

Kan analys av progesteron i kokontrollprover förbättra avelsvärderingen för fruktsamhet?

Huvudsökande: Karl-Johan Petersson, Institutionen för Husdjursgenetik, SLU
Medsökande: Britt Berglund, Institutionen för Husdjursgenetik, SLU
Hans Gustafsson, Svensk Mjök

Bakgrund

Försämrade fruktsamhet hos mjölkkor är ett stort internationellt problem. Även i Sverige har mjölkornas fruktsamhet försämrats, exempelvis så minskade dräktighetsresultaten för Svensk Holstein från 41 % till 38 % från år 1998 till 2005. För SRB var motsvarande minskning från 43 % till 41 %. Dessutom visar den nationella avelsvärderingen av tjurar att den genetiska nivån för fruktsamhet har försämrats hos svensk Holstein, medan den genetiska nivån varit mer stabil för den svenska röda rasen. Så trots att fruktsamhet har funnits med i avelsmålet under en relativt lång tid klarar inte avelsarbetet att kompensera för den sämre fruktsamhet som Holsteinrasen har i ett internationellt perspektiv. Detta indikerar att de metoder som används i avelsvärdering av fruktsamhet inte är tillräckligt effektiva och inte klarar att kompensera det ogynnsamma genetiska sambandet mellan fruktsamhet och mjölkproduktion. En del av förklaringen till detta är att fruktsamhetsegenskaper oftast har låga arvbarheter eftersom de i hög grad påverkas av sköselfaktorer. Analys av kons progesteronprofil är bland de säkraste sätten att bestämma kons könsfunktioner, exempelvis bestämning av intervallet från kalvning till första ägglossning. Om progesteronprofiler kunde användas i avelsvärderingen för fruktsamhet så skulle man få ett mått som i lägre grad påverkas av sköselfaktorer jämfört med dagens mått. Exempelvis skulle man då kunna ersätta intervallmättet mellan kalvning och första seminering med intervallmättet mellan kalvning och första ägglossning.

I studier från bland annat Storbritannien har det visats att den försämrade fruktsamheten inte bara manifesteras som försämrade seminerings- och dräktighetsresultat, utan andelen onormala progesteronprofiler har också ökat samtidigt som dräktighetsresultaten har försämrats. En tidig igångsättning av cykliciteten efter kalvning, mätt med progesteron, har visat sig vara positivt för kons fruktsamhet i stort, bland annat ger en tidig igångsättning en ökad chans för en tidig första seminering, minskat intervall från kalvning till dräktighet, ökat dräktighetsresultat och ett minskat antal seminerings per dräktighet.

Syftet med doktorandprojektet var att studera hur progesteron i mjölk kan användas både som ett avelsmässigt verktyg och som ett skötselverktyg för att förbättra fruktsamhet hos mjölkkor.

mer specifikt var syftena att:

- studera intervallet från kalvning till normal cyklicitet och förekomst av normala och onormala progesteronprofiler hos svenska mjölkkor

- undersöka påverkan av olika systematiska miljöfaktorer och den genetiska påverkan på mjölkorns fruktsamhet baserat på progesteronprovtagning
- undersöka hur mått baserade på progesteronprovtagning med olika provtagningsintervall kunde användas dels i avelsprogram för en tidigare första ägglossning efter kalvning och dels som ett diagnostiskt verktyg för störningar i äggstocksaktiviteten.

Denna slutrapport kommer att fokusera på de två sista artiklarna i doktorandprojektet eftersom resultat från de första två redovisades i slutrapport för projektnummer 0230026.

