



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Äggstockscysta hos mjölkkor

*David Nilsson*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:39

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Äggstockscysta hos mjölkkor

Ovarian cyst in dairy cows

*David Nilsson*

**Handledare:**

Elisabeth Persson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Omslagsbild:** 873 Sköna vid 9 års ålder, fotograferad av David Nilsson

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:39

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Äggstockscysta, brunstcykel, hormonstörning, metabolism

**Key words:** Ovarian cyst, oestrus cycle, hormone disturbance, metabolism



# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>SAMMANFATTNING</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>INLEDNING</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL OCH METOD</b>	<b>3</b>
<b>LITTERATURÖVERSIKT</b>	<b>3</b>
<b>Äggstockarnas anatomi</b>	<b>3</b>
<b>Fysiologi</b>	<b>4</b>
Brunstcykeln	4
Hormoner	4
<b>Äggstockscysta</b>	<b>6</b>
Diagnos och definition	6
Behandling	7
Omsättningscykel	7
<b>Hormonreglering</b>	<b>7</b>
Induktion av äggstockscysta	7
Hypotalamus-hypofys	8
Granulosacellerna	9
Cystans inverkan på äggstocksfunktionen	9
Hormonnivåer	9
<b>Riskfaktorer</b>	<b>10</b>
Utfodring	10
Livmoderinflammation	10
<b>Förekomst</b>	<b>11</b>
<b>DISKUSSION</b>	<b>12</b>
<b>Hypotes till äggstockscystors uppkomst</b>	<b>13</b>
Intag av ämne med hormonell verkan	13
Störning i näringsförsörjningen	13
<b>Hur undviks äggstockscystor?</b>	<b>13</b>
<b>Forskningsbehov</b>	<b>14</b>
<b>LITTERATURFÖRTECKNING</b>	<b>15</b>



## SAMMANFATTNING

Förekomsten av äggstockscystor representerar en allvarlig funktionsstörning i äggstockarna och är en viktig orsak till nedsatt fruktsamhet hos mjölkkor. En äggstockscysta är en follikel-liknande struktur som finns på den ena eller båda äggstockarna med en diameter om minst 2.5 cm och är kvarstående i minst tio dagar samtidigt som gulkropp saknas. Man skiljer på två typer av cystor i funktionellt hänseende, dels follikelcystor som har en vägg som liknar en follikelvägg och dels luteincystor som har gulkroppsvävnad i väggen och således har en viss progesteronproduktion. En follikel blir cystisk när den inte ovulerar utan blir kvarstående i äggstocken. Vad som orsakar detta fenomen är ännu inte känt. Att orsaken är endogena eller exogena faktorerers störningar i hormonregleringen av brunstcykeln är allmänt vedertaget. Kor med äggstockscysta kan vara allt från anöstrala till att uppträda som konstant brunstiga. Efter som follikelcystor kan behandlas med GnRH finns det hypoteser om att störningen finns i hypotalamus. Det finns teorier om att östrogenreceptorer i hypotalamus har nedreglerats. En annan hypotes är att LH-receptorerna i follikeln är nedreglerade vilket omintetgör ovulation trots LH-topp. Den oönskade nedregleringen av receptorerna skall enligt dessa hypoteser ha skett då målorganet vid felaktig tidpunkt har utsatts för höga hormonnivåer.

Äldre kor drabbas i högre utsträckning av äggstockscysta än yngre. Årstidsvariation finns, med lägst frekvens cystor hos vårkalvande kor och högst hos höstkalvande. Livmoderinflammation har visat sig vara predisponerande och likaså energibrist under laktationens första veckor.

Med bakgrund i det material jag tagit del av är det rimligt att dra slutsatsen att äggstockscystor är ett reproduktionsstörningssyndrom med metaboliskt ursprung. Hormonbalansen har störts antingen av ämnen kon intagit eller av störd näringsförsörjning. Den störda näringsförsörjningen leder till nedbrytning av kroppsreserver vilket ger produktion av ketonkroppar. Ketonkropparna i sig, eller metaboliter som förekommer med ketonkropparna, alternativt minskad foderkonsumtion, kan orsaka störningar i hormonsamspelet kring brunstcykelregleringen.

## SUMMARY

The presence of cystic ovarian follicles represents an important ovarian dysfunction and is a major cause of reproductive failure in dairy cattle. A cystic ovarian follicle is a persistent follicular-like structure on one or both of the ovaries. It is at least 2,5cm in diameter and it has to persist for at least ten days while a corpus luteum is missing. There are two kinds of cystic ovarian follicles, those who have a progesterone production and those who have not. A clear definition for this condition is lacking, probably because the heterogeneity of the clinical signs and the complexity of the disorder. A follicle becomes cystic when it fails to ovulate and persists in the ovary. The pathogenesis of the cystic ovarian follicle is still unclear. It is generally accepted that the cause of cyst formation is disruption of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis by endogenous and/or exogenous factors. Cows with a cystic ovarian follicle appear to be in the phase of anestrous or never leave the oestrous phase. Since the condition is treatable with GnRH there are different theories of where the disorder may origin; One is that the estrogen receptors in the hypothalamus has been down-regulated. Another hypothesis is that the LH-receptors in the follicle has been down-regulated and therefore prevents the ovulation, despite an LH-peak. This damage to the receptors in the follicles may have occurred as a result of exposure to high levels of hormones at the wrong period of time.

Mature cows suffer more frequently from ovarian cyst than younger cows. Seasonal variation occurs with cysts appearing more often in cows with parturition in the autumn than in cows with parturition in the spring. Predisposing factors for the condition have been proved to be inflammation of the uterus and shortage of energy during the first weeks of lactation.

Due to the facts I have come across, I have come to the conclusion that a cystic ovarian follicle is a reproductive distress syndrome with a metabolic origin. The hormonal imbalance is caused either by substances digested by the cow or by disrupted food supply. This disrupted food supply results in a catabolic degradation of the energy reserve of the body and the production of ketone bodies increase. The ketone bodies themselves, other metabolites which exist together with the ketones, or the reduced feed intake, may disturb the hormones that regulates the oestrus cycle.



