

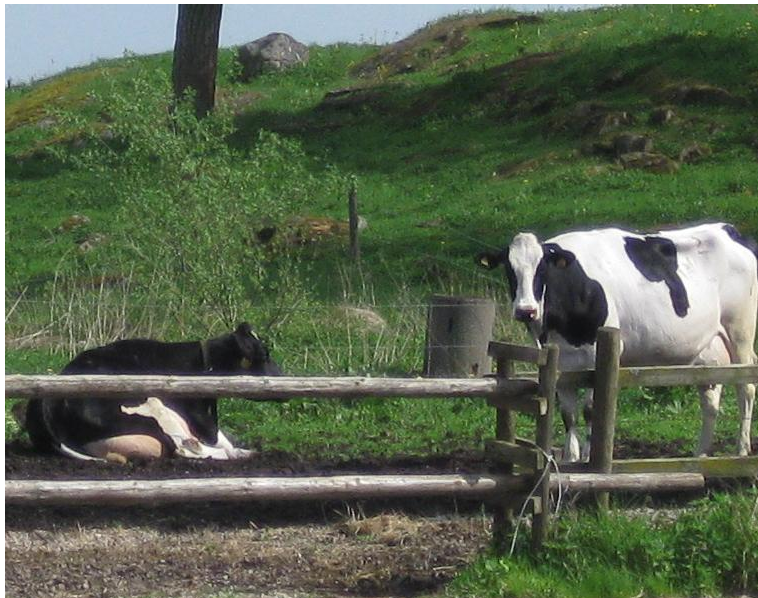


Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kalvningsförlamning

Cecilia Andersson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:61

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kalvningsförlamning

Milk fever

Cecilia Andersson

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: Cecilia Andersson (alla bilder i uppsatsen)

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:61
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Kalvningsförlamning, hypokalcemi, förebyggande, förlösning, djurslagskillnader, mineraler, hormoner, muskulatur, hjärta.

Key words: Milk fever, hypocalcemia, prevention, partus, species variations, minerals, hormones, musculature, heart.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt	3
Normal förlossning.....	3
Mjolkproduktion.....	4
Hormoner	4
Mjölksammansättning	5
Faktorer som påverkar kalciumomsättningen	5
Kalcium	5
Fosfor	5
Vitamin D.....	5
Calcitriol.....	5
Parathormon (PTH).....	5
Calcitonin	6
Andra hormoners inverkan.....	6
Samverkan mellan hormoner och mineraler	6
Kalciumpåverkan.....	6
Skelettmuskulatur.....	6
Glatt muskulatur.....	6
Hjärtmuskulatur.....	7
Kalvningsförflamning.....	7
Hypokalcemi och skelettmuskulatur	8
Hypokalcemi och glatt muskulatur.....	8
Hjärtpåverkan	8
Predisponerande faktorer.....	9
Förebyggande åtgärder	9
Behandling	10
Hypokalcemi hos tackor.....	11
Diskussion	12
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Kalvningsförlamning (paresis puerperalis) är en metabolisk sjukdom som är relativt vanlig och innebär hypokalcemi och förlamning i samband med förlossning. Kor, tackor och tikar kan drabbas av hypokalcemi, men det finns vissa djurslagsskillnader. Idisslare blir förlamade medan hundar får kramper. Glatt muskulatur mister sin kontraktionsförmåga. Djuren kan inte uträtta sina behov och rumens aktivitet minskar. Hjärtat är mycket känsligt för variationer i kalciumhalten. Takykardi är vanligt hos drabbade kor och under behandling uppkommer ofta arytmier. Fritt kalcium är viktigt för endokrin, muskulär och neural funktion. Calcitriol bildas från vitamin D och stimulerar tarmens upptag av kalcium och fosfor. Parathormon ökar benresorptionen, bildningen av calcitriol och reabsorptionen av kalcium i njurarna. Calcitonin hämmar benresorptionen och ökar urinutsöndringen av kalcium. Kor blir vanligen förlamade i samband med förlossning, medan tackor oftast drabbas en tid före lamning. När produktionen av mjölk sätter igång hos mjölkkor går det åt mycket kalcium och energi. Hos tackan krävs större mängder kalcium till uppbyggnad av fostrens skelett. Vid en brist på kalcium höjs nivån av parathormon i blodet som via reglerande mekanismer höjer kalciumnivån igen. Vid paresis puerperalis lyckas inte kalciumnivån höjas trots ökad halt parathormon. Laktationsnummer, motion, klimat och väder, ålder, fetma och undervikt predisponerar för kalvningsförlamning. För att förebygga paresis puerperalis kan man använda bl. a. kalciumklorid, kalciumpropionat, 1α -hydroxyvitamin D₃, 1,25-dihydroxycholecalciferol, surgörande foder och kalciumfattig prepartumdiät.

