

**Retrospektive Analysen zu Störungen des Säure-Basen- und
Elektrolythaushalts, sowie zum Therapieerfolg bei Kälbern mit
klinischer Kokzidiose**

von Andrea Urgibl-Bauer

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

**Retrospektive Analysen zu Störungen des Säure-Basen- und
Elektrolythaushalts, sowie zum Therapieerfolg bei Kälbern mit
klinischer Kokzidiose**

von Andrea Urgibl-Bauer

aus Wasserburg am Inn

München 2025

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Prof. Dr. Florian M. Trefz

Mitbetreuung durch:

Dr. Annette Lorch

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Prof. Dr. Florian M. Trefz

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Nicolai T. Siegel

Tag der Promotion: 26. Juli 2025

Meinen Eltern und meinem Mann
als Dank für ihre Unterstützung

INHALTSVERZEICHNIS

I	EINLEITUNG	1
II	LITERATURÜBERSICHT	3
1	Säuren-Basen-Haushalt	3
1.1	Das Henderson-Hasselbalch Modell	3
1.1.1	Grundlagen	3
1.1.2	Basenexzess	4
1.1.3	Aktuelles und Standard-Bikarbonat	5
1.1.4	Anionenlücke	6
1.1.5	Fazit	7
1.2	Das Starke-Ionen-Modell nach Stewart	8
1.2.1	Grundlagen	8
1.2.2	Stewart-Variablen	9
1.2.3	Fazit	10
1.3	Das vereinfachte Starke-Ionen-Modell nach Constable	11
1.3.1	Grundlagen	11
1.3.2	Starke-Ionen-Lücke (SIG)	13
1.3.3	Fazit	14
2	Krankheitsbild der Kokzidiose beim Kalb	14
2.1	Ätiologie und Pathogenese	14
2.2	Klinische Erscheinungen und Therapie	16
2.3	Laborveränderungen bei Kälbern mit Kokzidiose unter besonderer Berücksichtigung des Säure-Basen und Elektrolythaushaltes	18
2.3.1	Säure-Basen-Haushalt	18
2.3.2	Elektrolythaushalt	19
2.3.3	Hämatologie	21
2.3.4	Weitere häufig beschriebene Veränderungen der Blutwerte	23
III	PUBLIKATION	25
IV	DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN	45
1	Diskussion der Ergebnisse	45
1.1	Klinische und labordiagnostische Befunde	45

1.2	Prognostische Modelle	56
2	Diskussion der Methoden	62
3	Schlussfolgerungen	63
V	ZUSAMMENFASSUNG.....	65
VI	SUMMARY	67
VII	LITERATURVERZEICHNIS	69
VIII	DANKSAGUNG	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A ⁻	Base/ dissoziierte Säure
AF	Atemfrequenz
AG	Anionenlücke (englisch: Anion gap)
Alb	Albumin
AST	Aspartat-Aminotransferase
A _{tot}	Gesamtplasmakonzentration aller schwachen, nicht-flüchtigen Puffer
AUC	Area under the curve
BE	Basenexzess
BE _{blood}	Basenexzess Vollblut
BE _{ecf}	extrazellulärer Basenexzess
BVDV	Bovines Virusdiarrhoe Virus
Bzw.	beziehungsweise
g	Gramm
c	Konzentration
ca.	circa
CK	Kreatinkinase
Crea	Kreatinin
°C	Grad Celsius
d.h.	das heißt
<i>E.</i>	<i>Eimeria</i>
GE	Gesamteiweiß/ Totalprotein
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GIT	Gastrointestinaltrakt
G/l	Giga pro Liter
GLDH	Glutamatdehydrogenase
HA	Nicht-dissoziierte Säure
HbB	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Hydrogenkarbonat

HF	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
<i>I.</i>	<i>Isospora</i>
IKT	Körperkerntemperatur
95 % KI (95 % CI)	95 % Konfidenzintervall (englisch: 95 % confidence interval)
K ₁ '	Säurekonstante nach Henderson-Hasselbalch
K ₃	Konstante des Dissoziationsgleichgewichtes für Bikarbonat
K _a	Konstante des Dissoziationsgleichgewichtes für schwache Plasma-Säuren
K _w '	Konstante des Dissoziationsgleichgewichtes für Wasser
l	Liter
LPS	Lipopolysaccharide
mEq/l	Milliäquivalent pro Liter
microEq/l	Mikroäquivalent pro Liter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule als eine Maßeinheit des statischen Drucks
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
nEq/l	Nanoäquivalent pro Liter
NO	Negatives Outcome / Tod des Patienten
NPV	Negativer prädiktiver Wert (englisch: value)
NSAID	Nicht-steroidale Antiphlogistika
Opg	Oozysten pro Gramm Kot

OR	odds ratio
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PCR	Polymerase Chain Reaktion
PCV	Hämatokrit (englisch: Packed cell volume)
pK _a	pH-Wert einer schwachen Säure, in dessen Rahmen ± 1,5 sie als effektiver Puffer agiert
PO	Positives Outcome / Überleben des Patienten
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PPV	Positiver prädiktiver Wert (englisch: value)
<i>p</i> -Wert	Statistik: Überschreitungs- / Irrtumswahrscheinlichkeit
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
ROC	receiver-operating characteristic
<i>r_s</i>	Korrelationskoeffizient nach Spearman
S	Plasmalöslichkeit
SID	Starke-Ionen-Differenz
SID ₃	$SID_3 = cNa^+ + cK^+ - cCl^-$
SID ₅	$SID_5 = cNa^+ + cK^+ + cMg^{2+} + cCa^{2+} - cCl^-$
SID ₇	$SID_7 = cNa^+ + cK^+ + cMg^{2+} + cCa^{2+} - cCl^- - c(L\text{-Laktat}) - c(D\text{-Laktat})$
SID _{eff}	effektive Starke-Ionen-Differenz $SID_{eff} = SID_7 + USI = SID_3 + SIG$
SID ⁺	Differenz der Ladung zwischen einfachen komplett dissoziierten starken Kationen und Anionen im Plasma

SIG	Starke-Ionen-Lücke (englisch: Strong Ion Gap)
SIRS	Systemische Entzündungsreaktion (englisch: systemic inflammatory response syndrome)
<i>Spp.</i>	Spezies
TNF _α	Tumornekrosefaktor α
TP	Totalprotein/ Gesamteiweiß
u. a.	unter anderem
UA	ungemessene Anionen
UC	ungemessene Kationen
Urea	Harnstoff (englisch: Urea)
USI	Unidentifizierte starke Ionen; $USI = SIG + c(D\text{-Laktat}) + c(L\text{-Laktat}) - cMg^{2+} - cCa^{2+}$
v. a.	vor allem
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Kokzidiose ist eine häufige Durchfallerkrankung beim Kalb, die zu schwerwiegenden finanziellen Verlusten führen kann (JOLLEY & BARDSLEY, 2006) und mit einer Prävalenz von bis zu 100 % in den meisten deutschen Rinderbetrieben vorkommt. Zudem verursacht Kokzidiose sowohl in klinischen als auch in subklinischen Fällen ein deutliches Tierleiden, das stark durch abdominale Schmerzen, Fieber, Schwäche und Kümmeren geprägt ist (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). In Deutschland wird Kokzidiose bei Kälbern vor allem durch die zwei speziesspezifischen *Eimeria spp.*-Arten *Eimeria bovis* und *Eimeria zuernii* verursacht - selten führt auch *Eimeria alabamensis* zu einer klinischen Infektion. Die Mortalität bei den zwei hochpathogenen Arten beträgt zwischen sieben bis 20 % der erkrankten Tiere (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Klinische Erscheinungen variieren je nach Ausmaß des Oozystenbefalls und Stärke des Immunsystems jedes einzelnen Kalbes und sind typischerweise durch blutigen Durchfall, Schwäche, Tenesmus, Dehydration und teilweise durch Fieber charakterisiert (JOLLEY & BARDSLEY, 2006; BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a). Deutlich abzugrenzen ist der kokzidiosebedingte Durchfall vom Neugeborenendurchfall, welcher bei Kälbern bis zum 21. Lebenstag auftritt und in erster Linie durch Rotaviren, Coronaviren, Kryptosporidien und enterotoxische *Escherichia coli* verursacht wird. Kokzidiose tritt aufgrund der Präpatenz von 15 – 17 Tagen bei *Eimeria zuernii* und von 18 – 21 Tagen bei *Eimeria bovis* erst später auf und betrifft abhängig vom Zeitpunkt der oralen Infektion in erster Linie Kälber in einem Alter ab drei Wochen bis zu sechs Monaten (CONSTABLE et al., 2017).

Im Gegensatz zu Kälbern mit Neugeborenendurchfall sind die labordiagnostischen Veränderungen bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose bisher kaum in der Literatur beschrieben und beruhen im Wesentlichen auf experimentellen Untersuchungen (STOCKDALE et al., 1981; BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a; BANGOURA et al., 2007).

Es ist davon auszugehen, dass die labordiagnostischen Veränderungen von Kälbern mit klinischer Kokzidiose nicht mit denen von Kälbern mit Neugeborenendurchfall vergleichbar sind, da im Alter von drei bis acht Wochen die Umstellung des Verdauungstraktes vom Monogastrier zum Wiederkäuer erfolgt und sich die Pathogenese der Durchfallerkrankungen wesentlich unterscheidet (CONSTABLE et al., 2020). Aus experimentellen Studien vorhandene Daten deuten darauf hin, dass Kälber mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall weniger ausgetrocknet sind als Kälber mit Neugeborenendurchfall und dass sie ferner eine stärkere

Hyponatriämie (unter 125 mmol/l) und in ähnlichem Ausmaß eine Hypochlorämie aufweisen können. Dies bedingt, dass bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose im Gegensatz zu Kälbern mit Neugeborenenendurchfall kein oder nur ein moderater Abfall des Blut-pH-Wertes und der Bikarbonatkonzentration zu erwarten ist (LORENZ et al., 1998; BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a).

Da in der Vergangenheit eine relativ große Anzahl von Tieren mit klinischer Kokzidiose in der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München in Oberschleißheim behandelt und routinemäßig eine breite Palette an labordiagnostischen Befunden bei solchen Patienten erhoben wurden, bot das Archiv der Klinik die einmalige Gelegenheit, die labordiagnostischen Veränderungen und den Therapieerfolg einer möglichst großen Anzahl von Patienten mit dem Krankheitsbild der Kokzidiose auszuwerten und potentiell prognostisch relevante Faktoren zu identifizieren.

Ein Fokus der vorliegenden Arbeit sollte auf die Evaluation von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes mittels des Henderson-Hasselbalch- und des vereinfachten Starke-Ionen-Modells nach Constable (HENDERSON, 1908; HASSELBALCH, 1916; CONSTABLE, 1997) gelegt werden. Ferner sollten mittels Klassifikationsbaumanalysen und binärer logistischer Regression prognostisch relevante Faktoren ermittelt und ein Modell erstellt werden, welches idealerweise zukünftig eine möglichst genaue Abschätzung der Prognose bei solchen Patienten erlaubt.

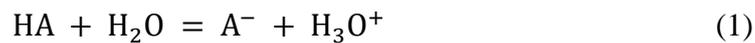
II. LITERATURÜBERSICHT

1. Säuren-Basen-Haushalt

1.1. Das Henderson-Hasselbalch Modell

1.1.1. Grundlagen

Die traditionelle Herangehensweise zur Erklärung des Säuren-Basen-Haushaltes ist die aus dem Jahr 1916 stammende Henderson-Hasselbalch Gleichung (HENDERSON, 1908; HASSELBALCH, 1916). Sie wird auch Puffergleichung genannt und basiert auf der allgemeinen Säure-Basen-Reaktion, wobei Säuren in Lösungen H^+ abgeben (Protonendonatoren) und Basen H^+ aufnehmen (Protonenakzeptoren) können:



Außerdem beruht das Modell auf der Gleichung für die Säurekonstante K_1' , die auch als Gleichgewichtskonstante der Dissoziationsreaktion bezeichnet wird:

$$K_1' = K \times c(H_2O) = (cH_3O^+ \times cA^-) / cHA \quad (2)$$

Daraus werden durch Logarithmieren und Umformen die Gleichungen für den pK_1' und den pH-Wert abgeleitet. Der Ausdruck $-\log$ wird dabei durch p ersetzt:

$$pH = pK_1' + \log (cA^- / cHA) \quad (3)$$

Daraus ergibt sich schließlich die Henderson-Hasselbalch Gleichung:

$$pH = pK_1' + \log (cHCO_3^- / S \times pCO_2) \quad (4)$$

Sie beschreibt, dass der Plasma-pH-Wert durch die Säurekonstante K_1' , die Bikarbonatkonzentration im Plasma, den Kohlendioxidpartialdruck und die Plasmalöslichkeit S von CO_2 bestimmt wird. Das Hydrogenkarbonat-Kohlensäure-System nimmt eine wichtige Position als Puffer ein, da es als offenes System mit Regulation über die Niere und die Lunge sehr effektiv arbeitet und HCO_3^- in hoher Konzentration im extrazellulären Raum vorliegt und somit den wichtigsten extrazellulären Puffer darstellt (HENDERSON, 1908; HASSELBALCH, 1916).

Aus dieser Gleichung erklären sich die vier Abweichungen des Säuren-Basen-Haushaltes nach dem Henderson-Hasselbalch Modell, wobei man deutlich den Unterschied zwischen

respiratorischen und nicht-respiratorischen, d.h. metabolischen Störungen erkennen kann (VAN SLYKE, 1921):

1. Respiratorische Azidose ($p\text{CO}_2$ hoch)
2. Respiratorische Alkalose ($p\text{CO}_2$ niedrig)
3. Metabolische Azidose (HCO_3^- oder BE niedrig)
4. Metabolische Alkalose (HCO_3^- oder BE hoch)

1.1.2. Basenexzess

Um die metabolische Komponente des Modells besser beschreiben zu können, ist der Begriff des Basenüberschusses oder auch Basenexzesses (BE) definiert. Er gibt die Menge einer starken Säure oder Base an, die titriert werden müsste, um in einem Liter Blut bei 37 °C und 40 mmHg $p\text{CO}_2$ einen pH-Wert von 7,4 (Referenz Mensch) einzustellen. Dieser extrazelluläre Basenexzess (BE_{ecf}) hat gegenüber der eigentlichen HCO_3^- -Konzentration den Vorteil, dass er sich nur auf die Starke-Ionen-Differenz (SID^+) bezieht (siehe Kapitel 1.2. und 1.3.) und somit unabhängig von der respiratorischen Aktivität ist, wie CONSTABLE (1999c) in seinem Übersichtsartikel beschreibt. Es kann auch der Basenexzess aus Vollblut (BE_{blood}) berechnet werden. Allerdings liefert der extrazelluläre Basenexzess (BE_{ecf}) - auch Standardbasenexzess genannt - den genauesten Wert der erforderlichen Menge an HCO_3^- , um die metabolische Azidose auszugleichen (SIGGAARD-ANDERSEN et al., 1988). Der Unterschied zwischen dem BE_{blood} und BE_{ecf} ist durch das Vorhandensein von Hämoglobin im Vollblut zu erklären, da die Pufferbase des Vollblutes so höher ist als die Pufferbase der extrazellulären Flüssigkeit. In vivo ist BE_{blood} deshalb nicht unabhängig von $p\text{CO}_2$. Diese Unabhängigkeit des BE_{ecf} wird allerdings erreicht, indem zur Berechnung die erweiterte extrazelluläre Flüssigkeit zur Verdünnung des Hämoglobins verwendet wird, wodurch $c\text{Hb}$ auf ein Drittel reduziert wird. Die Hämoglobinkonzentration dieses Modells entspricht der Hämoglobinkonzentration des Blutes mal dem Verhältnis des Blutvolumens geteilt durch das Volumen des erweiterten extrazellulären Raums. Bei der Berechnung der BE_{ecf} wird deshalb die Gleichung des BE_{blood} mit einer konstanten Hämoglobinkonzentration von 5 g/dl bei einer Serumproteinkonzentration von 7,2 g/dl verwendet (SIGGAARD-ANDERSEN et al., 1988; CONSTABLE, 2000; GATTINONI & BUSANA, 2019). Unter Normalbedingungen liegt der Wert des BE_{ecf} beim Menschen zwischen -2 und 2 mEq/l, wobei niedrigere Werte auf eine metabolische Azidose und höhere Werte auf eine metabolische Alkalose hindeuten. Allerdings ist zu beachten, dass es sich hier um einen humanen Referenzbereich handelt und zwischen den Spezies Unterschiede bei der Konzentration von Plasmaproteinen und Phosphat bestehen und zudem

verschiedene Pufferkapazitäten vom Phosphat und Hämoglobin existieren. Auch weichen die physiologischen Werte des pH-Wertes und des $p\text{CO}_2$ bei einigen Spezies von der menschlichen Norm ab. Kälber haben im Vergleich zum Menschen physiologisch einen leicht positive BE_{ecf} -Wert (VAN SLYKE et al., 1928; CONSTABLE, 1997; STOCKER et al., 1999). Allgemein ist es bei Rindern wichtig, genauer zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen, Geschlecht und der Rasse zu unterscheiden, da all diese Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Referenzbereiche der Blutwerte haben. Das Alter beeinflusst beispielsweise neben dem BE auch den pH-Wert, HCO_3^- , SID, K^+ , Glukose, Na^+ und Cl^- (DILLANE et al., 2018). DILLANE et al. (2018) zeigten in ihrer Studie außerdem, dass Kälber in einem Alter zwischen einem und 10 Tagen einen höheren Basenexzess haben als Kälber im Alter zwischen 11 und 30 Tagen und dieser Wert nach und nach weiter abnimmt und sich dem der erwachsenen Rinder nähert. Dabei wurde für weibliche Kälber im Alter von einem bis 10 Tage ein Referenzbereich von 3,9 – 10,5 mmol/l verwendet und für Tiere, die zwischen 11 bis 30 Tagen alt sind, wurde ein Referenzbereich von 2,5 – 10,9 mmol/l verwendet. Für männliche Kälber sind die Werte durchschnittlich etwas niedriger und liegen für die Tiere von eins bis 10 Tagen bei 1,6 – 11,7 mmol/l und für die älteren Tiere bei 2,7 – 9,6 mmol/l (DILLANE et al., 2018).

Der Nachteil des BE_{ecf} ist, dass bei einem Patienten mit einer Anämie, einer Polyzythämie, einer Hyper- oder Hypoproteinämie die errechneten BE_{ecf} -Werte nicht mehr richtig sind (VAN SLYKE et al., 1928).

Kritisch zu sehen ist außerdem, dass die Berechnung des BE_{ecf} auf humanen Referenzwerten beruht und für Hund, Schwein, Kalb und Schaf bereits bewiesen ist, dass sie einen abweichenden Referenzbereich besitzen. Die Werte von Plasma-Protein, Hämoglobin, $p\text{CO}_2$ und vom normalen Blut-pH-Wert variieren ebenfalls zwischen den Spezies. Dazu kommt die Tatsache, dass der Hintergrund der Henderson-Hasselbalch-Gleichung auf einer linearen Beziehung zwischen $\log(p\text{CO}_2)$ und pH beruht, dies aber bei saurem Plasma nicht der Fall ist (CONSTABLE, 1997).

1.1.3. Aktuelles und Standard-Bikarbonat

Die aktuelle HCO_3^- -Konzentration im Plasma wird im Henderson-Hasselbalch-Modell nicht direkt gemessen, sondern mittels der gemessenen Werte von pH und $p\text{CO}_2$ wie folgt berechnet:

$$c\text{HCO}_3^- = S \times p\text{CO}_2 \times 10^{(pH - pK_1')} \quad (5)$$

Dabei werden für pK_1' und S die Werte bei 37 °C verwendet: $pK_1' = 6,129$ und

$S = 0,0307 \frac{\text{mmol/l}}{\text{mmHg}}$ (HARNED & BONNER, 1945; AUSTIN et al., 1963; PUTNAM & ROOS, 1991).

Da die aktuelle HCO_3^- -Konzentration also immer, wie in nachfolgender Abbildung 1.1.3 sichtbar, vom pH-Wert und von pCO_2 , d.h. von der Atmung abhängig ist, ist es nicht sinnvoll, diese standardgemäß zur Beschreibung metabolischer Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes zu verwenden.

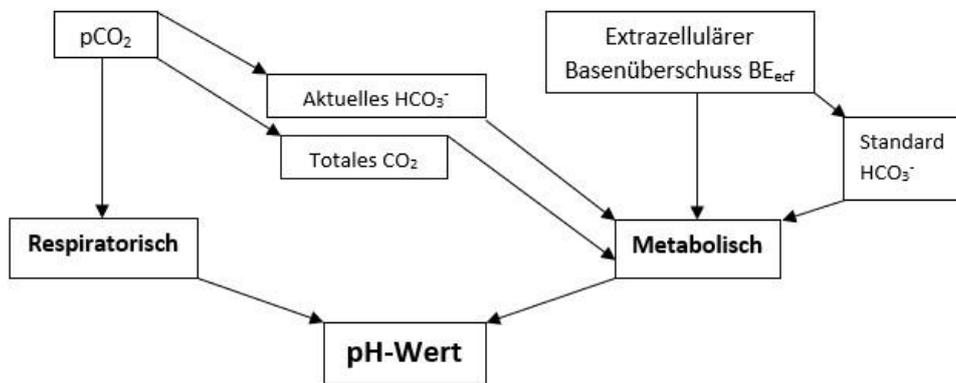


Abbildung 1.1.3: Übersicht der Einflussfaktoren auf den pH-Wert im Henderson-Hasselbalch Modell, modifiziert nach CONSTABLE (1999c)

Dafür besser geeignet ist das Standard- HCO_3^- . Dies ist definiert als die In-vitro- HCO_3^- -Konzentration in mEq/l des Plasmas, wenn oxygeniertes normales menschliches Blut bei 37 °C einen pCO_2 von 40 mmHg hat und beträgt beim gesunden Menschen $24 \text{ mEq/l} \pm 2$ (ASTRUP et al., 1966). Niedrigere Werte deuten auf eine metabolische Azidose und höhere Werte auf eine metabolische Alkalose hin. Zusammenfassende Artikel stellen fest, dass auch hier bei Verwendung zu Studien-Zwecken genaue tierartspezifische Werte bestimmt werden müssten. Allerdings sind die Abweichungen der speziesspezifischen Normen von den humanen Referenzwerten klinisch nicht weiter von Bedeutung (CONSTABLE, 1999c, 2000).

1.1.4. Anionenlücke

Eine weitere Möglichkeit zur Evaluation des Säure-Basen-Haushaltes auf Basis des Henderson-Hasselbalch-Modells ist die Anionenlücke (AG), die auf dem Prinzip der Elektroneutralität beruht (GABOW, 1985):

$$c\text{Na}^+ + c\text{K}^+ + c\text{UC} = c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^- + c\text{UA} \quad (6)$$

Sie zeigt die Differenz zwischen den ungemessenen Anionen (UA) und Kationen (UC) im Serum:

$$\text{AG} = c\text{UA} - c\text{UC} = (c\text{Na}^+ + c\text{K}^+) - (c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^-) \quad (7)$$

In der Literatur sind sehr unterschiedliche Werte für den Normbereich der AG bei gesunden Kälbern beschrieben. So nennen STOCKER et al. (1999) Werte zwischen 14 – 24 mEq/l, CONSTABLE et al. (1997) 23,4 – 35,8 mEq/l, EWASCHUK et al. (2003) 4,5 – 9,7 mEq/l und OMOLE et al. (2001) 2,1 – 9,1 mEq/l als normal.

Wenn die Anionenlücke größer wird, kommt dies von einem Anstieg der ungemessenen Anionen und nur sehr selten von einem Abfall der ungemessenen Kationen. Ungemessene Kationen wären unter anderem Kalzium und Magnesium. Zwei Drittel der AG stammt von der negativen Ladung der Serumproteinen (v.a. Albumin) und ein Drittel von der Konzentration an Phosphat und starken Anionen wie Laktat, Sulfat, β -Hydroxybutyrat, Azetoazetat und anderen Anionen im Zusammenhang mit einer Urämie. Vor allem die Aussagekraft von Veränderungen der Anionenlücke in Bezug auf die Laktat-Konzentration ist klinisch relevant, da die AG bei durchfallkranken Kälbern einen deutlichen Zusammenhang mit D-Laktat und L-Laktat zeigt (CONSTABLE et al., 1997; TREFZ et al., 2015b). Steigt die AG bei gleichzeitig vermindertem pH-Wert, ist es zu einer Anhäufung von Anionen organischer Säuren im Blut gekommen, d.h. zu einer metabolischen Azidose unter anderem durch Laktat (Additionsazidose). Hierbei ist allerdings zu beachten, dass die weiter unten erwähnte Starke-Ionen-Lücke (SIG) des vereinfachten Starke-Ionen-Modells eine stärkere Aussagekraft bei Kälbern mit Durchfall hat als die Anionenlücke, da sie noch besser mit der Plasma-D- und Plasma-L-Laktat Konzentration korreliert (TREFZ et al., 2015b).

Ebenso wie der Basenexzess kann aber auch die Anionenlücke durch veränderte Protein- und Phosphatkonzentrationen, wie man sie z.B. bei einer Hypalbuminämie findet, und durch Veränderungen des pH-Wertes verfälscht werden und sollte unter diesen Umständen vorsichtig bewertet werden (PAULSON, 1996). Auch hier zeigt die SIG ein genaueres Verhältnis zu Änderungen des pH-Werts als die AG (TREFZ et al., 2015b). Es existieren auch Formeln zur Berechnung einer korrigierten AG auf Basis der Totalprotein- oder Albuminkonzentration (FIGGE et al., 1998; CONSTABLE et al., 2005; TREFZ et al., 2015b).

1.1.5. Fazit

Die Henderson-Hasselbalch Gleichung hat den entscheidenden Vorteil, dass sie klinisch

einfach zu verwenden ist. Die Anionenlücke lässt sich schnell errechnen. Als Nachteil des Modells ist dagegen zu sehen, dass es nicht zwischen den Effekten von abhängigen und unabhängigen Variablen auf den Plasma-pH-Wert unterscheidet und somit nur unvollständig beschreibend ist. Bei der Verwendung in wissenschaftlichen Studien sollte man diese Nachteile berücksichtigen; bei der praktischen tierärztlichen Arbeit allerdings sind die Ungenauigkeiten laut folgenden Übersichtsartikeln nur minimal und klinisch nicht relevant (CONSTABLE, 1999c, 2000).

1.2. Das Starke-Ionen-Modell nach Stewart

1.2.1. Grundlagen

Ein neuerer Ansatz zur Erklärung des Säure-Basen-Haushalts erfolgte durch Stewart im Jahre 1983. Stewart's Theorie basiert darauf, dass der Plasma-pH-Wert durch drei unabhängige Faktoren bestimmt wird: $p\text{CO}_2$, SID^+ und A_{tot} . Hierbei ist $p\text{CO}_2$ der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, SID^+ die Differenz der Ladung zwischen einfachen komplett dissoziierten starken Kationen und Anionen im Plasma (Strong Ion Difference) und A_{tot} die Gesamtplasmakonzentration aller schwachen, nicht-flüchtigen Puffer wie z.B. Albumin, Globulin und Phosphate (STEWART, 1978, 1983).

Anhand dieser drei unabhängigen, d.h. nur von außen beeinflussbaren Variablen können alle anderen abhängigen Faktoren des Säure-Basen-Haushaltes bestimmt werden. So kommen auch die sechs Abweichungen des Säure-Basen-Haushaltes zustande, die infolge dieses Modells zu unterscheiden sind:

1. Respiratorische Azidose ($p\text{CO}_2$ hoch)
2. Respiratorische Alkalose ($p\text{CO}_2$ niedrig)
3. Starke-Ionen Azidose [SID^+ erniedrigt; Chlorid Cl^- erhöht oder Natrium Na^+ erniedrigt (Dilutionsazidose)]
4. Starke-Ionen Alkalose [SID^+ erhöht; Chlorid Cl^- erniedrigt oder Natrium Na^+ erhöht (Konzentrationsalkalose)]
5. Puffer-Ionen Azidose (A_{tot} bzw. Totalprotein oder Phosphat erhöht)
6. Puffer-Ionen Alkalose (A_{tot} bzw. Totalprotein oder Phosphat erniedrigt)

Stewart's Starke-Ionen-Modell und auch das später daraus weiterentwickelte vereinfachte Starke-Ionen-Modell nach CONSTABLE (1997) reduzieren die chemischen Reaktionen im Plasma auf die von einfachen Ionen in Lösung. Diese Vereinfachung funktioniert, da sich quantitativ wichtige Kationen (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) und Anionen (Cl^- , HCO_3^- , Protein, Laktat,

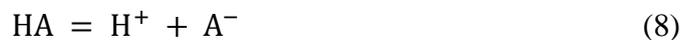
Sulfat, Ketone) salzähnlich binden. Plasma-Ionen, die in komplizierterer Weise reagieren wie z.B. Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Co^{2+} und Mn^{2+} , werden in diesem Modell nicht als einfache Ionen eingeteilt, sind aber aufgrund ihrer geringen Konzentration auch nicht entscheidend für den Plasma-pH-Wert (CONSTABLE, 1997).

1.2.2. Stewart-Variablen

Die einfachen Ionen werden in zwei Gruppen eingeteilt:

1. bei physiologischem pH-Wert vollständig dissoziierte, d.h. nicht puffernde Ionen (starke Ionen oder starke Elektrolyte)
- und
2. unvollständig dissoziierte, d.h. puffernde Ionen (schwache Ionen).

Starke Ionen haben einen Effekt auf die elektrische Ladung, da sich hier die Menge an Kationen und Anionen nicht ausgleicht. Die Differenz wird als Starke-Ionen-Differenz (SID) bezeichnet und fungiert als positive Ladung SID^+ in mEq/l (STEWART, 1978, 1981, 1983). Puffernde Ionen dagegen entstehen aus einer nicht vollständig dissoziierten schwache Säure und der zugehörigen Base:



Daraus kann man die Dissoziationskonstante K_a von schwachen Säuren in Lösungen berechnen:

$$K_a = c\text{H}^+ \times (c\text{A}^- / c\text{HA}) \quad (9)$$

Dabei definiert Stewart die einzelnen Variablen als deren Konzentration und nicht als deren Aktivität (STEWART, 1983; CONSTABLE, 1997).

Der $\text{p}K_a$ Wert einer schwachen Säure definiert den pH-Wert, in dessen Rahmen $\pm 1,5$ sie als effektiver Puffer agiert. Da der physiologischen pH-Wert des Plasmas bei 7,4 liegt, ist gemäß der Übersicht von CONSTABLE (1999c) der $\text{p}K_a$ Wert aller schwachen Säuren im Plasma bei 5,9 bis 8,9.

Die schwachen Ionen können zusätzlich in flüchtige (HCO_3^-) und nicht-flüchtige (Nicht- HCO_3^-) Pufferionen unterteilt werden. Hierbei handelt es sich bei Bikarbonat um ein homogenes, offenes System, das leicht durch die Atmung beeinflusst wird und so auch außerhalb des $\text{p}K_a \pm 1,5$ effektiv puffern kann. Bei Nicht-Bikarbonat handelt es sich um ein heterogenes, geschlossenes System mit einer bestimmten Pufferkapazität (STEWART, 1978,

1981, 1983).

A_{tot} wird definiert als die Gesamtheit aller nichtflüchtigen schwachen Säuren, d.h. cA_{tot} entspricht der Summe von cHA und cA^- , dem Rest vom dissoziierten HA. Aufgrund der Massenerhaltung bleibt A_{tot} konstant (REEVES, 1976):

$$cA_{\text{tot}} = cHA + cA^- \quad (10)$$

Die Ladung von A_{tot} wird in erster Linie durch Albumin und Phosphat bestimmt, da sie in ausreichend großer Menge vorliegen, um die Ladung des Plasmas zu beeinflussen. Diese ist leicht negativ (FENCL et al., 2000).

Außerdem gilt die Elektroneutralitätsgleichung:

$$cSID^+ - cHCO_3^- - cA^- - cCO_3^{2-} - cOH^- + cH^+ = 0 \quad (11)$$

Stewart kombiniert diese zwei Gleichungen (10) und (11) mit der Löslichkeit von CO_2 in Plasma (S) und vier anderen Gleichungen des Dissoziationsgleichgewichtes (Konstante für die Henderson-Hasselbalch-Gleichung K_1' , für Bikarbonat K_3 , für Wasser K_W' und für schwache Plasma-Säuren K_a) mittels der Grundlage des Massenwirkungsgesetzes und stellt so folgende Rechnung zur Beschreibung des Säure-Basenhaushaltes auf (STEWART, 1983):

$$\begin{aligned} (cH^+)^4 + [(cSID^+ + K_a) \times (cH^+)^3] \\ + [K_a \times (cSID^- - cA_{\text{tot}}) - K_W' - K_1' \times S \times pCO_2] \\ \times (cH^+)^2 - [K_a \times (K_W' \\ + K_1' \times S \times pCO_2) - K_3 \times K_1' \times S \times pCO_2] \times cH^+ \\ - K_a \times K_3 \times K_1' \times S \times pCO_2 = 0 \end{aligned} \quad (12)$$

1.2.3. Fazit

Der größte Vorteil des Stewart Modells gegenüber der Henderson-Hasselbalch Gleichung ist, dass hierbei auch die Veränderungen des pH-Wertes im Blut bei einer Hypo- und Hyperproteinämie erklärt werden.

Der größte Nachteil allerdings ist, dass der SID^+ -Wert so gut wie unmöglich genau zu bestimmen ist und nur geschätzt werden kann. Außerdem gibt es keine praktische Methode, anhand des Starke-Ionen-Modells K_a und A_{tot} zu bestimmen. Diese Werte sind bis jetzt nur experimentell für Pferde festgelegt worden (VAN SLYKE et al., 1928), außerdem gibt es eine Publikation über mögliche Werte bei Rindern (CONSTABLE, 2002).

Im Vergleich zur Henderson-Hasselbalch Gleichung ist Stewart's Modell mathematisch viel

komplexer und eigentlich nur mit einem Computersystem zu bewältigen und bietet somit keinen klinischen Vorteil.

1.3. Das vereinfachte Starke-Ionen-Modell nach Constable

1.3.1. Grundlagen

Das vereinfachte Starke-Ionen-Modell wurde 1997 durch Peter D. Constable als Vereinfachung des Stewart Modells entwickelt und stellt neben diesem einen weiteren quantitativen mechanistischen Versuch dar, den Säure-Basen-Haushalt bei Tieren zu beschreiben (CONSTABLE, 1997, 2014). Dafür geht Constable von der Annahme aus, dass alle Plasma-Ionen als starke Ionen (SID^+), flüchtige Pufferionen (HCO_3^-) oder nicht-flüchtige Pufferionen (A^-) agieren. Da sich laut Constable alle Teilchen im Plasma dieser Art von Ladung zuordnen lassen, fordert die Elektroneutralität in diesem Zusammenhang, dass die Starke-Ionen-Differenz SID^+ die Summe von HCO_3^- und A^- ausgleicht. Daraus ergibt sich folgende Gleichung:

$$SID^+ - HCO_3^- - A^- = 0 \quad (13)$$

Im Vergleich zu Stewart's Starke-Ionen-Modell zeigen sich zwei Unterschiede. Zum einen berücksichtigt Stewart bei der Gleichung der Elektroneutralität zusätzlich cCO_3^{2-} , cOH^- und cH^+ . Constable vernachlässigt diese Variablen, die in $\mu Eq/l$ und nEq/l angegeben werden, in der Annahme, dass sie im Vergleich zu $cSID^+$, $cHCO_3^-$ und cA^- in mEq/l quantitativ nicht relevant sind. Zum anderen basiert das vereinfachte Starke-Ionen-Modell auf der ionischen Aktivität und nicht auf deren Konzentration (CONSTABLE, 1997).