## **INLEDNING**

En förutsättning för mjölkproduktion är att kon kalvar. För att upprätthålla en resurseffektiv och lönsam mjölkproduktion är det viktigt att kalvningsintervallet inte blir allt för långt så kon är lågmjolkande eller sinlagd längre än nödvändigt. Om optimalt kalvningsintervall är 12 månader eller något däröver innebär det att kon skall bli dräktig inom 100 dagar efter kalvningen. Under denna tid skall kon hinna återhämta sig efter kalvningen på så sätt att livmodern skall dra sig samman och äggstockarna skall återfå cyklisk aktivitet. Samtidigt som detta sker skall kon producera mjölk vilket ämnesomsättningsmässigt brukar liknas vid att den högmjolkande kon springer ett maratonlopp dagligen. Det är fantastiskt att mjölkorna över huvud taget återfår normal äggstocksfunction och kan bli dräktiga så snart efter kalvningen samtidigt som de är högmjolkande.

Denna kandidatuppsats som är en litteraturstudie berör äggstockscystor hos mjölkkor. Hur uppkommer äggstockscystor och varför? Hur kan uppkomst av äggstockscystor undvikas?

## **MATERIAL OCH METOD**

I databaserna PubMed och Web of Knowledge har sökning genomförts med sökorden, synchronisation oestrus ovulation sheep ewes cattle cows feed ovarian cyst, i olika kombinationer. Mycket material finns om äggstockscystor och eftersom denna kandidatuppsats skall vara preklinisk så valdes artiklar fram som inte avhandlade olika terapier utan istället är fokuserade på underliggande mekanismer och orsakssamband.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Äggstockarnas anatomi**

Äggstockarnas perifera del, barken, innehåller äggceller och i deras centrala delar, mörgen, finns kärl, bindväv och nerver. På äggstockarna är de mest framstående funktionella strukturerna äggblåsor, folliklar, och gulkroppar, corpora lutea.

Redan när honan föds har alla honliga könsceller, oogonier, bildats. Dessa har nått och avstannat i meiosens profas i celldelningen och benämns primära oocyter som ligger i primordiefolliklar. Den primära oocyten kommer att omges av ett enkelt lager platta celler som utvecklas till granulosa celler då follikeln börjar växa till. Denna bildning benämns primärfollikel. Vid en given tidpunkt blir några primärfolliklar känsliga för FSH och utvecklas till sekundärfolliklar. Sekundärfolliklar innehåller ett flertal lager granulosa celler och ett vätskefullt hålrum. Äggstockscellerna närmast utanför follikelväggen utgörs av thecaceller. Slutligen brister, den av hormonpåverkan försvagade, follikelväggen och ägget stöts ut. Ägglossning, ovulation, har skett. Vid ägglossningen är follikeln 12-20 mm i diameter.

Efter ägglossningen blodfylls hålrummet i den kollapsade follikeln och en corpus hemorrhagicum bildas. I och med att follikelväggen försvagats blandas granulosa-celler och theca-celler från de inre lagren och en ny vävnadstyp bildas, en gulkropp. Både granulosa-celler och theca-celler växer in i blodkoaglet och bildar gulkroppsceller. Gulkroppen är rikligt blodförsörjd samt är avgränsad från resten av äggstocken av en bindvävskapsel. Gulkroppen kan hos bl a nötkreatur makroskopiskt skiljas från äggstocksvävnaden genom sin gulaktiga färg.

## **Fysiologi**

Nötkreatur är polyöstrala. Med det menas att hondjuret har cykliskt återkommande förändringar i könsorganen som möjliggör befruktning. Dessa brunstcykler fortgår så länge inte djuret blir dräktigt. Hos nötkreatur fortgår den sexuella aktiviteten hela året. Detta kallas permanent polyöstrala. Trots detta är lång dagslängd positivt för reproduktionen hos nötkreatur. Kor är anöstrala, dvs har ingen brunstcykelaktivitet, endast under en kort period efter kalvningen. Detta till skillnad från t ex tackor som är säsongsmässigt polyöstrala eftersom de har en årtidsbunden anöstral period. Tackornas brunstsäsong sammanfaller med minskande dagslängd. Suggor är liksom kor permanent polyöstrala men till skillnad från kor har suggor i allmänhet inte brunst under digivningsperioden. Suggor blir brunstiga och semineras vanligen fem dagar efter avvänjning.

### ***Brunstcykeln***

En brunstcykel pågår under tiden från en brunsts början till nästa brunsts början. Under cykeln leder hormonväxlingar till förändringar i könsorganen. Hormonerna som reglerar brunstcykeln produceras i hypotalamus, hypofys, äggstockar och livmoder. Hormonerna påverkar sitt målorgan samt reglerar produktionen av det egna eller andra hormoner i ett komplext samspel. Det överordnade centrumet för styrningen av brunstcykeln är hypotalamus. Hypotalamus påverkas förutom av impulser från kroppen även från omgivningen såsom ljud, ljus och lukt. Denna koppling är viktig för förståelsen av omgivningsfaktorers påverkan på reproduktionen.

### ***Hormoner***

Förändringarna i könsorganen och i djurets beteende under brunstcykeln orsakas av ett samspel av olika hormoner. Hormoner frisätts i blodet och transporteras till sina målorgan. Se figur 1. Målorganen har receptorer till vilka hormonet binder och påverkar målorganets funktion. Hormoner kan även stimulera eller hämma produktionen av det egna eller andra hormoner.

#### **GnRH**

GnRH (gonadotrophin releasing hormone) frisätts från hypotalamus och påverkar frisättningen av FSH (follikelstimulerande hormon) och LH (luteiniseringshormon) från hypofysen. De GnRH-producerande neuronerna har en inneboende sekretionsrytm men kan påverkas av andra neuron i hjärnan samt av östrogen och progesteron i blodet. Eftersom GnRH har en halveringstid i blodet på 2-4 minuter så sker en mycket snabb justering av koncentrationen.