SUMMARY

Parturient paresis is a common metabolic disease which stands for hypocalcemia and paralysis associated with partus. Cows, ewes and bitches are prone to suffer from hypocalcaemia, but the clinical patterns differ between species. Ruminants get paralyzed, while dogs get spasms. Smooth muscles lose their ability to contract and the animals are unable to defecate and urinate, and the rumen activity ceases. The heart is very sensitive to variations in calcium concentration. Tachycardia is usual and arrhythmias often emerge during treatment. Free calcium is important for endocrinology, muscular and neural function. Calcitriol, which is formed from vitamin D, stimulates the uptake of calcium and phosphorus by the intestine. Parathyroid hormone increases bone resorption, formation of calcitriol and resorption of calcium by the kidneys. Calcitonin decreases bone resorption and increases the secretion of calcium via urine. Dairy cows usually get sick in association with parturition and ewes fall ill with hypocalcaemia a while before delivery. A lot of calcium and energy is required at the onset of milk production. The fetuses of the ewe need a lot of calcium for the development of their skeleton. A lack of calcium stimulates an elevation of parathyroid hormone, which contributes to a rise in plasma calcium. At parturient paresis, hypocalcemia remains despite release of parathyroid hormone. Lactation number, exercise, weather, age, obesity and underweight are some predisposing factors for milk fever. Calcium chloride, calcium propionate, 1α -hydroxyvitamin D₃, 1,25-dihydroxycholecalciferol, acidifying food and prepartum diet low in calcium, prevents the emergence of milk fever.

INLEDNING

Förlamning i anslutning till förlossning är vanligt hos kor, men förekommer även hos tackor. Förutom lidande för djuren ger tillståndet även en stor ekonomisk förlust för djurägaren. Ökad kunskap om orsak, predisponerande faktorer och hur man kan förebygga uppkomst är viktigt för att undvika sjukdom.

Paresis puerperalis har varit omdiskuterat historiskt (Pehrson, 1995). Det har funnits många olika teorier om orsak till sjukdom och hur man ska behandla. Man har trott att sjukdomen orsakats av bl.a. förkylning, förstoppning, blodansamling i hjärnan, gift i livmodern som uppkommit av vätskor, illaluktande gaser och förruttnade vävnadsdelar, giftbildning från råmjölkproduktion i juvret, autointoxikation av alkohol, infektion i livmodern, hjärnanemi, samt hypokalcemi i blodet, vilket visades år 1925. Olika behandlingar har gjorts med bland annat öl, brännvin, svavelsyra, ättika, surdeg, salpeter, terpentin, kräkningsmedel, laxermedel, infundering av jodkalium i juvret och åderlåtning. När man visat att kalvningsförlamning beror på kalciumbrist i blodet, började kalciuminjektioner användas som behandlingsmetod.

Det finns fortfarande en del frågetecken kring kalvningsförlamning. Man vet till exempel inte varför vissa djur misslyckas med kalciumhomeostasen vid kalvning och blir förlamade, medan andra bara får en lätt hypokalcemi som åtgärdas relativt snabbt av djuret själv.

Frågor som kommer att tas upp i denna litteraturstudie är följande:

- Varför drabbas kor och även tackor av paresis puerperalis?
- Vad händer i kroppen fysiologiskt vid sjukdom?
- Hur kan man förebygga uppkomst? Vad kan djurägaren göra på lång sikt?
- Vilken betydelse har utfodring?
- Hur påverkas hjärtat av brist respektive överflöd av kalcium?
- Vad finns det för djurslagsskillnader?

MATERIAL OCH METODER

För litteratursökning användes databaserna Pubmed och ISI Web of Knowledge. Även Sveriges lantbruksuniversitets bibliotekskatalog LUKAS bidrog. För att hitta synonymer och bra sökord användes MESH-sökverktyg och hemsidan www.answers.com.

Sökord i olika kombinationer: *milk fever, parturient paresis, hypocalcemia, calcium, minerals, normal, physiology, heart, prevention, feed, cow, cows, bovine, dog, dogs, bitch, sheep, ewe, birth, tonnage, expecting, pregnancy animal, delivery, birth, childbirth, confinement, obstetric och kalvningsförlamning.*

LITTERATURÖVERSIKT

Normal förlossning

Nötkreatur har en kotyledonär placenta (Noakes, 1986). Den består av cirkulära områden av allantochorion som utvecklas i nära anslutning till karunklerna i moderns livmoder. Mikroskopiskt kan placentan beskrivas som epiteliokorial, vilket innebär att både fostrets

och moderns sida har kontinuerliga epitel och separata kapillärer. Fostrets blodcirkulation blandas inte med moderns.

