



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Effekter av endofytinfekterat vallgräs hos gräsätare

*Helena Johansson*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 46

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Effekter av endofytingfekterat vallgräs hos gräsätare**

Effects of endophyte-infected pasture grass on grazers

*Helena Johansson*

**Handledare:**

Jens Jung, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

**Examinator:**

Eva Tydén, 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:** 2013

**Omslagsbild:** Malin Palmgren

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 46  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** Ergotalkaloider, Neotyphodium, endofytingfekterat vallgräs, gräsätare

**Key words:** Ergot alkaloids, Neotyphodium, endophyte-infected pasture grass, grazers

# Effekter av endofytinfekterat vallgräs hos gräsätare

*Helena Johansson, 2013*

## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturoversikt.....	4
Förekomst av endofytinfekterat vallgräs.....	4
Verkningsmekanism.....	4
Effekter av ergotalkaloider hos nötkreatur.....	4
Effekter av ergotalkaloider hos får.....	5
Effekter av ergotalkaloider hos hästar.....	6
Diskussion .....	8
Litteraturförteckning .....	12



## **SAMMANFATTNING**

För gräsätare är ett näringsriktigt grovfoder av största betydelse för friska djur och god prestationsförmåga. Det ställer krav på kvaliteten på det vallgräs som används till hö, hösilage och ensilage samt det gräs som djuren betar. Vallgräs kan infekteras av endofytiska mögelsvampar som producerar toxiska substanser. *Neotyphodium spp.* är ett släkte av endofytiska mögelsvampar som tillhör familjen *Clavicipitaceae*. Flera arter av *Neotyphodium* infekterar rajgräs och svingel och producerar ergotalkaloider som har negativa hälsoeffekter hos gräsätare. Endofytinfekterat gräs förekommer i stora delar av Sverige.

Kliniska symptom på toxikos skiljer sig mellan olika djurslag och de är också olika känsliga för ergotalkaloider. Ergotalkaloider interagerar med endogena 5HT- receptorer,  $\alpha$ -adrenerga receptorer och dopaminerga receptorer, vilket ger störningar i den neuroendokrina regleringen och inducerar vasokonstriktion.

Tecken på toxikos hos idisslare är nedsatt tillväxt, nedsatt mjölkproduktion, reproduktionsstörningar, hypertermi, gangränös nekros i extremiteter samt att de inte fäller vinterpälsen. Hästar får främst reproduktionsstörningar som förlängd dräktighet, dystoki och agalakti till följd av rubbningar i den endokrina balansen. Det finns indikationer på att ergotalkaloider ger förändringar i det perifera cirkulationsmönstret som påverkar förmågan till temperaturreglering under fysisk påfrestning samt att konsumtion ger en ökad frekvens av hälta hos hästar.

Endofyttoxikos kan behandlas med dopaminreceptorantagonister. Om vallgräset är infekterat av endofyter bör förebyggande åtgärder vidtas och individer ur riskgrupper flyttas från betet.

## SUMMARY

Nutritious forage is vital to herbivores for healthy animals and good performance. This requires good quality of the pasture grass and roughage. Forage grass can be infected by endophytic fungi that produce toxic substances. *Neotyphodium spp.* is a genus of endophytic fungi belonging to the family *Clavicipitaceae*. Several species of *Neotyphodium* infect ryegrass and fescue and produce ergot alkaloids that have negative effects on the health of herbivores. Endophyte-infection in pasture grass occurs in large parts of Sweden.

Sensitivity to ergot alkaloids and clinical symptoms of toxicosis differs among different species of animals. Ergot alkaloids interact with endogenous 5HT-receptors,  $\alpha$ -adrenergic and dopaminergic receptors, resulting in disruption of the neuroendocrine regulation and inducing vasoconstriction.

Signs of toxicosis in ruminants are reduced growth, reduced milk production, reproductive disorders, hyperthermia, gangrenous necrosis of the extremities and rough hair coats. Horses primarily suffer from reproductive disorders such as prolonged gestation, dystocia and agalactia due to disorders of the endocrine balance. There are indications that ergot alkaloids changes the peripheral circulation pattern and affects the ability to control the body temperature during exercise and that consumption leads to increased incidence of lameness in horses.

Endophyte toxicosis can be treated with dopamine receptor antagonists. If forage grass is infected with endophytes, preventative measures should be taken and individuals from risk groups moved from the pasture.

## INLEDNING

Ett bra foder är en förutsättning för friska djur och god prestationsförmåga. För gräsätare är ett näringsriktigt grovfoder av hög kvalitet av största betydelse. Vall innehåller flera typer av vallgräsarter och vallbaljväxter. Vanliga vallgräsarter är olika arter av timotej, rajgräs, hundäxing, ängsgröe och svingel. På sommaren betas vallen av idisslare och hästar och under stallperioden är vall ett viktigt fodermedel i form av ensilage, hösilage och hö.

Det är viktigt att se till att betet och vallfodret är fritt från giftiga växter. En del växter producerar sekundära metaboliter som är biologiskt aktiva substanser som växten använder i sitt försvar mot herbivorer. Sådana växtgifter är vanligen olika typer av alkaloider, glykosider eller terpenoider, vilka har toxiska egenskaper hos gräsätare.