## Gonadotropiner

Gonadotropinerna FSH (follikelstimulerande hormon) och LH (luteiniseringshormon) produceras i hypofysen efter stimulans av GnRH. FSH stimulerar tillväxt av folliklar i äggstockarna. Vid en viss koncentration av östrogen i blodet frisätts LH i så stor mängd att koncentrationen i blodet stiger mångfalt under några timmar. Denna snabba förändring av LH-koncentrationen utlöser slutliga follikelmognaden, ägglossningen och gulkroppsbildningen. Efter ägglossningen omvandlas under LH-inverkan granulosa-celler och theca-internaceller till gulkropps-celler.

## Progesteron

Progesteron bildas i gulkroppen och benämns som dräktighetsbevarande hormon. Det når full koncentration omkring 10 dagar efter ägglossning hos ko. Progesterons effekter leder till förändringar i livmodern som behövs för att embryot skall accepteras och överleva. Den höga progesteronhalten förhindrar GnRH-frisättning vilket leder till att fortsatt follikeltillväxt och ny ägglossning inte sker. Progesteron ökar samtidigt uttrycket av estradiolreceptorer i den laterala delen av mediobasala hypotalamus. Detta område är det mest känsliga för att ge en LH-topp som följd av estradiol när det så småningom ökar igen vid ny follikeltillväxt i nästa cykel.

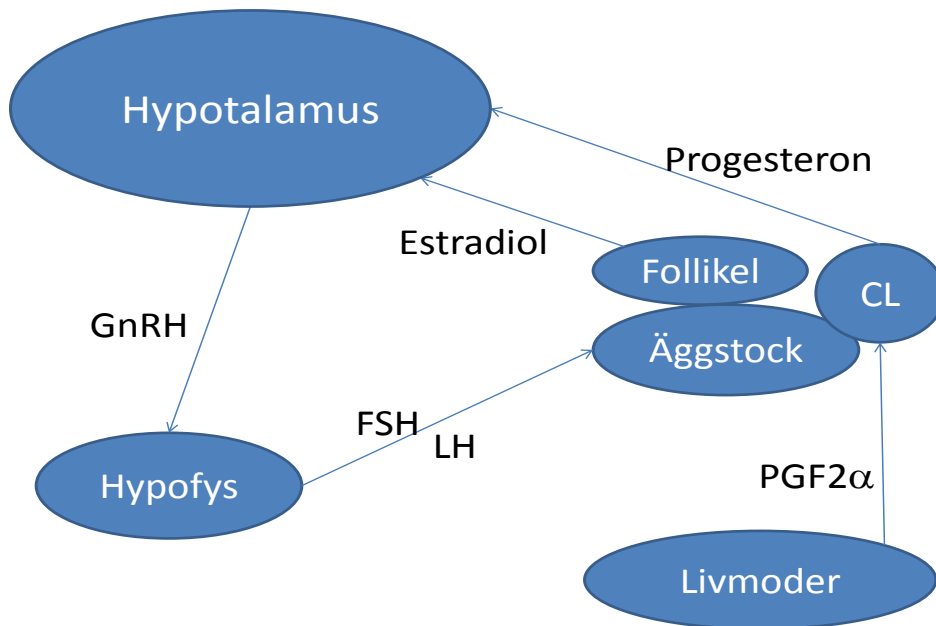
Progesteron stimulerar tillväxt av endometriet och motverkar kontraktion av den glatta muskulaturen som skulle kunna leda till för tidig förlösning. Juvervävnaden påverkas även så att alveoler och utförsångar utvecklas.

## Östrogen

Östrogen orsakar som namnet anger, brunst, östrus. Det vanligaste östrogetet i kroppen är estradiol vilket produceras genom samverkan av granulosa- och theca-internaceller. Vid follikeltillväxt ökar estradiolkoncentrationen vilket i sin tur stimulerar GnRH-frisättning. En konstant hög östrogennivå verkar däremot hämmande på GnRH-frisättningen. Hos råttor har det konstaterats att behandling med estradiol nedreglerar estradiolreceptorernas mRNA i hypotalamus hos honor (Simerly & Young, 1991 och Lauber et al., 1990 enligt Gümen & Wiltbank, 2002) men inte hos hanar (Lauber et al., 1991 enligt Gümen & Wiltbank, 2002). Estradiol inverkar på könsorganens tubulära del så den förbereds för parning och transport av spermier samt påverkar centra i hjärnan som framkallar de symtom som ses vid psykisk brunst.  $17\beta$ -estradiol är den aktiva formen, även benämnd  $E_2$ . Flera växter och svampar producerar ämnen med östrogen effekt, fytoöstrogener. Den kemiska strukturen för dessa östrogener kan skilja mycket från östrogen men ändå påverka djurets reproduktion genom att binda till samma receptorer.

## Prostaglandin

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  frisätts från endometriet. Det har till uppgift att inducera luteolys, nedbrytning av gulkropp. Nedbrytning av gulkroppen och sjunkande progesteronnivå är en förutsättning för att nya folliklar skall växa till. Om ett embryo finns i livmodern utsänder det signalmolekyler som påverkar sekretionen av  $PGF_{2\alpha}$ .



Figur 1. Brunstcykelns hormoner med ursprung och målorgan.

## Äggstockscysta

Äggstockscysta är känd som en orsak till ofruksamhet hos kor och många studier har publicerats om det sedan den första beskrivningen 1831 (Garm, 1949 enligt Kesler & Garverick, 1982). Sjukdomen är kopplad till stora cystor på äggstockarna, avsaknad av gulkroppar, anöstrus eller oregelbunden brunstcykel. Kim & Kang (2006) fann ett mycket starkt samband mellan äggstockscysta och förlängt kalvningsintervall. Korna i deras studie veterinärundersöktes rutinmässigt varannan till var fjärde vecka och korna med cysta behandlades.

### Diagnos och definition

En äggstockscysta är en vätskeformad blåsa, persisterande under minst tio dagar i äggstock utan närvaro av gulkropp. Hur stor blåsan skall vara för att klassas som cysta varierar något. Grado-Ahuir et al. (2011) anger 22 mm, Probo et al. (2010) 20 mm och övriga källor som angivit något mått har haft en minsta diameter om 25 mm som gräns för cysta. Cystor diagnosticeras via rektalpalpation av äggstockarna.

