

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias¹, I. Dettwiler^{1,4}, A. Hemphill², P. Deplazes³, A. Steiner⁴, M. Meylan⁴

¹Institut für Tierpathologie und ²Institut für Parasitologie, Vetsuisse Fakultät, Universität Bern; ³Institut für Parasitologie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich; ⁴Wiederkäuferklinik, Vetsuisse-Fakultät, Universität Bern

Zusammenfassung

Durchfall bei Kälbern ist eine der häufigsten Rinderkrankheiten in der Schweiz. Die ursächliche Diagnose und Behandlung des Kälberdurchfalls stellen eine grosse Herausforderung dar. Cryptosporidien sind in der Schweiz neben Rotaviren die am häufigsten vorkommenden Erreger des Kälberdurchfalls in den ersten Lebenswochen und für etwa 50% der Fälle verantwortlich. Der einzellige Parasit *Cryptosporidium parvum* wird seit den 1970er Jahren als Durchfallerreger bei ein bis drei Wochen alten Kälbern beschrieben. Nach oraler Aufnahme von in der Umwelt persistierenden Oocysten kommt es nach wenigen Tagen zu einem vier bis sechs Tage dauernden starken Durchfall mit massiver Ausscheidung von bereits infektiösen Oocysten. Bereits wenige in der Umwelt persistierende Oocysten können krankheitsauslösend sein. In der Epidemiologie herrschen noch grössere Erkenntnislücken zu der vermuteten unterschiedlichen Virulenz verschiedener *C. parvum*-Stämme. Zudem kommen auch als apathogen angesehene Spezies (unter anderem *Cryptosporidium bovis*) in Kälbern vor, die von den gängigen diagnostischen Tests nicht verlässlich unterschieden werden können. Bisher wurden kein therapeutisch wirksames Medikament und keine Vakzine gegen die Kälbercryptosporidiose gefunden. In der Humanmedizin spielen wasservermittelte Epidemien und die zoonotische Bedeutung von Cryptosporidien bei immundefizienten Menschen eine grössere Rolle. Die hohe Krankheitslast der Cryptosporidiose assoziiert mit einer hohen Kindersterblichkeit in wenig industrialisierten und verarmten Regionen (u.a. in Süd-Ostasien und in Afrika südlich der Sahara) hat in den letzten Jahren erneut die Forschung an dem Parasiten befeuert. Besonders die Entdeckung neuer Wirkstoffe gegen *C. parvum* dürfte in näherer Zukunft auch der Kälbermedizin zu Gute kommen. In diesem Übersichtsartikel wird über diese neuen Entwicklungen berichtet, vor allem aber die Kälbercryptosporidiose in der Schweiz beleuchtet und auf ein neues Forschungsprojekt aufmerksam gemacht.

Schlüsselwörter: Rind, Kalb, Kälberdurchfall, Diarrhoe, *Cryptosporidium*, Cryptosporidiose

The significance of cryptosporidiosis for the health of calves in Switzerland

Diarrhea in calves is one of the most important cattle diseases in Switzerland. The diagnosis and treatment of calf diarrhea represent a major challenge. Single-celled *Cryptosporidium* parasites are the most prevalent causative agents of calf diarrhea besides rotavirus in the first weeks of life, and are responsible for about 50% of diarrheal cases. *Cryptosporidium parvum* has been described as a cause of diarrhea in one to three weeks old calves since the 1970s. Oral ingestion of persistent environmental oocysts results in severe diarrhea lasting four to six days and shedding of large numbers of infectious oocysts. A tiny amount of 10 oocysts is already sufficient to cause disease. Detailed knowledge about the epidemiology and virulence of the different *C. parvum* strains is still lacking. In addition, current diagnostic tests cannot reliably distinguish between non-pathogenic (e.g. *C. bovis*) and pathogenic *Cryptosporidium* species. Until now, no effective therapeutic drug or vaccine against calf cryptosporidiosis has been found. Water-borne epidemics and the zoonotic potential of *Cryptosporidium* in immunodeficient patients are of great medical importance. The increasing number of cryptosporidiosis cases associated with high infant mortality in less industrialized and impoverished regions (including South-East Asia and sub-Saharan Africa) has intensified the research in recent years. The recent discoveries of new therapeutics against *C. parvum* may benefit calf medicine in the near future. This review article reports on these new developments, highlights calf cryptosporidiosis in Switzerland and draws attention to a new research project.

Keywords: Beef, calf, calf diarrhea, diarrhea, *Cryptosporidium*, cryptosporidiosis

<https://doi.org/10.17236/sat00163>

Eingereicht: 05.02.2018
Angenommen: 16.04.2018

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

Einleitende Übersicht

Die Cryptosporidiose ist eine Kälbererkrankung mit typischer Durchfallsymptomatik, welche vor allem in den ersten drei Lebenswochen des Kalbes eine grosse Bedeutung hat. Sie ist weltweit verbreitet und gehört zu den häufigsten und ökonomisch bedeutsamsten Infektionskrankheiten in der Rinderaufzucht mit einer Prävalenz je nach Untersuchung zwischen 8 und 81%⁴⁵. In der Schweiz ist sie als zu überwachende Seuche (TSV Art. 5) klassifiziert.

Kernpunkte

- Cryptosporidien (*Cryptosporidium* spp.) – einzellige Darmparasiten von der Grösse eines Erythrozyten - und Rotaviren sind die bei Kälbern in der Schweiz am häufigsten vorkommenden Durchfallerreger.
- Die Arten *Cryptosporidium parvum* (pathogen in Kälbern) sowie *Cryptosporidium bovis* (als apathogen angesehen) kommen in Europa am häufigsten vor.
- In der Schweiz wurde bisher *C. parvum* bei Kälbern mit Durchfall charakterisiert, der Anteil von *C. bovis* ist jedoch nicht bekannt.
- In einer aktuellen wissenschaftlichen Studie soll das Befallsprofil in Schweizer Kälberbeständen bestimmt werden, um langfristig eine bessere Diagnostik und Handlungsempfehlung für die Behandlung anbieten zu können.
- Derzeit gibt es keine wirksamen Chemotherapeutika gegen den Parasiten.
- Aus der Grundlagenforschung sind aktuell neue erfolgversprechende Entwicklungen publiziert worden, die in Zukunft zur Verbesserung der Bekämpfung der Kälbercryptosporidiose beitragen könnten.

Ausgelöst wird die Erkrankung durch einzellige Parasiten der Gattung *Cryptosporidium* aus dem Stamm der Apicomplexa. Cryptosporidien sind nahe verwandt mit den Erregern der Toxoplasmose, *Toxoplasma gondii*, und der ebenfalls für die Viehwirtschaft bedeutsamen Neosporose (*Neospora caninum*) und Besnoitiose (*Besnoitia besnoiti*). Der gesamte Lebenszyklus der Cryptosporidien kann in einem einzigen Wirt stattfinden (monoxene Entwicklung). Gegenwärtig werden etwa 26 Cryptosporidien-Arten beschrieben, die Säugetiere, Vögel und Reptilien befallen⁴⁶. Die Artabgrenzung innerhalb der Gattung *Cryptosporidium* ist bislang nicht geklärt und genetische Daten sprechen dafür, dass wenigstens 40 weitere, noch nicht ausreichend charakterisierte Genotypen existieren. Für Rinder sind primär vier verschiedene Spezies infektiös: *C. parvum*, *C. bovis*, *C. ryanae* und *C. andersoni*. Für den Kälberdurchfall ist hauptsächlich *C. parvum* verantwortlich. Die aktuellsten verfügbaren Studien aus der Schweiz und angrenzenden Ländern schreiben Cryptosporidien dabei eine ebenso häufige Beteiligung am Kälberdurchfall zu wie

einer Rotavirusinfektion^{11,13,30,60}. Weniger häufig werden dagegen Coronaviren und *Escherichia coli* sowie Salmonellen als Ursache beschrieben. *C. parvum* ist eine wenig wirtsspezifische Art mit zoonotischem Potential. Die Epidemiologie und Virulenz unterschiedlicher Stämme von *C. parvum* sind bislang noch weitgehend unerforscht. Häufig erfolgt der diagnostische Nachweis einer Infektion anhand einer ja/nein Aussage ohne weitere Abklärung der verantwortlichen Spezies. Da Kälber jedoch von mehreren, auch apathogenen, Cryptosporidien-Spezies infiziert werden können, muss eine Infektion nicht zwangsläufig von klinischer Relevanz für das Tier sein. So können bei juvenilen Kälbern Koinfektionen mit anderen pathogenen Durchfallerregern oder alimentäre Faktoren bei Annahme einer *C. parvum*-Infektion unter Umständen übersehen oder falsch eingeschätzt werden.

