



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Peripartumperiodens påverkan på mjölkors fertilitet

En hög mjölkavkastning på bekostnad av fertiliteten?



Julia Svensson

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:70

Peripartumperiodens påverkan på mjölkors fertilitet

En hög mjölkavkastning på bekostnad av fertiliteten?

Effects of the peripartum period on the fertility of dairy cows

A high milk yield on expense of the fertility?

Julia Svensson

Handledare: *Elisabeth Persson, institutionen för anatomi, fysiologi och biomedicin*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0700

Program: *Veterinärprogrammet*

Utgivningsort: *Uppsala*

Utgivningsår: 2017

Serienamn: *Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

Delnummer i serie: 2017:70

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Omslagsfotografi: *Fotograf: Malin Lauterbach (med tillstånd av Anders Svensson, Bjäragården lantbruk)*

Nyckelord: *peripartumperioden, fertilitet, hälsa, immunosuppression, mjölkko*

Key words: *peripartumperiod, fertility, health, immunosuppression, dairy cow*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	3
INLEDNING	4
MATERIAL OCH METOD	4
LITTERATURÖVERSIKT	5
Kons reproduktionsfysiologi och metabolism	5
<i>Hormonella förändringar som leder till postpartum-anöstrus samt ny cyklicitet</i>	5
<i>Nutrition i slutet av dräktighet</i>	5
<i>Lipidmobilisering</i>	6
Peripartumperiodens negativa inverkan på fertiliteten	6
Metaboliska rubbningar	6
<i>Sjukdomsrisker</i>	8
Strategier för att förbättra fertiliteten	10
<i>Avel</i>	10
<i>Djurhållning</i>	10
<i>Utfodring</i>	10
DISKUSSION	11
LITTERATURFÖRTECKNING	15

ORDFÖRKLARING

Gonadotropinfrisättande hormon – GnRH
Luteiniserande hormon – LH
Follikelstimulerande hormon – FSH
Torrs substans – ts
Triglycerider – TG
Icke esterifierade fettsyror – NEFA
Tillväxthormon – GH
Very Low Density Lipoproteins – VLDL
Kvarbliven efterbörd – KE
Negativ energibalans – NEB
Insulinlik tillväxtfaktor-1 – IGF-1

SAMMANFATTNING

Årligen slås 100 000 mjölkkor ut i Sverige och nedsatt fruktsamhet är en av de viktigaste orsakerna. Kors fertilitet är multifaktoriellt betingad och påverkas därför lätt av förändringar i nutrition, hälsa och stress med mera. Peripartumperioden är en tid då mjölkorna ofta drabbas av sina vanligaste hälsoproblem såsom mastit, metrit och leverlipidos, vilket senare har en effekt även på fertiliteten.

Det är därför intressant att undersöka hur peripartumperioden, med avseende på rubbning av metabola och reproduktiva processer, påverkar mjölkors fertilitet. Syftet med denna litteraturstudie är att begrunda om det är fysiologiskt rimligt med äggstocksaktivitet snabbt efter kalvning med en samtidig hög mjölkproduktion, samt om det finns förebyggande åtgärder för att säkra en god fertilitet.

Kring kalvningen drabbas mjölkkor oftast av immunosuppression till följd av fysiologisk och oxidativ stress, minskat foderintag, hypokalcemi samt allvarlig negativ energibalans (NEB). Förändringarna sker som en konsekvens av ökade fysiologiska krav vid dräktighet, kolostogenes och laktogenes. Under peripartumperioden drabbas kor ofta av NEB på grund av för lågt intag av torrs substans som följs av en massiv lipidmobilisering vilket ger en ökad mängd icke-esterifierade fettsyror (NEFA). En ökad NEFA-plasmakoncentration kommer att predisponera för ketos och leverlipidos som påverkar fertiliteten genom att förlänga anöstrus under postpartumperioden. Vid höga NEFA-koncentrationer sänks aptiten och neutrofilernas funktion försämras vilket innebär att immunstatusen försämras. Fertiliteten påverkas av NEB då det hämmar frisättningen av östrogen och progesteron samt minskar antalet LH-receptorer och predisponerar för sjukdomar såsom kvarbliven efterbörd (KE), metrit och mastit. Metrit ses ofta hos kor som drabbats av allvarlig KE och vid detta patologiska tillstånd är könsorganen en ogynnsam miljö för ägg och embryo vilket konsekvent leder till tidig fosterdöd och utebliven dräktighet.

Sedan avelsarbete för mjölkkor började har fokus varit hög årlig mjölkproduktion vilket har gett en försämrad fertilitet, men i Sverige har vi haft bredare avelsmål länge, i avsikt att ge hållbara kor. Det är ett positivt förhållande mellan hög mjölkavkastning och både mastit och allvarlig NEB; det innebär att en hög mjölkavkastning försämrar fertiliteten eftersom NEB ger negativa endokrina förändringar och mastit har visats fördröja första ovulationen postpartum. För att förbättra fertiliteten är såväl nutrition och en bra djurhållning som långsiktiga avelsmål viktiga. Genom utfodring som täcker energi- och näringsbehovet under hela dräktigheten och laktationen undviks NEB och därmed de immunosupprimerande effekterna. En lugn miljö sänker stressen och ökar foderintaget. För långsiktiga effekter på fertiliteten är det viktigt att avla för balans mellan produktionsmålen och egenskaper såsom fertilitet och hälsa. För att få ekonomisk vinst av att hålla mjölkkor krävs idag en effektiv produktion med höga krav på djuren. Frågan är om det är rimligt att förvänta sig god fertilitet, korta kalvningsintervall, god hälsa och samtidigt en hög mjölkproduktion. Fler studier bör undersöka huruvida mjölkors hälsa och fertilitet potentiellt

kan förbättras genom förlängda kalvningsintervall och sänkta produktionskrav, samt inkludera ekonomiska perspektiv.

SUMMARY

Annually, 100 000 dairy cows are culled in Sweden and impaired fertility is one of the most important reasons. Successful fertility of cows is multifactorial and it is therefore easily influenced by changes in nutrition, health and stress, etcetera. The peripartum period is a critical time for dairy cows and they are often affected by health problems such as mastitis, metritis and hepatic lipidosis, which later on may have an effect on fertility.

It is therefore interesting to examine how the peripartum period affects the fertility of dairy cows, focusing on disturbance of metabolic and reproductive processes. The aim of this study is to examine if it is physiologically feasible for the cow to resume ovarian activity quickly after calving and at the same time have a high milk production, and if there are preventive measures that can be undertaken to secure good fertility.