Vid förlossning sjunker progesteronhalten i blodet och östrogenhalten ökar. Det hela börjar med att fostrets hypofys utsöndrar ACTH som aktiverar hypotalamus-hypofys-systemet, vilket ger ökad syntes och utsöndring av kortisol från fostrets binjuror. Kortisolet stimulerar placentans bildning av $\text{PGF}_{2\alpha}$ och enzymer som omvandlar progesteron till östrogen. Prostaglandin i fostervätskan sätter igång kontraktionsarbetet, ger luteolys och minskning av progesteron. Under en förlossning dominerar östrogen, som stimulerar bildning av oxytocinreceptorer, ökar produktionen av $\text{PGF}_{2\alpha}$ och ger utsöndring av vattnigt mucus i cervix och vagina. Det bildas kontraktila proteiner i livmoderns muskulatur och fler tight junctions mellan cellerna. Kontraktionerna i myometriet ökar trycket, vilket dilaterar cervix. Fosterhinnorna går sönder och vätskorna rinner ut. Kalven som trycks mot cervix och vaginans vägg stimulerar ytterligare oxytocinutsöndring från hypofysen, vilket ger fler och starkare kontraktioner. Då blir trycket ännu större och positiv feedback uppstår som stoppas först när ungen fötts. Efter förlossningen kommer efterbörden bestående av fosterhinnor. Hos nötkreatur ska det normalt bara ta några timmar. Prostaglandiner från livmoderns endometrium och oxytocin bidrar till kontraktionerna som driver ut efterbörden.

Mjolkproduktion

I slutet av dräktigheten sätter mjölkproduktionen igång, vilket är en krävande process. Det går åt mycket energi och mineraler från moderdjuret. Då både östrogen- och progesteronhalterna i blodet är höga växer och differentieras juvrets epitelceller, vilket fortsätter i början av laktationsperioden.

Hormoner

Progesteron stimulerar tillväxt av lobuli och alveoler.

Prolaktin, som utsöndras från adenohipofysen i slutet av dräktigheten och vid förlossningen, initierar och upprätthåller mjölkproduktionen. Hormonet reglerar syntes av α -laktalbumin, som i sin tur stimulerar och reglerar bildning av laktos. Under dräktigheten kommer inte prolaktin till uttryck förrän progesteronhalten i blodet sjunker på grund av att progesteron hindrar prolaktin från att binda till sina receptorer. Vid förlossning, när progesteronnivån sjunker, sätter bildning av bland annat α -laktalbumin och kasein igång.

Östrogen stimulerar bildning av östrogen- och progesteronreceptorer i juvrets epitelceller. Under laktation hjälper östrogen till att upprätthålla rätt metabolism.

Oxytocin utsöndras från neurohypofysen vid stimuli och ger kontraktion av glatta muskelceller runt alveolerna.

Idisslars placenta bildar laktogen som binder till prolaktinreceptorer, precis som prolaktin, och stimulerar tillväxt och differentiering av juvrets epitelceller.

Kortisolhalten i blodet ökar peripartum och har störst effekt vid förlossningen. Hormonet har betydelse för juverepitelcellernas bildning och utsöndring.

Insulin, tillväxthormon, glukokortikoider och trijodtyronin hjälper också till med differentieringen av juvrets epitelceller.

Mjölksammansättning

Colostrum

Råmjölk bildas i slutet av dräktigheten och de första 24 timmarna efter förlossning. Den innehåller mer protein, fett, mineraler, vitaminer och energi samt mindre laktos än efterkommande mjölk. Kalven får även i sig viktiga immunoglobuliner genom colostrum.

Halten fett och protein i mjölken varierar mycket under laktationsperioden. Kalcium, magnesium och fosfor finns i mjölk i form av fria joner och bundet till protein. Totala mängden fosfor i mjölk är 25 mmol/l, fri mängd kalcium 2,5 mmol/l och totalmängden kalcium 30 mmol/l.

Faktorer som påverkar kalciumomsättningen

Kalcium

Kalcium är en viktig mineral med stor fysiologisk betydelse, särskilt hos växande, dräktiga och lakterande djur. Normal kalciumkoncentration i plasma är 2,5 mmol/l. I blodet finns kalcium i form av fria joner, i lösliga komplex och bundet till protein (framför allt albumin). Fritt kalcium har stor betydelse för endokrin, muskulär och neural funktion. Det behöver släppas ut från intracellulära förråd för att muskelkontraktion ska kunna ske. Kalcium absorberas aktivt och passivt från tarmen och upplagras i skelettet, samt används till mjölkproduktion.

Fosfor

Fosfor finns i kroppen som fosfatjoner och fosfat i ben. 85-90 % av all fosfor finns i benvävnad tillsammans med kalcium. I blodet finns fosfat i lösning och bundet till proteiner. Normal fosforkoncentration i plasma är 0,7-1,5 mmol/l.

Vitamin D

Vitamin D kan man få i sig via föda eller så bildas det i huden. Hudens epitelceller bildar 7-dehydrocholesterol, som omvandlas till vitamin D₃ vid bestrålning av UV-ljus. I levern hydroxyleras vitamin D₃ till 25(OH)-vitamin D₃. Om det finns i överflöd lagras det upp. I njurarna sker ytterligare hydroxylering till 1,25(OH)₂-vitamin D₃, eller med andra ord calcitriol.

Calcitriol

Normal koncentration calcitriol i blodet är 100 pmol/l. Omvandling av 25(OH)-vitamin D₃ till calcitriol stimuleras av parathormon och hämmas av hyperkalcemi och hyperfosfatemi. Calcitriol stimulerar transporten av kalcium och fosfatjoner (oberoende av varandra) från tarmen till blodet. För mycket calcitriol ger hyperkalcemi och deposition av kalcium och fosfat i mjuk vävnad.