Constable kombiniert Gleichung (13) mit dem Massenwirkungsgesetz und den Dissoziationsgleichungen für H_2CO_3 und schwache Plasma-Säuren und erstellt so eine logarithmische Gleichung, um den Plasma-pH Wert zu berechnen:

$$pH = \log \frac{2 \times SID^+}{K_1' \times S \times pCO_2 + K_a \times A_{tot} - K_a \times SID^+ + \sqrt{(K_1' \times S \times pCO_2 + K_a \times SID^+ + K_a \times A_{tot})^2 - 4 K_a^2 \times SID^+ \times A_{tot}}} \quad (14)$$

Hierbei ist SID^+ die Starke-Ionen-Differenz, pCO_2 der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, A_{tot} die Konzentration von allen nicht-flüchtigen schwachen Säuren/Plasmapuffern, K_a die Dissoziationskonstante der schwachen Plasmasäuren in Lösungen, K_1' die Säurekonstante der Henderson-Hasselbalch-Gleichung und S die Löslichkeit von CO_2 in Plasma. Folglich ist der pH-Wert durch drei unabhängige (pCO_2 , SID^+ , A_{tot}) und drei abhängige (K_a , K_1' , S) Variablen definiert und wird somit durch nur sechs Variablen beeinflusst, anstatt durch acht wie bei

Stewart`s Modell (STEWART, 1983; CONSTABLE, 1997).

Es ist anzumerken, dass diese sechs Variablen allerdings nicht komplett unabhängig in ihren Effekten auf den pH-Wert sind und z.B. durch die Temperatur, die Konzentration von individuellen nicht-flüchtige Plasma-Puffern (Albumin, Globulin, Phosphat), Ionenstärke und Proteinkonzentration beeinflusst werden (HARNED & BONNER, 1945; AUSTIN et al., 1963; PUTNAM & ROOS, 1991). Hierbei vernachlässigt Constable die Ionenstärke ebenso wie die Proteinkonzentration, da die Veränderungen klinisch nur einen sehr geringen Wert haben (CONSTABLE, 1999a). Zusammenfassend sind, wie in Abbildung 1.3.1 dargestellt, die wichtigsten Faktoren, die den Plasma-pH beeinflussen, der $p\text{CO}_2$, SID^+ , die Konzentration von individuellen nicht-flüchtigen Plasmapuffern A_{tot} und die Temperatur (CONSTABLE, 1997, 1999a).

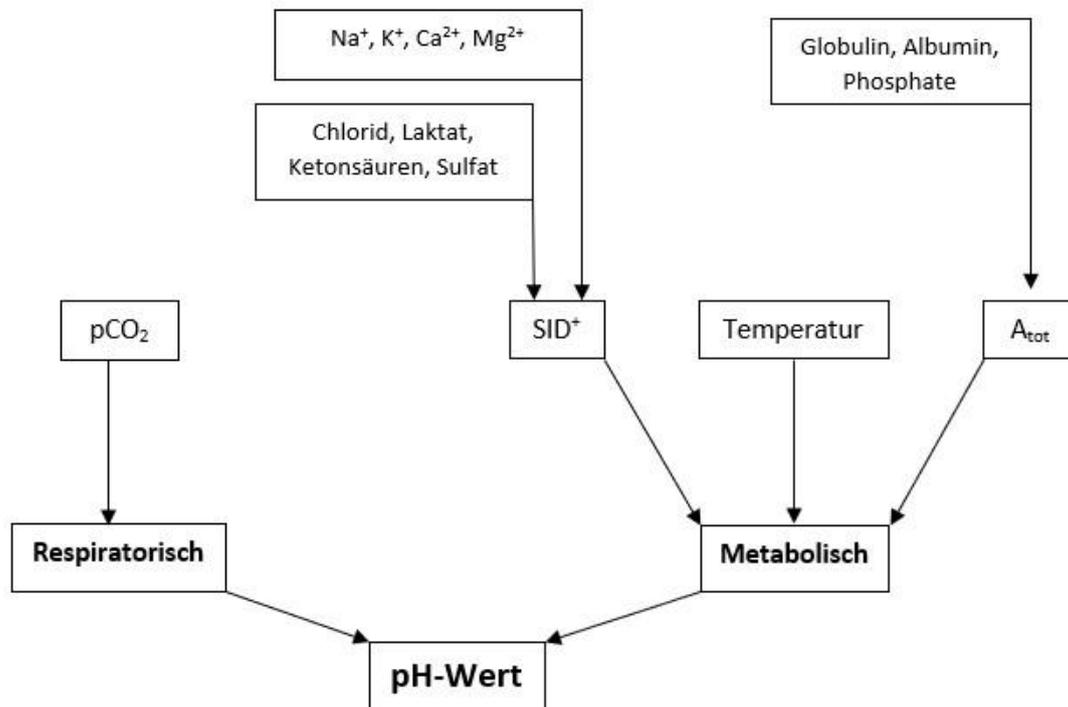


Abbildung 1.3.1: Übersicht der Einflussfaktoren auf den pH-Wert im vereinfachten Starke-Ionen-Modell nach Constable, modifiziert nach CONSTABLE (1999c)

Im Vergleich zu den vier bekannten Abweichungen im Säuren-Basen-Haushalt nach dem Henderson-Hasselbalch Modell durch erhöhtes / erniedrigtes $p\text{CO}_2$ oder erhöhtes / erniedrigtes HCO_3^- ergeben sich hier sechs oder auch acht Arten von Abweichungen, wenn man auch die Temperatur beachtet. Diese Abweichungen sind identisch mit denen, die beim Stewart Modell beschrieben sind. Durch einen Anstieg von $p\text{CO}_2$, der nicht-löslichen Pufferkonzentration, der

Temperatur oder durch einen Abfall der SID^+ kommt es zu einer Azidose. Durch einen Abfall von pCO_2 , der nicht-löslichen Pufferkonzentration, der Temperatur oder durch einen Anstieg der SID^+ kommt es zu einer Alkalose (VAN SLYKE, 1921; CONSTABLE, 1999c).

1. Respiratorische Azidose (pCO_2 hoch)
2. Respiratorische Alkalose (pCO_2 niedrig)
3. Starke-Ionen Azidose (SID^+ erniedrigt)
4. Starke-Ionen Alkalose (SID^+ erhöht)
5. Puffer-Ionen Azidose (A_{tot} erhöht)
6. Puffer-Ionen Alkalose (A_{tot} erniedrigt)
7. Metabolische Azidose durch erhöhte Temperatur
8. Metabolische Alkalose durch erniedrigte Temperatur

1.3.2. Starke-Ionen-Lücke (SIG)

Die Starke-Ionen-Lücke (SIG), welche den Unterschied zwischen ungemessenen starken Kationen und Anionen im Plasma oder Serum darstellt, kann laut CONSTABLE et al. (1998a) durch Umstellen der pH-Wert Gleichung ausgerechnet werden:

$$SIG = [A_{tot} / (1 + 10^{(pK_a - pH)})] - AG \quad (15)$$

Hierbei wurde von CONSTABLE et al. (2005) für Kälber experimentell ein pK_a -Wert von 7,08 ermittelt.

Die SIG stellt den Unterschied der ungemessenen Ionen spezifischer als die Anionenlücke (AG) dar, da die SIG im Vergleich zur AG die Unterschiede der ungemessenen starken Kationen (Ca^{2+} , Mg^{2+}) und starken Anionen (D- und L-Laktat, Sulfat, Ketone) berechnen und nicht nur allgemein die aller ungemessenen Kationen und Anionen (inklusive schwacher Ionen wie Albumine, Globuline und Phosphate). Die Berechnung der SIG ist im Prinzip eine Erweiterung der AG-Berechnung mittels des vereinfachten Starke-Ionen-Modells. Ändert sich z.B. der Laktat-Gehalt, stellt die SIG dies genauer dar, da der Wert nicht durch die schwachen Ionen wie z.B. Albumin, Globuline und Phosphate verändert werden kann (CONSTABLE et al., 1997; CONSTABLE et al., 1998a). Die SIG hat somit der AG gegenüber eine genauere Aussagekraft in Bezug auf Veränderungen des venösen Blut-pH-Wertes, was vor allem bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall eine wichtige Rolle spielt (TREFZ et al., 2015b).

Für den Abfall der HCO_3^- -Konzentration liefert die Henderson-Hasselbalch Gleichung drei Erklärungen: die Titration mit einer Säure, vermehrte intravenöse oder orale Zufuhr einer chloridhaltigen Lösung oder den Verlust von HCO_3^- -haltigen Flüssigkeiten. Diese Theorie

erklärt klinische Situationen aber nur begrenzt und im Gegensatz zur Berechnung mittels der SIG ungenauer (CONSTABLE, 1997, 2000).

1.3.3. Fazit

Gegenüber dem Henderson-Hasselbalch Modell hat auch dieses Modell den Nachteil, dass SID^+ nur geschätzt werden kann und es mathematisch deutlich komplexer formuliert ist.

Dem Starke-Ionen-Modell gegenüber allerdings bietet das vereinfachte Starke-Ionen-Modell einige Vorteile. Es benutzt beispielsweise den Plasma-pH-Wert statt der Wasserstoffionenkonzentration, man kann die nicht gemessenen starken Anionen im Plasma bestimmen, es ist mathematisch gesehen weniger komplex und stellt eine praktische Methode dar, um experimentell tierart-spezifische Werte für K_a und A_{tot} zu bestimmen. Das Modell vereinfacht sich ferner zur Henderson-Hasselbalch-Gleichung bei wässrigen proteinfreien Lösungen (da hier $A_{tot} = 0$ mEq/l und $SID^+ = HCO_3^-$) (CONSTABLE, 1997).

Der entscheidende Vorteil der Starke-Ionen-Modelle ist jedoch, dass sie klar zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen unterscheiden und somit eine mehr mechanistische - statt deskriptive - Evaluation von Störungen des Säure-Basen-Haushaltes eines Patienten zulassen (STEWART, 1978, 1981, 1983; CONSTABLE, 1997, 2014). Durch die Anwendung des Modells kann erklärt werden, warum eine Hyperproteinämie eine azidotische und eine Hypoproteinämie eine alkalotische Stoffwechsellage begünstigt (VAN SLYKE et al., 1928; MCAULIFFE et al., 1986; ROSSING et al., 1986) oder warum die Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung ansäuernd wirkt (SHIRES & HOLMAN, 1948; ASANO et al., 1966; CONSTABLE, 2003). Aus diesen Gründen hat das vereinfachte Starke-Ionen-Modell in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend Eingang in die Tiermedizin gefunden (CORLEY et al., 2005; CONSTABLE, 2014; BASSIS et al., 2020).

2. Krankheitsbild der Kokzidiose beim Kalb

2.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Klasse der Kokzidien gehört zu den protozoischen wirtsspezifischen Parasiten und verursacht bei den landwirtschaftlichen Nutztieren, insbesondere bei Rind, Schwein und Geflügel, durch die Gattungen *Eimeria spp.* und *Isospora spp.* eine Enteritis. Klinisch schwere Krankheitsverläufe beim Rind werden hauptsächlich durch die zwei Arten *Eimeria bovis* und *Eimeria zuernii* und selten durch *Eimeria alabamensis* verursacht; außerdem gibt es ca. 20 apathogene Rinder-spezifische Arten (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Ist ein Rind

infiziert, handelt es sich meist um Mischinfektionen mehrerer Spezies, zwischen denen keine Kreuzimmunität herrscht (CONSTABLE et al., 2017).

Eimeria-Oozysten kommen ubiquitär in der Umwelt vor und dementsprechend kann in einigen Betrieben bei den Kälbern eine Prävalenz von bis zu 100 % erreicht werden (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Infizierte Tiere scheiden mit dem Kot unsporulierte Oozysten aus, welche sich in der Umwelt zum infektiösen Stadium, d.h. eine Oozyste, die acht Sporoziten enthält, entwickeln. Diese Entwicklung in der Umwelt nennt man Sporulation. Nach einer fäko-orale Übertragung brechen die sporulierten Oozysten im Gastrointestinaltrakt des neu infizierten Tieres auf und setzen die Sporoziten frei, welche daraufhin die Epithelzellen des Darms befallen. In der Zelle durchleben die Parasiten zwei asexuelle Merogonie-Zyklen und einen sexuellen Gametogonie-Zyklus (CONSTABLE et al., 2017). Die Meronten zerstören während ihres Entwicklungszyklus ihre Wirtszellen und wandern für den nächsten Zyklus in eine neue Epithelzelle aus, welche sie ebenfalls beschädigen. Anschließend befallen sie für die sexuelle Entwicklung wieder neue Zellen, in welchen sie sich zu Makrogameten und Mikrogameten entwickeln. Die Mikrogameten sind mit dem männlichen Spermium vergleichbar, sie verlassen mithilfe ihrer Flagellen die Zelle und dringen in die Epithelzellen ein, in denen sich weibliche Makrogameten aufhalten. Nach der Befruchtung entsteht eine Zygote, die mit einer Schutzschicht versehen wird und als Oozyste ins Darmlumen entlassen wird (JOLLEY & BARDSLEY, 2006). Die erste Generation Schizonten des asexuellen Zyklus von *Eimeria zuernii* und *Eimeria bovis* findet man in erster Linie im distalen Ileum, die zweite Generation Schizonten und die Gameten des sexuellen Zyklus im Zäkum und im Kolon (CONSTABLE et al., 2017). Betroffen sind vor allem die Epithelzellen der Lamina propria und somit ist der größte Schaden die Zerstörung und Erosion der Mukosa der betroffenen Darmteile (JOLLEY & BARDSLEY, 2006). Vor allem durch die Schäden am Dickdarm kommt es zu Störungen der Wasser- und Elektrolytbalance, da der Darm seine physiologischen Regulierungsmechanismen nicht mehr aufrechterhalten kann (STEP et al., 2002). Die Schäden, die von *Eimeria zuernii* und *Eimeria bovis* verursacht werden, sind hierbei vergleichbar (FRIEND & STOCKDALE, 1980).

Neugeborene Kälber in sauberer Einzelaufstallung haben meist keinen Kontakt zu *Eimeria*-Oozysten bis zu dem Zeitpunkt, wenn sie in eine Gruppenhaltung umgestallt werden. Bis nach der Umstallung (und somit der Aufnahme von infektiösen sporulierten Oozysten) die ersten klinischen Symptome von Kokzidiose sichtbar werden, muss die Präpatenz von 15 – 17 Tagen bei *E. zuernii* und von 18 – 21 Tagen bei *E. bovis* vergehen (CONSTABLE et al., 2017). Dieser Zusammenhang erklärt, dass Kälber frühestens in einem Alter von drei Wochen, meist aber in

einem Alter zwischen sechs Wochen und sechs Monaten erkranken. Nach erstmaligem Kontakt und Überstehen der Erkrankung wird eine Spezies-spezifische Immunität aufgebaut, die meist vor einer weiteren Erkrankung schützt (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Als Ausnahme davon wird bei 16 % der Kühe zum Zeitpunkt um die Kalbung und einer damit verbundenen Immundepression ein erneutes Aufflammen der Kokzidiose und deshalb auch eine Ausscheidung von Oozysten beschrieben (CORNELISSEN et al., 1995; CONSTABLE et al., 2017).

2.2. Klinische Erscheinungen und Therapie

Die Ansiedelung der Kokzidien im Ileum, Zäkum und Kolon erklärt auch die Klinik, die durch eine Ileitis, Zäkitis, Kolitis und Proktitis charakterisiert ist (CONSTABLE et al., 2017). Die betroffenen Kälber zeigen aufgrund der Darmschädigung Durchfall, der suppig-grün bis wässrig-blutig sein kann oder setzen reines Blut und auch Darmausgüssen aus Schleim, Schleimhaut und Fibrin ab (RADEMACHER, 2013). Außerdem zeigen sie Dysenterie, Inappetenz, Bauchschmerzen, Dehydration, Abmagerung, Schwäche teils in Verbindung mit dauerhaftem Tenesmus, Anämie und Fieber (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005; CONSTABLE et al., 2017). Zum Tod eines Tieres kann Kokzidiose meist nur mit Beteiligung von *E. bovis* oder *E. zuernii* führen, nicht alleine durch die Infektion einer weniger pathogenen Art (CONSTABLE et al., 2017). Ein noch nicht vollständig geklärtes Krankheitsbild ist das der „Nervösen Kokzidiose“, bei dem die Tiere Ataxie, Muskelzittern, Opisthotonus, Strabismus und Schäumen bis hin zu Krämpfen in Seitenlage zeigen. Die klinischen Symptome gleichen denen der Weidetetanie durch eine Hypomagnesiämie (FANELLI, 1983). Auch hier wird eine Störung im Elektrolythaushalt als Ursache in Betracht gezogen (JOLLEY & BARDSLEY, 2006), ebenso wie eine Infektion oder Intoxikation (RADOSTITS & STOCKDALE, 1980). Sicher scheint zu sein, dass sich bei Stress das Auftreten einer „Nervösen Kokzidiose“ bei Kälbern häuft (FANELLI, 1983). Eine histologische Veränderung am Gehirn konnte in verschiedenen Untersuchungen nicht dargestellt werden (RADOSTITS & STOCKDALE, 1980; FANELLI, 1983; ISLER et al., 1987a; JUBB, 1988).

Der Nachweis einer Kokzidieninfektion erfolgt über den Kot, welcher nach einer Flotation mit dem Lichtmikroskop auf Oozysten und hinsichtlich der Spezies untersucht wird (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Für die Pathologie entscheidend ist die diagnostische Anzahl von Oozysten pro Gramm Kot (opg), hier gelten 5000 opg als signifikant (CONSTABLE et al., 2017). Bei der Diagnostik ist allerdings zu beachten, dass die Ergebnisse während der Präpatenzperiode falsch negativ sein können und die Tiere so bereits Durchfall

zeigen können, obwohl die Kotuntersuchung auf Oozysten negativ verläuft. Ebenso ist eine falsch negative Untersuchung aufgrund der periodischen Oozysten-Ausscheidung möglich. (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Dann ist die histopathologische Untersuchung der Darmschleimhaut eine Methode, um die Erkrankung post mortem zu bestätigen (JOLLEY & BARDSLEY, 2006).

Grundsätzlich ist Kokzidiose eine selbstlimitierende Erkrankung, bei der Besserung eintritt, wenn die asexuellen Stadien nach und nach aus der Darmschleimhaut verschwinden. Um die Kokzidiose allerdings gezielt zu bekämpfen, muss vor allem das Management z.B. durch ein Rein-Rausverfahren angepasst werden. Der Infektionsdruck in Gruppenhaltungen sollte durch gutes Klima, trockene Einstreu und eine angemessene Gruppengröße und Gruppenzusammensetzung möglichst gering gehalten werden. Das Wasser und Futter sollten nicht mit Kot verunreinigt werden. Die Tiere sollten ordentlich ernährt sein und keinen weiteren immundepressiven Faktoren ausgesetzt sein (CONSTABLE et al., 2017). Die Sporulation der Oozysten in der Außenwelt ist abhängig von der Temperatur, dem Sauerstoffgehalt und besonders der Feuchtigkeit, welche man anhand des Managements stark beeinflussen kann (JOLLEY & BARDSLEY, 2006). Bei häufig vorkommenden klinischen Kokzidiosefällen im Bestand ist der metaphylaktische Einsatz von Kokzidiostatika wie Toltrazuril oder Diclazuril indiziert. Diese zwei Wirkstoffe, die zur Gruppe der Benzenoacetonitrile gehören, wirken gegen mehrere Entwicklungsstadien der Spezies *Eimeria* und helfen bei einmaliger oraler Applikation am Tag 14 nach der möglichen Infektion die Erkrankung zu kontrollieren und die Oozysten-Ausscheidung zu reduzieren. Toltrazuril sollte hier Diclazuril gegenüber bevorzugt werden, da dessen Anwendung in einer Studie von MUNDT et al. (2007) im Vergleich zu einer mit Diclazuril behandelten Gruppe und einer unbehandelten Kontrollgruppe eine signifikant niedrigere und kürzere Oozysten-Ausscheidung zu Folge hatte (MUNDT et al., 2005; MUNDT et al., 2007). Sulfonamide hingegen wirken nur auf die asexuellen Reproduktionsstadien und somit nicht kurativ, sondern rein prophylaktisch gegen Kokzidiose. Sie helfen allerdings sekundäre Infektionen wie eine Enteritis oder Pneumonie zu bekämpfen. Des Weiteren sollten erkrankte Tiere unterstützend mithilfe von Elektrolyten und Flüssigkeitstherapie, Glukose, NSAIDs, Metamizol und gegebenenfalls Antibiose und Bluttransfusion behandelt werden. Ferner wird der Zugang zu frischem Wasser und einem Salzleckstein als essentiell angesehen, um den Kälbern selbst die Möglichkeit zu geben, ihren Flüssigkeits- und Elektrolytverlust auszugleichen (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005; RADEMACHER, 2013). Kortikosteroide sind kontraindiziert (CONSTABLE et al., 2017). An einer Impfung wird gearbeitet, diese ist aber dem aktuellen Stand nach noch nicht effektiv genug und zu teuer

(JOLLEY & BARDSLEY, 2006). Einige Kälber zeigen Tenesmus, d.h. dauerhaftes Pressen auf Kot, und dadurch einen teilweisen Vorfall des Enddarms. Ursache dieses Tenesmus und Rektumprolaps ist in erster Linie die Entzündung im Bereich des Enddarms und die dadurch entstehenden Schmerzen. Hier kann bei schwer betroffenen Tieren als Behandlung eine sogenannte Alkoholanästhesie durchgeführt werden. Sie schaltet das Schmerzempfinden im Bereich des Rektums über Wochen bis Monate aus und nimmt dem Kalb die Ursache des Pressens. Dabei werden 3 ml von 98 %igem Alkohol bei Kälbern von 80 bis 100 kg epidural zwischen dem ersten und dem zweiten Schwanzwirbel injiziert. Das Stehvermögen und die Fähigkeit zur Entleerung der Harnblase bleibt erhalten (RADEMACHER, 2004, 2013).

2.3. Laborveränderungen bei Kälbern mit Kokzidiose unter besonderer Berücksichtigung des Säure-Basen und Elektrolythaushaltes

Zu den Veränderungen der Laborwerte im Blut bei Kälbern mit Kokzidiose finden sich in der eingesehenen Literatur nur einige wenige Untersuchungen, die überwiegend auf experimentellen Infektionen beruhen. Der Fokus der meisten Studien liegt dabei auf der Untersuchung der Hämatologie und der Elektrolytveränderungen, selten wurde der Säure-Basen-Haushalt der Kälber untersucht.

2.3.1. Säure-Basen-Haushalt

Ausführlichere Daten zum Säure-Basen-Haushalt liefern hauptsächlich BANGOURA und DAUGSCHIES (2007a).

BANGOURA und DAUGSCHIES (2007a) verglichen in ihrer Studie eine nicht infizierte Kontrollgruppe mit einer Gruppe, die experimentell mit 150.000 sporulierten *Eimeria zuernii* Oozysten infiziert wurde, und mit einer weiteren Gruppe, die experimentell mit 250.000 Oozysten infiziert wurde. Dabei wurden neben Natrium, Chlorid und Kalium auch der pH-Wert, der Basenexzess, der Standard-Bikarbonatwert, die Anionenlücke, das Total-Kohlendioxid, der Kohlendioxid-Partialdruck und die Sauerstoffsättigung über den Versuchszeitraum von 28 Tagen gemessen. Während der Präpatenz (bis einschließlich Tag 17) waren die Messungen des pH-Wertes der beiden infizierten Gruppen signifikant höher als die der Kontrollgruppe, während der Patenz (Tag 18 bis 28) hingegen lag der pH-Wert der stärker infizierten Gruppe deutlich niedriger als bei den anderen beiden Gruppen. Die Entwicklung des Basenexzesses war analog zu der des pH-Wertes, allerdings sanken hier während der Patenz die Werte beider infizierter Gruppen deutlich ab. Das Standard-Bikarbonat, das Total-Kohlendioxid und auch der Kohlendioxid-Partialdruck zeigten bei ihren Werten während der Präpatenz keine signifikanten Unterschiede, während der Patenz hingegen sanken auch hier die

Werte der beiden infizierten Gruppen ab. Alle Veränderungen waren im moderaten Bereich, wobei ein moribundes Kalb der stärker infizierten Gruppe immer auffällig schlechte Werte hatte und nach Ende der Studie euthanasiert werden musste (minimaler pH-Wert: 7,26; minimaler BE: -7,5 mmol/l; minimales Standard-Bikarbonat: 18,6 mmol/l). Bei der Anionenlücke (AG) zeigte sich kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen, ebenso wenig bei der Sauerstoffsättigung. Die Schlussfolgerung daraufhin war, dass eine klinische Kokzidiose zu einer metabolischen Azidose führen kann, deren Ausprägung von der Infektionsdosis, d.h. von der Anzahl an aufgenommenen Oozysten, abhängig ist. Die metabolische Azidose kann bei betroffenen Tieren allerdings gut durch die Atmung kompensiert werden, solange sich diese nicht in einem moribunden Zustand befinden (BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a).

CONSTABLE et al. (2020) greifen diese Studie in ihrem Artikel auf und betonen, dass Kälber bei kokzidiosebedingtem Durchfall selten akut dehydriert sind, da sie kompensatorisch ihre orale Wasseraufnahme steigern, und sowohl der Blut-pH-Wert als auch der Plasma-Bikarbonat-Wert im Vergleich zum starken Abfall der Werte bei Neugeborenenendurchfall nur leicht vermindert ist. Ein Grund dafür ist, dass bei Kokzidiose und auch beim Befall mit Giardien in erster Linie der Dickdarm betroffen ist, während bei Neugeborenenendurchfall vor allen der Dünndarm geschädigt ist (CONSTABLE et al., 2020). Auch die Plasma-SID bleibt unverändert oder ist minimal reduziert (BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a; BANGOURA et al., 2007).

2.3.2. Elektrolythaushalt

Mit den Veränderungen der Elektrolyte, insbesondere Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium und Kalzium, haben sich mehrere Autorinnen und Autoren beschäftigt.

In allen eingesehenen Studien, die sich mit dem Thema der Kokzidioseinfektion bei Kälbern beschäftigen und bei denen Natrium und Chlorid im Blut bestimmt wurde, sank die Konzentration dieser Elektrolyte im Verlauf der Erkrankung ab. Eine Studie von SALEH et al. (2022) zeigten, dass die Natrium- und Chloridkonzentration allgemein bei Kälbern mit Durchfall sinkt, je nach Zeitpunkt und Ursache aber unterschiedlich stark. SALEH et al. (2022) beschäftigten sich hier mit natürlich durch ein unbestimmtes Pathogen infizierten, durchfallkranken Kälbern in einem Alter von sieben Tagen bis sechs Monaten. Dabei wurde der Kot nach möglichen verursachenden Parasiten untersucht und zusätzlich bei allen Kälbern die hämatologischen und biochemischen Veränderungen im Laufe der Erkrankung gemessen (SALEH et al., 2022). Zum Ausmaß der Verschiebung beschrieben BANGOURA et al. (2007), dass Kälber mit Kokzidiose zwar weniger ausgetrocknet sind, die Natrium- und

Chloridkonzentration aber stärker abfällt als bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall. Bei sehr schwer erkrankten Tieren kann die Natriumkonzentration allerdings auf bis zu 100 mmol/l sinken. Die Ergebnisse der Studie von FITZGERALD (1967) unterstützen dies, da er bei seiner Infektionsstudie mit *Eimeria bovis* allgemein einen leichten Abfall von Natrium registrierte und bei Kälbern im moribunden Zustand auch Natriumwerte von bis zu 90 mmol/l maß. Auch DAUGSCHIES et al. (1997) machten eine Infektionsstudie mit *Eimeria bovis*, bei welcher ein gering verringertes Plasma-Natrium nachgewiesen wurde, solange der Patient nicht moribund war. Diese Studie untersuchte außerdem die Natrium-Ausscheidung über den Kot und den Harn und zeigte, dass die Konzentration im Kot bei Kokzidiose erhöht sind, d.h. mehr Natrium über den Kot verloren geht. Die Niere steuert diesen Verlusten aber entgegen, indem die Ausscheidung von Natrium über den Harn deutlich reduziert wird. Später wiesen BANGOURA und DAUGSCHIES (2007a) bei experimentiellen Infektionen mit *Eimeria zuernii* ebenfalls einen Abfall von Plasma-Natrium auf bis zu 104 mmol/l und einen Abfall vom Plasma-Chlorid auf bis zu 75 mmol/l bei Kälbern im moribunden Zustand nach. Durchschnittlich lagen die Werte bei der Gruppe der infizierten Tiere für Natrium bei 128 mmol/l und für Chlorid bei 96 mmol/l. Eine weitere Studie von LORENZ et al. (1998) zur Hyponatriämie (<130 mmol/l) beschäftigt sich ebenfalls mit der Tatsache, dass bei älteren Kälbern mit Durchfall im Vergleich zu an Neugeborenenendurchfall erkrankten Kälbern, die an der Tierklinik der LMU München eingeliefert wurden, durchschnittlich eine niedrigere Natriumkonzentration im Blutplasma nachgewiesen wurden. Die Ausscheidung von Natrium über den Kot korrelierte mit dessen Konsistenz, nicht aber mit dem Alter der Tiere. Sie war bei wässriger Konsistenz erhöht. Die Niere als Ursache für den Verlust an Natrium wurde in dieser Studie ebenfalls ausgeschlossen, sodass der Verlust über den Kot oder den Harn nicht als alleinige Ursache für das unterschiedliche Ausmaß der Hyponatriämie angesehen wurde. Als Ursache vermuteten LORENZ et al. (1998) Unterschiede im Management jüngerer und älterer Kälber in Bezug auf die Verfügbarkeit von Wasser und der Verträkung von Elektrolyttränken. Ältere Kälber sind weniger schnell dehydriert, da sie u.a. meist Wasser zur freien Verfügung haben, und haben so länger Zeit, eine Hyponatriämie zu entwickeln, während neugeborene Kälber mit Durchfall früher an einer Dehydration oder Azidose sterben. Außerdem wird älteren Kälbern nur selten Elektrolyttränke oder eine Salzleckstein angeboten und ihnen somit nicht die Möglichkeit gegeben, neben der Wasseraufnahme zum Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes auch ihren Elektrolythaushalt zu regulieren (LORENZ et al., 1998). STOCKDALE et al. (1981) zeigten in ihrer Studie mit einer experimentellen *Eimeria zuernii* – Infektion ebenfalls, dass sich die Natriumkonzentration stark auf 109 mmol/l und die Chloridkonzentration auf 74 mmol/l

reduzierte. Ebenso zeigten HASHEMNIA et al. (2012) in einer Studie zur *Eimeria arloingi* – Infektion bei Ziegen, dass auch bei dieser Tierart die Natrium- und Chloridkonzentration im Blut während einer Kokzidieninfektion sinkt.

In Bezug auf Kalium liefert die Literatur unterschiedliche Informationen, wie sich die Blutwerte in Folge einer klinischen Kokzidiose entwickeln. DAUGSCHIES et al. (1997) infizierten in ihrer Studie Kälber experimentell mit *Eimeria bovis* und zeigten hier, dass die Plasmakaliumkonzentration während der Infektion unverändert stabil blieb. Ebenfalls zu diesem Ergebnis kamen STOCKDALE et al. (1981), die Kälber experimentell mit *Eimeria zuernii* infizierten und auch hier keine Veränderungen der Kaliumkonzentration darstellen konnten. FITZGERALD (1967) hingegen wies bei seinen mit *Eimeria bovis* infizierten Kälbern eine Erhöhung des Plasmakaliums nach. Dies zeigte sich aber erst im moribunden Zustand wenige Stunden vor dem Tod. Bei einem seiner Versuchskälber stellte er zu diesem Zeitpunkt sogar einen Kaliumwert von 16,4 mmol/l fest. BANGOURA und DAUGSCHIES (2007a) maßen in ihrer Studie bei den mit nur 150.000 sporulierten *Eimeria zuernii* Oozysten infizierten Kälbern höhere Kaliumkonzentrationen und in der mit 250.000 Oozysten infizierten Gruppe niedrigere Kaliumkonzentrationen als in der nicht-infizierten Kontrollgruppe. Hierbei sollte der Zusammenhang zwischen dem Grad der Dehydration und dem Anstieg der Plasmakaliumkonzentration beachtet werden - wie beispielsweise bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall, bei denen die verminderte glomeruläre Filtrationsrate eine wichtige Rolle bei der Entwicklung einer Hyperkaliämie spielt (TREFZ et al., 2013a).

Magnesium ist vor allem in Bezug auf die „Nervöse Kokzidiose“ interessant, da das Krankheitsbild dem der Weidetetanie durch Hypomagnesiämie gleicht. Aus diesem Grund untersuchte FANELLI (1983) in seiner Studie Kälber mit dieser Art der Ausprägung der Kokzidiose auf die Veränderungen ihrer Magnesium- und auch ihrer Kalziumkonzentration im Blut und stellte fest, dass Magnesium in der Norm oder leicht unter ihr lag und Kalzium immer unter der Norm lag. DAUGSCHIES et al. (1988) stellten in ihrer Studie mit Kälbern mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall in Bezug auf Kalzium Ähnliches fest – nur bei schwer mit Kokzidien infizierten Tieren sank die Kalziumkonzentration im Blutplasma, ansonsten blieb die Kalziumkonzentration im Normbereich. Magnesium blieb bei den infizierten Tieren dieser Studie im Vergleich zu den gesunden Tieren immer unverändert.

2.3.3. Hämatologie

Oft untersucht wurde die Veränderung des Hämatokrits und Hämoglobins im Laufe einer Infektion mit Kokzidien. SALEH et al. (2022) beschrieben in ihrer Arbeit über Kälberdurchfall

allgemein, dass der Hämatokritwert ansteigt, was durch die Dehydration der Kälber, d.h. eine Hämokonzentration erklärt wird. Anders bei Kokzidiose, hier beschreiben die meisten Studien einen Abfall des Hämatokrits, der sich durch Blutungen in den Darm begründet. STOCKDALE et al. (1981) nahmen in ihrer Studie bei Kälbern, die mit 9,6 Millionen *Eimeria zuernii* Oozysten infiziert wurden, einen drastischen Abfall des Hämatokrits wahr und begründeten dies auch mit den durch die Krankheit entstandenen Dickdarmschäden. Ebenso beobachtete ELITOK (2020) bei natürlich mit Kokzidien infizierten Kälbern einen geringeren Hämatokritwert und auch ANWAR et al. (1999) beobachteten dies bei mit Kokzidien infizierten Büffelkälbern. FITZGERALD und MANSFIELD (1972) machten eine Infektionsstudie mit *Eimeria bovis* bei Kälbern und DAUGSCHIES et al. (1986) ebenfalls, wobei beide in ihren Studien bei sehr schwer erkrankten Kälbern eine Reduktion des Hämatokrits feststellen konnten, wohingegen sich bei Kälbern, die klinisch nur leicht bis mittel schwer erkrankt waren, keine Veränderung zeigte. Einzig BANGOURA und DAUGSCHIES (2007b) beschrieben in ihrer Studie den Anstieg des Hämatokrits bei mit 250.000 sporulierten *Eimeria zuernii* Oozysten infizierten Kälbern während der Patenz. Bei Ziegen stellten HASHEMNIA et al. (2012) bei einer Infektion mit *Eimeria arloingi* ebenfalls einen erhöhten Hämatokrit fest. Diese Unterschiede lassen sich durch die unterschiedliche Stärke der Dehydration und dem Vorkommen von Blutbeimengungen im Kot der betroffenen Kälber erklären.

Die Veränderungen des Hämoglobinwertes verhielten sich bei allen zum Hämatokrit genannten Studien gleich wie die Werte des Hämatokrits selbst.

Auch die Veränderungen der weißen Blutkörperchen im Verlauf einer Kokzidiose wurden bei einigen Studien genauer beobachtet. Hier zeigt sich die Tendenz, dass sich die Anzahl der Leukozyten allgemein im Laufe der Infektion erst vermindert und dann anschließend erhöht. FITZGERALD und MANSFIELD (1972) zeigten dies beispielsweise bei ihrer Infektionsstudie mit *Eimeria bovis* bei Kälbern und HASHEMNIA et al. (2012) erhielten bei ihrer Studie zu *Eimeria arloingi* bei Ziegen ebenfalls dieses Ergebnis.