Dairy cows often suffer from immunosuppression the days around calving due to physiological and oxidative stress, reduced feed intake, hypocalcemia and severe negative energy balance (NEB). The changes are consequences of the increased physiological demands at gestation, colostogenesis and lactogenesis. Due to reduced dry matter intake, cows often suffer from NEB during the peripartum period, which leads to a massive lipid mobilization and consequently an increased amount of non-esterified fatty acids (NEFA). Increased NEFA plasma concentration will predispose for hepatic lipidosis and ketosis which extends the postpartum anoestrus. High NEFA concentrations reduces the appetite which increases NEB and it impairs neutrophil function and therefore lower the immune status. NEB affects the fertility because it inhibits the release of estrogen and progesterone as well as reduces LH-receptor levels and also predisposes to diseases such as retained placenta (RP), metritis and mastitis. Metritis is often seen in cows affected by severe RP and with that pathological condition, the reproductive tract will be a hostile environment for the egg and embryo which leads to early fetal death and pregnancy loss.

Since dairy cow breeding started, high yearly milk yield has been in focus but impaired fertility has been a consequence. However, the breeding goals in Sweden have been broader for a long time, aiming at sustainable dairy production. There is a positive relationship between high milk yield and both mastitis and severe NEB. The impaired fertility in cows with high milk yield, is therefore often caused by NEB which cause endocrine changes and mastitis which has been shown to delay the first ovulation postpartum. Nutrition, good management and long-term breeding goals are important to improve fertility. The feed must cover the energy and nutritional demands throughout gestation and lactation to avoid NEB and the immunosuppressive effects. A good environment reduces stress and increases feed intake. To enhance the fertility on long term, it is important to breed for both production and other traits such as fertility and health. An efficient production with high demands on the animals is required for a profitable business. The question is whether it is reasonable to expect good fertility, short calving intervals, good health and at the same time a high milk production. More studies need to examine whether the fertility and health of dairy cows could be enhanced by prolonged calving intervals and decreased production requirements, considering economic profitability as well.

INLEDNING

Peripartumperioden innebär tre veckor före och tre veckor efter kalvningen (Huzzey *et al.*, 2007; Contreras & Sordillo, 2011; Aleri *et al.*, 2016). Det är en kritisk tid för mjölkorna där höga metabola krav av dräktighet och laktation, tillsammans med ett försämrat immunförsvar predisponerar dem för flera ekonomiskt viktiga sjukdomar. Flera studier visar att sjukdomar såsom mastit, metrit, fettlever, ketos, kalvningsförslamning och kvarbliven efterbörd ses i ökad frekvens och allvarlighetsgrad under denna period (Contreras & Sordillo, 2011; Aleri *et al.*, 2016).

Årligen slås cirka 100 000 mjölkkor ut i Sverige och genomsnittslivslängden är endast fem år (Växa Sverige, 2015). En stor del av utslagningarna är ofrivilliga vilket syftar på att de slås ut på grund av sjukdom eller låg fertilitet, vilket är kostsamt för bönderna (Chiumia *et al.*, 2013). De vanligaste orsakerna till utslagning är nedsatt fertilitet, juversjukdom samt ben- och klöv-sjukdomar varav nedsatt fertilitet står för 19,5 % av alla utslagningar i Sverige (Växa Sverige, 2015).

Mjölkcor avlades länge enbart för hög mjölkproduktion vilket har gett en försämrad fertilitet (Pryce *et al.*, 2004). I Sverige har vi haft breddade avelsmål länge (Philipsson & Lindhé, 2003) och i Norden startades arbetet med gemensam avelsvärdering 2002 (NAV, 2017) följt av gemensamma avelsvärdena från 2005, inkluderande fruktsamhet tillsammans med exteriör, mjölkbarhet och lynne (NAV, 2015). Vi ställer höga krav på våra mjölkcor och eftersträvar en hög produktion, samtidigt som de ska ha en god reproduktionsförmåga med korta kalvningsintervall. Kors reproduktionsförmåga är multifaktoriellt betingad och beror bland annat på genetik, nutrition, reproduktiv och systemisk hälsa, skötsel, tjurens fertilitet och utförandet av artificiell inseminering (Zebeli *et al.*, 2015).

Den här litteraturstudien syftar till att beskriva hur metabola och reproduktiva störningar under peripartumperioden påverkar mjölkors fertilitet. Jag vill undersöka om det är fysiologiskt rimligt att en mjölkko snabbt får igång äggstocksaktiviteten efter kalvning och samtidigt har en hög mjölkproduktion, samt om det finns det förebyggande åtgärder som kan förbättra fertiliteten och ge mer hållbara kor.

MATERIAL OCH METOD

Vid litteratursökningen användes sökorden dairy cow* OR heifer* OR Cattle OR bovine, AND periparturient OR transition, AND fertility OR immunosuppression OR health. Ingen tidsbegränsning sattes då fysiologiska grunder kan vara relevanta även i äldre artiklar, men sortering gjordes med de nyligen utkomna först. Databaser som användes var Web of Science, PubMed samt Google Scholar. De för ämnet relevanta artiklarna ledde till andra artiklar, via referenslistor eller genom förslag på liknande artiklar i databaserna. Efter att fått en överblick över ämnet kunde snävare sökningar göras för specifika områden. En E-bok användes, Bovine Reproduction, och den var tillgänglig via SLUs Ebook Central.

LITTERATURÖVERSIKT

Kons reproduktionsfysiologi och metabolism

Kvigan blir fertil vid cirka elva månaders ålder, och insemineras därefter första gången 5–7 månader senare. Insemineringen görs när kvigan visar tydliga brunsttecken. Brunstcykeln varar 21 dagar, och brunsten är cirka 18 timmar lång. Vid lyckad betäckning eller inseminering fortgår dräktigheten i ungefär nio månader och cirka en månad efter kalvningen kan en ny ägglossning ske hos en mjölkkrasko. Kon mjölkas under ungefär tio månader efter kalvning och sinläggs cirka två månader för återhämtning innan nästa kalvning.

Hormonella förändringar som leder till postpartum-anöstrus samt ny cyklicitet

Anöstrus innebär ”utan cyklicitet” vilket uppstår vid dräktighet och laktation samt av stress eller patologisk störning. Höga koncentrationer av östrogen och progesteron hämmar den pulsatila frisättningen av gonadotropinfrisättande hormon (GnRH) från hypothalamus via negativ feedback (Amrose, 2015). Därmed hämmas syntetiseringen av luteiniserande hormon (LH) i hypofysen och LH-reserverna kommer att förbrukas. Follikelstimulerande hormon (FSH) har normalt en topp några dagar in i brunstcykeln, men hos dräktiga kor är den frånvarande, och FSH ligger därmed konstant på en låg nivå under dräktigheten. Vid dräktighetsanöstrus kommer därmed ingen follikulär fas igång p.g.a. låg koncentration av FSH och LH.