Vallgräs kan infekteras av och leva i symbios med endofytiska mögelsvampar. *Neotyphodium* (tidigare *Acremonium*) är ett släkte av endofytiska svampar som tillhör familjen *Clavicipitaceae*. Flera arter av *Neotyphodium* infekterar rajgräs (*Lolium spp.*) och svingel (*Festuca spp.*) och producerar ergotalkaloider som har negativa hälsoeffekter hos gräsätare (Puentes et al., 2007).

Endofytinfekterat vallgräs orsakar stora ekonomiska förluster till följd av produktionsnedsättningar hos gräsätare. Konsumtion av ergotalkaloider leder till reproduktionsstörningar, försämrad tillväxt, nedsatt mjölkproduktion och nedsatt prestationsförmåga hos nötkreatur, får och hästar (Porter and Thompson, 1992). Det har gjorts en mängd studier för att utreda mekanismen bakom symptomen. Ergotalkaloider i endofytinfekterat vallgräs är en grupp av föreningar som strukturellt liknar biogena monoaminer. Systemiskt påverkar de den neuroendokrina regleringen, vilket ger upphov till en rad fysiologiska förändringar (Lezica et al., 2009).

Syftet med litteraturstudien är att undersöka effekterna av konsumtion av endofytinfekterat vallgräs hos gräsätare. Frågeställningen innefattar förekomst av endofytinfekterat vallgräs, vilka faktorer som påverkar produktionen av ergotalkaloider hos mögelsvampen, vilka fysiologiska faktorer som påverkas och hur det skiljer sig mellan olika djurslag samt hur problem kan undvikas. Fokus i litteraturstudien ligger på hur ergotalkaloider i endofytinfekterat vallgräs påverkar hästar, men tar upp jämförelser med nötkreatur och får.

## MATERIAL OCH METODER

Informationssökning har gjorts med hjälp av olika databaser för granskade vetenskapliga publikationer. De databaser som använts är Pubmed och Web of Knowledge. Sökningar har gjorts för att hitta information som besvarar frågeställningen om hur konsumtion av ergotalkaloider i endofytinfekterat vallgräs påverkar gräsätare. De sökord som främst användes var ergot alkaloids, endophyte-infected, Neotyphodium, forage, tall fescue, ryegrass, grazers, horse, cattle, sheep, livestock och toxicosis.



## LITTERATURÖVERSIKT

### Förekomst av endofytinfekterat vallgräs

Arter av *Neotyphodium* som infekterar vallgräs lever i ett mutualistiskt förhållande med gräset, där endofyterna tar näring från gräset och samtidigt skyddar gräset från torka och herbivorer. Endofyterna producerar sekundära metaboliter i form av ergotalkaloider som de använder i sitt försvar mot herbivorer. De ergotalkaloider som finns i endofytinfekterat gräs är lysergsyraderivat, ergovalin, ergotamin, lolitrem B och andra ergotpeptider (Foote et al., 2012). Det syns inga symptom på gräset när det är infekterat av endofyter. Infektionen sprids vertikalt genom att gräsfröet infekteras och när det sedan gror sprider sig mycelet i hela gräset förutom i rötterna. Endofytinfekterat vallgräs förekommer i stora delar av världen och är framför allt ett problem i USA, Australien och Nya Zeeland, där det orsakar stora ekonomiska förluster varje år till följd av produktionsnedsättningar. *Neotyphodium spp.* förekommer i flera gräsarter i Sverige och prevalensen tycks öka. Infektionsfrekvensen av *Neotyphodium uncinatum* i ängssvingel (*Festuca pratensis*) i prov från vallgräs från flera platser i Sverige varierar mellan 25-65 %. Högst infektionstryck i gräset är det under sommaren då gräset växer (Puentes et al., 2007). Graden av toxikos hos djuren ökar med prevalensen av endofytinfekterat gräs på betet och med ökad nederbörd. Det finns teorier om att endofytmetabolismen och produktionen av toxiska metaboliter beror på vattentillgängligheten (Lezica et al., 2009). Högst koncentration av ergotalkaloider, framför allt ergovalin, finns i gräset sent på våren och under hösten. Produktionen går ner något under sommarmånaderna. Lägst koncentration är det på våren (Rogers et al., 2011). Växtförsök i kontrollerade miljöförhållanden har fastslagit att endofyter kräver en temperatur på minst 10°C för att växa (Puentes et al., 2007).

### Verkningsmekanism

Det har länge varit känt att gräsätare som betar av endofytinfekterat gräs kan drabbas av förgiftningssymptom. En mängd studier har gjorts för att undersöka verkningsmekanismen bakom symptomen. Ergotalkaloider är strukturellt lika biogena monoaminer och kan fungera som ligand på endogena 5HT-receptorer,  $\alpha$ -adrenerga receptorer och dopaminerga receptorer (Lezica et al., 2009). Eftersom de liknar kroppsegna signalsubstanser påverkar de en rad olika fysiologiska funktioner. Den primära orsaken till symptomen är att ergotalkaloider interfererar med neuroendokrin reglering och inducerar vasokonstriktion (Porter and Thompson, 1992). Effekterna av konsumtion av ergotalkaloider ter sig olika hos olika djurslag.

### Effekter av ergotalkaloider hos nötkreatur

Nötkreatur får symptom som hypertermi, sänkt hjärtfrekvens, reducerat foderintag, nedsatt tillväxt, nedsatt mjölkavkastning och reproduktionsstörningar. De faller inte vinterpälshår som de ska och blir känsligare mot väderleksförändringar (Porter and Thompson, 1992).