Die derzeitigen Therapiemöglichkeiten gegen die Cryptosporidiose sind seit Jahren unbefriedigend, da unter anderem die vorhandenen Präparate keine zufriedenstellende Wirksamkeit zeigen. Neueste Forschungsentwicklungen aus der Grundlagenforschung geben jedoch Anlass zur Hoffnung, dass in naher Zukunft neue Medikamente zur Verfügung stehen werden. Diese Arbeit fokussiert auf die Cryptosporidiose der Kälber. Eine Übersicht der Erkrankung in anderen Haustierarten (etwa kleinen Wiederkäuern) findet sich unter anderem in weiterführenden Literaturvorschlägen^{45,58}.

Durchfallerkrankung neonataler Kälber

Der Durchfall junger Kälber tritt oft bestandsweise gehäuft in den ersten Wochen nach der Geburt auf (Abbildung 1, 2A). In der Schweiz ist Durchfall bei Aufzuchtältern nach Pneumonien die zweithäufigste Kälberkrankheit mit einer Prävalenz von 33%⁴². Auch bei Mastkälbern sind Verdauungskrankheiten (u.a. Durchfall) mit 33% die zweithäufigsten Todesursachen nach Pneumonien³³. Als infektiöse Ursachen zeigen sich in Europa massgeblich Rotaviren und Cryptosporidien zu etwa gleichen Teilen verantwortlich^{11,13,30,58}. Daneben finden sich Coronaviren und *E. coli*, die jedoch zu einer weit geringeren Zahl vorkommen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass Infektionen mit *E. coli* in den ersten drei Tagen nach der Geburt von besonderer Relevanz sind, was bei vergleichenden Studien zur Prävalenz von Erregern des Kälberdurchfalls oft nicht ausreichend berücksichtigt wird (Abbildung 1). Drei Studien zur Situation des Kälberdurchfalls in der Schweiz zeigen folgendes Bild: Luginbühl et al.³⁴ zeigten, dass 43% von an Durchfall leidenden Kälbern in den ersten drei Lebenswochen Cryptosporidien ausschieden. In 46% der Fälle wurden Rotaviren nachgewiesen, nur in einem Fall fand sich eine *E. coli* Infektion und Coronaviren wurden von

keinem Kalb mit Durchfall isoliert. In einer weiteren Untersuchung von Kälbern der gleichen Altersgruppe mit Durchfallssymptomatik wurden in 54% der Proben Cryptosporidien und in 56% Rotaviren nachgewiesen; Coronaviren fanden sich in 9%, *E. coli* in 10% der Proben⁶⁰. Das gleiche Bild bezüglich der Häufigkeit von Cryptosporidien zeigte sich in einer weiteren Studie: Während 53% der Kälber mit Cryptosporidien infiziert waren, fanden sich dagegen nur in 28% der Tiere Rotaviren, in 3% *E.coli* und in keinem Tier Coronaviren⁶². Häufig kommt es zu Koinfektionen. In einer Untersuchung in England aus den Jahren 2007–2011 fanden sich in 20% der Cryptosporidiose-Fälle Koinfektionen mit anderen Durchfallerregern⁵⁸. In der Schweiz waren in 19% Doppelinfektionen mit Cryptosporidien und Rotaviren nachweisbar⁶⁰. In einer grösseren schwedischen Studie von 82 Rinderbeständen mit Durchfallssymptomatik in Kälbern traten neben Cryptosporidien meist Rotaviren auf⁵². Diese Koinfektionen können die klinische Symptomatik der Cryptosporidiose verschlimmern⁸.

An Cryptosporidiose können Kälber bereits ab dem vierten Lebenstag erkranken. Besonders häufig sind Tiere in den ersten drei Lebenswochen von der Durchfallssymptomatik betroffen (Abbildung 1), wobei Kälber auch später infiziert werden können und ohne Durchfall über einen langen Zeitraum infektiöse Oocysten ausscheiden⁴⁸. Die Präpatenz der Infektion beträgt drei bis sechs Tage, die Patenz in der Regel sieben bis 14 Tage, wobei nicht immunsupprimierte Tiere in der Regel vier bis sechs Tage unter starkem, selbstlimitierendem Durchfall leiden. Der durch die Infektion ausgelöste

Durchfall ist gelblich-grünlich, oft übelriechend und von wässriger Konsistenz; er geht mit einer katarrhalischen Enteritis und Symptomen wie Lethargie, Inappetenz und Dehydratation einher. Es kommt je nach Schweregrad der Erkrankung zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Gewichtsabnahme der Kälber. Betroffene Tiere erholen sich unter symptomatischer Behandlung meist innerhalb von ein bis zwei Wochen. Je nach Konstitution und Immunstatus des Kalbes, Koinfektionen mit anderen Erregern und womöglich der Virulenz des Parasitenstammes kann es starke individuelle Unterschiede in Verlauf und Schwere der Erkrankung geben, die letztlich bis zum Tod des Kalbes führen können. Dabei ist davon auszugehen, dass für die meisten Todesfälle der hohe Flüssigkeits- und Elektrolytverlust und die sich daraus ergebenden metabolischen Störungen verantwortlich sind. Verlässliche Zahlen zur Mortalitätsrate der Cryptosporidiose liegen nicht vor. In einer Untersuchung des Sektionsguts von 2311 Kälbern < 35 Tage am California Animal Health and Food Safety Laboratory (CAHFS), USA, in den Jahren 2008 bis 2011 waren 37% der Tiere positiv für Cryptosporidien, 31% für Coronaviren, 27% für Rotaviren und 16% je für Salmonellen beziehungsweise *E. coli*⁸. Von betriebswirtschaftlicher Relevanz ist, dass nach Rekonvaleszenz des Kalbes eine Entwicklungseinbusse zurückbleiben kann. Verlässliche Angaben zu den ökonomischen Verlusten durch eine durchgemachte Cryptosporidien-Infektion gibt es für Kälber nicht. Eine kürzlich erschienene australische Studie, die über 1000 Lämmer untersuchte, berichtet von einem im Durchschnitt um 2.6 kg reduzierten Schlachtgewicht der Tiere, die eine Infektion mit *C. parvum* durchlaufen hatten²⁷. Behandlungskosten,

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

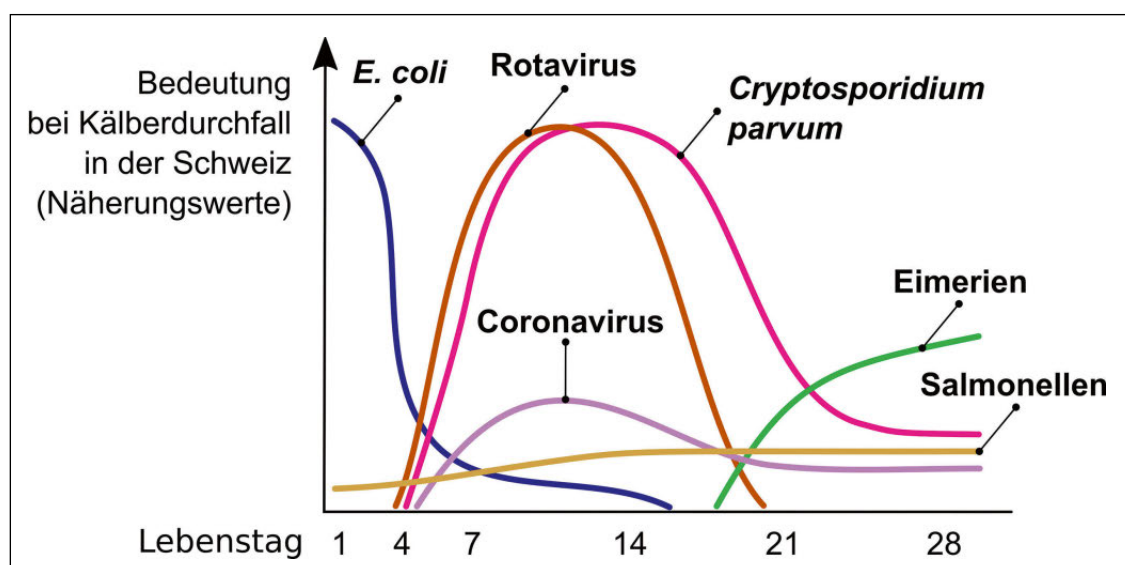


Abbildung 1: Bedeutung der häufigsten Durchfallerreger bei Kälbern im ersten Lebensmonat in der Schweiz im zeitlichen Verlauf basierend auf unseren Beobachtungen. Die Angaben sind weitestgehend übereinstimmend mit Daten anderer internationaler Studien^{10,21,23,52}. *Escherichia coli* spielen massgeblich bis zum dritten Lebenstag eine Rolle. Ab dem vierten Lebenstag folgen zu gleichen Teilen Rotaviren und Cryptosporidien und erst ab etwa drei Wochen Eimerien. Coronaviren und Salmonellen sind im Vergleich von untergeordneter Bedeutung.