Östrogen ökar kraftigt mot slutet av dräktigheten, medan progesteron minskar (Amrose, 2015). Största källan till östrogen finns i placentan och nivåerna kommer således att rasa i samband med kalvningen. Inhiberingen av GnRH-sekretionen försvinner när östrogen- och progesteron-nivåerna är låga och den cykliska pulsatila utsöndringen kan återupptas. Ingen hormonpåverkan krävs för tidig follikelutveckling, men FSH behövs för tillväxt av folliklar och sedan LH för att de ska nå slutlig mognad. LH-sekretionen är normalt på en låg frekvens tidigt postpartum, men ökar i takt med att GnRH-sekretionen stiger. Det kan ta upp till tre veckor efter kalvning för hypofysen att få tillbaka full funktion och återbilda sitt lager av LH. Vid cyklisk pulsatil utsöndring av GnRH bildas en dominant follikel som producerar östrogen. Snabbt stigande östrogennivåer triggar surge center i hypothalamus att utsöndra GnRH, men samtidigt hämmar inhibin FSH-utsöndring. Det resulterar i en LH-topp vilket leder till ovulation. En ovulation tyder på att cykliciteten är tillbaka, men behöver inte alltid innebära en vanlig brunstcykel utan vissa kor kan falla tillbaka till anöstrus igen.

Nutrition i slutet av dräktighet

Nutritionsbehovet förändras beroende på var i laktationscykeln mjölkkon befinner sig. Under de sista veckorna av dräktigheten ändras foderstaten successivt till högre andel spannmål och näringsämnen såsom metaboliserat protein, vitaminer och mineraler för att möta det ökande energi- och näringsbehov som fostrets tillväxt och förberedelse för en ny laktation innebär (Zebeli *et al.*, 2015).

Lipidmobilisering

Lipidmobilisering är en fysiologisk anpassning hos däggdjur för att överleva tidpunkter då energibehovet inte täcks utav födan (Contreras & Sordillo, 2011). En kritisk tid för mjölkkor är kring kalvning och i början av laktationen då energibehovet ökar markant (Mulligan & Doherty, 2008). Lipidmobilisering definieras som en obalans mellan fettsyrasyntesen och lipolysen i fettvävnaden (Contreras & Sordillo, 2011). Vid fettsyrasyntesen produceras triglycerider (TG), medan vid lipolysen bryter enzymgruppen lipaser ner triglycerider till glycerol samt icke-esterifierade fettsyror (NEFA). Under peripartumperioden främjas lipolysen genom hormonella förändringar vilka inkluderar minskade plasmanivåer av insulin och glukos och försämrad insulinkänslighet i fettvävnaden samt ökad plasmanivå av katekolaminer, tillväxthormon (GH) och glukokortikoider.

Levern tar normalt sett hand om NEFA genom att de esterifieras till TG, packas om i Very Low Density Lipoproteins (VLDL) och transporteras via blodet för att sedan lagras som fett i exempelvis fett- och juvervävnad (Cargile & Tracy, 2015.). Vid massiv lipidmobilisering används NEFA istället som en alternativ energikälla till glukos då en ofullständig oxidering av NEFA i β -oxidationen ger ketonkroppar som kan utnyttjas som energi.

Peripartumperiodens negativa inverkan på fertiliteten

Metaboliska rubbningar

Negativ energibalans

Vid otillräcklig konsumtion av torrsustans (ts), det vill säga för lite energi, så hamnar korna metaboliskt i negativ energibalans (NEB) och det sker oftast dagarna före kalvning (Cargile & Tracy, 2015). Kors ökande energibehov beror på fostrets näringsbehov och laktation med hög mjölkproduktion (Contreras & Sordillo, 2011; Cargile & Tracy 2015). Vid NEB prioriteras näringen, framför allt glukosen, till juvret för mjölkproduktion och energiunderskottet kompenseras då genom lipidmobilisering (Contreras & Sordillo, 2011). En ökad mängd NEFA och ketonkroppar i blodet är ett tecken på ökad lipolys. Halten av dem kan därför mätas och användas som ett verktyg för att uppskatta NEB (Leblanc, 2010; Contreras & Sordillo, 2011). NEB förvärras av det minskade ts-intaget som ses strax före kalvningen. Födointaget regleras av fysiologiska, beteendemässiga, metabola och hormonella förändringar i samband med förlossning (Contreras & Sordillo, 2011). En orsak till minskat intag av ts är att massiv lipolys med höga NEFA-blodkoncentrationer påverkar hjärnans aptitreglerande funktion negativt (Ingvarsen & Andersen, 2000, review).

NEB är en viktig bidragande faktor till att mjölkkor hamnar i anöstrus postpartum, eftersom det minskar frisättningen av LH, östrogen och progesteron, vilket hämmar äggstocksaktiviteten (Zebeli *et al.*, 2015). Vid NEB ses en kraftig minskning av insulinnivåerna i plasman. Insulin behövs vid syntes av insulin-lik tillväxtfaktor-1 (IGF-1) i hepatocyterna. En ökning av IGF-1 leder till en förhöjd produktion av östrogen från dominanta folliklar och fler LH-receptorer samt utveckling och tillväxt av corpus luteum efter ovulation. Vid NEB, när nivåerna av insulin och

följaktligen IGF-1 är låga, fås en försämrad fertilitet med avseende på befruktnings- och dräktighetsprocent.

Fertiliteten påverkas också sekundärt till följd av att immunförsvaret hämmas vid NEB då NEFA försämrar neutrofilfunktionen (Cargile & Tracy, 2015; Sordillo, 2016). NEB är således en viktig faktor till immunosuppressionen under peripartumperioden, vilket ger en ökad risk för reproduktionsstörningar och sjukdomar (Sordillo, 2016). Akuta infektioner ger i sin tur en ökning av vissa cytokiner som aktiverar immunförsvaret men som har negativa effekter på aptiten enligt sammanfattning av Ingvarsen & Andersen (2000) och därmed uppkommer en ökad risk för NEB.

Ketos

Ketos innebär en hög halt ketonkroppar i blodet och det uppstår när det produceras mer ketonkroppar av levern än vad framför allt muskel- och nervvävnad utnyttjar (Cargile & Tracy, 2015). Ketos inträffar ofta vid tidig laktation då det är en obalans i fettmetabolismen (Esposito *et al.*, 2014) och indikerar att stora mängder NEFA oxiderats ofullständigt i levern. Ketonkroppar används som energikälla för att spara glukos till fostrets energibehov samt till mjölkproduktionen, men det ger inte lika mycket energi och hjärnan kan inte enbart klara sig på ketonkroppar utan behöver även glukos.

Subklinisk ketos ger ökad risk för metabola och uterina sjukdomar samt sänker mjölkproduktionen (Leblanc, 2010). Det är associerat med sänkt reproduktion och Walsh *et al.* (2007) menar att subklinisk ketos första veckan efter kalvning ökar risken för fördröjd ovulation samt minskad chans till dräktighet efter första inseminering.