Cystorna brukar delas in i antingen follikelcystor eller luteincystor. Follikelcystor har en vägg liknande en follikelvägg. Luteincystor har gulkroppsvävnad i väggen. Som följd av detta har luteincystor en viss progesteronproduktion. För att skilja dem åt kan progesteronhalten i mjölken undersökas. Med ultraljudsundersökning kan cystornas storlek och cystaväggens tjocklek avgöras. Follikelcystor har en tunn vägg, <3mm, medan lutealcystor har tjockare vägg, >3mm (Kim & Kang, 2006, Vanholder et al., 2006, Rauch et al., 2008).

## **Behandling**

Behandlingen av äggstockscystor syftar till att kon skall återfå cyklisk äggstocksaktivitet. Hormonbehandling med GnRH bryter ner follikelcystor och luteiniserade cystor kan behandlas med prostaglandin.

Calder (1999) undersökte huruvida progesteron kan användas för behandling av kor med cysta. Korna behandlades med progesteronutsöndrande intravaginalinlägg i nio dagar. Progesteronkoncentrationen steg och samtidigt sjönk LH-koncentrationen. Utöver att sänka LH-nivån så synkroniserar progesteron en ny våg med växande folliklar varav den/de dominanta ovulerar när progesteronkoncentrationen sjunker.

Den tidigare vanliga behandlingen av follikelcystor, att manuellt krossa dem, är riskabel då äggstockarna är rikligt blodförsörjda och kon kan förblöda.

## **Omsättningscykel**

Cystor kan kvarstå under en längre period men de flesta tillbakabildas spontant efter en tid (Garverick, 1997). En ny våg med folliklar växer till och nästa dominanta follikel kan antingen ovulera eller utvecklas till en cysta. Omsättningstiden för återkommande, obehandlade cystor är längre än en normal brunstcykel (Kengaku et al., 2007). I den studien fann man en omsättningstid för spontana cystor om  $26 \pm 4.2$  dagar. Detta var något längre än i tidigare studier de relaterar till, men även de studierna fann längre intervall än normal brunstcykel.

## **Hormonreglering**

Att obalans i hormonstyrningen råder är vedertaget men vad som orsakar uppkomsten av äggstockscystor är ännu inte klarlagt. De studier som gjorts har antingen haft hypoteser att störningen finns i hypotalamus-hypofys eller i granulosa-cellerna i follikeln.

## **Induktion av äggstockscysta**

Icke ovulerande stora folliklar, liknande äggstockscystor, kan induceras på kor. Detta är användbart vid försök. De behandlingar kon får har till syfte att bryta den cykliska äggstocksaktiviteten. Det kan genomföras enligt följande protokoll vilket Gümen & Wiltbank (2002) tillämpade. Korna brunstsynkroniserades med hjälp av intravaginala progesteroninlägg (IPI) i sju dagar. Samma dag som IPI avlägsnades behandlades korna med  $\text{PGF}_{2\alpha}$  för att bryta ned eventuell gulkropp. Tre dagar innan IPI avlägsnades behandlades korna med estradiolbensoat, EB, för att inducera atresi av en eventuell dominant follikel. En dag efter IPI avlägsnades behandlades korna ånyo med EB. Denna gång för att inducera en LH-topp i avsaknad av folliklar som kan ovulera. De genomförde två försök med totalt 34 kor av vilka 20 kor utvecklade stora ickeovulerade folliklar.

## **Hypotalamus-hypofys**

Redan under slutet av 70-talet prövades teorin om att cystor orsakas av försämrad respons hos hypotalamus och hypofys för estradiol-17 $\beta$  (E<sub>2</sub>) (De Silva & Reeves, 1988). Inga slutsatser kunde då dras. Flertalet studier genomfördes även under denna tid för att utröna effekten av LHRH och östrogen på hypofysutsöndringen av LH hos kor med äggstockscystor. Sammantaget kunde då ses att när LHRH administrerades svarade samtliga kor med LH-frisättning. Dessutom förekom hos de flesta korna en ökning av progesteronhalten i plasman. Vid östrogenbehandling var LH-toppen fördröjd hos kor med cysta jämfört med kor som inte hade cysta.

De Silva & Reeves (1988) jämförde kor med normal brunstcykel med kor med cysta. De fann att kor med äggstockscysta hade högre LH-topp än de normalcyklade korna. De drog då slutsatsen att effekten av plasmaöstrogen på feedbackregleringen i hypotalamus-hypofys är förändrad hos kor med äggstockscysta. De kunde dock inte finna var i feedbacksystemet förändringen förelåg. En teori de presenterade var att under follikelutvecklingen kunde den ökade E<sub>2</sub>-produktionen ge en hypersekretion av LH från hypofysen. Follikeln som ännu inte är redo att genomgå ägglossning utsätts då för LH-koncentration av LH-toppnivå. Denna höga LH-koncentration skulle då kunna leda till nedreglering av LH-receptorer samt möjligen orsaka luteinisering av follikeln utan föregående ovulation. Denna teori går i linje med andra försök de jämförde sina resultat med, vilka påvisat märkbar reduktion av LH- och FSH-receptorer i folliklar från cystakor jämfört med normala folliklar. De drog slutsatsen att den dysfunktionen finns i äggstockarna, men att etiologin till fenomenet startar i hypotalamus.

Till skillnad mot flera andra studier där man inducerat cystor använde Probo et al.(2010) kor med spontant uppkomna cystor från en besättning om 144 holsteinkor i norra Italien. Sex kor hade cysta och jämfördes med en lika stor kontrollgrupp. Korna studerades under perioden 7-16 veckor efter kalvning. Studien visade som förväntat att progesteronhalten i blodet var konstant låg, 0.3-1.2 ng/ml, hos cystakorna medan normalcyklade kor i kontrollgruppen hade 1.1-6.9 ng/ml. Även halten av plasmametaboliter av prostaglandin var hos cystakorna låg, vilket påvisar avsaknad av luteolytisk aktivitet. Ingen av cystakorna tillfrisknade spontant.