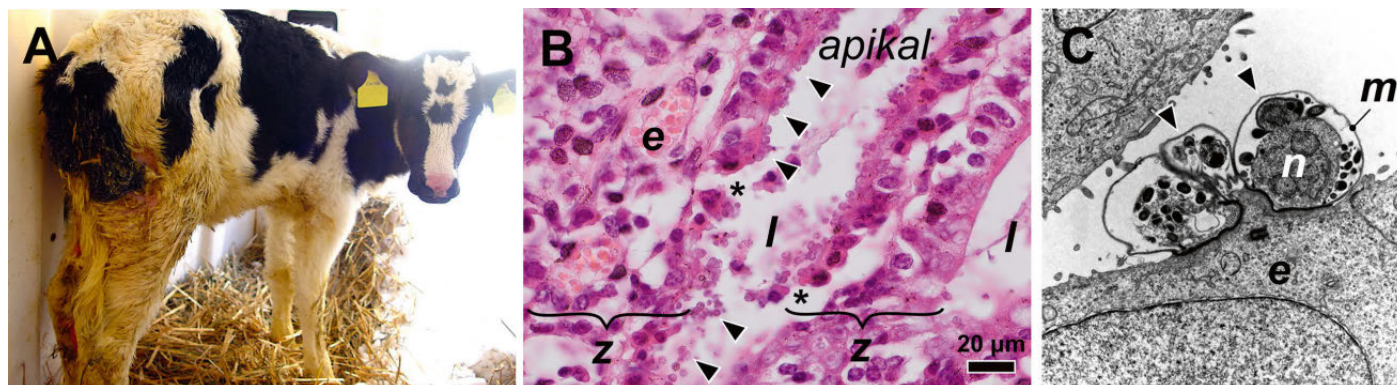


Abbildung 2: A. Kalb mit Durchfall wie er bei einer Cryptosporidieninfektion auftritt. B. Histopathologische Aufnahme von geschädigten Darmepithelzellen mit massenhaften Befall durch Cryptosporidien. Auf der Oberfläche der Enterozyten, die bereits teilweise ins Lumen (l) zwischen den Darmzotten (z) abschilfern (*), reihen sich dicht gedrängt Cryptosporidien (Pfeilspitzen). e, Erythrozyten in Blutgefäss. Haematoxylin und Eosin (HE) Färbung. C. Elektronenmikroskopische Aufnahme von zwei Parasiten (Pfeile) in typischer extrazytoplasmatischer Lokalisation eingehüllt von der Zellmembran (m) der infizierten Epithelzelle (e). n, Nukleus.

Zufütterung, erhöhter Arbeitsaufwand und ein niedrigeres Schlachtgewicht dürften sich daher auch bei Kälbern summieren.

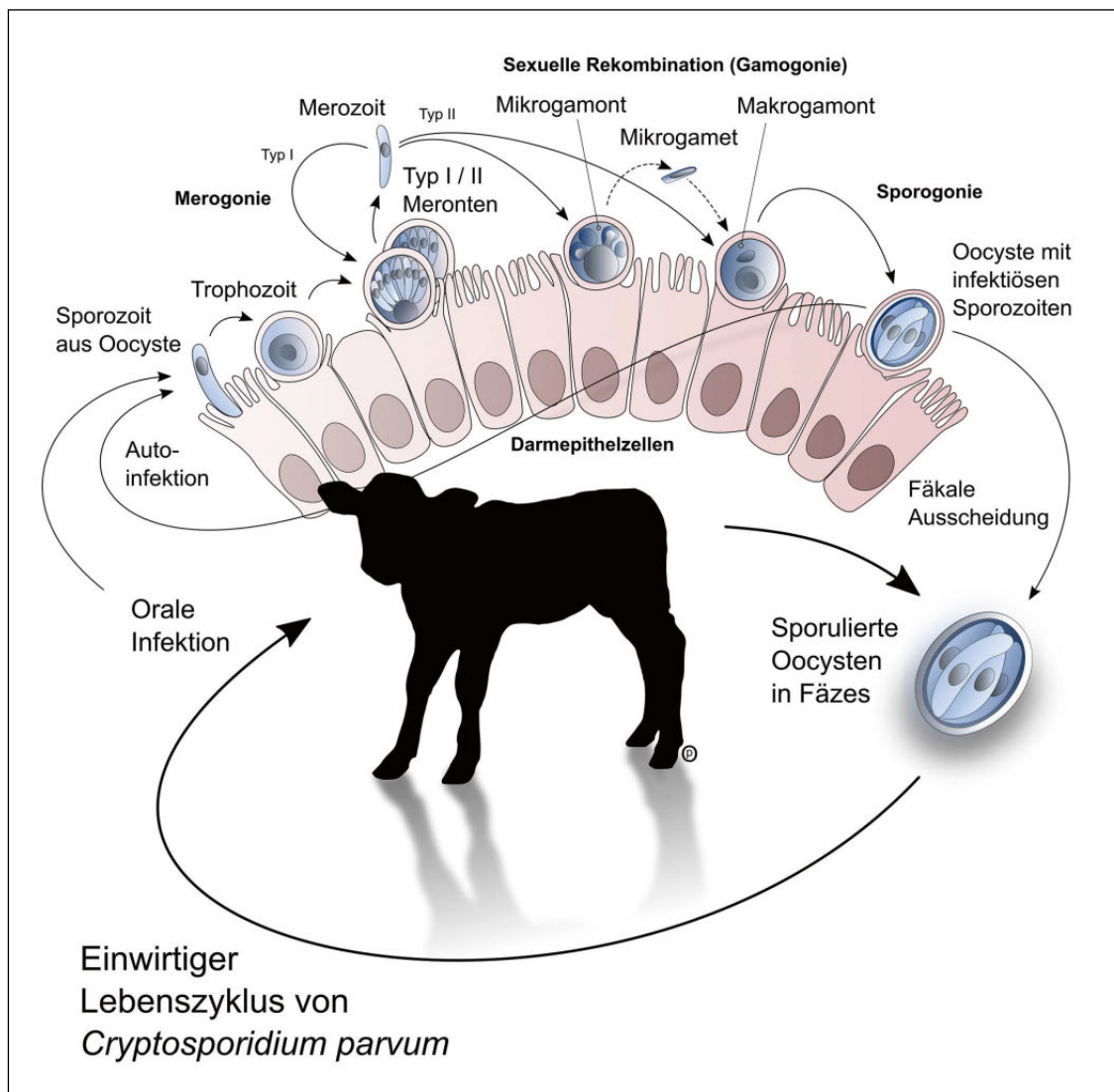
Die Durchfallssymptomatik der Cryptosporidiose wird dadurch ausgelöst, dass sich Cryptosporidien an die Oberfläche der Darmepithelzellen anheften, wo sie sich mit der Wirtszellmembran umgeben (Abbildungen 2 B–C und 3). Der Pathogenesemechanismus des Durchfalls ist nicht vollständig aufgeklärt. Ursächlich dürften jedoch eine Entzündung der Submukosa, eine Atrophie und Verschmelzung der Darmzotten und eine Schädigung der Mikrovilli beteiligt sein. Ähnlich wie Rotaviren infiziert *C. parvum* massgeblich den distalen Dünndarm und führt dort zu einer Zottenatrophie. Zu beachten ist jedoch, dass auch andere Darmabschnitte betroffen sein können und je nach Immunstatus des Kalbes auch weitere Organe wie die Gallenblase oder die Lunge von *C. parvum* befallen werden können. Darüber hinaus befällt *C. andersoni* den Labmagen von meist älteren Kälbern (> 1 Monat). Dies kann eine reduzierte Gewichtszunahme zur Folge haben^{43,47}. *C. bovis* und *C. ryanae* sind nicht-zoonotische Arten, die ebenfalls primär den Dünndarm von Rindern befallen. Es wird derzeit angenommen, dass sie in Kälbern keine Klinik verursachen. Allerdings basieren diese Vermutungen hauptsächlich auf klinischen Beobachtungen natürlicher Infektionen und kaum auf kontrollierten, experimentellen Daten^{17,18,54}, so dass weitere Untersuchungen angezeigt sind⁵².