Leverlipidos

Leverlipidos, eller fettlever, innebär ackumulation av lipider i cytoplasman hos hepatocyter och definieras som när triglycerider (TG) utgör mer än 5 % av levervävnaden (Contreras & Sordillo, 2011; Cargile & Tracy, 2015). Det kan orsaka fysiologisk leverskada på grund av kompression och reduktion av organeller i hepatocyterna (Contreras and Sordillo, 2011). Eftersom 85 % av glukosmetabolismen sker i levern påverkar en försämrad leverfunktion både födointagsreglering, fertilitet och immunitet (Mulligan & Doherty, 2008). Bobe *et al.* (2004) sammanfattar i deras review att den förskjutna äggstocksaktiviteten vid fettlever beror på en minskad och förskjutna syntes av bland annat progesteron och LH, ett tillstånd av allvarlig NEB samt minskat IGF-1 och ökat NEFA. Under peripartumperioden orsakas fettlever av ökande koncentrationer av NEFA i plasman, eftersom levern tar upp det i proportion med blodkoncentrationen (Abuajamieh *et al.*, 2016). Nötkreatur har en begränsad kapacitet att producera VLDL vilket innebär att vid en kraftig lipolys kommer mycket TG att lagras intracellulärt i hepatocyterna istället för att transporteras vidare till andra vävnader (Cargile & Tracy 2015).

Sjukdomsrisker

Aleri *et al.* (2016) sammanfattar mjölkornas situation kring kalvningen då de ofta är immunosupprimerade och drabbas ofta av allvarliga sjukdomar såsom kalvningsförflamning, mastit och metrit. Dessutom ses ofta komplikationer som dystoki och kvarbliven efterbörd. Mekanismerna bakom den immunosuppression som kan ses under peripartumperioden är fortfarande inte helt klarlagd men är bland annat en konsekvens av de ökade fysiologiska kraven vid förlossning, laktogenes och kolostogenes. Korna drabbas då av oxidativ stress vilket immuncellers membran är känsliga för (Mulligan & Doherty, 2008). Ytterligare faktorer som påverkar immunstatusen är bland annat NEB, hypokalcemi och ökade kortisolnivåer kring kalvning.

Stress

Kor är känsliga för stress under peripartumperioden och förlossningen i sig är ett stressfullt moment (Aleri *et al.*, 2016, review). Stress ökar produktionen av glukokortikoider (framför allt kortisol), noradrenalin och adrenalin, vilket stimulerar produktion av antiinflammatoriska cytokiner medan det hämmar proinflammatoriska cytokiner. Vidare sammanfattar Aleri *et al.* (2016) dessutom flera studier som visar att en ökad mängd kortisol bidrar till nedreglering av glukokortikoid-, CD18- och L-sectin-receptorer på leukocyter vilket bedöms vara negativt för immunförsvaret.

Kvarbliven efterbörd

Processen där placentan skiljs från livmodern är en immunologiskt driven process (Cargile & Tracy 2015). Enligt definitionen innebär kvarbliven efterbörd (KE) att fosterhinnorna inte stöts ut efter 24 timmar postpartum (LeBlanc, 2008). Utvecklingen av KE är multifaktoriell, men är associerad med olika förlossningskomplikationer. För att fosterhinnorna ska stötas ut måste immunförsvaret se dem som främmande vävnad efter förlossningen och Kimura *et al.* (2002) visade i sin studie att de kor som drabbats av KE hade en signifikant sämre neutrofilfunktion både före och två veckor efter kalvningen. Neutrofilerna svarade sämre på kemokiner och hade minskad fagocyterande kapacitet. En försämrad produktion av interleukin-8 (IL-8), en viktig mediator av kemotaxis, kan också vara en bidragande faktor till den försämrade funktionen hos neutrofilerna. Försämrat immunförsvaret är därför en trolig orsak bakom KE och förklarar varför kor med allvarlig NEB och hög NEFA-koncentration som försämrar neutrofilfunktionen har 80 % större risk att drabbas av KE (LeBlanc, 2008).

Livmoderinflammation

Livmoderinflammation är vanligt förekommande i samband med KE, dystoki och tvillingfödelse (Esposito *et al.*, 2014; Ordell *et al.*, 2016). Livmoderinflammation delas in i metrit och endometrit, där metrit är en djupare infektion och ger till skillnad från endometrit systemiska symptom med nedsatt allmäntillstånd inom de första sju dagarna postpartum (Palmer, 2015; LeBlanc, 2008). En studie av Huzzey *et al.* (2007) visade att 58 % av kor med svår metrit hade tidigare haft KE, 7 % hos kor med mild metrit hade haft KE, men inga av de friska djuren hade tidigare

drabbats av KE. Ordell *et al.* (2016) visade att det vanligaste bakteriella fyndet vid akut puerperal metrit bland svenska mjölkkor är *E.coli*, ofta i kombination med gram-positiva kocker. Bakterierna som orsakar metrit förekommer normalt i uterus efter kalvning även hos friska kor på grund av att livmodertappen är öppen. De flesta kor kan ta hand om den bakteriella kontaminationen utan problem (Walsh *et al.*, 2011), men det kan orsaka sjukdom under peripartumperioden på grund av immunosuppression (Huzzey *et al.*, 2007). Huzzey *et al.* (2007) visade i sin studie ett starkt samband mellan födointag och metrit, där de kor som drabbades av svår metrit konsumerade generellt mindre torrsubstans både före och efter kalvningen. Uterina infektioner som uppstår efter kalvningen är kostsamma för bönderna eftersom de försämrar reproduktionen, reducerar mjölkavkastningen och är dessutom en vanlig orsak till utslagning bland mjölkkor (Huzzey *et al.*, 2007). Sänkt mjölkproduktion är antagligen ett resultat av en minskning av intag av ts och vatten vid metrit.

Mastit

Mjölkkor drabbas ofta av mastit efter kalvningen då de är mer mottagliga för sjukdomar, och Walsh *et al.* (2011) menar i sin review att incidensen för mastit inom de 30 första dagarna postpartum är 23 %. Det finns ett positivt samband mellan mjölkavkastning och mastit – det vill säga att de kor som producerar mer mjölk är mer benägna att utveckla mastit. Huszenicza *et al.* (2005) visade att kor som drabbas av klinisk mastit 15–28 dagar efter kalvning har en fördröjd första ovulation postpartum. Korna i studien visade brunsttecken 91 dagar efter kalvning jämfört med friska i samma besättning som gjorde det efter 84 dagar. De kor som redan återgått till normal cyklicitet när de fick mastit fick en förlängd follikulär fas och en för tidigt inducerad luteolys.

