von *in vitro* inkubierten *F. hepatica* und Leberogelhomogenat hatten in einem *in vitro* Blutgerinnungsassay analoge Effekte. *F. hepatica* ESP beschleunigten die APTT auch bei Verwendung spezifisch einzelfaktordefizienten Plasmas (F XII, F XI, F IX und F VIII), während eine Verlängerung der TPZ bei Verwendung von F V-Mangelplasma in Anwesenheit von *F. hepatica* ESP registriert wurde.

Die Plasmaspiegel der in dieser Studie gemessenen Eicosanoide PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> und LTB<sub>4</sub> fielen während der chronischen Fasziolose mehr oder weniger deutlich ab. TXB<sub>2</sub> nahm in 3 und 11 w.p.i. zu. Eine Verschiebung des TXB<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>-Verhältnisses zugunsten des

prokoagulatorischen TXB2 trat auf. Es wurde gezeigt, dass *F. hepatica in vitro* die Eicosanoide TXB2, PGI2, PGE2 and LTB4 produzieren und abgeben.

Closantel boli waren nicht in der Lage, experimentelle *F. h.* infektionen zu unterbinden. Dies könnte auf eine unzureichende freisetzung von wirkstoff über den Versuchszeitraum zurückzuführen sein.