Den hypotes Gümen & Wiltbank (2002) lade fram var att det fysiologiska tillstånd som ligger bakom bildandet av äggstockscystor är att en GnRH/LH-topp uteblir trots ökad estradiolfrisättning. Denna avsaknad av GnRH/LH-frisättning anser de orsakas av att hypotalamus inte påverkas av estradiol i normal grad. De grundade hypotesen på tidigare försök där kor med follikelcystor inte fått en LH-topp till följd av estradiol. Dessutom har progesteron och GnRH framgångsrikt använts för behandling av follikelcystor. I den aktuella studien var det oklart vilka förändringar i hypotalamus som ger okänslighet för estradiol men kan stå att finna i stort uttryck av estradiolreceptorer, ER, i kritiska regioner i hypotalamus.

Enkelt förklarar Gümen & Wiltbank (2002) sin teori enligt följande: En estradiolvåg, antingen i samband med slutskedet av follikeltillväxten, innan ovulationen, eller genom östrogenbehandling, leder inte bara till ökad GnRH-frisättning utan nedreglerar även uttrycket av ER i laterala mediobasala hypotalamus. En bristfällig funktion i ER i detta kritiska område skulle

kunna leda till att en GnRH-våg som en följd av estradiolökning uteblir. Progesteron kan inducera ER i mediobasala hypotalamus. Således kunde den i studien ingående progesteronbehandlingen återstarta känsligheten för estradiol genom att stimulera ER i en region som är viktig för östrogens initierande av en GnRH-våg. Att problemet kan härledas till hypotalamus och inte till hypofysen anser de bevisas av den normala responsen av GnRH som erhöles. Således drog de slutsatsen att en GnRH/LH-topp kan induceras av estradiol men för att detta skall ske krävs exponering av progesteron.

Liknande observationer har kunnat ses hos anöstrala tackor som fått kontakt med bagge. Hos dessa ökar LH-nivån i blodet direkt vid baggkontakt. Tackorna ovulerar inom tre dagar men inga brunstbeteenden brukar kunna observeras. Brunstbeteende ses sällan i samband med ovulationen om den inte föregåtts av en normal lutealfas. Således uppvisar inte tackorna brunstbeteende vid den första inducerade ovulationen. En del tackor får tidig luteolys efter den första ovulationen och kommer med ny ovulation efter 3-6 dagar. Dessa uppvisar inte brunstbeteende i samband med denna ovulation heller. Däremot en cykel senare, dvs 18-20 respektive 24-26 dagar efter baggsläpp uppträder två toppar med tydligt brunstiga tackor (Lassoued 1998 och Thimonier et al., 2000, enligt Chemineau et al., 2006)

### ***Granulosacellerna***

Grado-Ahuir et al. (2011) har undersökt skillnaden i genuttryck mellan granulosaceller från cystor och från normala dominanta folliklar hos kor. I sin studie fann de att de skillnader som förelåg var modesta. I follikelcystor sågs en uppreglering av angiogenin-mRNA. Detta kan indikera att ökad vaskularisering kan vara en del av mekanismen för hur follikelcystor möjliggör sin överlevnad. Vilken roll angiogenin och dess samspel med andra molekyler spelar har ej klarlagts. Av 163 gensekvenser där det fanns skillnader mellan normala folliklar och follikelcystor var 144 nedreglerade hos de sistnämnda.

### ***Cystans inverkan på äggstocksfunctjonen***

Ambrose et al. (2004) behandlade kor med spontant uppkomna cystor med GnRH (dag 0) följt av PGF<sub>2α</sub> (dag 7) med, respektive utan, vaginalinlägg med progesteron, s k CIDR, i 9 dagar. Detta resulterade i att nya folliklar växte till. Dessa folliklar ovulerade antingen spontant till följd av avlägsnandet av CIDR eller som svar på en andra GnRH-behandling. Korna seminerades med 41% dräktighetsresultat. Hos flera kor kvarstod cystan utan att påverka tillväxten av de nya folliklarna eller etableringen av en dräktighet.

### ***Hormonnivåer***

Under äggstockscystornas omsättningscykel varierar hormonnivåerna i blodet (Kengaku et al., 2007). LH varierar men utan något mönster och FSH är signifikant högre under den period när en ny follikel börjar växa till. E<sub>2</sub> är lägst när växlingen mellan cystorna sker, dvs då en växande och en tillbakagående finns. E<sub>2</sub> når sin högsta nivå när cystan är som störst.

Hamilton et al. (1995) fann att en ökande koncentration FSH i blodet föregick en follikel-/cystvåg hos cystakor. De misstänkte att faktorer som syntetiseras av den dominanta follikeln i slutskedet av follikeltillväxten i en normalcyklade äggstock hämmar sekretionen av FSH. Således förhindras tillväxt av ytterligare folliklar. De fann även att tillväxthastigheten hos follikelcystorna var densamma som hos ovulerande folliklar fram till ovulationstidpunkten. De fann även att kor med äggstockscysta hade en högre grundkoncentration LH än normalcyklade kor.

## **Riskfaktorer**

### ***Utfodring***

Vedertaget är att kor med energibrist löper ökad risk att utveckla cysta. Genom att mäta ketonhalten i mjölken kan indikation ges om energibrist med samtidig låg blodsockerhalt. Dohoo & Martin (1984) fann ett starkt samband mellan förhöjd halt keton i blodet och äggstockscysta, även för de låga ketonnivåer som förekommer vid subklinisk acetonemi. Hos får har det visats att fastande tackor har en lägre metabolisk clearance av progesteron än tackor som har fri tillgång till foder (Kiyama et al., 2004). Tackorna fastades i fyra dagar innan synkroniserad brunst. De fastande tackorna hade en senareläggning av FSH-, LH- och estradiolserumkoncentrationstopparna. Förändringarna i hormonclearance ansågs vara orsakade av att blodflödet genom portavenen står i proportion till foderintaget. Det minskade portablodflödet anses begränsa metaboliseringen av hormoner i levern.