Parathormon (PTH)

PTH bildas i paratyroidea. Utsläpp regleras av blodets kalciumjonkoncentration, calcitriolkoncentration och magnesiumjonkoncentration. Minskad kalciumjonkoncentration ökar utsöndringen medan ökad koncentration av kalcium ger minskad utsöndring. PTH ökar benresorptionen genom att stimulera osteoblaster och osteocyter till ökat utsläpp av Ca²⁺ från ben. PTH stimulerar även bildningen av calcitriol i njurarna, vilket ökar tarmabsorptionen av Ca och P, med ökad kalciumjonkoncentration i extracellulära vätskan som följd. PTH ökar

reabsorptionen av kalcium och minskar reabsorptionen av fosfor i njurens tubuliceller. Förlusten av kalcium via urinen blir därmed mindre och förlusten av fosfor blir större.

Calcitonin

Calcitonin bildas i C-celler i tyroidea. Utsöndringen regleras av kalciumjonkoncentrationen i plasma. När Ca^{2+} ökar, ökar också utsöndringen av calcitonin. Gastrointestinala hormoner, såsom CCK och gastrin, stimulerar utsöndring av calcitonin. Calcitonin hämmar benresorptionen och ökar urinutsöndringen av Ca, vilket minskar kalciumjonkoncentrationen i den extracellulära vätskan. Även fosfatkoncentrationen minskar pga minskad benresorption. Calcitonin förhindrar uppkomst av hyperkalcemi.

Andra hormoners inverkan

Tillväxthormon ökar absorptionen av kalcium från födan. Könshormoner hämmar benresorption och skyddar mot förlust av benvävnad och utveckling av osteoporos. En överproduktion av kortisol och behandling med glukokortikoider hämmar bildningen av osteoblaster och leder till benförlust.

Samverkan mellan hormoner och mineraler

När halten kalcium i blodet är lågt ökar utsöndringen av parathormon, vilket ökar benresorptionen och reabsorptionen av kalcium i njurarna (minskar urinutsöndringen av kalcium). PTH ökar också mängden calcitriol, vilket ökar tarmabsorptionen av kalcium. Som följd ökar kalciumkoncentrationen i plasma.

Hög kalciumnivå i blodet ger minskad utsöndring av PTH och ökad halt calcitonin. Låg halt PTH och hög halt calcitonin minskar benresorptionen och ökar urinutsöndringen av kalcium (minskar reabsorptionen). Lite PTH innebär mindre mängd calcitriol och därmed minskad tarmabsorption av kalcium och fosfor. Kalciumkoncentrationen sänks av dessa mekanismer.

Låg halt fosfat i plasma ger en ökning av calcitriol, som stimulerar absorption av fosfat från tarmen. Calcitriol minskar halten PTH, vilket reglerar reabsorptionen av fosfat i njurens proximala tubuli. Låg halt PTH ökar reabsorptionen av fosfat i njurens tubuliceller och ger minskad utsöndring i urinen. Fosfatkoncentrationen höjs.

Höga plasmanivåer av fosfat hämmar utsöndringen av calcitriol, och det blir en minskad absorption av fosfat i tarmen. Halten PTH ökar och reabsorptionen av fosfat i njuren sjunker. Det utsöndras mer fosfat via urinen. Koncentrationen av fosfat i blodet sjunker.

Kalciumpåverkan

Skelettmuskulatur

Ca^{2+} i skelettmuskelcellens cytosol har en viktig roll i kontraktionsprocessen. Aktionspotentialer från motornervfibern, via muskelfibers sarkolemma och T-tubuli öppnar kalciumjonkanaler i sarkoplasmatiske retiklets membran. Ca^{2+} flödar ut i cytosolen och binder till troponin, som ändrar form. Tropomyosin flyttar på sig och blottar bindningsställen dit myosinhuvuden kan binda. Aktin och myosin glider på varandra och muskelcellen kontraherar. Detta kan fortgå så länge det finns tillräckligt med ATP och Ca^{2+} .

Glatt muskulatur

När en aktionspotential kommer till en glatt muskelcell öppnas spänningsreglerade kalciumjonkanaler i cellmembranet och Ca^{2+} släpps in. Dessa sätter sig på sarkoplasmatiske

retikelmembranets kalciumjonkanaler och släpper ut mer Ca^{2+} . Sträckkänsliga kalciumjonkanaler i cellens membran kan också bidra till ökad halt intracellulärt Ca^{2+} . Kalcium som kommer från cellens utsida har störst betydelse i glatt muskulatur. När halten Ca^{2+} ökar inuti cellen binder det till calmodulin, som i sin tur aktiverar enzymet myosinkinas. Enzymet hydrolyserar ATP och då aktiveras myosinhuvudet som sedan binder till aktin.