Symptombilden hos nötkreatur skiljer sig beroende på omgivningstemperatur. Hos nötkreatur som betat endofytinfekterat vallgräs har man uppmätt lägre kroppstemperatur i perifera vävnader som öron, kronrand, karled och svanstipp (Osborn et al., 1992). Prevalensen av

symptom på endofyttoxikos ökar om omgivningstemperaturen stiger över 30°C (Browning et al., 2001). Om djuren utsätts för värmestress ser man en ökad andningsfrekvens och högre rektaltemperatur jämfört med hos en kontrollgrupp (Osborn et al., 1992). Konsumtion av ergotalkaloider i samband med värmestress kan föranleda hypertermi hos nötkreatur (Osborn et al., 1992). Under tider på året då temperaturen är lägre associeras endofyttoxikos med häla och svullnad i extremiteter som kan utvecklas till torra gangrän. Öron, svans och klövregionen kan affekteras och vävnaden blir gangränös och nekrotisk (Yates, 1962).

Undersökningar i hur ergotalkaloider påverkar kärl har gjorts in vitro på kärl från nötkreatur efter slakt. Extrakt från endofytinfekterat rörsvingel inducerar en kontraktil respons på både perifera och inre kärl. Dessa reagerar på motsvarande vis vid exponering för enbart ergovalin, som för den blandning av olika ergotalkaloider som extrakt från infekterat gräs innehåller, men endast ergovalin ger en något svagare kontraktion. Ergovalin verkar vara den främsta orsaken till lokal vasokonstriktion i perifer vävnad. I ett försök gav ergovalin upphov till 91,2 % av den maximala kontraktionsresponsen som noradrenalin har på *vena saphena*, men endast 30,6 % av KCl-responsen i *arteria ruminalis dextra* (Foote et al., 2012). En annan studie fastställde att lysergamid, en ergotalkaloid som liknar andra ergopeptider, interagerar med 5HT- receptorer och har dosberoende vasokonstriktiv potential i laterala *vena saphena* och dorsala metatarsalartärerna in vitro. Receptorsensitiviteten var mer känslig i venös vävnad än i arteriell (Oliver et al., 1993). Responsen på ergotalkaloider skiljer sig således både mellan perifera och inre kärl och mellan arteriella och venösa kärl.

Förutom att ha vasoaktiv potential, så har ergotalkaloider som produceras i endofytinfekterat vallgräs potential att störa balansen av hormoner som är viktiga för reproduktiva funktioner. Lägre reproduktionstakt och nedsatt mjölkproduktion hos kor har rapporterats och orsakas troligen av endokrina störningar. Serumkoncentrationer av kolesterol, prolaktin och melatonin har konstaterats vara lägre än normalt hos nötkreatur som konsumerar ergotalkaloider (Porter and Thompson, 1992). Efter administrering av ergotamin stiger även plasmakoncentrationerna av 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (PGFM), som är en metabolit av prostaglandin  $F_{2\alpha}$  (Browning et al., 2001). Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  utsöndras från livmodern, efter stimulering av oxytocin, om ingen implantation har skett under follikelfasen i brunstcykeln (Sjaastad et al., 2010). Det stimulerar luteolys och upphörd sekretion av progesteron. Det har visat sig att  $\alpha$ -adrenerga agonister kan stimulera utsöndring av prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , oberoende av oxytocin, samt inducera kontraktion av glatt muskulatur i livmodern. Ergotamin fungerar som en  $\alpha$ -adrenerg agonist och kan därför ha skadliga effekter på förmågan att uppnå dräktighet och att behålla fostret hos kor (Browning et al., 2001).

### **Effekter av ergotalkaloider hos får**

Får är inte lika känsliga för ergotalkaloider som nötkreatur men visar ungefär samma symptom med försämrad tillväxt, nedsatt mjölkproduktion, lägre nivåer av kolesterol och prolaktin i serum, högre rektaltemperatur samt nedsatt fertilitet hos tackor (Porter and Thompson, 1992; Bouton et al., 2002). En annan symptombild som kan drabba får är att de blir svaga, darriga, vingliga och rör sig okoordinerat. *Neotyphodium lolli* som infekterar rajgräs producerar lolitrem B, som blockerar kalciumaktiverade kaliumkanaler i vävnader som

har betydelse för motorfunktion och orsakar muskelsvaghet, darrningar, spasmer och balansrubbnings (Imlach et al., 2009).

I en studie med dräktiga tackor som modelldjur ville man studera ergotalkaloidernas inverkan på den endokrina sekretionen från adenohipofysen i relation till aktiviteten hos endogena katekolaminer. Man misstänkte att symptomen uppstod till följd av att ergotalkaloider i blodet fördröjde nedbrytningshastigheten av katekolaminer och på så vis förlängde deras biologiska aktivitet. Hos dräktiga tackor som betat rörsvingel som var infekterat med *Neotyphodium coenophialum* uppmättes lägre koncentrationer av prolaktin i serum, men normala nivåer av dopamin, adrenalin och noradrenalin (Elsasser and Bolt, 1987). Prolaktinsekretion från adenohipofysen inhiberas av dopamin (Johnson and Becker, 1987). In vitro gav ergotalkaloider ingen påverkan på nedbrytning av dopamin i plasma och effekten av ergotalkaloider hos tackorna kunde blockeras med dopaminreceptorantagonister. Hypoprolaktinemi vid konsumtion av endofytinfekterat rörsvingel beror sannolikt på att ergotalkaloider fungerar som en dopaminerg ligand på D<sub>2</sub>-receptorer på adenohipofysen och inhiberar prolaktinfrisättning (Elsasser and Bolt, 1987).