Epidemiologie der Kälbercryptosporidiose

Die Ausscheidung von Cryptosporidien-Oocysten folgt bei Kälbern einem wellenförmigen Muster und erreicht die höchste Ausscheidungsrate in der Regel in der zwei-

ten Lebenswoche. Die Oocysten werden sporuliert ausgeschieden und sind sofort infektiös. Eine Übertragung der Erkrankung erfolgt über infektiöse Oocysten, die oral aufgenommen werden. Übertragen wird die Infektion direkt von Tier zu Tier, indirekt über Gegenstände oder über kontaminiertes Futter oder Trinkwasser (Abbildung 3). Die experimentell bestimmte minimale Infektionsdosis (ID₅₀) für die Auslösung von Durchfall durch *C. parvum* liegt bei zehn Oocysten⁶⁴. Infizierte Tiere können mehrere Millionen Oocysten pro Gramm Kot ausscheiden und dadurch die gesamte Stall- und Weideeinrichtung kontaminieren. Symptomatische Kälber scheiden bis über 10^8 Oocysten pro Gramm Kot aus⁵². In geringerer Zahl können *C. parvum*-Oocysten auch von asymptomatischen Kälbern und adulten Rindern über einen langen Zeitraum ausgeschieden werden und zur Infektion neonataler Kälber beitragen. Die Oocysten sind sehr widerstandsfähig und bleiben in der Umwelt, vor allem unter feuchten Bedingungen, über ein Jahr lang infektiös. Aufgrund der hohen Kontamination im Betrieb und der Widerstandsfähigkeit gegen gängige Desinfektionsmittel und Chlorbehandlungen persistiert der Erreger auch in Betrieben mit guten Hygienestandards.

Im europäischen Vergleich sind *C. parvum* oder *C. bovis* für Infektionen in den ersten Lebenswochen der Kälber verantwortlich. In Schweden waren Prävalenzen von 74% für *C. bovis* und von 21% für *C. parvum* nachweisbar⁵³, in Frankreich von 25% *C. bovis* und 23% *C. parvum*⁴⁴, während in anderen Studien unter anderem aus Dänemark, Slowenien und Deutschland 82%–100% der Kälber mit *C. parvum* infiziert waren^{9,32,56}. Für die Schweiz wurde bisher nur *C. parvum* als Durchfallerreger identifiziert, molekularepidemiologische Studien fehlen jedoch. Wichtig für die Diagnostik ist, dass nicht nur *C. parvum* sondern auch *C. bovis* Ausscheidungsraten von mehreren Millionen Oocysten in den ersten



Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

Abbildung 3: Schematische Darstellung des Lebenszyklus von *Cryptosporidium parvum*. Der Infektionsort von *Cryptosporidien* liegt auf der Zelloberfläche der Enterocyten zwischen den Mikrovilli. Die einzelnen Stadien des Parasiten werden dabei durch die Wirtszellmembran eingehüllt.

Lebenswochen verursachen kann^{7,44}. Somit ist noch nicht geklärt, ob die Bedeutung von Cryptosporidien beim Kälberdurchfall in der Schweiz mit der derzeit gängigen Diagnostik (Koproantigen-Nachweis oder Oocystennachweis) überschätzt wird, da die als apathogen angesehene Art *C. bovis* bisher nicht ausgeklammert werden konnte.

Cryptosporidien als Durchfallerreger des Menschen

Weltweit sind für den grössten Anteil (> 90%) der Humaninfektionen humanspezifische *C. hominis* und zoonotische *C. parvum* verantwortlich⁶³. Die Infektionsdosis von *C. parvum* für den Menschen liegt im Mittel wie für das Kalb im niedrigen zweistelligen Bereich

(~ 10 Oocysten)⁴⁰. Eine Infektion des Menschen erfolgt durch orale Aufnahme von Oocysten. Als Durchfallerreger sind Cryptosporidien vor allem für Kinder und immunsupprimierte Erwachsene von Bedeutung⁶, jedoch können auch gesunde Erwachsene erkranken⁶. In gesunden Kindern und Erwachsenen ist die Infektion in der Regel selbstlimitierend. Dagegen kann es in Personen mit einer immunsuppressiven Therapie oder Infektion (u.a. AIDS Patienten) zu persistierenden Verläufen mit einer ganzen Bandbreite an verschiedenen Cryptosporidien-Spezies kommen. In einer Untersuchung in der Schweiz fanden sich bei AIDS Patienten hauptsächlich Infektionen mit *C. parvum*³⁸. Einzelne Infektionen durch *C. parvum* sind in der Schweiz auch bei immunkompetenten Personen beschrieben¹⁹. Die Häufigkeit von Cryptosporidien-Infektionen in zwei Studien von Kindern mit einer Durchfallerkrankung in

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

der Schweiz lag bei etwa 5%^{14,22}. Bei den Kindern wurde vor allem *C. hominis* mit Reiseanamnese nachgewiesen, lediglich in 1% der Fälle fand sich *C. parvum*²². Bei der Betrachtung von Infektionsfällen in der Schweiz sind als Risikofaktoren eine vorangegangene Reisetätigkeit, das Vorliegen einer Immunsuppression und der Kontakt mit symptomatischen Personen zu berücksichtigen⁵. Auch Infektionen von Personen mit direktem Kontakt zu erkrankten Tieren wie etwa Veterinärmedizinierende sind gut dokumentiert^{6,29}. Dadurch ergeben sich Implikationen für die zu treffenden Hygienemassnahmen der behandelnden Personen (siehe Prophylaxe).

Die Kontamination von Oberflächenwasser durch Fäkalien sowie der Ausfall von Filtersystemen der Wasseraufreinigung können zu grösseren Ausbrüchen mit Durchfallerkrankten führen. Global waren für trinkwasserermittelte Krankheitsausbrüche durch Protozoen der Jahre 2004–2010 in 60% der Fälle Cryptosporidien verantwortlich⁴. Der wohl bekannteste Krankheitsausbruch ereignete sich 1993 in Milwaukee im Bundesstaat Wisconsin in den USA. Hochgerechnet sollen mehr als 400'000 Personen aufgrund von verunreinigtem Trinkwasser durch *C. hominis* infiziert worden sein³⁵. Trotz der weiten Verbreitung von Oocysten im Oberflächenwasser der Schweiz⁶¹, ist das Risiko einer Infektion über Trinkwasser sehr gering. Bislang ist es in der Schweiz nicht zu einem grösseren Krankheitsausbruch gekommen, was auf eine funktionierende Wasseraufbereitung mit einer Reduktion der Oocystenlast unter den Grenzwert für eine Humaninfektion schliessen lässt. Eine Studie zur Trinkwasserkontamination an drei Orten in der Schweiz fand eine Konzentration von bis zu 0.18 Oocysten pro Liter. Von den Oocysten waren je nach Ort nur 28% bis 75% vital²⁰. Die hohe Resistenz gegen gängige Wasserbehandlungsverfahren erschwert die vollständige Eliminierung von Oocysten im Trinkwasser. Auffällig ist die Divergenz zu den regelmässig berichteten Krankheitsausbrüchen in anderen Industrienationen wie beispielsweise den USA und Neuseeland. Sie lässt sich am ehesten über die Nutzung anderer Trinkwasserquellen und eine andere Wasseraufbereitung erklären.

Ganz anders sieht die Situation in Gebieten mit mangelnder Infrastruktur aus, wo die Cryptosporidiose eine gefährliche Infektionskrankheit für Kinder darstellt und mit Unterernährung und langfristigen kognitiven Schädigungen assoziiert ist. Eine im Jahr 2013 veröffentlichte, vielbeachtete epidemiologische Studie zeigte, dass Cryptosporidien neben Rotaviren in Afrika (Kenia, Mali, Mosambik, Gambia) und Südostasien (Bangladesch, Indien, Pakistan) eine der Hauptursachen für schwere Durchfallerkrankungen bei Kleinkindern darstellen³¹. Jedes Jahr sterben über 100'000 Kinder an den direkten Folgen einer Cryptosporidien-Infektion^{39,57}. Diese neuen Erkenntnisse bestärken intensive internationalen Anstrengungen auf der Suche nach neuen Medikamenten gegen die Erkrankung (siehe unten).

Diagnostik des Cryptosporidienbefalls

Insbesondere ist das Alter der mit Durchfall vorgestellten Kälber ein erster Indikator für eine Cryptosporidien-Infektion (Abbildung 1). So ist laut einer umfangreichen schwedischen Studie eine Durchfallsymptomatik bei Kälbern älter als vier Wochen nur in sehr wenigen Fällen auf Cryptosporidien zurückzuführen⁵². Makroskopisch ist der mit einer *C. parvum*-Infektion einhergehende Durchfall nicht von einem Durchfall durch *E. coli* oder Viren zu unterscheiden.