Halten fria kalciumjoner i den glatta muskelcellen avgör hur stor kontraktion som uppkommer. Glatt muskulatur påverkas av autonoma nervsystemet, hormoner och grad av sträckning. Det finns hela tiden lite kontraktion i muskelcellerna oavsett yttre stimulering, pga spontan depolarisering. Kontraktionskraften regleras bland annat av förändrad kalciumkoncentration intracellulärt. Vid hög halt Ca^{2+} i cellen dominerar enzymet myosinkinas som fosforylerar myosinhuvuden och det blir en kontraktion. Låg halt Ca^{2+} ger enzymet myosinfosfatas övertaget. Myosinhuvuden defosforyleras och det blir ingen kontraktion.

Hjärtmuskulatur

När en hjärtmuskelcell depolariseras öppnas spänningskänsliga kalciumjonkanaler i cellmembranet och Ca^{2+} släpps in från utsidan. Kalciumjonerna släpper i sin tur ut Ca^{2+} från det sarkoplasmatiska retiklet. Hög kalciumjonkoncentration i cellen inducerar bindning mellan aktin och myosin.

Hög halt kalcium i cellen ger stor kontraktionskraft och liten halt ger liten kontraktionskraft. Adrenalin och noradrenalin binder till β_1 -receptorer i hjärtat, som verkar via adenylycyklas och cAMP. Mer kalcium släpps in i hjärtats muskelceller och kontraktionen blir starkare. Hög halt Ca^{2+} extracellulärt ger också högre halt intracellulärt genom att fler joner diffunderar in i cellen och man får ökat utsläpp av kalcium från det sarkoplasmatiska retiklet. Minskad Ca^{2+} -koncentration i extracellulära vätskan ger minskad diffusion in i cellen och mindre utsläpp från sarkoplasmatiska retiklet. Effekten blir lägre kontraktionskraft.

Kalvningsförlamning

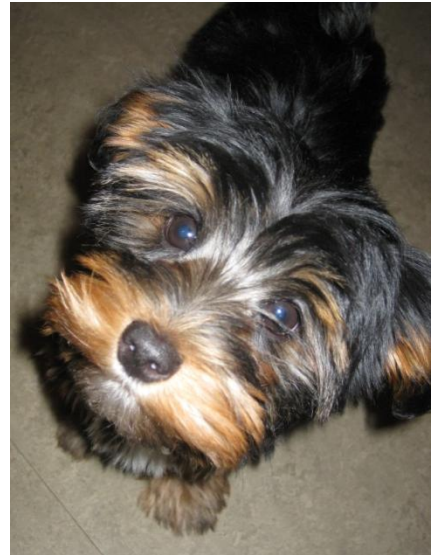
Kalvningsförlamning är en metabolisk sjukdom. Under tiden närmast före förlossning och vid igångsättning av mjölkproduktionen (24 h innan till 72 h efter förlossning) drabbas kon av svår hypokalcemi och ev hypofosfatemi (Rehbun, 1995). Trots ökad utsöndring av PTH, som svar på hypokalcemin, sker nästan ingen benresorption. En sjuk ko visar kliniska symptom såsom anorexi, rastlöshet, lättretlighet, kalla extremiteter, låg eller hög rektaltemperatur och okoordination. Skelettmuskulaturen försvagas, aktiviteten i rumen avtar, kon stapplar och kan ramla. Hon ligger ofta ner utan förmåga att resa sig. Hjärtmuskulaturen blir svag och minskat återflöde från vener ger mindre cardiac output vilket gör att hjärtfrekvensen ökar. Utan behandling hamnar ca 50 % i koma och dör.

Förändringar i mängden kalcium påverkar förmågan att reta nervceller, transportera nervimpulser från nerv till muskelcell, kontrahera muskelceller och cellmembrans permeabilitet och stabilitet (Björkman et al., 1994). Detta i sin tur påverkar indirekt den intracellulära halten av natrium, kalium och klor.

En del kor som bedöms lida av kalvningsförlamning har normal kalciumhalt i blodet, medan andra kor kan stå upp och se friska ut trots lägre kalciumkoncentration än hos sjuka djur (Kvart et al., 1982). Detta tyder på att kalcium inte är den enda viktiga faktorn, utan också t ex fosfat.

Hypokalcemi och skelettmuskulatur

Hypokalcemi hos idisslare ger förlamning, medan hundar och människor drabbas av kramper (Sjaastad et al., 2003). Ca^{2+} reglerar utsläppet av acetylkolin i synapser mellan motorneuron och muskelcell. Hos idisslare blockeras denna fortledning vid brist på kalcium och pares blir följd. Hos hundar släpps det i normala fall ut ganska mycket acetylkolin vid varje nervimpuls. Lägre halt kalcium ger utsläpp av mindre mängd acetylkolin, men det räcker fortfarande till normal funktion. Vid hypokalcemi finns det inte lika mycket kalcium på cellens utsida som i normala fall. Då blir den elektrostatiske skillnaden mellan cellmembranets utsida och insida mindre och tröskeln för att aktionspotentialer ska avfyra sänks. Celler depolariseras och aktionspotentialer uppstår spontant i neuron, vilket medför ofrivilliga kontraktioner och kramper. Idisslare får inte kramp eftersom nervimpulser inte leds vidare till skelettmuskulaturen.