Material och metoder

Huvuddelen av doktorsavhandlingen bygger på insamlad data från Institutionen för Husdjursgenetikens försöksbesättning på Kungsängen 1987-1992 och på Jälla naturbruksgymnasium från 1992 fram till nu. Progesteronprover insamlade mellan december 1987 och december 2002 har använts vilket totalt resulterade i 30 415 progesteronprover. Totalt inkluderades 1040 till 1109 laktationer från ca 300 SRB-kor och 200 Svenska Holstein-kor. Dessutom har en databas från University of Nottingham och Roslin Institute, Storbritannien, utnyttjats, främst för den genetiska analysen. Detta datamaterial samlades in under åren 1996 till 1999 och bestod av ca 1212 laktationer från 1080 Brittiska Holstein-kor i åtta olika besättningar.

I det svenska datamaterialet påbörjades progesteronprovtagning i mjölk under andra veckan efter kalvning. Två prov per vecka togs fram till det att det konstaterats att korna återkommit i normala könsfunktioner och börjat sin ägglossning. Därefter togs ett prov per vecka fram till första seminering och efter detta ett prov dag 10 och dag 21 efter varje seminering. Tre olika RIA (radioimmunoassay) analys-kit har använts under den aktuella tidsperioden för progesteronanalys. I det brittiska datamaterialet påbörjades progesteronprovtagningen dag två till åtta efter kalvning och därefter togs tre prover per vecka fram till 24 dagar efter första semineringen. I detta datamaterial användes ELISA för progesteronanalys.

Dagen för det första progesteronprovet efter kalvning som översteg tröskelvärdet för luteal aktivitet användes för att definiera intervallet från kalvning till start av luteal aktivitet (CLA). Alla progesteronprover tagna inom 60 dagar efter kalvning användes för att beräkna procent av proverna med luteal aktivitet (PLA) inom denna tidsperiod. PLA är ett nytt mått på tidig fruktsamhet hos mjölkkor som vi har tagit fram och testat i detta projekt. Både CLA och PLA beräknades också genom att slumpmässigt plocka ut ett prov inom en månad efter kalvning och därefter välja ut ytterligare ett prov 28 till 37 dagar efter det första. Detta gjordes för att efterlikna den provtagning som sker i kokontrollen. Progesteronproverna plottades dessutom mot dagar efter kalvning fram till första seminering för att konstruera progesteronprofiler. De viktigaste onormala typerna av progesteronprofil var försenad cyklicitet, vilket innebar låga progesteronnivåer i minst 56 dagar efter kalvning (minst 45 dagar i brittiska datamaterialet) och kvarstående gulkropp vilket innebar en normal start av cykliciteten men höga progesteronnivåer i minst 20 dagar under en brunstcykel (19 dagar i brittiska datamaterialet). Seminerings- och kalvningsdata användes för att

beräkna traditionella fruktsamhetsegenskaper såsom dräktighet vid första seminering, tid till första seminering etc.

De statistiska analyserna genomfördes till största delen med hjälp av SAS programpaket. För de genetiska analyserna användes REML i programpaketet DMU. För den sista studien, management-studien, delades det svenska datamaterialet slumpmässigt upp i två delar, ett testdataset och ett valideringsdataset. Det brittiska materialet användes för en ytterligare validering av resultaten från testdata.

Resultat

Effekten av att ändra provtagningsintervall undersöktes ursprungligen med PLA-måttet och då testade provtagningsintervall på en gång per vecka, en gång varannan vecka och en gång i månaden, förutom det ursprungliga intervallet på två till tre provtagningar per vecka. Efter dessa analyser har vi valt att främst presentera resultaten för provtagning med alla befintliga prov och med provtagning en gång per månad. CLA har också testats med provtagning en gång per månad. För den genetiska studien användes enbart det brittiska datamaterialet medan för management-studien användes halva det svenska datamaterialet som testdata och andra halvan som valideringsdata samt en extra validering med det brittiska datamaterialet.

I tabell 1 visas arvbarheter för PLA, beräknat för olika provtagningsintervall samt för CLA, baserat på månadsvis provtagning. PLA, baserat på alla prover hade den högsta arvbarheten (29,5 %) och därefter sjönk arvbarheten med minskad provtagningsfrekvens. För PLA_m och CLA_m gjordes 10 olika slumpmässiga urval av provtagningsdag och i Tabell 1 visas medelvärdet för dessa 10 olika urval.