### **Effekter av ergotalkaloider hos hästar**

Hästar är känsliga för endofyttoxiner i vallgräs och ergotalkaloider har visat sig ha effekter på reproduktion och prestationsförmåga hos hästar. Särskilt känsliga är dräktiga ston, vilka uppvisar flera kliniska symptom på toxikos efter konsumtion av endofytinfekterat vallgräs. Hingstar, valacker och ston som inte är dräktiga visar inga tydliga tecken på toxikos. Symptomen kan vara diffusa och således svåra att diagnostisera.

### ***Metabolism och elimination***

Ergotalkaloider absorberas snabbt från digestionskanalen hos hästar. Redan efter en kort tids exponering för endofytinfekterat svingel är förändringar i plasmakoncentration av katekolamin metaboliten 3,4-dihydroxifenyl ättiksyra, en metabolit av neurotransmittorn dopamin, detekterbara. Samtidigt ses en minskad endogen katekolaminaktivitet (Youngblood et al., 2004). Ergotalkaloiderna metaboliseras i varierande grad och elimineras ur kroppen på olika sätt. Biotransformation sker till viss del, men huvuddelen av de intagna ergotalkaloiderna går att påvisa i oförändrad form i urin och träck (Schultz et al., 2006). För att undersöka om hästar får i sig ergotalkaloider tas vanligen ett urinprov som analyseras för olika ergotalkaloider (Youngblood et al., 2004).

### ***Reproduktion***

Dräktiga ston som betat av rajgräs eller svingel som varit infekterat av olika arter av *Neotyphodium* drabbas av likartade symptom och reproduktionsstörningar. Tecken på toxikos är förlängd dräktighet, aborter, perinatale dödsfall, dystoki till följd av att förlossningsvägarna inte relaxerar, prematur utstötning av placentan, förtjockad och nekrotisk placenta, prepartumkolik och underutvecklade juver. Efter fölning har stona nedsatt mjölkproduktion, försämrad kvalitet på råmjölken eller agalakti samt kvarbliven efterbörd, försenad involution av livmodern och sänkt aktivitet i äggstockarna. Fölen föds stora och svaga, med

osteoartikulära förändringar, respiratorisk svikt, hypoxi, hudförändringar, avvikande benställningar, blindhet och låga koncentrationer av immunoglobuliner i serum (Ryan et al., 2001; Lezica et al., 2009).

Symptomen tyder på hormonella förändringar och det har visat sig att ergotalkaloider i endofytinfekterat rajgräs och rörsvingel påverkar frisättningen av flera hormoner hos ston som har stor betydelse under dräktigheten. I studier där man utfodrat dräktiga ston med endofytinfekterat vallgräs har man tagit blodprover för att studera endokrina förändringar i serum. Dräktiga ston som betat rajgräs (*Lolium perenne*) som varit infekterat med *Neotyphodium lolii* hade låga nivåer av progesteron i serum och höga östrogennivåer (Lezica et al., 2009). Efter konsumtion av rörsvingel (*Festuca arundinacea*) infekterat med *Neotyphodium coenophialum* har man påvisat sänkta prolaktin- och progesteronhalter i blodet hos dräktiga ston (McCann et al., 1992). Det har även uppmätts genomgående lägre koncentrationer av systemisk relaxin hos dräktiga ston (Ryan et al., 2001). Om stona flyttas från det infekterade betet återgår hormonkoncentrationerna efterhand till normala nivåer. Det kan dröja upp till ett par veckor innan den endokrina balansen är fullt återställd, men redan efter ett par dagar har en tydlig förbättring skett. Då stona som betat endofytinfekterat rörsvingel flyttades från det infekterade betet var progesteronnivåerna normala igen efter tio dagar och prolaktinnivåerna var jämförbara med kontrollgruppen efter fem dagar, men steg sedan ytterligare och kunde överstiga normala nivåer i mer än två veckor (McCann et al., 1992). I en studie där ston med låga serumkoncentrationer av relaxin också led av svåra fölningar, menar artikelförfattarna att det är troligt att vasokonstriktion av blodflödet till placentan är orsaken till lägre hormonkoncentrationer. Behandling med fluphenazine, en dopaminantagonist, ökade på relaxinnivåerna och förbättrade dräktighetsresultaten (Ryan et al., 2001).

Ergotalkaloider har liten eller ingen effekt på hingstars reproduktionsförmåga. Spermatozoal mobilitet påverkas negativt av ergovalin hos tjurar, men ergotalkaloider påverkar inte kvaliteten på varken kyld eller fryst hingstsperma. Det man sett är en minskad gelfri volym ejakulat och en ökad proportion av onormala meiotiska celler i pachytenfas hos unga hingstar, med oparade X och Y kromosomer. Det har ingen effekt på antalet spermier, utan de onormala meiocyterna avstannar i utvecklingen och går troligen i apoptos (Fayrer-Hosken et al., 2012).