Hypokalcemi och glatt muskulatur

Vid sjunkande halt kalcium i blodet minskar den glatta muskulaturens kontraktionsförmåga (Sjaastad et al., 2003). Djur som drabbas av pares i samband med förlossning kan inte uträtta sina behov och kontraktionerna i rumen minskar betydligt i kraft och frekvens. En urinblåsa som inte töms fylls på och sträcks ut. Sträckkänsliga sensoriska celler i blåsans vägg stimuleras mer och mer. När kon behandlas med intravenöst kalcium, och förmågan att kontrahera muskulatur återfås, kissar hon direkt. Den sensoriska stimuleringen gör att blåsans muskulatur kontraheras reflexmässigt. Den hyperkalcemi som ofta uppstår vid behandling inducerar kontraktion av rektum, oavsett fyllnadsgrad.

Hjärtpåverkan

Hjärtat är känsligt för variationer i kalciumtillgång. En kalvningsförlamad ko som behandlas med intravenöst kalcium kan drabbas av arytmier och plötslig död som följd av den snabba växlingen från hypokalcemi till hyperkalcemi.

Kvart et al. (1982) behandlade kalvningsförlamade kor med olika kalciumlösningar. Arytmier uppkom under behandling hos såväl hypokalcemiska som normokalcemiska och hyperkalcemiska kor. Författarna anser att utvecklingen av hjärtstörningar har en mycket komplex bakgrund.

Enligt Kvart (1989) är takykardi vanligt hos kor med paresis puerperalis innan behandling. I takt med att kalciumnivån i serum stiger under behandling, sjunker hjärtfrekvensen. I studien fick de flesta kalvningsförlamade korna någon sorts arytmier under behandling med kalciumklorid och kalciumboroglukonat. De djur som hade värst hypokalcemi drabbades mest. Korna fick bland annat sinusarytmier samt olika former av block och extraslag. Det fanns ingen skillnad mellan kalciumklorid och kalciumboroglukonat, i hur stor mängd hjärtstörningar som korna drabbades av. Fler kor som behandlades med kalciumklorid blev hyperkalcemiska jämfört med dem som behandlades med kalciumboroglukonat. Kvart

ifrågasätter användningen av kalciumklorid och kalciumboroglukonat vid behandling av paresis puerperalis, pga att hjärtat påverkas så mycket.

Ju längre tid en ko lidit av paresis puerperalis, desto känsligare blir hjärtat för behandling med intravenöst kalcium (Fenwick, 1969).

I en studie där man behandlade kalvningsförlamade kor med kalciumboroglukonat alternativt kalcium och magnesium fick 12 av 186 kor arytm (Mullen, 1975). 10 av dessa hade fått kalcium och magnesium intravenöst. Under behandling, oberoende av grupp, sjönk hjärtfrekvensen hos 56,5%.

Predisponerande faktorer

Laktationsnummer är en av de viktigaste predisponerande faktorerna för paresis puerperalis (Curtis et al., 1984). Incidensen ökar med ökande laktationsnummer men man kunde inte se något samband mellan säsong och förekomst av paresis puerperalis. Forskarna fann att mycket motion ökade risken för kalvningsförlamning, men saken behöver utredas vidare. Klimat och väder påverkar incidensen av kalvningsförlamning, som ökar med ökad genomsnittlig avdunstningsgrad; kallt och vått väder är värst (Roche & Berry, 2006). Ytterligare predisponerande faktorer är ålder, fetma, undervikt, tidigare kalvningsförlamningar och assistans vid kalvning. Incidensen minskar hos kor som får tvillingar eller när kalvning induceras (hormonellt). Kalvens kön och kalvningstidpunkt i relation till andra flockmedlemmars kalvning påverkar däremot inte risken att drabbas.

Förebyggande åtgärder

Kalciumklorid och kalciumpropionat

Pehrson et al. (1999a) jämförde kalciumklorid mot kalciumpropionat i förebyggande syfte mot kalvningsförlamning. En försöksgrupp tilldelades kalciumpropionat och en kontrollgrupp fick kalciumklorid. Forskarna kom fram till att kalvningsförlamning kan förebyggas lika effektivt med kalciumpropionat som med kalciumklorid. Det senare har dock hög toxicitet. Skillnaden mellan farmakologisk dos och toxisk dos är liten. Skador i våmmen är också vanligt, men de anses inte vara så allvarliga att djuret får kliniska symptom. Kon kan också få metabolisk acidosis. Kalciumklorid har använts under lång tid, men skadorna som medföljer motiverade författarna i studien till att utveckla ett annat medel med samma effektivitet, dock ofarligt. Kalciumpropionat har ingen acidotisk effekt och ger inga skador. Risken för överdosering är obefintlig. 23,2% av korna i kalciumkloridgruppen och 25,3% i kalciumpropionatgruppen drabbades av kalvningsförlamning trots förebyggande behandling.