Hypokalcemi

Mekanismerna för att bevara kalciumhomeostasen belastas hårt under peripartumperioden då både fosterutvecklingen och mjölkproduktionen kräver en stor mängd kalcium (Aleri *et al.*, 2016, review). Till följd av en rubbad kalciumhomeostas utvecklar de flesta kor klinisk eller subklinisk hypokalcemi. Båda tillstånden av hypokalcemi är kopplade till många komplikationer under peripartumperioden såsom förlossningskomplikationer, endometrit, förskjuten löpmage, mastit, ketos, infertilitet och immunosuppression (DeGaris & Lean, 2008; Mulligan & Doherty, 2008). Klinisk hypokalcemi brukar benämnas kalvningsförlamning och innebär att en otillräcklig mängd kalcium i blodet gör att kon förlorar förmågan att röra på sig eftersom kalcium krävs för en normal nerv- och muskelfunktion (Goff, 2008). Intracellulärt kalcium är också viktigt för immunfunktionen, vilket således förklarar sambandet mellan hypokalcemi och KE. Båda tillstånden uppkommer dessutom vid suboptimalt intag av ts (LeBlanc, 2008).

Mjölkavkastning vs fertilitet

Länge avlades det endast för en hög mjölkproduktion utan att ha hälsa och fertilitet i åtanke (Pryce *et al.*, 2004), men Norden har, som nämnts ovan, under mer än tio år haft flera egenskaper i avelsmålen, inklusive fruktsamhet (NAV, 2015). I Sverige har mjölkavkastningen ökat

från 5 499 kg mjölk per ko och år 1974/75 till 9 721 kg mjölk per ko och år 2014 (Växa Sverige, 2015), men samtidigt som mjölkproduktion stadigt kan öka till följd av avelsinsatser i kombination med bättre skötsel och nutrition (Lucy, 2001), så kan fertiliteten försämrats (Morton *et al.*, 2016). Det är svårt att exakt säga hur det genetiska sambandet ser ut, men flera studier har visat ett antagonistiskt samband där en ökning av mjölkproduktion ger sämre reproduktionsförmåga (Lucy, 2001; Pryce *et al.*, 2004; Morton *et al.*, 2016). En förklaring till det ogynnsamma förhållandet är ett kor med hög mjölkavkastning är mer benägna att drabbas av allvarlig NEB tidigt i laktationen (Pryce *et al.*, 2004) och det katabola tillståndet är en anledning till ett förskjutet återtagande av äggstocksfunktionen (Santos *et al.*, 2009). I Sverige har dock försämringen av fertiliteten planats ut vilket husdjursstatistiken från Växa Sverige (2015) visar då utslagning på grund av nedsatt fertilitet har sänkts från 31,3 % 1970/71 till att endast 19,5 % av alla utslagningar berodde på nedsatt fruktsamhet 2014.

Strategier för att förbättra fertiliteten

Avel

Aleri *et al.* (2016) diskuterar betydelsen av att förbättrade avelsmål gör det långsiktigt möjligt att förbättra hälsan och djurvälståndet hos mjölkkoorna under peripartumperioden så att de bättre klarar av utmaningarna som de ställs inför i produktionen. Istället för att enbart avla för högre produktion bör målen, precis som det ser ut i Sverige idag, inkludera bättre överlevnad, hållbarhet, hälsa, fitness och reproduktion. Avelsmålen bör vara breda, då ett för smalt avelsmål, exempelvis resistens mot en specifik sjukdom, potentiellt kan öka mottagligheten för andra sjukdomar. Generellt sett är arvbarheten för fertilitet låg, framför allt för de traditionella fertilitetsparametrarna såsom kalvningsintervall och dagar från kalvning till första insemination (Darwash *et al.*, 1997). Avelsmål med fler egenskaper samtidigt såsom fertilitet, hälsa och mjölkproduktion ger inte lika snabbt framsteg i mjölkavkastningen som att enbart avla för mjölkproduktion men i det långa loppet är det bättre ekonomiskt sett och för djurvälståndet (Pryce *et al.*, 2004).

Djurhållning

Peripartumperioden är en kritisk period för mjölkkoorna och den nya avkomman, vilket innebär att en bra djurhållning med minimal social stress är viktig. Skötsel- och miljöfaktorer är viktiga för optimalt födointag (Mulligan *et al.*, 2006). Svåråtkomligt foder, till exempel på grund av för hög beläggingsgrad, hastig eller dåligt utförd förändring av gruppindelning eller diet, otillräckligt utrymme, dålig vattenkvalitet och otillräcklig kokomfort (liggbås, underlag, borstar med mera) begränsar alla födointaget och kons välmående. Om koorna har en bra miljö att äta, dricka och vila i ökar intaget av torrs substans och risken för NEB minskar.

Utfodring

Optimal näringsförsörjning är viktig för att kortsiktigt bevara en bra fertilitet hos mjölkkoorna genom att förhindra NEB (Pryce *et al.*, 2004). Fodret måste därför täcka behovet av energi och

protein under peripartumperioden. Det finns ett starkt samband mellan nutritionsstatus och bevarandet av immunstatus och hälsa (Sordillo, 2016). För att behålla optimal nutritionsstatus är det viktigt att gradvis vänja våmmen vid en ny foderstat när förändringar görs för att täcka behovet av energi och protein samt rätt balans av makro- och mikromineraler under olika faser av dräktighet och laktation (Aleri *et al.*, 2016, review).

DISKUSSION

En framgångsrik mjölkproduktion bygger på att korna kan reproducera sig eftersom mjölkproduktion förutsätter en föregående dräktighet. En god fertilitet hos korna är därför väsentlig inom mjölkproduktionen, och försämrade fertilitet kan leda till ekonomisk förlust och utslagning av djur.

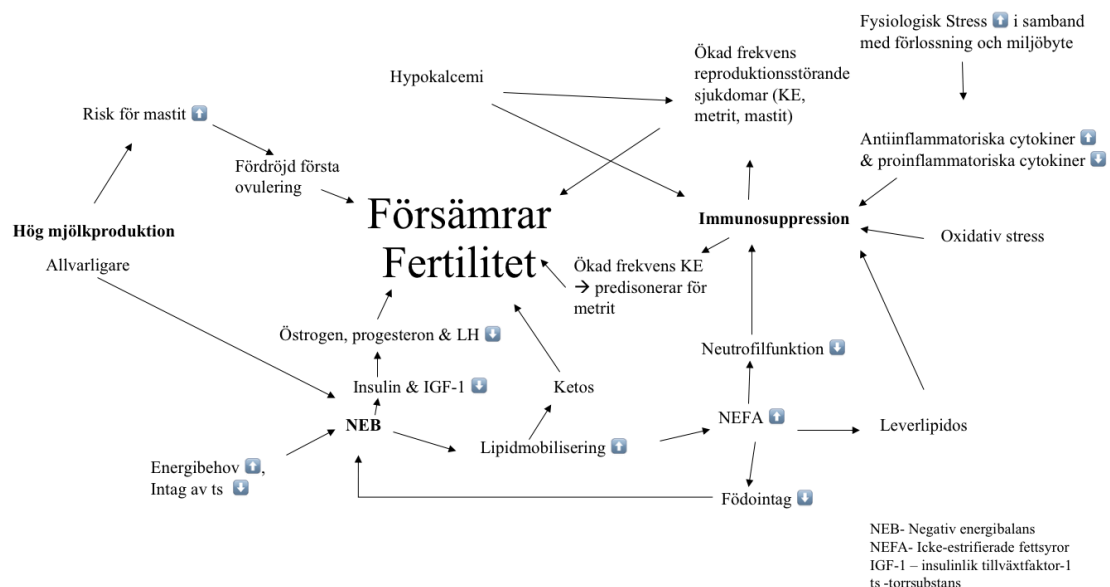
Samband mellan immunosuppression, metaboliska rubbningar och fertilitet