Außerdem ist in der Literatur einheitlich beschrieben, dass die Anzahl der Lymphozyten durch eine Kokzidiose reduziert werden. HOLST und SVENSSON (1994) wiesen dies in ihrer Studie nach, bei der sie zwei Gruppen von Kälbern untersuchten, die entweder experimentell oder natürlich mit *Eimeria alabamensis* infiziert wurden und beide Gruppen zeigten durch die Infektion einen Abfall der Lymphozyten. Dies wies auch ELITOK (2020) in einer Studie zu Kokzidiose bei Rinderkälbern nach und ANWAR et al. (1999) bei Büffelkälbern. Die

Veränderung der Monozyten wurde nur durch ANWAR et al. (1999) bei Büffelkälbern untersucht und hierbei wurde keine Veränderung durch eine Kokzidieninfektion verzeichnet. Über die Veränderungen der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten werden selten und oft widersprüchliche Angaben gemacht, zusammenfassend ändert sich deren Konzentration im Vergleich zu nicht-infizierten Tieren aber selten signifikant und somit werden die Granulozyten in erster Linie nicht durch eine Kokzidiose beeinflusst (DAUGSCHIES et al., 1986; HOLST & SVENSSON, 1994; ANWAR et al., 1999; ELITOK, 2020)

2.3.4. Weitere häufig beschriebene Veränderungen der Blutwerte

Was bei einigen Studien zu Kokzidiose zudem einheitlich beobachtet wurde, ist die Reduktion von Totalprotein und von Albumin. STOCKDALE et al. (1981) beschrieben in ihrer Studie eine geringe Reduktion der Plasmaproteine und speziell ein verringertes Albumin bei Kälbern, die experimentell mit 9,6 Millionen *Eimeria zuernii* Oozysten infiziert wurden. Dies bestätigten auch BANGOURA et al. (2007), in deren Studie eine mit 150.000 sporulierten *Eimeria zuernii* Oozysten infizierte Kälber-Gruppe eine niedrigere Totalprotein- und Albuminkonzentration aufwies als die nicht-infizierte Kontrollgruppe. Eine stärker mit 250.000 Oozysten infizierte Gruppe aus demselben Experiment zeigte hingegen nur leicht verminderte bis ähnliche Werte wie die Kontrollgruppe. SALEH et al. (2022) publizierten eine Studie mit 44 spontan an Durchfall erkrankten Kälbern, wobei bei sieben Kälbern auch eine Infektion mit Kokzidien nachgewiesen wurden und auch hier sank bei den kranken Tieren die Totalprotein- und Albuminkonzentration ab. FITZGERALD und MANSFIELD (1972) wiesen in ihrer Studie bei experimentell mit *Eimeria bovis* infizierten Kälbern eine reduzierte Totalproteinkonzentration nach und auch in einer anderen von FITZGERALD's Studien zeigte sich bei mit *Eimeria bovis* infizierten Kälbern ein reduziertes Totalprotein und Albumin (FITZGERALD, 1964). Dies lässt sich vor allem durch den Verlust über die geschädigte Darmschleimhaut erklären.

Des Weiteren zeigten STOCKDALE et al. (1981) und auch BANGOURA et al. (2007) beide in ihren Studien, dass die Blutglukosekonzentration nicht durch eine Kokzidieninfektion beeinflusst wird.

Ebenso sagten STOCKDALE et al. (1981) zur Verdaulichkeit der Nährstoffe während einer Kokzidiose, dass sich diese nicht verändert. DAUGSCHIES bestätigte dies und zeigte in einer seiner Studien sogar, dass sich die Verdaulichkeit von Nährstoffen aufgrund der Hypomotilität des Darms leicht erhöht (DAUGSCHIES et al., 1998; DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005).

Ein Versuch von DENIZHAN und KOZAT (2022) zur Versorgung von Kälbern mit den

Spurenelementen Eisen, Kupfer, Selen, Zink und Kobalt zeigte allerdings, dass bei kranken Tieren die Konzentrationen immer signifikant unter denen von gesunden Tieren liegen. Da die Tiere deutlich weniger fressen, würde dies der Theorie von DAUGSCHIES et al. (1998) zur Hypomotilität nicht direkt widersprechen. Die reduzierte Futteraufnahme erklärt so auch, dass Kälber mit klinischem und auch subklinischem Kokzidiose-bedingtem Durchfall weniger schnell an Gewicht gewinnen im Vergleich zu gesunden Tieren ihrer Altersgruppe (FITZGERALD & MANSFIELD, 1972).

III. PUBLIKATION

RETROSPECTIVE EVALUATION OF ACID-BASE IMBALANCES, CLINICOPATHOLOGIC ALTERATIONS, AND PROGNOSTIC FACTORS IN HOSPITALIZED CALVES WITH EIMERIA-ASSOCIATED DIARRHEA

Andrea Urgibl-Bauer ¹, Annette Lorch ¹, Dana Badura ¹,
Yury Zablotski ¹, Peter D. Constable ² and Florian M. Trefz ¹

¹ Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, Center for Clinical
Veterinary Medicine, LMU Munich, Munich, Germany

² Department of Veterinary Clinical Medicine, College of Veterinary Medicine, University of
Illinois Urbana-Champaign, Urbana-Champaign, IL, United States

Front. Vet. Sci. 11:1467583

doi: 10.3389/fvets.2024.1467583

Published 06 January 2025


OPEN ACCESS

EDITED BY
 Ali Tumay Gurler,
 Ondokuz Mayıs University, Türkiye

REVIEWED BY
 Gearoid Sayers,
 Munster Technological University, Ireland
 Akın Koçhan,
 Dicle University, Türkiye
 İhsan Keleş,
 Erciyes University Faculty of Veterinary
 Medicine, Türkiye

*CORRESPONDENCE
 Florian M. Trefz
 ✉ florian.trefz@lmu.de

RECEIVED 20 July 2024
 ACCEPTED 18 November 2024
 PUBLISHED 06 January 2025

CITATION
 Urgibl-Bauer A, Lorch A, Badura D,
 Zablotzki Y, Constable PD and Trefz FM (2025)
 Retrospective evaluation of acid–base
 imbalances, clinicopathologic alterations, and
 prognostic factors in hospitalized calves with
 Eimeria-associated diarrhea.
Front. Vet. Sci. 11:1467583.
 doi: 10.3389/fvets.2024.1467583

COPYRIGHT
 © 2025 Urgibl-Bauer, Lorch, Badura,
 Zablotzki, Constable and Trefz. This is an
 open-access article distributed under the
 terms of the [Creative Commons Attribution
 License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
 reproduction in other forums is permitted,
 provided the original author(s) and the
 copyright owner(s) are credited and that the
 original publication in this journal is cited, in
 accordance with accepted academic
 practice. No use, distribution or reproduction
 is permitted which does not comply with
 these terms.

Retrospective evaluation of acid–base imbalances, clinicopathologic alterations, and prognostic factors in hospitalized calves with Eimeria-associated diarrhea

Andrea Urgibl-Bauer¹, Annette Lorch¹, Dana Badura¹,
 Yury Zablotzki¹, Peter D. Constable² and Florian M. Trefz^{1*}

¹Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, Center for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Munich, Germany, ²Department of Veterinary Clinical Medicine, College of Veterinary Medicine, University of Illinois Urbana-Champaign, Urbana-Champaign, IL, United States

Introduction: After the neonatal period Eimeriosis is one of the most common causes of large intestinal diarrhea in calves. In contrast to neonatal calves with diarrhea, there are very few reports about the clinicopathological alterations in affected animals, which are mainly based on experimental data. The aim of the present study was therefore to characterize acid–base and related clinicopathologic alterations in calves with Eimeria-associated diarrhea and to identify variables associated with in-hospital mortality.

Methods: Retrospective analysis of clinical and clinicopathologic findings extracted from medical records of 118 calves aged 1 to 5 months admitted to a veterinary teaching hospital.

Results: Severely affected calves were profoundly hyponatremic and hypochloremic, with a strong correlation between plasma sodium and chloride concentrations (Spearman's $r_s = 0.90$). Acidemia was found in 57.6% of calves and was associated with hyperphosphatemia, hyper-L-lactatemia, and the presence of unidentified strong ions. Forty-seven calves (39.8%) did not survive to hospital discharge. Classification tree analysis indicated that hospital mortality was associated with plasma ionized calcium concentrations <1.05 mmol/L, initial leukocyte counts $>16 \times 10^9$ cells/L, and a poor or cachectic body condition. The resulting sensitivity and specificity for predicting non-survival of this model was 59.6 and 90.1%, respectively. In addition to plasma ionized calcium [Odds ratio (OR) = 0.011] and leukocyte concentrations (OR = 1.08), recumbency (OR = 6.1), albumin (OR = 0.90), and decreased strong ion difference (OR = 0.91) were associated with mortality in a second modeling approach (sensitivity 78.7%, specificity 71.8%).

Conclusion: Calves with Eimeria-associated diarrhea can develop profound clinicopathologic derangements. The identified prognostic factors suggest that advanced disease severity, indicated by an inability to stand and reduced body condition, is associated with a lower chance of survival.

KEYWORDS

coccidiosis, hyponatremia, hypochloremia, strong ion difference, dehydration

1 Introduction

During the post-neonatal period, coccidiosis is one of the most common causes of large intestinal diarrhea in calves (1, 2). Bovine coccidiosis is frequently caused by the two species-specific *Eimeria*-species *Eimeria bovis* and *Eimeria zuernii*, but also by the less pathogenic species *Eimeria alabamensis* that is most commonly associated with outbreaks of the disease in pastured animals (1, 2). Clinical consequences in calves vary depending on the severity of infestation and are typically characterized by diarrhea with feces containing blood and fibrin, tenesmus, weakness and sometimes fever (1–4).

A clear distinction must be made between large intestinal diarrhea caused by *Eimeria* spp. and small intestinal diarrhea in neonatal calves (< 21 days of age), that is usually associated with management factors and single or mixed infections of Rotaviruses, Coronaviruses, *Cryptosporidium* spp. and *Escherichia coli* (5–8). Diarrhea in neonatal calves can result in clinicopathologic derangements including hemoconcentration, azotemia, hypoglycemia, mild to moderate hyponatremia, hyperkalemia, hyper-D- and L-lactatemia, and the development of acidemia due to strong ion (metabolic) acidosis (9–14). The latter is typically characterized by a low strong ion difference due to hyponatremia accompanied by normo- or hyperchloremia and an increase of unmeasured strong ions such as D-lactate (9, 10). D-lactate is a major contributor to increased plasma strong anion concentration that is absorbed from the gastrointestinal tract following bacterial fermentation processes (10, 15). Although disease severity in neonatal calves with diarrhea is theoretically reflected by the degree of metabolic derangements, laboratory data were shown to be of limited value for predicting the outcome of treatment in affected animals (13).

In contrast to neonatal calves with diarrhea, there are only few reports about clinicopathological alterations and their prognostic relevance in older calves with clinical coccidiosis, which are all based on experimentally infected calves (4, 16–22). Available data indicate that moderate to severe hyponatremia is present in severely affected calves but that acid–base balance and hydration status is rarely altered (4, 17, 22–24), which might be related to similar reductions in plasma sodium and chloride concentrations and therefore to minimal decrease of plasma strong ion difference (17, 25).

The aim of the present study was therefore to characterize acid–base and related clinicopathologic changes in critically ill calves with *Eimeria*-associated diarrhea and to assess whether clinical and laboratory data are associated with outcome.

2 Materials and methods

2.1 Calves

For the purpose of this retrospective study, the medical records of 210 calves aged between one and 5 months that had a diagnosis of diarrhea and were admitted to the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, LMU Munich, between May 2005 and August 2023 were reviewed. Calves were identified using the clinic's hospital record database. Calves were selected for inclusion in this study if they were admitted for treatment of diarrhea, had a positive test result for *Eimeria* spp. oocysts on a fecal examination

(flotation technique), and if blood gas, electrolyte and clinical biochemical analyses were performed on admission. As in previous studies, diarrhea was defined as a fecal consistency that permitted feces to run through slightly opened fingers (10, 13). General exclusion criteria for calves were a positive test results for BVDV antigen and incomplete datasets regarding blood gas, electrolyte, and biochemical analyses.

2.2 Review of medical records

The clinical information retrieved from the medical records included signalment (age, sex, breed), whether the calf was already weaned or not, respiratory and heart rate, rectal temperature in °C, presence or absence of injected scleral blood vessels, hyperemia of mucous membranes, presence of bloody diarrhea, and presence of tenesmus. As in a previous study (13), the following parameters were categorized using 3-point scales on the initial examination at admission: posture (ability to stand, impaired ability to stand, sternal or lateral recumbency), behavior (bright and alert, depressed, apathetic to comatose), suckling reflex (strong, weak, absent), degree of enophthalmos (none, slight to moderate, severe), skin tent duration assessed on the upper eyelid (normal, slightly to moderately increased, markedly increased), and body condition (good to moderate, poor, cachectic). Also as in previous studies (13, 26), a diagnosis of systemic inflammatory response syndrome on hospital admission was made if two of the following criteria were fulfilled: presence of an abnormal leukocyte count (< 5 or > 12 × 10⁹ cells/L), abnormal rectal temperature (< 38.5°C or > 39.5°C), tachycardia (> 120 beats per minute), and tachypnea (> 36 breaths per minute). Information regarding therapeutic measures, presence of concurrent health problems during the first 48 h of hospitalization, outcome of therapy, post-mortem findings, and the stated reasons for euthanasia was also extracted.

2.3 Laboratory analyses

Blood samples were collected from the jugular vein on admission to the hospital before any treatment was administered. Lithium-heparinized blood samples were anaerobically collected using a 2-mL polypropylene syringe and blood pH, pCO₂, and concentrations of plasma sodium (cNa⁺), chloride (cCl⁻), potassium (cK⁺), and ionized calcium (cCa²⁺) were determined using blood pH, gas, and electrolyte analyzers (Rapidlab 865 [2005–2012], Rapidpoint 405 [2012–2020], and Rapidpoint 500 [2020–2023], Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown). Blood pH and pCO₂ were corrected for rectal temperature using the same equation for all three analyzers.

Automatic analyzers were used for additional serum and plasma biochemical analyses (Hitachi 911 [from 2005–2012] and Cobas c311 [from 2012–2023] analyzers, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Serum samples (plain tubes) were assayed for concentrations (c) of urea (urease), creatinine (picric acid), total protein (biuret), albumin (bromocresol green), and inorganic phosphorus (molybdenum). Blood samples containing lithium heparin and potassium fluoride as a glycostatic agent were analyzed for plasma concentrations of L-lactate (lactate oxidase), glucose (hexokinase) and in some single calves for D-lactate using a D-lactate

dehydrogenase assay (27). In 16 calves, serum samples, that had been stored at -25°C up to 3 years, were additionally analyzed for D-lactate (using the same D-lactate dehydrogenase assay) and β -hydroxybutyrate (hydroxybutyrate dehydrogenase) concentrations. Fecal samples were analyzed for *Eimeria* oocysts using the flotation technique. Between 2005 and 2012, EDTA blood samples were routinely tested for BVDV-antigen in all hospitalized calves (PCR technique), which was stopped thereafter due to major advances in the national BVDV control program.

2.4 Calculations and definitions

Application of the Henderson-Hasselbalch acid–base model included assessment of actual bicarbonate concentration ($c\text{HCO}_3^-$) and base excess of blood (abbreviated as BE(B), also called *in vitro* base excess) which were automatically calculated by the blood gas analyzers based on previously reported algorithms (10, 13). Anion gap (AG) was calculated in order to quantify the unmeasured anion concentration in plasma based on the following equation (28):

$$AG = (c\text{Na}^+ + c\text{K}^+) - (c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^-) \quad (1)$$

The simplified quantitative physiochemical strong ion approach (29) was additionally applied as it provides a more mechanistic approach to acid–base balance and consequently a more comprehensive assessment of the acid–base status of calves than it is the case for the Henderson-Hasselbalch acid–base model (30, 31). This included calculation of the measured strong ion difference obtained from five strong ions (SID_5 , mEq/L) using the measured value for $[\text{Ca}^{2+}]$ determined by ion-selective potentiometry and assigning a charge of -1 to L-lactate assuming 100% dissociation such that (31):

$$\text{SID}_5 = c\text{Na}^+ + c\text{K}^+ + c\text{Ca}^{2+} - c\text{Cl}^- - c\text{L-lactate}^- \quad (2)$$

To be able to assess the relative importance of sodium and chloride imbalances on acid–base status, the strong ion difference calculated from the plasma concentrations of sodium, potassium and chloride (SID_3 ; mEq/L) was additionally obtained as follows (9):

$$\text{SID}_3 = c\text{Na}^+ + c\text{K}^+ - c\text{Cl}^- \quad (3)$$

An estimate of the concentration of non-volatile weak acids (A_{tot} ; consisting of albumin, globulins, and dihydrogen phosphate) in mmol/L was estimated from serum concentrations of total protein as previously described (9):

$$A_{\text{tot}} = 0.343 \times c\text{total protein} \quad (4)$$

The anion charge of non-volatile weak acids (A^-) was calculated using the experimentally determined value for the negative logarithm of dissociation constant of plasma nonvolatile weak acids ($\text{pK}_a = 7.08$) and the following equation (9):

$$A^- = \left[A_{\text{tot}} / \left(1 + 10^{(7.08 - \text{pH})} \right) \right] \quad (5)$$

The unmeasured strong ion concentration was obtained by calculating the strong ion gap (SIG) in mEq/L, defined as the difference between the plasma concentration of unmeasured strong cations and unmeasured strong anions. In contrast to the traditional anion gap (Equation 1), this approach excludes the effect of the anion charge of non-volatile weak acids, whereby (9):

$$\text{SIG} = A^- - AG \quad (6)$$

Calculated values for SIG were also corrected for the measured concentrations of L-lactate and Ca^{2+} to obtain the concentration of still unidentified strong ions (USI) in mEq/L for the calculation of the effective strong ion difference (SID_{eff}) such that (31):

$$\text{USI} = \text{SIG} + c\text{L-lactate}^- - c\text{Ca}^{2+} \quad (7)$$

$$\text{SID}_{\text{eff}} = \text{SID}_5 + \text{USI} = \text{SID}_3 + \text{SIG} \quad (8)$$

Measured concentrations of plasma ionized calcium were corrected for changes in pH from 7.40 by use of the following formula (32):

$$c\text{Ca}^{2+}_{7.40} = c\text{Ca}^{2+} \times 10^{-0.23 \times (7.40 - \text{pH})} \quad (9)$$

Furthermore, a potassium to sodium ratio was calculated by dividing $c\text{K}^+$ with $c\text{Na}^+$ and multiplying values with 100 (33).

In order to detect disproportional changes of plasma chloride concentrations with regards to changes of plasma sodium concentrations, a corrected plasma chloride concentration ($c\text{Cl}_c^-$) was calculated (34, 35) using the following formula, where normal $c\text{Na}^+$ is the midpoint (142 mmol/L) of the reference interval for plasma sodium concentration:

$$c\text{Cl}_c^- = \left(\text{normal } c\text{Na}^+ / \text{measured } c\text{Na}^+ \right) \times \text{measured } c\text{Cl}^- \quad (10)$$

2.5 Outcome of treatment

Positive outcome of treatment (PO; survival) was defined as discharge from the hospital, whereas a negative outcome (NO; non-survival) was defined as death or euthanasia during hospitalization.

2.6 Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS for windows (version 26.0, IBM Corp., Armonk, New York, United States), GraphPad Prism (version 10.1.1, GraphPad software) and the software package R (version 4.3.2., R Core Team). Normality of data was

assessed based on results of a Shapiro–Wilk test and visual examinations of QQ plots. As most of the data were not normally distributed, non-parametric tests were used and data are presented as medians and interquartile ranges (Q_1/Q_3).

Spearman's correlation coefficients (r_s) were calculated in order to assess potential associations between parameters. Stepwise forward variable selection for linear regression models were additionally constructed in order to predict venous blood pH and actual bicarbonate concentration by variables of clinical pathology and independent variables of the strong ion difference acid–base model (SID, A_{tot} , $p\text{CO}_2$). For the latter, regression models were calculated twice based on SID_3 and SIG as well as SID_5 and USI as representatives of the effective strong ion difference. The relative importance of the included variables was assessed by the order of entry into the model as well as by the change in the model R^2 value (ΔR^2). In case of close associations between independent variables ($r_s > 0.70$ or < -0.70), only one variable was entered into the model in order to minimize potential effects of collinearity (10). Standardized residual plots of multivariable models were examined to confirm an approximately normal distribution of residuals. Multicollinearity of the final predictors was assessed by calculation of the variance inflation factor; multicollinearity is considered a concern if the variance inflation factor is higher than 10 (36).

Mann–Whitney U-tests were used for pair-wise comparison of continuous variables. Differences between different categories of posture/ability to stand were assessed using a Kruskal–Wallis test. Univariable associations between clinical and laboratory variables and the outcome of therapy was assessed using binary logistic regression analysis, which included calculation of odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). For multivariable modelling of prognostic factors, predictors with a p -value ≤ 0.2 were further processed via a novel “best subset”—automated model selection and multimodel inference approach. This approach, implemented in the “glmulti” statistical package (37), finds the best set of models amongst all possible models. Specifically, best subset approach evaluated 42,152 models resulting from various combinations of five predictors and an additional 1,450 models generated from all possible pairwise interactions between 20 predictors. The “best subset” approach ranked these models based on their Akaike Information Criterion (AIC) values, identifying the optimal model. Subsequently, we compared this model's AIC with that of the “final” model obtained through a backwards-selection approach, aiming to contrast the two variable selection methodologies, and since the final model of the best subset has a significantly better AIC (AIC difference > 2) as compared to the final model resulting from the backwards selection, the best subset approach was opted for. The fit of the final multivariable regression model was evaluated by means of the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test. The final multivariable models was also assessed for potential confounding effects (38) by the presence of concurrent health problems.

Data were additionally analyzed using classification tree analysis to identify clinically relevant cut-points as potential mortality predictors. The predictive ability of the models was assessed by calculating the area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve and the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) at the optimal cut-point of predicted probabilities identified on the basis of the Youden index.

p -values < 0.05 were declared as statistically significant, while p -values between 0.05 and 0.1 were treated as tendentially significant for all analyses.

3 Results

3.1 General conditions

A total of 136 calves met the inclusion criteria for the study out of 210 calves aged between one and 5 months that had a record of diarrhea in the clinic's hospital record database during the elected study period. Of those 136 calves, four calves were excluded due to a positive BVDV test result, 13 calves were excluded due to an incomplete dataset regarding laboratory variables, and one calf that was presented in an agonal state was excluded due to documentation issues. Therefore, a total of 118 calves was used for the analysis reported here. The study population consisted of German Fleckvieh ($n = 112$; 94.9%) and Braunvieh calves ($n = 6$; 5.1%). The median age (Q_1/Q_3) was 8.4 (6.6/11.0) weeks, and 23 calves (19.5%) were already weaned on admission to the hospital. The proportion of female and male calves was 65.3% ($n = 77$) and 34.7% ($n = 41$), respectively.

3.2 Clinical presentation

Most calves were presented in a critical condition. The majority of calves had bloody diarrhea ($n = 95$; 80.5%) and exhibited tenesmus ($n = 66$; 55.9%). A rectal prolapse was documented in 6 calves on admission. Clinical dehydration (increased duration of skin tenting or presence of enophthalmos) was documented in 97 calves (82.2%). Alterations of behavior and posture/ability to stand were documented in 72 calves (61%) and 50 calves (42.4%), respectively. At least one concurrent health problem was documented during the first 48 h of hospitalization in 31 calves (26.3%), which included pneumonia ($n = 10$), lice infestation ($n = 6$), clinical signs of acute abdomen ($n = 4$), left-sided displacement of the abomasum ($n = 3$), navel infections ($n = 3$), septic arthritis ($n = 2$), and miscellaneous problems ($n = 4$).

3.3 Findings of acid–base, electrolyte and biochemical analyses

Median and interquartile ranges for selected acid–base and clinicopathologic variables and respective reference ranges are presented in Table 1. The most common clinicopathologic abnormalities included hyponatremia ($n = 107$; 90.7%), hypochloremia ($n = 90$; 76.3%), azotemia ($n = 82$; 69.5%), hyper-L-lactatemia ($n = 73$; 61.9%), and hyperglycemia ($n = 84$; 71.2%). Out of the 107 hyponatremic calves, 61 calves had plasma sodium concentration between 105 and 120 mmol/L, and 14 calves < 105 mmol/L. Hyponatremia was accompanied by hypochloremia in 89 calves. As shown in Figure 1A, plasma sodium and chloride concentrations were strongly correlated ($r_s = 0.90$; $p < 0.001$). Sodium corrected plasma chloride concentrations (calculated using Equation 10) were below and above the reference range in 11 and 12

TABLE 1 Median and interquartile ranges (Q₁/Q₃) of selected laboratory variables in 118 hospitalized calves (1–5 months of age) with Eimeria-associated diarrhea.

Variable	\bar{x}	Q ₁ /Q ₃	Reference range (9, 27, 41, 53, 101–103)
Henderson-Hasselbalch acid–base model			
pH	7.30	7.21/7.36	[7.33 to 7.37]
pCO ₂ (mm Hg)	44.2	40.4/48.5	[43.5 to 54]
pO ₂ (mm Hg)	37.5	31.4/42.4	[36 to 46.5]
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20.9	15.7/26.0	[23 to 29]
BE(B) (mmol/L)	-5.0	-11.5/0.9	[-3.5 to 3.5]
AG (mEq/L)	14.4	10.1/20.1	[8.9 to 15]
SID acid–base model			
A _{tot} (mmol/L)	19.2	16.4/21.5	[15.9 to 21.2]
A ⁻ (mEq/L)	11.7	10.3/12.7	n.a.
SID ₃ (mEq/L)	36.0	33.5/38.5	[38.3 to 47.7]
SID ₅ (mEq/L)	35.9	32.9/39.0	[39.9 to 49.7]
SID _{eff} (mEq/L)	32.5	27.2/36.7	[37.3 to 51.5]
USI (mEq/L)	-2.1	6.4/1.2	[-2 to 0]
SIG (mEq/L)	-2.9	-7.9/1.3	[-3 to 3]
Electrolytes			
Na ⁺ (mmol/L)	115.6	108.7/125.8	[132 to 152]
K ⁺ (mmol/L)	4.9	4.1/6.1	[3.9 to 5.8]
Cl ⁻ (mmol/L)	85.5	80/94	[95 to 110]
Cl _c ⁻ (mmol/L)	105	102/108	[95 to 110]
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.12	1.07/1.19	[1.17 to 1.37]
Ca ²⁺ _{>.40} (mmol/L)	1.05	0.99/1.14	n.a.
Biochemical analysis			
D-lactate (mmol/L) ¹	0.3	0.19/0.55	[≤ 4.0]
L-lactate (mmol/L)	2.8	1.6/4.3	[≤ 2.2]
Glucose (mmol/L)	6.9	5.4/8.7	[2.3 to 5.8]
β-Hydroxybutyrate (mmol/L) ¹	0.12	0.09/0.20	[≤ 1.0]
Total protein (g/L)	55.9	47.8/62.6	[59 to 70]
Albumin (g/L)	30.2	27.3/34.6	[30 to 40]
Globulin (g/L)	25.5	21.1/28.9	[30 to 40]
Phosphorus (mmol/L)	2.8	2.2/3.5	[2.5 to 3.1]
Urea (mmol/L)	13.8	6.4/23.5	[≤ 5.5]
Creatinine (μmol/L)	156	109/268	[≤ 110]
Hematologic analysis			
PCV (%)	37.7	32.8/45.3	[30 to 40]
Hemoglobin (g/dL)	11.8	10.3/13.9	[10 to 14]
Leukocytes (G/L)	10.9	8.2/15.4	[8 to 12]
Thrombocytes (G/L)	789	629/1167	[200 to 800]

¹Information on D-lactate and β-hydroxybutyrate concentration were available for 27 and 14 calves, respectively. \bar{x} (Q₁/Q₃), Median and respective interquartile range; n.a., not available; pCO₂, partial pressure of carbon dioxide; pO₂, partial pressure of oxygen; BE(B), base excess of blood (in vitro base excess); AG, anion gap; A_{tot}, concentration of non-volatile weak acids; A⁻, anion charge of non-volatile weak acids; SID₃, strong ion difference calculated from three strong ions; SID₅, strong ion difference calculated from five strong ions; SID_{eff}, effective strong ion difference; USI, unidentified strong ions; SIG, strong ion gap; Cl_c⁻, chloride concentration corrected for change of sodium concentration; PCV, packed cell volume. Variables of the SID acid–base model were calculated by use of Equations 2–8.

calves, respectively. Individual values for serum urea and creatinine concentrations are shown in Figure 1B.

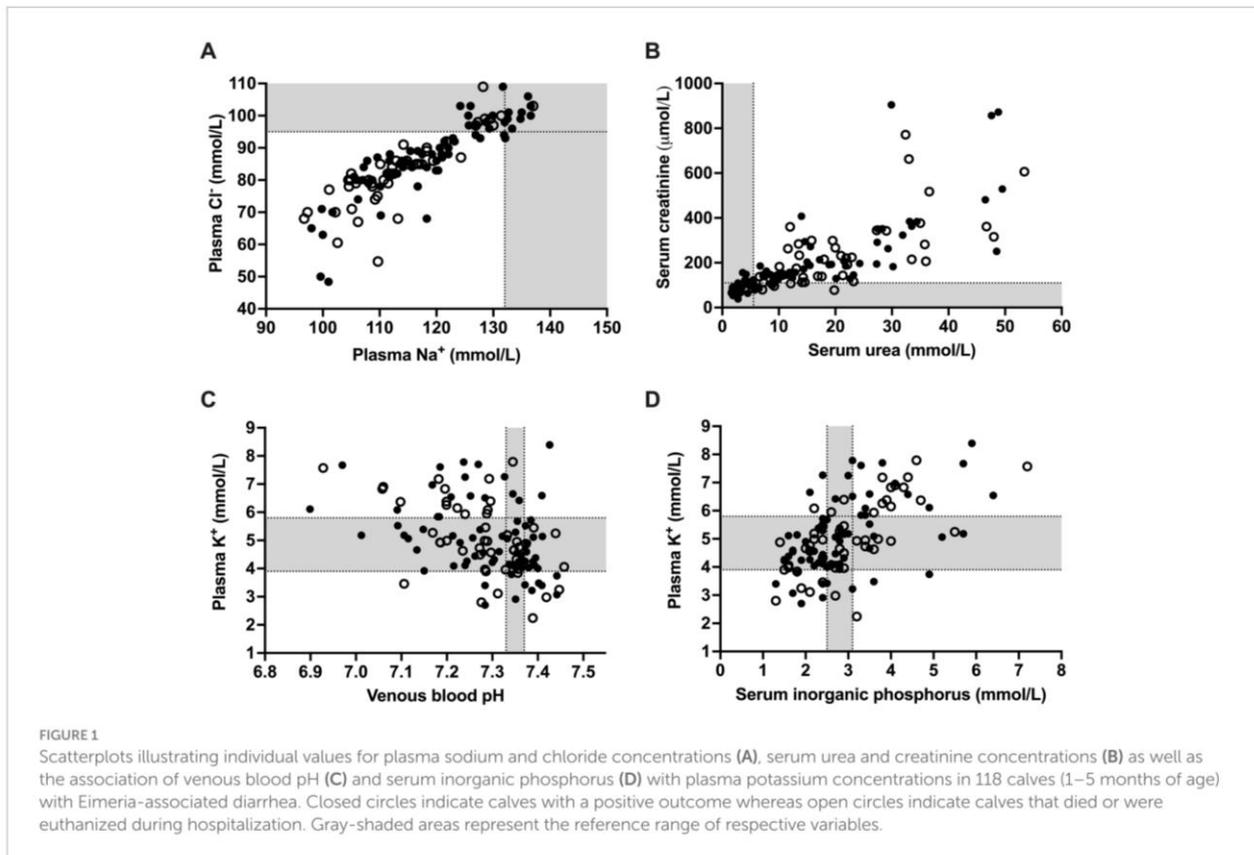
Higher than normal serum inorganic phosphorus concentrations (>3.1 mmol/L) were present in 40 calves (33.9%). Hyperkalemia (plasma potassium >5.8 mmol/L) was present in 34 calves (28.8%), whereas hypokalemia (plasma potassium <3.9 mmol/L) was present in 17 calves (14.4%). Plasma potassium concentrations were most closely correlated to serum creatinine ($r_s = 0.57$; $p < 0.001$) and inorganic phosphorus ($r_s = 0.56$; $p < 0.001$) concentrations, respectively. The coefficient of correlation between plasma potassium and venous blood pH was ($r_s = -0.44$; $p < 0.001$). Scatterplots illustrating the association between plasma potassium concentrations, venous blood pH and serum inorganic phosphorus concentrations are shown in Figures 1C,D. Plasma potassium and sodium concentrations, as well as the potassium to sodium ratio was associated with alterations of posture/ability to stand ($p < 0.001$). Recumbent calves had significantly ($p < 0.001$) lower median cNa⁺ (108.7 mmol/L), higher cK⁺ (6.6 mmol/L), and a higher K⁺/Na⁺-ratio (5.9) than calves with unaltered posture/ability to stand (cNa⁺: 120.8 mmol/L; cK⁺: 4.6 mmol/L; K⁺/Na⁺-ratio: 3.8).

Acidemia (venous blood pH < 7.33) was present in 68 calves (57.6%), whereas alkalemia (venous blood pH > 7.37) was present in 27 calves (22.9%). Use of the Henderson-Hasselbalch approach for assessment of acid–base balance (by evaluating pCO₂, cHCO₃⁻, and AG) indicated the presence of an acid–base derangement in 96 calves (81.4%), of which 68 calves were suffering from a mixed acid–base disorder (i.e., presence of more than one abnormality). Metabolic acidosis (cHCO₃⁻ < 23 mmol/L) was present in 71 calves (60.2%), whereas metabolic alkalosis (cHCO₃⁻ > 29 mmol/L) was present in 14 calves (11.9%). A venous pCO₂ acidosis (pCO₂ > 54 mm Hg) was present in 10 calves (8.5%), whereas a venous pCO₂ alkalosis (pCO₂ < 43.5 mm Hg) was present in 54 calves (45.8%). Increased values for AG (> 15 mEq/L) were detected in 54 calves (45.8%). Of the 71 calves with metabolic acidosis, 49 calves had increased anion gap (69%), 48 calves had decreased venous pCO₂ (67.6%) and one calf had increased venous pCO₂ (1.4%).

Use of the simplified strong ion approach to evaluating acid–base balance (by evaluating pCO₂, A_{tot}, SID₃, and SIG) indicated the presence of an acid–base derangement in 115 calves (97.5%), of which 89 calves had a mixed acid–base disorder. A strong ion (SID₃) acidosis (SID₃ < 38.3 mEq/L) was present in 86 calves (72.9%), whereas a strong ion (SID₃) alkalosis (SID₃ > 47.7 mEq/L) was present in 7 calves (5.9%). A buffer ion acidosis (A_{tot} > 21.2 mmol/L) was present in 34 calves (28.8%), whereas a buffer ion alkalosis (A_{tot} < 15.9 mmol/L) was detected in 23 calves (19.5%). A total of 59 calves (50.0%) had increased strong ion gap (< -3 mEq/L). Increased concentrations of unmeasured strong ions (USI ≤ 2 mmol/L) were present in 60 calves (50.8%). Among the 59 calves with increased SIG, 54 (91.5%) had also increased USI concentrations.

3.4 Association between clinicopathologic findings and acid–base variables

Spearman's coefficients of correlation between clinicopathologic and acid–base variables are reported in Supplementary Table S1. Scatterplots illustrating the association between venous blood pH and SID₃, SID₅, SIG, SID_{eff}, A_{tot}, and



pCO₂ as independent variables of the simplified strong ion acid–base model are shown in Figure 2. The coefficients of correlation between venous blood pH and SID₃, SID₅, SIG, SID_{eff}, A_{tot}, and pCO₂ were 0.33, 0.48, 0.67, 0.89, −0.43, and 0.45, respectively. Results of a stepwise forward linear regression analysis which aimed to predict venous blood pH and actual bicarbonate concentration by means of independent variables of the strong ion difference approach are reported in Table 2. Partial pressure of carbon dioxide was the most important predictor for actual bicarbonate concentration, whereas venous blood pH was best predicted by SIG and USI, respectively. As shown in Figure 3, SIG was associated with plasma L-lactate ($r_s = -0.59$) and serum inorganic phosphorus concentrations ($r_s = -0.73$).