1 α -hydroxyvitamin D₃

Gast et al. (1977) gjorde en studie där fyra grupper med kor tilldelades olika mängd 1 α -hydroxyvitamin D₃ intravenöst eller intramuskulärt. 1 α -hydroxyvitamin D₃ är en analog till 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ och ökar tarmens absorption av kalcium, vilket i sin tur ökar halten kalcium i serum. Intravenös användning av 1 α -hydroxyvitamin D₃ fungerade bra mot paresis puerperalis. Det gav snabbt svar och Ca²⁺ i serum steg inom 12-24 h efter injektion. Intramuskulär injektion gav inte fullt skydd och Ca²⁺ och P ökade långsammare i serum än vid intravenös administration.

1,25-dihydroxycholecalciferol

Intramuskulär injektion med $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ger bra skydd mot kalvningsförflamning (Gast et al., 1979). Mängden $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ i serum höjs direkt och halten kalcium ökar efter ca 12 h. Det finns en risk för hyperkalcemi och hyperfosfatemi, men annars ger medlet inga biverkningar.

Utfodring

Surgörande foder ger djuret en metabolisk acidosis, vilket har en paresförebyggande effekt (Pehrson et al., 1999b). Salter bestående av positiva och negativa joner verkar acidotiskt genom att den negativa jonen tas upp i blodet i högre grad än den positiva. Halten av negativa joner i blodet stiger, vilket kompenseras med att koncentrationen av HCO_3^- i blodet minskar och blodet blir acidotiskt. Surgörande foder ökar syntesen av $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ och då ökar tarmens kalciumabsorption samt benresorption.

Kor som lever på en kalciumfattig diet en tid innan kalvning drabbas i mindre utsträckning av paresis puerperalis (Kichura et al., 1982). Dieten motverkar kalvningsförflamning, oavsett halten fosfor, genom att aktivera benresorptionen och absorptionen av kalcium i tarmen. Kor som fått i sig mycket kalcium via födan får nedsatta kalciumhomeostasreglerande mekanismer.

Behandling

Kalciumboroglukonat, kalciumglycerofosfat och kalciumklorid, är några medel man kan behandla kalvningsförflamning med intravenöst.

Kalciumklorid

Kalciumklorid ger högre halt kalciumjoner i serum än kalciumboroglukonat (Kvart et al., 1982). Kor som behandlas med kalciumklorid drabbas mer av hyperkalcemi än kor som behandlas med kalciumboroglukonat (Kvart, 1989). Behandling med kalciumboroglukonat ger signifikant större ökning av fria kalciumjoner i blodet jämfört med kalciumklorid (Kvart et al., 1982). Ingen skillnad i total mängd kalcium i blodet fanns mellan preparaten.

Kalciumboroglukonat

Mullen (1975) jämförde behandling med kalcium och magnesium (magnesiumaspartat) med behandling med kalciumboroglukonat och fann att halten magnesiumjoner i serum föll efter behandling med kalciumboroglukonat. Halten kalcium och fosfat i blodet ökade med båda metoderna, utan signifikant skillnad. Behandling med kalcium och magnesium gav ett mer direkt svar hos kor som låg ner. Vid behandling varken rapade, urinerade eller defekerade dessa kor, vilket annars är vanligt. Magnesium- och kaliumsalter av aspartat gör korna mer toleranta för fysisk utmattning (Taylor, 1961). Aspartatsyra har affinitet till nervvävnad och kan verka som neuromuskulär transmittorsubstans (Logan & Snyder, 1971). Effekten av kalciumboroglukonat märktes bäst efter två timmar. Sachs och Hurwitz (1978) fann dock att behandling med kalciumboroglukonat endast gav små förändringar i mängden fosfatjoner i blodet. Efter ett tag minskade halten till lägre än innan behandling. Behandling med kalciumboroglukonat gav en tidigare effekt på liggande kor än behandling med kalciumglycerofosfat.

Kalciumglycerofosfat

Vid behandling med kalciumglycerofosfat ökar fosfathalten i serum snabbt för att sedan sjunka igen (Sachs & Hurwitz, 1978). Efter ett tag ligger nivån lägre än från början.

Gastrointestinala funktioner återställs snabbare av kalciumglycerofosfat än av kalciumboroglukonat.

Kalciumbehandling tillsammans med fosfat har ingen ytterligare positiv påverkan än behandling med bara kalcium och det finns därför ingen anledning att använda detta (Sachs & Hurwitz, 1978).

Kor som varit sjuka kort tid klarar högre doser kalcium än kor som legat länge (Fenwick, 1969a). Förlängd förlamning gör hjärtat känsligare för intravenöst kalcium och det är viktigt att bara ge små doser till dessa djur. För att undvika hyperkalcemi vid behandling bör kor med svår hypokalcemi få mindre mängd kalcium intravenöst än kor med lättare hypokalcemi (Kvart, 1989). Infusionstiden är också av betydelse och den får inte vara för snabb. I en annan studie säger Kvart et al. (1982) att man ska räkna på minst 1 min per gram kalcium.