### **Träningsfysiologi**

Man inte sett några tecken på hypertermi hos hästar i vila och till skillnad från hos nötkreatur har man inte kunnat mäta någon förhöjd rektaltemperatur (Youngblood et al., 2004; Schultz et al., 2006; Douthit et al., 2012). I en studie där man tittade på cirkulatoriska förändringar som konsekvens av konsumtion av ergotalkaloider kunde man inte mäta några förändringar i puls, rektaltemperatur eller andningsfrekvens (McDowell et al., 2013). Men det finns studier som visar på att ergotalkaloider kan påverka träningsfysiologiska aspekter av hästars hälsa. I en studie av Webb et al. (2012) utfodrades valacker och ston med ergotamin- och ergovalininnehållande foder och utsattes för standardiserade fysiska tester i varmt och fuktigt klimat. Resultaten visade på lägre vilopuls hos dem som konsumerar ergotalkaloider i

fodret samt lägre puls i alla gångarter under arbetsprovet och vid återhämtning. Hästarna hade högre rektaltemperatur under återhämtning efter aerobt test och högre andningsfrekvens efter både aerobt och anaerobt test, men oförändrat vattenintag och svettproduktion. Författarna drar slutsatsen att lägre hjärtfrekvens är ett resultat av att baroreceptorer reagerar på det ökade blodtrycket då ergotamin och ergovalin stimulerar till perifer vasokonstriktion. Eventuellt kan ergotalkaloider också ha direkt effekt på hjärtat. Ökad andningsfrekvens kan vara kompensatorisk och bero på vasokonstriktion i kärl som försörjer huden och därmed oförmåga till att kyla blodet och sänka kroppstemperaturen (Webb et al., 2012).

### **Hälta**

Det finns indikationer på att ergotalkaloider skulle kunna ge förändringar i cirkulationsmönstret i distala extremiteter hos hästar, men man har inte kunnat påvisa minskad distal cirkulation eller minskad temperatur i hovarna. Dock finns en trend mot ökad hälta hos hästar som konsumerar endofytingekterat rörsvingel (Douthit et al., 2012). För att undersöka perifera kärl har man använt sig av ultraljud och tittat på flödet och storleksförändringar i lumen på distala, palmara artärer. Hästar som åt foder innehållande ergovalin och ergovalinin hade kärl med en mindre diameter, mindre omkrets och mindre area. Effekten kvarstod minst femton timmar efter utfodring. Försöket bekräftar vasokonstriktion i distala extremiteter hos hästar (McDowell et al., 2013).

## **DISKUSSION**

Eftersom ergotalkaloider strukturellt liknar endogena neurotransmittorer så påverkar de ett brett spektrum av fysiologiska faktorer. De har affinitet för receptorer för biogena monoaminer som serotonin, noradrenalin, adrenalin och dopamin (Lezica et al., 2009). Biogena monoaminer är viktiga transmittorsubstanser både i centrala och perifera nervsystemet för bland annat endokrin kontroll, reglering av motorisk aktivitet och cirkulationssystemet. Sensitiviteten för ergotalkaloider skiljer sig beroende på receptorns lokalisering (Oliver et al., 1993; Foote et al., 2012). Det är avgörande för i vilken utsträckning olika vävnader påverkas och vad de fysiologiska konsekvenserna blir.

Det endokrina systemet är komplext och störningar kan få omfattande efterverkningar. Ergotalkaloider har effekter på den neuroendokrina regleringen genom direkt inhibering av hormonsekretion och indirekt genom vasokonstriktion som minskar blodflödet till viscera. Studier har visat på låga serumkoncentrationer av prolaktin, progesteron, relaxin och melatonin. Det är hormoner som har en betydelsefull roll för normal reproduktion. Förändrad tillgång på dessa hormon ger upphov till en rad reproduktionsstörningar. Progesteron är ett dräktighetsbevarande hormon som även reglerar aktiviteten av biogena aminer. Låg halt av systemisk progesteron kan bero på vasokonstriktion och försämrat blodflöde till viscera. Progesteron utsöndras från gulkroppen och placentan och sekretionen ökar normalt två veckor före förlossning. Sänkta nivåer progesteron kan därför vara orsaken till en förlängd dräktighetsperiod hos hästar (McCann et al., 1992). Prolaktin har främst betydelse för juverutveckling och mjölkproduktion, men även reglering av andra hormoner. Inhibering av prolaktinsekretionen medför sänkt mjölkproduktion. Dopamin reglerar inhibitoriskt den basala prolaktinsekretionen från adenohipofysen (Johnson and Becker, 1987). Ergopeptider

påverkar frisättningen av prolaktin från adenohipofysen genom att de har dopaminerg aktivitet. Låga koncentrationer av serumprolaktin är orsaken till nedsatt mjölkproduktion och agalakti hos kor, tackor och ston (Elsasser and Bolt, 1987; McCann et al., 1992; Porter and Thompson, 1992). Placantan är den primära källan till relaxin och frisättningen ökar i slutet av dräktigheten för att förbereda förlossningsvägarna inför förlossning. Svåra förlossningar hos ston kan förklaras av låga serumkoncentrationer av relaxin. Melatonin utsöndras från epifysen och reglerar den biologiska klockan och störningar orsakar problem med cyklisk hårfällning hos nötkreatur. Ökad utsöndring av prostaglandin  $F_{2\alpha}$  minskar fertiliteten (Browning et al., 2001).