In order to further assess associations with venous blood pH, plasma or serum concentrations of L-lactate, phosphorus, total protein, sodium, potassium as well as pCO₂ were entered into an additional multivariable stepwise linear regression model. Plasma chloride concentration as well as serum urea and creatinine concentrations were not entered because of their association with plasma sodium and serum inorganic phosphorus concentrations, respectively (Supplementary Table S1). Inorganic phosphorus, pCO₂, and serum total protein explained 30.2, 10.2, and 2.9% of the variation of venous blood pH, respectively (Table 3).

3.5 Treatment and outcome

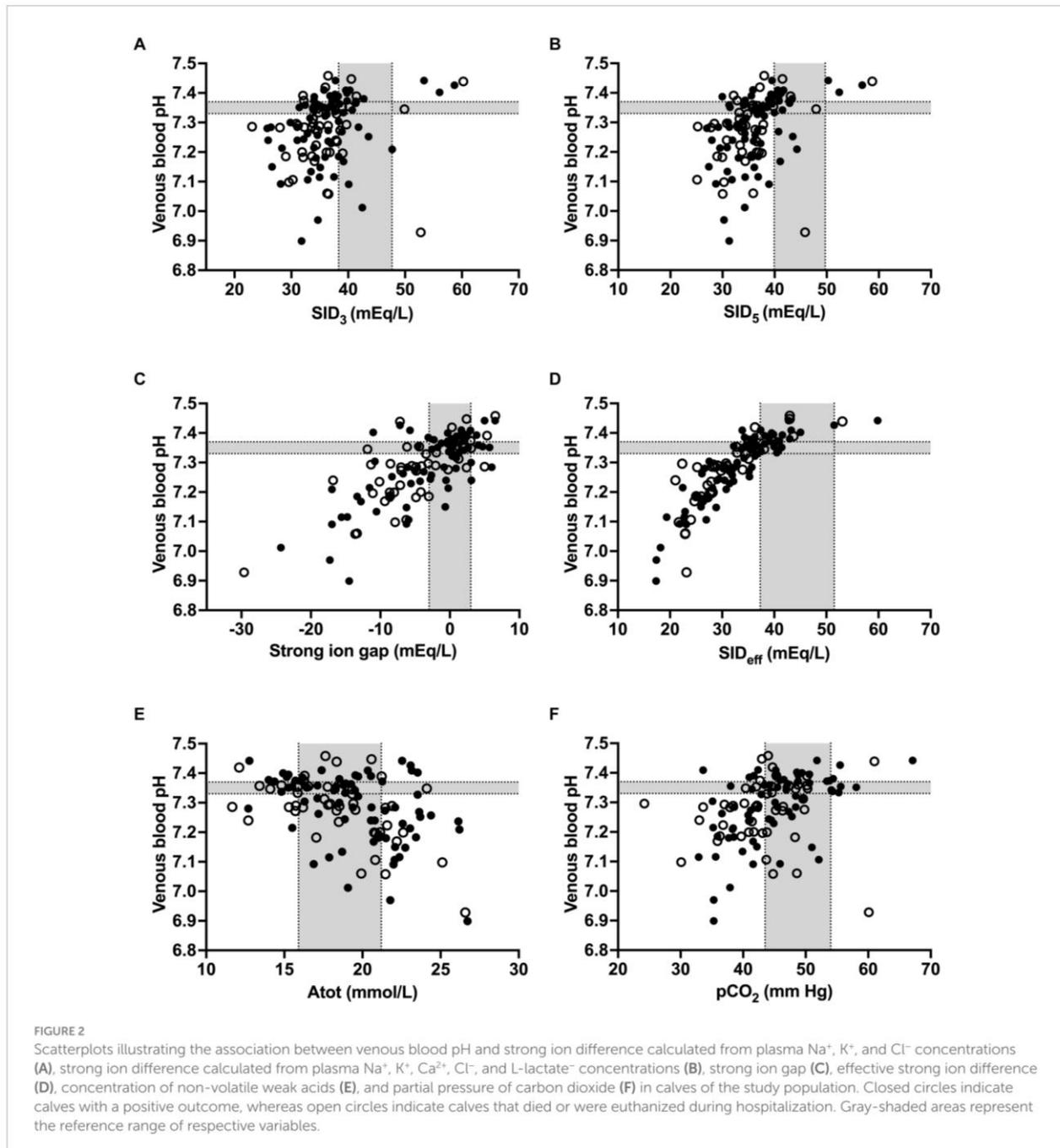
Preadmission treatments were reported to have been administered to 100 calves (84.7%), including analgesic drugs (61 calves), antibiotics

(62 calves), and coccidiostatic agents (57 calves). Administration of intravenous fluids was documented in 19 calves (16.1%) at variable time points before hospital admission; however, none of these calves received intravenous fluids on the day of hospitalization.

During hospitalization, a total of 86 calves (72.9%) were treated with intravenous fluids containing 0.9% NaCl and if indicated hypertonic glucose (in concentrations of 10 to 40%) and sodium bicarbonate solutions (in concentrations of 1.4 to 8.4%). Oral electrolyte solutions were offered to 83 calves (70.3%). Intraruminal administration of sodium chloride or sodium bicarbonate (in amounts of 20 to 50 g) was performed in 31 (26.3%) and 22 calves (18.6%), respectively. Sodium salts were dissolved in variable volumes of tap water and administered as hypertonic solutions. All calves had access to water and a salt lick stone.

Considering pretreatment activities before hospitalization, coccidiostatic agents (diclazuril or toltrazuril) were administered orally in 42 (35.6%) of calves. Administration of parenteral antibiotics were continued or initiated in 79 calves (66.9%) due to presence of concurrent bacterial infection, suspected septicemia or fever. Additional supportive treatment consisted of administration of non-steroidal drugs in 112 calves (94.9%). Five calves received a blood transfusion, and 16 calves with persistent tenesmus were administered epidural anesthesia using 98% ethanol based on a previously published protocol (39). Surgical intervention due to umbilical herniation or signs of an acute abdominal emergency was performed in 5 calves.

The overall survival rate of calves of this study population was 60.2% ($n = 71$). The median duration (Q₁/Q₃) of hospitalization in these



71 calves was 15 (10/20) days. A total of 47 calves did not survive to hospital discharge of which 40 calves were euthanized and 7 calves died spontaneously. Reasons for euthanasia were not stated in most of the records. However, the presumed reason was most frequently ongoing depression and a concomitant lack of improvement of treatment measures ($n = 22$) and/or a massive deterioration of general condition ($n = 17$). A total of 12 calves were euthanized due to occurrence of an acute abdominal emergency. Presence of neurologic symptoms were only documented in one out of 47 calves with a negative outcome, which had a postmortem diagnosis of cortical cerebral necrosis.

3.6 Prognostic utility of clinical and laboratory findings

Associations between specific clinical finding and the outcome of treatment are reported in Table 4. Univariable binary logistic regression analysis indicated that impairments of ability to stand, presence of enophthalmos, increased skin tent duration, and poor body condition were associated with a higher risk for NO. Most clinicopathologic variables were similar for NO and PO calves. However, calves with NO had lower plasma sodium, chloride and

TABLE 2 Results of a stepwise linear regression analysis for predicting venous blood pH and actual bicarbonate concentration (dependent variables) by means of independent variables of the strong ion difference acid–base model based on measured strong ion difference (SID₃ and SID₅), unmeasured strong ion difference (SIG and USI), the concentration of non-volatile weak acids (A_{tot}), and partial pressure of carbon dioxide (pCO₂) in 118 calves (1–5 months of age) with Eimeria-associated diarrhea.

Order of entry	Models based on SID ₃ and SIG							Models based on SID ₅ and USI						
	Variable	Δ R ²	Model R ²	Coeff.	± SE	p-value	VIF	Variable	Δ R ²	Model R ²	Coeff.	± SE	p-value	VIF
Venous blood pH as dependent variable														
	Constant	–	–	7.335	0.019	< 0.001		Constant	–	–	7.324	0.02	< 0.001	–
1	SIG	0.539	0.539	0.018	0.0004	< 0.001	1.87	USI	0.532	0.532	0.018	0.0005	< 0.001	1.55
2	SID ₃	0.241	0.780	0.016	0.0005	< 0.001	1.99	SID ₅	0.237	0.766	0.017	0.0005	< 0.001	1.76
3	pCO ₂	0.09	0.871	–0.008	0.0004	< 0.001	2.06	pCO ₂	0.094	0.860	–0.008	0.0004	< 0.001	2.04
4	A _{tot}	0.095	0.966	–0.012	0.001	< 0.001	1.21	A _{tot}	0.099	0.961	–0.012	0.001	< 0.001	1.21
Actual bicarbonate concentration as dependent variable														
	Constant	–	–	–0.745	0.330	0.026	–	Constant	–	–	–1.255	0.325	< 0.001	–
1	pCO ₂	0.556	0.556	0.099	0.007	< 0.001	2.06	pCO ₂	0.556	0.556	0.101	0.007	< 0.001	2.04
2	SIG	0.173	0.729	0.790	0.007	< 0.001	1.89	USI	0.178	0.733	0.784	0.008	< 0.001	1.55
3	SID ₃	0.223	0.951	0.813	0.008	< 0.001	1.99	SID ₅	0.219	0.952	0.805	0.008	< 0.001	1.76
4	A _{tot}	0.046	0.997	–0.484	0.011	< 0.001	1.21	A _{tot}	0.045	0.997	–0.483	0.011	< 0.001	1.21

Δ R², increase in R² caused by the addition of the variable to the multivariable linear regression model; Coeff., coefficient; SE, standard error; VIF, variance inflation factor; SID₃, strong ion difference calculated from three strong ions (Na⁺, K⁺, Cl[–]); SID₅, strong ion difference calculated from five strong ions (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl[–], L-lactate[–]); SIG, strong ion gap; USI, unidentified strong ions.

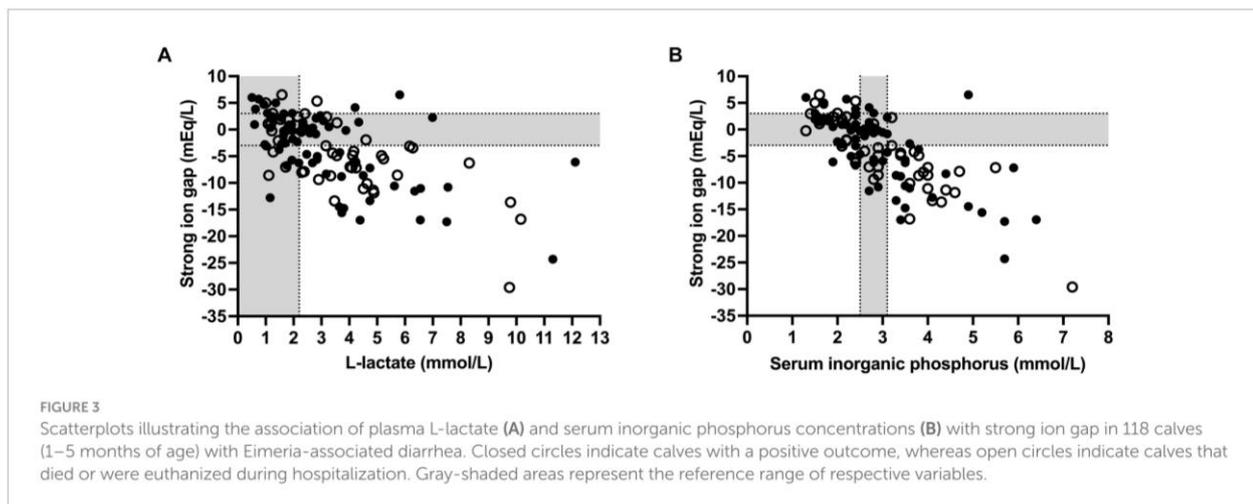


FIGURE 3 Scatterplots illustrating the association of plasma L-lactate (A) and serum inorganic phosphorus concentrations (B) with strong ion gap in 118 calves (1–5 months of age) with Eimeria-associated diarrhea. Closed circles indicate calves with a positive outcome, whereas open circles indicate calves that died or were euthanized during hospitalization. Gray-shaded areas represent the reference range of respective variables.

TABLE 3 Results of a multivariable stepwise linear regression model for predicting venous blood pH by means of variables of clinical pathology in 118 diarrheic calves (1–5 months of age) with Eimeria-associated diarrhea.

Order of entry	Variable ¹	ΔR ²	Model R ²	Coefficient	± SE	p-value	VIF
	Constant			7.313	0.076	< 0.001	–
1	Phosphorus	0.302	0.302	–0.043	0.008	< 0.001	1.328
2	pCO ₂	0.102	0.403	0.005	0.001	< 0.001	1.023
3	Total protein	0.029	0.432	–0.002	0.001	0.017	1.348

¹Plasma L-Lactate, sodium, and potassium concentration were eliminated at the α = 5% level.

pCO₂, partial pressure of carbon dioxide; ΔR², change of R² value after adding of respective variable to the multivariable regression model; VIF, Variance inflation factor.

TABLE 4 Results of univariable logistic regression analysis of the association of clinical signs with hospital mortality in 118 calves (1–5 months of age) with *Eimeria*-associated diarrhea.

Variable	Total no.	Category (Score)	No. tested	No. (%) with non-survival	OR	95% CI for OR	p-value
Behavior	118	Bright, alert (1)	46	14 (30.4)	Ref.		
		Depressed (2)	55	24 (43.6)	1.8	0.8–4.0	0.17
		Apathetic, comatose (3)	17	9 (52.9)	2.6	0.8–8.1	0.11
Posture	118	Ability to stand (1)	68	17 (25.0)	Ref.		
		Impaired ability to stand (2)	29	18 (62.1)	4.9	1.9–12.4	< 0.001
		Recumbency (3)	21	12 (57.1)	4.0	1.4–11.1	0.008
Enophthalmos	118	None (1)	32	8 (25.0)	Ref.		
		Slight to moderate (2)	63	30 (47.6)	2.7	1.1–7.0	0.037
		Severe (3)	23	9 (39.1)	1.9	0.6–6.1	0.27
Skin tent duration	118	Normal (1)	28	6 (21.4)	Ref.		
		Slightly/moderately increased (2)	67	32 (47.8)	3.4	1.2–9.3	0.020
		Markedly increased (3)	23	9 (39.1)	2.4	0.7–8.1	0.17
Suckling reflex	108	Strong (1)	11	4 (36.4)	Ref.		
		Weak (2)	35	16 (45.7)	1.5	0.4–6.0	0.59
		Absent (3)	62	22 (35.5)	1.0	0.3–3.7	0.96
SIRS	118	No (0)	62	21 (33.9)	Ref.		
		Yes (1)	56	26 (46.4)	1.7	0.8–3.6	0.17
Bloody feces	118	No (0)	23	10 (43.5)	Ref.		
		Yes (1)	95	37 (38.9)	0.8	0.3–2.1	0.69
Tenesmus	118	No (0)	52	20 (38.5)	Ref.		
		Yes (1)	66	27 (40.9)	1.1	0.5–2.3	0.79
Tachycardia (>120 beats/min.)	118	No (0)	89	38 (42.7)	Ref.		
		Yes (1)	29	9 (31.0)	0.6	0.3–1.5	0.27
Tachypnoe (> 36 breaths/min.)	118	No (0)	83	35 (42.2)	Ref.		
		Yes (1)	35	12 (34.3)	0.7	0.3–1.6	0.43
Temperature (Normal from 38.5°C to 39.5°C)	118	Normal (0)	59	24 (40.7)	Ref.		
		Hypothermia (1)	43	19 (44.2)	1.2	0.5–2.6	0.72
		Hyperthermia (2)	16	4 (25.0)	0.5	0.1–1.7	0.26
Body condition	118	Good to moderate (1)	78	24 (30.8)	Ref.		
		Poor (2)	34	19 (55.9)	2.9	1.2–6.5	0.013
		Cachectic (3)	6	4 (66.7)	4.5	0.8–26.3	0.095
Concurrent health problem	118	No (0)	87	33 (37.9)	Ref.		
		Yes (1)	31	14 (45.2)	1.35	0.6–3.1	0.48

Ref., Reference value; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; OR, Odds ratio; 95% CI for OR, 95% confidence interval for odds ratio. Statistically significant odds ratios and associated p-values are highlighted by bold type.

ionized calcium concentrations, lower venous blood oxygen tension, as well as higher leukocyte counts and serum urea concentrations (Table 5). Measured and pH-corrected ionized calcium concentrations (calculated using Equation 9) had similar diagnostic accuracy. Therefore, measured ionized calcium concentration was used for multivariable modelling.

Multivariable logistic regression analysis indicated that mortality was associated with impairment of ability to stand, higher leukocyte concentration, and lower concentrations of plasma ionized calcium and serum albumin, as well as decreased plasma SID₅ (Table 6 and

Figure 4). The area under the ROC curve of this model was 0.82 (95% CI: 0.74–0.90, $p < 0.001$) and the resulting sensitivity, specificity, PPV and NPV at the optimal probability cut-off of 0.35 was 78.7% (95% CI: 65.1–88.0%), 71.8% (95% CI: 60.5–81.0%), 64.9% (95% CI: 51.9–76.0%), and 83.6% (95% CI: 72.4–90.8%), respectively. Presence of concurrent health problems was not considered a confounder for this multivariable model.

Results of the classification tree analysis are illustrated by Figure 5. This analysis indicated that NO was associated with plasma ionized calcium concentrations <1.05 mmol/L on admission. In those calves,

TABLE 5 Median and interquartile ranges of selected laboratory variables stratified by the outcome of treatment in 118 calves (1–5 months of age) with *Eimeria*-associated diarrhea.

Variable	Calves with positive outcome (n = 71)	Calves with negative outcome (n = 47)	p-value
Henderson-Hasselbalch acid–base model			
pH	7.322 (7.215/7.373)	7.288 (7.199/7.353)	0.38
pCO ₂ (mm Hg)	45.1 (40.8/48.8)	43.7 (40.2/47.4)	0.26
pO ₂ (mm Hg)	38.3 (33.4/43.9)	35.9 (28.9/40.1)	0.040
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21.6 (15.8/27.0)	19.4 (15.3/24.4)	0.18
BE(B) (mmol/L)	-3.7 (-11.4/1.8)	-6.3 (-11.6/-0.9)	0.20
AG (mEq/L)	13.5 (9.9/19.7)	15.8 (11.8/20.4)	0.51
SID acid–base model			
A _{tot} (mmol/L)	19.4 (16.9/22.1)	18.5 (16.2/21.1)	0.18
A ⁻ (mEq/L)	11.9 (10.4/13.2)	11.2 (10.0/12.4)	0.101
SID ₃ (mEq/L)	36.5 (33.9/39.2)	34.6 (32.3/38.0)	0.14
SID ₅ (mEq/L)	36.7 (33.0/40.0)	34.8 (32.8/37.2)	0.056
SID _{eff} (mEq/L)	34.2 (27.5/39.1)	30.4 (27.2/35.7)	0.063
USI (mEq/L)	-0.9 (-6.1/1.4)	-3.0 (-7.6/0.8)	0.40
SIG (mEq/L)	-0.8 (-6.7/1.4)	-4.8 (-8.5/1.1)	0.22
Electrolytes			
Na ⁺ (mmol/L)	119.2 (110.2/126.9)	112.2 (106.2/118.3)	0.008
K ⁺ (mmol/L)	4.9 (4.1/5.8)	5.0 (4.1/6.2)	0.83
Cl ⁻ (mmol/L)	88 (81/97)	82 (78/89)	0.014
Cl _c ⁻ (mmol/L)	105 (102/108)	105 (102/108)	0.66
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.14 (1.09/1.21)	1.10 (1.02/1.14)	0.003
Ca ²⁺ _{7,40} (mmol/L)	1.08 (1.00/1.16)	1.0 (0.94/1.09)	0.003
Biochemical analysis			
L-lactate (mmol/L)	2.5 (1.6/3.9)	3.4 (1.7/4.6)	0.13
Glucose (mmol/L)	7.0 (5.5/8.5)	6.8 (5.4/9.1)	0.82
Total protein (g/L)	56.5 (49.2/64.4)	53.9 (47.2/ 61.4)	0.18
Albumin (g/L)	30.8 (27.8/37.4)	29.7 (24.8/32.7)	0.024
Globulin (g/L)	25.5 (20.4/28.7)	25.4 (22.3/29.0)	0.88
Phosphorus (mmol/L)	2.7 (2.2/3.4)	2.9 (2.2/3.8)	0.40
Urea (mmol/L)	11.4 (4.5/23.2)	16.9 (9.2/27.3)	0.041
Creatinine (μmol/L)	149 (105/213)	191 (113/299)	0.22
Hematologic analysis			
PCV (%)	39.4 (33.6/47.2)	37.4 (31.7/44.1)	0.39
Hemoglobin (g/dL)	11.7 (10.4/13.8)	12.2 (10.3/14.4)	0.95
Leukocytes (G/L)	9.7 (8.0/12.9)	13.8 (8.8/22.2)	0.010
Thrombocytes (G/L)	789 (635/1198)	806 (619/1057)	0.92

See Table 1 for reference ranges and abbreviations. P-values indicating a statistically significant difference are highlighted by bold type.

mortality was further associated with a poor or cachectic body condition. In contrast in calves with initial plasma calcium concentration > 1.05 mmol/L, initial leukocyte counts >16 × 10⁹

cells/L were associated with a higher risk for a NO. Based on predicted values, the area under the ROC curve of this model was 0.75 (95% CI: 0.65–0.85; p < 0.001). The sensitivity, specificity, PPV, NPV for predicting a negative outcome of this model was 59.6% (95% CI: 45.3–72.4%), 90.1% (95% CI: 81.0–95.1%), 80% (95% CI: 64.1–90%), and 77.1% (95% CI: 67–84.8%), respectively.

4 Discussion

Central findings of this retrospective study indicate that electrolyte and acid–base derangements are common in critically ill calves with *Eimeria*-associated diarrhea. Of interest is the finding that 60.2% of calves had metabolic acidosis (cHCO₃⁻ < 23 mmol/L) and 57.6% of calves were acidemic (venous blood pH < 7.33), which is in contrast to experimental studies where only mild decrements of plasma bicarbonate concentrations and venous blood pH were observed (17). Our data further indicate that acidemia in affected calves was associated with hyperphosphatemia, hyper-L-lactatemia, decreased measured strong ion difference and an increase of strong ion gap. Especially hyperphosphatemia was found as an important predictor for decrements of venous blood pH (Table 3). Hyperphosphatemia was likely the result of dehydration, decreased glomerular filtration rate, and tissue hypoxia based on findings in calves with neonatal diarrhea (10, 11), calves with acute abdominal emergencies (31), and cows with right-sided displacement of the abomasum or abomasal volvulus (40). The association between hyperphosphatemia and decrements of venous blood pH therefore indicates that dehydration is a major contributor to acidemia in calves with clinical coccidiosis. Clinical dehydration was documented in 82.2% of calves of this study population, although serum protein profiles, as well as hematocrit and hemoglobin concentrations were not indicative for profound hemoconcentration in many animals. Variable changes of hematocrit and hemoglobin concentrations were seen in calves after experimental infection with *E. bovis* and *zuernii* (3, 4, 18, 21), and it is likely that the effect of hemoconcentration was masked by intestinal losses of blood and proteins in calves of the present study.

Interestingly, the multivariable model for the prediction of venous blood pH based on plasma L-lactate, pCO₂, serum total protein and phosphorus, and plasma concentrations of sodium and potassium explained only 43.2% of the variation of venous blood pH. Furthermore, the quantitative physicochemical analysis of acid–base balance indicated the presence of unidentified strong anions in many calves. In this context it is of relevance that the USI concentration was identified as the most important predictor of venous blood pH in the multivariable model based on SID₅, pCO₂, A_{tot}, and USI (Table 2). Notable increases of unidentified strong ions were also previously reported in calves with neonatal diarrhea and surgical abdominal emergencies (10, 11, 31, 41). The nature of these anions in calves of the present study remains unknown but are likely to be uremic anions based on studies in calves with neonatal diarrhea (10, 11) and adult cattle (28) and by the coefficients of correlation between USI and parameters of renal function and hydration status in the present study such as inorganic phosphorus (r_s = -0.73), urea (r_s = -0.60), and creatinine (r_s = -0.65). Hyper-D-lactatemia was considered an unlikely contributor to USI concentration in this study based on plasma or serum D-lactate concentrations from 27 calves. Small increases in β-hydroxybutyrate concentrations have been reported in dehydrated neonatal calves

TABLE 6 Multivariable binary logistic regression models for predicting a negative outcome of therapy during hospitalization by means of clinical and laboratory variables in 118 calves (1–5 months of age) with *Eimeria*-associated diarrhea.

Variable	Coefficient	SE	Odds ratio	95% CI for odds ratio	p-value
Intercept	9.61	3.88			0.013
Posture					
Ability to stand	Reference				
Impaired ability to stand	1.62	0.57	5.05	1.66–15.42	0.004
Recumbency	1.80	0.69	6.06	1.58–23.24	0.009
Leukocytes	0.080	0.033	1.08	1.02–1.16	0.016
Ionized Calcium	−4.52	2.45	0.011	0.00009–1.3222	0.065
Albumin	−0.106	0.046	0.90	0.82–0.98	0.020
SID ₃	−0.099	0.048	0.91	0.82–0.99	0.037

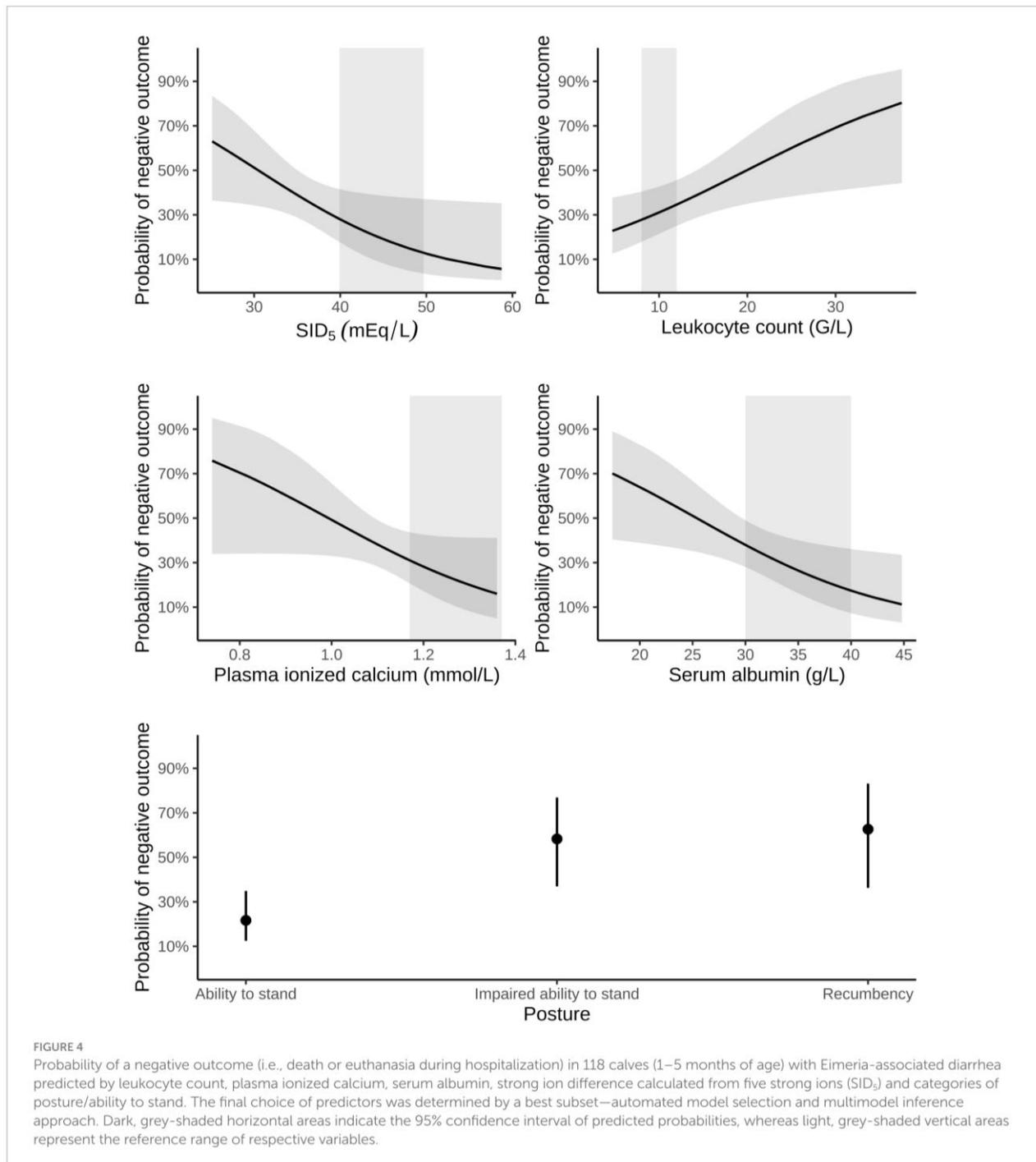
Predictors were identified by means of a best subset-automated model selection and multimodel inference approach. Hosmer-Lemeshow goodness of fit $\chi^2 = 4.7$, $df = 8$, $p = 0.79$.

with a negative nutrient balance (42) and in older calves during the weaning process (43); however, serum β -hydroxybutyrate was measured in a small subset of animals in this study where it did not represent a quantitatively important contributor to USI concentration. Increased concentrations of urate, oxalate and sulfate were reported in human patients with renal failure (44–46). For that reason, it is likely that uremic anions accounted for the increase of plasma USI because of dehydration and decreased glomerular filtration rate. Especially both hyperphosphatemia and hypersulfatemia are present in human patients with renal failure (44, 45). The positive association between plasma inorganic phosphorus and sulfate concentrations provides a plausible explanation why decrements of venous blood pH were best predicted by increased inorganic phosphorus concentrations in the present study (Table 3) as previously reported for dehydrated neonatal diarrheic calves with hyperkalemia (11).

Clinical infections with *Eimeria zuernii* or *Eimeria bovis* can cause severe damage to large intestinal mucosa, with the colon and caecum being particularly affected. Lesions are characterized by a diphtheritic typhilitis and colitis which can include haemorrhages in the mucosa and submucosa, destruction and loss of epithelial cells with subsequent exposure of blood vessels in the lamina propria, and formation of crypt abscesses and intraluminal diphtheritic membranes (47–50). Profound hyponatremia and hypochloremia has been frequently documented in critically ill calves with experimentally-induced and naturally acquired coccidiosis (4, 17, 22–24), goats with naturally acquired coccidiosis (51), and horses with Equine neorickettsiosis, an infectious disease of the large intestine (52); this is in marked contrast to calves with neonatal diarrhea that appears to be a small intestinal infection with mild to moderate hyponatremia (10, 53). Experimental *Eimeria* infection impaired sodium and chloride absorption in the rat large intestine (54) and impaired sodium absorption in the calf large intestine (24) (chloride absorption was not studied). Hyponatremia and accompanying hypochloremia in calves with Eimeriosis is therefore most likely due to decreased absorption of sodium and chloride by the proximal large intestine and plasma loss into the large intestinal lumen due to morphologic damage to the mucosa, rather than active hypersecretion (24). The strong positive correlation between plasma sodium and chloride concentrations in calves of the present study ($r_s = 0.90$) was higher than previously reported coefficients of 0.64 ($n = 55$) (41) and 0.75 ($n = 806$) (10) for neonatal calves with diarrhea. This indicates that critically ill calves with

Eimeriosis typically experience similar reductions of plasma sodium and chloride concentrations and therefore milder decrements of SID₃ when compared to neonatal calves with diarrhea. However, derangements of SID₃ were still seen and associated with changes of venous blood pH and bicarbonate concentration (Figure 2; Table 2). Beside pathophysiological consequences from diarrhea, the observed decrements of SID₃ could be additionally related to differential compartment shifts of sodium and chloride ions due to endotoxemia or sepsis (55, 56), or a compensatory increase of chloride due to hypoalbuminemia to conserve electroneutrality (57).

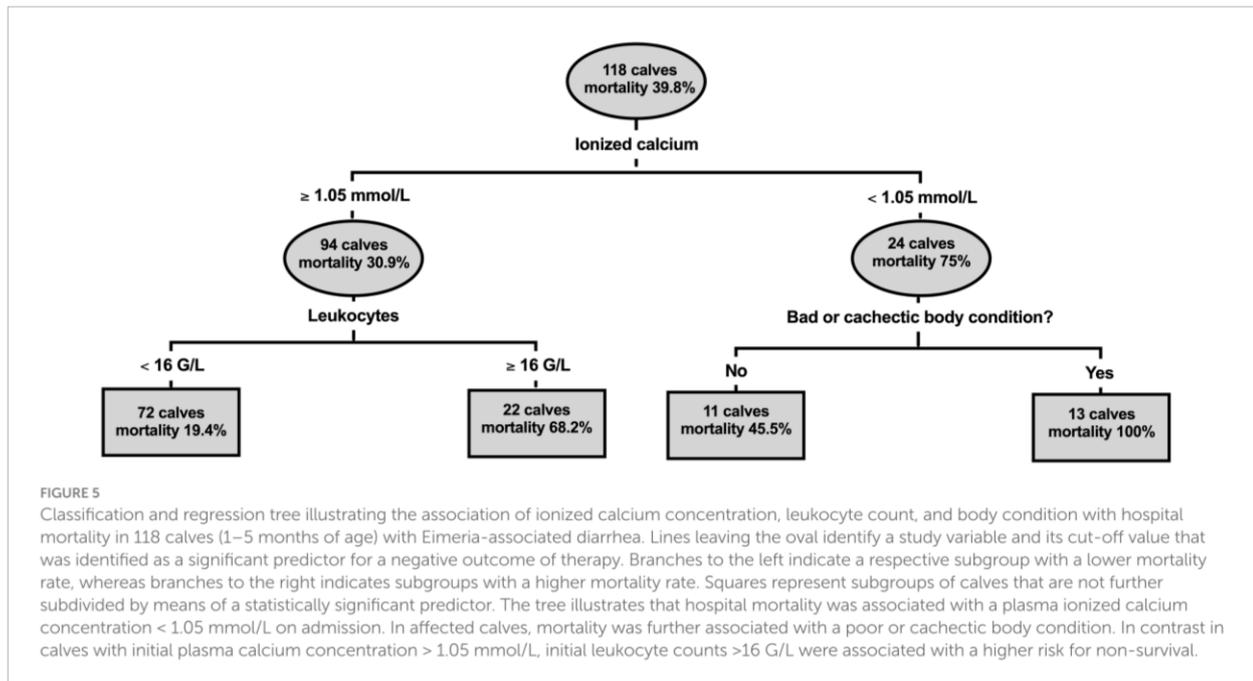
Encephalopathy and neurologic alterations have been documented as rare complications of marked hyponatremia in foals (58, 59). Furthermore, demyelinating brain lesions including pontine myelinolysis were reported in humans and rats after rapid correction of chronic and severe hyponatremia with reported mean plasma concentrations of <100 mmol/L (60, 61). In calves, reports about the clinical picture of nervous coccidiosis exist (mainly from North America in calves aged 6 to 12 months of age), which is characterized by ataxia, tremor, opisthotonos, strabismus, foaming and tonic-clonic seizures that can be induced by stress (62–64). A clear causal relationship between hyponatremia and neurologic signs in affected animals has not been proven and other electrolyte imbalances and the presence of a neurotoxins were discussed to be involved (65–67). The clinical picture of nervous coccidiosis is generally not seen in our hospital population. Of interest is however the finding, that calves with NO had significantly lower plasma sodium concentrations in the present study than calves with PO. However, signs of CNS involvement were not documented in calves with NO (except in one case with a post-mortem diagnosis of cerebrocortical necrosis). Furthermore, hyponatremia was not identified as a risk factor for NO during multivariable binary logistic regression and classification tree analysis. For those reasons, the association between hyponatremia and mortality was likely an expression of disease severity and/or duration. Nevertheless, because pontine myelinolysis is associated with rapid increases in plasma sodium concentration in animals with severe hyponatremia (< 120 mmol/L), a goal of treatment of recumbent calves with coccidiosis should be to slowly increase plasma sodium concentration as outlined elsewhere (68, 69). Current recommendations are to increase serum sodium concentration by no more than 8 (mmol/L)/day in large animals with chronic hyponatremia (68). For practical purposes (especially in situations where measurement of plasma or serum sodium concentrations is



impossible), we recommend rehydrating calves that need i.v. fluids with isotonic solutions and avoiding the use of hypertonic sodium solutions. Acetated or lactated ringer solution might provide some advantage in this context, as these solutions have a lower sodium concentration (140 mmol/L and 130 mmol/L, respectively) than 0.9% NaCl solutions (sodium concentration, 154 mmol/L). However, this is an area where more specific research is needed.

