

Laktationsfysiologi från kalvning till kalvning

Sigrid Agenäs

Professor i skötsel av idisslare med fokus på laktationsbiologi, Sveriges lantbruksuniversitet (SLU),
Institutionen för husdjurens utfodring och vård, Box 7024, 750 07 Uppsala
E-post: sigrid.agenas@slu.se

INTRODUKTION

Mjölkkörteln är en dynamisk vävnad som förändras under perioden mellan två kalvningar. Hur mycket mjölk som bildas styrs av mjölkkörtelns kapacitet, hur väl kon förses med näringsämnen för mjölkbildning samt hur ofta och hur väl juvret töms på mjölk. Den här texten redogör för vad som sker i juvret under tiden mellan två kalvningar inklusive mjölkbildning och mjölknedsläppning.

HÖGDRÄKTIGHET OCH RÅMJÖLKSPERIOD

Under den sista dräktighetsmånaden sker omfattande celledelning i juvervävnaden för att förbereda den på att bilda mjölk. Bildningen av sekretoriska celler och utförelsgångar benämns mammogenes och den styrs av dräktighetshormoner som östrogen, progesteron och placentalktogen som talar om för juvret att mjölk snart kommer behövas. Prolaktin från hypofysen är också viktigt för att förbereda den sekretoriska vävnaden. Mjölkbildningen startar dock inte så länge moderkakan finns i kroppen och upprätthåller höga halter av dräktighetshormoner. Under sista veckan innan kalvning fylls juvret med kolostrum (råmjölk) och hos en del kor kan juversekret då droppa från spenarna. Denna period kallas kolostrogenes. Kolostrum som lämnar juvret nybildas så länge kon är dräktig. Exakt hur kolostrogenesen går till är inte känt, forskning har nyligen visat att den beskrivning av kolostrogenes som finns i äldre litteratur inte stämmer. Kolostrum skall innehålla höga koncentrationer av antikroppar (kallas även immunglobuliner, ffa IgG1) som är livsviktiga för kalven. Under de första timmarna efter födseln kan antikroppar tas upp i kalvens tunntarm och kalven får på detta sätt passiv immunitet mot infektioner som finns i besättningen. När mjölkkörtlarna töms på råmjölk efter att kalven är född ersätts råmjölken med vanlig mjölk.

IGÅNGSÄTTNING AV MJÖLKBILDNING (LAKTOGENES)

Vid kalvning minskar progesteronnivåerna markant medan östrogen ökar kraftigt men kortvarigt. Denna ökning i östrogennivåer stimulerar frisläppning av hormoner från hypofysens framlob som stimulerar vidare mjölksyntes. Den period då de sekretoriska cellerna får förmågan att bilda mjölk kallas laktogenes. Under några dagars laktogenes ökar mjölkproduktionen snabbt. Det är vanligt att juvret är svullet under både kolostrogenes och laktogenes och det finns forskare som anser att en viss grad av inflammation behövs för att juvret skall ställa om till att bilda mjölk. Svullnaden beror på att vätska blir stående i juvret, utanför blodkärl och mjölkgångar. I genomsnitt passerar 500 liter blod genom mjölkkörtlarna för varje liter mjölk som bildas och i början av laktationen har kroppen inte riktigt byggt ut de system som behövs för att dränera bort vätskan från juvret.

Hur mycket mjölk som juvret kan bilda beror på antalet sekretoriska celler och på kapaciteten hos varje cell. När kalven föds är de nybildade sekretoriska cellerna inte uppe i sin fulla potential för att bilda mjölk. Processen som sker när cellernas förmåga att bilda mjölk utvecklas kallas differentiering. Det är den ökade differentieringen som ger den snabba ökningen i mjölmängd i början av laktationsperioden. De sekretoriska celler som inte genomgår differentiering tidigt i laktationen dör istället, genom programmerad celledöd, så kallad apoptos. Det verkar som att det bildas ett överskott av sekretoriska celler under dräktigheten och antalet regleras ned i tidig laktation, för att stämma med behovet av mjölk. Fler celler överlever om juvret töms på mjölk oftare i tidig laktation. Det märks inte alltid som en högre mjölmängd just då, men gör att laktationskurvan är mer uthållig efter topplaktationen.