Ergotalkaloider kan också orsaka reproduktionsstörningar som härrör till mekanismer utöver den endokrina obalansen. Den vasokonstriktiva responsen är starkast i perifer vävnad, men detekterbar även i inre kärl (Foote et al., 2012). Vasokonstriktion av blodflödet till placantan begränsar syre- och näringstillförseln till fostret, vilket kan ha effekter på normal fosterutveckling. Otillräcklig blodförsörjning kan göra placantan förtjockad och nekrotisk. Ergotalkaloider har visat sig ha direkt effekt på motorisk aktivitet (Imlach et al., 2009). Uterotonisk effekt av ergotalkaloider kan leda till prematur utstötning av placantan och abort (Browning et al., 2001; Lezica et al., 2009).

Olika ergotalkaloider utlöser varierande grad av vasokonstriktion och kärlen reagerar olika kraftigt på samma substans beroende på var de är lokaliserade. Kraftigast vasokonstriktion sker i perifera vävnader (Oliver et al., 1993; Foote et al., 2012). Vasokonstriktion ökar resistansen i kärl och minskar därmed blodflödet till kapillärbädden. Då blod inte fördelas ut i perifer kapillärbädd förlorar djuret förmågan att göra sig av med värme. Det orsakar hypertermi hos nötkreatur som utsätts för värmestress (Osborn et al., 1992). Hos hästar tror man att samma effekt kan ha negativ inverkan på prestationsförmågan och förlänga tiden för återhämtning efter fysisk ansträngning (Webb et al., 2012). Sänkt kroppstemperatur i extremiteter som öron, kronrand, karled och svanstipp hos idisslare beror på att vasokonstriktion minskar blodflödet till perifera vävnader (Osborn et al., 1992). I kallare klimat då blodflödet till extremiteterna redan är begränsat för att hålla kroppstemperaturen, kan ergotalkaloider inducera en vasokonstriktion som reducerar blodflödet tillräckligt för att orsaka gangränös nekros.

Det finns misstankar om att konsumtion av ergotalkaloider är en bidragande orsak till fång hos hästar. Ännu finns ingen evidens för en sådan koppling, men man har sett tecken på ökad hälta. Hos nötkreatur har ergotalkaloider vasokonstriktiv effekt i distala extremiteter, vilket orsakar hälta, svullnad och nekros. Sådana symptom har inte beskrivits hos häst, men hoven är känslig för cirkulationsförändringar och kräver adekvat blodflöde. Hoven är en hård struktur och den har därför svårt att anpassa sig till tryckförändringar och kan inte expandera vid ödembildning. Det är därför troligt att vasokonstriktion till distala extremiteter som utlöses av ergotalkaloider och kan leda till ökad hälta och prestationsnedsättningar hos hästar (Douthit et al., 2012).

Försämrad tillväxt hos idisslare kan dels härledas till ett lägre foderintag och dels till att vasokonstriktion av blodflödet till viscera minskar näringsupptaget (Osborn et al., 1992; Foote et al., 2012). Hormonell obalans kan troligtvis också påverka utsöndringen av de tillväxtfaktorer som reglerar djurets tillväxt. Anledningen till reducerad tillväxthastighet är förmodligen multifaktoriell. Ergotalkaloider kan fungera som ligand på 5HT-receptorer och serotonin är en neurotransmittor som har betydelse för mättnadskänsla, gastrointestinal motorik och tillväxt.

Slutsatsen är att ergotalkaloider i endofytingfektat rajgräs och svingel potentiellt kan inverka på en mängd endogena mekanismer. Djurslagsskillnader kan förekomma på grund av skillnader i uppsättning av metabola enzymer och fördelning av receptorer. Symptombilden varierar beroende på klimatet, vilket föranleder misstankar om att temperatur och vattentillgänglighet styr vilka ergotalkaloider som endofyterna syntetiserar.

Det är möjligt att behandla individer som drabbats av ergotalkaloidförgiftning. Behandling görs främst för att förhindra dräktighets- och förlossningsproblem samt för att stimulera juverutveckling och få igång mjölkproduktion vid agalakti. Behandling med dopaminreceptorantagonister har visat sig vara effektivt för att förhindra toxikos (Elsasser and Bolt, 1987; Lezica et al., 2009). Dopaminreceptorantagonister som fluphenazine och domperidon blockerar ergotalkaloidernas effekt på dopaminreceptorer och kan lindra eller eliminera symptomen. Behandling med fluphenazine reducerar andelen förlossningskomplikationer och förbättrar dräktighetsresultaten. Fluphenazine kan dock ha oönskade bieffekter och orsaka Parkinson-liknande symptom (Ryan et al., 2001). Domperidon anses vara lite säkrare att använda eftersom det till skillnad från många andra dopaminreceptorantagonister inte passerar blodhjärnbarriären (Elsasser and Bolt, 1987). Det är en viktig egenskap hos läkemedlet, eftersom det då inte påverkar centrala nervsystemet. Buspiron är en 5HT<sub>1A</sub>-agonist/D<sub>2</sub>-antagonist som används för att höja plasmakoncentrationen av prolaktin. Både domperidon och buspiron kan användas för att stimulera produktion av mjölk i juvret vid agalakti (Lezica et al., 2009). Man bör iakta försiktighet vid behandling för att undvika neuroleptiska bieffekter av dopaminreceptorantagonister.