Experimental studies reported an increase of fecal losses of potassium in diarrheic calves after experimental inoculation of *Eimeria bovis* oocysts (24), but also markedly increased plasma

potassium concentrations that were especially documented during an advanced disease stage (22). Hyperkalemia and hypokalemia were found in the present study with a similar prevalence as previously reported for calves with neonatal diarrhea in referral hospital settings (11, 70, 71). In neonatal diarrheic calves, the occurrence of hyperkalemia was historically related to an acidemia-induced dysregulation of potassium homeostasis between the intra- and extracellular space (72). Recent research based on large-scale studies indicated that the presence of hyperkalemia depends on the nature of an existing acidosis, with hyper-D-lactatemia being rarely associated



with higher-than-normal plasma potassium concentrations (11, 70). More importantly, hyperphosphatemia and azotemia were identified as main risk factors for hyperkalemia, strongly indicating that dehydration and a concomitant decrease of glomerular filtration rate are central pathophysiological events (11). Similar associations were found in the present study (Figure 1), although the coefficient of correlation between venous blood pH and plasma potassium concentrations ($r_s = -0.44$) was higher than reported for neonatal diarrheic calves ($r_s = -0.21$; (11)), most probably related to the finding that hyper-D-lactatemia did not appear to play a significant role in this study population.

In neonatal diarrheic calves, hyperkalemia is associated with a clinical picture characterized by impairments of ability to stand, cyanosis, profound dehydration and cardiac arrhythmias (70). Clinical effects are related to an impaired neuromuscular excitability which can lead to skeletal muscle weakness and cardiac conduction abnormalities that can manifest in the electrocardiogram as widening of the QRS-complex, occurrence of large and spiked T-waves, decreased amplitude or disappearance of P waves, and ventricular escape rhythms and arrhythmias (33, 70). Likely, hyperkalemia was also of clinical relevance in calves of this study population as the clinical effects of hyperkalemia are known to be exacerbated by hyponatremia (33), which had a high prevalence of 90%. This could explain why hyponatremia, hyperkalemia, and a concomitant increase of K^+/Na^+ -ratio was associated with impairments of posture/ability to stand. Unfortunately, ECG recordings were not available for the calves in the study reported here.

In the present study, hyperglycemia was seen in 71.2% of calves, whereas hypoglycemia was not observed. These findings suggest that administration of glucose containing infusion solutions is not needed in most calves with clinical coccidiosis requiring intravenous fluid therapy. The observed prevalence of hyperglycemia is in marked contrast to studies in neonatal diarrheic calves, where hypoglycemia is much more frequently observed (13, 73). A previous study (73)

compared serum glucose concentration between a study population of neonatal diarrheic calves ($n = 283$) with those of a study population of older calves with diarrhea (aged 1 to 5 months; $n = 153$). In that study hyperglycemia was seen in only 0.7% of calves with neonatal diarrhea, but in 75% of older calves with diarrhea (73). In the latter group, stress reactions due to severe dehydration were considered as an explanation for hyperglycemia based on positive correlations between plasma glucose and serum urea or creatinine concentrations (which was also seen in this study population; see Supplementary Table S1). The authors speculated that a similar hyperglycemic response is not possible in neonatal diarrheic calves because of limited glycogen reserves or prolonged anorexia. Hyperglycemia was also documented in hospitalized infants with diarrhea where it is also associated with a stress reaction associated with hypovolemia (74, 75). It is well accepted that hyperglycemia is beneficial in hypovolemic animals as it promotes translocation of intracellular fluid to the extracellular space, thereby increasing plasma volume, venous return, and cardiac output (76, 77).

Multivariable binary logistic regression analysis indicated that mortality was associated with impairment of ability to stand, leukocytosis, hypocalcemia, hypoalbuminemia, as well as decreased plasma SID_5 . Furthermore, classification tree analysis revealed that hospital mortality was associated with plasma ionized calcium concentrations <1.05 mmol/L and a poor or cachectic body condition. In calves with initial plasma calcium concentration > 1.05 mmol/L, initial leukocyte counts >16 G/L were additionally associated with a higher risk for NO. The association of these identified variables with hospital mortality might be interpreted as an expression of a systemic inflammatory response and advanced disease severity.

The disrupted barrier of the intestinal mucosa in severely diseased calves might allow bacteria and endotoxin to enter the bloodstream from the intestine. A connection between intestinal damage and the presence of a systemic inflammatory reaction has been described for coccidiosis in poultry (78, 79). Hypocalcemia is frequently associated with sepsis in

human patients (80–82) as in other species (83–85) and was also observed after experimentally induced endotoxemia in adult cattle (86, 87), pigs (88), horses (89), and dogs (90). Adverse effects from endotoxemia and/or sepsis might therefore explain the observed higher risk for NO in hypocalcemic calves and also provide an explanation why leukocyte concentrations $>16 \times 10^9$ cells/L were associated with mortality in calves with an initial plasma ionized calcium concentration ≥ 1.05 mmol/L. Hypocalcemia in septic patients was also reported to be associated with an increased risk for organ dysfunction and mortality in humans and dogs (81–83, 91, 92). The link between hypocalcemia and sepsis or endotoxemia is not completely understood, but low parathyroid hormone concentrations due to damage to the parathyroid gland or suppression of the gland by cytokines, reduced vitamin D synthesis, sequestration of calcium within the gastrointestinal tract, and calcium chelation with L-lactate are discussed (86, 90, 93–96). In the present study, only 20.3% of calves had $cCa < 1.05$ mmol/L, which was identified as a clinically useful cut-point value during classification tree analysis. In this context it needs to be considered that the plasma ionized calcium fraction in calves is dependent on blood pH, but also on plasma concentrations of chloride and L-lactate (32). However, the measured plasma ionized calcium concentration represented the biologically active form of calcium (32) and corrective equations were therefore not used for multivariable modelling.

Another condition that was significantly associated with hospital mortality was hypoalbuminemia. This finding can be additionally explained by disease severity in terms of large intestinal organ damage and dysfunction of the blood-gut barrier and a concomitant loss of blood proteins. Furthermore, albumin is known as a negative acute phase protein and hypoalbuminemia could therefore also be fostered by a systemic inflammatory state and a concomitant acute phase reaction resulting in extravasation and decreased hepatic albumin synthesis (97, 98). Reduced growth rate, weight gain and performance are well-known consequences of coccidiosis in calves (3, 18, 21), and markedly reduced body condition was also documented in 34% of calves of the present study. For that reason, it is also conceivable that decrements of serum albumin concentration were also favored by a catabolic state or the combined presence of malnutrition and inflammation (97).

Advanced disease severity further explains the association of NO with alterations of posture/ability to stand and reduced body condition. A poor or cachectic body condition was also identified as a negative prognostic factor in neonatal diarrheic calves (13) and malnutrition is also a known risk factor for fatal diarrhea in children (99, 100).

To the best of our knowledge, this is the first study addressing acid–base imbalances and prognostic factors in a cohort of calves with naturally acquired *Eimeria*-associated diarrhea to be published. However, the present study has several limitations. A major limitation is the retrospective study design, which is prone for documentation issues and a potential bias related to individual treatment variations or change of laboratory equipment over time. The documented clinical picture of calves was consistent with *Eimeriosis* and was confirmed by fecal examinations. For that reason, no further diagnostic work-up was performed in the vast majority of animals. Related to the retrospective nature of this study, it can therefore not be ruled-out that concurrent intestinal infections (e.g., due to *Giardia duodenalis* or even *Salmonella* spp.) were additionally present in some single calves. Also, coprological examinations were mostly conducted in-house, which did not always include a differentiation between pathogenic and apathogenic

Eimeria spp. Furthermore, it needs to be considered that this study was based on a referral hospital population that is usually preselected towards more complicated and severely affected cases and where pre-treatment activities might had an impact on the outcome of our analyses. For that reason, results of this study may not be directly transferable to the situation in ambulatory bovine field practice. Use of a potentially preselected study population was underscored by the presence of concurrent health problems that were documented in 26.3% of calves during the first 48 h of hospitalization. However, concurrent presence of non-gastrointestinal disease, such as pneumonia, was considered unlikely to have impacted serum electrolyte concentrations and acid–base balance as assessed using the physicochemical approach. Furthermore, it is well known that critical illness can predispose calves to secondary health problems (13) and removal of cases with concurrent disease likely would have decreased the external validity of this study. Nevertheless, findings of the present analyses need to be confirmed in future studies that are based on potentially larger study populations and that are ideally performed in a field or on-farm setting.

5 Conclusion

Findings of this retrospective study indicate that calves with *Eimeria*-associated diarrhea can develop profound metabolic derangements including marked hyponatremia, hypochloremia, hyperkalemia, azotemia, and acidemia due to strong ion (metabolic) acidosis. In this study population of hospitalized calves, acidemia was present in 57.6% of cases and was characterized by hyperphosphatemia, hyper-L-lactatemia, and the presence of unidentified strong ions that were associated with indices of altered hydration status and impaired renal function. Results of our analyses suggest that alterations of posture/ability to stand, the finding of a poor or cachectic body condition, hypocalcemia, leukocytosis, decrements of strong ion difference, and hypoalbuminemia should alert clinicians towards a higher risk for non-survival.

Data availability statement

The original contributions presented in the study are included in the article/Supplementary material; further inquiries can be directed to the corresponding author.

Ethics statement

Ethical approval was not required for the studies involving animals in accordance with the local legislation and institutional requirements because of a retrospective analysis of medical records. Related to the retrospective study design, written informed consent was not obtainable from the owners for the participation of their animals in this study.

Author contributions

AU-B: Formal analysis, Investigation, Writing – original draft, Writing – review & editing. AL: Investigation, Supervision, Writing – review & editing. DB: Investigation, Writing – review & editing. YZ:

Formal analysis, Visualization, Writing – review & editing. PC: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing. FT: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Supervision, Validation, Visualization, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. Florian M. Trefz is supported by a research grant of the German Research Foundation (TR 1321/3-1).

Acknowledgments

The authors thank all current and former staff members at the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services (LMU Munich) who dealt with the clinical cases over the years.

References

- Bangoura B, Bardsley KD. Ruminant Coccidiosis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* (2020) 36:187–203. doi: 10.1016/j.cvfa.2019.12.006
- Dauguschies A, Najdrowski M. Eimeriosis in cattle: current understanding. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.* (2005) 52:417–27. doi: 10.1111/j.1439-0450.2005.00894.x
- Dauguschies A, Akimaru M, Bürger HJ. Experimentelle *Eimeria bovis*-Infektionen beim Kalb: 1. Parasitologische und klinische Befunde. *Dtsch Tierärztl Wschr.* (1986) 93:393–7.
- Stockdale PH, Bainborough AR, Bailey CB, Niilo L. Some pathophysiological changes associated with infection of *Eimeria zuernii* in calves. *Can J Comp Med.* (1981) 45:34–7.
- Lorenz I, Huber R, Trefz FM. A high plane of nutrition is associated with a lower risk for neonatal calf diarrhea on Bavarian dairy farms. *Animals.* (2021) 11:3251. doi: 10.3390/ani11113251
- Klein-Jöbstl D, Iwersen M, Drillich M. Farm characteristics and calf management practices on dairy farms with and without diarrhea: a case-control study to investigate risk factors for calf diarrhea. *J Dairy Sci.* (2014) 97:5110–9. doi: 10.3168/jds.2013-7695
- Foster DM, Smith GW. Pathophysiology of diarrhea in calves. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* (2009) 25:13–36. doi: 10.1016/j.cvfa.2008.10.013
- Berber E, Çanakoğlu N, Sözdutmaz İ, Simsek E, Sursal N, Ekinci G, et al. Seasonal and age-associated pathogen distribution in newborn calves with diarrhea admitted to ICU. *Vet Sci.* (2021) 8:128. doi: 10.3390/vetsci8070128
- Constable PD, Stämpfli HR, Navetat H, Berchtold J, Schelcher F. Use of a quantitative strong ion approach to determine the mechanism for acid-base abnormalities in sick calves with or without diarrhea. *J Vet Intern Med.* (2005) 19:581–9. doi: 10.1892/0891-6640
- Trefz FM, Constable PD, Lorenz I. Quantitative physicochemical analysis of acid-base balance and clinical utility of anion gap and strong ion gap in 806 neonatal calves with diarrhea. *J Vet Intern Med.* (2015) 29:678–87. doi: 10.1111/jvim.12556
- Trefz FM, Constable PD, Sauter-Louis C, Lorch A, Knubben-Schweizer G, Lorenz I. Hyperkalemia in neonatal diarrheic calves depends on the degree of dehydration and the cause of the metabolic acidosis but does not require the presence of acidemia. *J Dairy Sci.* (2013) 96:7234–44. doi: 10.3168/jds.2013-6945
- Lorenz I. Influence of D-lactate on metabolic acidosis and on prognosis in neonatal calves with diarrhoea. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.* (2004) 51:425–8. doi: 10.1111/j.1439-0442.2004.00662.x
- Trefz FM, Lorenz I, Lorch A, Constable PD. Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. *PLoS One.* (2017) 12:e0182938. doi: 10.1371/journal.pone.0182938
- Ekinci G, Tüfekçi E, Cissé Y, Bekdik İK, Onmaz AC, Aslan Ö, et al. Chloride and lactate as prognostic indicators of calf diarrhea from eighty-nine cases. *J Vet Sci.* (2024) 25:e38. doi: 10.4142/jvs.23155

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2024.1467583/full#supplementary-material>

- Lorenz I, Gentile A. D-lactic acidosis in neonatal ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* (2014) 30:317–31. doi: 10.1016/j.cvfa.2014.03.004
- Bangoura B, Dauguschies A, Fuerll M. Influence of experimental *Eimeria zuernii* infection on clinical blood chemistry in calves. *Vet Parasitol.* (2007) 150:46–53. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.08.021
- Bangoura B, Dauguschies A. Influence of experimental *Eimeria zuernii* infection in calves on electrolyte concentrations, acid-base balance and blood gases. *Parasitol Res.* (2007) 101:1637–45. doi: 10.1007/s00436-007-0705-6
- Fitzgerald PR, Mansfield ME. Effects of bovine coccidiosis on certain blood components, feed consumption, and body weight changes of calves. *Am J Vet Res.* (1972) 33:1391–7.
- Holst H, Svensson C. Changes in the blood composition of calves during experimental and natural infections with *Eimeria alabamensis*. *Res Vet Sci.* (1994) 57:377–83. doi: 10.1016/0034-5288(94)90134-1
- Dauguschies A, Bürger HJ, Akimaru M, Rommel M. Experimentelle *Eimeria bovis*-Infektionen beim Kalb: 2. Kalzium-, Magnesium- und Phosphorhaushalt. *Wien Tierärztl Mschr.* (1988) 75:480–8.
- Bangoura B, Dauguschies A. Parasitological and clinical parameters of experimental *Eimeria zuernii* infection in calves and influence on weight gain and haemogram. *Parasitol Res.* (2007) 100:1331–40. doi: 10.1007/s00436-006-0415-5
- Fitzgerald PR. Effect of bovine coccidiosis on blood serum sodium and potassium levels of calves. *Am J Vet Res.* (1967) 28:667–70.
- Lorenz I, Rademacher G, Klee W. Untersuchungen zur Entstehung der Hyponatriämie bei älteren Kälbern mit Durchfall. *Tierärztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* (1998) 26:133–40.
- Dauguschies A, Bürger H-J, Akimaru M. Effects of experimental infection with *Eimeria bovis* on the balance of sodium, potassium and water in calves. *Parasitol Int.* (1997) 46:159–69. doi: 10.1016/S1383-5769(97)00023-8
- Constable PD, Trefz FM, Sen I, Berchtold J, Nouri M, Smith G, et al. Intravenous and oral fluid therapy in neonatal calves with diarrhea or sepsis and in adult cattle. *Front Vet Sci.* (2020) 7:603358. doi: 10.3389/fvets.2020.603358
- Trefz FM, Feist M, Lorenz I. Hypoglycaemia in hospitalised neonatal calves: prevalence, associated conditions and impact on prognosis. *Vet J.* (2016) 217:103–8. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.10.001
- Lorenz I, Hartmann I, Gentile A. Determination of D-lactate in calf serum samples – an automated enzymatic assay. *Comp Clin Pathol.* (2003) 12:169–71. doi: 10.1007/s00580-003-0499-6
- Constable PD, Streeter RN, Koenig GJ, Perkins NR, Gohar HM, Morin DE. Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactatemia in cattle. *J Vet Intern Med.* (1997) 11:71–9. doi: 10.1111/j.1939-1676.1997.tb00076.x
- Constable PD. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *J Appl Physiol.* (1997) 83:297–311. doi: 10.1152/jappl.1997.83.1.297

30. Constable PD. Acid-base assessment: when and how to apply the Henderson-Hasselbalch equation and strong ion difference theory. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* (2014) 30:295–316. doi: 10.1016/j.cvfa.2014.03.001
31. Trefz FM, Lausch CK, Rieger A, Giertzuch S, Lorch A, Constable PD. Acid-base imbalances and the association of blood-gas variables, electrolytes, and biochemical analytes with outcome in hospitalized calves undergoing abdominal surgery. *J Vet Intern Med.* (2023) 37:740–56. doi: 10.1111/jvim.16618
32. Constable P, Trefz FM, Stämpfli H. Effects of pH and the plasma or serum concentrations of total calcium, chloride, magnesium, L-lactate, and albumin on the plasma ionized calcium concentration in calves. *J Vet Intern Med.* (2019) 33:1822–32. doi: 10.1111/jvim.15509
33. Trefz FM, Lorenz I, Constable PD. Electrocardiographic findings in 130 hospitalized neonatal calves with diarrhea and associated potassium balance disorders. *J Vet Intern Med.* (2018) 32:1447–61. doi: 10.1111/jvim.15220
34. Adin D, Atkins C, Londoño L, Del Nero B. Correction of serum chloride concentration in dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med.* (2021) 35:51–7. doi: 10.1111/jvim.15998
35. Meltesen HS, Bohn AA. Using corrected serum chloride and predicted bicarbonate concentrations to interpret acid-base status in dogs. *Vet Clin Pathol.* (2012) 41:509–17. doi: 10.1111/j.1939-165X.2012.00469.x
36. Kim JH. Multicollinearity and misleading statistical results. *Korean J Anesthesiol.* (2019) 72:558–69. doi: 10.4097/kja.19087
37. Calgagno V. Model selection and multimodel inference made easy. (2020). Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/glmulti/index.html> (Accessed March 12, 2024).
38. Rothman K, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins (2008).
39. Rademacher G. Behandlung des Tenesmus beim Kalb mittels epiduraler Alkoholnästhesie. *Tierärztl Umschau.* (2004) 59:635–45.
40. Grünberg W, Constable P, Schröder U, Staufenbiel R, Morin D, Rohn M. Phosphorus homeostasis in dairy cows with abomasal displacement or abomasal volvulus. *J Vet Intern Med.* (2005) 19:894–8. doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02784.x
41. Gomez DE, Lofstedt J, Arroyo LG, Wichtel M, Muirhead T, Stämpfli H, et al. Association of unmeasured strong ions with outcome of hospitalized beef and dairy diarrheic calves. *Can Vet J.* (2017) 58:1086–92.
42. Constable PD, Thomas E, Boisrame B. Comparison of two oral electrolyte solutions for the treatment of dehydrated calves with experimentally-induced diarrhoea. *Vet J.* (2001) 162:129–40. doi: 10.1053/tvjl.2000.0553
43. Deelen SM, Leslie KE, Steele MA, Eckert E, Brown HE, DeVries TJ. Validation of a calf-side β -hydroxybutyrate test and its utility for estimation of starter intake in dairy calves around weaning. *J Dairy Sci.* (2016) 99:7624–33. doi: 10.3168/jds.2016-11097
44. Yildirim I, Hur E, Magden K, Ilikhan S, Engin H, Can M, et al. Serum sulphate levels in hemodialysis patients. *Int J Nephrol.* (2019) 2019:1063514. doi: 10.1155/2019/1063514
45. Michalk D, Klare B, Manz F, Schärer K. Plasma inorganic sulfate in children with chronic renal failure. *Clin Nephrol.* (1981) 16:8–12.
46. Niwa T. Organic acids and the uremic syndrome: protein metabolite hypothesis in the progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol.* (1996) 16:167–82.
47. Friend SC, Stockdale PH. Experimental *Eimeria bovis* infection in calves: a histopathological study. *Can J Comp Med.* (1980) 44:129–40.
48. Jaiswal V, Brar APS, Sandhu BS, Das SL. Faecal prevalence and histopathological evaluation of coccidiosis in bovine calves. *J Parasit Dis.* (2023) 47:550–5. doi: 10.1007/s12639-023-01590-x
49. Mundt HC, Bangoura B, Rinke M, Rosenbruch M, Dausgies A. Pathology and treatment of *Eimeria zuernii* coccidiosis in calves: investigations in an infection model. *Parasitol Int.* (2005) 54:223–30. doi: 10.1016/j.parint.2005.06.003
50. Stockdale PH. The pathogenesis of the lesions produced by *Eimeria zuernii* in calves. *Can J Comp Med.* (1977) 41:338–44.
51. El-Manyawe SM, Abdel Rahman M, Abd El Aal A, Kamal A, Snoussi S. Prevalence of some protozoa and its effects on biochemical changes in goats in Cairo, Marsa Matrouh, and El-Wadi El-Gadid provinces. *Egypt J Comp Pathol Clin Path.* (2010) 23:102–15.
52. Bertin FR, Reising A, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD. Clinical and clinicopathological factors associated with survival in 44 horses with equine Neorickettsiosis (Potomac horse fever). *J Vet Intern Med.* (2013) 27:1528–34. doi: 10.1111/jvim.12209
53. Trefz FM, Lorenz I, Constable PD. Effects of profound acidemia on the dynamic glucose and insulin response and plasma potassium and phosphorus concentrations during an intravenous glucose tolerance test in neonatal calves. *J Dairy Sci.* (2017) 100:9163–76. doi: 10.3168/jds.2017-12690
54. Cirak VY, Kowalik S, Bürger H-J, Zahner H, Clauss W. Effects of *Eimeria separata* infections on Na⁺ and Cl⁻ transport in the rat large intestine. *Parasitol Res.* (2004) 92:490–5. doi: 10.1007/s00436-004-1077-9
55. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock.* (1998) 9:364–8. doi: 10.1097/00024382-199805000-00009
56. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, Cappi SB, Biselli PJ, Libório AB, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med.* (2009) 37:2733–9. doi: 10.1097/ccm.0b013e3181a59165
57. Wilkes P. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol.* (1998) 84:1740–8. doi: 10.1152/jappl.1998.84.5.1740
58. Dunkel B, Dodson F, Chang YM, Slovis NM. Retrospective evaluation of the association between hyponatremia and neurological dysfunction in hospitalized foals (2012–2016): 109 cases. *J Vet Emerg Crit Care.* (2020) 30:66–73. doi: 10.1111/vec.12906
59. Collins NM, Axon JE, Carrick JB, Russell CM, Palmer JE. Severe hyponatraemia in foals: clinical findings, primary diagnosis and outcome. *Aust Vet J.* (2016) 94:186–91. doi: 10.1111/avj.12446
60. Brunner JE, Redmond JM, Haggart AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol.* (1990) 27:61–6. doi: 10.1002/ana.410270110
61. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int.* (1989) 35:69–75. doi: 10.1038/ki.1989.9
62. Jolley WR, Bardsley KD. Ruminant Coccidiosis. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* (2006) 22:613–21. doi: 10.1016/j.cvfa.2006.07.004
63. Fanelli H. Observations on "nervous" coccidiosis in calves. *Bovine Pract.* (1983) 18:50–3. doi: 10.21423/bovine-vol1983no18p50-53
64. Radostits OM, Stockdale PH. A brief review of bovine coccidiosis in Western Canada. *Can Vet J.* (1980) 21:227–30.
65. Isler CM, Bellamy JE, Wobeser GA. Labile neurotoxin in serum of calves with "nervous" coccidiosis. *Can J Vet Res.* (1987) 51:253–60.
66. Isler CM, Bellamy JE, Wobeser GA. Characteristics of the labile neurotoxin associated with nervous coccidiosis. *Can J Vet Res.* (1987) 51:271–6.
67. Isler CM, Bellamy JE, Wobeser GA. Pathogenesis of neurological signs associated with bovine enteric coccidiosis: a prospective study and review. *Can J Vet Res.* (1987) 51:261–70.
68. Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. Disturbances of free water, electrolytes, acid-base balance, and oncotic pressure. In: *Veterinary Medicine: A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats.* Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W, editors. St Louis: Elsevier Health Sciences (2017). 113–47.
69. Byers SR, Lear AS, Van Metre DC. Sodium balance and the dysnatremias. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* (2014) 30:333–50. doi: 10.1016/j.cvfa.2014.03.003
70. Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. The prevalence and clinical relevance of hyperkalemia in calves with neonatal diarrhoea. *Vet J.* (2013) 195:350–6. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.07.002
71. Trefz FM, Lorch A, Zitzl J, Kutschke A, Knubben-Schweizer G, Lorenz I. Risk factors for the development of hypokalemia in neonatal diarrheic calves. *J Vet Intern Med.* (2015) 29:688–95. doi: 10.1111/jvim.12541
72. Lewis L, Phillips R. Diarrheic induced changes in intracellular and extracellular ion concentrations in neonatal calves. *Ann Rech Vétér.* (1973) 4:99–111.
73. Lorenz I. Untersuchungen zum Vorkommen erhöhter Serumglukosekonzentrationen bei Kälbern mit Durchfall. *Tierärztl Prax Ausgabe G Grosstiere Nutztiere.* (2001) 29:291–4.
74. Ronan A, Azad AK, Rahman O, Phillips RE, Bennis ML. Hyperglycemia during childhood diarrhoea. *J Pediatr.* (1997) 130:45–51. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70309-3
75. Rabinowitz L, Joffe BI, Abkiewicz C, Shires R, Greef MC, Settel HC. Hyperglycaemia in infantile gastroenteritis. *Arch Dis Child.* (1984) 59:771–5. doi: 10.1136/adc.59.8.771
76. Constable PD, Muir WW, Binkley PF. Hypertonic saline is a negative inotropic agent in normovolumic dogs. *Am J Phys.* (1994) 267:H667–77. doi: 10.1152/ajpheart.1994.267.2.H667
77. Gann DS, Drucker WR. Hemorrhagic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* (2013) 75:888–95. doi: 10.1097/TA.0b013e3182a686ed
78. De Meyer F, Eeckhaut V, Ducatelle R, Dhaenens M, Daled S, Dedeurwaerder A, et al. Host intestinal biomarker identification in a gut leakage model in broilers. *Vet Res.* (2019) 50:46. doi: 10.1186/s13567-019-0663-x
79. Goossens E, Debysier G, Callens C, De Gussem M, Dedeurwaerder A, Devreese B, et al. Elevated faecal ovalotransferrin concentrations are indicative for intestinal barrier failure in broiler chickens. *Vet Res.* (2018) 49:51. doi: 10.1186/s13567-018-0548-4
80. Sarmin M, Begum M, Islam F, Afroze F, Shahrin L, Sharifuzzaman, et al. Factors associated with severe sepsis in diarrheal adults and their outcome at an urban hospital, Bangladesh: a retrospective analysis. *PLoS One.* (2021) 16:e0257596. doi: 10.1371/journal.pone.0257596
81. Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Crit Care.* (2013) 17:R106. doi: 10.1186/cc12756
82. Zheng X, Li Y, Cheng Q, Wang L. Predictive value of ionized calcium for prognosis of sepsis in very low birth weight infants. *J Inflamm Res.* (2022) 15:3749–60. doi: 10.2147/jir.S369431

83. Luschni MA, Fletcher DJ, Schoeffler GL. Incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006-2007). *J Vet Emerg Crit Care.* (2010) 20:406–12. doi: 10.1111/j.1476-4431.2010.00553.x
84. Holowaychuk MK, Hansen BD, DeFrancesco TC, Marks SL. Ionized hypocalcemia in critically ill dogs. *J Vet Intern Med.* (2009) 23:509–13. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0280.x
85. Hurcombe SD, Toribio RE, Slovis NM, Saville WJ, Mudge MC, Macgillivray K, et al. Calcium regulating hormones and serum calcium and magnesium concentrations in septic and critically ill foals and their association with survival. *J Vet Intern Med.* (2009) 23:335–43. doi: 10.1111/j.1939-1676.2009.0275.x
86. Waldron MR, Nonnecke BJ, Nishida T, Horst RL, Overton TR. Effect of lipopolysaccharide infusion on serum macromineral and vitamin D concentrations in dairy cows. *J Dairy Sci.* (2003) 86:3440–6. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)73948-4
87. Griel LC Jr, Zarkower A, Eberhart RJ. Clinical and clinicopathological effects of *Escherichia coli* endotoxin in mature cattle. *Can J Comp Med.* (1975) 39:1–6.
88. Carlstedt F, Eriksson M, Kiiski R, Larsson A, Lind L. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: effects of calcium administration. *Crit Care Med.* (2000) 28:2909–14. doi: 10.1097/00003246-200008000-00037
89. Toribio RE, Kohn CW, Hardy J, Rosol TJ. Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced endotoxemia. *J Vet Intern Med.* (2005) 19:223–31. doi: 10.1111/j.1939-1676.2005.tb02686.x
90. Holowaychuk MK, Birkenheuer AJ, Li J, Marr H, Boll A, Nordone SK. Hypocalcemia and hypovitaminosis D in dogs with induced endotoxemia. *J Vet Intern Med.* (2012) 26:244–51. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00886.x
91. Cekmen B, Koylu R, Akilli NB, Gunaydin YK, Koylu O, Atis SE, et al. Ionized calcium level predicts in-hospital mortality of severe sepsis patients: a retrospective cross-sectional study. *J Acute Dis.* (2021) 10:247–51. doi: 10.4103/2221-6189.330743
92. Yan D, Xie X, Fu X, Pei S, Wang Y, Deng Y, et al. U-shaped association between serum calcium levels and 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective analysis of the mimic-iii database. *Shock.* (2023) 60:525–33. doi: 10.1097/shk.0000000000002203
93. Holowaychuk MK, Martin LG. Review of hypocalcemia in septic patients. *J Vet Emerg Crit Care.* (2007) 17:348–58. doi: 10.1111/j.1476-4431.2007.00246.x
94. Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernström H, Stridsberg M, Ljunggren O, et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med.* (2000) 28:93–9. doi: 10.1097/00003246-200001000-00015
95. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med.* (1987) 107:36–41. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-36
96. Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Crit Care Med.* (1992) 20:251–62. doi: 10.1097/00003246-199202000-00014
97. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *J Parenter Enter Nutr.* (2019) 43:181–93. doi: 10.1002/jpen.1451
98. Kim S, McClave SA, Martindale RG, Miller KR, Hurt RT. Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship? *Am Surg.* (2017) 83:1220–7. doi: 10.1177/000313481708301123
99. Chisti MJ, Pietroni MA, Smith JH, Bardhan PK, Salam MA. Predictors of death in under-five children with diarrhoea admitted to a critical care ward in an urban hospital in Bangladesh. *Acta Paediatr.* (2011) 100:e275–9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02368.x
100. Uysal G, Sökmen A, Vidinlisan S. Clinical risk factors for fatal diarrhea in hospitalized children. *Indian J Pediatr.* (2000) 67:329–33. doi: 10.1007/bf02820679
101. Rosenberger G. Die Klinische Untersuchung des Rindes. 3rd ed. Berlin, Germany: Parey (1990).
102. Moritz A, Kraft W, Dürr UM, Bauer N. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin. 7th ed. Stuttgart: Schattauer (2014).
103. Lumsden JH, Mullen K, Rowe R. Hematology and biochemistry reference values for female Holstein cattle. *Can J Comp Med.* (1980) 44:24–31.



Supplementary Material

Supplementary Table S1. Spearman's coefficients of correlation between selected clinicopathologic findings in 118 calves with Eimeria-associated diarrhea.

	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	SID ₃	SID ₅	SID _{eff}	USI	AG	SIG	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	L-lac	TP	Alb	P	Urea	Crea	Gluc	
pH	1.0.																						
pCO ₂	0.45**	1.0.																					
pO ₂	0.18 ^{NS}	0.01 ^{NS}	1.0.																				
HCO ₃ ⁻	0.92**	0.72**	0.12 ^{NS}	1.0.																			
BE	0.95**	0.66**	0.16 ^{NS}	0.99**	1.0.																		
SID ₃	0.33**	0.31**	-0.16 ^{NS}	0.37**	0.36**	1.0.																	
SID ₅	0.48**	0.46**	-0.04 ^{NS}	0.55**	0.54**	0.86**	1.0.																
SID _{eff}	0.89**	0.68**	0.13 ^{NS}	0.97**	0.96**	0.44**	0.62**	1.0.															
USI	0.66**	0.47**	0.23*	0.70**	0.70**	-0.21*	-0.09 ^{NS}	0.67**	1.0.														
AG	-0.63**	-0.49**	-0.26*	-0.69**	-0.69**	0.32*	0.08 ^{NS}	-0.59**	-0.90**	1.0.													
SIG	0.67**	0.47**	0.26*	0.71**	0.72**	-0.24*	0.01 ^{NS}	0.69**	0.95**	-0.95**	1.0.												
Na ⁺	0.20*	0.29**	0.34**	0.28*	0.29*	0.14 ^{NS}	0.16 ^{NS}	0.24**	0.21*	-0.27**	0.24**	1.0.											
K ⁺	-0.44**	-0.35**	-0.38**	-0.49**	-0.50**	0.07 ^{NS}	0.00 ^{NS}	-0.42**	-0.59**	0.58**	-0.56**	-0.41**	1.0.										
Cl ⁻	0.03 ^{NS}	0.13 ^{NS}	0.39**	0.09 ^{NS}	0.10 ^{NS}	-0.23*	-0.16 ^{NS}	0.04 ^{NS}	0.24*	-0.35**	0.30**	0.90**	-0.37**	1.0.									
Ca ²⁺	-0.22*	-0.00 ^{NS}	0.33**	-0.15 ^{NS}	-0.13 ^{NS}	-0.16 ^{NS}	-0.14 ^{NS}	-0.13 ^{NS}	-0.02 ^{NS}	-0.04 ^{NS}	0.02 ^{NS}	0.61**	-0.07 ^{NS}	0.70**	1.0.								
L-Lac	-0.32**	-0.27**	-0.30*	-0.37**	-0.38**	0.21*	-0.20*	-0.35**	-0.35**	0.58**	-0.59**	-0.29**	0.31**	-0.38**	-0.18 ^{NS}	1.0.							
TP	-0.43**	-0.22*	-0.10 ^{NS}	-0.41**	-0.42**	0.16 ^{NS}	0.11 ^{NS}	-0.19*	-0.34**	0.58**	-0.36**	-0.23*	0.35**	-0.24*	0.03 ^{NS}	0.20*	1.0.						
Alb	-0.43**	-0.15 ^{NS}	-0.10 ^{NS}	-0.38**	-0.39**	0.20*	0.14 ^{NS}	-0.19*	-0.36**	0.55**	-0.37**	-0.10 ^{NS}	0.31**	-0.12 ^{NS}	0.19*	0.21*	0.87**	1.0.					
P	-0.51**	-0.27*	-0.33**	-0.51**	-0.52**	0.27*	0.01 ^{NS}	-0.44**	-0.73**	0.76**	-0.73**	-0.38**	0.56**	-0.44**	-0.23*	0.48**	0.48**	0.45**	1.0.				
Urea	-0.46**	-0.39**	-0.36**	-0.51**	-0.52**	0.12 ^{NS}	-0.01 ^{NS}	-0.44**	-0.60**	0.67**	-0.62**	-0.69**	0.49**	-0.69**	-0.51**	0.46**	0.50**	0.41**	0.80**	1.0.			
Crea	-0.42**	-0.33**	-0.35**	-0.46**	-0.47**	0.22*	0.09 ^{NS}	-0.40**	-0.65**	0.70**	-0.65**	-0.52**	0.57**	-0.57**	-0.40**	0.43**	0.44**	0.38**	0.80**	0.83**	1.0.		
Gluc	-0.29*	-0.16 ^{NS}	-0.27*	-0.29*	-0.31**	0.13 ^{NS}	-0.03 ^{NS}	-0.23*	-0.33**	0.44**	-0.43**	-0.45**	0.34**	-0.46**	-0.15 ^{NS}	0.49**	0.32**	0.27*	0.39**	0.45**	0.38**	1.0.	

