



Hochschule Neubrandenburg
University of Applied Sciences

Fachbereich Agrarwirtschaft und Lebensmittelwissenschaften
Studiengang Agrarwirtschaft

Bachelorarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades
„Bachelor of Science (B.Sc.)“

“Ursachen und Konsequenzen der verzögerten Labmagenentleerung bei Kälbern mit Kryptosporidien- Durchfall“

vorgelegt von:

Karen Catherina Elisabeth Berns

Erstprüferin: Prof. Dr. Lisa Bachmann

Zweitprüferin: Dr. Wendy Liermann

Bandelin, den 21. Juni 2024

urn:nbn:de:gbv:519-thesis2024-0171-7

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung.....	1
2	Literaturübersicht und Stand des Wissens.....	3
2.1	Labmagen des Kalbes.....	3
2.1.1	Besonderheiten der Verdauung bei neugeborenen Kälbern.....	3
2.1.2	Funktionelle Gliederung des Labmagens.....	3
2.1.3	Motorik des Labmagens.....	4
2.1.3.1	Oraler Magen.....	4
2.1.3.2	Aboraler Magen.....	5
2.1.4	Gastrale Sekretion.....	6
2.1.5	Milchgerinnung im Labmagen.....	6
2.1.6	Labmagenentleerung.....	7
2.1.6.1	Externe Einflussfaktoren der Labmagenentleerung.....	8
2.2	Pathophysiologie der Kälberdiarrhoe.....	9
2.2.1	Ursachen der Diarrhoe.....	10
2.2.2	Mechanismen und Formen der Diarrhoe.....	11
2.2.3	Auswirkungen der Diarrhoe.....	12
2.2.4	Prävention und Behandlungsmöglichkeiten der Diarrhoe.....	12
2.3	Kryptosporidiose.....	13
2.3.1	Merkmale.....	13
2.3.2	Entwicklung.....	14
2.3.3	Pathologie.....	14
2.3.4	Therapie- und Hygienemaßnahmen.....	15
2.4	Einfluss von Diarrhoe auf die Labmagenentleerung des neugeborenen Kalbes.....	16
2.4.1	Labmagenentleerung beim durchfallkranken Kalb.....	16
2.4.2	Darstellung der Hypothesen.....	17
3	Material und Methoden.....	18
3.1	Tierversuch.....	18
3.1.1	Tiere, Unterbringung und Fütterung.....	18

3.1.2	Experimentelles Design	18
3.2	Probennahme	19
3.3	Untersuchungen des Probenmaterials	21
3.3.1	Messungen im Blutplasma.....	21
3.3.1.1	Glukose und Laktat im Plasma	21
3.3.1.2	Xylose im Plasma	21
3.3.1.3	Plasma-Osmolalität	21
3.3.1.4	Gastrohormone im Blutplasma	21
3.3.1.4.1	Gastrin.....	22
3.3.1.4.2	GIP und GLP-2.....	22
3.3.1.4.3	Ghrelin.....	22
3.3.2	Messungen von Parametern des Labmagens.....	23
3.3.2.1	Gewicht des Labmageninhalts.....	23
3.3.2.2	Fettsäurezusammensetzung des Labmageninhalts	23
3.3.2.3	Mikrobiotika	23
3.4	Statistische Analyse.....	23
4	Ergebnisse.....	25
4.1	Blutmetaboliten.....	25
4.1.1	Glukose	25
4.1.1.1	Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8	25
4.1.1.2	Verlauf am 7. Lebenstag.....	26
4.1.2	[¹³ C ₆]-markierte Glukose	27
4.1.3	[¹³ C]-markiertes Kohlendioxid	28
4.1.4	Plasmalaktat.....	29
4.1.4.1	Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8	29
4.1.4.2	Verlauf am 7. Lebenstag.....	30
4.1.5	Xylose.....	31
4.1.5.1	Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8	31
4.1.5.2	Verlauf am 7. Lebenstag.....	31
4.1.6	Plasma-Osmolalität.....	32

4.1.6.1	Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8	32
4.1.6.2	Verlauf am 7. Lebenstag.....	33
4.2	Gastrohormone.....	34
4.2.1	Gastrin.....	34
4.2.2	GIP	35
4.2.3	GLP-2.....	36
4.2.4	Ghrelin.....	37
4.2.4.1	Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8	37
4.2.4.2	Verlauf am 7. Lebenstag.....	38
4.3	Labmageninhalt.....	38
4.3.1	Vorkommen kurzkettiger Fettsäuren	38
4.3.2	Mikrobiotika	39
5	Diskussion	40
5.1	Bedingungen im Kälberlabmagen bei Kryptosporidien-Infektion	40
5.2	Systemische Auswirkungen der Kryptosporidiose.....	41
5.3	Effekte der Infektion auf die Absorption von Nährstoffen	43
5.4	Einfluss der Gastrohormone auf die verzögerte Labmagenentleerung.....	45
5.4.1	Gastrin.....	45
5.4.2	GIP	46
5.4.3	Ghrelin.....	46
5.4.4	GLP-2.....	47
5.4.5	Zusammenfassende Betrachtung	48
5.5	Kritik an der Methode.....	49
6	Ausblick	51
7	Zusammenfassung	52
8	Literaturverzeichnis.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hinweis auf die Art des Infektionserregers aus dem Alter des Kalbes bei Auftreten der Durchfallerkrankung (Kaske & Kunz, 2003)	11
Abbildung 2: Balkendiagramm der Glukosekonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber.....	25
Abbildung 3: Zeitabhängiger Verlauf der Glukosekonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	26
Abbildung 4: Zeitabhängiger Verlauf der [$^{13}\text{C}_6$]-markierte Glukose im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	27
Abbildung 5: Zeitabhängiger Verlauf von [^{13}C]-markiertem Kohlendioxid im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	28
Abbildung 6: Balkendiagramm der Laktatkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber.....	29
Abbildung 7: Zeitabhängiger Verlauf der Laktatkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	30
Abbildung 8: Zeitabhängiger Verlauf der Xylosekonzentrationen ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	31
Abbildung 9: Zeitabhängiger Verlauf der Osmolalität ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	33
Abbildung 10: Balkendiagramm der Gastringehalte im Plasma ($\bar{x} \pm s$) im zeitlichen Verlauf vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag	34
Abbildung 11: Balkendiagramm der GIP-Gehalte im Plasma ($\bar{x} \pm s$) im zeitlichen Verlauf vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag	35
Abbildung 12: Balkendiagramm der GLP-2-Gehalte ($\bar{x} \pm s$) im zeitlichen Verlauf vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag	36
Abbildung 13: Balkendiagramm der Ghrelinkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber.....	37
Abbildung 14: Zeitabhängiger Verlauf der Ghrelinkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen der Kälberdiarrhoe (Kaske & Kunz, 2003; Rademacher, 2011)	10
Tabelle 2: Übersicht der Messungen nach Parameter und Zeit am 7. Lebenstag.....	20
Tabelle 3: Messungen des Xylosegehaltes (mmol/l) im Plasma am 8. Lebenstag.....	31
Tabelle 4: Messungen der Plasma-Osmolalität (mosmol/kg) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber.....	32
Tabelle 5: Messungen der kurzkettigen Fettsäuren im Labmagen am 8. Lebenstag	38
Tabelle 6: Zusammensetzung der Mikrobiotika im Labmagen am 8. Lebenstag	39

Verzeichnis der Abkürzungen

<i>A. carotis communis</i>	<i>Arteria carotis communis</i>
BVD/MD	Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal Disease
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
<i>C. parvum</i>	<i>Cryptosporidium parvum</i>
Ca ²⁺	Calcium-Ion
d. h.	das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ELISA	„Enzyme-Linked Immunsorbent Assay“, biochemisches Nachweisverfahren
et al.	et alii
ETEC	enterotoxischen <i>Escherichia coli</i>
g	Gramm
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glucagon-like Peptid-1
GLP-2	Glucagon-like Peptid-2
griech.	griechisch
H ⁺	Wasserstoff-Ion, Proton
HCl	Salzsäure
HRP	Meerrettichperoxidase
i. v.	intravenös
K ⁺	Kalium-Ion
kg	Kilogramm
l	Liter
lat.	lateinisch

MAT	Milchaustauscher
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mosmol	Milliosmol
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PBS	Phosphat gepufferte Kochsalzlösung
pg	Picogramm
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
RIA	„Radioimmunoassay“, biochemisches Nachweisverfahren
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
s	Standardabweichung
Std. Abw.	Standardabweichung
TVV	Tierversuchsvorhaben
u.a.	unter anderem
<i>V. jugularis</i>	<i>Vena jugularis</i>
VFA	flüchtige Fettsäuren
VIP	vasoaktive intestinale Peptid
vs	versus
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
z. B.	Zum Beispiel
μm	Mikrometer
<	kleiner als
=	gleich
>	größer als

°	Grad
$^{13}\text{CO}_2$	[^{13}C]-markierte Kohlendioxid

1 Einleitung und Problemstellung

Jedes zehnte Kalb erreicht aufgrund von Totgeburten oder Tod während der Aufzucht nicht den vierten Lebensmonat. Dies ergab eine aktuelle deutschlandweite Studie zur Tiergesundheit, Haltung, Hygiene, Fütterung und Biosicherheit in Milchviehbetrieben. (Kellermann et al., 2022)

Hierbei stellt Kälberdurchfall eine bedeutende Ursache dar. Insbesondere Kryptosporidiose, die durch den Einzeller *Cryptosporidium parvum* verursacht wird, ist nach epidemiologischen Studien in deutschen Kälberbeständen weit verbreitet. Die Infektion mit Kryptosporidien ist eine der Hauptursache für Durchfall bei jungen Kälbern in den ersten Lebenswochen und hat nicht nur Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Tiere, sondern führt auch zu direkten und indirekten wirtschaftlichen Verlusten. Eine starke Ausprägung der Erkrankung kann auch zum Tod des Tieres führen. (Göhring et al., 2022)

Die Behandlungsmöglichkeiten für die Kryptosporidiose sind begrenzt. Viele Jahre gab es in der EU nur ein zur Bekämpfung der Kryptosporidiose zugelassenes Arzneimittel bei Kälbern: Halofuginon, welches nur präventiv zur Vorbeugung der Kryptosporidiose und nicht als therapeutische Maßnahme dient (De Waele et al., 2010). Ende des Jahres 2022 wurde ein weiterer Wirkstoff zugelassen, Paromomycin, bei dem es sich um ein Antibiotikum handelt. Die therapeutische Breite von Paromomycin ist jedoch gering, so dass eine möglichst genaue Dosierung erforderlich ist (Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, 2020). Ein Durchbruch ist der Firma MSD-Tiergesundheit mit der Zulassung eines Impfstoffes durch die EU Ende 2023 gelungen. Allerdings bleibt es abzuwarten, inwieweit sich der Impfstoff in der Praxis durchsetzen wird, da er auch einige Nebenwirkungen hat und seine Anwendung mit einem gewissen Aufwand verbunden ist.

Die mit der Erkrankung einhergehenden Pathomechanismen müssen vollständig verstanden werden, um bessere Bekämpfungsmaßnahmen und Therapeutika entwickeln zu können. Bisher gibt es nur viele theoretische Hypothesen und *in-vitro* Studien zu diesem Thema. Daher wurde am Institut der Parasitologie in Leipzig ein Tierversuch durchgeführt. Beim Tierversuch handelt es sich um eine Orientierungsstudie, die an 10 neugeborenen Kälbern ab der Geburt bis zum 8. Lebenstag durchgeführt wurde. Hierbei sollten mehrere Hypothesen untersucht und nachgegangen werden.

Einer der zu untersuchenden Hypothesen steht im Zusammenhang mit der Labmagenentleerung des Kalbes. Bereits in vorangegangenen Studien wurde festgestellt, dass Kälber mit einer Durchfall-Infektion eine Verzögerung der Entleerung des Labmagens im Gegensatz zu gesunden Kälbern haben (Hildebrandt et al., 2017; Hildebrandt et al., 2020; Kirchner et al., 2015). Über die Gründe der Verzögerung kann nur spekuliert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die verzögerte Labmagenentleerung bei Kälbern mit einer Kryptosporidien-Infektion näher zu untersuchen und mögliche Ursachen und Konsequenzen in diesem Zusammenhang herauszuarbeiten. Dabei steht im Vordergrund, ob die verzögerte abomasale Entleerung auch zu einer klinisch relevanten Verlangsamung der Resorption führt.

2 Literaturübersicht und Stand des Wissens

2.1 Labmagen des Kalbes

Das Vormagensystem des Wiederkäuers besteht aus anatomischer Sicht aus dem Pansen (Rumen), der Haube (Netzmagen, Reticulum) und dem Blättermagen (Omasum, Psalter). Der Labmagen (Abomasum) ist ebenfalls einer der Verdauungsorgane der Wiederkäuer und ist der eigentliche Magen, der dem drüsenhaltigen Magen der Monogastrien entspricht. Anatomisch gesehen liegt der Labmagen vorwiegend ventral und rechts der Körpermitte. Über eine weitlumige Psalter-Labmagenöffnung steht der Labmagen in Verbindung mit dem Blättermagen. (Breves et al., 2022)

2.1.1 Besonderheiten der Verdauung bei neugeborenen Kälbern

Im Vordergrund bei der Verdauung des neugeborenen Kalbes steht der Labmagen, da das Vormagensystem zunächst noch nicht vollständig ausgebildet, noch nicht mit Mikroorganismen besetzt und somit praktisch funktionslos ist. Trotz der Tatsache, dass das Kalb den Wiederkäuern zugeordnet wird, ist es zunächst ein funktioneller Monogastrier. (Breves et al., 2022)

In den ersten Wochen nach der Geburt ist das Kalb ausschließlich auf die Milch als Hauptnahrungsquelle angewiesen, da die Enzymausstattung des Verdauungstraktes allein auf die Verdauung von Milch ausgerichtet ist. Aufgrund der Milchinhaltsstoffe ist diese in der Lage, die Anforderungen eines hohen Stoffwechsels und einer hohen Wachstumsrate des Kalbes zu erfüllen, weil viele Organfunktionen noch nicht ausgereift sind. (Kaske & Kunz, 2003)

Die aufgenommene Milch gelangt ohne Verzögerung direkt in den Labmagen. Die Vormägen werden dabei umgangen. Verantwortlich hierfür ist der Haubenrinnenreflex, welches als eine reflektorisch ausgelöste, spiralige Drehung der beiden Haubenlippen bei gleichzeitiger Entspannung der Hauben-Psalter-Öffnung und Psalterkanal beschrieben wird. Die Aktivierung von Chemorezeptoren in der Maulhöhle und Pharynx sind der hauptsächliche Auslöser des Reflexes. Durch die zunehmende Aufnahme von Raufutter und der zunehmenden Entwicklung des Vormagensystems geht der Haubenrinnenreflex verloren. (Breves et al., 2022)

2.1.2 Funktionelle Gliederung des Labmagens

Aus anatomischer Sicht gliedert sich der Labmagen in Fundus, Corpus und Pylorus. Nach dem Mageneingang (Cardia) kommt der vorwölbenden Magengrund (Fundus). Danach folgt ein lang gestreckter Magenkörper (Corpus). Vor dem Magenausgang befindet sich eine Pfortnerhöhle (Antrum pyloricum), an die sich ein Pfortnerkanal (Canalis pyloricus) anschließt. In oraler Richtung kommuniziert der Labmagen mit dem Ösophagus und in aboraler Richtung mit dem Duodenum. Die Kommunikation und Steuerung des Durchflusses werden von Schließmuskeln geregelt. Der Schließmuskel an der Einmündung des Ösophagus stellt nur

einen funktionellen Schließmuskel dar. Dahingegen ist der Schließmuskel am Pylorus ein eigenständiger Schließmuskel mit einer ausgeprägten Ringmuskulatur. Im Allgemeinen besteht der Labmagen aus einem inneren Ring- und einer äußeren Längsmuskelschicht. Die Muskulatur des aboralen Teils ist im Gegensatz zum oralen Teil des Magens deutlich ausgeprägter und kräftiger. (Breves et al., 2022)

2.1.3 Motorik des Labmagens

Der Labmagen ist nicht nur ein wichtiges Speicherorgan, sondern hier findet auch die Verdauung durch körpereigene Enzyme statt. Im Labmagen erfolgt die Zerkleinerung sowie die portionsweise und grössenselektive Abgabe des Nahrungsbreis (griech.: Chymus; lat.: *Ingesta*) in den Dünndarm. (Breves et al., 2022)

Die Motilität und Entleerung des Labmagens werden sowohl neural als auch hormonell gesteuert. Teile des enterischen Nervensystems im Labmagen und im Dünndarm sind dafür zuständig, elektrische Prozesse zu erzeugen und zu steuern. Rezeptoren in der Wand des Labmagens sind in der Lage, die Spannung und damit die Füllung des Organs zu erkennen. Eine erhöhte Spannung der Wand führt zu einer gesteigerten Motilität des Labmagens. (Cottrell & Stanley, 1992)

Die Labmagenmotilität kann in zwei Phasen unterteilt werden. Man unterscheidet in Bezug auf die mechanischen und elektrischen Eigenschaften in den oralen und den aboralen Magen. Der orale Teil des Magens dient in erster Linie der Speicherung, während der aborale Teil für die Durchmischung, die Zerkleinerung und den Transport zuständig ist. Beide Bereiche gehen fließend ineinander über. (Breves et al., 2022)

2.1.3.1 Oraler Magen

Die Membranpotenziale des oralen Magens sind permanent leicht depolarisiert. Durch den Einstrom von Ca^{2+} -Ionen kommt es zu einer tonischen Anspannung des Magens. Das heißt, die Kontraktionen im oralen Bereich sind anhaltend. Das Volumen des oralen Magens wird durch die Stärke der tonischen Kontraktionen reguliert. Dadurch kann bei einer Erschlaffung des oralen Magens eine größere Nahrungsmenge aufgenommen werden. Dahingegen sind die Membranpotenziale im aboralen Magenteil nur phasisch depolarisiert. Durch Überlagerung mit Ca^{2+} -Aktionspotenzialen führt dies zu phasischen Kontraktionen. (Breves et al., 2022)

Die Motilität des Labmagens wird sowohl neuronal als auch hormonell gesteuert. Exzitatorische Neuronen, wie Acetylcholin, erhöhen den Muskeltonus, während inhibitorische Neuronen, wie das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), hemmend wirkt. Die nervale Steuerung wird zusätzlich noch durch zahlreiche Hormone unterstützt. Die Hormone wirken über eine Modulation der neuronalen Aktivität indirekt. Im oralen Magen wirken Hormone wie Gastrin und Cholecystokinin entspannend, während sie die Kontraktionen des aboralen Magens

fördern. Weitere Hormone wie Motilin fördern beide Magenteile, während Sekretin hemmend auf beide Magenteile wirkt. (Breves et al., 2022)

Entscheidend für den Innendruck im gesamten Magen und damit auch für die Entleerungsgeschwindigkeit ist der Tonus im oralen Magen. Nur wenn ein ausreichender Gegendruck im oralen Magen erzeugt wird, können die peristaltischen Bewegungen des aboralen Magens den Chymus in das Duodenum pressen. Dementsprechend hemmen Signale, die auf eine hohe Nährstoffkonzentration im Duodenum hinweisen, über eine Relaxation des Magenspeichers die Magenentleerung (sog. Feedback-Relaxation). (Breves et al., 2022)

2.1.3.2 Aboraler Magen

Im aboralen Teil erfolgt die Labmagenentleerung. Der Nahrungsbrei wird zum Pylorus transportiert, wo durch koordinierte Kontraktion bei geöffnetem Pylorus der Nahrungsbrei weiter in das Duodenum gelangt. (Malbert & Ruckebusch, 1988, 1991; Ruckebusch & Pairet, 1984)

Die Muskelzellen des aboralen Magens zeigen höhere Membranpotenziale als die Muskelzellen im oralen Magen und sind durch spontane Schwingungen ihres Membranpotenzials gekennzeichnet. Durch Schrittmacherzellen werden diese initiiert und lösen damit langsame Wellenbewegungen aus. Folglich nimmt die Kraft der Kontraktion durch die ebenfalls zunehmenden Wanddicke in Richtung des Pylorus zu. Allerdings führt nicht jedes Schrittmacherpotenzial zu einem Aktionspotenzial. Die Wahrscheinlichkeit, dass während einer langsamen Welle Aktionspotenziale und damit Kontraktionen verursacht werden, wird durch inhibitorische und exzitatorische Nerven beeinflusst. Inhibitorische Nerven verringern die Wahrscheinlichkeit, während exzitatorische Nerven die Wahrscheinlichkeit erhöhen. In diesem Zusammenhang haben die Hormone einen wichtigen Einfluss auf die Nervenfunktion. Die Hormone Motilin, Gastrin und Cholecystokinin fördern die Aktivität der exzitatorischen Nerven, wohingegen Secretin einen hemmenden Einfluss hat. Erreicht die langsame Welle das Schwellenpotenzial für die Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle, löst sie ein Aktionspotenzial und damit Kontraktionen aus. Es kommt zu einer ringförmigen Einschnürung des Hohlorgans, welches man als peristaltische Welle bezeichnet. Diese beginnt etwa in der Mitte des Corpus an der großen Krümmung und dehnt sich nach aboral aus. Die Kontraktionswelle bewegt sich vom Corpus zum Antrum und schiebt den Mageninhalt vor sich her. Währenddessen wird der Mageninhalt intensiv durchmischt. Bereits kleine Mengen des Chymus werden durch den geöffneten Pylorus in das Duodenum gespült. Der Tonus des Pylorus ist gering, doch der Mageninnendruck steigt. Die Geschwindigkeit der peristaltischen Welle nimmt zu, sodass die Kontraktionswelle den Chymus zum Teil überholt. Die elektrische Erregung erreicht den Pylorus vor der Kontraktionswelle und löst dort eine Kontraktion aus,

sodass der Schließmuskel des Pylorus sich frühzeitig verschließt. Der Chymus wird zermalmt und in den Magencorpus zurückgeworfen. Den Prozess bezeichnet man als Retropulsion. (Breves et al., 2022)

2.1.4 Gastrale Sekretion

Der Magen lässt sich in drei Drüsenzonen einteilen, die Cardia-, die Fundus- und die Pylorusdrüsenzone.