För att undvika problem kan man skicka sitt vallgräs på analys för att testa om det är infekterat med endofyter av *Neotyphodium spp.* Om så är fallet är det svårt att bli av med endofyterna från vallen. Endofyterna är resistenta mot många av de åtgärder som görs för att minska belastningen. Infektionen förs vidare vertikalt genom att hyfer i ett infekterat gräs sprids in i gräsfröet, som sedan gror. Endofyternas produktion av ergotalkaloider varierar och graden av toxikos hos djuren beror på vilken dos de konsumerar. Koncentrationen av ergotalkaloider är högst i färskt gräs, oförändrad eller något lägre i ensilage, men delvis reducerad i hö. Beroende på koncentrationen i det färska gräset så kan torkning minska risken för symptom på toxikos, men det är inte alls ovanligt att koncentrationerna i hö överstiger de gränsvärden som anses utlösa symptom (Roberts et al., 2002). Att torka eller konservera vallgräset skyddar alltså inte djuren från toxikos. Utblandning av vallfodret med andra gräsarter eller vallbaljväxter som inte kan infekteras, reducerar mängden ergotalkaloider som djuren får i sig och kan vara en bra metod för att undvika problem.

I vall som sås kan det vara lämpligt att analysera gräsfröerna för mögelförekomst. Behandling med fungicider har en viss effekt på endofyternas överlevnad. Endofyternas livskraft under lagring påverkas av temperatur, fuktighet och tid. Vitaliteten hos endofyterna försämras med tiden under lagring, antingen vid låg temperatur och låg fuktighet, eller vid hög temperatur och hög fuktighet. Sådana förhållanden som krävs motverkar dock även förmågan hos gräsfröet att gro. Återsådd med endofytfritt utsäde har en god utspädningseffekt (Welty et al., 1987). Dilemmat när man väljer att så svingel och rajgräs med kommersiella endofytinfekterade gräsfröer är att avkastningen ökar jämfört med vid användning av endofytfria gräsfröer, men medför en risk för toxikos hos djuren. Därför har man tagit fram endofytfria gräsfröer som man låtit infektera med naturligt förekommande stammar av *Neotyphodium spp.* som inte producerar toxiska ergotalkaloider utan endast de substanser som har effekt mot insektsangrepp. Som substitut för de endemiska stammarna i svingel och rajgräs har metoden varit effektiv för bevarande av gräsets egenskaper för tillväxt av grönmassa (Bouton et al., 2002). Frågan är dock om det ekonomiskt går att motivera åtgärder som innebär att ersätta vallgräs som är infekterat av ergotalkaloidproducerande endofyter med andra vallväxter. I områden som drabbas av omfattande produktionsnedsättningar kan det vara lönsamt, men annars kan det vara mer kostnadseffektivt att tillämpa andra preventiva metoder.

Om betet är infekterat är det viktigt att vidta förebyggande åtgärder. Det rekommenderas att flytta individer ur riskgrupper från infekterat bete. Dräktiga ston är särskilt känsliga för endofyttoxiner och främst under senare delen av dräktigheten. De bör därför flyttas från endofytinfekterat bete i god tid, minst ett par veckor innan förlossning. Under varma sommardagar ökar risken för hypertermi hos idisslare och man bör därför vara extra uppmärksam på djuren, se till att de har ordentligt med vatten och tillgång till skugga. Om djur som visar tecken på toxikos flyttas från infekterat bete återhämtar de sig relativt snart. Då ergotalkaloiderna elimineras ur kroppen avtar vasokonstriktionen och hormonnivåerna återgår till normala serumkoncentrationer.

Rajgräs och svingel har goda egenskaper som vallgräs, både när det gäller avkastning och fodervärde. Endofytinfektion gagnar gräset och gör det mer livskraftigt, men kan påverka hälsan negativt hos de djur som betar av gräset. Problematiken kring endofytinfekterat vallgräs är inte särskilt uppmärksammat i Sverige idag. Symptomen är diffusa och kan vara svåra att diagnostisera eftersom det finns flera möjliga differentialdiagnoser. Arter av *Neotyphodium* finns i vallgräset här, men kunskaperna i hur de påverkar våra betesdjur är begränsade. Det behövs mer forskning som utreder våra svenska förhållanden.