** $P < 0.001$, * $P < 0.05$, ^{NS} not significant

pCO₂ = partial pressure of carbon dioxide, BE = base excess, AG = anion gap. A_{tot} = concentration of non-volatile weak acids, SID₃ = strong ion difference calculated from three strong ions, SID₅ = strong ion difference calculated from five strong ions, SID_{eff} = effective strong ion difference, USI = unidentified strong ions, SIG = strong ion gap, L-Lac = L-lactate, TP = total protein, Alb = albumin, Crea = creatinine, Gluc = glucose

IV. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Da es in der Literatur kaum Untersuchungen zu labordiagnostischen Veränderungen bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose gab und die vorhandenen Studien meist auf experimentellen Untersuchungen beruhten, war es das Ziel dieses Dissertationsprojektes, retrospektiv die klinischen und labordiagnostischen Befunde der betroffenen Kälber aus der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München in Oberschleißheim auszuwerten. Der Schwerpunkt wurde hierbei vor allem auf die Evaluation von Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes gelegt. Außerdem sollten prognostisch-relevante Faktoren in Bezug auf einen negativen Therapieausgang dieser Kälber identifiziert werden.

1. Diskussion der Ergebnisse

1.1. Klinische und labordiagnostische Befunde

Von den in dieser Studie eingeschlossenen 118 Kälbern zeigten 97 Kälber, neben den für Kokzidiose typischen klinischen Symptomen wie blutigem Durchfall, Tenesmus, Änderungen im Verhalten sowie im Stehvermögen, interessanterweise auch eine Dehydration (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005; RADEMACHER, 2013; CONSTABLE et al., 2017).

In der Literatur ist eine Dehydration nicht ausdrücklich für Kälber mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall beschrieben, sondern vor allem eine bekannte Folgeerscheinung, die an Neugeborenenendurchfall erkrankte Kälber zeigen (CONSTABLE et al., 1998b; TREFZ et al., 2013a; TREFZ et al., 2013b; CONSTABLE et al., 2020). Ein möglicher Grund dafür, dass in dieser Studie ein so großer Anteil an Kälbern dehydriert war, kann unter anderem die vorselektierte Population an Patienten sein, denn meist werden nur sehr schwer-erkrankte Tiere in der Klinik vorstellig. LORENZ et al. (1998) beschrieben bei Kälbern mit Kokzidiose nur eine moderate Dehydration und gingen davon aus, dass diese über einen längeren Zeitraum entstanden ist, während neugeborene Durchfallkälber sehr schnell hochgradig austrocknen können. Bei den 82,8 % der Kälber in unserer Studie, die bei Hospitalisation klinische Anzeichen einer Dehydration aufwiesen, war zwar zum Teil bekannt, wie lange der Durchfall bestand, allerdings nicht, wie rasch sich die Austrocknung im Laufe des Krankheitsgeschehens vor dem Klinikaufenthalt entwickelte. Wenn man die Dehydration bei Einlieferung nach dem Grad des Enophthalmus beurteilt, war der Schweregrad der Austrocknung allerdings bei den von uns ausgewerteten Probanden ähnlich verteilt wie in einer Studie von TREFZ et al. (2012b)

mit 116 an Neugeborenenendurchfall erkrankten Kälbern.

Neugeborene Kälber mit Durchfall werden aufgrund des, im Vergleich zu Kokzidiose, schneller voranschreitenden Krankheitsverlaufes zügiger mit Infusionen und Elektrolyttränke behandelt als ältere Tiere mit Durchfall (LORENZ et al., 1998). Kälber mit Neugeborenenendurchfall können u.a. durch den Anfall von D-Laktat, durch eine Hypoglykämie, eine Hyperkaliämie, die Entwicklung einer Sepsis und durch die Dehydration schnell in einen kritischen Zustand geraten. Das klinische Bild von betroffenen Kälbern ist dabei typischerweise durch eingeschränktes Stehvermögen, schwachen oder fehlenden Saug- und Lidreflex, Depression und allgemeine Schwäche charakterisiert (LOFSTEDT et al., 1999; LORENZ, 2004b, 2004a; TREFZ et al., 2013b). Durch Schäden am Dünndarm gelangen unverdaute Kohlenhydrate in den Dickdarm, wo anschließend durch die bakterielle Fermentation von Milch D-Laktat gebildet wird. Die Anhäufung von D-Laktat im Serum verursacht zentralnervöse Erscheinungen und ist deshalb für eine Vielzahl der genannten klinischen Erscheinungen verantwortlich, wobei eine Beeinträchtigung des Lidreflexes das Kardinalsymptom einer D-Laktatämie darstellt (LORENZ, 2004a; LORENZ et al., 2005; TREFZ et al., 2012a). Die Hyper-D-Laktatämie wird bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall mit Natriumbikarbonat zum Ausgleich der metabolischen Azidose und weiterer Infusionstherapie zur Rehydratation behandelt, wodurch sich der Zustand der Kälber schnell bessert (LORENZ & VOGT, 2006; TREFZ et al., 2012b). Der genaue Wirkmechanismus dieser Behandlung ist noch nicht endgültig verstanden - es wird aber ein Zusammenhang von Natriumbikarbonat und der Rehydratation mit einer verminderten D-Laktat-Bildung und einem besseren D-Laktat-Metabolismus vermutet (LORENZ & GENTILE, 2014). Eine Hyper-D-Laktatämie ist bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall nicht mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (LORENZ, 2004b; TREFZ et al., 2017a), eine Hyper-L-Laktatämie und Hypoglykämie hingegen schon (TREFZ et al., 2016; TREFZ et al., 2017a). Der Anstieg von L-Laktat ist neben der ausgeprägten Dehydration auch ein Zeichen von Gewebeschäden und einer Sepsis (PANG & BOYSEN, 2007), was bei Kälbern, bei schwer kranken neonatalen Fohlen (CORLEY et al., 2005; WOTMAN et al., 2009; BORCHERS et al., 2013) und auch in der Humanmedizin nachgewiesen wurde (BAKKER et al., 1991; BAKKER et al., 1996; DUKE et al., 1997).

Dadurch, dass Kokzidiose primär den Dickdarm und nicht den Dünndarm betrifft, entsprechen die Symptome von Kokzidiose-bedingtem Durchfall durch die fehlende D-Laktat-Bildung nicht denen von Neugeborenenendurchfall (EWASCHUK et al., 2003; EWASCHUK et al., 2004; LORENZ, 2009; TREFZ et al., 2012a; LORENZ & GENTILE, 2014; CONSTABLE et al., 2017).

Bei neonatalen Kälbern mit Durchfall führt die Dehydratation und Azidose außerdem zu einer Hyperkaliämie und damit zu Störungen der Reizweiterleitung am Herzen, was Muskelschwäche und Symptome wie z.B. Festliegen zur Folge hat (TREFZ et al., 2013a; TREFZ et al., 2018). Ähnliche Erscheinungen in Bezug auf die Hyperkaliämie und Azidämie wurden auch bei Menschen mit Cholera-Durchfall beobachtet (CARPENTER et al., 1967). Die Kälber mit klinischer Kokzidiose aus unserer Studie zeigten - wie auch Kälber mit Neugeborenenendurchfall - eine durch die schwere Dehydratation bedingte Hyperkaliämie und teilweise Anzeichen einer Sepsis.

Im Gegensatz zu Kälbern mit Neugeborenenendurchfall entwickeln Kälber mit Kokzidiose allerdings vermehrt eine Hyperglykämie anstatt einer Hypoglykämie. Eine Hypoglykämie infolge eines Durchfallgeschehens ist bei Neugeborenen ebenfalls häufig mit einer Sepsis und dadurch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (CONSTABLE et al., 1991; HOLLIS et al., 2008; BALLOU et al., 2011; TREFZ et al., 2016). Eine Hypoglykämie deutet allgemein auf einen kritischen Gesundheitszustand mit metabolischen Imbalancen, Mangelernährung und auch auf das Vorhandensein eines akuten Abdomens wie z.B. einer Peritonitis hin (TREFZ et al., 2016).

In dieser Studie allerdings kam, im Vergleich zu Neugeborenenendurchfall, eine Hypoglykämie bei keinem der Kälber mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall vor, hier wurde bei 71,2 % der Kälber eine Hyperglykämie festgestellt. Auch in anderen Studien zu älteren Kälbern mit Durchfall wurde eine vermehrt vorkommende Hyperglykämie beobachtet (LORENZ et al., 1998; LORENZ, 2000, 2001). In einer Studie zu Kälbern mit „Mucosal Disease“ beobachtete LORENZ (2000) eine positive Korrelation der Serumglukosekonzentration mit dem Grad der Dehydratation und der Albuminkonzentration und eine negative Korrelation mit der Natriumkonzentration. Außerdem ist beschrieben, dass auch eine Stressreaktion – auch als Folge auf eine Hypovolämie – und eine Azidose eine erhöhte Serumglukosekonzentration verursachen können (SPIRER & BOGAIR, 1970; RONAN et al., 1997; LORENZ et al., 1998; LORENZ, 2000). Mehrere Studien aus der Humanmedizin beschrieben, dass nach der Rehydratation von Kindern mit Durchfall und starker Dehydratation deren Hyperglykämie wieder in eine Normoglykämie übergeht (SPIRER & BOGAIR, 1970; STEVENSON & BOWYER, 1970; MANDELL & FELLERS, 1974; RABINOWITZ et al., 1984). Und auch die negative Korrelation der Glukose- zur Natriumkonzentration deutet auf einen Zusammenhang der Serumglukosekonzentration mit der Schwere des Durchfalls und somit dem Grad der Dehydratation hin, da bei gravierendem Durchfall Natrium über den Kot verloren gehen kann (LORENZ et al., 1998; LORENZ, 2000). Die im Unterschied dazu vorkommende

Hypoglykämie bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall kann u.a. dadurch erklärt werden, dass diese eine beschränkte Speicherkapazität für Glykogen haben und deshalb im Krankheitsfall nur limitiert Glukose mobilisieren können (LORENZ, 2000).

Neben der unterschiedlichen klinischen Erscheinung von Kälbern mit Kokzidiose im Vergleich zu Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall ist eine weitere Erklärung für die spätere Therapie bei Kokzidiose, dass ältere Kälbern den intestinalen Flüssigkeitsverlust über einen längeren Zeitraum durch Wasseraufnahme kompensieren können und eine Dehydration deshalb erst später klinisch sichtbar wird. Ihnen steht aufgrund eines altersabhängigen Managements in vielen Betrieben bereits Wasser zur freien Verfügung, wohingegen nur noch selten Elektrolyttränken angeboten werden (LORENZ et al., 1998; CONSTABLE et al., 2020). Auch neugeborenen Kälbern mit Durchfall müsste Wasser zur freien Verfügung stehen, denn in §11 Abschnitt 2 der Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung ist vorgeschrieben, dass „jedes über zwei Wochen alte Kalb jederzeit Zugang zu Wasser in ausreichender Menge und Qualität“ haben muss. Nach eigener Erfahrung aus der Nutztierpraxis wird diese Vorschrift aber nicht immer umgesetzt und Kälbern wird immer wieder Wasser erst dann angeboten, wenn sie deutlich älter sind. DAUGSCHIES et al. (1997) fanden in ihrer Studie außerdem heraus, dass Kälber mit Kokzidiose aufgrund des vermehrten Flüssigkeitsverlustes über den Darm ihr Harnvolumen reduzieren und so ihren Wasserhaushalt länger stabil halten können. Dagegen werden die klinischen Zeichen einer Dehydration wie z.B. Enophthalmus und Depression bei neugeborenen Kälbern mit Durchfall sehr schnell sichtbar (CONSTABLE et al., 2020).

Zusammengefasst sind dies einige der Gründe, warum ältere Kälber mit Durchfall klinisch weniger schnell entgleisen als neugeborene Kälber mit Durchfall und oftmals erst deutlich später einem Tierarzt vorstellig werden (CONSTABLE et al., 2020).

Obwohl also sowohl Kälber mit Neugeborenen- als auch mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall dehydriert sein können und sich die Verteilung in beiden Gruppen gemäß dem Grad der Dehydration bei Einlieferung in eine Überweisungsklinik ähnlich darstellt, kann man davon ausgehen, dass sich dieses Bild zu unterschiedlichen Zeitpunkten im jeweiligen Krankheitsverlauf zeigt. Hier wäre es interessant, den zeitlichen Verlauf des Dehydrationsgrades, der klinischen Erscheinungen und der labordiagnostischen Werte bei älteren Kälbern mit Kokzidiose im Vergleich zu Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall zu untersuchen. Vor allem die Veränderung der labordiagnostischen Werte im zeitlichen Verlauf könnte einen deutlichen Mehrwert bei der Bestimmung von negativ prognostischen Faktoren haben, wie das z.B. auch für den Verlauf der Plasma-L-Laktat-Konzentration in der

Humanmedizin und auch bei Fohlen herausgefunden wurde (BAKKER et al., 1996; TENNENT-BROWN et al., 2010).

Beim Nachweis einer Dehydration liegt außerdem die Vermutung nahe, dass man im Blutbild der Tiere eine Hämokonzentration nachweisen kann (SALEH et al., 2022). Dies konnten wir bei unserer Studienpopulation nicht feststellen, da der Hämatokritwert mit durchschnittlich 37,7 % im Tierart-spezifischen Referenzbereich lag. Es darf allerdings nicht vernachlässigt werden, dass es bei Kokzidiose zu Blutungen in das Darmlumen kommt und dass die der Dehydration folgende Hämokonzentration und die enterale Blutungen gegenläufige Prozesse darstellen (STOCKDALE et al., 1981).

Bereits vorhandene Studien zeigten, dass Kälber mit Kokzidiose eine stärkere Hyponatriämie und Hypochlorämie aufweisen als Kälber mit Neugeborenenendurchfall (FITZGERALD, 1967; STOCKDALE et al., 1981; DAUGSCHIES et al., 1997; LORENZ et al., 1998; BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a; BANGOURA et al., 2007). Die hohe Prävalenz einer Hyponatriämie von 90,7 % in unserer Studie und auch deren starke Ausprägung bestätigen diese Aussage. Hier kann erneut die Studie von LORENZ et al. (1998) aufgegriffen werden, in der festgestellt wurde, dass Kälber mit Kokzidiose die ausgeprägte Hyponatriämie erst dadurch entwickeln, dass sie anders gemanagt und gehalten werden und eine tierärztliche Behandlung potentiell später erhalten als neugeborene Kälber mit Durchfall. Durch die Aufnahme des angebotenen Wassers dehydrieren Kälber mit Kokzidiose nur langsam, gleichzeitig fehlt aber oft das Angebot von Elektrolyttränken oder Salzlecksteinen und so können sie im Laufe der Erkrankung gravierende Elektrolytverschiebungen entwickeln (LORENZ et al., 1998). Eine ausgeprägte Hyponatriämie ist somit auf jeden Fall ein Anzeichen für eine länger andauernde, schwere Kokzidiose. Bei mit *Neorickettsia risticii*-infizierten Pferden beschrieben BERTIN et al. (2013) einen Zusammenhang zwischen einer niedrigen Natrium- und Chloridkonzentration und dem Ausmaß der Kolitis bei den betroffenen Tieren. Durch die vom Erreger verursachten Schäden an der Mukosa des Kolons ist die Reabsorption von Natrium und Chlorid vermindert. Bei Pferden kann laut BERTIN et al. (2013) das Ausmaß der Hyponatriämie und Hypochlorämie deshalb auch genutzt werden, um die Schwere der Erkrankung und damit die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Therapieausgang einzuschätzen, eine gravierende Hyponatriämie und Hypochlorämie war bei den erkrankten Pferden außerdem mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. FITZGERALD (1967) und DAUGSCHIES et al. (1997) beschrieben in ihren Studien zu Kälbern mit klinischer Kokzidiose auch Dickdarmschäden und dadurch den Verlust von Natrium über den Darm als Ursache der Hyponatriämie, was die Tiere anfänglich bei moderaten Darmschäden sehr lange kompensieren können. Sowohl die Studien

von FITZGERALD (1967) und DAUGSCHIES et al. (1997) als auch von LORENZ et al. (1998) lassen vermuten, dass durch das Angebot von Elektrolyttränken oder einem Salzleckstein den Tieren die Möglichkeit geboten wäre, ihren krankheitsbedingten Elektrolytverschiebungen selbst entgegenzuwirken und somit vielleicht nicht in einen kritischen Krankheitszustand zu geraten.

Eine Hypochlorämie trat in der hier vorliegenden Studie ebenfalls bei 76,3 % der Kälber auf (Publikation). Der Korrelationskoeffizient zwischen der Natrium- und Chloridkonzentration liegt bei $r_s = 0,90$ und zeigt somit, dass Natrium und Chlorid bei Kokzidiose in ähnlichem Maße abfallen. Dies ist für Erkrankungen, die in erster Linie den Dickdarm betreffen, typisch, denn, wie bereits im Zusammenhang mit Hyponatriämie beschrieben, können durch die Schäden in der Mukosa Natrium und Chlorid im Kolon nicht mehr rückresorbiert werden (BERTIN et al., 2013). Die Daten unserer Studie bestätigen somit vorhergehende Studien, welche bereits eine Hyponatriämie und Hypochlorämie bei einer *Eimeria spp.* – Infektion beobachteten (FITZGERALD, 1967; DAUGSCHIES et al., 1997; LORENZ et al., 1998; BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a; BANGOURA et al., 2007; SALEH et al., 2022).

Der Zusammenhang von Elektrolytverschiebungen, v.a. von Natrium mit nervösen Symptomen als Zeichen der in der Literatur beschriebenen „Nervösen Kokzidiose“, konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden (FANELLI, 1983; SPROWLS, 1995) und wird auch allgemein im Patientengut der Klinik für Wiederkäuer nicht gesehen. Nur ein Tier dieser Studienpopulation zeigte eindeutige zentralnervöse Symptome wie Hängen des rechten Auges und Ohres und scheinbar zeitweise Blindheit, allerdings wurde bei der Sektion des betroffenen Tieres eine Zerebrokortikalnekrose nachgewiesen. Die genaue Pathogenese des Krankheitsbildes der „Nervösen Kokzidiose“ ist noch nicht geklärt. Es wurde neben möglichen histologischen Veränderungen die Beteiligung von Endotoxinen und auch der Zusammenhang mit Elektrolytverschiebungen diskutiert (FANELLI, 1983; ENESS, 1985; JOLLEY & BARDSLEY, 2006). Histologische Veränderungen am Gehirn konnten bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht im Zusammenhang mit einer „Nervösen Kokzidiose“ festgestellt werden (RADOSTITS & STOCKDALE, 1980; FANELLI, 1983; ISLER et al., 1987a; JUBB, 1988). Isler beschrieb in seiner Studie, dass bei Mäusen, welchen intravenös Serum von Kälbern mit „Nervöser Kokzidiose“ verabreicht wurde, auch nervöse Symptome ausgelöst werden konnten und erklärte dies durch das Vorhandensein eines labilen Neurotoxins, welches bei „Nervöser Kokzidiose“ im Kreislauf zirkuliert (ISLER et al., 1987c, 1987b). Dessen pathophysiologische Bedeutung bei einer „Nervösen Kokzidiose“ konnte aber noch nicht weiter geklärt werden. Als Elektrolytverschiebungen werden unter anderem Hypomagnesiämie und Hypokalzämie, die

auch das Krankheitsbild der Weidetetanie bzw. der Gebärparese bei Kühen auslösen, diskutiert, aber nicht nachgewiesen (FANELLI, 1983). FANELLI (1983) beschrieb in einer Studie, dass Kälber, denen frühzeitig im Verlauf einer „Nervösen Kokzidiose“ Kalzium, Magnesium und Glukose verabreicht wurde, eine bessere Überlebenschance hatten. ENESS (1985) benannte Anämie, Hypomagnesiämie, Hypoglykämie, Avitaminose A, eine Toxämie und Hyponatriämie gepaart mit Hypochlorämie als mögliche Ursachen der zentralnervösen Ausprägung der Kokzidiose, wobei er Hyponatriämie und Hypochlorämie als die wahrscheinlichste Ursache ansah. Bei hospitalisierten Fohlen wurde bereits ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Natriumkonzentration im Plasma und nervösen Symptomen beobachtet (DUNKEL et al., 2020). In weiteren Studien in Bezug auf Menschen bzw. Ratten wurde außerdem herausgefunden, dass die zu schnelle Korrektur einer Hyponatriämie bei diesen Spezies histologische Schäden am ZNS verursacht und so, wie bereits beschrieben, zu zeitweisen nervösen Symptomen führen kann (STERNS et al., 1989; BRUNNER et al., 1990; CONSTABLE et al., 2020). BRUNNER et al. (1990) beschrieben in ihrer Studie bei einer zu schnellen intravenösen Korrektur der Hyponatriämie eine zentrale pontine Myelinolyse und andere Autoren beschrieben zusätzliche extrapontine demyelinisierende Läsionen im Gehirn (STERNS et al., 1989; VERBALIS et al., 2013; CONSTABLE et al., 2020; DUNKEL et al., 2020). Diese histologischen Veränderungen werden osmotisches Demyelinisierungssyndrom genannt (VERBALIS et al., 2013). Auch wenn in unserer Studienpopulation kein Fall von „Nervöser Kokzidiose“ beobachtet wurde, kann dennoch ein möglicher direkter Zusammenhang zwischen einer Hyponatriämie und einem negativen Outcome nicht ausgeschlossen werden, wie auch die Ergebnisse der univariablen Analyse zur Ermittlung von prognostischen Faktoren zeigen (Publikation, Tabelle 5). CONSTABLE et al. (2020) beschrieben in ihrem Übersichtsartikel, dass Kälber mit klinischer Kokzidiose und einer Natriumkonzentration im Plasma von > 125 mmol/l die bestehende Hyponatriämie ausgleichen können, wenn man ihnen einen Eimer mit 150 g NaCl in 10 Liter Wasser (Natriumkonzentration 256 mmol/l) und einen zweiten Eimer mit reinem Wasser zum Trinken zur Verfügung stellt. Ist die Natriumkonzentration bei < 125 mmol/l, sollten die Kälber zusätzlich zu einem Wassereimer intravenös NaCl mit einer Natriumkonzentration, die 10 – 15 mmol/l höher ist als die tatsächliche Plasmakonzentration des Kalbes, erhalten. Die Konzentration sollte alle 24 Stunden angepasst werden, bis die Hyponatriämie ausgeglichen ist (CONSTABLE et al., 2020). Anderweitig bestehe auch laut CONSTABLE et al. (2020) die Gefahr, dass durch den zu schnellen Ausgleich der Hyponatriämie histologische Schäden am ZNS entstehen. Die Studie von DUNKEL et al. (2020) zu hospitalisierten Fohlen machte

ähnliche Angaben: um die Gefahr einer Demyelinisierung zu vermeiden, wird geraten, eine Hyponatriämie in den ersten sechs Stunden der Therapie mit einem Anstieg um 4 – 8 mmol/l zur gemessenen Plasmakonzentration auszugleichen und anschließend mit einem angestrebten Anstieg von maximal 10 mmol/l fortzufahren und den Wert täglich anzupassen. Die Studien von STERNS et al. (1989) und BRUNNER et al. (1990) bestätigten, dass ein schneller Ausgleich der Hyponatriämie zu hohe Risiken mit sich bringt und man deshalb auf eine an den Patienten adaptierte, langsamere Therapie zurückgreifen sollte.

Außerdem zeigten in der vorliegenden Studie 17 Tiere (14,2 %) eine Hypokaliämie und 36 Tiere (30,0 %) eine Hyperkaliämie. FITZGERALD (1967) wies in seiner experimentellen Studie mit *Eimeria bovis* infizierten Kälbern einen deutlichen Anstieg des Kaliumkonzentrationen bei Tieren mit einem weit fortgeschrittenen Krankheitszustand kurz vor deren Tod nach. DAUGSCHIES et al. (1997) wiederum konnten bei ihren experimentell mit *Eimeria bovis* infizierten Tieren einen Verlust von Kalium über den Kot erkennen. Eine Hypo- und Hyperkaliämie wurde auch für Neugeborenenendurchfall beschrieben (TREFZ et al., 2013a; TREFZ et al., 2013b; TREFZ et al., 2015a): während eine Hypokaliämie bei Durchfall durch den Verlust von Kalium über den Kot entsteht und auch mit einer schlechten Tränkeaufnahme assoziiert ist, wird die Entwicklung einer Hyperkaliämie durch eine Störung der Homöostase zwischen intra- und extrazellulären Raum erklärt, welche u.a. durch eine Azidose verursacht wird (LEWIS & PHILLIPS, 1973). Außerdem spielt die Dehydration und die damit verbundene verminderte glomeruläre Filtrationsrate eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer Hyperkaliämie (TREFZ et al., 2013a). Da auch Kälber mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine Azidose entwickeln und dehydriert sind, ist davon auszugehen, dass die Pathogenese der Hyperkaliämie bei Kälbern mit Kokzidiose der bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall entspricht (LEWIS & PHILLIPS, 1973; TREFZ et al., 2013a). Darauf deutet insbesondere der Zusammenhang zwischen erhöhten Plasmakaliumkonzentrationen und erniedrigten Blut-pH-Werten bzw. erhöhten Serumphosphatkonzentrationen (als Ausdruck der Dehydration) hin (Abbildung 1, Publikation).

Hyperkaliämie verursacht Muskelschwäche und Störungen der Reizweiterleitung am Herzen, welche durch eine verlängerte Dauer des QRS-Komplexes, hohe und spitz zulaufende T-Wellen, dem Vorkommen eines Vorhofstillstandes und lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen charakterisiert sind (LEWIS & PHILLIPS, 1973; WELDON et al., 1992; TREFZ et al., 2018). Dadurch können bei den betroffenen Kälbern folglich Symptome wie beispielsweise eine eingeschränkte Stehfähigkeit bis hin zu Festliegen ausgelöst werden

(TREFZ et al., 2013b; TREFZ et al., 2018), was auch bei den Probanden der hier vorliegenden Studie dokumentiert war (Publikation). Zudem verstärkt eine Hyponatriämie, welche in dieser Studie bei 90,7 % der Probanden nachgewiesen wurde, die kardiotoxischen Effekte einer Hyperkaliämie (TREFZ et al., 2018). Der Zusammenhang von Natrium und Kalium kann wiederum aber auch therapeutisch genutzt werden. Beim Ausgleich der Hyponatriämie durch eine hypertone Kochsalzlösung werden auch die toxischen Effekte der Hyperkaliämie abgeschwächt, wie in Studien zu Kälbern mit Durchfall (CONSTABLE, 1999b), Hunden (KAPLAN et al., 2000) und Menschen (GARCIA-PALMIERI, 1962) nachgewiesen wurde. WEISBERG (2008) beschrieb bei Patienten in der Humanmedizin, dass eine Behandlung mit hypertoner Kochsalzlösung zwar eine Möglichkeit darstellt, um eine Hyperkaliämie zu managen, beschränkte dies aber auf Patienten, die gleichzeitig eine Hyponatriämie aufweisen und sprach auch die osmotischen Risiken einer hypertonen NaCl-Lösung an. Für ihn ist bei einer Hyperkaliämie als Infusionstherapie Kalzium das Mittel der Wahl, da durch Kalzium die myokardialen Effekte der Hyperkaliämie direkt antagonisiert werden und dieser Weg auch für normokalzämische Patienten kein Risiko darstellt (WEISBERG, 2008). TREFZ et al. (2017b) verglichen in einer Studie bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall die Effizienz von hypertoner 7,5 % Natriumchloridlösung, 8,4 % Natriumbikarbonatlösung und 46,2 % Glukoselösung bei der Behandlung einer Hyperkaliämie. Sowohl die hypertone Natriumchloridlösung als auch die Natriumbikarbonatlösung senkten die Kaliumkonzentration deutlich ab, wobei mit Natriumbikarbonat schneller ein stärkerer Abfall zu sehen war, der auch länger anhielt (TREFZ et al., 2017b). Der Hintergrund des Effekts von intravenöser Gabe von Natriumbikarbonat auf die Kaliumkonzentration ist nicht abschließend geklärt. Hier wird der Einfluss auf die Natriumkonzentration, die Volumenexpansion des Plasmas und die Alkalinisierung diskutiert (TREFZ et al., 2017b). Bei einem Therapieversuch mit intravenöser Verabreichung von hypertoner Natriumchlorid- als auch Natriumbikarbonatlösung ist aber zu beachten, dass neben dem positiven Effekt auf die Kaliumkonzentration der gleichzeitige schnelle Ausgleich einer vorhandene Hyponatriämie zu osmotischen Schäden des zentralen Nervensystems führen kann (STERNS et al., 1989; BRUNNER et al., 1990; VERBALIS et al., 2013; DUNKEL et al., 2020). Diese bereits angesprochenen histologischen Schäden sind zum jetzigen Zeitpunkt nur für humane Patienten (BRUNNER et al., 1990) und Ratten (STERNS et al., 1989) beschrieben, nicht aber für Kälber mit Neugeborenenendurchfall oder Kokzidiose-bedingtem Durchfall. Da bei Kokzidiose die Hyponatriämie gemäß unseren Ergebnissen deutlich ausgeprägter ist als bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall, sollte dieser Aspekt aber vor allem bei Kokzidiose bei einer intravenösen Gabe einer Natriumbikarbonat- oder Natriumchloridlösung nicht

vernachlässigt werden. BRUNNER et al. (1990) nannten eine Natriumkonzentration im Plasma von < 105 mmol/l als Risiko für eine pontine Demyelinisierung. Diesbezüglich ist anzumerken, dass eine derartig niedrige Plasmanatriumkonzentration bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall in der Regel nicht und bei Kälbern mit Kokzidiose nur in seltenen Fällen gesehen wird. Trotz der positiven Effekte bei Behandlung einer Hyperkaliämie, empfiehlt auch CONSTABLE (1999b), dass eine Hyponatriämie bei Kälbern mit Durchfall allgemein langsam ausgeglichen werden sollte. Und auch KAPLAN et al. (2000) bestätigten dies in ihrer Studie zum Ausgleich einer Hyperkaliämie mittels einer isotonen und hypertonen Natriumchloridlösung bei Hunden, indem sie sagten, dass eine hypertone Lösung zwar etwas schneller kardiale Arrhythmien therapiert, diese aber aufgrund der osmotischen Folgen vor allem bei niereninsuffizienten Patienten mit Vorsicht zu betrachten ist.

Eine wichtige Erkenntnis der labordiagnostischen Auswertungen war außerdem, dass es auch bei Kälbern mit klinischem Kokzidiose-bedingtem Durchfall zu deutlichen Störungen des Säure-Basen-Haushaltes kommt. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu bereits vorhandenen Studien, die herausfanden, dass Kälber mit Kokzidiose im Gegensatz zu neugeborenen Kälbern mit Durchfall keinen oder nur einen moderaten Abfall des Blut-pH-Wertes und der Bikarbonat-Konzentration aufweisen (BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a; BANGOURA et al., 2007; CONSTABLE et al., 2020). Von den in der hier vorliegenden Studie ausgewerteten 118 Kälber hatten 98 (81,7 %) nach dem Henderson-Hasselbalch-Modell eine Säure-Basen-Störung, wobei eine Erhöhung der Phosphatkonzentration mit 30,2 % den Großteil der pH-Wert-Variation erklärte (Publikation). Hier wird der Zusammenhang der Azidämie zur Dehydration der Tiere deutlich, die auch bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall und Kälbern mit akutem Abdomen mit einer Gewebhypoxie und einer verminderten glomerulären Filtrationsrate in Folge einer Austrocknung assoziiert ist (GRÜNBERG et al., 2005; TREFZ et al., 2013a; TREFZ et al., 2015b; TREFZ et al., 2023).

Der Zusammenhang der Dehydration zur Azidose wird auch durch die negative Korrelation ($r_s = -0,69$) zwischen der Bikarbonatkonzentration und der erhöhten Anionenlücke deutlich. Unidentifizierte starke Ionen (USI), für welche bei Neugeborenenenddurchfall bereits ein Zusammenhang zur Dehydration nachgewiesen wurde (TREFZ et al., 2013a; TREFZ et al., 2015b), sind auch in der hier vorliegenden Studie ursächlich für einen Großteil der pH-Wert-Variationen (Tabelle 2, Publikation). Auch bei den Kälbern mit Kokzidiose lässt sich der Anstieg der Konzentration an USI, zu denen unter anderem harnpflichtige Substanzen wie z.B. Sulfat, Urat und Oxalat, aber potentiell auch D-Laktat, β -Hydroxybutyrat und weitere nicht definierte Stoffe gehören, mit großer Wahrscheinlichkeit durch die Dehydration und deren

labordiagnostische Veränderungen erklären. Insbesondere die berechneten Korrelationskoeffizienten zwischen USI und der Serumkonzentration von Harnstoff ($r_s = -0,60$) und Kreatinin ($r_s = -0,65$) lassen diesen Rückschluss zu. Wenn man an Kälber mit Neugeborenenenddurchfall denkt, wäre ein Anstieg von D-Laktat auch eine mögliche Erklärung zur Herkunft der USI. In der Klinik für Wiederkäuer der LMU München wird D-Laktat nicht standardmäßig bei Eingangsbloodproben von Kälbern, die älter als 21 Tage sind, gemessen, weshalb im Rahmen der Studie nur bei 27 Tieren D-Laktatwerte bestimmt wurden. Diese lagen alle im Referenzbereich und zeigten keinen Zusammenhang zum USI-Wert. Wie bereits erwähnt wurde, muss man hier beachten, dass die Erreger Auswirkungen auf unterschiedliche Lokalisationen im Darm haben, denn Neugeborenenenddurchfall betrifft den Dünndarm und Kokzidiose den Dickdarm. Durch die Dünndarmschäden bei Neugeborenenenddurchfall gelangen unverdaute Kohlenhydrate in den Dickdarm, wo es dann durch die bakterielle Fermentation von Milch zur Entstehung von D-Laktat kommen kann (LORENZ, 2004b; LORENZ et al., 2005; LORENZ & GENTILE, 2014; TREFZ et al., 2015b). Somit ist sowohl die Lokalisation bei Kokzidiose eine andere als auch ist die Grundlagen der Pathogenese für die Bildung von D-Laktat nicht vollständig gegeben, da einige der Kälber unserer Studie bereits von der Milch abgesetzt waren. Ein Anstieg von β -Hydroxybutyrat wurde bei dehydrierten Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall und negativer Energiebilanz durch diätetische Maßnahmen (CONSTABLE et al., 2001) und auch bei älteren Kälbern während des Absetzens gemessen (DEELEN et al., 2016). In der hier vorliegenden Studie wurde in Bezug auf β -Hydroxybutyrat aber ebenfalls kein Zusammenhang zu den USI festgestellt. Bei einem kleinen Teil der Tiere unserer Studie lagen Werte für β -Hydroxybutyrat vor, diese zeigten aber keine Abweichung aus dem Referenzbereich.

