

KOJUVRETS FÖRSVAR MOT INFEKTIONER

Karin Persson Waller, statsveterinär, Avdelning för djurhälsa och antibiotikafrågor, SVA, samt gästprofessor, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU

Allmän introduktion om immunförsvaret

Immunförsvaret är en förutsättning för att kor, liksom andra djur och människor, ska kunna skydda sig mot alla mikroorganismer (ffa bakterier, virus, parasiter) som omger dem. Dess funktion är att skilja främmande från kroppseget och att oskadliggöra främmande ämnen som bakterier och virus. Försvaret innebär ett komplext samspel mellan olika försvarsmekanismer och slutresultatet beror på kons motståndskraft, egenskaper hos infektionsämnet och vävnadsskadans typ och omfattning. Om balansen mellan värd och mikroorganismer är ur funktion kan sjukdom uppstå och i värsta fall kan djuret dö. Immunförsvaret kan indelas i olika delar såsom fysiska barriärer samt det medfödda respektive förvärvade immunsystemet.

Kroppens fysiska barriärer består av anatomiska/mekaniska faktorer (t ex hud, spenkanal), självreningsprocesser (t ex hosta, diarré och mjölkflöde) samt normalfloran (t ex hud, tarmkanal) som innebär konkurrens mellan mikroorganismer.

Det naturliga immunsystemet känner igen ämnen som är kemiskt skilda från de kroppsegna via receptorer, men är ospecifikt vilket innebär att det i princip reagerar likartat mot alla främmande ämnen. Systemet reagerar dessutom snabbt och dominerar tidiga stadier efter en infektion (med en mikroorganism). En viktig del av det naturliga immunsystemet är initiering och utveckling av en inflammationsreaktion. Denna inflammationsprocess är ett svar på den vävnadsskada som infektionen eller den mekaniska skadan orsakat. Syftet med reaktionen är att eliminera och neutralisera invaderande mikroorganismer och att bidra till reparation av skadad vävnad och återuppbyggnad av normal funktion i vävnaden. Processen inleds med en akutfasreaktion med frisläppning av olika inflammationsmediatorer (främst cytokiner och oxylipider) vilka leder till kärl och cellförändringar lokalt och allmänt samt symtom på inflammation (t ex värme, rodnad, smärta, svullnad, förlorad funktion). De viktigaste beståndsdelarna av det naturliga immunsystemet är vita blodkroppar (leukocyter - främst makrofager och neutrofiler) och humoral (lösliga) ämnen (t ex antikroppar, enzymer och komplement). Makrofagernas viktigaste funktioner är att fagocytera (äta upp) och avdöda infektionsagens, att slå larm genom att initiera inflammationsreaktionen och att presentera antigen till andra leukocyter. Neutrofilernas viktigaste funktion är att fagocytera och avdöda infektionsagens. De humoral ämnena kan ha direkt avdödande eller hämmande effekt på infektionsagens eller ha indirekt effekt genom att stimulera funktionen hos leukocyter.

Det förvärvade immunsystemet sätts igång om det naturliga immunförsvaret inte lyckas eliminera infektionsämnet. Systemet är komplext och riktat mot det specifika infektionsämnet. Det tar 4 till 5 dagar att sätta igång efter det första mötet med infektionsämnet och leder till immunologiskt minne vilket innebär att immunsystemet reagerar snabbare om djuret utsätts för samma infektionsagens igen. Detta system består av två delar, det antikroppsmedierade och det cellmedierade systemet. Det antikroppsmedierade systemet bygger på att B-lymfocyter stimuleras till att utvecklas till plasmaceller som producerar specifika antikroppar riktade mot infektionsämnet. Antikroppar kallas även immunglobuliner (Ig) och hos nötkreatur finns fyra olika grupper av antikroppar nämligen IgG1, IgG2, IgM och IgA. Det antikroppsmedierade systemet fungerar bäst mot extracellulära antigen (t ex de flesta bakterier, många parasiter) medan det cellmedierade systemet har effekt mot intracellulära infektionsämnen (t ex virus, vissa bakterier, parasiter). Detta system består av T-lymfocyter som genom stimulering bland annat utvecklats till cytotoxiska celler riktade specifikt mot infektionsämnet. Andra T-lymfocyter kallas T-

hjälpceller och har viktiga immunreglerande funktioner som bland annat har betydelse för både det naturliga och förvärvade immunsystemet.