Probo et al. (2010) undersökte nivån av den metaboliska tillväxtfaktorn IGF-1 (insulin like growth factor-1) hos cystakor 7-16 veckor efter kalvning. De fann att kor med cysta hade högre halt IGF-1 under denna period. Detta överensstämde med resultat i tidigare studier de jämför med såsom Zulu et al. (2002). I den studien sågs att kor med normal äggstocksaktivitet hade en starkt ökande nivå IGF-1 under de först två veckorna efter kalvningen medan kor med cysta hade en signifikant högre halt IGF-1 från vecka 6-10 efter kalvningen.

Kommisrud et al. (2005) undersökte hur nivån av selen och E-vitamin i blodet hos mjölkkor påverkade hälsa och fruktsamhet i norska mjölkbesättningar. De fann att positivt samband mellan ökad selenivå i blodet före kalvning och minskad risk för mastit, äggstockscysta och anöstrus/stilla brunst efter kalvningen. Då incidensen var mycket låg för dessa sjukdomar gjorde man i studien ingen åtskillnad mellan korna utifrån laktationsnummer.

### ***Livmoderinflammation***

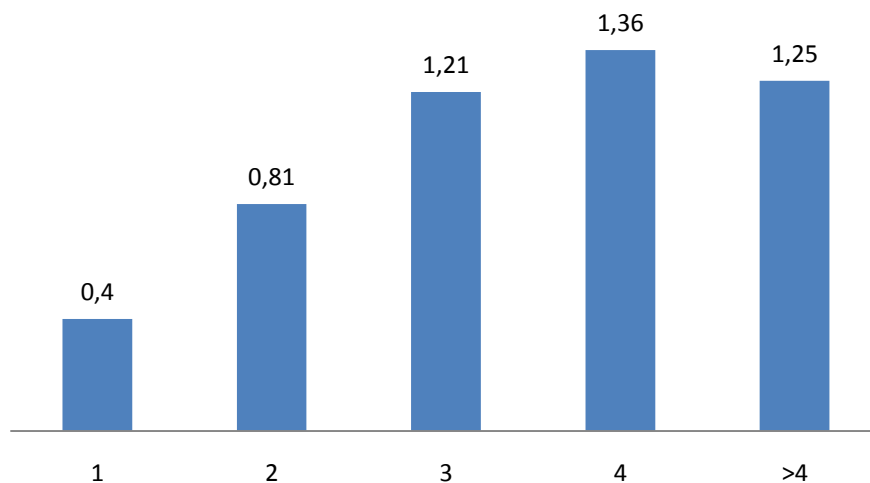
Tsousis et al. (2009) undersökte 264 kor med livmoderinflammation i sju besättningar. Korna undersöktes under perioden 14-42 dagar efter kalvning. Av dessa 264 behandlades 98 kor medan 166 inte behandlades för livmoderinflammationen. Resultaten visade att incidensen för äggstockscystor var klart högre hos kor som inte behandlats för sin livmoderinflammation. Av förstakalvande kor med purulent (>50% var) flytning utvecklade 26% cysta jämfört med 1.5%



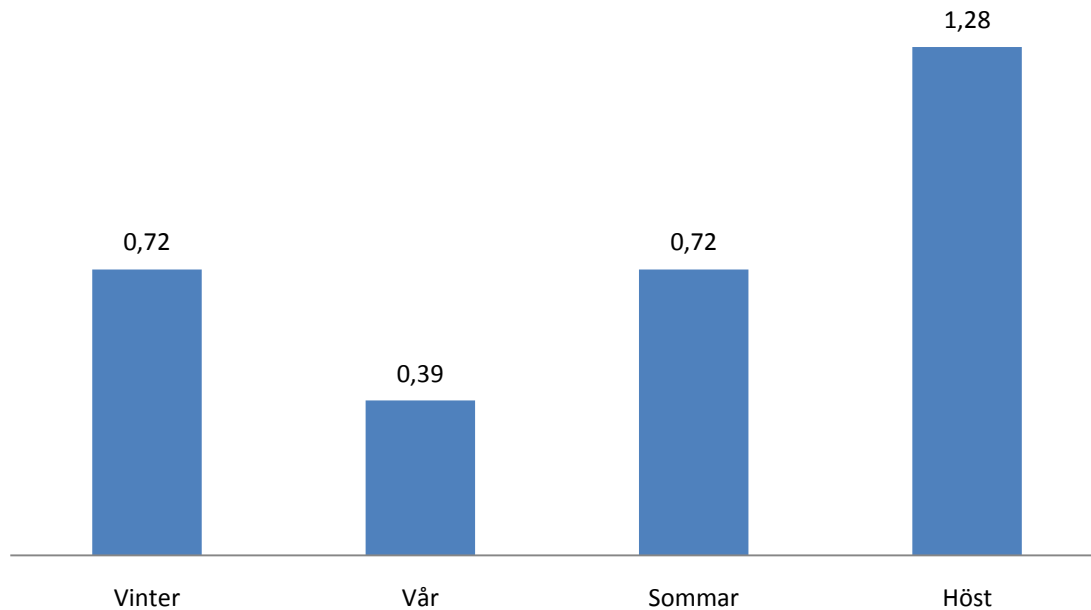
av förstakalvarna med mucopurulent (<50% var) flytning. Hos äldre kor utvecklade 14% av de med purulent flytning cysta och 11% av de med mucopurulent flytning. En teori de framför till varför förstakalvarna med purulent flytning påverkas så mycket är att de kan ha haft svårare kalvningar där livmodern kan ha skadats.

## Förekomst

Nelson et al. (2010) sammanställde data från nära 600 000 laktationer under 2005-2008 hos ca 15 000 mjölkbesättningar i Norge. De fann att korna utvecklade cysta i 0.82% av laktationerna. Detta kan jämföras med andra sammanställningar som anger en incidens på 6-19% (Kesler & Garverick, 1982) och 10-13% (Garverick, 1997). I studien av Nelson et al. (2010) var cysta vanligare hos äldre kor än hos yngre. Vårkalvande kor hade lägst förekomst medan höstkalvande hade högst förekomst av cysta. Det fanns även vissa geografiska skillnader i förekomsten av cysta. Vad de geografiska skillnaderna beror på framgår inte men skillnader i klimat som påverkar fodrets näringskvalitet och betessäsongen kan vara möjliga förklaringar. En intressant upptäckt var att hos kor som fått tvillingar var incidensen 1.08%. En viss nivå av underskattning av cystafrekvensen antas finnas då uppgifterna endast avser kor som veterinärundersökts. I figurerna 2 och 3 visas andelen kor med cysta som funktion av laktationsnummer respektive kalvningstidpunkt på året.