## LITTERATURFÖRTECKNING

- Bouton, J. H., G. C. M. Latch, N. S. Hill, C. S. Hoveland, M. A. McCann, R. H. Watson, J. A. Parish, L. L. Hawkins, F. N. Thompson. (2002) Reinfection of tall fescue cultivars with non-ergot alkaloid-producing endophytes. *Agronomy Journal*, v. 94, p. 567-574.
- Browning, R., F. N. Schrick, F. N. Thompson, T. Wakefield. (2001). Effect of an acute ergotamine challenge on reproductive hormones in follicular phase heifers and progesterin-treated cows. *Animal Reproduction Science*, v. 66, p. 135-149.
- Douthit, T. L., J. M. Bormann, K. C. Gradert, L. W. Lomas, S. F. DeWitt, J. M. Kouba. (2012) The impact of endophyte-infected fescue consumption on digital circulation and lameness in the distal thoracic limb of the horse. *Journal of Animal Science*, v. 90, p. 3101-3111.
- Elsasser, T. H., D. J. Bolt. (1987) Dopaminergic-like activity in toxic fescue alters prolactin but not growth-hormone or thyroid stimulating hormone in ewes. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 4, p. 259-269.
- Fayrer-Hosken, R., A. Stanley, N. Hill, G. Heusner, M. Christian, R. De La Fuente, C. Baumann, L. Jones. (2012). Effect of Feeding Fescue Seed Containing Ergot Alkaloid Toxins on Stallion Spermatogenesis and Sperm Cells. *Reproduction in Domestic Animals*, v. 47, p. 1017-1026.
- Foote, A. P., D. L. Harmon, K. R. Brown, J. R. Strickland, K. R. McLeod, L. P. Bush, J. L. Klotz. (2012). Constriction of bovine vasculature caused by endophyte-infected tall fescue seed extract is similar to pure ergovaline. *Journal of Animal Science*, v. 90, p. 1603-1609.
- Imlach, W.L., Finch S.C., Dunlop J., Dalziel, J.E. (2009). Structural determinants of lolitrem for inhibition of BK large conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels. *European Journal of Pharmacology*, v.605, p. 36-45.
- Johnson, A. L., S. E. Becker. (1987). Effects of physiological and pharmacological agents on serum prolactin concentrations in the nonpregnant mare. *Journal of Animal Science*, v. 65, p. 1292-1297.
- Lezica, F. P., R. Filip, S. Gorzalczany, G. Ferraro, G. A. de Erausquin, C. Rivas, G. J. B. Ladaga. (2009). Prevalence of ergot derivatives in natural ryegrass pastures. Detection and pathogenicity in the horse: *Theriogenology*, v. 71, p. 422-431.
- McCann, J. S., A. B. Caudle, F. N. Thompson, J. A. Stuedemann, G. L. Heusner, D. L. Thompson. (1992). Influence of endophyte-infected tall fescue on serum prolactin and progesterone in gravid mares. *Journal of Animal Science*, v. 70, p. 217-223.
- McDowell, K.J., Moore, E.S., Parks, A.G., Bush, L.P., Horohov, D.W., Lawrence, L.M. (2013). Vasoconstriction in horses caused by endophyte infected tall fescue seed is detected with Doppler ultrasonography. *Journal of Animal Science*, PMID:23449860/jas 2012-5852

- Oliver, J. W., L. K. Abney, J. R. Strickland, R. D. Linnabary. (1993). Vasoconstriction in bovine vasculature induced by the tall fescue alkaloid lysergamide. *Journal of Animal Science*, v. 71, p. 2708-2713.
- Osborn, T. G., S. P. Schmidt, D. N. Marple, C. H. Rahe, J. R. Steenstra. (1992). Effect of consuming fungus-infected and fungus-free tall fescue and ergotamine tartrate on selected physiological variables of cattle in environmentally controlled conditions. *Journal of Animal Science*, v. 70, p. 2501-2509.
- Porter, J. K., F. N. Thompson. (1992). Effects of fescue toxicosis on reproduction in livestock. *Journal of Animal Science*, v. 70, p. 1594-1603.
- Puentes, A., D. R. Bazely, K. Huss-Danell. (2007). Endophytic fungi in *Festuca pratensis* grown in Swedish agricultural grasslands with different managements. *Symbiosis*, v. 44, p. 121-126.
- Roberts, C., R. Kallenbach, N. Hill. (2002). Harvest and storage method affects ergot alkaloid concentration in tall fescue. *Crop Management*, p. 1-3.
- Rogers, W. M., C. A. Roberts, J. G. Andrae, D. K. Davis, G. E. Rottinghaus, N. S. Hill, R. L. Kallenbach, D. E. Spiers. (2011). Seasonal Fluctuation of Ergovaline and Total Ergot Alkaloid Concentrations in Tall Fescue Regrowth. *Crop Science*, v. 51, p. 1291-1296.
- Ryan, P. L., K. Bennett-Wimbush, W. E. Vaala, C. A. Bagnell. (2001). Systemic relaxin in pregnant pony mares grazed on endophyte-infected fescue: Effects of fluphenazine treatment. *Theriogenology*, v. 56, p. 471-483.
- Schultz, C. L., S. L. Lodge-Ivey, L. P. Bush, A. M. Craig, J. R. Strickland. (2006). Effects of initial and extended exposure to an endophyte-infected tall fescue seed diet on faecal and urinary excretion of ergovaline and lysergic acid in mature geldings. *New Zealand Veterinary Journal*, v. 54, p. 178-184.
- Sjaastad O.V., Sand, O., Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2 uppl. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. Kap 19.
- Webb, G. W., S. Demster, K. Minton, S. P. Webb, E. L. Walker, B. Onyango. (2012). Effect of Ergopeptines Associated with Tall Fescue Ingestion on Recovery of Horses Subjected to Standardized Exercise Tests. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 32, p. 788-794.
- Welty, R. E., M. D. Azevedo, T. M. Cooper. (1987). Influence of moisture-content, temperature, and length of storage on seed-germination and survival of endophytic fungi in seeds of tall fescue and perennial ryegrass. *Phytopathology*, v. 77, p. 893-900.
- Yates, S. G. (1962). Toxicity of tall fescue forage; a review. *Economic Botany*, v. 16, p. 295-303.
- Youngblood, R. C., N. M. Filipov, B. J. Rude, D. L. Christiansen, R. M. Hopper, P. D. Gerard, N. S. Hill, B. P. Fitzgerald, P. L. Ryan. (2004). Effects of short-term early gestational exposure to endophyte-infected tall fescue diets on plasma 3,4-

dihydroxyphenyl acetic acid and fetal development in mares. *Journal of Animal Science*, v. 82, p. 2919-2929.