Tabell 1. Uppskattningar av fenotypvarians (σ^2_P), genetisk varians (σ^2_A), besättning-år-säsong varians (σ^2_{HYS} , ej inkluderad i fenotypvariansen), arvbarhet (h^2) och medelfel av arvbarheten (SE) för olika progesteronmätt i det brittiska datamaterialet¹

	σ^2_P	σ^2_A	σ^2_{HYS}	h^2 (%)	SE
PLA_a	364,9	107,7	19,5	29,5	5,8
PLA_w	398,1	98,4	14,8	24,7	5,7
PLA_f	433,7	87,4	28,0	20,1	5,5
PLA_m medel över 10 olika urval	1112	125,7	26,9	11,3	5,0
CLA_m medel över 10 olika urval	226,5	21,0	7,0	9,2	4,9

¹ PLA_a = Procent av prover över tröskelvärdet för luteal aktivitet de först 60 dagarna efter kalvning, baserat på alla prover. PLA_w = PLA, baserat på provtagning en gång per vecka. PLA_f = PLA, baserat på provtagning en gång varannan vecka. PLA_m = PLA, baserat på provtagning en gång i månaden. CLA_m = Intervall från kalvning till start av luteal aktivitet, baserat på provtagning en gång i månaden.

De olika PLA-måtten hade en hög negativ genetisk korrelation med profiltypen försenad cyklicitet (-0,53 vid månadsvis provtagning annars < -0,87) och en medelhög positiv genetisk korrelation med profiltypen kvarstående gulkropp (> 0,65 med provtagning varannan vecka eller tätare). Den genetiska korrelationen mellan alla PLA mått och CLA, baserat på alla prover (logaritmerad i uträkningarna) var starkt negativ. För de 10 olika PLA_m hade dessa en genomsnittlig genetisk korrelation på -

0,84 till CLA och de 10 olika CLA_m hade dessa en genomsnittlig genetisk korrelation på 0.85 till CLA. Dessa genetiska korrelationer användes i selektionsindexberäkningar och visade att provtagning en gång per månad gav en hög säkerhet (0,64-0,72 med 50 döttrar per tjur) för att förutsäga CLA.

I managementstudien testades säkerheten av att använda progesteronmätt baserade på alla provtagningar eller provtagning en gång per månad för att förutsäga profiltypen försenad cyklicitet. Säkerheten var högst när samtliga prover användes (0,94 till 0,99), något lägre för provtagning en gång per månad (0,85 till 0,88) och lägst utan någon progesteronprovtagning (0,67 och 0,76). Dessa siffror inkluderar resultat från båda valideringsdata, vilket innebär halva det svenska datamaterialet och hela det brittiska datamaterialet. I analysen valdes också tröskelvärden för de olika modellerna ut och användes för att klassificera försenad cyklicitet eller inte. Sensitivitet, specificitet och andelen korrekt klassificerade visas i Tabell 2.

Tabell 2. Sammanfattning av utfall av tre modeller för att förutsäga försenad cyklicitet eller inte i det svenska valideringsdata och i det brittiska datamaterialet

	Sensitivitet	Specificitet	Korrekta
Utan progesteronmätt	63-72 %	66-68 %	65-68 %
Progesteronmätt baserat på månadsvisa prover	73-80 %	81-82%	80-82 %
Progesteronmätt baserat på alla prover	86-98 %	88-98 %	88-98 %

Diskussion

För att studera hur månadsvis provtagning av progesteron skulle kunna användas i kokontrollen konstruerades måttet PLA. För att kunna jämföra de olika PLA-måtten med ett mått på CLA, intervallet från kalvning till start av luteal aktivitet som inträffar i genomsnitt fyra till fem dagar efter första ägglossningen konstruerades ett mått på CLA som baserades på månadsvis provtagning, CLA_m. De två månadsvisa måtten CLA_m och PLA_m är alltså ganska lika. Fördelarna med PLA-måtten är att de är enkla att automatisera och ger information om progesteronprofilen även efter det att kons cyklicitet har startat. Det är dock inte lika lätt att tolka PLA-måtten som intervallmättet CLA.