UPPRÄTTHÅLLANDE AV DEN ETABLERADE LAKTATIONEN (GALAKTOPOIES) OCH TOPPLAKTATION

Efter laktogenesen har mjölkkörtlarna nått hög kapacitet att producera mjölk. Den fortsatta mjölkbildningen benämns galaktopoies och omfattar även topplaktationen. Topplaktationen inträffar 6 till 8 veckor efter kalvningen och den höga mjölmängden då beror på att de sekretoriska cellerna är fullt differentierade och fungerar optimalt, i kombination med att mjölkbildningen prioriteras i kons ämnesomsättning genom att juvret får tillgång till de näringsämnen som är viktiga för mjölkbildning. Det är möjligt genom att kon har högt foderintag samtidigt som näringsreserver från förråd i kroppen (fett, muskler och skelett) frigörs. I det här laktationsstadiet är det heller inte konkurrens om näringsämnen med pågående dräktighet, eftersom kon i topplaktation antingen inte är dräktig alls eller är i så tidig dräktighet att det inte går åt nämnvärt mycket näring till fosterutvecklingen. Däremot behöver unga kor som är i sin första laktation växa och det bidrar till att de inte har en lika tydlig topplaktation som äldre kor.

Kroppens ämnesomsättning styrs av hormoner. I topplaktation garanteras näring för mjölkbildning bland annat genom höga nivåer av tillväxthormon. Tillväxthormon stimulerar frisättning av fett från kroppsreserver och gör dessutom att ett annat hormon, IGF-1 (insulin-like growth factor-1), som är viktigt för juvercellernas överlevnad frisätts. Under tidig laktation och topplaktation är dessutom nivåerna av insulin låga i kroppen vilket gör att de flesta organ inte kan ta upp socker och aminosyror. Juvret kan dock ta upp blodsocker och aminosyror utan närvaro av insulin och när insulinnivåerna är låga får juvret därför möjlighet att använda en stor del av den näring som finns i blodet.

Exempel på faktorer som påverkar mjölmängden under den pågående laktationen

Det sker en viss omsättning av mjölkbildande celler, genom celldelning och apoptos, under hela laktationen. När laktationen är etablerad styr det totala antalet mjölkbildande celler i juvret vilken kapacitet kon har att bilda mjölk. Förändringar i antalet mjölkbildande celler i juvret beror på balansen mellan celldelning och apoptos. Efter topplaktationen skiftar balansen så att fler celler förloras än vad som nybildas. Det är därför mjölmängden minskar successivt efter topplaktationen.

Dräktighetsstadium

Hur fort minskningen av antalet sekretoriska celler går påverkas i hög grad av hur lång tid det är till nästa kalv skall födas. Kor är dräktiga i ca nio månader och för att föda en kalv per år behöver de bli dräktiga ungefär tre månader in i laktationen. När halva dräktigheten har gått syns effekten av dräktigheten på laktationskurvans form, genom att den sluttar brantare än den gör hos en ko som inte är dräktig. Det finns många vetenskapliga studier som visar att tolv månaders intervall mellan kalvningar, det så kallade kalvningsintervallet, är det mest lönsamma. I den första laktationen har dock kon (förstakalvaren) en flackare laktationskurva som ger en mer uthållig laktation. Det kan därför vara klokt att ha ett längre planerat kalvningsintervall för förstakalvare än för äldre kor och det finns även studier som visar att längre kalvningsintervall hos äldre kor nyttjar kornas kapacitet på ett bättre sätt än vad korta kalvningsintervall gör. Effekten av den nya dräktigheten på den pågående laktationen beror troligtvis på en kombination av att en del av blodflödet som tidigare har gått till juvret styrs om till livmodern och att hormoner som moderkakan producerar hämmar mjölkbildningen.

Ljus

Halten av IGF-1 påverkas av hur mycket ljus som fångas upp av kons öga och den stiger när dagarna blir längre, därför ser man högre mjölmängd i besättningar där den naturliga dagen förlängs med hjälp av lampor så att det är 16 timmar dag och 8 timmar natt. Effekten verkar försvinna om det är ljust dygnet runt och i sen dräktighet skall ljusförhållandet vara det omvända, 8 timmar dag och 16 timmar natt, för att få så hög mjölmängd som möjligt i den kommande laktationen. Om lakterande kor och sinkor hålls i olika utrymmen kan man styra belysningen så att det är lång natt hos sinkorna och kort natt hos de lakterande korna.

Värme

När fodret kon äter förjäses i vommen bildas en stor mängd överskottsvärme. Det gör att kor som producerar mycket mjölk löper risk att drabbas av värmestress. Kor svettas inte utan kan endast kyla sig genom att söka skugga och fläktande luft och genom att hässa. När kon hässjar gör hon sig av med värme men förlorar även vätska och buffrande ämnen som behövs i kroppen. Värmestress leder till att kon äter mindre och att mjölmängden minskar. Detta kan man se en varm svensk sommardag. Värmestress under sen dräktighet kan dessutom leda till lägre mjölmängd i den kommande laktationen hos kon och kan även göra att kvigor som legat som foster i livmodern under värmestress får en lägre mjölmängd i sin första laktation. När temperaturen ute är behaglig för människor kan det vara för varmt för högmjolkande och dräktiga kor. Det är därför viktigt att både lakterande kor och sinkor har tillgång till skugga varma dagar. Det kan även vara nödvändigt att erbjuda dem svalka i form av fläktar och duschning med svalt vatten.