Die Fundusdrüsenzonen bestehen aus Nebenzellen, Belegzellen und Hauptzellen. Die Nebenzellen sezernieren Schleim, der zum Schutz der Magenschleimhaut dient. In den Belegzellen erfolgt die Sekretion der Salzsäure durch eine K^+/H^+ -ATPase sowie durch Cl^- -Kanäle zur Ansäuerung des Mageninhalts. Sowohl neural als auch hormonal und durch parakrin wirksame Substanzen wird die HCl-Sekretion der Belegzellen reguliert. Insbesondere das gastrointestinale Hormon Gastrin spielt bei der Stimulation der Sekretion von Salzsäure eine zentrale Rolle. Es wird in der Pylorusregion von den G-Zellen gebildet und durch luminale Faktoren als auch durch den *Nervus vagus* stimuliert. (Breves et al., 2022)

Die Hauptzellen der Fundusdrüsen sind für die Bildung, Speicherung und Sekretion von Verdauungsenzymen durch Exozytose verantwortlich. Die Ribosomen der Hauptzellen synthetisieren Pepsinogen, eine Vorstufe der Endopeptidase Pepsin. Eine Besonderheit stellen in diesem Zusammenhang das Milchkalb und das Milchlamm dar. Dabei sezernieren die Hauptzellen der Fundusdrüsen des Labmagens durch Exozytose anstelle von Pepsinogen überwiegend die inaktive Vorstufe des Labferments, auch Prochymosin genannt. Pepsinogen und Prochymosin werden nach der Sekretion durch den niedrigen pH-Wert des Fundussekretes zu Pepsin bzw. Chymosin aktiviert. (Breves et al., 2022)

In den Cardia- und Pylorusdrüsen wird, wie in den Nebenzellen der Fundusdrüsen, Schleim durch Exozytose sezerniert. Die produzierte Schleimschicht dient zum Schutz und sorgt für neutrale pH-Verhältnisse an der Epitheloberfläche trotz des sauren pH des Mageninhalts. (Breves et al., 2022)

2.1.5 Milchgerinnung im Labmagen

Die enzymatische Aktivität der Verdauungssäfte lässt die Milch im Labmagen gerinnen. Dadurch wird die Nahrung zu Nährstoffen aufgeschlossen, sodass diese vom Organismus direkt assimiliert werden können. (Mornet, 1990)

Bei der Nahrungsaufnahme wird Prochymosin durch den niedrigen pH-Wert im Magen, welches durch die HCl-Sekretion verursacht wird, zu Chymosin aktiviert. Durch Hydrolyse spaltet Chymosin das Glykopeptid zwischen der Bindung von Phenylalanin und Methionin ab. Das Glykopeptid ist ein hydrophiler Anteil des Kappa(K)-Caseins. Der hydrophobe Anteil ist ein Para-K-Casein. Zusammen bildet der hydrophile und der hydrophobe Teil die Untereinheit

des K-Caseins. Mehrere Untereinheiten des K-Caseins bilden mit Calciumphosphatbrücken das Milchprotein Casein, welches insbesondere in hoher Konzentration in der Milch von Wiederkäuern vorhanden ist. Durch die Abspaltung des Glykopeptids vom Chymosin fällt der verbleibende hydrophobe K-Casein-Anteil zusammen mit dem restlichen Caseinkomplex aus. Der Prozess der Ausfällung des Caseins wird auch Labgerinnung genannt. (Breves et al., 2022)

Die enzymatische Labgerinnung von Milch ist ein dreistufiger Prozess. Zuerst kommt es zur Aktivierung des Chymosins. Daraufhin beginnen die Kaseinmicellen zu aggregieren, wodurch sich ein Gel-Netzwerk bildet. Die Viskosität verändert sich, sodass sich das Netzwerk nach und nach verfestigt und der Käsebruch und die flüssige Molke getrennt werden. (Kirchner et al., 2015)

2.1.6 Labmagenentleerung

Die Labmagenentleerung bezieht sich auf die Zeitspanne, die der Chymus im Labmagen verbleibt, bevor er in den weiterführenden Verdauungstrakt gelangt. Ein Konzept, das der Entleerung des Magens beim Menschen entspricht (Glenn Songer & Miskimins, 2005). Die Entleerung des Labmagens gilt als kritischer Faktor, der einen Zusammenhang zwischen Ernährung und Krankheit herstellen kann. Die Entwicklung verschiedener Fütterungsprogramme sowie die Zusammensetzung verschiedener Milchaustauscher sind nicht nur aus ernährungsphysiologischer Sicht von Bedeutung, sondern auch im Hinblick auf mögliche Auswirkungen auf die physiologische Verdauung und die Gesundheit der Kälber (Burgstaller et al., 2017).

Der Weitertransport vom Mageninhalt in das Duodenum wird durch den Pylorus reguliert. Dadurch passt sich die Geschwindigkeit der Magenentleerung ständig an die Verdauungs- und Resorptionsleistung des Dünndarms an und vermeidet eine Überbelastung des Dünndarms. (Breves et al., 2022)

In diesem Zusammenhang spielen Peptide im Darm, die als Reaktion auf die aufgenommenen Nährstoffe sezerniert werden, eine wichtige Rolle bei der Verwertung der Nährstoffe und beim physischen, morphologischen und metabolischen Stoffwechsel von Tieren in der Wachstumsphase. Zu diesen Peptiden gehören u.a. das Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1) und das Glucagon-like Peptid-2 (GLP-2). Das GLP-1 stimuliert die Insulinsekretion und wirkt bei der Glukose-Homöostase. Die Wirkung von GLP-2 ist bei den Wiederkäuern ähnlich wie bei Nichtwiederkäuern und stimuliert das Wachstum des Darms (Inabu et al., 2017). Das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) erhöht ebenfalls die postprandiale Insulinsekretion und hemmt die Motorik der proximalen Abschnitte des Gastrointestinaltraktes. Seine Freisetzung wird durch die Anwesenheit von Aminosäuren und Glukose ausgelöst (Christ, 2015). Darüber hinaus gibt es das Peptid Ghrelin. Es wird im Labmagen produziert

und ist unter anderem an der Stimulation der Wachstumshormonsekretion, der gastrointestinalen Motilität, dem Glukose- und Fettstoffwechsel und der Kontrolle der Nahrungsaufnahme beteiligt (Hayashi et al., 2020).

2.1.6.1 Externe Einflussfaktoren der Labmagenentleerung

Die Rate der Labmagenentleerung kann durch eine Reihe von Faktoren beeinflusst werden. Obwohl vor allem nervale und hormonelle Faktoren die Labmagenentleerung regulieren, wird die Passage der Nahrung auch durch physikalische und chemische Eigenschaften des Futters beeinflusst. Die Zusammensetzung des Futters induziert bei Kälbern die endokrine Freisetzung von Peptiden, die die gastrointestinale Funktion beeinflussen. Im Mittelpunkt stehen die Einflussmöglichkeiten von Vollmilch und Milchaustauscherprodukten und deren Auswirkungen auf die Entleerung des Labmagens. (Okine et al., 1998; Zabielski et al., 1998)

In einer Studie von Constable et al. (2005) stellten die Autoren fest, dass Kälber, die mit Vollmilch gefüttert wurden, ihren Labmagen schneller entleerten als Kälber, die entweder nur mit Milchprotein oder mit einer Kombination aus Milch und Sojaprotein gefüttert wurden. Es wurde vermutet, dass die Milchgerinnung einen Einfluss auf die Labmagenentleerung hat. Sie bestätigten, dass die Vollmilch im Labmagen geronnen ist. Die beiden Milchaustauscher sind hingegen nach der Fütterung nicht geronnen. Allerdings ist zu beachten, dass die Osmolalität beider Milchaustauscher höher war als die von Vollmilch, sodass auch eine höhere Osmolalität die Labmagenentleerung verzögern kann.

Proportional zur Osmolalität ist meist die Energiedichte, die durch die unterschiedlichen Anteile von Laktose und Fett bestimmt wird. Mahlzeiten mit einer höherer Kaloriendichte und einer höheren Osmolalität werden langsamer aus dem Labmagen entleert als Mahlzeiten mit einer niedrigeren Osmolalität. (Bell & McLeay, 1978; Bell & Razig, 1973; Sen et al., 2006)

Die Zusammensetzung des Milchaustauschers kann die Labmagenentleerung beeinträchtigen. Die Auswirkungen der verschiedenen Proteine werden kontrovers diskutiert und hängen mit den unterschiedlichen Aufnahmemengen und dem Alter der Kälber in den verschiedenen Studien zusammen. Auch die Verarbeitungsmethoden der aus Milch oder Pflanzen gewonnen Proteine führen zu einer großen Variabilität der Verdaulichkeit, Löslichkeit und anderer Eigenschaften der Proteine (Burgstaller et al., 2017). Milchaustauscherprodukte auf Basis von Weizen-, Fisch- oder Sojaprotein beschleunigen die Entleerung des Labmagens (Gaudreau & Brisson, 1980).

Der Einfluss des pH-Wertes des Labmagens auf die Geschwindigkeit der Labmagenentleerung ist umstritten. Einerseits wird ein niedriger pH-Wert im Labmagen als Risikofaktor für die Entwicklung von Labmagengeschwüren angesehen (Constable et al., 2005). Andererseits wird durch das saure Milieu die Ansiedlung bestimmter Bakterien im Darmtrakt verhindert. Mit steigendem pH-Wert erhöht sich die Überlebensrate potenziell

pathogener Bakterien wie *Escherichia coli* und Salmonella-Arten, so dass eine Besiedlung des Dünndarms und die Entwicklung von Kälberdurchfall wahrscheinlicher werden (Sen et al., 2006). Eine angesäuerte Milchmahlzeit hängt wahrscheinlich mit der Häufigkeit des Milchkonsums zusammen, aber inwieweit der pH-Wert im Labmagen mit der Labmagenmotilität zusammenhängt, muss noch weiter untersucht werden (Ahmed et al., 2002; Woodford et al., 1987).

Ein weiterer Einflussfaktor auf die Labmagenentleerung ist das Volumen der aufgenommenen Mahlzeit. Bei ausgewachsenen Wiederkäuern ist das Fassungsvermögen des Labmagens relativ klein und konstant. Bei Kälbern jedoch vergrößert sich das Volumen des Labmagens nach der Aufnahme einer flüssigen Mahlzeit erheblich. Die Fütterungsprogramme sind sehr unterschiedlich und individuell gestaltet. Je größer die Milchmenge ist, die dem Kalb bei jeder Tränke angeboten wird, desto länger ist die Verweildauer der Milch im Labmagen (Wittek et al., 2005). Bis zu einem gewissen Grad sind Kälber in der Lage, die begrenzte Tränkezeit auszugleichen, indem sie bei jeder Tränke mehr Milch aufnehmen. Daher kann es von Nutzen sein, häufiger kleinere Mengen Milch anzubieten, um die Verweildauer im Labmagen zu reduzieren (von Keyserlingk et al., 2006).

Auch die Fütterungsmethode kann die Labmagenentleerungsrate beeinflussen. In einer Studie von Nouri and Constable (2006) wurden Kälbern dieselbe orale Elektrolytlösung durch das Saugen an einem Nuckel als auch durch das Drenchen verabreicht. Die Kälber, die gedrencht wurden, hatten eine langsamere Entleerungsrate als Kälber, die die Elektrolytlösung per Nuckel aufnahmen.

Wie man sieht, gibt es eine Vielzahl von externen Einflussfaktoren, die miteinander in Wechselwirkung stehen und sich gegenseitig beeinflussen. Die Effekte eines einzelnen Einflussfaktors sind in Kombination zu betrachten und teilweise sehr umstritten. Generell ist eine genauere Untersuchung der Faktoren, die die Entleerung des Labmagens beeinflussen, erforderlich. (Burgstaller et al., 2017)

2.2 Pathophysiologie der Kälberdiarrhoe

Unter Kälberdiarrhoe versteht man eine akut auftretende, unphysiologisch hohe Wasserausscheidung über dem Darm. Es zeigt sich durch eine erhöhte Menge und Frequenz des Kotabsatzes. In der Regel sind Kälber in den ersten drei Lebenswochen betroffen. (Kaske & Kunz, 2003)

Mornet (1990) bezeichnet die Kälberdiarrhoe als eine Magen-Darm-Entzündung, welche durch eine gestörte Absorption von Wasser und Elektrolyten oder eine Abgabe überschüssiger Salze und Flüssigkeiten verursacht wird, was einen Wasserverlust zur Folge hat.

2.2.1 Ursachen der Diarrhoe

Bei der Durchfallerkrankung des Kalbes wird grundsätzlich zwischen nicht-infektiösen und infektiösen Ursachen unterschieden. Das Zusammenwirken von nicht-infektiösen und infektiösen Ursachen führt überwiegend zur klinischen Erkrankung. Daher gilt die Kälberdiarrhoe als eine komplexe Faktorenkrankheit (Kaske & Kunz, 2003). In der folgenden *Tabelle 1* sind die möglichen Faktoren aufgelistet, die Kälberdurchfall auslösen können.

Tabelle 1: Infektiöse und nicht-infektiöse Ursachen der Kälberdiarrhoe (Kaske & Kunz, 2003; Rademacher, 2011)

Infektiöse Ursachen	Nicht-infektiöse Ursachen
Viren <ul style="list-style-type: none"> - Rota-, Coronavirus - BVD/MD - andere, z.B. Breda-, Calici- oder Parvovirus 	Immunstatus <ul style="list-style-type: none"> - Defizite in der Kolostrumversorgung - zu geringe Tränkemengen - keine Mutterschutzimpfung
Bakterien <ul style="list-style-type: none"> - <i>E. coli</i> - Salmonella - andere z.B. Clostridia 	Mängel in der MAT-Qualität <ul style="list-style-type: none"> - MAT mit Pflanzenprotein - MAT mit hohen Sulfatgehalten - MAT mit zu hohen Stärkegehalten
Einzeller <ul style="list-style-type: none"> - Cryptosporidien - Eimerien 	Technische und hygienische Mängel <ul style="list-style-type: none"> - falsche Tränketemperatur - mangelhafte Zubereitung des MAT - unregelmäßige Fütterungszeiten - mangelhafte Reinigung der Tränkeimer und -nuckel - fehlerhafte Lagerung des MAT
Pilze	

¹BVD/MD, Bovine Virusdiarrhoe/Mucosal Disease

²MAT, Milchaustauscher

³*E.coli*, *Escherichia coli*

Bei den nicht-infektiösen Ursachen liegt der Fokus auf der Fütterung. Selbst ein kleiner Fehler bei der Zubereitung der Tränke für Kälber kann das Wachstum von Infektionserregern begünstigen und zu einer klinischen Erkrankung führen. (Kaske & Kunz, 2003)

Durch eine Vielzahl unterschiedlicher Erreger können infektiöse Durchfallerkrankungen hervorgerufen werden. Diese lassen sich in Viren, Bakterien, Einzeller und Pilze einteilen, siehe *Tabelle 1*. Der Großteil der klinischen Erkrankungen ist auf eine Mono- oder Mischinfektion mit verschiedenen Erregern zurückzuführen. Die Konsistenz, Farbe und Menge des Kotes erlauben keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Erreger. Das Alter der Kälber bei Beginn der Erkrankung ergibt eine altersabhängige Inzidenz der Erregerart, wie in der folgenden *Abbildung 1* dargestellt. Bei einem Bestandsproblem sollte jedoch immer ein

Erregernachweis durchgeführt werden, um gezielte Präventionsmaßnahmen zu ergreifen. (Kaske & Kunz, 2003)

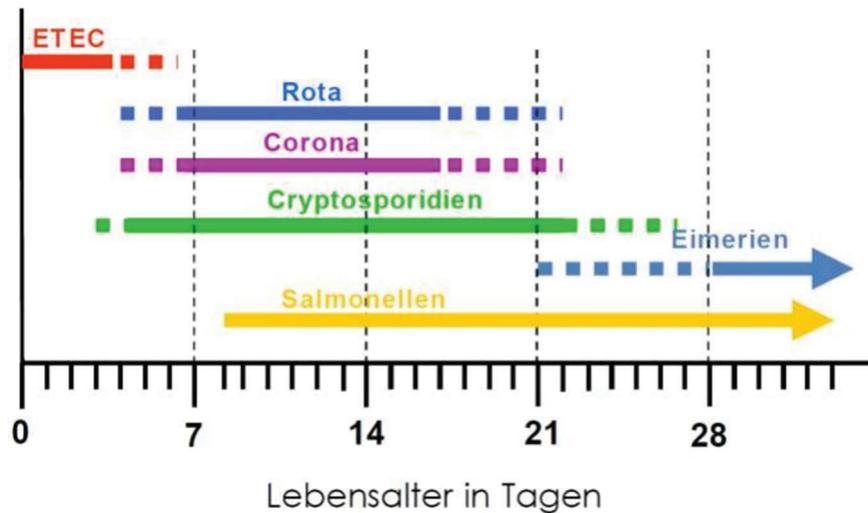


Abbildung 1: Hinweis auf die Art des Infektionserregers aus dem Alter des Kalbes bei Auftreten der Durchfallerkrankung (Kaske & Kunz, 2003)

¹ETEC, enterotoxischen *Escherichia coli*

2.2.2 Mechanismen und Formen der Diarrhoe

Durchfallerkrankungen bei Kälbern gibt es schon seit Jahrzehnten und dementsprechend auch verschiedene Empfehlungen zur Behandlung. Einige der empfohlenen Maßnahmen sind durchaus sinnvoll, während andere dem erkrankten Tier nur noch mehr schaden (Kaske & Kunz, 2003). Aus diesem Grund ist es wichtig, die pathophysiologischen Mechanismen der Erkrankung zu kennen, um eine gezielte und korrekte Therapie anwenden zu können (Breves et al., 2022).

Grundsätzlich äußert sich die Kälberdiarrhoe durch fünf pathologische Mechanismen: (1) Maldigestion, (2) Malabsorption, (3) Hypersekretion, (4) Permeabilitätsstörung und (5) veränderte Darmmotilität. (Bachmann, 2008)

Nach den Mechanismen, die der Flüssigkeitszunahme im Darmlumen zugrunde liegen, unterscheidet man außerdem zwischen sekretorischen und osmotischen Diarrhoen. Bei der sekretorischen Diarrhoe kommt es durch die vermehrte Sekretion von Chlor- und Hydrogencarbonat-Ionen zu einer erhöhten Wassersekretion. Dadurch wird die Kapazität für die Rückresorption überstiegen und Wasser wird vermehrt über die Faeces ausgeschieden. Die osmotische Diarrhoe entsteht durch die Ansammlung größerer Mengen nicht resorbierbarer, osmotischer Substanzen, die zu einer Veränderung des osmotischen Drucks zwischen Darmlumen und Darmwand führen. (Breves et al., 2022)

2.2.3 Auswirkungen der Diarrhoe

Die ersten Anzeichen einer Durchfallerkrankung werden durch Abgeschlagenheit und Mattigkeit des Kalbes bemerkt. Die Kälber trinken jedoch noch selbstständig. Allerdings kann sich das allgemeine Befinden des Kalbes im Laufe eines halben Tages ändern. Grund dafür ist der hohe Flüssigkeitsverlust über den Darm, der zur Dehydratation führt. (Kaske & Kunz, 2003)

Eine Dehydratation lässt sich an mehreren Symptomen erkennen. Die Augäpfel sinken ein und die Körperoberfläche wird kühler. Die Schleimhäute wirken kalt und trocken. Eine aufgezoogene Hautfalte verstreicht nur langsam oder bleibt stehen. Bei höheren Verlusten kommt es zur Beeinträchtigung des Stehvermögens und das Kalb liegt fest. (Rademacher, 2011)

Bei Verlusten von 10% des Körpergewichts kann sich ein Schockgeschehen entwickeln. Das Plasmavolumen nimmt ab und das Herz muss häufiger schlagen, um die Körpergewebe weiterhin mit Sauerstoff versorgen zu können, trotz der Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens. Die Blutgefäße in peripheren Geweben werden enggestellt und es werden hauptsächlich nur die lebensnotwendigen inneren Organe versorgt. Das Kalb liegt nur noch in Seitenlage und wirkt komatös. Dies kann bis hin zum Tod des Kalbes führen. (Kaske & Kunz, 2003)

Neben der erhöhten Ausscheidung von flüssigem Kot geht nicht nur Wasser, sondern auch Salze und potenzielle Nährstoffe verloren, was zum Verlust wichtiger Puffersubstanzen führt. Im Zusammenhang mit der Dehydratation kommt es zu einer Abnahme des pH-Wertes im Blut, was zu einer Übersäuerung des Blutes führt, auch metabolische Azidose genannt. Es gibt mehrere Ursachen für die Übersäuerung des Blutes, die durch verschiedene Formen der Azidose unterschieden werden. (Kaske & Kunz, 2003)

Wenn die Kälber mit Durchfall über einen längeren Zeitraum schlecht trinken und somit ihren Energiebedarf nicht decken, sinkt deren Blutzuckerspiegel und die Tiere magern ab und bleiben Kümmerer. Es besteht die Gefahr, dass die Kälber verhungern und womöglich verenden. (Rademacher, 2011)

2.2.4 Prävention und Behandlungsmöglichkeiten der Diarrhoe

Durchfallerkrankungen, die durch die üblichen Durchfallerreger hervorgerufen werden, sind selbstlimitierend. Das bedeutet, dass die hohen Kälberverluste durch Kälberdiarrhoe weniger auf die Erreger selbst als auf die Folgen des hohen Flüssigkeitsverlustes zurückzuführen sind. (Kaske & Kunz, 2003)

Die wichtigsten Maßnahmen sind daher der Ersatz von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten, die Behandlung einer bestehenden Übersäuerung des Blutes und die Zufuhr von Energie. Zu Beginn des Durchfalls ist es ratsam, eine zusätzliche Gabe von Elektrolytgetränken als

Zwischentränke zur Verfügung zu stellen. Es sollte eine geeignete Elektrolyttränke verwendet werden, keine Diät- oder Ersatztränke. Die Elektrolyttränke sollte gemäß den Vorschriften des Herstellers zubereitet werden. In der Regel sollte die Tränke in warmes Wasser aufgelöst werden. Des Weiteren sollte man einen zeitlichen Abstand zu der Milchmahlzeit einhalten. Solange die Kälber noch selbstständig trinken, ist die Deckung des Energiebedarfs über die volle Milchration erforderlich. (Rademacher, 2011)

Der Einsatz von Antibiotika ist in der Regel weder notwendig noch sinnvoll. Nur Blut- oder Fibrinbeimengungen im Kot können auf eine gestörte Barrierefunktion des Darms hinweisen, wodurch Bakterien leichter aus dem Darmlumen ins Blut gelangen können. In diesem Fall wäre eine Behandlung mit Antibiotika angemessen. (Kaske & Kunz, 2003)

Vor der Behandlung ist die Durchführung von Maßnahmen zur Vorbeugung erforderlich. Die Prävention von Durchfallerkrankungen umfasst eine Vielzahl von Maßnahmen, von denen an dieser Stelle lediglich einige wesentliche Aspekte erörtert werden sollen. Grundsätzlich geht es darum, die Ansteckungsgefahr zu verringern und die Abwehrkräfte des Kalbes zu stärken. Der Schwerpunkt liegt auf der Hygiene, beginnend im Abkalbebereich. Die Abkalbebox ist nur für Kalbende und nicht für kranke Tiere bestimmt. Der Bereich ist in regelmäßigen Abständen zu reinigen und desinfizieren. Gleiches gilt für den Kälberbereich. Neugeborene Kälber müssen witterungsgeschützt und sauber untergebracht werden. Auch die Erstversorgung des Neugeborenen mit Kolostrum ist von großer Bedeutung. Unmittelbar nach der Geburt ist die Aufnahmekapazität der Darmwand des Kalbes am größten. Aus diesem Grund sollte das Neugeborene so schnell wie möglich mit Kolostrum von entsprechender Qualität versorgt werden, das spezifische Antikörper enthält. (Rademacher, 2011)

2.3 Kryptosporidiose

2.3.1 Merkmale

Bei den Kryptosporidien handelt sich um Sporozoen der Unterordnung der Eimeriina. Bei Säugetieren werden zwei morphologisch verschiedene Arten unterschieden, *Cryptosporidium parvum* im Dünndarm und *Cryptosporidium muris* im Magen. Einzig *C. parvum* ist pathogen. (Rommel & Boch, 2000)

Kryptosporidien sind weltweit verbreitet und kommen in Säugetieren nicht wirtsspezifisch vor (Rommel & Boch, 2000). Eine Infektion mit *C. parvum* ist vor allem beim Kalb, aber auch bei anderen Jungtieren wie Ferkeln, Fohlen und Lämmern von Bedeutung. Da es sich um einen Zoonose-Erreger handelt, kann auch der Mensch daran erkranken. Besonders bei immungeschwächten Personen kann es zu schweren Verläufen kommen (Kaske & Kunz, 2003).