Eine nähere Definition der im Zusammenhang mit Dehydration anfallenden USI wäre auch in Bezug auf die Pathogenese der „Nervöser Kokzidiose“ sehr interessant. Bei Menschen und Pferden wurde bei akutem und chronischem Nierenversagen durch den Anfall von harnpflichtigen Stoffen eine urämische Enzephalopathie ausgelöst, die sich u.a. durch Krämpfe und neurologische Ausfälle darstellte (BOUCHARD et al., 1994; FRYE et al., 2001; BAUMGAERTEL et al., 2014). Dies führt zur Vermutung, dass auch urämische Neurotoxine mit bei der Entstehung einer „Nervösen Kokzidiose“ beteiligt sein könnten. Ein Anstieg der USI wurde nicht nur in unserer Studie bei Kälbern mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall beobachtet und konnte nicht genauer definiert werden, sondern wurde auch bei Kälbern mit Neugeborenenenddurchfall und chirurgischen abdominalen Notfällen beobachtet (TREFZ et al., 2013a; TREFZ et al., 2015b; GOMEZ et al., 2017; TREFZ et al., 2023). GOMEZ et al. (2017)

vermuteten in einer Studie bei durchfallkranken Kälbern im Alter von bis zu 28 Tagen einen Zusammenhang der Gewebehypoxie und des anaeroben Metabolismus, die der Dehydration folgen, mit einem Anstieg der USI, was auch unsere Vermutungen zur Verbindung der USI mit der Dehydration bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose bestätigen würde. Weitere Studien vermuteten einen Zusammenhang des Anstiegs von USI mit einem allgemeinen hypoxischen Zustand des Organismus (KAPLAN & KELLUM, 2008), mit einer hohen Konzentration von Aminosäuren, Harnsäure und anderen organischen Säuren (MOVIAT et al., 2008) oder auch den Zusammenhang mit einem metabolischen Schock und einer dadurch erhöhten Konzentration von Azetat und Citrat (BRUEGGER et al., 2007). Trotz vieler Vermutungen ist die Ursache hinter dem Anstieg der USI aber nicht abschließend geklärt. Die metabolische Azidose sollte allerdings auf jeden Fall bei der intravenösen Flüssigkeitstherapie von Kälbern mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall beachtet werden. Anders als CONSTABLE et al. (2020) in ihrem Review zusammenfassten, dass allein isotone Natriumchloridlösung die bevorzugte Infusionslösung für dehydrierte Kälber mit klinischer Kokzidiose ist, sollten auch Natriumbikarbonatlösungen verwendet werden, die als Mittel der Wahl für die Korrektur einer metabolischen Azidose beim Kalb angesehen werden (LORENZ & VOGT, 2006; BERCHTOLD, 2009; TREFZ et al., 2012b).

1.2. Prognostische Modelle

Bei den beiden prognostischen Modellen fällt auf, dass sie sich in Bezug auf ionisiertes Kalzium und Leukozyten überschneiden und beide Modelle sowohl klinische als auch labordiagnostische Parameter miteinbeziehen. Um über das Outcome von Kälbern mit klinischer Kokzidiose ein Urteil zu fällen, ist es also wichtig, dass auch explizit das klinische Bild des Patienten berücksichtigt wird und nicht nur dessen labordiagnostische Werte beachtet werden. Die prognostischen Parameter beider Modelle lassen sich allgemein mit der Dauer und Schwere der Erkrankung und dem Vorhandensein einer systemischen Entzündungsreaktion erklären.

Beeinträchtigungen der Stehfähigkeit kommen unter anderem dann zustande, wenn der Organismus bereits über einen längeren Zeitraum belastet und geschwächt wurde. Im Laufe der andauernden Kokzidiose dehydrieren die Kälber und es kommt zu Elektrolytverschiebungen u.a. zu einer Hyperkaliämie. Diese weist, wie bereits im Zusammenhang mit Neugeborenenendurchfall beschrieben, durch das Auftreten einer Muskelschwäche sowie möglicherweise durch die kardiotoxischen Effekte einen Zusammenhang mit der Stehfähigkeit der Tiere auf (TREFZ et al., 2013b; TREFZ et al., 2018). Die Hyponatriämie und der damit

verbundene Anstieg des K^+/Na^+ -Verhältnisses verstärken die kardiotoxische Folgen der Hyperkaliämie und haben damit ebenfalls einen Einfluss auf die Stehfähigkeit (TREFZ et al., 2018). Auch ein als Folge auf die Dehydration auftretender hypovolämischer Schock kann die Stehfähigkeit der Kälber beeinflussen (BERCHTOLD, 2009).

Da Kälber mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall den Flüssigkeitsverlust potentiell länger kompensieren können als neugeborenen Durchfallkälber (FITZGERALD, 1967; DAUGSCHIES et al., 1997; LORENZ et al., 1998; CONSTABLE et al., 2020) und dabei eine ähnliche Reduktion der Natrium- und der Chloridkonzentration zeigen, ändern sich die Werte der SID_3 ($SID_3 = cNa^+ + cK^+ - cCl^-$) nicht oder werden nur leicht reduziert (BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007a; BANGOURA et al., 2007; SALEH et al., 2022). Dennoch kommen gemäß unseren Ergebnissen auch bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose geringfügige Störungen der SID_3 vor, welche insbesondere mit Veränderungen des venösen Blut-pH-Wertes assoziiert sind (Tabelle 2 und Abbildung 2, Publikation). Tritt durch eine Dehydration und die damit verbundene Anhäufung von L-Laktat auch ein Abfall der Starke Ionen Differenz (SID_5) auf, so ist dies ein weiteres Zeichen dafür, dass die Erkrankung bereits länger andauert [$SID_5 = cNa^+ + cK^+ + cCa^{2+} - cCl^- - c(L\text{-Laktat})$].

Auch der Zusammenhang zwischen einem negativen Therapieausgang und einem schlechten oder kachektischen Ernährungszustand [in dieser Studie bei 40 der 118 Kälber (33,9 %)] lässt sich durch die Dauer und Schwere der Erkrankung erklären. Sowohl in der Humanmedizin (RYTTER et al., 2014; BOURKE et al., 2016) als auch in der Tiermedizin (ULLREY, 1993; SAKER, 2006) wurde nachgewiesen, dass Mangelernährung oftmals bereits chronische Schäden verursacht und einen geschwächten Organismus zur Folge hat, der keine vollständige Immunabwehr und Regenerationsfähigkeit mehr bieten kann. Der Ernährungszustand zeigt, wie gravierend die Erkrankung ist und wie lange die Kokzidiose im Herkunftsbetrieb bereits andauerte, bevor das Kalb in der Klinik vorstellig wurde (FITZGERALD & MANSFIELD, 1972; BANGOURA & DAUGSCHIES, 2007b). Auch Spurenelemente wie Eisen, Kupfer, Selen, Zink und Kobalt gehen bei Kokzidiose-bedingtem Durchfall vermehrt verloren, was die Stoffwechselforgänge der betroffenen Tiere beeinträchtigt (DENIZHAN & KOZAT, 2022). In der Humanmedizin gibt es einige Studien, in denen bei mangelernährten Kindern mit Durchfall eine, im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern mit Durchfall, erhöhte Mortalität beobachtet wurde (UYSAL et al., 2000; CAULFIELD et al., 2004; AL-SAADY et al., 2006; NAHAR et al., 2010; CHISTI et al., 2011; PATEL et al., 2012). Ein Zusammenhang zwischen dem Ernährungszustand und einem erhöhten Risiko für einen negativen Therapieausgang wurde auch bei Kälbern mit Neugeborenenendurchfall dokumentiert (TREFZ et al., 2017a).

Eine Leukozytose ist beim Menschen u.a. als Folge einer Ulzerativen Kolitis und der damit verbundenen Entzündungsreaktion bekannt und hat auch bei Kokzidiose ihren Ursprung bei den durch *Eimeria spp.*-Stadien verursachten histopathologischen Veränderungen im Darm (LEVINE & ENGLE, 1969). Eine klinische Infektion mit *Eimeria zuernii* oder *Eimeria bovis* verursacht gravierende Schäden an der Darmschleimhaut, wobei vor allem das Kolon und das Zäkum betroffen sind (STOCKDALE, 1977; STEP et al., 2002; JOLLEY & BARDSLEY, 2006; SULTANA et al., 2015; CONSTABLE et al., 2017). Das Darmepithel ist entzündet, zeigt Einblutungen und Ödeme und es bilden sich Fibrinschichten im Lumen. Aufgrund der Invasion der Erreger sind sowohl die Villi, die Krypten als auch die Drüsen der Schleimhaut pathologisch verändert. Besonders deutlich ist die Abflachung der Villi und damit eine Änderung des Krypten-Villi-Verhältnisses zu beobachten, ebenso eine Hyperplasie der Becherzellen (JAISWAL et al., 2023). Gleichzeitig sind vermehrt Lymphozyten sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten in der Schleimhaut zu finden (STOCKDALE, 1977; MUNDT et al., 2005; JAISWAL et al., 2023). Histologische Untersuchungen von STOCKDALE (1977) ergaben, dass bei schweren Infektionen zwischen Tag 18 und 21 in den betroffenen Darmabschnitten fast keine Epithelzellen mehr vorhanden sind und dass die Kapillargefäße der Lamina propria freiliegen. Dies belegte auch die Untersuchung von SHARMA und JAL JANGIR (2018) bei einem mit *Eimeria spp.* infizierten Büffel-Kalb, bei welchem die Enteritis in der Pathologie insbesondere durch eine Denudation des Schleimhautepithels gekennzeichnet war. Durch diese gestörte Barriere der Darmschleimhaut können, wie beim sogenannten in der Literatur beschriebenen „Leaky gut syndrome“, Endotoxine aus dem Darminhalt in den Blutkreislauf gelangen (DE PUNDER & PRUIMBOOM, 2015; RODRIGUEZ-JIMENEZ et al., 2019). In der Humanmedizin ist das „Leaky gut syndrome“ als eine der möglichen Ursachen für entzündliche Darmerkrankungen wie z.B. Morbus Crohn und Ulzerative Colitis in Diskussion (DE PUNDER & PRUIMBOOM, 2015; MICHIELAN & D'INCA, 2015). Dadurch, dass Endotoxine in den Blutkreislauf gelangen, kann eine Endotoxämie und, der Reaktion des Immunsystems folgend, eine Leukozytose ausgelöst werden (DE PUNDER & PRUIMBOOM, 2015). Für Geflügel-Kokzidiose wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Schäden der Darmschleimhaut, wie die Verkürzung der Villi und einem verminderten Zusammenhalt der Tight Junctions, und einer systemischen Entzündungsreaktion beschrieben (DE MEYER et al., 2019). Dieser Zusammenhang wurde auch bei der Milchkuh in Bezug auf Schäden der Darmschleimhaut durch Hitzestress bzw. Ketose beschrieben, denn Stress kann bei Milchkühen eine erhöhte intestinale Permeabilität zur Folge haben, wobei ebenfalls LPS aus dem Darm ins Blut gelangen, das Immunsystem aktivieren und eine Entzündungsreaktion auslösen können

(RODRIGUEZ-JIMENEZ et al., 2019). Auch beim Pferd verursachen verschiedene GIT-Erkrankungen eine Dysfunktion der intestinalen Barriere (STEWART et al., 2017). In Bezug auf den Zusammenhang zwischen Leukozytose und einem erhöhten Risiko für einen negativen Therapieausgang gibt es aus der Humanmedizin eine Studie zu Klinikpatienten, die innerhalb des Studienzeitraumes in der Notaufnahme aufgenommen wurden. Hier wurde herausgefunden, dass Patienten mit Leukozytose vermehrt an einer infektiösen Erkrankung litten, öfters stationär aufgenommen werden mussten und häufiger verstarben (LAWRENCE et al., 2007). Eine andere humanmedizinische Studie zeigte auch, dass bei allen in einem gewissen Zeitraum im Krankenhaus eingelieferten Patienten, unabhängig eines vorangehenden entzündlichen Geschehens, eine Leukozytose mit einer erhöhten Mortalität einherging (ASADOLLAHI et al., 2010; ASADOLLAHI et al., 2011). Die genannten Studien lassen vermuten, dass auch bei unseren Daten der Parameter „systemische Entzündungsreaktion (SIRS)“, bei welchem zwei von vier Kriterien (Leukozyten < 5 G/L oder > 12 G/L; IKT $< 38,5$ °C oder $> 39,5$ °C; Tachykardie > 120 /min; Tachypnoe > 36 /min) erfüllt sein mussten, mit dem Therapieausgang der betroffenen Tiere assoziiert wäre. Dieser wies allerdings univariat keinen signifikanten Zusammenhang (p -Wert 0,17) zum Outcome der Kälber auf. Allerdings steht das SIRS-System zur Definition einer Sepsis in der Humanmedizin bereits seit einigen Jahren in Kritik. VINCENT (1997) und auch MARIK (2002) kamen in ihren Studien zu dem Schluss, dass ein großes Problem hierbei ist, dass die Definition von SIRS zu sensitiv und zu wenig spezifisch ist und außerdem kein Unterschied zwischen einer infektiösen und einer nicht-infektiösen Sepsis gemacht wird. So wurde das SIRS-System bereits zu einer qSOFA-Skala (quick Sequential Organ Failure Assessment) weiterentwickelt, welche aber nicht allgemein anerkannt wird und ebenfalls Schwächen mit sich bringt (MARIK & TAEB, 2017; JARAMILLO-BUSTAMANTE et al., 2020). Dass in unseren Daten SIRS nicht mit dem Therapieausgang der Kälber assoziiert war, obwohl dies für andere Parameter, die für eine systemische Entzündungsreaktion sprechen, der Fall war, ist deshalb möglicherweise mit der begrenzten Aussagekraft des Parameters SIRS zu begründen. Die Leukozytose deutet neben den klinischen Symptomen, einer Hypokalzämie und einer Hypoalbuminämie auf eine systemische Entzündungsreaktion hin (RILEY & RUPERT, 2015) und ist deshalb ein schlüssiger prädiktiver Parameter zur Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Kälbern mit klinischer Kokzidiose.

Wie auch bei der Leukozytose lässt sich in humanmedizinischen Studien ein Zusammenhang von Hypokalzämie mit erhöhter Organdysfunktion und Sterblichkeit bei septischen Patienten nachweisen, unter anderem in den Studien von CEKMEN et al. (2021) und FERREIRA et al.

(2003). In der Studie von CEKMEN et al. (2021) wurden 145 intensivmedizinisch behandelte Patienten untersucht, von denen 113 verstarben. Die moribunden Patienten hatten eine signifikant niedrigere Serumkalziumkonzentration als die Überlebenden, wobei der Cut-Off für einen positiven Therapieausgang beim Menschen bei $> 0,93$ mmol/l festgelegt wurde (CEKMEN et al., 2021). Hypokalzämie hat in der Humanmedizin bei septischen Patienten je nach Studie eine Prävalenz von 15 % (ZIVIN et al., 2001) bis 88 % (ZALOGA, 1992). In unserer Studie hatten 20,3 % der Kälber eine Plasmakonzentration des ionisierten Kalziums $< 1,05$ mmol/l, was bei der Entscheidungsbaumanalyse der identifizierte Grenzwert für ein erhöhtes Risiko für einen negativen Therapieausgang war. Erklärungen für den Zusammenhang zwischen einem niedrigen ionisierten Kalzium und einer Sepsis schließen eine verminderte Parathormonkonzentration durch Schädigung der Nebenschilddrüse oder aufgrund von Suppression durch u.a. Zytokine, TNF_α , Interleukin-6 mit ein. Es wird aber auch ein Zusammenhang mit Hypo- und Hypermagnesiämie, einer inadäquaten Vitamin D Versorgung oder einer Resistenz der Nebenschilddrüse auf Vitamin D diskutiert (ZALOGA & CHERNOW, 1987; LIND et al., 2000). Die Hypokalzämie scheint eine Schutzreaktion des Körpers zu sein, um bei einer akuten Entzündung eine hohe Auswanderung von Kalzium ins Gewebe und damit verbundenen Zellschäden zu vermeiden (ZALOGA, 2000; HOLLAND et al., 2002). Die Studie von MALCOLM et al. (1989) fand heraus, dass durch die Gabe von Kalzium an Ratten mit septischem Schock deren Mortalität erhöht wurde. Hierdurch könnte man allgemein darauf schließen, dass die Gabe von Kalzium bei der primären Therapie einer Sepsis kontraindiziert ist. Die Studie von STEELE et al. (2013) wies bei 55,1 % humaner Patienten, die mit Sepsis ins Krankenhaus eingeliefert wurden, eine Hypokalzämie nach und stellte außerdem fest, dass sich die Mortalität bei den Patienten, bei denen sich die Kalziumkonzentration innerhalb von vier Tagen nach Einlieferung nicht normalisierte, verdoppelte (STEELE et al., 2013). Außerdem zeigten STEELE et al. (2013) in dieser Studie, dass die Gabe von Kalzium bei Einlieferung weder die Mortalität der Patienten noch die Normalisierung der Kalziumkonzentration beeinflusste. Ebenso ist bei adulten Rindern (GRIEL et al., 1975; WALDRON et al., 2003), Pferden (TORIBIO et al., 2005) und Hunden (HOLOWAYCHUK et al., 2012) nach einer experimentell induzierten Endotoxämie eine Hypokalzämie nachgewiesen. Durch die Darmschäden und das daraus resultierende „Leaky gut syndrome“ verlieren Kälber mit klinischer Kokzidiose unter anderem auch vermehrt Kalzium über den Kot (DAUGSCHIES et al., 1988; DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005) und auch bei Kühen mit akutem Abdomen wird eine Beteiligung des „Leaky gut“ an einer Hypokalzämie vermutet (VAN METRE et al., 2005). Zusammenfassend kann man sagen, dass Kälber mit derartig

schweren Darmschäden und einer daraus folgenden Hypokalzämie häufiger versterben als weniger schlimm betroffene Tiere (Abbildung 5, Publikation).

Der Zusammenhang zwischen der Hypoalbuminämie und einer erhöhten Mortalitätsrate (p -Wert = 0,024) kann einerseits durch die Schwere der Schäden an der Darmschleimhaut und den damit verbundenen Blutverlust erklärt werden. Andererseits ist Albumin als ein negatives akute Phase Protein bekannt. Das heißt, dass der Abfall der Albuminkonzentration ebenfalls auf das Vorhandensein einer Entzündungsreaktion und auf eine Akute-Phase-Reaktion hinweisen kann, welche zu einer Extravasation und einer verringerten hepatischen Albuminsynthese führt (KIM et al., 2017; SOETERS et al., 2019). Beispielsweise wurde bei Hunden mit einer Parvovirose-Enteritis eine Hypoalbuminämie nachgewiesen und auch hier wurde ein Zusammenhang mit dem Vorhandensein einer Sepsis und dem vermehrt negativen Therapieausgang diskutiert (KOCATURK et al., 2010). Außerdem deutet eine Hypoalbuminämie darauf hin, dass die Erkrankung bereits länger andauert, denn neben einer Entzündungsreaktion senkt auch Mangelernährung und der katabole Zustand eines Organismus dessen Albuminkonzentration (SOETERS et al., 2019). Eine Hypoalbuminämie wurde bereits als Folgeerscheinung einer Kokzidiose beim Kalb beschrieben, allerdings wurde hierbei nie der Zusammenhang zur Mortalitätsrate näher untersucht (FITZGERALD, 1964; STOCKDALE et al., 1981; BANGOURA et al., 2007).

Um eine definitive Aussage über das Nicht-Überleben eines Tieres treffen zu können, wird die diagnostische Aussagekraft der beiden prognostischen Modelle als nicht ausreichend erachtet. Die Entscheidungsbaumanalyse erfasst durch eine Sensitivität von 59,6 % Tiere mit einem negativen Therapieausgang nicht sicher, kann aber immerhin durch eine Spezifität von 90,1 % Tiere mit einem positiven Therapieausgang gut identifizieren. Das multivariable binäre logistische Regressionsmodell dagegen identifiziert durch eine Sensitivität von 78,7 % und eine Spezifität von 71,8 % weder Tiere mit negativem noch mit positivem Therapieausgang ausreichend sicher.

Weder die Entscheidungsbaumanalyse noch das multivariable binäre logistische Regressionsmodell sollte deshalb als alleiniges Entscheidungskriterium für die Durchführung einer Therapie von Klinikerinnen und Klinikern herangezogen werden. Dies wird auch durch die positiv prädiktiven Werten (Entscheidungsbaumanalyse 80 %, Regressionsmodell 64,9 %) und negativ prädiktiven Werte (Entscheidungsbaumanalyse 77,1 %, Regressionsmodell 83,6 %) der Modelle verdeutlicht. Dennoch erlauben die Modelle Tiere zu identifizieren, bei denen ein erhöhtes Risiko für einen negativen Therapieausgang besteht und bei denen

möglicherweise aufgrund eines fortgeschrittenen Krankheitszustandes ein höherer Therapieaufwand zu erwarten ist. In diesem Kontext ist zu berücksichtigen, dass in der Nutztiermedizin auch wirtschaftliche Aspekte und insbesondere die Risikobereitschaft der Landwirtin oder des Landwirtes bei der Entscheidung für die Durchführung der Therapie eine Rolle spielen (BOULAY et al., 2014). Außerdem ist einschränkend anzumerken, dass die Modelle in der tierärztlichen Praxis ohne Zugang zu Blutgas- und Hämatologiegeräten nicht anwendbar sind. Man kann sich aber dennoch die Feststellung zu Nutze machen, dass neben den labordiagnostischen Parametern auch die klinische Darstellung des Tieres und der Vorbericht zur Dauer und Schwere der Erkrankung einen gewissen Rückschluss auf die Prognose zulässt. Ferner finden auch zunehmend portable Analysegeräte Eingang in die mobile Nutztierpraxis und es ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren preisgünstige Laborgeräte mit einem hohen Spektrum an labordiagnostischen Parametern auch in der tierärztlichen Praxis zur Verfügung stehen werden (PEIRO et al., 2010; RO et al., 2022; KENDALL et al., 2024).

2. Diskussion der Methoden

Die Kälber, deren Daten ausgewertet wurden, wurden alle zur Behandlung an die Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der Ludwig-Maximilians-Universität München in Oberschleißheim gebracht und es wurden deren standardmäßig erhobenen Laborwerte und klinischen Daten der Patientenakte zur Datengewinnung verwendet. All diese Tiere waren zum Zeitpunkt der Hospitalisation zwischen vier Wochen und fünf Monate alt und hatten Durchfall. Das Alter der Tiere wurde aufgrund der Pathophysiologie von Kokzidiose auf den Zeitraum von vier Wochen bis fünf Monate festgelegt, um so den Großteil der klinisch an Kokzidiose erkrankten Tieren widerzuspiegeln (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005). Es handelte sich hierbei um eine vorselektierte Population an Probanden, da Kälber mit unkompliziertem Kokzidiose-bedingtem Durchfall in der Praxis meist direkt am Hof behandelt werden und erst bei länger andauernden, schwerwiegenden Fällen eine Fahrt in die Klinik in Betracht gezogen wird. Deshalb ist zu beachten, dass die ausgewerteten Daten wohl vermehrt komplizierte Fälle umfassen und nicht exakt den Durchschnitt aller leicht und schwer an Kokzidiose erkrankten Kälbern beschreiben. Außerdem ergibt sich durch das retrospektive Studiendesign der Nachteil, dass nur mit den bereits vorhandenen Dokumentationen und Daten gearbeitet werden konnte. In einigen Fällen waren zum Beispiel die Informationen der von Haustierarzt erfolgten Vorbehandlung nur lückenhaft vorhanden.

Neben dem definierten Alter musste bei allen miteinbezogenen Kälbern ein positiver Nachweis

von *Eimeria spp.*-Oozysten in einer Kotprobe vorhanden sein. Bei der Untersuchung der Kotproben im hauseigenen Labor wurde nicht standardmäßig zwischen pathogenen und apathogenen *Eimeria spp.* unterschieden und auch eine Differentialdiagnostik zu Koinfektionen mit anderen Durchfall-Erregern (z.B. *Giardia duodenalis* oder sogar *Salmonella spp.*) wurde nicht immer durchgeführt. Im Hinblick auf die klinischen Erscheinungen, das Alter der Tiere und vor allem die unterschiedliche Prävalenz der Durchfallerreger-Arten war dennoch bei allen Tieren der hier ausgewählten Studienpopulation eine pathogene *Eimeria spp.* der wahrscheinlichste Erreger für das Durchfallgeschehen. Ferner ist davon auszugehen, dass Kälber mit Kokzidiose, die im gewählten Auswertungszeitraum (Mai 2005 bis August 2023) hospitalisiert wurde, mit hoher Wahrscheinlichkeit in dieser Studie unterrepräsentiert sind. Nur 118 der im Auswertungszeitraum hospitalisierten 210 durchfallkranken Kälber konnten in die Studie aufgenommen werden und hierbei war, neben eines unvollständigen Datensatzes bei 14 Tieren und eines positiven BVDV-Ergebnisses bei vier weiteren Tieren, der Hauptausschlussgrund, dass kein Nachweis von *Eimeria spp.* vorhanden war. Einerseits wird nicht standardmäßig bei allen Kälbern in der Klinik eine Kotdiagnostik durchgeführt, andererseits wurden die Tiere auch oft trotz eines für Kokzidiose typischen klinischen Erscheinungsbildes koproskopisch negativ auf *Eimeria spp.*-Oozysten beprobt. Oozysten können z.B. in der Präpatenz oder durch den Verdünnungseffekt bei schwerem Durchfall schlecht mikroskopisch nachgewiesen werden (DAUGSCHIES & NAJDROWSKI, 2005; CONSTABLE et al., 2017). MALEK und KURAA (2018) wiesen mittels Koproskopie bei 46,7 % der von ihnen untersuchten Studienpopulation *Eimeria spp.* – Oozysten nach, während mittels PCR 88 % derselben Tiere einen positiven Eimeria-Befund hatten. MORGAN et al. (2009) stellten eine höhere Sensitivität der PCR gegenüber der Koproskopie ebenfalls bei Hühnern mit Kokzidiose fest und auch die Ergebnisse der Studien von JOACHIM et al. (2004) zu *Isospora suis* - Infektionen bei Schweinen und von SWEENY et al. (2011) zu Strongylida - Infektionen bei Schafen kamen zu dieser Schlussfolgerung. Aus diesem Grund ist es wahrscheinlich, dass einige der Kälber aufgrund eines falsch negativen Ergebnisses von der Studie ausgeschlossen wurden.

3. Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass auch Kälber mit Kokzidiose-bedingtem Durchfall stark dehydriert sein können, dass sie eine Hyperkaliämie, Azotämie und Azidämie aufgrund einer metabolischen Azidose entwickeln können und dass eine ausgeprägte Hyponatriämie bei diesem Krankheitsbild typisch ist. In dieser Studienpopulation zeigten 57,5 % der Kälber eine

Azidämie, welche mit einer Hyperphosphatämie, einer Hyper-L-Laktatämie, einem Abfall der SID und einer erhöhten Anionenlücke assoziiert war. Bei der Erhöhung der Anionenlücke spielten ungemessene starke Ionen eine wichtige Rolle, die im Rahmen dieser Studie aber nicht genauer identifiziert werden konnten. Eine mögliche Erklärung für den Anstieg der Konzentration der USI findet sich im Anfall harnpflichtiger Substanzen im Blut, der durch die Dehydration und die somit verminderte glomeruläre Filtrationsrate der erkrankten Kälber zustande kommt. Die Ergebnisse dieser Studie helfen Klinikerinnen und Klinikern, anhand der beschriebenen labordiagnostischen Veränderungen eine spezifischere intravenöse Flüssigkeitstherapie einleiten zu können. Bei der Korrektur der Hyponatriämie sollte beachtet werden, dass diese in einem moderaten Tempo erfolgen sollte, um mögliche ZNS-Schäden durch das osmotische Demyelinisierungssyndrom zu vermeiden. Eine bestehende metabolische Azidose sollte zusätzlich durch Infusion von Natriumbikarbonat behandelt werden. Die in zwei unterschiedlichen Modellen erarbeiteten negativ prognostischen Faktoren und der Entscheidungsbaum helfen, dass der Nutzen einer Therapie besser eingeschätzt werden kann, aber nicht, um eine endgültige Aussage zum Therapieausgang zu treffen. Es ist vor allem die Feststellung wichtig, dass neben den labordiagnostischen Werten auch das klinische Erscheinungsbild des Tieres einen wichtigen Aspekt bei der Beurteilung seiner Überlebenschancen darstellt. Um ein Modell mit einer besseren Vorhersagekraft zu entwickeln, sind prospektive Studien zu diesem Thema nötig, welche direkt auf den Höfen stattfinden und eine größere Anzahl an Kälbern und eine umfangreichere Anzahl labordiagnostischer Parameter untersuchen sollten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Andrea Urgibl-Bauer (2025)

Retrospektive Analysen zu Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushalts, sowie zum Therapieerfolg bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose

Kokzidiose ist eine häufige Durchfallerkrankung von Kälbern im Alter von ein bis fünf Monaten, die großes Tierleiden und finanzielle Verluste verursacht. Die Erkrankung wird durch *Eimeria spp.* verursacht, deren Reproduktionszyklus und die durch diese verursachten histopathologischen Veränderungen im Darm bereits gut erforscht sind. Die labordiagnostischen Veränderungen sind hingegen kaum beschrieben und die wenigen Daten, welche es hierzu gibt, basieren überwiegend auf experimentellen Studien. Im Vergleich dazu sind die mit Neugeborenenendurchfall assoziierten labordiagnostischen Veränderungen ausführlich beschrieben. Ziel dieses Dissertationsprojektes war es daher, auch bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose die labordiagnostischen Veränderungen zu beschreiben, wobei der Schwerpunkt hier vor allem auf den Säure-Basen- und Elektrolythaushalt gelegt wurde. Zudem sollten klinische und labordiagnostische Parameter identifiziert werden, die mit einem negativen Therapieausgang bei Kälbern mit klinischer Kokzidiose assoziiert sind.

Zu diesem Zweck wurden retrospektiv die Daten von 118 Kälbern ausgewertet, die aufgrund einer Durchfallerkrankung zwischen Mai 2005 und August 2023 an der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München im Alter zwischen vier Wochen und fünf Monaten hospitalisiert wurden. Ferner musste für die Auswertung ein vollständiges Labor (Blutgas- und Elektrolytanalyse sowie klinische Chemie) und ein positiver Nachweis von *Eimeria spp.* – Oozysten in einer Kotprobe vorliegen.

Die fünf häufigsten dokumentierten klinischen Veränderungen waren bei den 118 Kälbern Dehydration (82,2 %), blutiger Durchfall (80,5 %), Veränderungen im Verhalten (61,0 %), Tenesmus (55,9 %) und eine Einschränkung des Stehvermögens (42,4 %). Die sechs häufigsten labordiagnostischen Befunde waren Hyponatriämie (90,7 %), Hypochlorämie (76,3 %), Azotämie (69,5 %), Hyper-L-Laktatämie (61,9 %), Hyperglykämie (71,2 %) und eine Abweichung der Kaliumkonzentration vom Referenzbereich (44,2 %). Von den 107 hyponatriämischen Kälbern wiesen 75 Kälber eine Plasmanatriumkonzentration von < 120 mmol/l auf. Die Plasma-Natriumkonzentration korrelierte eng mit der Plasma-Chloridkonzentration ($r_s = 0,90$; $p < 0,001$).

Eine Azidämie (Blut-pH-Wert $< 7,33$) wurde bei 57,5 % der Tiere festgestellt und war mit einer Hyper-L-Laktatämie, einer Hyperphosphatämie und dem Vorhandensein von unidentifizierten starken Anionen assoziiert, während eine Alkalämie (Blut-pH-Wert $> 7,37$) nur bei 22,5 % der Kälber vorkam. Insgesamt litten 60,6 % der Kälber an einer metabolischen Azidose und 11,7 % an einer metabolischen Alkalose (Referenzbereich $c\text{HCO}_3^- = 23 - 29$ mmol/l). Außerdem wurde bei 8,3 % der Tiere eine venöse pCO_2 -Azidose und bei 46,7 % eine venöse pCO_2 -Alkalose festgestellt (Referenzbereich $\text{pCO}_2 = 43,5 - 54$ mmHg). Bei 46,7 % der Tiere war die Anionenlücke erhöht - diese zeigte außerdem eine enge Korrelation ($r_s = -0,69$; $p < 0,001$) mit der Bikarbonatkonzentration.

Von den 118 Studienkälber überlebten 71 Tiere (60,2 %) den Klinikaufenthalt, während die restlichen 47 Tiere (39,8 %) während des Klinikaufenthaltes verendeten oder euthanasiert werden mussten. Das erste erstellte prognostische Modell, eine Entscheidungsbaumanalyse, identifizierte drei negativ prognostische Faktoren (Sensitivität 59,6 %; Spezifität 90,1 %): eine ionisierte Plasmakalziumkonzentration $< 1,05$ mmol/l, das Vorhandensein eines schlechten oder kachektischen Ernährungszustandes und eine Leukozytenkonzentration ≥ 16 G/L. In einem zweiten Modellierungsansatz mittels binärer logistischer Regression wurden zusätzlich zur Konzentration von ionisiertem Kalzium [Odds ratio (OR) = 0,011; 95 % Konfidenzintervall (95 % KI): 0,00009 - 1,3222] und zur Leukozytenkonzentration (OR = 1,08; 95 % KI: 1,02 - 1,16), Einschränkungen des Stehvermögens (OR = 6,06; 95 % KI: 1,58 - 23,24), eine Hypoalbuminämie (OR = 0,90; 95 % KI: 0,82 - 0,98) und eine verringerte Starke-Ionen-Differenz (SID₅; OR = 0,91; 95 % KI: 0,82 - 0,99) als Risikofaktoren für einen negativen Therapieausgang identifiziert (Sensitivität 78,7 %, Spezifität 71,8 %).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Kälber mit Eimeria-assoziiertem Durchfall ausgeprägte Störungen des Säure-Basen- und Elektrolythaushaltes wie Hyponatriämie, Hyperkaliämie und Azidämie durch eine metabolische Azidose infolge eines Anstieges der Konzentration von starken Anionen entwickeln können. Außerdem lassen die identifizierten prognostischen Faktoren darauf schließen, dass ein fortgeschrittener Schweregrad der Erkrankung und das Vorhandensein einer systemischen Entzündungsreaktion bei betroffenen Kälbern mit einer geringeren Überlebenschance verbunden sind.

VI. SUMMARY

Andrea Urgibl-Bauer (2025)

Retrospective evaluation of acid-base imbalances, clinicopathologic alterations, and prognostic factors in calves with clinical coccidiosis

Coccidiosis is one of the most common causes of large intestinal diarrhea in calves aged one to five months causing great pain in affected animals and financial losses. In contrast to neonatal calves with diarrhea, there are very few reports about the clinicopathological alterations caused by *Eimeria spp.*, which are mainly based on experimental data. The aim of this study was therefore to describe acid-base and related clinicopathologic alterations in calves with clinical coccidiosis. In addition, this study aimed to identify prognostic variables that were associated with in-hospital mortality.

For this purpose, medical records of 118 calves admitted to the Clinic for Ruminants with Ambulatory and Herd Health Services, LMU Munich, between May 2005 and August 2023 were retrospectively analyzed considering their clinical and clinicopathological findings. All of these 118 animals were four weeks to five months old, suffered from diarrhea, were tested positive for *Eimeria spp.*-oocysts and had a complete clinical and clinicopathologic data set.

The five most common clinical abnormalities included dehydration (82.2%), bloody diarrhea (80.5%), alterations in behavior (61.0%), tenesmus (55.9%) and alterations in posture/ability to stand (42.4%). The six most common clinicopathologic alterations were hyponatremia (90.7%), hypochloremia (76.3%), azotemia (69.5%), hyper-L-Lactatemia (61.9%), hyperglycemia (71.2%) and a deviation of the plasma potassium concentration from the reference range (44.2%). Out of the 107 hyponatremic calves, 75 calves had plasma sodium concentrations < 120 mmol/l. There was a strong correlation between plasma sodium and chloride concentrations ($r_s = 0.90$; $p < 0.001$).