Figur 2. Andelen kor med äggstockscysta i % av antal kor med samma laktationsnummer. Efter Nelson et al. (2010).



Figur 3. Andelen (%) kor med cysta med hänsyn till kalvningstidpunkt. Efter Nelson et al. (2010).

## DISKUSSION

Trots att äggstockscysta hos mjölkkor har funnits beskrivet sedan 180 år tillbaka gäcker fortfarande dess uppkomst både djurägare och forskarvärlden. Kunskap finns om hur cystor kan induceras och behandlas. Den äldre behandlingsmetoden, att krossa cystan, synes mycket enkel men anses allt för riskabel för att rutinemässigt tillämpas.

Andelen kor som utvecklat äggstockscysta skiljer mellan de olika undersökningar jag tagit del av och kan ha flera orsaker. De flesta anger att omkring 10% av korna utvecklar äggstockscysta medan en undersökning anger mindre än 1%. Äldre studier visar på högre nivåer än nyare trots att mjölkavkastningen har stigit. Den sistnämnda studien är en sammanställning av data från 600 000 laktationer under fyra år i Norge. I de andra studierna har korna undersökts regelbundet med avseende på cystor och behandling har satts in när cysta upptäckts, medan det kan vara så att i praktiken har en del cystor spontant brutits ned och kon fått cyklisk äggstockaktivitet utan att cystan upptäckts, och därför inte rapporterats i den norska studien. Skillnader kan även finnas i foderstaternas sammansättning och utfodringsmetodik samt i inhysningssystem.

Svar på vad det kan vara som gör att en follikel inte ovulerar utan istället fortsätter att växa ytterligare ett tag torde stå att finna antingen i hypotalamus eller i follikeln. Att hypofysen inte borde vara det organ där dysfunktionen finns grundar jag på att terapi med GnRH framgångsrikt används för att behandla äggstockscystor. Att det inte finns bara en orsak till uppkomsten av äggstockscystor kan fastställas utifrån det material jag studerat.

## **Hypotes till äggstockscystors uppkomst**

Med bakgrund i de studier som jag tagit del av så är min hypotes att äggstockscystor är ett reproduktionsstörningssyndrom med metaboliskt ursprung. Detta uppstår när störning sker i det hormonella samspelet mellan hypotalamus, hypofys och äggstockar. Att äggstockscystor är vanligare vintertid kan orsakas av att hormonbalansen lättare störs när dagslängden är kortare än under sommaren vilken är nötkreaturens naturliga reproduktionsperiod. Störningen kan, som jag ser det, orsakas på två huvudsakliga sätt.

### ***Intag av ämne med hormonell verkan***

Flera fodermedel innehåller ämnen, som kan ge hormonell verkan. Ett vanligt foder i Sverige med sådan verkan är rödklöver som innehåller östrogena ämnen. När hormoner binder till sina receptorer så nedregleras i regel receptorerna. Om stimulering av receptorer sker av hormonverkan substanser vid en tidpunkt då ingen effekt sker av hormonfrisättning får det endast effekten att receptorerna nedregleras. När sedan hormonfrisättning sker är receptorerna nedreglerade och önskad verkan av hormonet uteblir.

### ***Störning i näringsförsörjningen***

Flera studier har visat samband mellan energibrist tidigt i laktationen respektive förekomst av keton i blodet och uppkomst av äggstockscystor. Ketonkroppar bildas vid energibrist, då kroppsreserverna bryts ner för att frigöra energi. Att livmoderinflammation kan predisponera för äggstockscysta kan delvis ha sin grund i att kons försämrade allmäntillstånd kan leda till minskad foderkonsumtion och därigenom störd näringsförsörjning. Reproduktionsstörningen i samband med förhöjd ketonhalt i blodet skulle, som jag ser det kunna orsakas på två olika sätt:

1. Ketonkropparna eller andra samtidigt förekommande metaboliter utövar en verkan på hormonreceptorerna så nedreglering av dem sker. Jag har dock inte funnit något vetenskapligt stöd för att keton eller eventuellt samtidigt förekommande metaboliter kan utöva hormonell verkan.
2. Störd hormonmetabolism. Hos får har en försämrad nedbrytning av hormoner setts hos tackor som fastats. När foderintaget minskar sjunker i direkt proportion det hepatiska portablodflödet. Om detsamma gäller hos kor är det inte orimligt att den obalans i hormonnivåerna som uppstår vid minskat foderintag kan leda till utveckling av äggstockscystor. Möjligt är även att ketonkropparna i sig eller syntesen av dem påverkar leverns övriga funktion och därmed eventuellt metabolismen av hormoner.

## **Hur undviks äggstockscystor?**

För att undvika att kor utvecklar äggstockscystor är det viktigt att inte utsätta dem för kända predisponerande faktorer mer än nödvändigt. Näppeligen kan varken årstid eller kons ålder påverkas. Att vara observant på livmoderinflammationer och att behandla dem är viktigt, inte bara för att motverka uppkomsten av äggstockscysta utan för att över huvudtaget möjliggöra att åter få kon dräktig. Slutligen kvarstår att tillgodose att kon blir tillräckligt näringsförsörjd under laktationens inledning.