C. parvum bildet fast runde Oozysten, die 4,5-5,4 x 4,2-5,0 µm im Mittel 5,0 x 4,5 µm groß sind. Die Oozysten sind stark lichtbrechend. Die Hülle der Oozysten wird von einer doppelten Lipoproteinmembran gebildet. Vier Sporozoiten und ein kristalliner Restkörper befinden sich in der Oozyste. (Rommel & Boch, 2000)

2.3.2 Entwicklung

Kryptosporidien sind einem komplizierten Entwicklungszyklus unterworfen, welches aus einem sexuellen und asexuellen Teil besteht. Die Ansteckung erfolgt durch die Aufnahme von Oozysten, die mit dem Kot von infizierten Tieren ausgeschieden werden. Nach der Aufnahme kommen die Sporozoiten im Darmlumen frei und dringen in die Enterozyten des hinteren Teils des Dünndarms ein. Der Bürstensaum der Darmzellen bildet eine Membran und diese umgibt die Sporozoiten. Es entwickeln sich Merozoiten im Rahmen der asexuellen Vermehrung, die wiederum in der sexuellen Vermehrung neue Oozysten bilden (Kaske & Kunz, 2003). Unmittelbar nach der sexuellen Entwicklungsphase folgt die Zygotenbildung und die Sporulation. Bereits ab dem 3. bis 6. Infektionstag werden Oozysten ausgeschieden und sind voll infektiös. Allerdings treten auch dünnwandige Oozysten auf, die nicht ausgeschieden werden und wahrscheinlich zu einer Autoinfektion führen. Die Oozysten von *C. parvum* werden über einen Zeitraum von 4 bis 14 Tagen ausgeschieden (Rommel & Boch, 2000).

2.3.3 Pathologie

C. parvum verdrängt den Mikrovillisaum der Epithelzelle. Die Funktionen der Darmschleimhaut werden gestört und es kommt zu einem Verlust der enzymatischen Aktivität, wodurch wahrscheinlich Zucker und Eiweiß unzureichend gespalten werden. Die resorbierbare Oberfläche des Darms ist verkleinert und es kommt zu einer Malabsorption. (Rommel & Boch, 2000)

Das Verständnis der Pathophysiologie ist mangelhaft und viele Studien beschränken sich nur auf *in-vitro* Versuche. So wurde die Interaktion des Parasiten mit den Darmwirtszellen noch nicht gründlich charakterisiert. Allerdings gibt es Hinweise, dass diese durch den Nährstoffbedarf des Parasiten beeinflusst wird. Die Schnittstelle zwischen Wirt und Parasit bildet eine sogenannte „Feeder-Organelle“. Das ist eine elektronendichte Membran mit einer stark vergrößerten Oberfläche, die die Aufnahme von Nährstoffen aus dem Zytoplasma der Wirtszelle in die parasitische Vakuole vermittelt. Es stellte sich heraus, dass eine Infektion mit *C. parvum* die Aufnahme von Glukose und den Glukosestoffwechsel des Darmepithels moduliert. Im Laufe der parasitären Evolution verlor der Parasit den größten Teil seiner Maschinerie zur effizienten Energiegewinnung, sodass nur noch die Glykolyse übrigblieb. Daher kommt die Annahme, dass die metabolische Konkurrenz des Parasiten um Glukose die Wirtszellen dazu veranlasst, ihre Aufnahmemechanismen und Stoffwechselproduktion hochzuregulieren, um die Energieverluste zu kompensieren. (Dengler et al., 2023)

2.3.4 Therapie- und Hygienemaßnahmen

Bis heute gibt es keine vollständig wirksame Therapie. Dies ist zumindest teilweise auf das mangelnde Verständnis der Pathophysiologie zurückzuführen (Dengler et al., 2023). Viele Medikamente und Impfstoffe wurden bereits als mögliche therapeutische und prophylaktische Mittel gegen Kryptosporidien untersucht, jedoch mit geringem Erfolg (De Waele et al., 2010). Neuerdings gab es einen Erfolg. Der Anbieter MSD-Tiergesundheit hat für den Impfstoff Bovilis Cryptium von der EU die Zulassung erhalten: das Bolvilis® Cryptium®. Die Kälber werden passiv immunisiert mittels der Kolostrumgabe geimpfter Muttertiere und anschließend sollen die klinischen Symptome, wie den Durchfall, seltener auftreten. Da der Impfstoff erst Ende 2023 zugelassen wurde, ist es noch abzusehen, inwieweit dieser in der Praxis eingesetzt wird und Erfolg hat (MSD-Tiergesundheit Deutschland, 2024).

Lange Zeit gab es nur ein zugelassenes Mittel, das Halofuginon. Das entsprechende Präparat Halocur® enthält 0,5mg/ml Halofuginon-Base und wird den Kälbern über sieben Tage einmal täglich eingegeben. (Kaske & Kunz, 2003) Der Wirkstoff Halofuginon beugt der Bildung der Oozysten vor und verhindert somit das Wachstum von *C. parvum*. Die Behandlung wird innerhalb der ersten 24 bis 48 Lebensstunden bzw. 24 Stunden nach Einsetzen des Durchfalls begonnen. Bei der Verabreichung ist darauf zu achten, dass Halocur® nicht auf leeren Magen verabreicht wird, sondern nach der Fütterung mit Kolostrum, Milch oder Milchaustauscher. Darüber hinaus ist eine möglichst genaue Anpassung der Dosierung an das Körpergewicht des Kalbes erforderlich. Bei einer Überdosierung kommt es zu Vergiftungserscheinungen (European Medicines Agency, 2021). Die Behandlung mit Halofuginon dient zur präventiven Vorbeugung, nicht als therapeutische Maßnahme. Eine Studie von De Waele et al. (2010) kam zu dem Schluss, dass eine Behandlung mit Halofuginon in der Kälberaufzucht nur unter hygienischen Bedingungen, z.B. in desinfizierten Kälberställen, zu einer erfolgreichen Bekämpfung des Parasiten führt. Die Behandlung verzögert jedoch nicht das Auftreten von Durchfall und verringert nicht das Infektionsrisiko bei Kälbern, die zusammenhängend in einer stark kontaminierten Umgebung aufgezogen werden.

Ende 2022 wurde ein weiterer Wirkstoff, das Antibiotikum Paromomycin, zugelassen. Das Tierarzneimittel Parofoor® Crypto 140 mg/ml kann einem mindestens drei Tage alten Kalb, welches noch nicht ruminierend ist, verabreicht werden. Das Medikament sollte jedoch nur als Einzeltierbehandlung eingesetzt werden, wenn erstens eine Infektion mit *C. parvum* nachgewiesen wurde, zweitens wenn es vor Beginn des Durchfalls verabreicht wird und drittens, wenn dies trotz eines guten Betriebsmanagements und gezielter Hygienemaßnahmen zur Verringerung des Durchfallauftretens erforderlich ist. Das bedeutet, dass zunächst das Betriebsmanagement, wie z.B. der Zeitraum der Kolostrumfütterung, und die Hygienemaßnahmen, wie z.B. der Einsatz von Hochdruckreinigern und die Desinfektion der Ställe, überprüft und verbessert werden müssen, bevor das Medikament eingesetzt werden

kann. Da Paromomycin nur eine geringe therapeutische Breite hat, wird die Dosierung möglichst an das Körpergewicht angepasst. Die Behandlung ist möglichst zusammen oder nach der Verabreichung von Milch vorzunehmen. Eine vollständige Befreiung der Kälber von einem Kryptosporidienbefall kann durch die alleinige Anwendung dieses Tierarzneimittels nicht erreicht werden. (Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, 2020)

Die unspezifische, symptomatische Rehydratationstherapie bei durchfallkranken Kälbern mit Kryptosporidien-Infektion ist, unabhängig von den oben genannten spezifischen Therapien, unverzichtbar. Dadurch werden Verluste durch Dehydratation und Elektrolyte verhindert. Das primäre Problem bei der Kryptosporidiose ist die Hygiene. Durchfallerkrankungen, die durch diesen Erreger hervorgerufen werden, treten gehäuft in Betrieben mit hoher Belegungsdichte und unzureichendem Hygienemanagement auf (Kaske & Kunz, 2003). Daher sollte zunächst das Betriebs- und Hygienemanagement überarbeitet werden. Die Kälber sollten frühzeitig und in ausreichender Menge und Qualität Kolostrum erhalten. Die Ausbringung der Desinfektion wird mit einem Dampfstrahl empfohlen und die Art von Desinfektionsmittel sollte eine nachgewiesene Wirksamkeit gegenüber Kryptosporidien haben. Trockenheit ist auch ein Mittel zum Abtöten der Oozysten (Rommel & Boch, 2000).

2.4 Einfluss von Diarrhoe auf die Labmagenentleerung des neugeborenen Kalbes

2.4.1 Labmagenentleerung beim durchfallkranken Kalb

Die Geschwindigkeit und Höhe der Aufnahme von Glukose, Elektrolyten und Wasser ins Blut ist auf der einen Seite von der Absorptionsfähigkeit des Dünndarms, auf der anderen Seite von der Geschwindigkeit der Passage der Mahlzeit durch den Labmagen der Kälber abhängig. (Wittek et al., 2005)

In der Studie von Kirchner et al. (2015) wurde per Ultraschalluntersuchung die Milchgerinnung und der Labmagen-Durchmesser bei gesunden und diarrhöischen Kälbern untersucht. Die Autoren gingen davon aus, dass die gleichzeitige Fütterung von Milch und oraler Elektrolytlösung bei Kälbern mit Durchfall die Milchgerinnung im Labmagen stört und die Durchfallerkrankung verschlimmert, weil der Labmagen den Nahrungsbrei schneller weitergibt. Die Ergebnisse der Studie zeigten jedoch das Gegenteil. Die Milchgerinnung im Labmagen war nicht durch die Durchfallerkrankung gestört. Die Untersuchungen des Labmagen-Durchmessers nach der Fütterung zwischen gesunden und durchfallkranken Kälbern zeigten, dass die Labmagenentleerung bei durchfallkranken Kälbern verzögert ist. Ein theoretischer Grund dafür könnte die Regulierung der Nährstoffaufnahme durch Darmhormone sein, die zu einer Verlangsamung der Entleerung des Labmagens führt.

Aufbauend auf den Ergebnissen von Kirchner et al. (2015) führten Hildebrandt et al. (2017) weitere Untersuchungen durch. Hierbei wurden die Bedingungen im Labmagen bei gesunden

und durchfallkranken Kälbern gemessen. Die signifikanten Ergebnisse, u.a. die höheren intraluminalen Temperaturen im Labmagen bei den durchfallkranken Kälbern, führten Hildebrandt et al. (2017) zu der Theorie, dass dies zusammen mit der gestörten Labmagenmotilität zu verstärkten bakteriellen Fermentierungsprozessen führt.

2.4.2 Darstellung der Hypothesen

In einigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Labmagenentleerung beim durchfallkranken Kalb im Vergleich zu gesunden Kälbern verzögert stattfindet (Hildebrandt et al., 2017; Hildebrandt et al., 2020; Kirchner et al., 2015). Die Gründe sind spekulativ.

In der folgenden Arbeit wird angestrebt, die möglichen Ursachen und Konsequenzen herauszuarbeiten, die die verzögerte Labmagenentleerung bei Kälbern mit einer Kryptosporidien-Infektion auslöst. Folgende Hypothesen sollten geprüft werden:

- (1) Die langsamere Labmagenpassage führt zu einer verzögerten Absorption der Nährstoffe, wie Glukose, im Dünndarm.
- (2) Durch die Durchfallerkrankung kommt es zu einer veränderten Freisetzung der in Magen und Darm produzierten Gewebshormone (gastrointestinale Hormone), wodurch die Labmagenentleerung verzögert stattfindet.

3 Material und Methoden

3.1 Tierversuch

Der Tierversuch wurde gemäß des deutschen Tierschutzgesetzes beantragt und von der Landesdirektion Leipzig als TVV 19/20 genehmigt. Der Versuch wurde am Institut für Parasitologie an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig durchgeführt.

3.1.1 Tiere, Unterbringung und Fütterung

Als Versuchstiere wurden 10 neugeborene männliche Kälber der Rasse Deutsch Holstein verwendet.

Nach der Geburt wurden die Kälber auf dem Herkunftsbetrieb zweimal mit drei Litern Kolostrum aus einem gepoolten Kolostrumvorrat gefüttert. Anschließend wurden die Kälber einzeln zum Institut der Parasitologie in Leipzig transportiert. Nach der Ankunft wurde das Kalb der Versuchs- bzw. der Kontrollgruppe zugeordnet, d.h. pro Gruppe standen jeweils fünf Kälber zur Verfügung. Jede Gruppe wurde in einem von zwei separaten Ställen (Kontroll- und Infektionsstall) untergebracht, um eine Infektion der Kontrollgruppe zu vermeiden. Die Kälber beider Gruppen wurden jeweils einzeln auf Holzspänen gehalten.

Alle Kälber wurden täglich dreimal mit zwei Liter Milchaustauscher (Union A50S, Arla Foods, Viby J, Dänemark) getränkt und hatten jederzeit Wasser *ad libitum* zur Verfügung. Ab dem fünften Lebenstag erhielten alle Kälber zusätzlich Elektrolytsupplementationen (Ursolyt G oral, Serumwerk Bernburg AG, Bernburg, Deutschland) um etwaige Krankheitssymptome abzumildern und dennoch Homogenität der Versuchsgruppe zu gewährleisten.

3.1.2 Experimentelles Design

Noch am ersten Lebenstag bekamen die Kälber der Versuchsgruppe eine orale Gabe von 2×10^7 Oozysten eines *C. parvum*-Stammes, während die Kälber der Kontrollgruppe als Placebo 3ml Wasser erhielten.

Für die Untersuchungen zur Absorptionskinetik wurde bei den Kälbern am siebten Lebenstag eine Tracerstudie durchgeführt. Hierbei wurde den Kälbern oral über den Milchaustauscher Glukose in Form von [$^{13}\text{C}_6$]-Glukose in einer Dosierung von 10mg/kg Körpergewicht sowie Xylose in einer Dosierung von 0,5 g/kg Körpergewicht verabreicht. Gleichzeitig fand auch eine Tracerinjektion über den Venenverweilkatheter mit [6,6- $^2\text{H}_2$]-Glukose in Höhe von 0,5mg/kg Körpergewicht, gelöst in 10 ml 0,9%ige NaCl-Lösung, statt.

Am achten Lebenstag wurden die Kälber mit Thiopental (Thiopental Inresa 0,5g, 30-40mg kg⁻¹ i.v. durch Einwirkung, Inresa Arzneimittel GmbH, Freiburg, Deutschland) und durch Blutentzug via *A. carotis communis*, getötet.

3.2 Probennahme

Während des Versuchszeitraum wurde vor der Inokulation am Lebenstag 1, sowie am 3. und 5. Lebenstag der Kälber vor der Fütterung Blutproben aus der *V. jugularis* zur Analyse der Blutparameter entnommen.

Am 7. Lebenstag wurden die oral und systemisch verabreichte Glukose sowie Xylose überwacht. Blutproben aus der *V. jugularis* wurden mit Hilfe eines Venenverweilkatheters über einen Zeitraum von acht Stunden vor und nach der Fütterung gesammelt. Während der Tracerstudie fand keine weitere Fütterung statt. Die gemessenen Parameter, mit Ausnahme der [¹³C₆]- und [6,6-²H₂]-Anreicherung, an den verschiedenen Zeitpunkten werden in der folgenden Tabelle 2 mit einem Kreuz dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht der Messungen nach Parameter und Zeit am 7. Lebenstag

Zeit in Minuten*	Messungen im Blutplasma				Gastrohormone im Blutplasma			
	Glukose	Laktat	Xylose	Osmolalität	Gastrin	GIP	GLP-2	Ghrelin
0	x	x	x	x	x	x	x	x
60	x	x	x	x	-	-	-	x
120	x	x	x	x	-	-	-	x
180	x	x	x	x	x	x	x	x
240	x	x	x	x	-	-	-	x
300	x	x	x	x	-	-	-	x
360	x	x	x	x	x	x	x	x
420	x	x	x	x	-	-	-	x
480	x	x	x	x	x	x	x	x

*Zeit in Minuten nach der Fütterung der Kälber

¹GIP, glukoseabhängiges insulinotropes Peptid

²GLP-2, Glucagon-like Peptid-2

Die [¹³C₆]- und [6,6-²H₂]-Anreicherung wurden jede halbe Stunde bis 480 Minuten nach der Fütterung gemessen. Außerdem wurde halbstündlich die [¹³CO₂]-Anreicherung im Blut analysiert. Dieser gilt als zuverlässiger Indikator für die Glukoseoxidation.

Täglich erfolgte eine rektale Kotprobenentnahme zur Bewertung des Infektionsverlauf hinsichtlich der Oozystenausscheidung und Kotkonsistenz. Am 1. Lebenstag und 8. Lebenstag wurde das Körpergewicht der Tiere bestimmt.

Am 8. Lebenstag wurden die Kälber euthanisiert und getötet. Nach Feststellung des Todes wurde die Bauchhöhle eröffnet und der gefüllte Labmagen entnommen, um Material für Untersuchungen zu gewinnen. Hierbei wurde auch das Gewicht des voll gefüllten sowie des leer gefüllten Labmagens ermittelt.

3.3 Untersuchungen des Probenmaterials

Für eine umfassende Bewertung des Probenmaterials wurden verschiedene Untersuchungen zur Messung unterschiedlicher Parameter durchgeführt.

Die Untersuchungen werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

3.3.1 Messungen im Blutplasma

3.3.1.1 Glukose und Laktat im Plasma

Die Plasmakonzentrationen von Glukose und Laktat wurden mit einem automatischen Spektralphotometer (ABX Pentra 400; Horiba ABX SAS; Montpellier, Frankreich) mit Hilfe bestimmter Kits von Horiba ABX (Laktat: A11A01721) und MIT Diagnostics (Glukose: 5530230) gemessen. (Liermann et al., 2020)

Die entnommenen Blutproben für die Untersuchung der [$^{13}\text{C}_6$]-markierten Glukose sowie der [$^{13}\text{CO}_2$]-Konzentration im Plasma wurden bei -20°C gelagert und anschließend mittels Massenspektromie gemessen.

3.3.1.2 Xylose im Plasma

Zur Bestimmung der Xylose wurde das Plasma unverdünnt zunächst mit einer Trichloressigsäurelösung versetzt und nach gründlichem Vermengen und mit einer anschließenden Ruhephase zentrifugiert. Danach wurde dem Plasma eine p-Bromanilin-Lösung zugesetzt und gewickelt in Aluminiumfolie für 10 Minuten bei 70°C im geschlossenen Wasserbad inkubiert. Diese ließ man dann im Dunkeln binnen 20 Minuten auf Raumtemperatur abkühlen. Aus dieser Mischung entstand durch die Verdrängung der Xylose ein Furfurol, das mit p-Bromanilin einen Farbkomplex bildet. Dabei diente Thioharnstoff als Antioxidanz. Anschließend wurde eine spektrophotometrische Messung bei 515nm und 15 Sekunden Zeitverzögerung durchgeführt mit einem automatischen Spektralphotometer (ABX Pentra 400; Horiba ABX SAS; Montpellier, Frankreich).

3.3.1.3 Plasma-Osmolalität

Die Osmolalität wurde ermittelt mit einem Osmomat 3000 basic von Firma Gonotec® (Berlin, Deutschland). Die Messmethode dahinter ist die Messung der Erniedrigung des Gefrierpunkts von Wasser im Vergleich zur Plasmaprobe.

3.3.1.4 Gastrohormone im Blutplasma

Die Plasmaproben wurden zur Bestimmung der Gastrohormongehalte von Gastrin, GLP-1, GLP-2, GIP und Ghrelin mithilfe von verschiedenen ELISA-Kits und einem RIA-Kit bestimmt. Zur Ermittlung der Probenkonzentrationen wurden die Proben gemäß den Anweisungen des Herstellers vorbereitet und analysiert. Für die Messungen der ELISA-Kits wurde ein Gerät der

Tecan Group AG Unternehmensgruppe (Männedorf, Schweiz) eingesetzt: der Typ Sunrise Remote Absorptions-Reader mit einer Wellenlänge von 450nm.

3.3.1.4.1 Gastrin

Zur Bestimmung des Gastrin-Gehalts wurde ein ELISA-Kit angewandt, die auf der „Double Antibody Sandwich“-Technik beruht. Die ELISA-Kits sind spezifisch für das jeweilige zu untersuchende Hormon und Spezies. So wurde für Gastrin der ELISA-Kit mit der Katalog-Nr. MBS2609173 verwendet. Bei dieser Methode wird auf einer vorbeschichteten Platte mit spezifischem Antikörper die Probe vom Zielanalyt hinzugefügt. Durch die Immobilisation der Analyt-spezifischen Fänger-Antikörper bildet sich einen Antigen-Antikörper-Komplex. Anschließend wird ein Biotin-markierter Antikörper in die Vertiefungen gegeben, was zu einem Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex führt. Nach jedem der einzelnen Schritte wird die Platte gewaschen damit Verunreinigungen und Antikörper, die sich nicht an der Platte gebunden haben, entfernt werden. Die Zugabe von Meerrettichperoxidase (HRP) und Avidin bindet die Biotin-markierten Antikörper und verursacht einen Farbumschlag. Die Probenkonzentrationen können aus den resultierenden Färbungsveränderungen berechnet werden.