PLA, baserat på alla prover hade en relativt hög arvbarhet på närmare 30 %. Detta är runt 10 procentenheter högre än vad som tidigare rapporterats för CLA. De två måtten CLA_m och PLA_m, hade arvbarheter på runt 10 % vilket är nästan dubbelt så högt som de fruktsamhetsegenskaper som används i avelsarbetet idag. De olika genetiska korrelationerna mellan onormala progesteronprofiler och PLA-måtten tyder på att PLA-måtten har ett optimum, låga värden relaterades till försenad cyklicitet och höga värden till kvarstående gulkropp. När PLA_m användes fanns dock inget samband till kvarstående gulkropp men det är viktigt att ha dessa relationer i åtanke. Ytterligare analys av avelsvärden för PLA_m, försenad cyklicitet och kvarstående gulkropp visade att selekterar man mot låga avelsvärden för PLA_m selekterar man samtidigt mot försenad cyklicitet utan att samtidigt selektera för kvarstående gulkropp.

CLA är ett direkt mått på intervallet från kalvning till första ägglossning eftersom CLA i genomsnitt inträffar fyra till fem dagar efter CLA. I dagens nordiska fruktsamhetsindex används intervallet från kalvning till första seminering som en prediktor för intervallet från kalvning till första ägglossning. Ett fruktsamhetsindex skulle därmed förbättras genom att införa en egenskap som är mer relaterad till kons egen fysiologi. Med CLA som en avelsmåsegenskap i selektionsindexberäkningar gav progesteronmåtten med månadsvis provtagning en betydligt högre säkerhet (0,64-0,72) än intervallet från kalvning till första seminering (0,09). Slutsatsen av detta var att progesteronprovtagning i kokontrollen kan användas för att öka säkerheten av ett avelsprogram för en tidigare första ägglossning.

I managementstudien undersöktes hur progesteronprovtagning i kokontrollen också skulle kunna användas som ett managementverktyg för att upptäcka kor som har en sen start av cykliciteten. Dessutom undersöktes progesteronprovtagning med alla befintliga prover (två till tre gånger per vecka). Detta täta provtagningsintervall är opraktiskt och dyrt att använda i bruksbesättningar i dagsläget, men med framtida analysmöjligheter på gårdsnivå, exempelvis i en mjölkkningsrobot, så kan detta komma att bli mer intressant.

Månadsvis progesteronprovtagning, som i kokontrollen kunde förutsäga vilka kor som hade en försenad start på cykliciteten. De i stort överensstämmande resultaten från det svenska datamaterialet och det brittiska datamaterialet gav ett starkt stöd för denna slutsats. Trots att det var en del skillnader i datamaterialen så fungerade modellerna med månadsvis progesteronprovtagning mycket bra.

De modeller som testades här kan appliceras i praktiken men med vissa justeringar för hur känslig man vill att analysen ska bli, dessa justeringar görs efter hur vanligt problemet med försenad cyklicitet är och vilka konsekvenserna blir och får kosta för kor som är falska negativa (oupptäckta kor med försenad cyklicitet) och falska positiva (indikation på försenad cyklicitet utan att vara det). I det svenska materialet hittades dock fyra av fem kor med försenad cyklicitet och detta redan inom 60 dagar efter kalvning. Detta är betydligt tidigare än idag, då man oftast inte upptäcker dessa kor förrän efter ca 100 dagar efter kalvning vilket leder till en betydligt senare dräktighetsgivande seminering. Med en tidigare upptäckt av dessa kor kan man gå in med åtgärder tidigt och därmed undvika oavsiktligt förlängda kalvningsintervall.