Zum Nachweis von Cryptosporidien im Kot kommen routinemässig vor allem Spezialfärbungen wie die modifizierte Ziehl-Neelson (mZN) Färbung in Frage. Die mZN Färbung kann direkt an einem Ausstrich von unfixiertem Kälberkot durchgeführt und das Vorhandensein von Oocysten semiquantitativ am Lichtmikroskop beurteilt werden. Auch die Karbolfuchsin-Färbung oder der Immunfluoreszenztest bietet sich für eine lichtmikroskopische Auswertung an. Die kugelförmigen Oocysten von *C. parvum* sind mit ca. 5 µm Durchmesser etwa so gross wie ein Erythrozyt (Abbildungen 2 B und 3). Eine Übersicht zu den Grössenangaben aller für Rinder bedeutsamen *Cryptosporidium*-Arten im Vergleich zu *C. hominis* findet sich in Tabelle 1. Mittels ELISA können Koproantigene von Cryptosporidien im Kot nachgewiesen werden. Auf Immunchromatographie basierende Schnelltests wurden auch in der Schweiz evaluiert, wobei für den Nachweis von Cryptosporidien-Antigenen eine Sensitivität von 83.5% und eine Spezifität von 100% ermittelt wurde⁶⁰. Ähnliche Resultate (Sensitivität 100%, Spezifität 94.6%) wurden für den gleichen Test in Österreich bestimmt³⁰. Verschiedene kommerzielle immunochromatographische Schnelltests erlauben in der Praxis eine schnelle Diagnose vor Ort in Betrieben mit Durchfallkälbern durch Koproantigennachweis von Cryptosporidien, Rota-, Coronaviren sowie *E. coli*.

Tabelle 1: Grössenverhältnisse von Oocysten der für Rinder infektiösen *Cryptosporidium*-Arten im Vergleich zu *C. hominis*.

Spezies	Grösse der Oocysten (Mittelwert)	Referenz
<i>C. parvum</i>	4.5 µm × 5.0 µm	Upton and Current, 1985
<i>C. bovis</i>	4.63 µm × 4.89 µm	Fayer et al., 2015
<i>C. ryanae</i>	3.16 µm × 3.73 µm	Fayer et al., 2008
<i>C. andersoni</i>	5.5 µm × 7.4 µm	Lindsay et al., 2000
<i>C. hominis</i>	4.86 µm × 5.2 µm	Morgan-Ryan et al., 2002

Aufgrund gleicher Grössenverhältnisse und Abwesenheit anderweitiger morphologischer Artmerkmale ist eine lichtmikroskopische Unterscheidung von *C. parvum* und den als apathogen angesehenen Cryptosporidien-Arten wie *C. bovis* nicht möglich¹⁵. Auch die immunologischen Tests zum Antigennachweis sind nicht artspezifisch. Die Bestimmung multifaktorieller Infektionen und die Bestimmung der Cryptosporidien auf Art- oder sogar Genotypebene könnte in Zukunft besonders in Problembetrieben die ätiologische Abklärung des Durchfallgeschehens verfeinern.

In punkto Genauigkeit und Flexibilität stellt die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) derzeit das Verfahren der Wahl im Labor dar. Die Bestimmung der Art und unterschiedlicher Genotypen erfolgt durch die Sequenzierung von PCR-Produkten des ribosomalen 18S RNA Gens beziehungsweise des Gens des hypervariablen 60 kDa Glykoproteins (gp60) und dem anschliessenden Vergleich mit in öffentlichen Datenbanken hinterlegten Sequenzen. Eine Genotypisierung von *C. parvum* wird häufig anhand der gp60 Sequenz durchgeführt. Manche Genotypen finden sich dabei gehäuft bei Kälbern, während andere vor allem Menschen befallen⁶³. Derzeit ist nicht bekannt, ob bestimmte Genotypen mit einer erhöhten Virulenz einhergehen. Trotz der Entwicklung einiger weiterer Multilocus-Genotypisierungs-Methoden für *C. parvum* gibt es bislang kein geeignetes Verfahren, um pathogene von nicht-pathogenen Stämmen zu unterscheiden respektive die Epidemiologie von spezifisch virulenten Stämmen über Zeit und Raum nachzuverfolgen.

Trotz sofort eingeleiteter Diagnostik wird in einer beträchtlichen Anzahl von Durchfall-Kälbern ein auslösender Infektionserreger nicht detektiert⁶⁰. In diesen Fällen spielen gegenwärtige technische Grenzen der Diagnostik, alimentäre Durchfallursachen sowie weniger prävalente Durchfallerreger wie z.B. *Campylobacter* spp. und *Clostridium* spp. oder andere bislang nicht charakterisierte Durchfallerreger eine Rolle. Der weiteren Pathogeneseaufklärung und der Verbesserung der aktuell angewandten Diagnostik kommt damit eine zentrale Bedeutung der zukünftigen Forschungsarbeit zum Kälberdurchfall zu.

Eingeschränkte Therapiemöglichkeiten

Derzeit gibt es keine geeigneten antiparasitären Behandlungsmöglichkeiten gegen Cryptosporidien. Gegenwärtig ist in der Schweiz für Kälber alleinig das Präparat Halocur® (MDS Animal Health GmbH, Luzern) als oral zu verabreichende Lösung zugelassen. Es enthält Halofuginon-Laktat aus der Gruppe der Quinazolinon-Derivate. In der Regel wird das Präparat nur pro-

phylaktisch angewendet. Es wird von einem, wenn auch milden positiven therapeutischen Effekt einhergehend mit reduzierter Oocystenausscheidung und reduzierter Durchfallssymptomatik berichtet. Die vorliegenden wissenschaftlichen Daten, die eine Wirksamkeit des Präparates gegen die Cryptosporidiose bestätigen würden, sind jedoch widersprüchlich^{51,62}. Zu beachten ist, dass Halocur nur bei Kälbern eingesetzt werden darf, die noch nicht länger als 24 h Durchfallssymptomatik zeigen. Das Medikament besitzt eine ausgesprochen geringe therapeutische Breite, eine doppelte Dosis kann bereits zu einer schwerwiegenden Intoxikation des Kalbes und dessen Tod führen. Weitere Chemotherapeutika sind für den Einsatz bei Kälbern in der Schweiz nicht zugelassen. In der Humanmedizin wird Nitazoxanid (Alinia®) angewandt, dessen Wirksamkeit jedoch ebenfalls fraglich ist. Alinia® sollte nicht bei Kindern unter 12 Monaten und immunsupprimierten Personen angewendet werden^{1,2}, und ist in der Schweiz, wie auch in ganz Europa, nicht zugelassen. Behandlungsversuche experimentell infizierter Kälber zeigten keine Wirksamkeit von Nitazoxanid gegen *C. parvum*⁵⁰. Paramomycin, ein Aminoglykosid-Antibiotikum, Azithromycin, Tylosin und Decoquinat sind weitere Präparate, zu denen Berichte zur Behandlung bei Tieren vorliegen. Für einen Überblick siehe⁵¹. Allerdings zeigt keines der Präparate einen therapeutischen Nutzen, der über den von Halofuginon hinausgeht. Unabhängig vom Gebrauch eines Chemotherapeutikums darf daher gegenwärtig die symptomatische Durchfallbehandlung noch immer als der wichtigste Teil einer wirksamen Therapie angesehen werden. Entscheidend für das Einzeltier ist dabei der kontinuierliche Ausgleich des Flüssigkeit- und Elektrolytverlusts⁵⁵.

Prophylaxemassnahmen können helfen

Solange noch keine effektiven Behandlungsmöglichkeiten existieren, kommt der Prophylaxe die grösste Bedeutung zu. Eine Infektion mit Cryptosporidien lässt sich aufgrund der hohen Tenazität der Oocysten und geringen Infektionsdosis selbst mit rigorosen Hygienemassnahmen jedoch oft nur schwer verhindern. Nach unserer klinischen Erfahrung tragen strenge Hygiene- und Managementmassnahmen (z.B. optimierte Kolostralk- und Mineralstoffversorgung der Kälber) in infizierten Betrieben am ehesten dazu bei, durch Cryptosporidien bedingte Kälberdurchfälle erfolgreich zu kontrollieren und Koinfektionen mit anderen Erregern zu minimieren. Halofuginon-Laktat wird vielerorts in einer Dosierung von 100 µg/kg Körpergewicht als Metaphylaxemassnahme ab dem ersten Lebenstag der Kälber eingesetzt²⁸. Bei fraglicher Wirksamkeit und hoher Toxizität bei bereits doppelter empfohlener Do-

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

sierung muss die Verwendung jedoch kritisch betrachtet werden.