3.3.1.4.2 GIP und GLP-2

Die Gehalte an GIP und GLP-2 wurden ebenfalls mit ELISA-Kits bestimmt, die aber auf der Grundlage von kompetitiver Enzymimmunoassay-Technik basiert. Es handelt sich um eine 1,5 Stunden Festphasen ELISA mit den verwendeten Katalog-Nr. MBS737888 zur GIP-Untersuchung und Katalog-Nr. MBS744152 zur GLP-2 Untersuchung. Die zu GLP-2 untersuchende Proben wurden im Verhältnis 1:2 mit Phosphat gepufferte Kochsalzlösung (PBS) verdünnt. Die Proben zur Untersuchung des GIP-Gehalts wurden unverdünnt genutzt. Bei der kompetitiven Enzymimmunoassay-Technik wird ein polyklonaler Anti-Hormon-spezifisches Antikörper und eine Hormon-spezifisches HRP-Konjugat verwendet. Nach Befolgung der Anweisungen des Herstellers kommt es zu einer Enzym-Substrat-Reaktion und es entsteht ein gefärbter Komplex. Die Reaktion wird aufgehalten mit einer Stopplösung. Anschließend wird die Intensität der Farbe spektrometrisch in einem Mikroplatten-Lesegerät gemessen.

3.3.1.4.3 Ghrelin

Ghrelin wurde im Gegensatz zu den anderen Hormonen mit einem RIA-Kit mit der Katalog-Nr. RIA-3966 von der Firma DRG International Inc. (USA) bestimmt. RIA steht für Radioimmunoassay und basiert auf einer radioimmunologischen Methode. Zunächst wird eine feste Konzentration eines markierten Tracer-Antigens mit einer konstanten Verdünnung des Antiserums inkubiert, sodass die Konzentration der Antigenbindungsstellen begrenzt ist. Dem System wird ein unmarkiertes Antigen zugesetzt und es kommt zu einem Wettbewerb

zwischen dem markierten Tracer und dem unmarkierten Antigen, um die begrenzte und konstante Anzahl von Bindungsstellen auf dem Antikörper. Wenn die Konzentration des unmarkierten Antigens steigt, nimmt die Menge des an den Antikörper gebundenen Tracers ab. Durch die Trennung der Antikörper-gebundenen Tracer von dem ungebundenen Tracer können die Fraktionen mit einem Gerät zur Zählung der Radioaktivität gemessen werden.

3.3.2 Messungen von Parametern des Labmagens

3.3.2.1 Gewicht des Labmageninhalts

Unmittelbar nach der Entnahme des Labmagens aus der Bauchhöhle wurde dieser sowohl im gefüllten als auch im leeren Zustand gewogen, um das Gewicht des Labmageninhalts zu ermitteln. Der Labmageninhalt wurde für die anschließende Diagnostik bei -20°C gelagert.

3.3.2.2 Fettsäurezusammensetzung des Labmageninhalts

Für die Analyse der kurzkettigen Fettsäuren wurden die gewonnenen Teilproben des Labmageninhalts nach der Methode von Liermann et al. (2022) vorbereitet und analysiert. Dabei wurden der Gehalt an Laktat als Nicht-Fettsäure und der flüchtigen Fettsäuren (Acetat, Propionat, Butyrat, Isobutytrat, Valerat und Isovalerat) bestimmt. Die Konzentrationen wurden mittels eines Gaschromatographen (GC-2010 Plus, Shimadzu Corp., Kyoto, Japan) gemessen.

3.3.2.3 Mikrobiotika

Zur Untersuchung der mikrobiellen DNA wurden die Proben, nach Liermann et al. (2022) beschriebenen Methoden, zunächst isoliert und analysiert. Zur Isolation wurde der QIAmp DNA Stool Kit (QIAGEN, Hilden, Deutschland) verwendet. Die Konzentration und Qualität der DNA wurde mit dem NanoPhotometer™ UV/VIS (Implen GmbH, München, Deutschland) gemessen. Das mikrobielle Profiling erfolgte mittels einer 16s rRNA-Sequenzierung. Mit Hilfe einer speziellen Datenbank wurde die analysierte DNA auf Ebene der Ordnung, der Klasse und des Stammes annotiert.

3.4 Statistische Analyse

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden in Excel gesammelt und anschließend mit SAS Enterprise Guide 6.1 für Windows (SAS Institute Inc. Cary, NC) ausgewertet.

Für die Daten zu den basalen Blutmerkmalen während der Lebensstage der Kälber beinhaltet das statistische Modell die festen Effekte der Gruppe (Kontrolle vs. Infiziert), der Zeit (Tage), sowie deren Interaktion. Das Modell für die Analyse der postprandialen Effekte an Tag 7 enthielt die festen Effekte der Gruppe und der Zeit nach der Fütterung sowie deren Wechselwirkungen. Wiederholte Messungen bei jedem Kalb wurden mit der REPEATED-Anweisung der MIXED-Prozedur durchgeführt. Die Mittelwerte der kleinsten Quadrate

(LSMeans) und ihre Standardfehler wurde für jeden festen Effekt in den Modellen berechnet und wiederum mit dem Tukey-Kramer-Verfahren geprüft.

Beim Labmageninhalt gilt die Gruppe als Effekt, da die Daten nur zur Schlachtung erhoben wurden.

Die Daten der mikrobiellen Gemeinschaft wurden mit dem Softwareprogramm DESeq2 und dem Wald-Test ausgewertet.

Die Ergebnisse der statischen Analysen wurden in tabellarischer und grafischer Form dargestellt. Hierbei werden die jeweiligen Mittelwerte und deren Standardabweichung verwendet. Die Effekte wurden als signifikant bei $p < 0,05$ mit einem Sternchen (*) gekennzeichnet. Bei einem $p < 0,01$ wird der Effekt als hoch signifikant bezeichnet und mit zwei Sternchen (**) versehen. Mit drei Sternchen (***) wird der Effekt als höchst signifikant beschrieben, wenn $p < 0,001$ ist.

4 Ergebnisse

4.1 Blutmetaboliten

Die Messungen im Blutplasma zeigten statistische Unterschiede. Insbesondere der Glukosegehalt während der Lebenstage 1, 5, 7 und 8 wies statistische Signifikanzen auf.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse der Blutmetabolite nach Verlauf der Probennahme an den Lebenstagen 1, 5, 7 und 8, sowie der genaue Verlauf am 7. Lebenstag grafisch und tabellarisch dargestellt.

4.1.1 Glukose

4.1.1.1 Verlauf während der Lebenstage 1, 5, 7 und 8

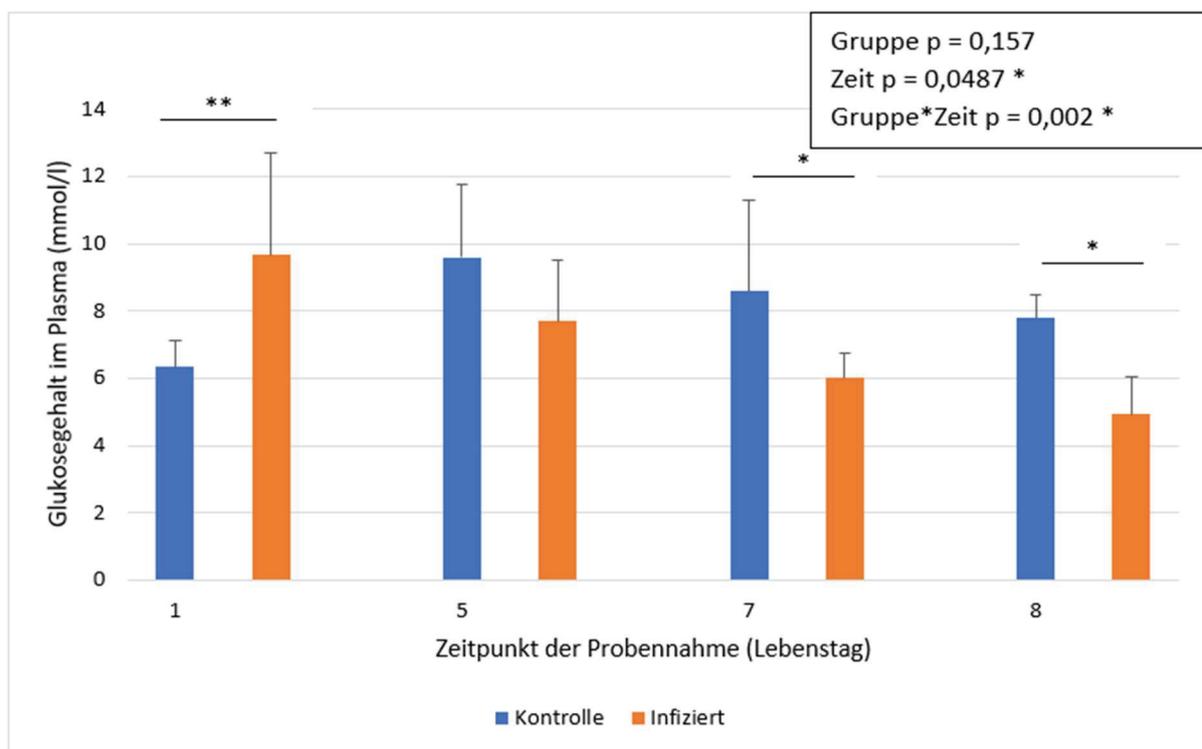


Abbildung 2: Balkendiagramm der Glukosekonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber

Die basale Glukosekonzentrationen während der Lebenstage der Kälber zeigten einige Signifikanzen. Bereits vor der Infektion am 1. Lebenstag war die Plasmakonzentration von Glukose bei den Kälbern, die der Infektionsgruppe zugewiesen wurden, aber noch nicht infiziert waren, höher als bei der Kontrollgruppe ($p = 0,009$). An den nachfolgenden Tagen hatte die Infektionsgruppe niedrigere Plasmaglukosekonzentrationen im Vergleich zur Kontrollgruppe und dies war signifikant am 7. Lebenstag ($p = 0,0373$) und am 8. Lebenstag ($p = 0,0226$). Nicht nur der allgemeine Zeitverlauf zeigte eine Signifikanz auf ($p = 0,0487$), sondern es gab auch eine signifikante Interaktion zwischen dem Zeitpunkt und der Behandlungsgruppe ($p = 0,002$).

4.1.1.2 Verlauf am 7. Lebenstag

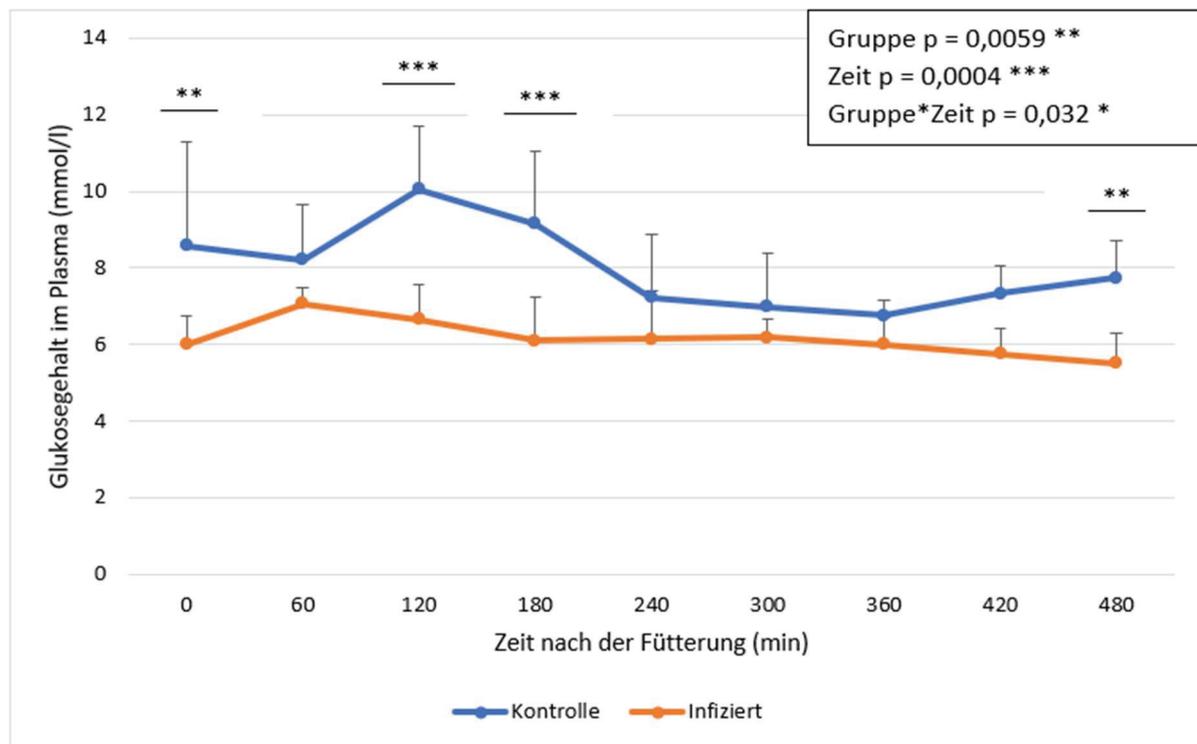


Abbildung 3: Zeitabhängiger Verlauf der Glukosekonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Bereits vor der Fütterung am 7. Lebenstag mit zusätzlicher Glukosegabe war die Konzentration von Glukose bei der Kontrollgruppe signifikant höher als der infizierten Gruppe ($p = 0,0018$). Sechzig Minuten nach der Fütterung sank der Glukosegehalt geringfügig, wohingegen bei der infizierten der Gehalt an Glukose etwas anstieg. Daraufhin sank die Glukosekonzentration bei der infizierten Gruppe und stieg bei der Kontrollgruppe. Nach 120 Minuten sank der Glukosegehalt bei der Kontrollgruppe bis 360 Minuten nach der Fütterung, wo sie dann wieder anstieg. Es wurden hochsignifikante Unterschiede festgestellt 120 und 180 Minuten nach der Fütterung.

Im Allgemeinen war die Plasmaglukose signifikant niedriger bei der infizierten Gruppe ($p = 0,0059$). Es gab auch eine signifikante Interaktion zwischen dem Zeitpunkt und der Behandlungsgruppe ($p = 0,032$).

4.1.2 [¹³C₆]-markierte Glukose

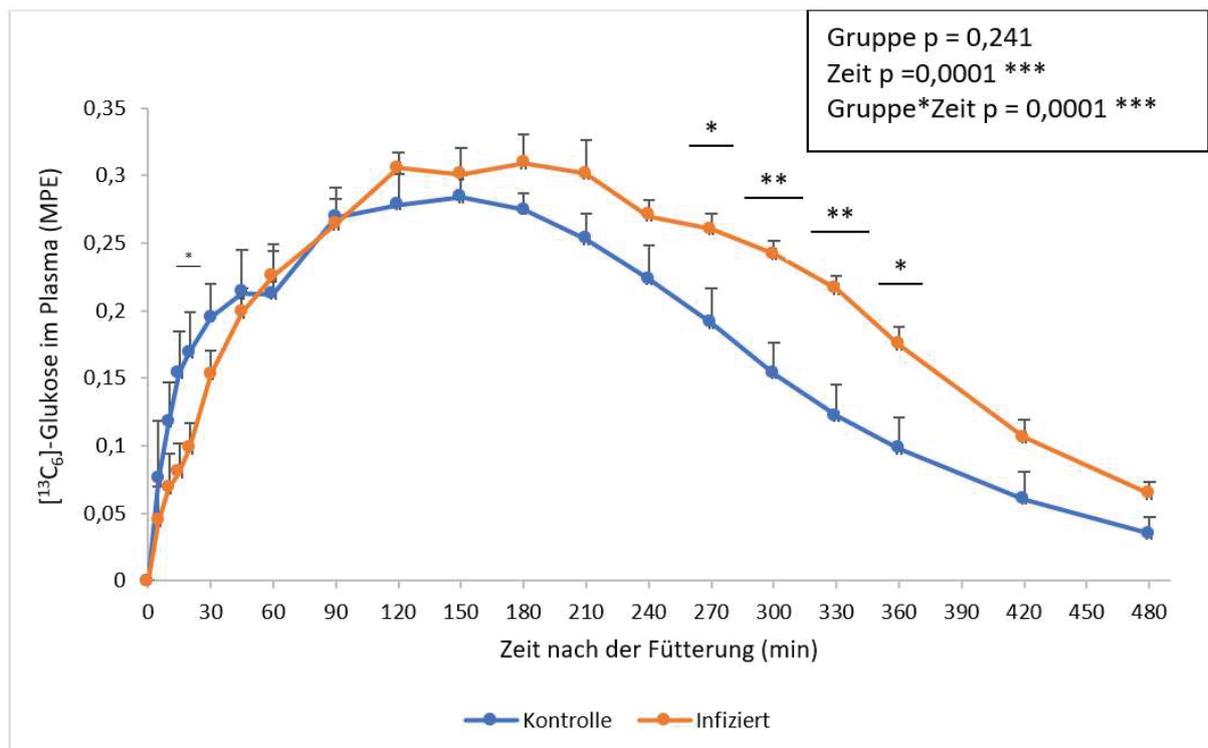


Abbildung 4: Zeitabhängiger Verlauf der [¹³C₆]-markierte Glukose im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Die [¹³C₆]-markierte Glukose, die am 7. Lebenstag oral verabreicht wurde, zeigte eine höchst signifikante Interaktion zwischen dem Zeitverlauf und der Gruppen ($p = 0,0001$). Bereits nach 15 bis 20 Minuten gab es eine Signifikanz zwischen der *C. parvum*-infizierten Gruppe und der Kontrollgruppe. Zunächst waren bis zu 60 Minuten nach der Fütterung der Gehalt von der [¹³C₆]-Glukose bei der Kontrollgruppe höher als die der infizierten Gruppe. Danach waren die [¹³C₆]-Glukosegehalte der infizierten Gruppe höher als bei der Kontrollgruppe. Nach 180 Minuten bei der infizierten Gruppe bzw. nach 150 Minuten bei der Kontrollgruppe wurde der Höhepunkt an [¹³C₆]-Glukose erreicht und dieser sank anschließend bei beiden Gruppen wieder. Weitere Signifikanzen zeigten sich im Zeitraum von 270 bis 360 Minuten nach der Fütterung auf.

4.1.3 [¹³C]-markiertes Kohlendioxid

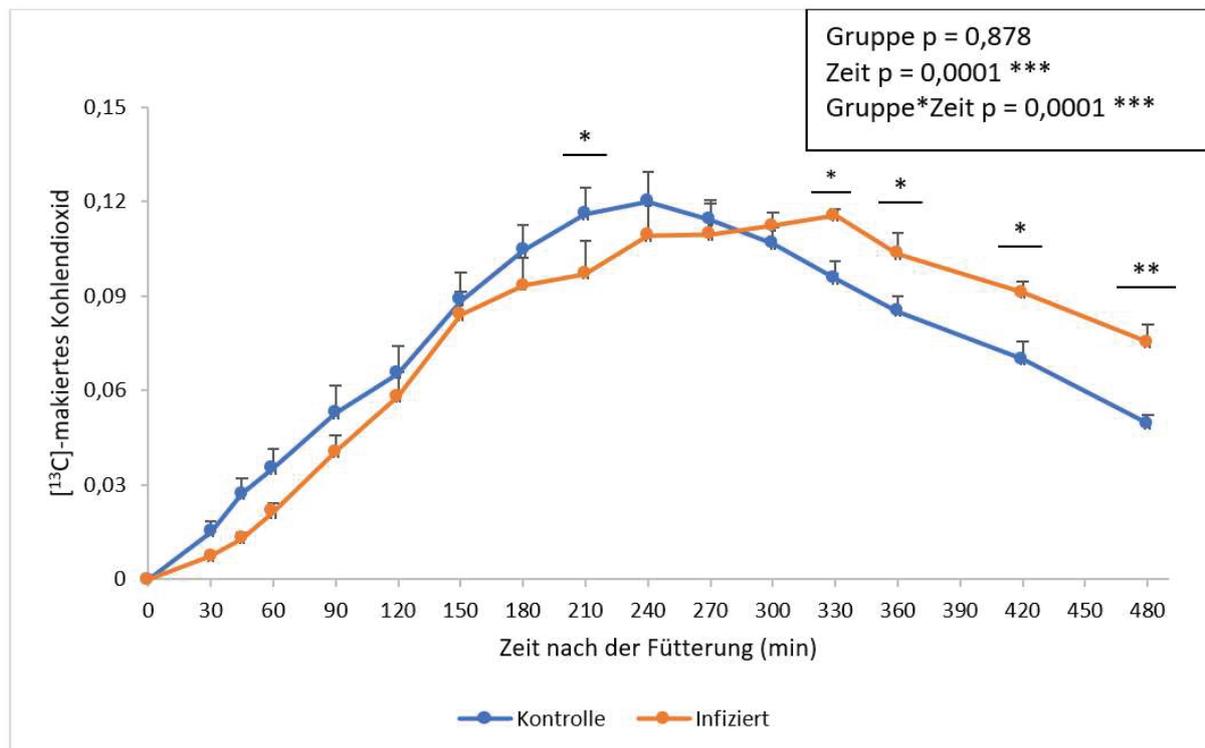


Abbildung 5: Zeitabhängiger Verlauf von [¹³C]-markiertem Kohlendioxid im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Die Erscheinungsrate von [¹³C]-Kohlenstoffdioxid war zwischen den Gruppen und dem Zeitverlauf höchst signifikant ($p \leq 0,001$). Nach der Fütterung stiegen für beide Gruppen die Gehalte an ¹³CO₂ an. Nach 240 Minuten wurde bei der Kontrollgruppe der Höhepunkt erreicht. Bis dahin lagen die Werte der Kontrollgruppe höher als bei der infizierten Gruppe. Dahingegen wurde bei der infizierten Gruppe erst nach 330 Minuten der höchste Gehalt an ¹³CO₂ gemessen. Nachfolgend waren die Werte der infizierten Gruppe höher als die der Kontrollgruppe und diese waren zudem signifikant.