Mjölkbildning

De näringsämnen som behövs för att bilda mjölk förs till mjölkkörtlarna med blodet. De kommer till blodet antingen direkt från mag-tarmkanalen eller från näringsreserver i fett, muskler och skelett. Mjölken har väldigt många beståndsdelar men de som finns i högst koncentration är mjölkprotein, mjölsocker (laktos) och mjölkfett.

För att bilda mjölkprotein behöver de mjölkbildande cellerna aminosyror. En del aminosyror måste komma till mjölkkörtlarna med blodet och en del kan de mjölkbildande cellerna bygga själva genom att göra om någon annan aminosyra som har tagits upp. Mjölkproteinets sammansättning styrs av kons gener. Syntesen av protein sker i den del av cellerna som heter golgiapparat och transporteras ut ur cellen i så kallade golgiblåsor. Det finns många olika proteiner i mjölken. De delas in i kaseiner och vassleproteiner. Kaseinerna är de proteiner som stelnar, koagulerar, i löpmagen hos kalven och när vi gör ost. Bland kaseinerna finns huvudsakligen proteiner som är till för att förse kalven med näring. De proteiner som inte koagulerar kallas vassleproteiner och bland dessa finns många som har specifika funktioner för kalven och för juvret. Ett exempel är enzymet alfalaktalbumin som har stor betydelse för hur mycket laktos som syntetiseras. Andra vassleproteiner stimulerar tillväxt av kalvens mag-tarmkanal och det finns även vassleproteiner som är en viktig del av försvaret mot infektioner i juvret. Mjölkproteinetsyntesen stimuleras av ett hormon som heter prolaktin. Det frisätts från hypofysen hos alla däggdjur och hos mjölkkor har man även funnit att de sekretoriska cellerna i mjölkkörtlarna bildar prolaktin. Det betyder att mjölkbildningen kan fortsätta även utan prolaktin från hypofysen.

I komjölk finns bara en sorts kolhydrat och det är laktos. Laktos består av en glukosmolekyl och en galaktosmolekyl och de sekretoriska cellerna behöver glukos från blodet för att kunna bilda laktos. I juvercellerna görs hälften av glukosen om till galaktos, sedan kopplas en galaktos och en glukosmolekyl ihop. Syntesen av laktos regleras av flera enzymer och ett som har särskilt stor betydelse för hur mycket laktos som bildas är vassleprotein alfalaktalbumin. Laktosen utsöndras tillsammans med mjölkprotein i golgiblåsorna. Laktos har stark dragningskraft på vatten och drar med sig vatten in i golgiblåsorna. Därför blir det större mjölmängd ju mer laktos som bildas och när man avlar kor för hög mjölkproduktion är det bland annat uttrycket av alfalaktalbumin som ökar.

Fettet i mjölken kallas mjölkfett. Det består till 98 till 99 procent av triglycerider. En triglycerid är uppbyggd av en glycerolmolekyl som det sitter tre fettsyror på. För att bygga mjölkfett behöver juvret dels glycerol eller glukos som kan göras om till glycerol och så behövs fettsyror. Mjölkfettet bildas i det endoplasmiska nätverket i de sekretoriska cellerna och bildar droppar inne i cellen. När dropparna lämnar cellen omsluts de av cellmembran. Därför förekommer mjölkfettet som små droppar i mjölkens vattenfas och detta innebär att mjölk är en emulsion. Fettdropparna flyter ovanpå vattnet om mjölken får stå en stund och det sker även inne i juvret. Därför har den mjölk som kommer ut ur juvret i slutet av mjölkningen högre fetthalt än den som kommer ut i början av mjölkningen.