Vakzinierungen werden heutzutage erfolgreich zur Kontrolle vieler Infektionserkrankungen in der Kälbermedizin eingesetzt. Die Mutterkuhimpfung gegen Rota- und Coronaviren sowie enterotoxische *E. coli* wird breit angewendet, hat allerdings nur einen positiven Einfluss, wenn die Kolostralversorgung der Kälber auch optimiert wird³⁷. Eine kommerzielle Vakzine gegen Cryptosporidien existiert derzeit nicht. Der frühe Krankheitsbeginn meist in der ersten Lebenswoche würde eine passive Immunisierungsstrategie bedingen²⁶. In der Schweiz hatten > 90% von bis 3 Wochen alten Aufzuchtälbern mit akutem Durchfall tiefe Serum Ig-Konzentrationen (< 8 g/L)⁶⁰, während 57.1% der Kälber im gleichen Alter aber ohne Durchfall genügend hohe Konzentrationen (> 10 g/L) hatten, was auf eine Assoziation von ungenügender Kolostralversorgung mit dem Auftreten von neonatalem Kälberdurchfall hindeutet. Andere haben eine reduzierte Ausscheidung von Cryptosporidienoocysten und eine bessere Kotkonsistenz bei Kälbern mit genügender Kolostralversorgung beobachtet³. Allerdings gibt es kaum gesicherte Daten für die spezifische Wirksamkeit oder für den Schutzmechanismus von Kolostrum gegen Cryptosporidien. Versuche einer Impfung der Muttertiere mit rekombinantem *C. parvum*-Protein zeigten in einer Studie einen gewissen Erfolg. Eine darauffolgende Gabe des Kolostrums konnte zwar eine Oocystenausscheidung der Kälber nicht verhindern, jedoch wurde klinischen Durchfallssymptomen erfolgreich vorgebeugt⁴¹. Erstaunlicherweise wurde diese in zwei Gruppen von je nur sechs Kälbern durchgeführte Studie nicht wiederholt oder erweitert, und neuere Studien zu einer Immuntherapie liegen nicht vor.

Der Infektionsdruck unmittelbar nach der Geburt kann durch das Verbringen der kalbenden Kuh in einen desinfizierten oder zumindest sauberen Abkalbbereich deutlich reduziert werden. Die sofortige Trennung von adulten Tieren (inkl. Muttertier) und die Haltung der neugeborenen Tiere in einem abgetrennten Stall oder die Verbringung in ein Kälberglu reduzieren den Infektionsdruck weiter. Dabei ist eine gründliche Reinigung und Desinfektion vor jeder Neubelegung wichtig. Eine Hochdruck-Dampf-Desinfektion (> 130 °C) bietet sich als Methode zur Reduktion des Infektionsdrucks an, wobei die Exposition weiterer Tiere durch Aerosole reduziert werden sollte. In der Schweiz gibt es mit Neoprednisan 135-1® (Vital AG, Oberentfelden) ein zugelassenes auf Kresol basierendes Desinfektionsmittel, das bei richtiger Anwendung eine Wirksamkeit gegen Cryptosporidien zeigt. Ein leicht zu reinigender und zu desinfizierender Zementboden erhöht den Erfolg der Prophylaxemaßnahmen⁵⁹. Zur Dekontamination des Instrumentariums oder des Arbeitsbereichs im Labor

eignet sich hingegen eine Hitzebehandlung über 56 °C, UVC Licht (>100 mJ/cm²), 10% H₂O₂ für 2 h oder 6% NaOCl für 12 h¹². Bei der Probennahme und -untersuchung ist auf die von *C. parvum* ausgehende Zoonosegefahr zu achten.

Entwicklung neuer Medikamente

Über mehrere Jahrzehnte gab es einen fast völligen Stillstand in der Entwicklung neuer wirksamer Chemotherapeutika gegen Cryptosporidien. Inzwischen liegen vielversprechende Forschungsergebnisse zu potentiellen neuen Chemotherapeutika vor. Von diesen Neuentwicklungen dürfte in näherer Zukunft auch die Veterinärmedizin profitieren, insbesondere da das Kalb derzeit als einzig valides Modelltier für die Erforschung der Cryptosporidien-Erkrankung des Menschen angesehen werden kann³⁶. Mehrere Wirkstoffderivate der sogenannten *Bumped kinase inhibitors* (BKIs) zeigen eine Aktivität gegen *C. parvum* in *in vitro* und *in vivo* Versuchen²⁵. BKIs zielen auf die Blockade des für den Parasiten essentiellen *Calcium Dependent Protein Kinase 1* (CDPK1) Proteins ab. Gegenwärtig konzentriert sich die Entwicklung auf einen Wirkstoff-Kandidaten, der ebenfalls eine hohe Effizienz und Sicherheit bei Neonaten aufweist. Versuche im Kälbermodell zeigen eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und eine signifikante Reduktion der Oocysten-Ausscheidung^{24,49}. Ein weiterer kürzlich beschriebener Wirkstoffkandidat (KDU731) aus der Gruppe der Pyrazolopyridine, der die Phosphatidylinositol-4-OH Kinase des Parasiten inhibiert, zeigte eine drastische Reduktion der Krankheits-symptomatik und Oocystenausscheidung im Kälbermodell³⁶. Obwohl bisher keiner dieser neuen Wirkstoffe eine vollständige Elimination der Oocysten-Ausscheidung erreicht, zeigt sich eine vielversprechende Verbesserung der Durchfallssymptomatik der Kälber.

Schlussfolgerung

Für die Schweiz fehlt insbesondere eine systematische Bestandsaufnahme zur Epidemiologie pathogener und derzeit als apathogen angesehener Cryptosporidien-Arten. Die Erhebung dieser Daten und die Evaluation der Bedeutung von Cryptosporidien im Vergleich zu anderen Durchfallerregern in der Schweizer Kälberaufzucht und -mast ist essentiell, um eine genauere Diagnostik anbieten zu können und zukünftig gezieltere Empfehlungen für eine adäquate Behandlungsstrategie abgeben zu können. Daher haben wir an der Vetsuisse-Fakultät der Universität Bern ein Forschungsprojekt zur detaillierten Bestandsaufnahme des Cryptosporidienbefalls bei Kälbern in der Schweiz lanciert, welches in einem ersten Schritt die Bestimmung der hier in der Schweiz prävalenten Cryp-

tosporidien-Arten und die Etablierung einer genaueren Diagnostik zum Ziel hat.

Forschungsprojekt «Kälbercryptosporidiose in der Schweiz»

In einer Zusammenarbeit zwischen der Wiederkäuferklinik, dem Institut für Tierpathologie und dem Institut für Parasitologie untersucht die Universität Bern in einer wissenschaftlichen Studie das Auftreten verschieden pathogener Cryptosporidien-Spezies bei Kälbern mit Durchfallproblematik in der Schweiz. Die Erhebung systematischer Daten dient der Optimierung der Diagnostik und der Erarbeitung einer besseren Behandlungsempfehlung.

Für diese Studie suchen wir zur Probennahme geeignete landwirtschaftliche Betriebe mit einer Durchfallpro-

blematik bei Kälbern sowie Kontrollbetriebe. Bei Interesse einer Zusammenarbeit wenden Sie sich bitte an:

Ines Dettwiler (Tierärztin)

Institut für Tierpathologie, Vetsuisse Fakultät

Länggassstrasse 122

Universität Bern

Telefon: 031 631 2661

E-Mail: ines.dettwiler@vetsuisse.unibe.ch

Projektinformation: http://www.wiederkaeuerklinik.unibe.ch/forschung/projekte/kaelbergesundheits/index_ger.html

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

Danksagung

PO und AH werden durch den Schweizerischen Nationalfonds (Ambizione PZ00P3_173972 bzw. Projekte 310030_165782 und CRSII5_173718) unterstützt.

L'importance de la cryptosporidiose pour la santé des veaux en Suisse

La diarrhée chez les veaux est l'une des maladies du bétail les plus courantes en Suisse. Le diagnostic de la cause et le traitement de la diarrhée des veaux représentent un défi majeur. En Suisse, les cryptosporidies sont, avec les rotavirus, l'agent causal le plus fréquent de diarrhée du veau dans les premières semaines et elles sont responsables d'environ 50% des cas. Le parasite unicellulaire *Cryptosporidium parvum* a été décrit depuis les années 1970 comme un agent de diarrhée chez les veaux d'une à trois semaines. Après ingestion orale d'oocystes persistants dans l'environnement, il se produit après quelques jours une diarrhée sévère de quatre à six jours avec excrétion massive d'oocystes déjà infectieux. Même quelques oocystes persistants dans l'environnement peuvent être pathogènes. Du point de vue épidémiologique, il existe encore de grandes lacunes dans la connaissance de la variabilité suspectée dans la virulence de diverses souches de *C. parvum*. En outre, des espèces non pathogènes (entre autres *Cryptosporidium bovis*) peuvent être présentes chez les veaux, qui ne se distinguent pas de *C. parvum* avec les tests diagnostiques actuels. Jusqu'à présent, aucun médicament efficace sur le plan thérapeutique et aucun vaccin contre la cryptosporidiose du veau n'ont été trouvés. En médecine humaine, les épidémies transmises par l'eau (en particulier aux États-Unis) et l'importance zoonotique des cryptosporidies comme pathogènes opportunistes chez les personnes immunodéficientes jouent un rôle de premier plan. La forte morbidité de la cryptosporidiose associée à une forte mortalité infantile dans les régions les moins industrialisées et les plus pauvres (entre autres en Asie