4.1.4 Plasmalaktat

4.1.4.1 Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8

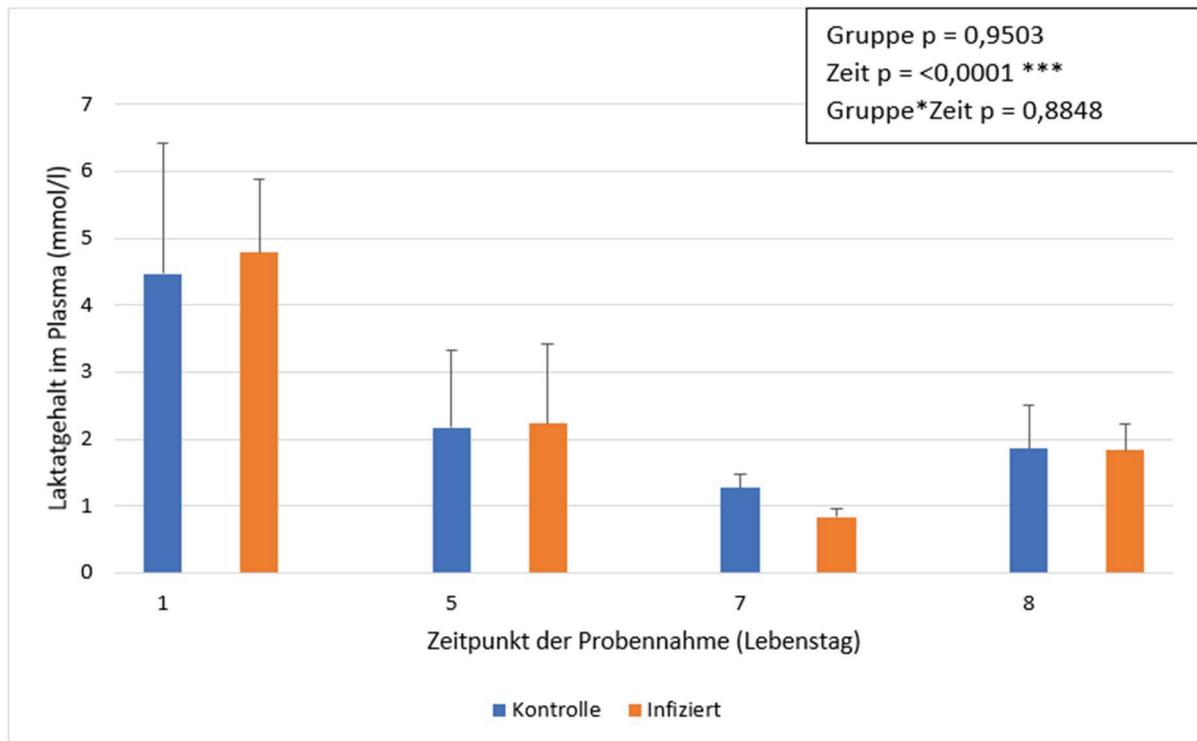


Abbildung 6: Balkendiagramm der Laktatkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber

Die Laktatkonzentrationen im Plasma im Verlauf der Lebensstage blieben bei beiden Gruppen im gleichen Wertebereich. Vom 1. Lebenstag bis zum 7. Lebenstag sank der Gehalt an Laktat in beiden Gruppen und stieg anschließend am 8. Lebenstag wieder an. Es gab keine signifikante Interaktion zwischen der Zeit und der Gruppe. Nur der Zeiteffekt war höchst signifikant ($p < 0,001$).

4.1.4.2 Verlauf am 7. Lebenstag

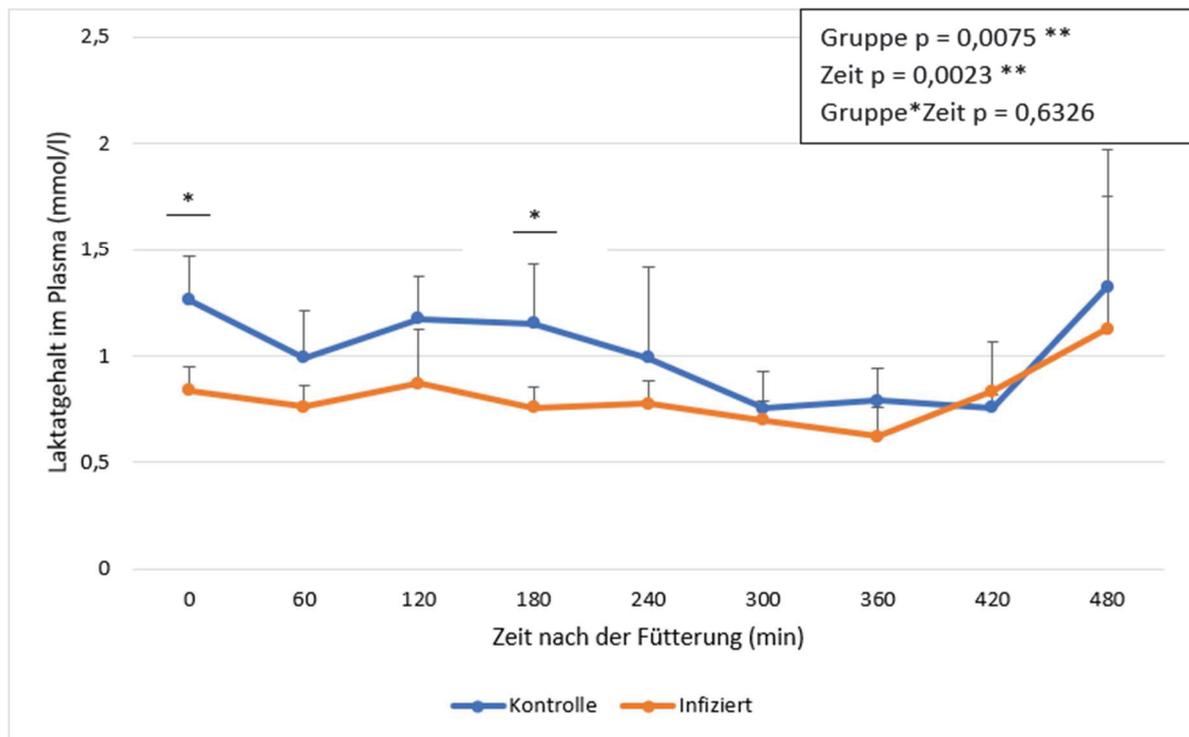


Abbildung 7: Zeitabhängiger Verlauf der Laktatkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Bereits vor der Fütterung zum Zeitpunkt 0 gab es eine Signifikanz der Laktatkonzentration im Plasma ($p = 0,0209$) und auch zum Zeitpunkt von 180 Minuten nach der Fütterung kam es zu einer Signifikanz ($p = 0,0321$). Im Allgemeinen war die Laktatkonzentration der Kontrollgruppe fast dauerhaft numerisch höher als die *C. parvum*-infizierten Gruppe, außer 420 min nach der Fütterung. Zunächst sanken im Verlauf der Zeit die Laktatgehalte beider Gruppen und stiegen bei der Infektionsgruppe nach 360 Minuten und bei der Kontrollgruppe nach 420 Minuten. Sowohl der Gruppeneffekt als auch der Zeitverlauf zeigten signifikante Unterschiede.

4.1.5 Xylose

4.1.5.1 Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8

Tabelle 3: Messungen des Xylosegehaltes (mmol/l) im Plasma am 8. Lebenstag

Parameter	8. Lebenstag	
Gruppe	Kontrolle	Infiziert
\bar{x}	0,89	0,82
$\pm s$	$\pm 0,29$	$\pm 0,57$
p-Wert	0,81	

Die Kälber beider Gruppen bekamen erst am 7. Lebenstag über die Fütterung Xylose zugeführt. Daher fehlen die Werte für den 1. und 5. Lebenstag. Es wurden keine statistischen Unterschiede festgestellt. Sowohl die infizierten Kälber als auch die Kontrollkälber hatten am 8. Lebenstag einen ähnlichen Xylosegehalt.

4.1.5.2 Verlauf am 7. Lebenstag

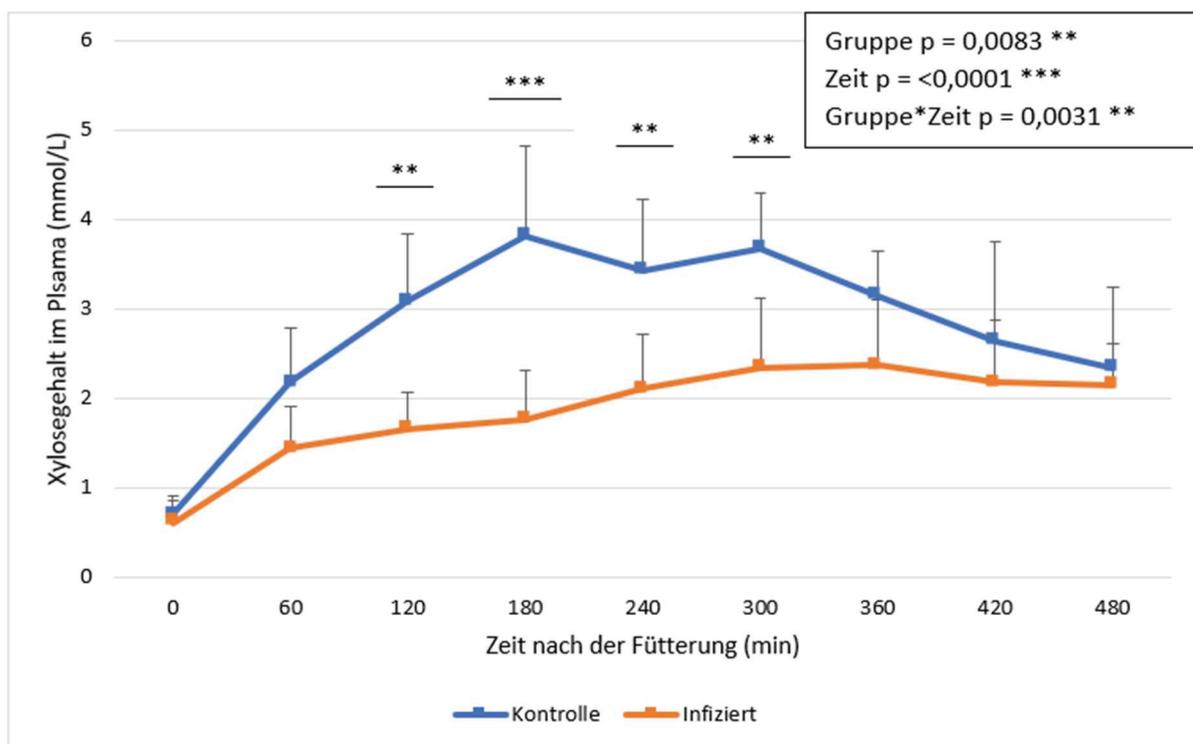


Abbildung 8: Zeitabhängiger Verlauf der Xylosekonzentrationen ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Der Xylosegehalt war signifikant niedriger bei den infizierten Tieren als bei der Kontrollgruppe ($p = 0,0083$). Vor der Fütterung lag bei beiden Gruppen der Xylosegehalt auf dem gleichen Niveau. Danach stieg der Gehalt an Xylose bei der Kontrollgruppe rapide an bis zu ihrem Höhepunkt bei 180 Minuten nach der Fütterung. Nach 300 Minuten sank bei der Kontrollgruppe der Xylosegehalt wieder. Dahingegen stieg bei der infizierten Gruppe der Xylosegehalt stetig an. Beide Gruppen begannen vor der Fütterung mit einem Gehalt an Xylose im gleichen

Wertebereich und endeten nach 480 Minuten im gleichen Wertebereich, der im Vergleich zum Anfangswert auf einem höheren Niveau lag. Zwischendurch gab es ab 120 Minuten bis zu 300 Minuten nach der Fütterung statistische Unterschiede. Daher war auch zwischen dem Zeitpunkt und der Behandlungsgruppe sowohl die Interaktion hoch signifikant ($p = 0,0031$), als sowie auch der Gruppen- und Zeiteffekt.

4.1.6 Plasma-Osmolalität

4.1.6.1 Verlauf während der Lebenstage 1, 5, 7 und 8

Tabelle 4: Messungen der Plasma-Osmolalität (mosmol/kg) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber

Parameter	Lebenstag							
	1.		5.		7.		8.	
Gruppe	Kontrolle	Infiziert	Kontrolle	Infiziert	Kontrolle	Infiziert	Kontrolle	Infiziert
\bar{x}	315,4	316,6	298,5	290,4	300	301,4	318,1	303,5
$\pm s$	$\pm 9,67$	$\pm 14,29$	$\pm 13,12$	$\pm 9,61$	$\pm 14,03$	$\pm 4,34$	$\pm 14,57$	$\pm 4,78$
p-Wert	0,87		0,27		0,85		0,051	

Die Plasma-Osmolalität zeigte im Verlauf der Lebenstage keine statistischen Unterschiede. Auch bei den einzelnen Effekten wurden keine Signifikanzen festgestellt. Die Mittelwerte der Kontroll- als auch der Infektionsgruppe waren im gleichen Wertebereich und auch im Verlauf der Tage bis zum 7. Lebenstag blieben die Werte im ähnlichen Bereich. Am 8. Lebenstag war die Osmolalität der infizierten Kälber tendenziell geringer als die der Kontrollkälber ($p = 0,051$).

4.1.6.2 Verlauf am 7. Lebenstag

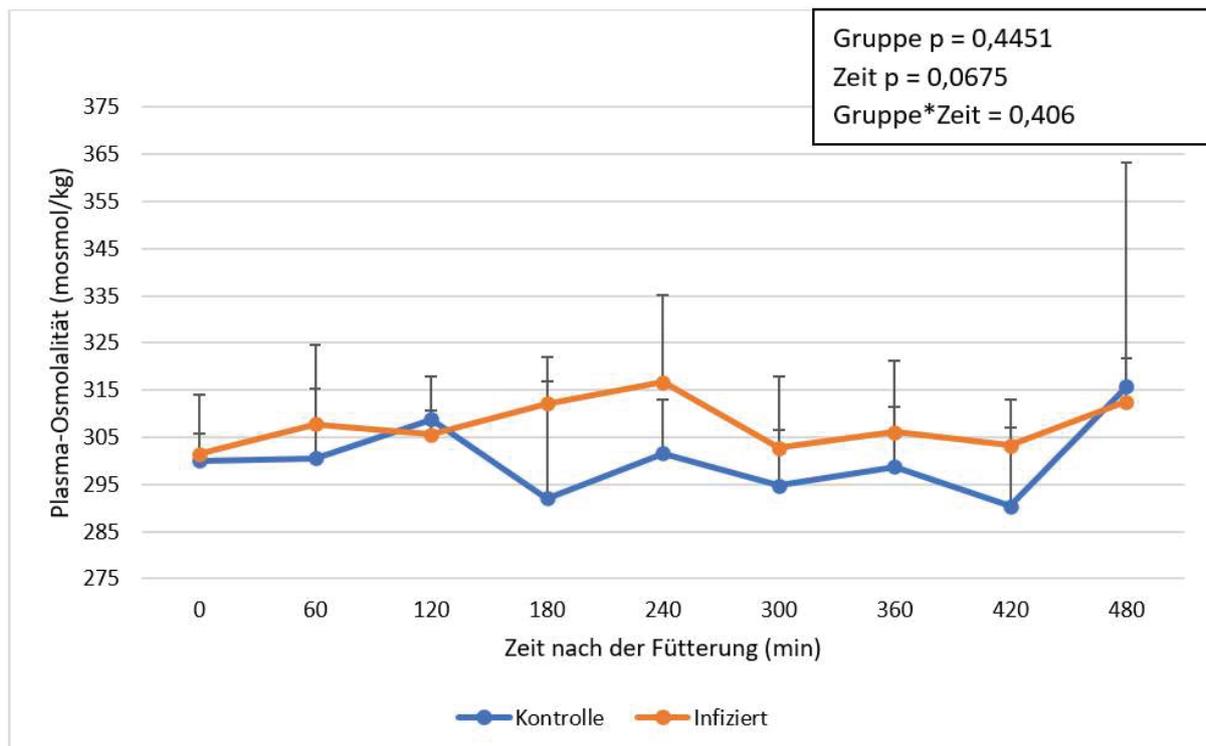


Abbildung 9: Zeitabhängiger Verlauf der Osmolalität ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Am 7. Lebenstag zeigte die Plasma-Osmolalität keine Signifikanzen auf. Es gab keine starken Differenzen zwischen der Kontrollgruppe und der infizierten Gruppe. Sowohl die Kontrollgruppe als auch die Gruppe der Infizierten begannen und endeten auch im gleichen Wertebereich.

4.2 Gastrohormone

Es gab keine statistischen Signifikanzen, es konnten lediglich numerische Unterschiede der Gastrohormone, mit Ausnahme von Ghrelin, zwischen der Kontrollgruppe und der *C. parvum*-infizierten Gruppe sehenswert festgestellt werden.

4.2.1 Gastrin

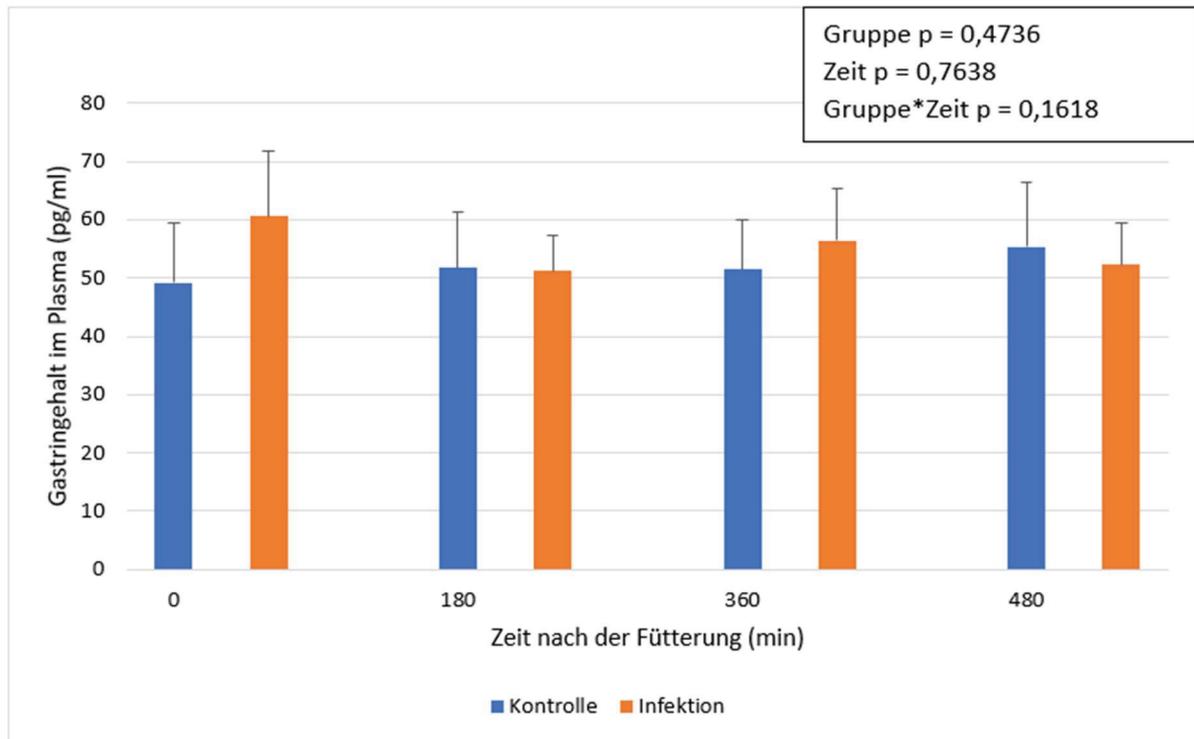


Abbildung 10: Balkendiagramm der Gastringehalte im Plasma ($\bar{x} \pm s$) im zeitlichen Verlauf vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Die Gastringehalte vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag zeigten keine statistischen Unterschiede. Allerdings ist anzumerken, dass nach der Fütterung bei der Kontrollgruppe der Gastringehalt anstieg. Dahingegen nahm bei den infizierten Kälbern der Gastringehalt numerisch ab.

4.2.2 GIP

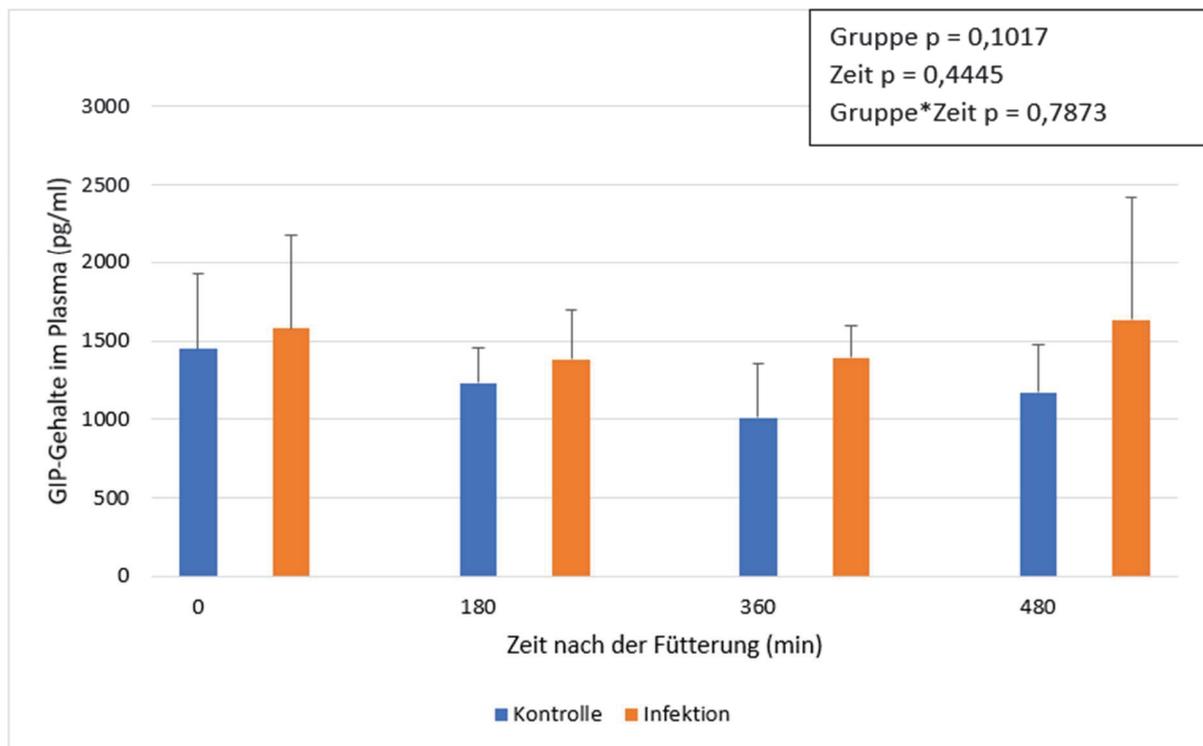


Abbildung 11: Balkendiagramm der GIP-Gehalte im Plasma ($\bar{x} \pm s$) im zeitlichen Verlauf vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Am 7. Lebenstag waren die GIP-Gehalte der Kontrollgruppe zu jedem Probenahmezeitpunkt numerisch niedriger als die der infizierten Gruppe. Bis 360 Minuten nach der Fütterung sanken bei beiden Gruppen die Werte und stiegen nach 480 Minuten wieder an. Nach der Fütterung sowie zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Effekte.