Mjölkfettsyrornas längd varierar mycket. Långa fettsyror kommer från foder eller kroppsfett och korta fettsyror från vommens förjäsning av kolhydraterna i fodret; ättikssyra och smörsyra. Man har hittat omkring 400 olika varianter av fettsyror i komjölk. Vilka av dessa som kon bildar beror på vilka råvaror som kommer till juvret och mjölkfettets sammansättning ändras därför beroende på vad kon äter och om fettsyror frisätts från kroppsfett. Ungefär hälften av fettsyrorerna i mjölken utgörs av fettsyror som kommit till juvret med blodet. Dessa kan vara mättade eller omättade och i de mjölkbildande cellerna kan en del mättade fettsyror göras om till omättade. Mjölkfettet blir mjukare om det är högre andel omättade fettsyror i triglyceriderna och hårdare med högre andel mättade fettsyror. De mjölkbildande cellerna måste reglera fettets konsistens för om det blir för hårt kommer det inte riktigt ut ur juvret. Regleringen sker genom att styra sammansättningen på fettsyror som bildas i juvret, så kallade *de novo*-fettsyror. Dessa bildas i de mjölkbildande cellerna, av ättikssyra och smörsyra. Korta *de novo*-fettsyror gör mjölkfettet mjukare och man ser därför högre halt korta fettsyror när det även är hög halt mättade fettsyror i mjölken. Sammansättningen av mjölkfettet varierar därför väldigt mycket beroende på vad det finns för fett i fodret och i vilken omfattning fett frisätts från kroppens fettreserver. I tidig laktation bryter kon ner kroppsfett för att stötta mjölkbildningen och kor med mycket kroppsfett bryter ned mer än de som är smalare. Att mobilisera fett från kroppsfettreserver kan leda till ämnesomsättningssjukdomar och det är en av anledningarna till att kon inte skall ha för högt hull när laktationen startar.

När mjölken har bildats samlas den i små blåsor i juvret, som kallas alveoler. Alveolerna omges av ett lager av mjölkbildande celler. Detta lager hålls tätt genom strukturer som heter "mammary tight junction". För att dessa skall hålla helt tätt behövs bland annat energi och hormonerna prolaktin och kortisol. Om mammary tight junctions inte håller tätt börjar ämnen läcka mellan de sekretoriska cellerna. Det första som händer är att laktos, som är en liten molekyl, läcker ut och att salter från blodet läcker in. Det sker vid juverinflammation och i sen laktation när mjölkörtelns funktion regleras ned för att kroppen prioriterar den nya kalven. Omkring dräktighetsmånad fem nedregleras mjölkörtelns funktion av dräktighetshormoner och kroppen styr om en del näring från juvret till livmodern. Det sker en viss nybildning av sekretoriska celler under hela laktationen men i sen dräktighet är det fler celler som dör via apoptos än som nybildas. Resultatet blir en nettoförlust av mjölkbildande celler och mjölmängden minskar. Minskningen går fortare om kon har lågt näringsintag.

När juvret är fullt med mjölk hämmas mjölkbildningen, dels för att trycket från mjölken gör att blod inte kommer fram till de sekretoriska cellerna och dels för att det finns proteiner i mjölken som signalerar till de sekretoriska cellerna att sluta bilda mjölk. I vetenskaplig litteratur beskrivs två sådana proteiner, dels ett som kallas Feedback Inhibitor of Lactation (FIL) och hormonet serotonin. Båda dessa bildas i de mjölkbildande cellerna och när mjölkalveolerna spänns ut gör de att mjölkbildningen minskar drastiskt. Mjölkörtelarna måste då tömmas på mjölk för att mjölkbildningen skall fortsätta.

Mjölknedsläppningsreflex och mjölkning

Närmast spenarna i en mjölkkos juver finns hålrum där mjölk lagras mellan mjölkningar, denna del av juvret kallas juvercistern. Den mängd mjölk som finns i juvercisternen utgör inte mer än 20 procent av den totala mjölkvolymen och det är bara mjölk som finns i juvercisternen som är tillgänglig för mjölkning

För att den mjölk som finns i körtelvävnaden skall bli tillgänglig för mjölkning behövs ett mjölknedsläpp. Det är den process då mjölken pressas från alveolerna ned mot spenen. Mjölknedsläppet startar när spenarna stimuleras av kalven, en människas hand eller en mjölkningsmaskin. Nervsignaler går då från spenarna till hjärnan som svarar med att frisätta hormonet oxytocin från hypofysen. Oxytocinet når juvret via blodomloppet och det tar minst 30 sekunder för det att transporteras dit. I juvret binder oxytocin till glatta muskelceller som omger alveolerna och gör att de pressas ihop och då trycks mjölken ut i utförselgångar som mynnar i juvercisternen. Oxytocinnivån i plasma skall hållas hög under hela mjölkningen för att juvret skall tömmas väl. Därför är det viktigt att spenarna stimuleras under hela mjölkningen. Under mjölkningen frisätts

även kortisol och prolaktin. Ökar man mjölkningsfrekvensen från en till två, två till tre eller tre till fyra gånger per dag bildas mer mjölk varje dygn.