Svårigheten med att undersöka sambanden mellan fertilitet, immunosuppression och metaboliska rubbningar är att många delar påverkar varandra. Dessutom finns ytterligare metaboliska och reproduktionsstörande processer med inverkan på fertiliteten, men arbetet begränsades till de störningar och sjukdomar som jag fann mest relevanta och intressanta.

Då det är flera faktorer som påverkar mjölkors hälsa och fertilitet under peripartumperioden är sambanden dem emellan väldigt komplexa vilket illustreras i den schematiska figuren (Se Fig. 1). Förändringar som ses under peripartumperioden behöver dessutom inte alltid vara uttalade sjukdomar utan även subkliniska förändringar kan ha en påverkan på fertiliteten. Med rådande förhållande, där det är önskvärt med ett så kort kalvningsintervall som möjligt, är det stor press på att kon snabbt ska få igång äggstocksaktivitet efter kalvningen, men frågan är om det är fysiologiskt rimligt. För att kon ska få tillbaka äggstocksaktiviteten ska livmodern återhämta sig, sedan ska endokrina förändringarna leda till follikulär utveckling som ger domineranta folliklar vilka avger friska ägg vid ovulation (Walsh *et al.*, 2011). För en normal brunstcykel krävs bland annat normala nivåer av IGF-1 och glukos. Utan insulin kan inte IGF-1 bildas vilket innebär att en allvarlig negativ energibalans (NEB) kommer att störa de hormonella processer som IGF-1 påverkar och det i sin tur förlänger anöstrus på grund av att den domineranta follikeln ej kan ovulera. NEB påverkar också fertiliteten indirekt då en ökad lipidmobilisering och höga halter icke-esterifierad fettsyror (NEFA) har en negativ effekt på immunförsvaret och ökar risken för vissa sjukdomar. Mastit, metrit och kvarbliven efterbörd uppstår ofta till följd av immunosuppression och de har alla en negativ påverkan på fertiliteten, såsom att mastit fördröjer första ovulationen och KE predisponerar för metrit. Walsh *et al.*, (2011) betonar även att uterina sjukdomar såsom metrit gör miljön i reproduktionsorganen ogynnsam för ägg och embryo vilket ökar frekvensen av tidig embryodöd eller leder till utebliven dräktighet. Det är svårt att säga huruvida det är fysiologiskt rimligt med äggstocksaktivitet snabbt efter kalvning trots hög mjölkproduktion, men säkert vet vi att en hög mjölkproduktion ger allvarligare NEB, vilket i sin tur påverkar fertiliteten. Den follikulära fasen påbörjas oavsett

hur allvarlig NEB kon har, men sannolikheten för att ovulation sker försämras vid metabola och infektiösa sjukdomar (Wathes *et al.*, 2007).

Immunosuppression beror på en rad olika faktorer (se Fig. 1) såsom NEB och hypokalcemi samt oxidativ och fysiologisk stress. Den metabola rubbningen grundar sig i en hög mjölkproduktion och suboptimalt intag av ts där varken tillförseln av energin eller halten kalcium är tillräcklig för kornas behov. Foderintaget sänks av faktorer såsom dålig leverfunktion vid leverlipidos, hög NEFA-koncentration i blodet samt av svåråtkomligt foder. Högproducerande mjölkkor har försämrad immunkompetens till följd av allvarlig NEB (Pryce *et al.*, 2004; Walsh *et al.*, 2011), eftersom NEFA försämrar neutrofilfunktionen och ökar glukokortikoidkoncentrationen. I samband med NEB ses ofta ketos och leverlipidos som båda är associerat med sänkt reproduktion till följd av fördröjd äggstocksaktivitet. Då hög mjölkavkastning har ett starkt samband med de metabola störningarna och därmed immunosuppressionen, så är det inte konstigt att fertiliteten har försämrats när mjölkproduktionen länge var den viktigaste egenskapen i avelsmålen.



Figur 1: Schema över olika faktorer som påverkar fertiliteten samt deras samspel (baserat på författarens tolkning av i arbetet ingående referenser).

Etik och ekonomi

Det känns rätt att diskutera huruvida det är etiskt riktigt att avla för högproducerade kor som lätt drabbas av allvarliga metabola och infektiösa sjukdomar. Flera av dessa produktionssjukdomar anses dessutom vara så kallade "man-made" (Mulligan and Doherty, 2008; Aleri *et al.*, 2016), det vill säga har uppkommit och ökat på grund av människans allt effektivare djurhållning och avel. Likaså går det att ställa frågan om det är etiskt försvarbart att slå ut djur på grund av låg mjölkavkastning, eller försämrad fertilitet. I dagens samhälle är det inte lönsamt att hålla kvar en ko som inte kan reproducera sig eller har en låg mjölkproduktion. I ett examensarbete av

Simonsson (2016) om etiska problem inom modern mjölkproduktion konstateras att effektiva produktionssystem är nödvändiga för att det ska gå runt ekonomiskt, men trots hög produktion är det ändå många bönder som får lägga ner sin verksamhet till följd av det låga mjölkpriset. Det blir en kamp mellan det etiska perspektivet och ekonomin; bönderna vill att djuren ska ha en god hälsa, men samtidigt måste arbetet löna sig. Produktionen ska effektiviseras för att mat ska bli billigare för konsumenterna, men vem är det som får ta smällen för det? Först och främst korna, men även bönderna.