I de studier som föreligger denna rapport har vi visat att progesteronprovtagning i kokontrollen kan användas både för att öka säkerheten i avelsarbetet för en bättre fruktsamhet hos korna och som ett managementverktyg för att komma åt kor med en försenad start av cykliciteten. Progesteronanalyserna skulle alltså kunna utnyttjas såväl för genetiska som skötselmässiga förbättringar av mjölkorns fruktsamhetsresultat. Kostnaderna för progesteronprovtagning har inte beaktats, men med ett ökat provtagningsschema skulle sannolikt kostnaderna för ett progesteronprov sjunka betydligt.

Publikationer (hela doktorandprojektet)

Petersson, K.J. 2007. Milk progesterone as a tool to improve fertility in dairy cows. Doktorsavhandling. Institutionen för Husdjursgenetik, Sveriges Lantbruksuniversitet. Acta Universitatis agriculturae Sueciae vol. 2007:46.

<http://diss-epsilon.slu.se/archive/00001433/>

Petersson, K.-J., Strandberg, E., Gustafsson, H., Royal, M.D. & Berglund, B. 2007. Detection of delayed cyclicity in dairy cows based on progesterone content in milk sampled at different intervals. (submitted and accepted with revision).

Petersson, K.-J., Berglund, B., Strandberg, E., Gustafsson, H., Flint, A.P.F., Woolliams, J.A. & Royal, M.D. 2007. Genetic analysis of postpartum measures of luteal activity in dairy cows. Journal of Dairy Science 90: 427-434.

Petersson, K.-J., Gustafsson, H., Strandberg, E., & Berglund, B. 2006. Atypical progesterone profiles and fertility in Swedish dairy cows. Journal of Dairy Science 89:2529-2538.

Petersson, K.-J., Strandberg, E., Gustafsson, H. & Berglund, B. 2006. Environmental effects on progesterone profile measures of dairy cow fertility. Anim. Repr. Sci. 91:201-214.

Petersson, K.-J., Strandberg, E., Gustafsson, H., Royal, M.D. & Berglund, B. 2007. Milk progesterone as a genetic and management tool to improve fertility in dairy cows. Fertility in Dairy Cows - bridging the gaps, international conference organized by the British Society of Animal Science (BSAS) and University of Liverpool, 30-31 August, Liverpool, UK.

Petersson K.-J., Berglund B., Strandberg E., Gustafsson H., Woolliams J.A., Flint A.P.F. & Royal M.D. 2006. Measures of luteal activity postpartum to monitor the early postpartum fertility in the dairy cow. Annual Conference, British Society of Animal Science (BSAS), 27-29 March, York, UK.

Petersson, K.-J., Gustafsson, H., Strandberg, E. and Berglund, B. 2005. Normal and atypical progesterone profiles in Swedish dairy cows. 56th Annual Meeting, European Association for Animal Production (EAAP), 5-8 June, Uppsala, Sweden.

Petersson, K.-J., Gustafsson, H., Strandberg, E. & Berglund, B. 2004. Environmental effects on dairy cow fertility measures derived from progesterone profiles. 55th Annual Meeting, European Association for Animal Production (EAAP), 5-9 September, Bled, Slovenia.

Övrig resultatförmedling till näringen (hela doktorandprojektet)

- Progesteron som hjälpmedel för en förbättrad fruktsamhet. Svenska Husdjurs fortbildning för djurägarseminörer, Uppsala, 2006-11-29.
- Kolla att kon cyklar! Progesteronprofiler som ett verktyg för att studera igångsättningen av mjölkkons reproduktionscykel efter kalvning. Broschyr till Forskartorget, Elmia, Jönköping, 2006-10-20
- Progesteron - ett hjälpmedel för fruktsamhetsoptimering. Svensk Mjölks Djurhälso- & Utfodringskonferens, Skövde, 2006-08-23
- Progesteronprofiler som verktyg för att studera mjölkors fertilitet, Seminariedag om mjölkkoavel för näringen, 2004-02-08.