4.2.3 GLP-2

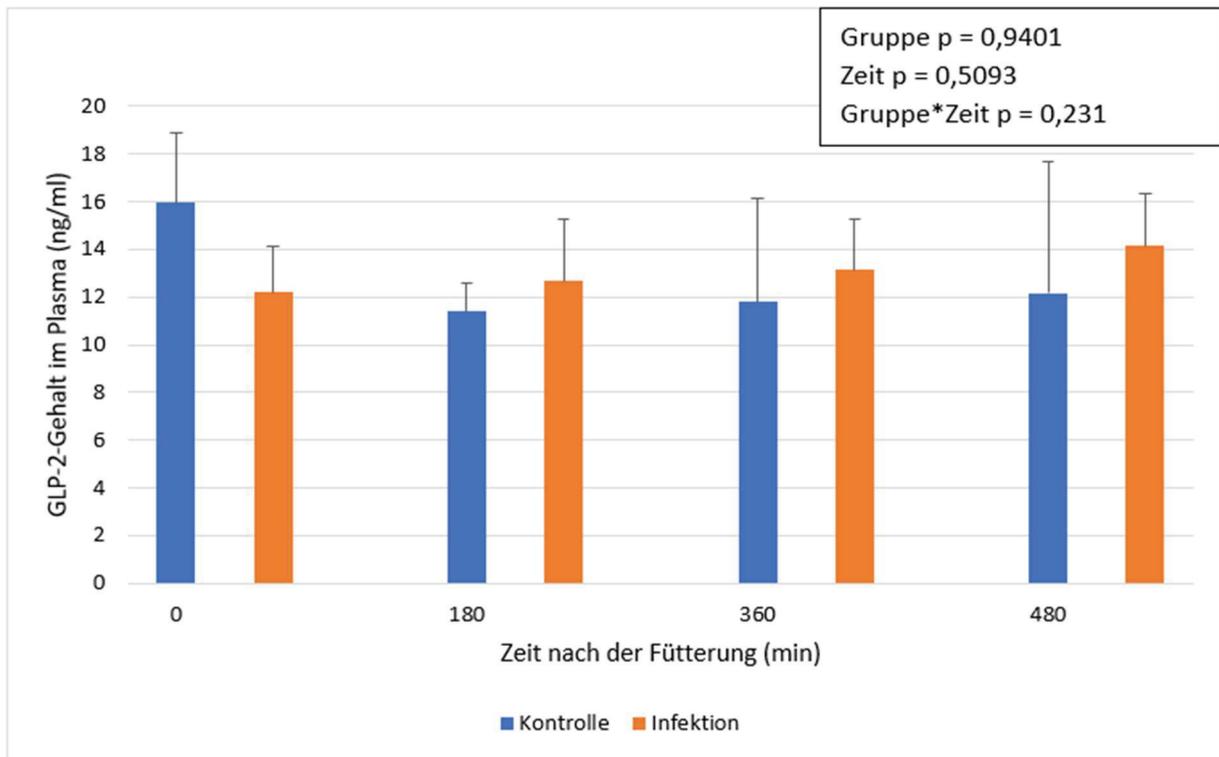


Abbildung 12: Balkendiagramm der GLP-2-Gehalte ($\bar{x} \pm s$) im zeitlichen Verlauf vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Die Gehalte an GLP-2 vor und nach der Fütterung am 7. Lebenstag der Tiere wiesen keine statistischen Signifikanzen auf. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass bei den infizierten Kälbern der GLP-2-Gehalt nach der Fütterung anstieg. Währenddessen nahm dieser bei den Kontrollkälbern ab und veränderten sich daraufhin nur noch gering.

4.2.4 Ghrelin

4.2.4.1 Verlauf während der Lebensstage 1, 5, 7 und 8

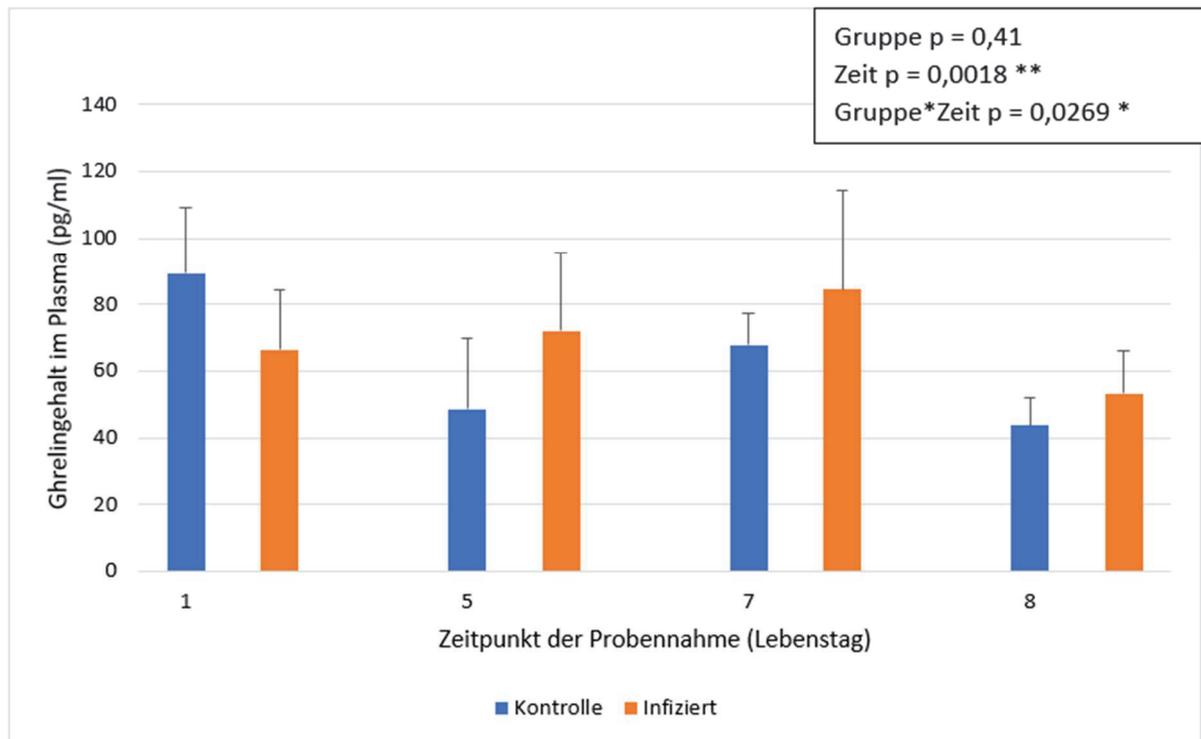


Abbildung 13: Balkendiagramm der Ghrelinkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) in Abhängigkeit vom Lebensalter der Kälber

Die Ghrelinkonzentrationen im Plasma waren während der Lebensstage der Kälber sehr signifikant verschieden ($p = 0,0018$). Auch zwischen der Behandlungsgruppe und dem Zeitverlauf wurde eine signifikante Interaktion festgestellt ($p = 0,0269$).

Bei der *C. parvum*-infizierten Gruppe stiegen zunächst bis zum 7. Lebensstag die Ghrelingehalte im Plasma und sanken zum 8. Lebensstag. Dahingegen waren die Gehalte an Ghrelin bei der Kontrollgruppe schwankend. Zunächst sanken die Werte vom 1. zum 5. Lebensstag und stiegen wiederum zum 7. Lebensstag. Am 8. Lebensstag sanken die Ghrelinkonzentration bei den Kontrollkälbern.

4.2.4.2 Verlauf am 7. Lebenstag

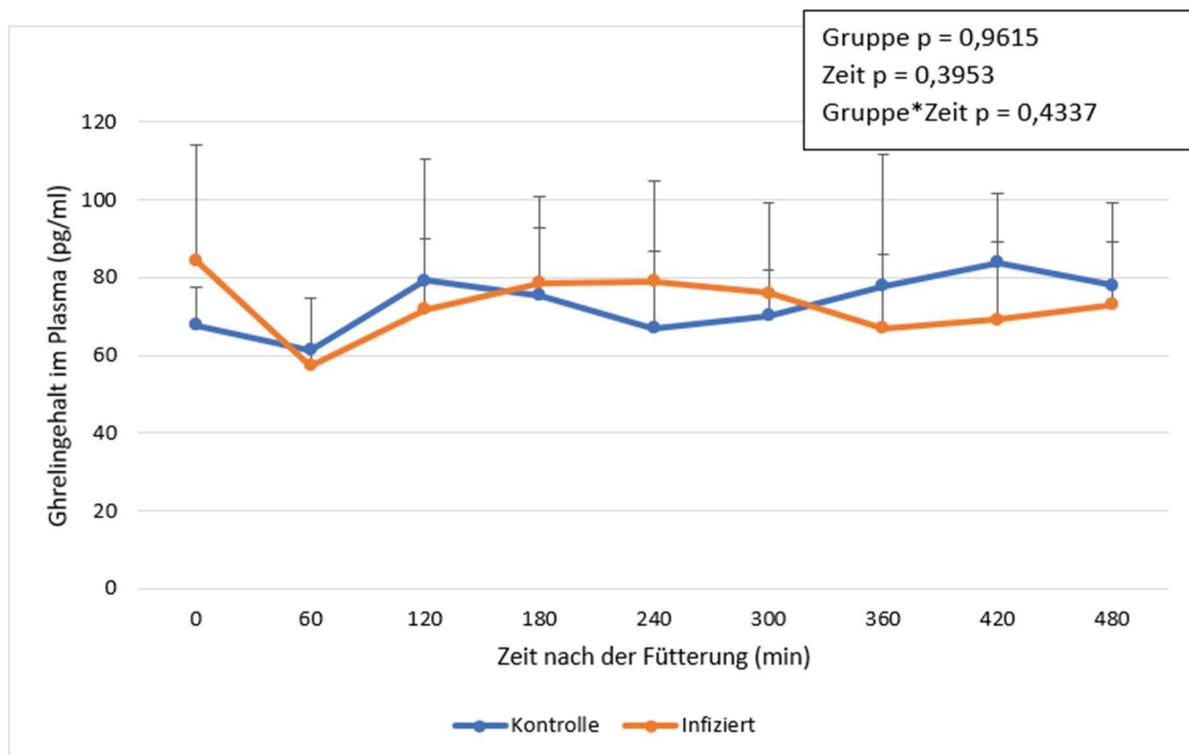


Abbildung 14: Zeitabhängiger Verlauf der Ghrelinkonzentrationen im Plasma ($\bar{x} \pm s$) vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag

Die Ghrelingehalte im Plasma zeigten vor sowie nach der Fütterung am 7. Lebenstag keine statistischen Unterschiede. Die Entwicklung der Werte war für beide Gruppen in etwa gleich.

4.3 Labmageninhalt

Der am 8. Lebenstag gewogene Labmageninhalt zeigte, dass der Labmageninhalt 4 Stunden nach der Fütterung bei den infizierten Kälbern mit $1068\text{g} \pm 233\text{g}$ signifikant höher war als der von den gesunden Kälbern mit $496\text{g} \pm 230\text{g}$ ($p = 0,004$). Die Körpergewichte beider Gruppen zeigten keine statistischen Unterschiede.

4.3.1 Vorkommen kurzkettiger Fettsäuren

Tabelle 5: Messungen der kurzkettigen Fettsäuren im Labmagen am 8. Lebenstag

Parameter	Acetat		Iso-Butyrat		Laktat	
	Kontrolle	Infiziert	Kontrolle	Infiziert	Kontrolle	Infiziert
\bar{x}	0,32	0,38	0,08	0,09	4,89	7,58
$\pm s$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 1,08$	$\pm 1,08$
p-Wert	0,33		0,35		0,12	

Das Vorkommen von Acetat, Iso-Butyrat und der Nicht-Fettsäure Laktat im Labmagen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kälbern der beiden Gruppen. Die Ergebnisse weiterer kurzkettiger Fettsäuren, welche im Messspektrum enthalten waren, konnten nicht festgestellt werden.

4.3.2 Mikrobiotika

Tabelle 6: Zusammensetzung der Mikrobiotika im Labmagen am 8. Lebenstag

Parameter	Gruppe	\bar{x}	$\pm s$	p-Wert
Chao1	Kontrolle	4203,1	$\pm 2168,7$	0,27
	Infiziert	3048,8	$\pm 374,2$	
ACE	Kontrolle	4179,3	$\pm 2119,9$	0,40
	Infiziert	3335,3	$\pm 365,4$	
Shannon	Kontrolle	3,63	$\pm 0,35$	0,22
	Infiziert	3,24	$\pm 0,47$	
Simpson	Kontrolle	0,92	$\pm 0,015$	0,40
	Infiziert	0,90	$\pm 0,039$	
InvSimpson	Kontrolle	13,35	$\pm 3,18$	0,88
	Infiziert	12,72	$\pm 7,65$	
Fisher	Kontrolle	213,6	$\pm 117,98$	0,18
	Infiziert	134,5	$\pm 22,07$	

Die verschiedenen Methoden und Tests, wie der Chao1-Index, der ACE-Index, der Shannon-Index, der Simpson-Index, der Inverse Simpson-Index und der Fisher-Index, für die Biodiversitäts-Statistik zeigten keine signifikanten Effekte. Das bedeutet, es gab keine Veränderungen zwischen der mikrobiellen Vielfalt der Population der Kontrollkälber und den *C. parvum*-infizierten Kälbern.

5 Diskussion

Die Literatur zu Kryptosporidien-Infektionen zeigt Defizite hinsichtlich des pathologischen Verständnisses auf und wird aktuell intensiv erforscht. Dies ist auf den Milchviehbetrieben von besonderer Relevanz, da die Probleme bei Kälbern mit Kryptosporidien-Durchfall signifikant sind und nur wenige Behandlungsmöglichkeiten bestehen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen eines Tierversuchs die verzögerte Labmagenentleerung bei Kälbern mit Kryptosporidien-Infektion näher zu untersuchen und mögliche Ursachen und Konsequenzen in diesem Zusammenhang herauszuarbeiten.

Im Folgendem werden die Ergebnisse der Tierversuche erörtert und auf die bereits genannten Hypothesen eingegangen.

5.1 Bedingungen im Kälberlabmagen bei Kryptosporidien-Infektion

Die wichtigste Maßnahme bei einem durchfallkranken Kalb mit Durchfall ist die Zufuhr von Flüssigkeit und Elektrolyten, um eine Dehydratation zu vermeiden, wie bereits in *Kapitel 2.2.4* erwähnt (Kaske & Kunz, 2003). Da es eine Vielzahl von Elektrolytlösungen gibt, wird dieses Thema intensiv erforscht. So haben neue Studien an gesunden Kälbern gezeigt, dass eine bestimmte Konzentration von oralen Rehydratationslösungen die Milchgerinnung *in vivo* nicht beeinträchtigt (Bachmann et al., 2009; Constable et al., 2009). Da bisher keine Studien zur Labgerinnung bei durchfallkranken Kälbern vorlagen, befürchteten Kirchner et al. (2015), dass die gleichzeitige Fütterung von oralen Rehydratationslösungen und Milch oder MAT die Labgerinnung bei durchfallkranken Kälbern stören könnte, was zu einer beschleunigten Labmagenpassage und einer Verschlimmerung der Diarrhoe führen könnte. Im Gegensatz zu ihrer Hypothese stellten Kirchner et al. (2015) jedoch fest, dass die Labmagenentleerung nach der Fütterung von gesunden und durchfallkranken Kälbern bei den durchfallkranken Kälbern verzögert war. In der Folge stellte Hildebrandt et al. (2017) die Hypothese auf, dass die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren zu einer Hemmung der Motilität des Labmagens beiträgt. In der Studie von Hildebrandt et al. (2017) wurden die Labmagenparameter bei gesunden und durchfallkranken Kälbern untersucht und es wurden höhere Temperaturen im Labmagen bei Kälbern mit einer Durchfallerkrankung festgestellt. Eine Erklärung für die höheren Temperaturen könnten, laut Hildebrandt et al. (2017), die Fermentationsprozesse im Labmagen sein. Durch die verzögerte Labmagenentleerung sollen sich die Bedingungen im Labmagen erhöhen, was zu Veränderungen der bakteriellen Fermentation führt und dadurch es zu Produktion von kurzkettigen Fettsäuren kommt. Ausgehend von dieser Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit der Labmageninhalt am achten Lebenstag nach der Euthanasie der Kälber auf das Vorhandensein von kurzkettigen Fettsäuren, Laktat und die Veränderung der Mikrobiotika untersucht. Die Ergebnisse zum Vorkommen von kurzkettigen Fettsäuren und

Laktat zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den infizierten und nicht infizierten Kälbern (siehe *Tabelle 5*). Hervorzuheben ist jedoch, dass nicht alle kurzkettigen Fettsäuren wie Propionat, Butyrat, Valerat und Isovalerat gemessen werden konnten. Darüber hinaus konnte mit den verschiedenen Methoden und Tests keine Veränderung der mikrobiellen Diversität zwischen den *C. parvum*-infizierten und nicht infizierten Kälbern festgestellt werden (siehe *Tabelle 6*). Eine Bestätigung der Ergebnisse von Hildebrandt et al. (2017) ist daher auf Basis der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine Kryptosporidien-Infektion die bakterielle Fermentation und die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren nicht verändert. Diese Ergebnisse werden durch eine von Fukumori et al. (2012) durchgeführte Studie gestützt. In der Studie von Fukumori et al. (2012) stellte man im Zusammenhang eines anderen Untersuchungsziels fest, dass zwar die flüchtigen Fettsäuren eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Hormonsekretion bei Wiederkäuern spielt, aber erst nach dem Absetzen der Kälber von der Milch. Die Daten deuteten darauf hin, dass bis zum Zeitpunkt des Absetzens die absorbierte Energiequelle Glukose ist und anschließend zu kurzkettigen Fettsäuren wechselt. Die Ergebnisse durch den hier beschriebenen Tierversuch könnten durch die Erkenntnissen von Fukumori et al. (2012) erklärt werden. Dennoch sei darauf hingewiesen, dass es sich um einen Tierversuch mit einer begrenzten Anzahl an Kälbern handelt. Um eine weitergehende Verifikation der Resultate zu ermöglichen, wäre eine umfangreichere Studie erforderlich.

5.2 Systemische Auswirkungen der Kryptosporidiose

Wie bereits in *Kapitel 5.1* sowie zu Beginn in *Kapitel 2.2.3* dargelegt, stellt die Dehydratation bei einer Durchfallerkrankung das gravierendste Problem dar. Bei einem durchfallkranken Kalb sollte normalerweise die Plasma-Osmolalität erhöht sein, da das mittlere Gesamtkörperwasser verringert ist, wobei das Plasmavolumen am stärksten reduziert ist (Bachmann et al., 2012). Dies impliziert, dass der Plasma-Osmolalitätsgehalt bei den *C. parvum*-infizierten Kälbern erhöht sein sollte. Dies ist jedoch nicht der Fall. Der altersabhängige Verlauf der beiden Kälbergruppen sowie der zeitliche Verlauf am siebten Lebenstag zeigten keine starken Differenzen zwischen der Kontrollgruppe und der infizierten Gruppe (siehe *Tabelle 4* und *Abbildung 9*). Aus dem Fehlen von Signifikanzen kann geschlussfolgert werden, dass die mit *C. parvum*-infizierten Kälber nicht stark dehydriert waren und daher nicht stark unter der Durchfallerkrankung litten. Es muss jedoch betont werden, dass beide Kälbergruppen ab dem fünften Lebenstag Zugang zu Elektrolytsupplementationen hatten. Dies sollte mögliche Krankheitssymptome ausgleichen und eine homogene Versuchsgruppe gewährleisten. Diese Methode erlaubt jedoch keine repräsentative Bestimmung der Plasma-Osmolalität, da die Dehydratation eines der wichtigsten Krankheitssymptome bei Durchfall ist.

Die Dehydratation führt in der Folge zu einem Abfall des pH-Wertes im Blut, der auch als metabolische Azidose bezeichnet wird (Kaske & Kunz, 2003). Durch die anaerobe Glykolyse kommt es auch bei der metabolischen Azidose zu einer erhöhten Laktatproduktion. Zudem wird im Darm und im Pansen zusätzlich Laktat produziert (Wulf, 2006). Auch im vorliegenden Tierversuch wurde das Plasmalaktat bei infizierten und nicht infizierten Kälbern gemessen. Die Laktatkonzentrationen im Blut zeigten zwar im postprandialen Verlauf am siebten Lebenstag kleine Signifikanzen, aber im Allgemeinen war der altersabhängige Verlauf während der Lebenstage nicht signifikant (siehe *Abbildung 6* und *Abbildung 7*). Auffallend sind die Laktatwerte beider Gruppen am ersten Lebenstag, die im Gegensatz zu den anderen Tagen hoch waren (siehe *Abbildung 6*). Da nicht nur die infizierte Gruppe, sondern beide Gruppen betroffen sind, kann eine metabolische Azidose als Folge einer *C. parvum*-Infektion ausgeschlossen werden. Dennoch könnte die anaerobe Glykolyse eine mögliche Ursache für die erhöhten Laktatwerte am ersten Lebenstag sein. Anaerobe Glykolyse tritt auf, wenn Sauerstoffmangel vorliegt und starke Muskelbeanspruchungen vorgenommen werden. Auch Stress kann als Indikator herangezogen werden (Breves et al., 2022). Insofern kann ein möglicher Grund für die hohen Werte des Laktats in einer schweren Geburt liegen, da hierbei hohe Muskelkraft beansprucht werden und Sauerstoffmangel auftreten kann. Dies wäre jedoch sehr tierindividuell und hätte in der Regel nicht bei allen Tieren derart hohe Laktatwerte zur Folge. Ein anderer möglicher Grund könnte sein, dass die Kälber nach der Geburt einem langen Transportweg zum Tierversuchsort an der Universität Leipzig ausgesetzt waren, was zu den hohen Laktatwerten beigetragen haben könnte. In diesem Fall wäre dies ein versuchsbedingter Effekt. Auch in anderen Studien an Kälbern, wie z.B. bei Schäff et al. (2016) oder in einer größeren Studie von Kovács et al. (2017) konnten erhöhte Laktatwerte am ersten Lebenstag der Kälber festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Studien deuten also darauf hin, dass möglicherweise ehe physiologische Prozesse im Kalb für die hohen Laktatwerte verantwortlich sind und nicht der Tierversuch oder der Transportweg. Insgesamt zeigt sich auch hier, wie bei der gemessenen Plasmaosmolalität, dass die mit *C. parvum*-infizierten Kälber nicht stark unter der Infektion litten. Die Laktatwerte zeigten keine Signifikanz und somit auch keinen Hinweis auf eine metabolische Azidose. Es wäre daher interessant, in zukünftigen Studien zu untersuchen, welchen Einfluss die Kryptosporidiose bei stärkeren Krankheitssymptomen hat, auch im Hinblick auf die anderen hier untersuchten Effekte, welchen Einfluss ein deutlich stärkerer Krankheitsverlauf hier hat.