Frågan är om det finns alternativ till de höga produktionskraven. Rehn *et al.* (2000) studerade effekterna av ett kalvningsintervall på 15 månader istället för det som idag anses ekonomiskt optimalt, det vill säga 12 månader. Många kor har fortfarande en hög mjölkproduktion när de sinläggs vid ett kalvningsintervall på 12 månader och dessutom måste insemineras medan de har som högst mjölkproduktion. Resultatet i studien av Rehn *et al.* (2000) visade dock att korna fick en lägre total daglig mjölkavkastning vid kalvningsintervall förlängt till 15 månader, vilket är sämre ekonomiskt sett. Hos kor som hade ett kalvningsintervall på 18 månader höll sig mjölkproduktionen på en jämn och uthållig nivå, framför allt om de mjölkades tre istället för två gånger om dagen, vilket visades i en doktorsavhandling av Östman (2003) vilken fokuserade på effekterna av ett förlängt kalvningsintervall för produktivitet och djurvälstånd. Studien styrker påståendet att ett system med förlängt kalvningsintervall kan hävda sig ur lönsamhetssynpunkt och att det går att förena hög produktion med bra välfärd då kon är ”färre dagar i riskperiod kring kalvning”. Det som hade varit intressant att få veta är också vilka effekter på hälsa, fertilitet och foderåtgång som ett längre kalvningsintervall kan ge.

Förebyggande

För att minska den negativa påverkan på fertiliteten som hög mjölkproduktion har är det viktigt att arbeta förebyggande både på kort och lång sikt; genom god djurhållning, rätt nutrition och långsiktiga avelsmål. Avelsmålen måste då ha fokus på att öka kons kapacitet att undgå sjukdomar, ha en god reproduktionsförmåga och samtidigt en god produktion, det vill säga avla för hållbara och friska djur (Lundeheim *et al.*, 2000). Målet är att möjliggöra ett långt liv för djuret, men det innebär nödvändigtvis inte att livslängden förlängs utan att det blir bondens val att slå ut djuret istället för att dålig hälsa eller fruktsamhet hos kon är orsaken.

Jämfört med många andra länder har Sverige avlat för fler avelsegenskaper än enbart mjölkavkastning relativt länge. Det har varit möjligt att inkludera många av de egenskaper som påverkar livslängden tack vare kokontrollen där fruktsamhets- och hälsoegenskaper registreras (Lundeheim *et al.*, 2000). Husdjursstatistiken från Växa Sverige (2015) visar som tidigare nämnt att det går åt rätt håll eftersom på 45 år har utslagningsprocenten till följd av nedsatt fertilitet sänkts från 31,3 % till 19,5 %. Trots en nedåtgående trend är utslagningen på grund av fertilitetsstörningar fortfarande oroväckande stor. Holstein som är en av vår vanligaste mjölkkoraser har väldigt hög mjölkavkastning, men en sämre fertilitet och lägre medelålder vid slakt jämför med andra mjölkkoraser. VikingGenetics (2017) menar att mjölkraskorsningar kan förbättra detta redan på kort sikt. På deras hemsida hänvisas till en dansk studie som har visat att korsningar

mellan Holstein och SRB producerar lika mycket fett och protein som renrasig Holstein och har dessutom längre livslängd på grund av bättre fruktsamhet och färre mastiter. I framtiden kanske korsningsavel är svaret på att förbättra fertiliteten och hållbarheten hos våra mjölkkor, då dagens avelsmål inte har lyckats fullt. Inom grisproduktionen har korsningsavel länge bedrivits för att få många och livskraftiga kultingar.

Framtiden

I framtiden bör fler studier undersöka fysiologiska förändringarna under peripartumperioden för att hitta sätt att förbättra livskvaliteten för våra mjölkkor. För att få fram hållbara djur som blir äldre än fem år kanske raskorsningsaveln är ett alternativ. En förbättrad hälsa och förlängd livslängd är dels bättre för djurväl-färden, men borde dessutom bli ekonomiskt då det varken kräver rekrytering av lika många kvigor som idag eller utslagning av lika många kor. Ytterligare sätt att få ökad ekonomisk vinning i mjölkproduktionen är att konsumenterna betalar mer för produkterna. Det är nödvändigtvis inte så att de inte vill betala mer, utan att det inte finns kunskap nog om vad mjölkproduktion faktiskt innebär. Simonsson (2016) menar att även många bönder vill ha en mer hållbar produktion, både för djuren, miljön och arbetarna. En av bönderna i den studien tog upp problemet med det ökade produktionskravet och menade att det borde dämpas. Ett minskat produktionskrav och längre kalvningsintervall kan potentiellt förbättra kornas hälsa och fertilitet, men vi behöver idag fler studier för att bekräfta det.

Tack vare avel och god djurhållning har vi lyckats få en hög produktion, och trots samtidig mjölkproduktion klarar många kor att få igång äggstocksaktivitet relativt snabbt efter kalvningen, men många drabbas också av sjukdom och slås ut för tidigt. Frågan är om det går att både ha en hög produktion och ett kort kalvningsintervall samtidigt med en god hälsa och fertilitet. Ska vi acceptera att mjölkorna drabbas av produktionssjukdomar, eller bör vi istället sänka kraven på hög mjölkproduktion och förlänga kalvningsintervallet för att uppnå en mer uthållig och etiskt försvarbar djurhållning med friska och fertila djur? Vad kommer i framtiden att vara bäst ekonomiskt sett och kommer konsumenterna att vilja betala mer för mjölkprodukter i framtiden?

LITTERATURFÖRTECKNING

- Abujamieh, M., Kvidera, S.K., Fernandez, M.V.S., Nayeri, A., Upah, N.C., Nolan, E.A., Lei, S.M., De-Frain, J.M., Green, H.B., Schoenberg, K.M., Trout, W.E., Baumgard, L.H. (2016). Inflammatory biomarkers are associated with ketosis in periparturient Holstein cows. *Research in Veterinary Science*, 109: 81-85
- Aleri, J.W., Hine, B.C., Pyman, M.F., Mansell, P.D., Wales, W.J., Mallard, B., Fisher, A.D., 2016. Periparturient immunosuppression and strategies to improve dairy cow health during the periparturient period. *Research in Veterinary Science*, 108: 8–17. doi:10.1016/j.rvsc.2016.07.007
- Amrose, D. (2015). Section II: The cow, Chapter 52. Postpartum anestrus and its management in dairy cattle. I: Hopper, R. M., *Bovine Reproduction*. First Edition. Mississippi, USA: Wiley- Blackwell. Tillgänglig: Ebook Central. [2017-02-26]
- Bobe, G., Young, J.W., Beitz, D.C. (2004). Invited review: pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 87: 3105–3124.
- Cargile, B., Tracy, D. (2015). Section II: The cow, Chapter 30. Interaction of nutrition and reproduction in the dairy cow. I: Hopper, R. M., *Bovine Reproduction* First edition. Mississippi, USA: Wiley-Blackwell, Tillgänglig: Ebook Central. [2017-02-26]
- Chiumia, D., Chagunda, M.G.G., Macrae, A.I., Roberts, D.J. (2013). Predisposing factors for involuntary culling in Holstein–Friesian dairy cows. *Journal of Dairy Research*, 80: 45–50.
- Contreras, G.A., Sordillo, L.M. (2011). Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 34: 281–
- Darwash, A.O., Lamming, G.E., Woolliams, J.A. (1997). Estimation of genetic variation in the interval from calving to postpartum ovulation of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 80: 1227–1234.
- DeGaris, P.J., Lean, I.J. (2008). Milk fever in dairy cows: A review of pathophysiology and control principles. *The Veterinary Journal, Special Issue: Production Diseases of the Transition Cow*, 176: 58–69.
- Esposito, G., Irons, P.C., Webb, E.C., Chapwanya, A. (2014). Interactions between negative energy balance, metabolic diseases, uterine health and immune response in transition dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 144: 60–71.
- Goff, J.P. (2008). The monitoring, prevention, and treatment of milk fever and subclinical hypocalcemia in dairy cows. *The Veterinary Journal, Special Issue: Production Diseases of the Transition Cow*, 176: 50–57.
- Huszenicza, G., Jánosi, S., Kulcsar, M., Korodi, P., Reiczigel, J., Katai, L., Peters, A.R., De Rensis, F. (2005). Effects of clinical mastitis on ovarian function in post-partum dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*, 40: 199–204.
- Huzzey, J.M., Veira, D.M., Weary, D.M., Keyserlingk, M.A.G. von (2007). Prepartum behavior and dry matter intake identify dairy cows at risk for metritis. *Journal of Dairy Science*, 90: 3220–3233.
- Ingvarsen, K.L. & Andersen, J.B. (2000). Dry matter intake of lactating dairy cattle. Integration of metabolism and intake regulation: A review focusing on periparturient animals. *Journal of Dairy Science*, 83: 1573-1597.