L'importanza della criptosporidiosi per la salute dei vitelli in Svizzera

La diarrea nei vitelli è una delle più frequenti malattie dei bovini in Svizzera. La diagnosi causale e il trattamento della diarrea dei vitelli sono una grande sfida. I criptosporidi con i rotavirus sono i più comuni agenti patogeni della diarrea dei vitelli nella prima settimana di vita e sono la causa del 50% dei casi. Il parassita unicellulare *Cryptosporidium parvum* viene descritto sin dagli anni 70 come l'agente patogeno della diarrea nei vitelli di età tra 1-3 settimane. Dopo alcuni giorni dall'ingestione orale di persistenti oocisti dell'ambiente circostante si verifica una forte diarrea della durata di quattro a sei giorni con una massiccia escrezione di oocisti già infetti. Solo poche oocisti persistenti nell'ambiente possono causare malattie. In epidemiologia ci sono ancora molte lacune nelle conoscenze della sospetta diversa virulenza dei diversi ceppi di *C. parvum*. Inoltre, nei vitelli si aggiungono delle specie non patogene (tra cui il *Cryptosporidium bovis*) che non si distinguono con i test diagnostici. Finora non si sono trovati né farmaci efficaci dal punto di vista terapeutico né vaccini contro la criptosporidiosi nel vitello. Nella medicina umana, le epidemie mediate dall'acqua (specialmente negli Stati Uniti) e l'importanza zoonotica dei criptosporidi come agenti patogeni opportunisti svolgono un ruolo importante per gli esseri umani immunodeficienti. L'alto onere della patologia della criptosporidiosi associato all'alto tasso di mortalità infantile nelle regioni meno industrializzate e povere (tra cui l'Asia sud-orientale e l'Africa sub-sahariana) ha stimolato negli ultimi anni la ricerca sul parassita. In particolare la scoperta di nuovi farmaci contro *C. parvum* dovrebbe

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

du Sud-Est et en Afrique subsaharienne) ont relancé la recherche sur ces parasites au cours des dernières années. En particulier, la découverte de nouveaux médicaments contre *C. parvum* est susceptible de bénéficier à la médecine du veau dans un proche avenir. Cet article de synthèse fait le point sur ces nouveaux développements mais surtout sur la cryptosporidiose du veau en Suisse et attire l'attention sur un nouveau projet de recherche.

Mots-clés: Bovins, veau, diarrhée du veau, diarrhée, *Cryptosporidium*, cryptosporidiose

portare in un futuro prossimo dei benefici anche nella medicina per i vitelli. In questa recensione si riporta di questi nuovi sviluppi e in particolare elucida sulla criptosporidiosi del vitello in Svizzera e richiama l'attenzione su un nuovo progetto di ricerca.

Parole chiave: Bovini, vitello, diarrea del vitello, diarrea, *Cryptosporidium*, criptosporidiosi

Referenzen

- Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A, et al.: Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 1375-1380.
- Amadi B, Mwiya M, Sianongo S, Payne L, Watuka A, Katubulushi M, et al.: High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9: 195.
- Arsenopoulos K, Theodoridis A, Papadopoulos E: Effect of colostrum quantity and quality on neonatal calf diarrhoea due to *Cryptosporidium* spp. infection. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2017; 53: 50-55.
- Baldursson S, Karanis P: Waterborne transmission of protozoan parasites: Review of worldwide outbreaks – An update 2004–2010. *Water Research* 2011; 45: 6603-6614.
- Baumgartner A, Marder HP, Munzinger J, Siegrist HH: Frequency of *Cryptosporidium* spp. as cause of human gastrointestinal disease in Switzerland and possible sources of infection. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 2000; 130: 1252-1258.
- Benschop J, Booker CM, Shadbolt T, Weston JF: A Retrospective cohort study of an outbreak of cryptosporidiosis among veterinary students. *Veterinary Sciences* 2017; 4.
- Björkman C, Lindström L, Oweson C, Ahola H, Troell K, Axén C: *Cryptosporidium* infections in suckler herd beef calves. *Parasitology* 2015; 142: 1108-1114.
- Blanchard PC: Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhoea. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2012; 28: 443-464.
- Brogli A, Reckinger S, Cacciò SM, Nöckler K: Distribution of *Cryptosporidium parvum* subtypes in calves in Germany. *Veterinary Parasitology* 2008; 154: 8-13.
- Cho YI, Han JI, Wang C, Cooper V, Schwartz K, Engelken T, et al.: Case-control study of microbiological etiology associated with calf diarrhoea. *Veterinary Microbiology* 2013; 166(3-4): 375-385.
- Delafosse A, Chartier C, Dupuy MC, Dumoulin M, Pors I, Paraud C: *Cryptosporidium parvum* infection and associated risk factors in dairy calves in western France. *Preventive Veterinary Medicine* 2015; 118: 406-412.
- Delling C, Holzhausen I, Dauschies A, Lendner M: Inactivation of *Cryptosporidium parvum* under laboratory conditions. *Parasitology Research* 2016; 115: 863-866.
- Duranti A, Cacciò SM, Pozio E, Di Egidio A, De Curtis M, Battisti A, et al.: Risk factors associated with *Cryptosporidium parvum* infection in cattle. *Zoonoses and Public Health* 2009; 56: 176-182.
- Essers B, Burnens AP, Lanfranchini FM, Somaruga SG, von Vigier RO, Schaad UB, et al.: Acute community-acquired diarrhoea requiring hospital admission in Swiss children. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 31: 192-196.
- Fall A, Thompson RCA, Hobbs RP, Morgan-Ryan U: Morphology is not a reliable tool for delineating species within *Cryptosporidium*. *The Journal of Parasitology* 2003; 89: 399-402.
- Fayer R: Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. *Experimental Parasitology* 2010; 124: 90-97.
- Fayer R, Santin M, Trout JM: *Cryptosporidium ryanae* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in cattle (*Bos taurus*). *Vet Parasitol* 2008; 156(3-4): 191-198.
- Fayer R, Santin M, Xiao L: *Cryptosporidium bovis* n. sp. (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) in cattle (*Bos taurus*). *J Parasitol* 2005; 91(3): 624-629.
- Fretz R, Svoboda P, Ryan UM, Thompson RCA, Tanners M, Baumgartner A: Genotyping of *Cryptosporidium* spp. isolated from human stool samples in Switzerland. *Epidemiology and Infection* 2003; 131: 663-667.
- Füchslin HP, Kötzsch S, Egli T: *Cryptosporidium* spp. in drinking water. Samples from rural sites in Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2012; 142: w13683.
- Gillhuber J, Rugamer D, Pfister K, Scheuerle MC: Giardiasis and other enteropathogenic infections: a study on diarrhoeic calves in Southern Germany. *BMC Research Notes* 2014; 7: 112.
- Glaeser C, Grimm F, Mathis A, Weber R, Nadal D, Deplazes P: Detection and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. isolated from diarrhoeic children in Switzerland. *The Pediatric infectious disease journal* 2004; 23: 359-361.
- House JK, Smith GW, McGuirk SM, Gunn AA, Izzo M: *Manifestations and management of disease in neonatal ruminants*. In: Smith, BP (ed.), *Large Animal Internal Medicine* Elsevier Mosby, St. Louis, Missouri, USA, 2014: 315.
- Hulverson MA, Choi R, Arnold SLM, Schaefer DA, Hemphill A, McCloskey MC, et al.: Advances in bumped kinase inhibitors for human and animal therapy for cryptosporidiosis. *International Journal for Parasitology* 2017; 47: 753-763.