## Forskningsbehov

Ytterligare forskning behövs för klargörande av samband som är viktiga att förstå för att om möjligt kunna undvika att kor utvecklar äggstockscystor. Även om inte alla mekanismer kan klargöras är det viktigt för skötseln av mjölkkor att veta mer om orsakssambanden för att minimera förekomsten av äggstockscystor. Ett försöksupplägg, som jag skulle se som intressant och relevant är att med kor i början av laktationen undersöka om det är energibrist eller minskat foderintag och således troligen påverkad metabolismen i levern, som är det mest predisponerande för utvecklingen av äggstockscystor. För detta behövs det två försöksgrupper och en kontrollgrupp. Blodserumnivåer skall analyseras med avseende på ketoner, progesteron, estradiol, GnRH, FSH och LH. Dessutom skall äggstockarna undersökas med avseende på utveckling av äggstockscystor.

Försöksgrupperna skall hållas som följer:

1. Kontrollgrupp. Korna har fri tillgång till välbalanserad foderstat.
2. Provgrupp 1. Korna har fri tillgång till foder med lägre näringskoncentration än ordinarie foderstat.
3. Provgrupp 2. Korna får samma foder som kontrollgruppen men i restriktiv mängd så att det dagliga näringsintaget blir detsamma som för korna i provgrupp 1.

Detta försök skulle vara till nytta för att förstå hur korna i den tidiga laktationen behöver hållas för att minimera risken för uppkomsten av äggstockscysta. Vad är det mest riskabla? Är det att korna riskerar att inte få i sig tillräckligt med energi orsakat av att foderstaten är något för näringsfattig eller att energibrist uppstår till följd av att kons konsumtionsförmåga är nedsatt? Det kan verka som ett märkligt försök men i den praktiska djurhållningen är det avgörande skillnader. Att kunna ge korna en grovfoderrik foderstat med stor andel hemmaproducerat foder eller att behöva toppa foderstaten med diverse dietprodukter för att få i korna maximalt med energi med risk för att magarna inte stoppar gör stor skillnad i ladugårdarna.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Ambrose D. J., Schmitt E. J-P., Lopes F. L., Mattos R. C., Thatcher W. W. (2004). Ovarian and endocrine responses associated with the treatment of cystic ovarian follicles in dairy cows with gonadotropin releasing hormone and prostaglandin F<sub>2</sub>, with or without exogenous progesterone. *Canadian Veterinary Journal*, 45:931-937
- Chemineau P., Pelicer-Rubio M-T., Lassoued N., Monniaux D. (2006). Male-induced short oestrus and ovarian cycle in sheep and goats: a working hypothesis. *Reproduction, Nutrition, Development*, 46:417-429.
- De Silva M, Reeves J.J. (1988). Hypothalamic-pituitary function in chronically cystic and regularly cycling dairy cows. *Biology of Reproduction*, 38:264-269.
- Calder M. D., Salfen B. E., Bao B., Youngquist R. S., Garverick H. A. (1999). Administration of progesterone to cows with ovarian follicular cysts results in a reduction in mean LH and LH pulse frequency and initiates ovulatory follicular. *Journal of Animal Science*, 77:3037-3042.
- Dohoo I. R., Martin S. W. (1984). Subclinical ketosis: prevalence and associations with production and disease. *Canadian Journal of Comparative Medicine*; 48:1-5
- Garverick H. A. (1997). Ovarian follicular cysts in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 80(5):995-104.
- Grado-Ahuir J. A., P. Aad Y., Spicer L. J. (2011). New insights into the pathogenesis of cystic follicles in cattle: microarray analysis of gene expression in granulosa cells. *Journal of Animal Science*, doi 10.2527/jas.2010-3463.
- Gümen A., Wiltbank M. C. (2002) An alteration in the hypothalamic action of estradiol due to lack of progesterone exposure can cause follicular cysts in cattle. *Biology of Reproduction*, 66:1689–1695.
- Hamilton S. A., Garverick H. A., Keisler D. H., Xu Z. Z., Loos K., Youngquist R.S., Salfen B. E. (1995). Characterization of ovarian follicular cysts and associated endocrine profiles in dairy cows. *Biology of Reproduction*, 53:890-898.
- Kengaku K., Tanaka T., Kamomae H. (2007). Changes in the peripheral concentrations of inhibin, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, progesterone and estradiol-17  $\beta$  during turnover of cystic follicles in dairy cows with spontaneous follicle cysts. *Journal of Reproduction and Development*, 53:987-993.
- Kesler D.J., Garverick H.A., (1982). Ovarian cysts in dairy cattle: a review. *Journal of Veterinary Science*, 55:1147-1159

- Kim I.H., Kang H.G. (2006) Risk factors for delayed conception in Korean dairy herds. *Journal of Animal Science*, 7(4):381–385
- Kiyama Z., Alexander B. M., Van Kirk E. A., Murdoch W. J., Hallford D. M., Moss G. E. (2004). Effects of feed restriction on reproductive and metabolic hormones in ewes. *Journal of Animal Science*, 82:2548-2557.
- Kommisrud E, Østerås O, Vatn T (2005). Blood selenium associated with health and fertility in Norwegian dairy herds. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 46:229-240.
- Nelson S. T., Martin A.D., Østerås O. (2010). Risk factors associated with cystic ovarian disease in Norwegian dairy cattle. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52:60.
- Probo M., Comin A., Cairoli f., Faustini M., Kindahl H., De Amicis I., Veronesi M., C. (2010). Selected metabolic and hormonal profiles during maintenance of spontaneous ovarian cysts in dairy cows. *Reproduction in Domestic Animals*. doi:10.1111/j.1439-0531.2010.01688.x
- Rauch A., Krüger L., Miyamoto A., Bollwein H. (2008). Colour doppler sonography of cystic ovarian follicles in cows. *Journal of Reproduction and Development*, 54:447-453.
- Tsousis G., Sharifi R., Hoedmaker M. (2009). Associations between the clinical signs of chronic endometritis with ovarian cysts and body condition loss in German Holstein Friesian cows. *Journal of Veterinary Science*, 10(4):337-341.
- Vanholder T., Opsomer G., De Kruif A. (2006). Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. *Reproduction, Nutrition, Development*, 46:105–119
- Zulu V. C., Sawamukai Y., Nakada K., Kida K., Moriyoshi M. (2002). Relationship among insuline-like growth factor-I, blood metabolites and postpartum ovarian function in dairy cows. *Journal of Veterinary Medical Science*, 64(10), 879-885.