5.3 Effekte der Infektion auf die Absorption von Nährstoffen

Wie bereits zu Beginn der Diskussion erwähnt (siehe *Kapitel 5.1*), stellten Kirchner et al. (2015) eine verzögerte Labmagenentleerung bei Kälbern mit Durchfall fest. Schon in einer Studie von Nappert et al. (1993) wurde eine Verzögerung des Anstiegs der Plasmaglukosekonzentration bei Kälbern mit Durchfall festgestellt. Damals wurde angenommen, dass die Zottenatrophie bei Kälbern mit Durchfall zu einer Kohlenhydrat-Malabsorption führt, die den verzögerten Glukoseanstieg begründete. Rommel and Boch (2000) gehen ebenfalls davon aus, dass die verkleinerte, resorbierbare Oberfläche des Darmes zu einer gestörten Darmschleimhaut sowie einer Malabsorption führt. Auf der Grundlage all dieser Annahmen wurden im vorliegenden Tierversuch an verschiedenen Tagen Blutproben entnommen, um die Plasmaglukose zu bestimmen. Zusätzlich erhielten die Kälber am siebten Lebenstag oral und systemisch markierte Glukose und Xylose, die dann im Verlauf des siebten Lebenstages anhand von Blutproben gemessen wurden. Darüber hinaus wurde am achten Lebenstag nach Todesfeststellung der Labmagen der Kälber entnommen und das volle und leere Gewicht ermittelt. Bereits bei der Bestimmung des Labmagengewichts werden aussagekräftige Ergebnisse erzielt. Vier Stunden nach der Fütterung war der gewogene Labmageninhalt bei den *C. parvum*-infizierten Kälbern signifikant höher als bei den gesunden Kälbern. Dies ergibt schon einen Hinweis auf eine Verlangsamung der Entleerung des Labmagens. Nimmt man jedoch die *Abbildung 3* hinzu, in der die Plasmaglukose im Verlauf des siebten Lebenstages dargestellt ist, so kann man erkennen, dass die infizierte Gruppe nie das gleiche Niveau an Plasmaglukose erreicht wie die Kontrollgruppe. Die beiden Ergebnisse würden sich auf den ersten Blick widersprechen, da der Labmageninhalt eine Verzögerung anzeigt, diese Verzögerung aber nicht im Plasmaglukosegehalt erkennbar ist. Die durchgeführten Messungen der markierten Glukose und der Xylose liefern jedoch klare Erkenntnisse hinsichtlich der vorliegenden Problematik. Betrachtet man den Verlauf der [¹³C₆]-markierten Glukose in *Abbildung 5*, so erkennt man einen schnellen Anstieg bei der Kontrollgruppe, dicht gefolgt von der infizierten Gruppe. Nach 90 Minuten übertrifft die mit *C. parvum*-infizierten Gruppe jedoch die Kontrollgruppe und bleibt bis zum Ende der Tracerstudie auf einem höheren Niveau als die Kontrollgruppe. Das bedeutet, dass die [¹³C₆]-markierte Glukose in der Kontrollgruppe zwar schnell freigesetzt wird, die infizierte Gruppe aber sehr schnell nachfolgt und dann über einen längeren Zeitraum in einer höheren Konzentration im Blutplasma verbleibt. Dies wiederum zeigt, dass die Entleerung des Labmagens verlangsamt ist, da die [¹³C₆]-markierte Glukose zunächst langsamer freigesetzt wird als in der Kontrollgruppe. Zieht man auch die [¹³C]-markierte Kohlenstoffdioxid und die Xylose in die Betrachtung mit ein, so ergeben sich weitere Hinweise. In *Abbildung 5*, in der das Gehalt an [¹³C]-markierte Kohlenstoffdioxid gemessen wurde, der bei der Verstoffwechslung von [¹³C₆]-markierter Glukose entsteht, ist sehr deutlich zu erkennen, dass die Kontrollgruppe zwar schneller

ansteigt, die infizierte Gruppe jedoch verzögert, aber im gleichen Wertebereich wie die Kontrollgruppe den Höhepunkt erreicht. Dies zeigt, dass die Glukose nicht verloren geht, sondern vollständig verstoffwechselt wird. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der gemessenen Xylosegehalte wider (siehe *Abbildung 8* und *Tabelle 3*). Obwohl die Xylosewerte bei den infizierten Kälbern im postprandialen Verlauf am siebten Lebenstag zunächst nur langsam freigesetzt werden, ist bei der Betrachtung der *Tabelle 8* deutlich zu erkennen, dass die Xylosewerte am achten Lebenstag auf dem gleichen Niveau endeten. Dies bedeutet, dass nach den Ergebnissen der Tracerstudie die Labmagenentleerung verzögert ist, aber der von Nappert et al. (1993) beschriebene Malabsorption widerspricht. Die [¹³C₆]-markierte Glukose, das [¹³C]-markierte Kohlenstoffdioxid und die Xylosegehalte zeigen, dass sie von dem *C. parvum*-infizierten Kalb vollständig, aber langsamer absorbiert werden. Diese Erkenntnis, dass die verlangsamte Labmagenpassage zu einer verzögerten Absorption der Nährstoffe, wie Glukose, im Dünndarm führt, würde auch das pathologische Verständnis nicht nur in verschiedenen Studien, wie bei Nappert et al. (1993), sondern auch allgemein in der Lehre, wie bei Rommel and Boch (2000), verändern. Es stellt sich jedoch die Frage, warum die Plasmaglukose diesen Befund nicht zeigte, weshalb Nappert et al. (1993) auch von einer Malabsorption der Glukose ausgingen. Der Grund dafür ist, dass Kälber mit Durchfall einen erhöhten Glukosebedarf haben, da der Parasit *C. parvum* einen Teil der absorbierten Glukose für seinen Energiebedarf abzweigt (Dengler et al., 2023). Aus diesem Grund war die Durchführung der Tracerstudie zur Erlangung eindeutiger Ergebnisse notwendig. Abschließend kann festgehalten werden, dass eine verlangsamte Labmagenentleerung zu einer verzögerten Nährstoffaufnahme führt. Die erste aufgestellte Hypothese in *Kapitel 2.2.4* kann somit bestätigt werden. Sie besagt, dass die langsamere Passage des Labmagens zu einer verzögerten Absorption der Nährstoffe, insbesondere von Glukose, im Dünndarm führt. Dies bedeutet, dass eine größere Menge an Milch, die einem Kalb bei jeder Fütterung angeboten wird, zu einer verlängerten Verweildauer der Milch im Labmagen eines mit *C. parvum*-infizierten Kalbes führt. Folglich können Fütterungsprogrammen, die eine wiederholte Verabreichung kleinerer Mengen an Milch vorsehen bzw. die ad libitum Gabe von Milch und Elektrolyten, sodass die Kälber die Aufnahme selbst regulieren können, einen potenziellen Nutzen mit sich bringen. Allerdings sind auch hier noch weitere Studien erforderlich, um die klinische Relevanz der vorliegenden Ergebnisse zu bestimmen und die am besten geeignete Fütterungsstrategie zu identifizieren, um bei durchfallkranken Kälbern Dehydration und Energiemangel zu bekämpfen bzw. sogar zu verhindern. Zudem ist eine detaillierte Erläuterung erforderlich, auf welche Weise die verlangsamte Labmagenentleerung zu Stände kommt.

5.4 Einfluss der Gastrohormone auf die verzögerte Labmagenentleerung

Die Motilität und die Entleerung des Labmagens werden sowohl neural als auch hormonell gesteuert (Cottrell & Stanley, 1992). Wie bereits in der Literaturübersicht in *Kapitel 2.1.3* und *Kapitel 2.1.6* ausführlich dargelegt, spielen Peptidhormone, die als Reaktion auf die aufgenommene Nahrung sezerniert werden, eine wichtige Rolle im Stoffwechsel der Tiere (Inabu et al., 2017). Da bereits Kirchner et al. (2015) nach ihrer Beobachtung einer verzögerten Labmagenentleerung bei Kälbern mit Durchfall über einen möglichen Einfluss der Gastrohormone spekulierten, wurden im vorliegenden Tierversuch während der parallel laufenden Tracerstudie die Gastrohormone am siebten Lebenstag gemessen. Die Profile der Darmhormone zeigten zwar keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen gesunden und infizierten Kälbern. Dennoch sind die Verläufe der Hormone zwischen den beiden Gruppen von großem Interesse und können möglicherweise als Hinweis dienen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die Ergebnisse der untersuchten Gastrohormone zunächst einzeln diskutiert. Anschließend erfolgt eine zusammenfassende Betrachtung in Bezug auf die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese.

5.4.1 Gastrin

Wie bereits in der Literaturübersicht beschrieben, hat Gastrin im oralen Magen eine entspannende Wirkung, während es im aboralen Magen die Kontraktion fördert. Darüber hinaus spielt Gastrin eine zentrale Rolle bei der Sekretion der Salzsäure (Breves et al., 2022). Die Ergebnisse in *Abbildung 10* zeigen, dass nach der Fütterung der Gastrinspiegel bei den *C. parvum*-infizierten Kälbern abnahm, während er bei den Kälbern der Kontrollgruppe anstieg. Dies bedeutet, dass die Gastrinfreisetzung beim durchfallkranken Kalb aus irgendeinem Grund gehemmt ist, so dass die Entleerung des Labmagens verzögert erfolgt. Dazu müsste man auf die Steuerung der Verdauungsprozesse und insbesondere auf die Wechselwirkung zwischen Gastrin und Sekretin zurückgehen. Während Gastrin von den G-Zellen im Pylorus gebildet wird und die Salzsäureproduktion in den Belegzellen stimuliert, wird Sekretin von der Duodenalschleimhaut gebildet, wenn der Nahrungsbrei bei saurem pH-Wert in den Dünndarm gelangt, und hemmt so die Freisetzung von Gastrin (Breves et al., 2022). Dies würde bedeuten, dass im entzündeten Darm, möglicherweise durch die Zusammensetzung des Nahrungsbreis, ein Signal ausgesendet wird, das zur Bildung von Sekretin führt. Das gebildete Sekretin hemmt die Freisetzung von Gastrin, sodass Gastrin die Kontraktion im aboralen Magen nicht anregen kann. Dadurch kommt es zu einer verzögerten Labmagenentleerung. Es fehlen jedoch eindeutige Signifikanzen, um diese Vermutung zu bestätigen. Es wäre aber eine mögliche Erklärung.

5.4.2 GIP

Wie bereits in *Kapitel 2.1.6* erwähnt, ist auch das glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) an der Entleerung des Labmagens beteiligt. Es erhöht die Insulinausschüttung und hemmt die Motorik der Labmagenentleerung. Vor allem bei Anwesenheit von Aminosäuren und Glukose wird das Hormon GIP freigesetzt (Christ, 2015). Wie in *Abbildung 11* dargestellt, zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lediglich, dass die infizierten Kälber etwas höhere GIP-Werte aufweisen als die Kontrollkälber. Aufgrund der fehlenden Signifikanzen können nur Spekulationen angestellt werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass ein Zusammenhang zwischen dem Darmhormon und der verzögerten Labmagenentleerung besteht. Es wäre denkbar, dass ein erhöhter Glukose- und Aminosäuregehalt im entzündeten Dünndarm ein Signal zur Ausschüttung des Hormons GIP auslöst, das dann eine hemmende Wirkung auf die Entleerung des Labmagens hat. Eine Bestätigung dieser Vermutung wird jedoch nur im Rahmen einer größeren Studie möglich sein.

5.4.3 Ghrelin

Bei der Regulation der gastrointestinalen Motilität des Kalbes spielt das Hormon Ghrelin eine wichtige Rolle. Ghrelin stimuliert die Freisetzung von Motilin, einem Peptidhormon, das im leeren Verdauungstrakt Kontraktionen auslöst (Kitazawa & Kaiya, 2019). Außerdem steuert Ghrelin auch die Nahrungsaufnahme (Hayashi et al., 2020). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, die in *Abbildung 13* dargestellt sind, legen nahe, dass der Gehalt bei den *C. parvum*-infizierten Kälbern höher ist, obwohl bei diesen Kälbern eine verzögerte Labmagenentleerung festgestellt wurde. Daraus ergibt sich zunächst ein etwas widersprüchliches Bild. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Probennahmen an den verschiedenen Lebenstagen bis auf den siebten Lebenstag vor der Fütterung erfolgten. Bei Betrachtung der Tatsache, dass Ghrelin auch eine Rolle beim Glukosestoffwechsel spielt und den Schlussfolgerungen des vorherigen *Kapitels 5.3* berücksichtigt werden, erscheint es durchaus plausibel, dass die Ghrelingehalte bei den infizierten Kälbern höher sind als die der Kontrollgruppe. Wie von Dengler et al. (2023) beschrieben, entzieht der Parasit *C. parvum* einen Teil der absorbierten Glukose für sich selbst. Dadurch steht den Kälbern diese Glukose nicht zur Verfügung, was zu einem Energiedefizit führt. Die fehlende Energie, die die Kälber benötigen, führt zur Freisetzung des Hormons Ghrelin und somit zu einem gesteigerten Nahrungsbedarf. Allerdings hat der kranke Organismus auch einen erhöhten Energieverbrauch, da das Immunsystem ebenfalls viel Energie in Form von Glukose benötigt (Breves et al., 2022). Doch obwohl Kälber mit Durchfall einen erhöhten Nährstoffbedarf haben, nehmen sie in der Regel weniger Nahrung auf. Der Grund dafür ist, dass Durchfallerkrankungen oft mit einer allgemeinen Schwächung und Abgeschlagenheit einhergehen, die dann zu Appetitlosigkeit und verminderter Nahrungsaufnahme führt (Rademacher, 2011). Die Ergebnisse zeigen, dass die gemessenen Ghrelingehalte unabhängig von der verzögerten Labmagenentleerung sind. Deutlich wird dies

in *Abbildung 14*, die den zeitlichen Verlauf des Ghrelinspiegels am siebten Lebenstag zeigt. Beide Gruppen haben in etwa die gleiche Entwicklung der Werte. Dennoch sei an dieser Stelle nochmals darauf verwiesen, dass die untersuchten Kälber nicht schwerwiegend an *C. parvum* erkrankt waren. Bei einem stärkeren Krankheitsverlauf ist die Nahrungsaufnahme in der Regel stark beeinträchtigt (Kaske & Kunz, 2003). Auf diese Weise könnte es möglich sein, zu eindeutigen und signifikanten Ergebnissen zu gelangen und die bisherigen Vermutungen zu bestätigen.

5.4.4 GLP-2

Das Peptidhormon GLP-2 hat eine ähnliche Wirkung bei Wiederkäuern und Nicht-Wiederkäuern. Es stimuliert vor allem das Darmwachstum (Inabu et al., 2017). Die Wirkung auf die gastrointestinale Motilität erfolgt hauptsächlich über die enterischen Neuronen des enterischen Nervensystems. Über diese Neuronen kann GLP-2 die Freisetzung von Neurotransmittern wie Acetylcholin und dem vasoaktiven intestinalen Polypeptid (VIP) modulieren (Baccari et al., 2022). Exzitatorische Neuronen wie Acetylcholin erhöhen den Muskeltonus, während inhibitorische Neurone wie VIP hemmend wirken, wie in *Kapitel 2.1.3.1* erwähnt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in *Abbildung 12* zeigen, dass der GLP-2-Gehalt nach der Fütterung bei den mit *C. parvum*-infizierten Kälbern anstieg, während er bei den Kontrollkälbern sank. Dies würde darauf hindeuten, dass GLP-2 über die Modulation von Neuronen, wie hier möglicherweise die Freisetzung von VIP, einen hemmenden Einfluss auf infizierte Kälber hat, so dass die Labmagenentleerung verzögert eintritt. Diese Ergebnisse würden die anfänglich aufgestellte Hypothese stützen, dass die Labmagenentleerung maßgeblich durch den entzündeten Darm beeinflusst wird. Dies würde bedeuten, dass Rückkopplungsmechanismen über gastrointestinale Hormone die Nährstoffaufnahme im Dünndarm steuern und somit für die Verzögerung verantwortlich sind. Es sei an dieser Stelle erneut darauf hingewiesen, dass es sich bei den vorliegenden Ergebnissen lediglich um Vermutungen handelt. Eine Verifizierung der Ergebnisse muss anhand von weiteren Studien erfolgen.

Eine interessante Tatsache ist, dass das Hormon GLP-2 auch einen sehr positiven, fast therapeutischen Effekt auf die Darmtätigkeit hat. In zahlreichen Studien an Nagetier- und Schweinemodellen konnte die Fähigkeit und deren physiologischen Wirkungen von GLP-2, die Nährstoffaufnahme und die Heilung des Darms nach Verletzungen zu verbessern, hinreichend charakterisiert werden (Brubaker & Anini, 2003; Burrin et al., 2005; Iwai et al., 2013; Pearce et al., 2013). Die Studien weisen darauf hin, dass die Nährstoffaufnahme und -verwertung durch eine GLP-2-Therapie verbessert werden kann. Noch unbekannt ist der Signalweg bei Darmverletzungen, bei den GLP-2 heilend wirkt. Außerdem ist die Halbwertszeit von GLP-2 im Blut kurz. Daher muss die biologische Aktivität erhöht oder die Rezeptoren stimuliert werden, um die Halbwertszeit zu verlängern (Connor et al., 2016). Das größte Potenzial der

GLP-2-Therapie in der Nutztierhaltung liegt bei der Behandlung geschwächter Tiere und nicht in der Steigerung der Produktivität gesunder, normal wachsender Tiere. In einer von Thymann et al. (2014) durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass die Behandlung von Schweinen mit Durchfall, die unter schlechten hygienischen Bedingungen gehalten wurden, zu einer Gewichtszunahme des Dünndarms führte, die Schwere des Durchfalls verringerte und eine Verbesserung des Zustandes des Dünndarms zur Folge hatte. Dies wurde durch die Anwendung einer langwirksamen Form des GLP-2 erzielt. Diese Erkenntnis wäre von Interesse bei Kälbern, die einer Kryptosporidien-Infektion konfrontiert sind. Bereits Connor et al. (2013) führten eine Studie durch, um die Auswirkungen der Behandlung mit GLP-2 auf Kälber zu untersuchen, die mit dem Parasiten *Eimeria bovis* infiziert wurden. Die GLP-2-Therapie zeigte sich als effektive Maßnahme gegen die nachteiligen Auswirkungen von Durchfall auf die Darmfunktion von Kälbern. Sie fördert das Darmwachstum und reduziert nicht-oxidativen Stress. Allerdings konnte keine direkte Wirkung auf die Darmintegrität nachgewiesen werden. Dennoch könnte man spekulieren, ob Kälber mit einer höheren GLP-2-Sekretion eher von Durchfall geschützt sind und ob dies dann einen Teil der Immunantwort darstellt. Auf jeden Fall stellt eine GLP-2-Therapie ein interessanter Aspekt bei der Behandlung von Kälbern mit Kryptosporidien-Infektion dar, der einer weiteren Erforschung bedarf.

5.4.5 Zusammenfassende Betrachtung

Bezüglich der zu Beginn aufgestellten Hypothese kann demnach festgestellt werden, dass es bei einer Infektion mit *C. parvum* tatsächlich zu einer veränderten Freisetzung von Gewebshormonen im Magen und Darm kommt, wodurch die Labmagenentleerung verzögert wird. Insbesondere durch die Hormone Gastrin, GIP und GLP-2 wird deutlich, dass es einen Rückkopplungsmechanismus, vom entzündeten Darm aus, gibt. Gastrin, das eigentlich die Labmagenentleerung fördert, wird gehemmt, während GIP, das die Labmagenentleerung hemmt, verstärkt wird. Hinzu kommt GLP-2, das durch seine modulierende Wirkung auf Neuronen sowohl hemmend als auch fördernd auf die Labmagenentleerung wirken kann. Es wäre daher von großem Interesse zu wissen, wie dieser Mechanismus genau ausgelöst wird und welchen Einfluss die Hormone noch aufeinander haben. Das Hormon Ghrelin zeigt zwar keinen Zusammenhang mit der verzögerten Labmagenentleerung, wohl aber mit dem Glukosestoffwechsel. Interessant wäre hier im Hinblick auf die Schlussfolgerungen in *Kapitel 5.2*, dass die infizierten Kälber systemisch nicht schwer erkrankt waren, was die Auswirkungen bei einem schweren Krankheitsverlauf bei Ghrelin in Bezug auf den Glukosestoffwechsel, aber möglicherweise auch bei der Labmagenentleerung haben könnte. In jedem Fall sind zur Bestätigung all dieser Vermutungen über den Einfluss der Gastrohormone auf die Labmagenentleerung weitere und umfassendere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl

von Tieren erforderlich, da die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit keine eindeutigen Signifikanzen aufweisen.

5.5 Kritik an der Methode

Bei dem Tierversuch handelte es sich um eine Pilotstudie. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist daher begrenzt. Die Ergebnisse in *Kapitel 4* sind aufgrund der kleinen Tiergruppe sehr eingeschränkt und weisen teilweise hohe Standardabweichungen auf. Zum Teil sind die begrenzten Ergebnisse auf die Art und Weise zurückzuführen, wie die Untersuchungen durchgeführt wurden. Die verwendeten Tests und Methoden haben auch Limitierungen, wenn es um die Grenzen der Methodik geht. So weisen z. B. ELISA-Kits eine begrenzte Nachweisgrenze auf, d.h. sehr niedrige Konzentrationen können nicht zuverlässig bestimmt werden. Dies ist beispielsweise bei dem Hormon GLP-1 der Fall, bei dem keine Ergebnisse aufgezeichnet konnten. Aber auch beim Vorkommen der kurzkettigen Fettsäuren konnten nicht alle Fettsäuregehalte bestimmt werden. Dennoch konnten aus diesem Tierversuch einige wichtige Erkenntnisse gewonnen werden. Einige Schlussfolgerungen sind jedoch nur Vermutungen und Spekulationen, da die Ergebnisse keine eindeutigen Signifikanzen ergeben haben. Zu Beginn der Diskussion in *Kapitel 5.1* konnte festgestellt werden, dass sich die Bedingungen im Kälberlabmagen bei einer *C. parvum*-Infektion, aufgrund der Ergebnisse der kurzkettigen Fettsäuren und der Mikrobiotika, nicht verändern. Im folgenden *Kapitel 5.2* wurde jedoch auch festgestellt, dass die Kälber nicht schwer an einer *C. parvum*-Infektion erkrankt waren, da weder die Plasma-Osmolalität noch das Plasmalaktat auf die typischen Symptome einer Durchfallerkrankung hindeuteten. Dies bedeutet, dass trotz der hier erzielten Ergebnisse immer noch die Möglichkeit besteht, dass eine *C. parvum*-Infektion mit schweren Krankheitssymptomen beim Kalb die Verhältnisse im Labmagen verändern kann. Gleiches gilt im Zusammenhang mit der beobachteten verzögerten Absorption der Nährstoffe und dem Einfluss der Gastrohormone. Auch hier gilt, dass bei einem Kalb mit schweren Krankheitssymptomen von *C. parvum* die festgestellten Ergebnisse anders ausfallen können. Sowieso sollte der Einfluss der Gastrohormone auf die verzögerte Labmagenentleerung in größerem Umfang untersucht werden, da die hier festgestellten Ergebnisse nur auf Spekulationen beruhen. Außerdem hätten in diesem Tierversuch bereits weitere Hormone, wie beispielsweise Cholecystokinin, Motilin und Sekretin, gemessen werden können, die ebenfalls einen Einfluss auf die Labmagenentleerung haben.