Allmänna aspekter på immunförsvaret mot bakterier

Vid kroppens försvar mot bakterier är fysiska barriärer och det naturliga försvaret oftast viktigast. Det naturliga försvaret känner igen receptorer på bakteriernas cellväggar genom receptorer på eller i leukocyter och epitelceller. Exempel på sådana receptorer på bakterierna är lipopeptider hos stafylokocker och lipopolysackarider hos koliforma bakterier. Under inflammationsreaktionen är humoral ämnen som lysozym och komplement samt avdödning av bakterier genom neutrofila granulocyter speciellt viktiga. Det förvärvade immunförsvaret kan angripa bakterier med antikroppar som neutraliserar toxiner eller avdödar bakterier direkt eller via leukocyter samt med cytotoxiska T-lymfocyter. Det immunologiska minnet är dock oftast inte långvarigt efter bakterieinfektioner.

Specifika aspekter på juvrets försvar

Av betydelse för juvrets försvar mot infektioner (främst bakterier) är lokala faktorer i juvret men även faktorer som kommer till juvret via blodet. Viktiga fysiska barriärer i juvret är främst spen- och juverhuden och spenkanalen men även urmjölkning räknas dit. Dessa faktorer kan mekaniskt hindra bakterierna från att ta sig in i juverdelen och kallas ibland den första barriären mot infektioner. En intakt spen- och juverhud gör det svårt för bakterier att överleva på huden och spenkanalen omringas av muskulatur och har ett inre keratinskikt som tillsammans effektivt stänger kanalen mellan mjölkningar. Keratinet innehåller dessutom antibakteriella ämnen. Trots detta kan bakterier överleva i spenkanalens keratin under flera månader och utgöra en risk för juverinfektion. Under mjölkning och även mellan mjölkningar innan spenkanalen hunnit stänga sig, vilket i värsta fall kan ta flera timmar, kan bakterier ta sig in i spenkanal och spen- och juvercisterner. Detsamma gäller vid mjölkkläckage före kalvning eller i samband med sinläggning. Genom urmjölkning kan bakterier som inte fått fäste i vävnaden spolas ut ur juverdelen innan de orsakat skada.

Om bakterierna tar sig in i spen- och juvercisternerna möts de av delar av det naturliga immunsystemet såsom vita blodkroppar samt antikroppar, laktoferrin, komplement, lysozym och laktoperoxidas som finns i mjölken och/eller i juvervävnaden som omger mjölkcisternerna. Med några undantag är dock koncentrationen av dessa ämnen alltför låg i mjölken i ett friskt juver för att kunna vara riktigt effektiva. I detta tidiga skede är makrofagerna en mycket viktig faktor eftersom de kan känna igen bakterier, fånga in dem och slå larm vilket innebär att inflammationsreaktionen startar. Detta leder i sin tur till att fler vita blodkroppar, främst neutrofiler, och andra försvarsfaktorer snabbt transporteras från blodet in i juvret och mjölken eller produceras lokalt i juvret. Migrationen av celler från blod till mjölken är anledningen till att celltalet ökar i mjölken i samband med mastit. Neutrofilerna kan sedan fånga in bakterierna, fagocytera dem och döda dessa genom antibakteriella ämnen inne i cellerna. Flera av de humoral faktorerna ökar också i koncentration i mjölken och vävnaden och kan ha direkt antibakteriell effekt och/eller stimulera neutrofilerna förmåga att avdöda bakterier.

Riskperioder

Förmågan att motstå juverinfektioner beror bland annat på immunsystemets effektivitet vilken varierar under laktationscykeln och beroende på yttre faktorer. Vid sinläggning och runt kalvning är effektiviteten hos många försvarsfaktorer nedsatta vilket bidrar till ökad risk för juverinfektion och mastit under dessa perioder. Till exempel är förekomsten av klinisk mastit extra stor under den första veckan efter kalvning. Sjukdomar och stress kan även hämma immunförsvaret under andra perioder. Detta förklaras bland annat av att ökad frisläppning av kortison i kroppen kan ha direkt negativ effekt på immuncellernas funktion.