- ²⁵ Hulverson MA, Vinayak S, Choi R, Schaefer DA, Castellanos-Gonzalez A, Vidadala RSR, et al.: Bumped-Kinase inhibitors for cryptosporidiosis therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2017; 215: 1275-1284.
- ²⁶ Innes EA, Bartley PM, Rocchi M, Benavidas-Silvan J, Burrells A, Hotchkiss E, et al.: Developing vaccines to control protozoan parasites in ruminants: dead or alive? *Veterinary Parasitology* 2011; 180: 155-163.
- ²⁷ Jacobson C, Williams A, Yang R, Ryan U, Carmichael I, Campbell AJ, et al.: Greater intensity and frequency of *Cryptosporidium* and *Giardia* oocyst shedding beyond the neonatal period is associated with reductions in growth, carcass weight and dressing efficiency in sheep. *Veterinary Parasitology* 2016; 228: 42-51.
- ²⁸ Keidel J, Dauschies A: Integration of halofuginone lactate treatment and disinfection with p-chloro-m-cresol to control natural cryptosporidiosis in calves. *Veterinary Parasitology* 2013; 196: 321-326.
- ²⁹ Kinross P, Beser J, Troell K, Silverlås C, Björkman C, Lebbad M, et al.: *Cryptosporidium parvum* infections in a cohort of veterinary students in Sweden. *Epidemiology & Infection* 2015; 143: 2748-2756.
- ³⁰ Klein D, Kern A, Lapan G, Benetka V, Möstl K, Hassl A, et al.: Evaluation of rapid assays for the detection of bovine coronavirus, rotavirus A and *Cryptosporidium parvum* in faecal samples of calves. *Veterinary Journal* 2009; 182: 484-486.
- ³¹ Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al.: Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* 2013; 382(9888): 209-222.
- ³² Langkjær RB, Vigre H, Enemark HL, Maddox-Hyttel C: Molecular and phylogenetic characterization of *Cryptosporidium* and *Giardia* from pigs and cattle in Denmark. *Parasitology* 2007; 134: 339-350.
- ³³ Lava M, Schüpbach-Regula G, Steiner A, Meylan M: Antimicrobial drug use and risk factors associated with treatment incidence and mortality in Swiss veal calves reared under improved welfare conditions. *Preventive Veterinary Medicine* 2016; 126: 121-130.
- ³⁴ Luginbühl A, Reitt K, Metzler A, Kollbrunner M, Corboz L, Deplazes P: Feldstudie zu Prävalenz und Diagnostik von Durchfallerregern beim neonaten Kalb im Einzugsgebiet einer schweizerischen Nutztierpraxis. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 2005; 147: 245-252.
- ³⁵ Mac Kenzie WR, Hoxie NJ, Proctor ME, Gradus MS, Blair KA, Peterson DE, et al.: A massive outbreak in Milwaukee of cryptosporidium infection transmitted through the public water supply. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(3): 161-167.
- ³⁶ Manjunatha UH, Vinayak S, Zambriski JA, Chao AT, Sy T, Noble CG, et al.: A *Cryptosporidium* Pl(4)K inhibitor is a drug candidate for cryptosporidiosis. *Nature* 2017; 546: 376-380.
- ³⁷ Meganck V, Hoflack G, Piepers S, Opsomer G: Evaluation of a protocol to reduce the incidence of neonatal calf diarrhoea on dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine* 2015; 118: 64-70.
- ³⁸ Morgan U, Weber R, Xiao L, Sulaiman I, Thompson RC, Ndiritu W, et al.: Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates obtained from human immunodeficiency virus-infected individuals living in Switzerland, Kenya, and the United States. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3): 1180-1183.
- ³⁹ GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016; 388: 1459-1544.
- ⁴⁰ Okhuysen PC, Chappell CL, Crabb JH, Sterling CR, DuPont HL: Virulence of three distinct *Cryptosporidium parvum* isolates for healthy adults. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 180: 1275-1281.
- ⁴¹ Perryman LE, Kapil SJ, Jones ML, Hunt EL: Protection of calves against cryptosporidiosis with immune bovine colostrum induced by a *Cryptosporidium parvum* recombinant protein. *Vaccine* 1999; 17: 2142-2149.
- ⁴² Pipoz F, Meylan M: Calf health and antimicrobial use in Swiss dairy herds: Management, prevalence and treatment of calf diseases. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde* 2016; 158: 389-396.
- ⁴³ Ralston B, Thompson RCA, Pethick D, McAllister TA, Olson ME: *Cryptosporidium andersoni* in Western Australian feedlot cattle. *Australian Veterinary Journal* 2010; 88: 458-460.
- ⁴⁴ Rieux A, Paraud C, Pors I, Chartier C: Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates from pre-weaned calves in western France in relation to age. *Veterinary Parasitology* 2013; 197: 7-12.
- ⁴⁵ Robertson LJ, Björkman C, Axén C, Fayer R: *Cryptosporidiosis in farmed animals*. In: Cacciò SM, Widmer G (eds.), *Cryptosporidium: parasite and disease*. Springer, Vienna, Austria, 2014: 149-235.
- ⁴⁶ Ryan U, Fayer R, Xiao L: *Cryptosporidium* species in humans and animals: current understanding and research needs. *Parasitology* 2014; 141: 1667-1685.
- ⁴⁷ Rzeżutka A, Kaupke A: Occurrence and molecular identification of *Cryptosporidium* species isolated from cattle in Poland. *Veterinary Parasitology* 2013; 196: 301-306.
- ⁴⁸ Santín M, Trout JM, Fayer R: A longitudinal study of cryptosporidiosis in dairy cattle from birth to 2 years of age. *Veterinary Parasitology* 2008; 155: 15-23.
- ⁴⁹ Schaefer DA, Betzer DP, Smith KD, Millman ZG, Michalski HC, Menchaca SE, et al.: Novel Bumped Kinase Inhibitors are safe and effective therapeutics in the calf clinical model for cryptosporidiosis. *The Journal of Infectious Diseases* 2016; 214: 1856-1864.
- ⁵⁰ Schnyder M, Kohler L, Hemphill A, Deplazes P: Prophylactic and therapeutic efficacy of nitazoxanide against *Cryptosporidium parvum* in experimentally challenged neonatal calves. *Veterinary Parasitology* 2009; 160: 149-154.
- ⁵¹ Shahiduzzaman M, Dauschies A: Therapy and prevention of cryptosporidiosis in animals. *Veterinary Parasitology* 2012; 188: 203-214.
- ⁵² Silverlås C, Bosaeus-Reineck H, Näslund K, Björkman C: Is there a need for improved *Cryptosporidium* diagnostics in Swedish calves? *International Journal for Parasitology* 2013; 43: 155-161.
- ⁵³ Silverlås C, Näslund K, Björkman C, Mattsson JG: Molecular characterisation of *Cryptosporidium* isolates from Swedish dairy cattle in relation to age, diarrhoea and region. *Veterinary Parasitology* 2010; 169: 289-295.
- ⁵⁴ Silverlås C, Verdier Kd, Emanuelson U, Mattsson JG, Björkman C: *Cryptosporidium* infection in herds with and without calf diarrhoeal problems. *Parasitology Research* 2010; 107: 1435-1444.

Die Bedeutung der Cryptosporidiose für die Kälbergesundheit in der Schweiz

P. Olias et al.

Die Bedeutung der
Cryptosporidiose für
die Kälbergesundheit
in der Schweiz

P. Olias et al.

- ⁵⁵ Smith GW, Berchtold J: Fluid therapy in calves. *The Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice* 2014; 30: 409-427.
- ⁵⁶ Soba B, Logar J: Genetic classification of *Cryptosporidium* isolates from humans and calves in Slovenia. *Parasitology* 2008; 135: 1263-1270.
- ⁵⁷ Sow SO, Muhsen K, Nasrin D, Blackwelder WC, Wu Y, Farag TH, et al.: The burden of *Cryptosporidium* diarrheal disease among children < 24 months of age in moderate/high mortality regions of Sub-Saharan Africa and South Asia, utilizing data from the Global Enteric Multicenter Study (GEMS). *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2016; 10: e0004729.
- ⁵⁸ Thomson S, Hamilton CA, Hope JC, Katzer F, Mabbott NA, Morrison LJ, et al.: Bovine cryptosporidiosis: impact, host-parasite interaction and control strategies. *Veterinary Research* 2017; 48: 42.
- ⁵⁹ Trotz-Williams LA, Martin SW, Leslie KE, Duffield T, Nydam DV, Peregrine AS: Association between management practices and within-herd prevalence of *Cryptosporidium parvum* shedding on dairy farms in Southern Ontario. *Preventive Veterinary Medicine* 2008; 83: 11-23.
- ⁶⁰ Uhde FL, Kaufmann T, Sager H, Albini S, Zanoni R, Schelling E, et al.: Prevalence of four enteropathogens in the faeces of young diarrhoeic dairy calves in Switzerland. *Veterinary Record* 2008; 163: 362-366.
- ⁶¹ Ward PI, Deplazes P, Regli W, Rinder H, Mathis A: Detection of eight *Cryptosporidium* genotypes in surface and waste waters in Europe. *Parasitology* 2002; 124: 359-368.
- ⁶² Weber SE, Lippuner C, Corti S, Deplazes P, Hässig M: Clinical epidemiology of cryptosporidiosis in calves. *Schweizer Archiv Für Tierheilkunde* 2016; 158: 341-350.
- ⁶³ Xiao L: Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: An update. *Experimental Parasitology* 2010; 124: 80-89.
- ⁶⁴ Zambriski JA, Nydam DV, Wilcox ZJ, Bowman DD, Mohammed HO, Liotta JL: *Cryptosporidium parvum*: Determination of ID50 and the dose-response relationship in experimentally challenged dairy calves. *Veterinary Parasitology* 2013; 197: 104-112.

Korrespondenz

P. Olias
Institut für Tierpathologie, Vetsuisse Fakultät
Universität Bern
Länggassstrasse 122
3012 Bern
Telefon: +41 (0)31-6312408
E-Mail: philipp.olias@vetsuisse.unibe.ch