- Kimura, K., Goff, J.P., Kehrli, M.E., Reinhardt, T.A. (2002). Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in Dairy Cattle. *Journal of Dairy Science*, 85: 544–550.
- Leblanc, S. (2010). Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of Reproduction and Development*, 56: S29–S35.
- LeBlanc, S.J. (2008). Postpartum uterine disease and dairy herd reproductive performance: A review. *The Veterinary Journal*, 176: 102–114.
- Lucy, M.C. (2001). Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end? *Journal of Dairy Science*, 84: 1277–1293.
- Lundeheim, N., Roxström, A., Wallin, L. (2000). Livslängd, livstidsproduktion och utslagsorsaker hos sugor, kor och hästar. *Jorbrukskonferensen, Inst. f. husdjursgenetik, SLU*. Available from: http://www.vaxteko.nu/html/sll/stiftelsen_lantbruksforskning/rapport_slf/RSLF47/RSLF47I.PDF. [Accessed 2017-03-13]
- Morton, J.M., Auld, M.J., Douglas, M.L., Macmillan, K.L. (2016). Associations between milk protein concentration, milk yield, and reproductive performance in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 99: 10033–10043.
- Mulligan, F.J., Doherty, M.L. (2008). Production diseases of the transition cow. *The Veterinary Journal*, 176: 3–9.
- Mulligan, F.J., O’Grady, L., Rice, D.A., Doherty, M. L. (2006). A herd health approach to dairy cow nutrition and production diseases of the transition cow. *Animal Reproduction Science*, 96: 331–353.
- NAV- Nordisk Avelsvärdering. (2017) *Om NAV* <http://www.nordicebv.info/sv/about-nav/> [2017-04-01]
- NAV- Nordisk Avelsvärdering. (2015) *Förbättrade avelsvärden för fruktsamhet* www.nordicebv.info/wp-content/uploads/2015/04/New-fertility-evaluation_SWE.pdf. [2017-03-19]
- Ordell, A., Unnerstad, H.E., Nyman, A., Gustafsson, H., Båge, R. (2016). A longitudinal cohort study of acute puerperal metritis cases in Swedish dairy cows. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58: 79. doi:10.1186/s13028-016-0257-9. 2017-03-07
- Palmer, C. (2015). Section II: The cow, Chapter 50. Postpartum uterine infection. I: Hopper, R. M., *Bovine Reproduction* First edition. Mississippi, USA: Wiley-Blackwell, Tillgänglig: Ebook Central. [2017-03-20]
- Philipsson, J. & Lindhé, B. (2003) Experience of including reproduction and health traits in Scandinavian dairy cattle breeding programmes. *Livestock Production Science*, 83: 99-112
- Pryce, J.E., Royal, M.D., Garnsworthy, P.C., Mao, I.L. (2004). Fertility in the high-producing dairy cow. *Livestock Production Science*, 86: 125–135.
- Rehn, H., Berglund, B., Emanuelson, U., Tengroth, G., Philipsson, J. (2000). Milk production in Swedish dairy cows managed for calving intervals of 12 and 15 months. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A — Animal Science*, 50: 263–271.
- Santos, J.E.P., Rutigliano, H.M., Filho, M.F.S. (2009). Risk factors for resumption of postpartum estrous cycles and embryonic survival in lactating dairy cows. *Animal Reproduction Science* 110, 207–221.
- Simonsson, H. (2016). *Den moderna mjölkproduktionens etiska problem*. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet, Veterinärprogrammet (Examensarbete 2016:26)

- Sordillo, L.M. (2016). Nutritional strategies to optimize dairy cattle immunity¹. *Journal of Dairy Science*, 99: 4967–4982.
- VikingGenetics. (2017) *Korsningsavel - Holstein*. <http://www.vikinggenetics.se/raser/korsningsavel/rekommenderade-mjolkraser/holstein> [2017-03-14]
- Växa Sverige. (2015). *Husdjursstatistik 2015/Cattle statistic 2015*. <https://www.vxa.se/globalassets/dokument/statistik/husdjursstatistik-arsredovisning-2015.pdf>
- Walsh, R.B., Kelton, D.F., Duffield, T.F., Leslie, K.E., Walton, J.S., LeBlanc, S.J. (2007). Prevalence and risk factors for postpartum anovulatory condition in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90: 315–324.
- Walsh, S.W., Williams, E.J., Evans, A.C.O. (2011). A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Animal Reproduction Science*, 123: 127–138.
- Wathes, D.C., Fenwick, M., Cheng, Z., Bourne, N., Llewellyn, S., Morris, D.G., Kenny, D., Murphy, J., Fitzpatrick, R. (2007). Influence of negative energy balance on cyclicity and fertility in the high producing dairy cow. *Theriogenology*, 68: Supplement 1, S232–S241. (Proceedings of the International Conference on Farm Animal Reproduction “From Egg to Embryo” International Conference on Farm Animal Reproduction)
- Zebeli, Q., Ghareeb, K., Humer, E., Metzler-Zebeli, B.U., Besenfelder, U. (2015). Nutrition, rumen health and inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 103: 126–136.
- Östmark, S. (2003). *Extended calving interval and increased milking frequency in dairy cows. Effects on productivity and welfare*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.