Acidemia (blood pH < 7.33) was found in 57.5% of calves and was associated with hyperphosphatemia, hyper-L-lactatemia and the presence of unidentified strong ions, whereas alkalemia (blood pH > 7.37) was found in 22.5% of calves. In total, 60.6% of all calves had a metabolic acidosis and 11.7% a metabolic alkalosis (reference range $c\text{HCO}_3^- = 23 - 29$ mmol/l). In addition, a venous $p\text{CO}_2$ -acidosis was diagnosed in 8.3% of all animals and a venous $p\text{CO}_2$ -alkalosis in 46.7% (reference range $p\text{CO}_2 = 43.5 - 54$ mmHg). An increased anion gap was present in 46.7% of calves. There was a strong correlation between anion gap and bicarbonate concentration ($r_s = -0.69$; $p < 0.001$).

Regarding all 118 calves included in this study, 71 animals (60.2%) survived and the remaining 47 animals (39.8%) died or were euthanized during the hospital stay. The first prognostic model evolved, a decision tree analysis, identified three negative prognostic factors (sensitivity 59.6%; specificity 90.1%): plasma ionized calcium concentrations < 1.05 mmol/l, a poor or cachectic body condition and initial leucocyte counts $\geq 16 \times 10^9$ cells/L.

The second prognostic model identified in addition to plasma ionized calcium concentration [odds ratio (OR) = 0.011; 95% confidence interval (95% CI): 0.00009 – 1.3222] and initial leucocyte counts (OR = 1.08; 95% CI: 1.02 – 1.16), impairments in the ability to stand (OR = 6.06; 95% CI: 1.58 – 23.24), hypoalbuminaemia (OR = 0.90; 95% CI: 0.82 – 0.98) and a decreased strong ion difference (SID₅; OR = 0.91; 95% CI: 0.82 – 0.99) as risk factors for a negative therapy outcome (sensitivity 78.7%; specificity 71.8%) by a multivariable binary logistic regression model.

In conclusion, calves with *Eimeria*-associated diarrhea can develop severe clinicopathologic derangements, especially profound hyponatremia, hypochloremia, hyperkalemia, azotemia and acidemia due to strong ion (metabolic) acidosis. The identified prognostic factors further suggest that in addition to advanced disease duration and severity the presence of a systemic inflammation reaction is associated with a lower chance of survival.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Al-Saady LAK, Al-Alwany HM, Nasheit NA. Risk factors for acute diarrhea mortality. *Iraqi Journal of Medical Sciences* **2006**; 5: 55-60.

Anwar AH, Kazmi SIH, Khan MN. Effect of experimentally induced coccidiosis on some blood parameters of Buffalo calves. *Pakistan Journal of Biological Sciences* **1999**; 2: 1024-6.

Asadollahi K, Beeching NJ, Gill GV. Leukocytosis as a predictor for non-infective mortality and morbidity. *QJM. An International Journal of Medicine* **2010**; 103: 285-92.

Asadollahi K, Hastings IM, Beeching NJ, Gill GV, Asadollahi P. Leukocytosis as an alarming sign for mortality in patients hospitalized in general wards. *Iran Journal of Medical Sciences* **2011**; 36: 45-9.

Asano S, Kato E, Yamauchi M, Ozawa Y, Iwasa M. The mechanism of acidosis caused by infusion of saline solution. *Lancet* **1966**; 1: 1245-6.

Astrup P, Engel K, Jorgensen K, Siggaard-Andersen O. Definitions and terminology in blood acid-base chemistry. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1966**; 133: 59-65.

Austin WH, Lacombe E, Rand PW, Chatterjee M. Solubility of carbon dioxide in serum from 15 to 38°C. *Journal of Applied Physiology* **1963**; 18: 301-4.

Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* **1991**; 99: 956-62.

Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *American Journal of Surgery* **1996**; 171: 221-6.

Ballou MA, Cobb CJ, Hulbert LE, Carroll JA. Effects of intravenous *Escherichia coli* dose

on the pathophysiological response of colostrum-fed Jersey calves. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **2011**; 141: 76-83.

Bangoura B, Dauschies A. Influence of experimental *Eimeria zuernii* infection in calves on electrolyte concentrations, acid-base balance and blood gases. *Parasitology Research* **2007a**; 101: 1637-45.

Bangoura B, Dauschies A, Fuerll M. Influence of experimental *Eimeria zuernii* infection on clinical blood chemistry in calves. *Veterinary Parasitology* **2007**; 150: 46-53.

Bangoura B, Dauschies A. Parasitological and clinical parameters of experimental *Eimeria zuernii* infection in calves and influence on weight gain and haemogram. *Parasitology Research* **2007b**; 100: 1331-40.

Bassis S, Fischer S, Kohler H, Reinhold P. Acid-base variables in acute and chronic form of nontuberculous mycobacterial infection in growing goats experimentally inoculated with *Mycobacterium avium subsp. hominissuis* or *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*. *PLoS One* **2020**; 15: e0243892.

Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlit P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handbook of Clinical Neurology* **2014**; 119: 383-93.

Berchtold J. Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **2009**; 25: 73-99.

Bertin FR, Reising A, Slovis NM, Constable PD, Taylor SD. Clinical and clinicopathological factors associated with survival in 44 horses with equine neorickettsiosis (Potomac horse Fever). *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2013**; 27: 1528-34.

Borchers A, Wilkins PA, Marsh PM, Axon JE, Read J, Castagnetti C, Pantaleon L, Clark C, Qura'n L, Belgrave R, Schwarzwald C, Levy M, Bedenice D, Saulez MN, Boston RC. Sequential L-lactate concentration in hospitalised equine neonates: A prospective multicentre study. *Equine Veterinary Journal (Supplements)* **2013**: 2-7.

Bouchard PR, Weldon AD, Lewis RM, Summers BA. Uremic encephalopathy in a horse. *Veterinary Pathology* **1994**; 31: 111-5.

Boulay G, Francoz D, Dore E, Dufour S, Veillette M, Badillo M, Belanger AM, Buczinski S. Preoperative cow-side lactatemia measurement predicts negative outcome in Holstein dairy cattle with right abomasal disorders. *Journal of Dairy Science* **2014**; 97: 212-21.

Bourke CD, Berkley JA, Prendergast AJ. Immune dysfunction as a cause and consequence of malnutrition. *Trends in Immunology* **2016**; 37: 386-98.

Bruegger D, Kemming GI, Jacob M, Meisner FG, Wojtczyk CJ, Packert KB, Keipert PE, Faithfull NS, Habler OP, Becker BF, Rehm M. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Critical Care* **2007**; 11: R130.

Brunner JE, Redmond JM, Haggar AM, Kruger DF, Elias SB. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Annals of Neurology* **1990**; 27: 61-6.

Carpenter CC, Biern RO, Mitra PP, Sack RB, Dans PE, Wells SA, Khanra SS. Electrocardiogram in Asiatic cholera. Separated studies of effects of hypovolaemia, acidosis, and potassium loss. *British Heart Journal* **1967**; 29: 103-11.

Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2004**; 80: 193-8.

Cekmen B, Koylu R, Akilli NB, Gunaydin YK, Koylu O, Atis SE, Cander B. Ionized calcium level predicts in-hospital mortality of severe sepsis patients: a retrospective cross-sectional study. *Journal of Acute Disease* **2021**; 10: 247-51.

Chisti MJ, Pietroni MA, Smith JH, Bardhan PK, Salam MA. Predictors of death in under-five children with diarrhoea admitted to a critical care ward in an urban hospital in Bangladesh. *Acta Paediatrica* **2011**; 100: 275-9.

Constable PD, Schmall LM, Muir WW, Hoffsis GF. Respiratory, renal, hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic saline solution in endotoxemic calves. *American Journal of Veterinary Research* **1991**; 52: 990-8.

Constable PD. A simplified strong ion model for acid-base equilibria: application to horse plasma. *Journal of Applied Physiology* **1997**; 83: 297-311.

Constable PD, Streeter RN, Koenig GJ, Perkins NR, Gohar HM, Morin DE. Determinants and utility of the anion gap in predicting hyperlactatemia in cattle. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **1997**; 11: 71-9.

Constable PD, Hinchcliff KW, Muir WW. Comparison of anion gap and strong ion gap as predictors of unmeasured strong ion concentration in plasma and serum from horses. *American Journal of Veterinary Research* **1998a**; 59: 881-7.

Constable PD, Walker PG, Morin DE, Foreman JH. Clinical and laboratory assessment of hydration status of neonatal calves with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **1998b**; 212: 991-6.

Constable PD. The physicochemical approach for evaluating acid-base balance in exercising horses. *Equine Veterinary Journal (Supplements)* **1999a**: 636-8.

Constable PD. Hypertonic saline. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **1999b**; 15: 559-85.

Constable PD. Clinical assessment of acid-base status: strong ion difference theory. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **1999c**; 15: 447-71.

Constable PD. Clinical assessment of acid-base status: comparison of the Henderson-Hasselbalch and strong ion approaches. *Veterinary Clinical Pathology* **2000**; 29: 115-28.

Constable PD, Thomas E, Boisrame B. Comparison of two oral electrolyte solutions for the treatment of dehydrated calves with experimentally-induced diarrhea. *The Veterinary Journal*

2001; 162: 129-41.

Constable PD. Calculation of variables describing plasma nonvolatile weak acids for use in the strong ion approach to acid-base balance in cattle. *American Journal of Veterinary Research* **2002**; 63: 482-90.

Constable PD. Hyperchloremic acidosis: the classic example of strong ion acidosis. *Anesthesia & Analgesia* **2003**; 96: 919-22.

Constable PD, Stampfli HR, Navetat H, Berchtold J, Schelcher F. Use of a quantitative strong ion approach to determine the mechanism for acid-base abnormalities in sick calves with or without diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2005**; 19: 581-9.

Constable PD. Acid-base assessment: when and how to apply the Henderson-Hasselbalch equation and strong ion difference theory. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **2014**; 30: 295-316.

Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. Coccidiosis. In: *Veterinary Medicine: a textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats*, 11 edn. *Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W, eds.*: **2017**: 401-8.

Constable PD, Trefz FM, Sen I, Berchtold J, Nouri M, Smith G, Grünberg W. Intravenous and oral fluid therapy in neonatal calves with diarrhea or sepsis and in adult cattle. *Frontiers in Veterinary Science* **2020**; 7: 603358.

Corley KT, Donaldson LL, Furr MO. Arterial lactate concentration, hospital survival, sepsis and SIRS in critically ill neonatal foals. *Equine Veterinary Journal* **2005**; 37: 53-9.

Cornelissen AW, Verstegen R, van den Brand H, Perie NM, Eysker M, Lam TJ, Pijpers A. An observational study of *Eimeria* species in housed cattle on Dutch dairy farms. *Veterinary Parasitology* **1995**; 56: 7-16.

Daugshies A, Akimaru M, Bürger HJ. Experimental *Eimeria bovis* infections in the calf: 1.

Parasitologic and clinical findings. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* **1986**; 93: 393-7.

Daugschies A, Bürger HJ, Akimaru M, Rommel M. Experimentielle *Eimeria bovis*-Infektion beim Kalb: 2. Kalzium-, Magnesium- und Phosphorhaushalt. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **1988**; 75: 480-8.

Daugschies A, Bürger HJ, Akimaru M. Effects of experimental infection with *Eimeria bovis* on the balance of sodium, potassium and water in calves. *Parasitology International* **1997**; 46: 159-69.

Daugschies A, Bürger HJ, Akimaru M. Apparent digestibility of nutrients and nitrogen balance during experimental infection of calves with *Eimeria bovis*. *Veterinary Parasitology* **1998**; 77: 93-102.

Daugschies A, Najdrowski M. Eimeriosis in cattle: current understanding. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* **2005**; 52: 417-27.

De Meyer F, Eeckhaut V, Ducatelle R, Dhaenens M, Daled S, Dedeurwaerder A, De Gussem M, Haesebrouck F, Deforce D, Van Immerseel F. Host intestinal biomarker identification in a gut leakage model in broilers. *Veterinary Research* **2019**; 50: 46.

De Punder K, Pruijboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability. *Frontiers in Immunology* **2015**; 6: 223.

Deelen SM, Leslie KE, Steele MA, Eckert E, Brown HE, DeVries TJ. Validation of a calf-side beta-hydroxybutyrate test and its utility for estimation of starter intake in dairy calves around weaning. *Journal of Dairy Science* **2016**; 99: 7624-33.

Denizhan V, Kozat S. Evaluation of the concentrations of some trace elements (Fe, Cu, Se, Zn and Co) in calves naturally infected with coccidiosis. *Journal of Elementology* **2022**; 27: 155-64.

Dillane P, Krump L, Kennedy A, Sayers RG, Sayers GP. Establishing blood gas ranges in

healthy bovine neonates differentiated by age, sex, and breed type. *Journal of Dairy Science* **2018**; 101: 3205-12.

Duke TD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multiple organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Medicine* **1997**; 23: 684-92.

Dunkel B, Dodson F, Chang YM, Slovis NM. Retrospective evaluation of the association between hyponatremia and neurological dysfunction in hospitalized foals (2012-2016): 109 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio)* **2020**; 30: 66-73.

Elitok B. Epidemiology of coccidiosis and effects of the infection on some clinical and hematological examination findings in calves. *Journal of Istanbul Veterinary Sciences* **2020**; 4: 21-5.

Eness PG. Clinical considerations of bovine coccidiosis. *Proceedings of the American Association of Bovine Practitioners* **1985**; 17: 144-6.

Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. Anion gap correlates with serum D- and L-lactate concentration in diarrheic neonatal calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2003**; 17: 940-2.

Ewaschuk JB, Naylor JM, Palmer R, Whiting SJ, Zello GA. D-lactate production and excretion in diarrheic calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2004**; 18: 744-7.

Fanelli HH. Observations on "Nervous" Coccidiosis in calves. *The Bovine Practitioner* **1983**; 18: 50-3.

Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **2000**; 162: 2246-51.

Ferreira GF, Palma LC, Amaral ACKB, Brauer L, Nery B, Park M. What is the prevalence and clinical relevance of hypocalcemia in sepsis? *Critical Care* **2003**; 7: P34.

Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Critical Care Medicine* **1998**; 26: 1807-10.

Fitzgerald PR. Deviations in serum proteins associated with *Eimeria bovis* infections in calves. *Journal of Parasitology* **1964**; 50: 42-8.

Fitzgerald PR. Effect of bovine coccidiosis on blood serum sodium and potassium levels of calves. *American Journal of Veterinary Research* **1967**; 28: 667-70.

Fitzgerald PR, Mansfield ME. Effects of bovine coccidiosis on certain blood components, feed consumption, and body weight changes of calves. *American Journal of Veterinary Research* **1972**; 33: 1391-7.

Friend SC, Stockdale PH. Experimental *Eimeria bovis* infection in calves: a histopathological study. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **1980**; 44: 129-40.

Frye MA, Johnson JS, Traub-Dargatz JL, Savage CJ, Fettman MJ, Gould DH. Putative uremic encephalopathy in horses: five cases (1978-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **2001**; 218: 560-6.

Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney International* **1985**; 27: 472-83.

Garcia-Palmieri MR. Reversal of hyperkalemic cardiotoxicity with hypertonic saline. *American Heart Journal* **1962**; 64: 483-8.

Gattinoni L, Busana M. Venous and arterial base excess difference: methodological error or physiological reality? *Intensive Care Medicine* **2019**; 45: 1686-7.

Gomez DE, Lofstedt J, Arroyo LG, Wichtel M, Muirhead T, Stampfli H, McClure JT. Association of unmeasured strong ions with outcome of hospitalized beef and dairy diarrheic calves. *Canadian Veterinary Journal* **2017**; 58: 1086-92.

Griel LC, Jr., Zarkower A, Eberhart RJ. Clinical and clinico-pathological effects of *Escherichia coli* endotoxin in mature cattle. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **1975**; 39: 1-6.

Grünberg W, Constable P, Schroder U, Staufenbiel R, Morin D, Rohn M. Phosphorus homeostasis in dairy cows with abomasal displacement or abomasal volvulus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2005**; 19: 894-8.

Harned HS, Bonner FT. The first ionization of carbonic acid in aqueous solutions of sodium chloride. *Journal of the American Chemical Society* **1945**; 67: 1026-31.

Hashemnia M, Khodakaram-Tafti A, Razavi SM, Nazifi S. Hematological and serum biochemical analyses in experimental caprine coccidiosis. *Journal of Parasitic Diseases* **2012**; 38: 116-23.

Hasselbalch KA. Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochemische Zeitschrift* **1916**; 78: 112-44.

Henderson LJ. Concerning the relationship between the strength of acids and their capacity to preserve neutrality. *American Journal of Physiology* **1908**; 21: 173-9.

Holland PC, Thompson D, Hancock S, Hodge D. Calciphylaxis, proteases, and purpura: an alternative hypothesis for the severe shock, rash, and hypocalcemia associated with meningococcal septicemia. *Critical Care Medicine* **2002**; 30: 2757-61.

Hollis AR, Furr MO, Magdesian KG, Axon JE, Ludlow V, Boston RC, Corley KT. Blood glucose concentrations in critically ill neonatal foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2008**; 22: 1223-7.

Holowaychuk MK, Birkenheuer AJ, Li J, Marr H, Boll A, Nordone SK. Hypocalcemia and hypovitaminosis D in dogs with induced endotoxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2012**; 26: 244-51.

Holst H, Svensson C. Changes in the blood composition of calves during experimental and natural infections with *Eimeria alabamensis*. *Research in Veterinary Science* **1994**; 57: 377-83.

Isler CM, Bellamy JE, Wobeser GA. Pathogenesis of neurological signs associated with bovine enteric coccidiosis: a prospective study and review. *Canadian Journal of Veterinary Research* **1987a**; 51: 261-70.

Isler CM, Bellamy JE, Wobeser GA. Labile neurotoxin in serum of calves with "Nervous" Coccidiosis. *Canadian Journal of Veterinary Research* **1987b**; 51: 253-60.

Isler CM, Bellamy JE, Wobeser GA. Characteristics of the labile neurotoxin associated with Nervous Coccidiosis. *Canadian Journal of Veterinary Research* **1987c**; 51: 271-6.

Jaiswal V, Brar APS, Sandhu BS. Faecal prevalence and histopathological evaluation of coccidiosis in bovine calves. *Journal of Parasitic Diseases* **2023**; 47: 550-5.

Jaramillo-Bustamante JC, Pineres-Olave BE, Gonzalez-Dambrauskas S. SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* **2020**; 77: 293-302.

Joachim A, Ruttkowski B, Zimmermann M, Dauschies A, Mundt HC. Detection of *Isospora suis* (Biester and Murray 1934) in piglet faeces - comparison of microscopy and PCR. *Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health* **2004**; 51: 140-2.

Jolley WR, Bardsley KD. Ruminant coccidiosis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **2006**; 22: 613-21.

Jubb TF. Nervous disease associated with coccidiosis in young cattle. *Australian Veterinary Journal* **1988**; 65: 353-4.

Kaplan JL, Eynon CA, Dalsey WC, Braitman LE, Clas D, De Garavilla L. Hypertonic saline treatment of severe hyperkalemia in nonnephrectomized dogs. *Academic Emergency*

Medicine **2000**; 7: 965-73.

Kaplan LJ, Kellum JA. Comparison of acid-base models for prediction of hospital mortality after trauma. *Shock* **2008**; 29: 662-6.

Kendall SJ, Green SE, Edwards SM, Oetzel GR, White HM. Validation of an on-farm portable blood analyzer for quantifying blood analytes in dairy cows. *Research in Veterinary Science* **2024**; 171: 105228.

Kim S, McClave SA, Martindale RG, Miller KR, Hurt RT. Hypoalbuminemia and clinical outcomes: what is the mechanism behind the relationship? *The American Surgeon* **2017**; 83: 1220-7.

Kocaturk M, Martinez S, Eralp O, Tvarijonaviciute A, Ceron J, Yilmaz Z. Prognostic value of serum acute-phase proteins in dogs with parvoviral enteritis. *Journal of Small Animal Practice* **2010**; 51: 478-83.

Lawrence YR, Raveh D, Rudensky B, Munter G. Extreme leukocytosis in the emergency department. *QJM. An International Journal of Medicine* **2007**; 100: 217-23.

Levine ML, Engle RL, Jr. The granulocytic response in nonspecific ulcerative colitis. *American Journal of Digestive Diseases* **1969**; 14: 69-79.

Lewis L, Phillips R. Diarrheic induced changes in intracellular and extracellular ion concentrations in neonatal calves. *Annals of Veterinary Research* **1973**; 4: 99-111.

Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernstrom H, Stridsberg M, Ljunggren O, Wide L, Larsson A, Hellman P, Ljunghall S. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Critical Care Medicine* **2000**; 28: 93-9.

Lofstedt J, Dohoo IR, Duizer G. Model to predict septicemia in diarrheic calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **1999**; 13: 81-8.

Lorenz I, Rademacher G, Klee W. Untersuchungen zur Entstehung der Hyponatriämie bei älteren Kälbern mit Durchfall. *Tierärztliche Praxis (Ausgabe G)* **1998**; 26: 133-40.

Lorenz I. Retrospective study of serum glucose concentration in cattle with mucosal disease. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* **2000**; 47: 489-93.

Lorenz I. Untersuchungen zum Vorkommen erhöhter Serumglukosekonzentrationen bei Kälbern mit Durchfall. *Tierärztliche Praxis (Ausgabe G)* **2001**; 29: 291-4.

Lorenz I. Investigations on the influence of serum D-lactate levels on clinical signs in calves with metabolic acidosis. *Veterinary Journal* **2004a**; 168: 323-7.

Lorenz I. Influence of D-lactate on metabolic acidosis and on prognosis in neonatal calves with diarrhoea. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* **2004b**; 51: 425-8.

Lorenz I, Gentile A, Klee W. Investigations of D-lactate metabolism and the clinical signs of D-lactataemia in calves. *Veterinary Record* **2005**; 156: 412-5.

Lorenz I, Vogt S. Investigations on the association of D-lactate blood concentrations with the outcome of therapy of acidosis, and with posture and demeanour in young calves with diarrhoea. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine* **2006**; 53: 490-4.

Lorenz I. D-Lactic acidosis in calves. *The Veterinary Journal* **2009**; 179: 197-203.

Lorenz I, Gentile A. D-lactic acidosis in neonatal ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **2014**; 30: 317-31.

Malcolm DS, Zaloga GP, Holaday JW. Calcium administration increases the mortality of endotoxic shock in rats. *Critical Care Medicine* **1989**; 17: 900-3.

Malek SS, Kuraa HM. Detection and identification of *Eimeria* species in naturally infected calves at Assiut Governorate. *Zagazig Veterinary Journal* **2018**; 46: 60-9.

Mandell F, Fellers FX. Hyperglycemia in hypernatremic dehydration. *Clinical Pediatrics (Phila)* **1974**; 13: 367-9.

Marik PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Critical Care Medicine* **2002**; 30: 706-8.

Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Disease* **2017**; 9: 943-5.

McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *American Journal of Medicine* **1986**; 81: 86-90.

Michielan A, D'Inca R. Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation and therapy of leaky gut. *Mediators of Inflammation* **2015**; 2015: 628157.

Morgan JA, Morris GM, Wlodek BM, Byrnes R, Jenner M, Constantinoiu CC, Anderson GR, Lew-Tabor AE, Molloy JB, Gasser RB, Jorgensen WK. Real-time polymerase chain reaction (PCR) assays for the specific detection and quantification of seven *Eimeria* species that cause coccidiosis in chickens. *Molecular and Cellular Probes* **2009**; 23: 83-9.

Moviat M, Terpstra AM, Ruitenbeek W, Kluijtmans LA, Pickkers P, van der Hoeven JG. Contribution of various metabolites to the "unmeasured" anions in critically ill patients with metabolic acidosis. *Critical Care Medicine* **2008**; 36: 752-8.

Mundt HC, Bangoura B, Rinke M, Rosenbruch M, Dauschies A. Pathology and treatment of *Eimeria zuernii* coccidiosis in calves: investigations in an infection model. *Parasitology International* **2005**; 54: 223-30.

Mundt HC, Rödder F, Mengel H, Bangoura B, Ocak M, Dauschies A. Control of coccidiosis due to *Eimeria bovis* and *Eimeria zuernii* in calves with Toltrazuril unter field

conditions in comparison with Diclazuril and untreated controls. *Parasitology Research* **2007**; 101: 93-104.

Nahar B, Ahmed T, Brown KH, Hossain MI. Risk factors associated with severe underweight among young children reporting to a diarrhoea treatment facility in Bangladesh. *Journal of Health, Population and Nutrition* **2010**; 28: 476-83.

Omole OO, Nappert G, Naylor JM, Zello GA. Both L- and C-lactate contribute to metabolic acidosis in diarrheic calves. *Journal of Nutrition* **2001**; 131: 2128-31.

Pang DS, Boysen S. Lactate in veterinary critical care: pathophysiology and management. *Journal of the American Animal Hospital Association* **2007**; 43: 270-9.

Patel AB, Ovung R, Badhoniya NB, Dibley MJ. Risk factors for predicting diarrheal duration and morbidity in children with acute diarrhea. *Indian Journal of Pediatrics* **2012**; 79: 472-7.

Paulson WD. Effect of acute pH change on serum anion gap. *Journal of the American Society of Nephrology* **1996**; 7: 357-63.

Peiro JR, Borges AS, Goncalves RC, Mendes LC. Evaluation of a portable clinical analyzer for the determination of blood gas partial pressures, electrolyte concentrations, and hematocrit in venous blood samples collected from cattle, horses, and sheep. *American Journal of Veterinary Research* **2010**; 71: 515-21.

Putnam RW, Roos A. Which value for the first dissociation constant of carbonic acid should be used in biological work? *American Journal of Physiology* **1991**; 260: C1113.

Rabinowitz L, Joffe BI, Abkiewicz C, Shires R, Greef MC, Seftel HC. Hyperglycaemia in infantile gastroenteritis. *Archives of Disease in Childhood* **1984**; 59: 771-5.

Rademacher G. Behandlung des Tenesmus beim Kalb mittels epiduraler Alkoholanästhesie. *Tierärztliche Umschau* **2004**; 59: 635-45.

Rademacher G. Kokzidiose. In: Kälberkrankheiten, 5 edn: *Ulmer* **2013**: 49-51.

Radostits OM, Stockdale PH. A brief review of bovine coccidiosis in Western Canada. *The Canadian Veterinary Journal* **1980**; 21: 227-30.

Reeves RB. Temperature-induced changes in blood acid-base status: pH and pCO₂ in a binary buffer. *Journal of Applied Physiology* **1976**; 40: 752-61.

Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *American Family Physician* **2015**; 92: 1004-11.

Ro Y, Choi W, Hong L, Kim E, Choe E, Kim D. Comparison of the bovine blood gas parameters produced with three types of portable blood gas analyzers. *Journal of Veterinary Science* **2022**; 23: e60.

Rodriguez-Jimenez S, Horst EA, Mayorga EJ, Kvidera SK, Abeyta MA, Goetz BM, Carta S, Baumgard LH. The what, why, and physiologic cost of leaky gut syndrome. *AABP Proceedings* **2019**; 52: 165-71.

Ronan A, Azad AK, Rahman O, Phillips RE, Bennish ML. Hyperglycemia during childhood diarrhea. *Journal of Pediatrics* **1997**; 130: 45-51.

Rossing TH, Maffeo N, Fencel V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *Journal of Applied Physiology* **1986**; 61: 2260-5.

Rytter MJ, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition - a systematic review. *PLoS One* **2014**; 9: e105017.

Saker KE. Nutrition and immune function. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **2006**; 36: 1199-224.

Saleh N, Allam T, Nayel M, Ahmed R, Elkhatam A. Hematological, serum biochemical and parasitological investigation of calf diarrhea. *Journal of Current Veterinary Research* **2022**; 4:

58-68.

Sharma M, Jal Jangir B. Post mortem findings of a buffalo calf suffered from intestinal coccidiosis. *Indian Journal of Animal Health* **2018**; 57: 117-20.

Shires GT, Holman J. Dilution acidosis. *American Journal of Medicine* **1948**; 4: 467.

Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gothgen IH. Measured and derives quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **1988**; 48: 7-15.

Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **2019**; 43: 181-93.

Spirer Z, Bogair N. Blood-sugars in infants with diarrhoea. *Lancet* **1970**; 2: 1311-2.

Sprowls RW. "Nervous" Coccidiosis in calves. *Proceedings of the American Association of Bovine Practitioners* **1995**; 27: 10-1.

Steele T, Kolamunnage-Dona R, Downey C, Toh CH, Welters I. Assessment and clinical course of hypocalcemia in critical illness. *Critical Care* **2013**; 17: R106.

Step DL, Streeter RN, Kirkpatrick JG. Bovine Coccidiosis - A Review. *The Bovine Practitioner* **2002**; 36: 126-35.

Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney International* **1989**; 35: 69-75.

Stevenson RE, Bowyer FP. Hyperglycemia with hyperosmolal dehydration in nondiabetic infants. *Journal of Pediatrics* **1970**; 77: 818-23.

Stewart AS, Pratt-Phillips S, Gonzalez LM. Alterations in intestinal permeability: the role of the "leaky gut" in health and disease. *Journal of Equine Veterinary Science* **2017**; 52: 10-22.

Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respiration Physiology* **1978**; 33: 9-26.

Stewart PA. Strong ions, plus carbon dioxide, plus weak acid, isolated blood plasma and isolated intracellular fluid. In: *How to Understand Acid-Base: New York: Elsevier* **1981**: 110-44.

Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* **1983**; 61: 1444-61.

Stockdale PH. The pathogenesis of the lesions produced by *Eimeria zuernii* in calves. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **1977**; 41: 338-44.

Stockdale PH, Bainborough AR, Bailey CB, Niilo L. Some pathophysiological changes associated with infection of *Eimeria zuernii* in calves. *Canadian Journal of Comparative Medicine* **1981**; 45: 34-7.

Stocker H, Lutz H, Kaufmann C, Rusch P. Acid-base disorders in milk-fed calves with chronic indigestion. *Veterinary Record* **1999**; 145: 340-6.

Sultana R, Maqbool A, Ahmad MZ, Ahmed M. Histopathological studies of *Eimeria bovis* infection in calves. *Journal of Veterinary Science and Technology* **2015**; 6: 235.

Sweeny JP, Robertson ID, Ryan UM, Jacobson C, Woodgate RG. Comparison of molecular and McMaster microscopy techniques to confirm the presence of naturally acquired strongylid nematode infections in sheep. *Molecular and Biochemical Parasitology* **2011**; 180: 62-7.

Tennent-Brown BS, Wilkins PA, Lindborg S, Russell G, Boston RC. Sequential plasma lactate concentrations as prognostic indicators in adult equine emergencies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2010**; 24: 198-205.

Toribio RE, Kohn CW, Hardy J, Rosol TJ. Alterations in serum parathyroid hormone and electrolyte concentrations and urinary excretion of electrolytes in horses with induced

endotoxemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2005**; 19: 223-31.

Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. Metabolic acidosis in neonatal calf diarrhea-clinical findings and theoretical assessment of a simple treatment protocol. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2012a**; 26: 162-70.

Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. Construction and validation of a decision tree for treating metabolic acidosis in calves with neonatal diarrhea. *BMC Veterinary Research* **2012b**; 8: 238.

Trefz FM, Constable PD, Sauter-Louis C, Lorch A, Knubben-Schweizer G, Lorenz I. Hyperkalemia in neonatal diarrheic calves depends on the degree of dehydration and the cause of the metabolic acidosis but does not require the presence of acidemia. *Journal of Dairy Science* **2013a**; 96: 7234-44.

Trefz FM, Lorch A, Feist M, Sauter-Louis C, Lorenz I. The prevalence and clinical relevance of hyperkalaemia in calves with neonatal diarrhoea. *The Veterinary Journal* **2013b**; 195: 350-6.

Trefz FM, Lorch A, Zitzl J, Kutschke A, Knubben-Schweizer G, Lorenz I. Risk factors for the development of hypokalemia in neonatal diarrheic calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2015a**; 29: 688-95.

Trefz FM, Constable PD, Lorenz I. Quantitative physicochemical analysis of acid-base balance and clinical utility of anion gap and strong ion gap in 806 neonatal calves with diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2015b**; 29: 678-87.

Trefz FM, Feist M, Lorenz I. Hypoglycaemia in hospitalised neonatal calves: Prevalence, associated conditions and impact on prognosis. *Veterinary Journal* **2016**; 217: 103-8.

Trefz FM, Lorenz I, Lorch A, Constable PD. Clinical signs, profound acidemia, hypoglycemia, and hypernatremia are predictive of mortality in 1,400 critically ill neonatal calves with diarrhea. *PLoS One* **2017a**; 12: e0182938.

Trefz FM, Constable PD, Lorenz I. Effect of intravenous small-volume hypertonic sodium bicarbonate, sodium chloride, and glucose solutions in decreasing plasma potassium concentration in hyperkalemic neonatal calves with diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2017b**; 31: 907-21.

Trefz FM, Lorenz I, Constable PD. Electrocardiographic findings in 130 hospitalized neonatal calves with diarrhea and associated potassium balance disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2018**; 32: 1447-61.

Trefz FM, Lausch CK, Rieger A, Giertzuch S, Lorch A, Constable PD. Acid-base imbalances and the association of blood-gas variables, electrolytes, and biochemical analytes with outcome in hospitalized calves undergoing abdominal surgery. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2023**; 37: 740-56.

Ullrey DE. Nutrition and predisposition to infectious disease. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* **1993**; 24: 304-14.

Uysal G, Sokmen A, Vidinlisan S. Clinical risk factors for fatal diarrhea in hospitalized children. *Indian Journal of Pediatrics* **2000**; 67: 329-33.

Van Metre DC, Callan RJ, Holt TN, Garry FB. Abdominal emergencies in cattle. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* **2005**; 21: 655-96.

Van Slyke DD. Studies of acidosis. XVII. The normal and abnormal variations in the acid-base balance of the blood. *Journal of Biological Chemistry* **1921**; 48: 153-76.

Van Slyke DD, Hastings AB, Hiller A, Sendroy J. Studies of gas and equilibria in blood. XIV. The amounts of alkali bound by serum albumin and globulin. *Journal of Biological Chemistry* **1928**; 79: 769-80.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *American Journal of Medicine* **2013**; 126: 1-42.

Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Critical Care Medicine* **1997**; 25: 372-4.

Waldron MR, Nonnecke BJ, Nishida T, Horst RL, Overton TR. Effect of lipopolysaccharide infusion on serum macromineral and vitamin D concentrations in dairy cows. *Journal of Dairy Science* **2003**; 86: 3440-6.

Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Critical Care Medicine* **2008**; 36: 3246-51.

Weldon AD, Moise NS, Rebhun WC. Hyperkalemic atrial standstill in neonatal calf diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **1992**; 6: 294-7.

Wotman K, Wilkins PA, Palmer JE, Boston RC. Association of blood lactate concentration and outcome in foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **2009**; 23: 598-605.

Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis: studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Annals of Internal Medicine* **1987**; 107: 36-41.

Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* **1992**; 20: 251-62.

Zaloga GP. Ionized hypocalcemia during sepsis. *Critical Care Medicine* **2000**; 28: 266-8.

Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *American Journal of Kidney Diseases* **2001**; 37: 689-98.

VIII. DANKSAGUNG

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Mann und meinen Eltern, die mir jederzeit mit viel Geduld, einem guten Rat und einer Tafel Schokolade zur Verfügung standen. Danke Mama, dass du dir immer alle Sorgen angehört hast und danke Christian, dass du mir den Optimismus zum Durchhalten geschenkt hast.

Und ein ganz großes Dankeschön geht auch an Florian Trefz, der mich in meiner ganzen Zeit als Doktorandin rundum perfekt betreut und beraten hat, bei Schwierigkeiten immer zur Verfügung stand und mir eine große Begeisterung für die Wissenschaft vermittelt hat. Ebenfalls danke an Annette Lorch, die sich immer Zeit für Fragen genommen und mit einer zweiten Meinung weitergeholfen hat.

Auch an Dana ein Dankeschön, dass die gegenseitige Hilfe bei den Projekten so gut geklappt hat und auch an das ganze Klinikteam in Oberschleißheim, das stets mit einer helfenden Hand zur Stelle war.