SINLÄGGNING OCH SINPERIOD

Mjölkmängden minskar när dräktigheten fortskrider genom att hormoner från moderkakan hämmar mjölkbildningen och för att blodflöde och näring styrs om från juvret till livmodern. Progesteron från moderkakan har särskilt stor betydelse eftersom det binder till samma receptorer som prolaktin vilket leder till minskad syntes av mjölkprotein, minskad laktosyntes och lägre mjölkmängd. Det är dräktighetsstadiet som styr minskningen, dvs hur lång tid det är tills nästa kalv skall födas. När det är cirka 8 veckor tills den nya kalven skall födas sinläggs kon. Det kan ske genom att kons kropp självmant slutar att producera mjölk men det är vanligare att man åstadkommer sinläggning genom förändrade skötselrutiner. Första steget är att minska mjölkmängden genom att minska näringstillförseln till juvret, det gör man genom att minska kons fodergiva. Nästa steg är att öka tiden mellan mjölkningar, eftersom mjölksyntesen hämmas när mjölk finns i körteln och om det går mer än ca 18 timmar mellan två mjölkningar börjar man se tecken på att mjölkkörteln nedregleras och återbildas. När mjölkmängden är tillräckligt låg slutar man mjölka kon helt och hon bedöms då vara sinlagd. Det är viktigt att mjölkmängden är låg vid sinläggning eftersom sinläggning vid hög mjölk mängd medför stor risk för juverinfektion vilket kan leda till juverinflammation.

Sintiden startar då mjölkningen upphör och det faktum att mjölk finns kvar i körteln leder till att de mjölkbildande cellerna förloras betydligt snabbare. Den del av sintiden då de mjölkbildande cellerna återbildas benämns aktiv involution. Nästan alla mjölkbildande celler försvinner under denna fas och det tar upp till 30 dagar hos mjölkkor. En del av gångsystemet för utförsel av mjölk blir kvar till nästa laktation börjar vilket innebär att körteln är bättre förberedd inför den andra än den första laktationen. När de sekretoriska cellerna har återbildats helt går mjölkkörteln in i en vilofas som på engelska benämns ”steady state”. Den varar fram till 15 till 20 dagar innan nästa kalv skall födas då mammogenesen börjar igen. Det är en generell rekommendation att planera så att kon får 45 till 50 dagars sintid. Det finns dock även studier som föreslår att en sintid som är cirka fyra veckor räcker för högvastande kor och att återbildning och nybildning av mjölkbildande celler då sker parallellt. Resultat från svenska studier styrker dock inte detta, det är stor variation mellan kor i hur hög mjölkmängden blir i den kommande laktationen efter en kort sintid. Det är därför inte en rekommendation i Sverige att planera sintider som är kortare än sex veckor. Utöver dynamiken i mjölkkörteln är sintiden en period då kons hull kan regleras inför den nya laktationen och det kan även vara en viktig period för behandling av juverinfektioner. Sintiden ger dessutom spenarna en period av vila från mekaniskt slitage som kan uppstå vid mjölkning.

KÄLLOR

- Agenäs S, Knight C. 2011. The influence of enforced or natural dry period length on periparturient mammary development in dairy cows. EAAP-62nd Annual Meeting, 29 Aug-2 Sept 2011, Stavanger, Norway, page 362.
- Bruckmaier RM. 2005. Normal and disturbed milk ejection in dairy cows. *Domestic Animal Endocrinology* 29:268-273.
- DeVries R. 2017. Dry period length of dairy cows. PhD thesis, SLU, Acta Universitatis agriculturae Sueciae 2017:10.
- Odensten M. 2006. Drying off the dairy cow. Effects on metabolism and udder health. PhD thesis, SLU, Acta Universitatis agriculturae Sueciae 2016:18.
- Sorensen A, Muir DD, Knight CH. 2008. Extended lactation in dairy cows: effects of milking frequency, calving season and nutrition on lactation persistency and milk quality. *Journal of Dairy Research* 75:90-97.
- Svennersten-Sjaunja K, Olsson K. 2005. Endocrinology of milk production. *Domestic Animal Endocrinology* 29:241-258.
- Wall EH, McFadden TB. 2008. Use it or lose it: Enhancing milk production efficiency by frequent milking of dairy cows. *Journal of Animal Science* 86(Suppl. 1):27-36.
- Wall EH, McFadden TB. 2012. Triennial Lactation Symposium: A local affair: How the mammary gland adapts to changes in milking frequency. *Journal of Animal Science* 90:1695-1707.