Positiv zu bewerten ist, dass die Kälber im Tierversuch zwar in verschiedenen Ställen, aber möglichst gleichen Haltungs- und Fütterungsbedingungen ausgesetzt waren, sodass der äußere Einfluss geringgehalten werden konnte. Das macht den Tierversuch jedoch nicht sehr praxisnah. Im Gegensatz zu den landwirtschaftlichen Betrieben waren die Tiere im Tierversuch nicht stark von den systemischen Auswirkungen des Durchfalls, wie Dehydratation und

Azidose, betroffen. Aber auch die Haltung und Fütterung der Kälber wird in der landwirtschaftlichen Praxis sehr unterschiedlich gehandhabt. Betrachtet man allein die in *Kapitel 2.1.6.1* beschriebenen externen Einflussmöglichkeiten auf die Labmagenentleerung, so sind dort bereits eine Vielzahl von Fütterungsmethoden genannt, die von jedem landwirtschaftlichen Betrieb unterschiedlich hantiert werden. Dies beginnt bei der Entscheidung, ob Vollmilch oder MAT gefüttert wird, über die Zusammensetzung des jeweiligen Produktes bis hin zum Fütterungsprogramm und die Art und Weise der Fütterung. Gleiches gilt für die Haltungsbedingungen. Auch hier gibt es verschiedenen Möglichkeiten des Managements, angefangen von der Einzel- oder Gruppenhaltung bis hin zu der Umwelt, der das Kalb ausgesetzt ist. Daraus lässt sich schließen, dass es nicht nur wünschenswert ist, in zukünftigen Untersuchungen die Anzahl der Kälber zu erhöhen, um die bisherigen Ergebnisse zu verifizieren, sondern auch den Einfluss verschiedener Haltungs- und Fütterungsbedingungen unter Infektion mit *C. parvum* auf die Labmagenentleerung zu untersuchen.

6 **Ausblick**

Die gegenwärtige Verbreitung von Kryptosporidiose bei Kälbern betrifft zahlreiche Milchviehbetriebe in Deutschland. Obgleich bereits einige Möglichkeiten an Behandlungen existieren, stellt die Problematik im Zusammenhang mit der Infektion durch Kryptosporidien nach wie vor ein großes Problem dar. Zudem ist das Verständnis des Krankheitsverlaufs in vielen Aspekten noch ungewiss.

In einer Reihe von Studien an durchfallkranken Kälbern konnte nachgewiesen werden, dass die Labmagenentleerung bei diesen Tieren, die mit *C. parvum*, Rota- und Coronaviren oder *E. coli* infiziert sind, verzögert ist. (Hildebrandt et al., 2017; Hildebrandt et al., 2020; Kirchner et al., 2015)

In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls bestätigt werden, dass die Entleerung des Labmagens bei den durchfallkranken Kälbern verzögert erfolgt. Allerdings ist die Argumentation, dass sich die mikrobielle Zusammensetzung im Labmagen bei einer Verzögerung der Entleerung verändert, wie von Hildebrandt et al. (2017) dargelegt, nicht überzeugend. Die verzögerte Labmagenentleerung bedingt eine verzögerte Absorption der Nährstoffe. Der zugrundeliegende Mechanismus ist bislang noch unbekannt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten darauf hin, dass eine veränderte Ausschüttung der gastrointestinalen Hormone möglicherweise die verzögerte Labmagenentleerung verursacht. Um die hier präsentierten Ergebnisse zu verifizieren, sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Kälbern erforderlich. Die Durchführung weiterer Studien wären von großer Bedeutung, um auch die Fütterungsstrategien bei durchfallkranken Kälbern zu optimieren. Die Erkenntnisse könnten zudem die Entwicklung weiterer Behandlungsmöglichkeiten vorantreiben, beispielsweise im Bereich der hormonellen Therapie bzw. Stimulation. Dadurch könnten andere Behandlungsmaßnahmen, wie der Einsatz von Antibiotika, reduziert werden.

In der Gesamtschau lassen sich somit noch zahlreiche Forschungsfragen ableiten, die es zu beantworten gilt. Ziel ist es, ein vertieftes Verständnis für die Pathogenese zu erlangen und somit die Gesundheit der Kälber weiter nachhaltig zu fördern.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, die möglichen Ursachen und Konsequenzen herauszuarbeiten, die die verzögerte Labmagenentleerung bei Kälbern mit einer Kryptosporidien-Infektion auslöst. Bereits in vorangegangenen Studien an durchfallkranken Kälbern konnte gezeigt werden, dass die Labmagenentleerung bei durchfallkranken Kälbern, die mit *Cryptosporidium parvum* (*C. parvum*), Rota- und Coronaviren oder *E. coli* infiziert sind, verzögert ist (Hildebrandt et al., 2017; Kirchner et al., 2015). Die Gründe dafür sind spekulativ. Auch das pathologische Verständnis und die Behandlungsmöglichkeiten des Parasiten *C. parvum* sind begrenzt, obwohl viele landwirtschaftliche Betriebe vom Parasiten betroffen sind. Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Hypothesen untersucht. Zum einem, ob die verlangsamte Labmagenpassage zu einer verzögerten Absorption von Nährstoffen, wie Glukose, im Dünndarm führt, und zum anderen, ob die Durchfallerkrankung zu einer veränderten Freisetzung von Gewebshormonen (gastrointestinale Hormone) aus Magen und Darm führt, wodurch die Labmagenentleerung verzögert wird. Dazu wurde in einem Tierversuch fünf neugeborene Kälber am ersten Lebenstag oral mit *C. parvum* infiziert, während eine Kontrollgruppe von fünf Kälbern 3 ml Wasser als Placebo erhielt. Die Kälber wurden eine Woche lang klinisch überwacht und in einer Tracerstudie am siebten Lebenstag wurden Blutproben vor und zu mehreren Zeitpunkten nach der Fütterung von 2 l MAT, welches mit Xylose und [¹³C₆]-markierte Glukose versetzt war, entnommen. Am achten Lebenstag wurden die Kälber vier Stunden nach der Fütterung euthanasiert. Anschließend wurde der Labmageninhalt bei der pathologischen Untersuchung quantifiziert und verschiedene Proben des Labmageninhalts entnommen. Die entnommenen Blut- und Labmagenproben wurden mit verschiedenen Tests und Methoden auf bestimmte Parameter untersucht und im Anschluss statistisch ausgewertet.

Im Ergebnis konnte festgehalten werden, dass die Entleerung des Labmagens bei den durchfallkranken Kälbern verzögert erfolgt. Die in der Labmageningesta gemessenen Parameter zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrollkälbern und den infizierten Kälbern. Auch die Profile der Darmhormone ergaben keinen statistischen Unterschied zwischen gesunden und infizierten Kälbern. Dennoch deuten die Verläufe der gemessenen Darmhormone darauf hin, dass es bei Durchfallerkrankungen zu einer veränderten Freisetzung der Gewebshormone kommt, die die Labmagenentleerung verzögert. Auf jeden Fall konnte durch die am siebten Lebenstag durchgeführte Tracerstudie bestätigt werden, dass eine verlangsamte Labmagenpassage zu einer verzögerten Absorption von Nährstoffen, wie Glukose, im Dünndarm führt. Inwieweit diese Erkenntnisse klinisch relevant sind und welche Bedeutung sie für die zukünftige Fütterungsstrategien haben, um Kälber mit Durchfall bestmöglich zu versorgen und Dehydratation und Energiemangel entgegenzuwirken bzw. zu verhindern, muss in weiteren Studien untersucht werden. Es muss auch betont

werden, dass es sich bei den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit teilweise nur um Hinweise und Vermutungen handelt, zur Verifizierung der Ergebnisse sind Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Kälbern erforderlich.

8 Literaturverzeichnis

- Ahmed, A. F., Constable, P. D., & Misk, N. A. (2002). Effect of feeding frequency and route of administration on abomasal luminal pH in dairy calves fed milk replacer. *J Dairy Sci*, 85(6), 1502-1508. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74219-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74219-7)
- Baccari, M. C., Vannucchi, M. G., & Idrizaj, E. (2022). Glucagon-Like Peptide-2 in the Control of Gastrointestinal Motility: Physiological Implications. *Curr Protein Pept Sci*, 23(2), 61-69. <https://doi.org/10.2174/1389203723666220217142935>
- Bachmann, L. (2008). Eignung der Stewart-Variablen des Säuren-Basen-Status für Aussagen über Vorgänge im Labmagen und Blut bei unterschiedlich getränkten Kälbern
- Bachmann, L., Homeier, T., Arlt, S., Brueckner, M., Rawel, H., Deiner, C., & Hartmann, H. (2009). Influence of different oral rehydration solutions on abomasal conditions and the acid-base status of suckling calves. *J Dairy Sci*, 92(4), 1649-1659. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1487>
- Bachmann, L., Schmidt, B., Rauwolf, U., Wenge, J., & Coenen, M. (2012). Change of plasma volume, osmolality, and acid-base status in healthy calves after feeding of milk and water- and milk-based oral rehydration solutions. *J Dairy Sci*, 95(10), 6006-6014. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5562>
- Bell, F. R., & McLeay, L. M. (1978). The effect of duodenal infusion of milk, casein, lactose and fat on gastric emptying and acid secretion in the milk-fed calf. *J Physiol*, 282, 51-57. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012447>
- Bell, F. R., & Razig, S. A. (1973). Gastric emptying and secretion in the milk-fed calf. *J Physiol*, 228(2), 499-512. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010096>
- Breves, G., Diener, M., & Gäbel, G. (Eds.). (2022). *Physiologie der Haustiere* (6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag. <https://d-nb.info/124704548X/04>.
- Brubaker, P. L., & Anini, Y. (2003). Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol*, 81(11), 1005-1012. <https://doi.org/10.1139/y03-107>
- Burgstaller, J., Wittek, T., & Smith, G. W. (2017). Invited review: Abomasal emptying in calves and its potential influence on gastrointestinal disease. *J Dairy Sci*, 100(1), 17-35. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-10949>
- Burrin, D. G., Stoll, B., Guan, X., Cui, L., Chang, X., & Holst, J. J. (2005). Glucagon-like peptide 2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. *Endocrinology*, 146(1), 22-32. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1119>
- Christ, J. (2015). Untersuchungen zur Heritabilität der Parameter des intravenösen Glucosetoleranztests bei Jungbullen <https://dx.doi.org/10.17169/refubium-9037>
- Connor, E. E., Evoke-Clover, C. M., Wall, E. H., Baldwin, R. L. t., Santin-Duran, M., Elsasser, T. H., & Bravo, D. M. (2016). Glucagon-like peptide 2 and its beneficial effects on gut function and health in production animals. *Domest Anim Endocrinol*, 56 Suppl, S56-65. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2015.11.008>
- Connor, E. E., Kahl, S., Elsasser, T. H., Baldwin, R. L. t., Fayer, R., Santin-Duran, M., Sample, G. L., & Evoke-Clover, C. M. (2013). Glucagon-like peptide 2 therapy reduces negative effects of diarrhea on calf gut. *J Dairy Sci*, 96(3), 1793-1802. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-6216>
- Constable, P. D., Ahmed, A. F., & Misk, N. A. (2005). Effect of suckling cow's milk or milk replacer on abomasal luminal pH in dairy calves. *J Vet Intern Med*, 19(1), 97-102. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2005\)19<97:eoscmo>2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2005)19<97:eoscmo>2.0.co;2)
- Constable, P. D., Grünberg, W., & Carstensen, L. (2009). Comparative effects of two oral rehydration solutions on milk clotting, abomasal luminal pH, and abomasal emptying rate in suckling calves. *J Dairy Sci*, 92(1), 296-312. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1462>
- Cottrell, D. F., & Stanley, H. G. (1992). An excitatory body-antral reflex in the sheep abomasum. *Exp Physiol*, 77(4), 565-574. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1992.sp003620>

- De Waele, V., Speybroeck, N., Berkvens, D., Mulcahy, G., & Murphy, T. M. (2010). Control of cryptosporidiosis in neonatal calves: Use of halofuginone lactate in two different calf rearing systems. *Preventive Veterinary Medicine*, 96(3), 143-151. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.06.017>
- Dengler, F., Hammon, H. M., Liermann, W., Görs, S., Bachmann, L., Helm, C., Ulrich, R., & Delling, C. (2023). *Cryptosporidium parvum* competes with the intestinal epithelial cells for glucose and impairs systemic glucose supply in neonatal calves. *Vet Res*, 54(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13567-023-01172-y>
- European Medicines Agency. (2021). Halocur (Halofuginon). Retrieved 15.01.2024 from <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/halocur>
- Fukumori, R., Mita, T., Sugino, T., Hasegawa, Y., Kojima, M., Kangawa, K., Obitsu, T., & Taniguchi, K. (2012). Effects of glucose and volatile fatty acids on blood ghrelin concentrations in calves before and after weaning. *J Anim Sci*, 90(13), 4839-4845. <https://doi.org/10.2527/jas.2012-5344>
- Gaudreau, J. M., & Brisson, G. J. (1980). Abomasum emptying in dairy calves fed milk replacers with varying fat and sources of protein. *J Dairy Sci*, 63(3), 426-440. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(80\)82950-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(80)82950-X)
- Glenn Songer, J., & Miskimins, D. W. (2005). Clostridial abomasitis in calves: case report and review of the literature. *Anaerobe*, 11(5), 290-294. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2004.12.004>
- Göhring, F., Lendner, M., & Dauguschies, A. (2022). Distribution of *Cryptosporidium parvum* subgenotypes in pre-weaned calves in Germany. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*, 36, 100806. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2022.100806>
- Hayashi, H., Yamakado, M., Yamaguchi, M., & Kozakai, T. (2020). Leptin and ghrelin expressions in the gastrointestinal tracts of calves and cows. *J Vet Med Sci*, 82(4), 475-478. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0680>
- Hildebrandt, T., Scheuch, E., Weitschies, W., Grimm, M., Schneider, F., Bachmann, L., & Vervuert, I. (2017). Measurement of abomasal conditions (pH, pressure and temperature) in healthy and diarrheic dairy calves using a wireless ambulatory capsule. *Livest Sci*, 203, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2017.06.011>
- Hildebrandt, T., Scheuch, E., Weitschies, W., Schneider, F., Grimm, M., Bachmann, L., & Vervuert, I. (2020). Abomasal emptying rate of diarrhoeic and healthy suckling calves fed with oral rehydration solutions. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 104(2), 462-469. <https://doi.org/10.1111/jpn.13306>
- Inabu, Y., Saegusa, A., Inouchi, K., Koike, S., Oba, M., & Sugino, T. (2017). Plasma concentrations of glucagon-like peptide 1 and 2 in calves fed calf starters containing lactose. *J Dairy Sci*, 100(11), 9361-9371. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12910>
- Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie. (2020). Parofor® Crypto 140 mg/ml ad us. vet., Lösung zum Eingeben für Kälber. Retrieved 15.01.2024 from <https://www.vetpharm.uzh.ch/tak/06000000/00067472.01>
- Iwai, T., Kaneko, M., Sasaki-Hamada, S., & Oka, J. (2013). Characterization of the hypotensive effects of glucagon-like peptide-2 in anesthetized rats. *Neurosci Lett*, 550, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.07.004>
- Kaske, M., & Kunz, H.-J. (2003). *Handbuch Durchfallerkrankungen der Kälber*. Kamlage.
- Kellermann, L., Arndt, H., Bartel, A., Dachrodt, L., Knubben-Schweizer, G., Metzner, M., Stock, A., & Volkmann, M. (2022). Kälbergesundheit in deutschen Milchviehbeständen- Ergebnisse einer Prävalenzstudie "PraeRi". *Leipziger Blaue Hefte*, 153-156.
- Kirchner, D., Schwedhelm, L., Wenge, J., Steinhöfel, I., Heinrich, C., Coenen, M., & Bachmann, L. (2015). Ultrasonographic imaging of abomasal milk clotting and abomasal diameter in healthy and diarrheic calves. *Anim Sci J*, 86(11), 929-936. <https://doi.org/10.1111/asj.12382>
- Kitazawa, T., & Kaiya, H. (2019). Regulation of Gastrointestinal Motility by Motilin and Ghrelin in Vertebrates. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 278. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00278>
- Kovács, L., Kézér, F. L., Albert, E., Ruff, F., & Szenci, O. (2017). Seasonal and maternal effects on acid-base, l-lactate, electrolyte, and hematological status of 205 dairy calves born

- to eutocic dams. *J Dairy Sci*, 100(9), 7534-7543. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12543>
- Liermann, W., Schäff, C. T., Gruse, J., Derno, M., Weitzel, J. M., Kanitz, E., Otten, W., Hoeflich, A., Stefaniak, T., Sauerwein, H., Bruckmaier, R. M., Gross, J. J., & Hammon, H. M. (2020). Effects of colostrum instead of formula feeding for the first 2 days postnatum on whole-body energy metabolism and its endocrine control in neonatal calves. *J Dairy Sci*, 103(4), 3577-3598. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17708>
- Liermann, W., Wissing, K. L., Reyer, H., Trakooljul, N., Dannenberger, D., Tröscher, A., & Hammon, H. M. (2022). Maternal Conjugated Linoleic Acid Supply in Combination With or Without Essential Fatty Acids During Late Pregnancy and Early Lactation: Investigations on Physico-Chemical Characteristics of the Jejunal Content and Jejunal Microbiota in Neonatal Calves. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.839860>
- Malbert, C. H., & Ruckebusch, Y. (1988). Gastroduodenal motor activity associated with gastric emptying rate in sheep. *J Physiol*, 401, 227-239. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp017159>
- Malbert, C. H., & Ruckebusch, Y. (1991). [Emptying of the abomasum in adult ruminants]. *Reprod Nutr Dev*, 31(1), 1-25. (Evacuation de la caillette chez les ruminants adultes.)
- Mornet, P. (Ed.). (1990). *Das Kalb : Anatomie, Physiologie, Aufzucht, Ernährung, Produktion, Pathologie ; mit 170 Tabellen und Übersichten*. Schober. <http://d-nb.info/891463720/04>.
- MSD-Tiergesundheit Deutschland. (2024). Bovilis® Cryptium®. Intervet Deutschland GmbH. Retrieved 23.11.2023 from <https://www.msd-tiergesundheit.de/produkte/bovilis-cryptium/>
- Nappert, G., Hamilton, D., Petrie, L., & Naylor, J. M. (1993). Determination of lactose and xylose malabsorption in preruminant diarrheic calves. *Can J Vet Res*, 57(3), 152-158.
- Nouri, M., & Constable, P. D. (2006). Comparison of two oral electrolyte solutions and route of administration on the abomasal emptying rate of Holstein-Friesian calves. *J Vet Intern Med*, 20(3), 620-626. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[620:cotoes\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[620:cotoes]2.0.co;2)
- Okine, E. K., Mathison, G. W., Kaske, M., Kennelly, J. J., & Christopherson, R. J. (1998). Current understanding of the role of the reticulum and reticulo-omasal orifice in the control of digesta passage from the ruminoreticulum of sheep and cattle. *Canadian Journal of Animal Science*, 78, 15-21.
- Pearce, S. C., Mani, V., Boddicker, R. L., Johnson, J. S., Weber, T. E., Ross, J. W., Rhoads, R. P., Baumgard, L. H., & Gabler, N. K. (2013). Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs. *PLoS One*, 8(8), e70215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070215>
- Rademacher, G. (2011). *Kälberkrankheiten : Ursachen und Früherkennung ; neue Wege für Vorbeugung und Behandlung (4., erw. Aufl. ed.)*. Ulmer. http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=3645156&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm
- Rommel, M., & Boch, J. (Eds.). (2000). *Veterinärmedizinische Parasitologie : 100 Tabellen (5., vollst. neubearb. Aufl. ed.)*. Parey. <http://d-nb.info/95885176X/04>.
- Ruckebusch, Y., & Pairet, M. (1984). Duodenal bulb motor activity in sheep. *Zentralbl Veterinarmed A*, 31(6), 401-413. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1984.tb01299.x>
- Schäff, C. T., Gruse, J., Maciej, J., Mielenz, M., Wirthgen, E., Hoeflich, A., Schmicke, M., Pfuhl, R., Jawor, P., Stefaniak, T., & Hammon, H. M. (2016). Effects of Feeding Milk Replacer Ad Libitum or in Restricted Amounts for the First Five Weeks of Life on the Growth, Metabolic Adaptation, and Immune Status of Newborn Calves. *PLoS One*, 11(12), e0168974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168974>
- Sen, I., Constable, P. D., & Marshall, T. S. (2006). Effect of suckling isotonic or hypertonic solutions of sodium bicarbonate or glucose on abomasal emptying rate in calves. *Am J Vet Res*, 67(8), 1377-1384. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.8.1377>
- Thymann, T., Le Huërou-Luron, I., Petersen, Y. M., Hedemann, M. S., Elinf, J., Jensen, B. B., Holst, J. J., Hartmann, B., & Sangild, P. T. (2014). Glucagon-like peptide 2 treatment may improve intestinal adaptation during weaning. *J Anim Sci*, 92(5), 2070-2079. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-7015>

-
- von Keyserlingk, M. A., Wolf, F., Hötzel, M., & Weary, D. M. (2006). Effects of continuous versus periodic milk availability on behavior and performance of dairy calves. *J Dairy Sci*, 89(6), 2126-2131. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(06\)72283-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(06)72283-4)
- Wittek, T., Constable, P. D., Marshall, T. S., & Crochik, S. S. (2005). Ultrasonographic measurement of abomasal volume, location, and emptying rate in calves. *Am J Vet Res*, 66(3), 537-544. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.537>
- Woodford, S. T., Whetstone, H. D., Murphy, M. R., & Davis, C. L. (1987). Abomasal pH, nutrient digestibility, and growth of Holstein bull calves fed acidified milk replacer. *J Dairy Sci*, 70(4), 888-891. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(87\)80088-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(87)80088-7)
- Wulf, S. (2006). Untersuchungen zur oralen Azidoseherapie bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall [mu].
- Zabielski, R., Dardillat, C., Le Huërou-Luron, I., Bernard, C., Chayvialle, J. A., & Guilloteau, P. (1998). Periodic fluctuations of gut regulatory peptides in phase with the duodenal migrating myoelectric complex in preruminant calves: effect of different sources of dietary protein. *Br J Nutr*, 79(3), 287-296. <https://doi.org/10.1079/bjn19980046>

A Anhang

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Bandelin, Juni 2024

Karen Berns