En bidragande faktor till att risken för juverinfektion är hög vid sinläggning är att risken för mjölkkläckage ökar eftersom trycket inne i juvret ökar. Dessutom upphör urmjölkning och ofta spendoppning/sprejning

vilka är förebyggande faktorer. Det är heller inte ovanligt att korna utsätts för stress i form av byte av rutiner, sämre närmiljö, och sämre utfodring. Under mitten av sinperioden är dock risken för juverinfektioner relativt låg.

I samband med att råmjölken bildas inför kalvning ökar trycket i juvret och därmed risken för mjölkläckage och juverinfektioner vid kalvning. Det är också ganska vanligt att cirkulationen i juvret försämras vilket kan leda till juverödem som också ökar risken för juverinfektion och mastit vid kalvning och i tidig laktation. Andra faktorer som kan påverka immunförsvaret negativt till exempel genom hämning av leukocyternas funktion är hormonella och metaboliska omställningar under veckorna före och efter kalvning. Andra potentiella stressfaktorer som korna utsätts för under denna period är till exempel ändringar i inhysning, skötsel, utfodring och gruppering.

Stimulering av immunförsvaret

För att stärka kornas immunförsvaret är det viktigt att optimera djurens skötsel och utfodring. Viktiga faktorer är till exempel ren närmiljö, skonsam mjölkning och tillräcklig mängd foder (inklusive tillskott av mineraler och spårämnen) och vatten av god kvalitet. Dessutom är det viktigt att undvika att djuren utsätts för stress. Som redan nämnts är detta extra viktigt under riskperioderna runt kalvning och sinläggning.

Under lång tid har arbete pågått med att ta fram vaccin för stimulering av immunförsvaret mot specifika juverpatogener. Detta arbete har haft varierande framgång. I dagsläget finns ett vaccin registrerat på den svenska marknaden vilket riktar mot juverinfektion med stafylokocker och koliforma bakterier. Vaccinet hade ingen positiv effekt på juverhälsa, mjölkproduktion eller överlevnad i två svenska besättningar med mastitproblem orsakade av *Staphylococcus aureus*.

För närvarande finns även ett läkemedel innehållande en modifierad form av en immunreglerande cytokin (bovin granulocyt-kolonistimulerande faktor) registrerat i Sverige för användning som en del av ett åtgärdsprogram för att minska risken för mastit i samband med kalvning och strax efter kalvning. Det finns inga publicerade studier av läkemedlets effekt under svenska förhållanden.

Läs mer

- Bruckmaier RM, Wellnitz O. 2017. Triennial lactation symposium/BOLFA: Pathogen-specific immune response and changes in the blood-milk barrier of the bovine mammary gland. *Journal of Animal Science* 95, 5720-5728.
- Landin H, Janssön Mörk M, Larsson M, Persson Waller K. 2015. Vaccination against *Staphylococcus aureus* mastitis in two Swedish dairy herds. *Acta Veterinaria Scandinavica* 57, 81.
- Petzl W, Zerbe H, Günther J, Seyfert H-M, Hussen J, Schuberth H-J. 2018. Pathogen-specific responses in the bovine udder. Models and immunoprophylactic concepts. *Research in Veterinary Science* 116, 55-61.
- Rainard P, Riollot C. 2006. Innate immunity of the bovine mammary gland. *Veterinary Research* 37, 369-400.
- Sordillo LM. 2016. Nutritional strategies to optimize dairy cattle immunity. *Journal of Dairy Science* 99, 4967-4982.
- Sordillo LM. 2018. Mammary gland immunobiology and resistance to mastitis. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice* 34, 3, 507-523.
- Wellnitz O, Bruckmaier RM. 2012. The innate immune response of the bovine mammary gland to bacterial infection. *The Veterinary Journal* 192, 148-152.