Det är viktigt att kon inte blir stressad inom en halvtimme efter behandling, på grund av risk för plötslig död (Kvart 1989). Vid adrenalinpåslag kan fatala arytmier uppstå.

Risken för att kon blir en långtidsliggare eller att den dör ökar ju längre tid som gått efter insjuknandet (Fenwick, 1969b). Det blir svårare komplikationer av paresis puerperalis ju längre tid det gått efter insjuknandet till man behandlar.

Administration

Intravenös infusion är att föredra framför subkutan eller intravenös tillsammans med subkutan (Sachs & Hurwitz, 1978). Vid endast subkutan administration av kalciumlösning tar det lång tid innan effekt uppnås. Kalciumjonkoncentrationen i blodet kommer aldrig upp i samma mängd som vid intravenös infusion. Forskarna i studien tyckte att subkutan injektion tillsammans med intravenös infusion bör undvikas. Resultatet blev ungefär samma som vid endast intravenös infusion och eftersom för mycket kalcium är farligt för hjärtat och reglerande mekanismer är det onödigt att utsätta kon för den risken. Kvart (1989) rekommenderar dock kalciumgiva peroralt en timme efter intravenös infusion, då kon inte längre har några sväljningssvårigheter.

Hypokalcemi hos tackor

Tackor kan också drabbas av hypokalcemi. Större delen insjuknar innan lamning, till skillnad från kor där de flesta drabbas i samband med, eller direkt efter, kalvning (Mosdol & Waage, 1981). I den norska studien fann man att hypokalcemi hos tackor uppkom främst 1 månad till 16 dagar innan lamning. Ca 65 % av fallen blev sjuka innan förlossning, medan ca 9 % fick hypokalcemi i perioden 2 dagar innan till 7 dagar efter. I studien var genomsnittsåldern för drabbade tackor 5,3 år.

Ca 81 % av de drabbade fåren tillfrisknade och 75 % blev friska efter bara en behandling. Tackor som blivit sjuka och behandlats för hypokalcemi före lamning tog längre tid på sig för återhämtning än tackor som insjuknat och behandlats efter. Det tog även längre tid för de får som var rastlösa eller krampade än för de lugna, slöa eller de i koma. 16 april till 15 maj tillfrisknade färre djur än på årets övriga tid. Djur som inte tillfrisknade hade lägre halt magnesium i blodet.

Tackor med hypokalcemi hade i genomsnitt högre puls än normalt. Får som var slöa eller befann sig i koma hade lägre halt kalcium i blodet än normala, rastlösa eller krampande får. Halten magnesium var lägre hos får med kramp.

Tackor som födde många lamm drabbades mer av hypokalcemi än de som bara fick ett lamm. De som drabbades av hypokalcemi före lamning fick högre lammdödlighet medan dödligheten hos tackorna var högre hos de som blev sjuka efter lamning. I Norge, under perioden slutet av februari till slutet av juni 1979, var det 19,2% av tackorna som drabbats av hypokalcemi som inte återhämtade sig. Forskarna drar slutsatsen, med referens även till andra studier, att fler tackor dör till följd av hypokalcemi än kor och getter.



DISKUSSION

Varför vissa kor med paresis puerperalis har högre kalciumhalt i blodet än andra kor som inte visar några tecken på sjukdom är svårt att hitta någon förklaring till. Antagligen är det som en del säger att inte bara kalciumhalten är viktig utan också andra mineraler, som tex fosfor eller magnesium. Individskillnader spelar nog också roll. Vissa kor verkar tåla större brist än andra.

Tachykardi är vanligt hos kor med kalvningsförlamning och arytmier uppstår ofta under behandling med intravenöst kalcium. Orsaken till arytmier är den snabba förändringen i blodet från hypokalcemi till hyperkalcemi. Hjärtats arbete är väldigt beroende av kalcium och därför känsligt för variationer i kalciumkoncentrationen. Hjärtpåverkan känns omöjligt att komma ifrån eftersom bra behandling innebär kalciuminjektion.

Det går att förebygga kalvningsförlamning på många sätt. Djurägaren kan tänka på de olika predisponerande faktorerna som finns och agera utifrån dem. Särskild uppmärksamhet kan riktas mot kor som är gamla eller som har drabbats av kalvningsförlamning tidigare. När förhållanden råder som kan öka frekvensen av kalvningsförlamning kan det löna sig att ha extra uppsikt över de kor som befinner sig i farozonen. Då upptäcks och behandlas hypokalcemiska kor tidigt, vilket ger en ljusare prognos. Kalciumpropionat och intravenös administration av 1α -hydroxyvitamin D_3 fungerar bra i förebyggande syfte mot kalvningsförlamning. Kalciumpropionat är effektivt, det verkar inte ge några skador förutom eventuell påverkan på hjärtat och risken för överdosering är i stort sett obefintlig. Intramuskulär injektion av 1α -hydroxyvitamin D_3 ger inte lika snabb ökning av kalcium och fosfor som intravenös administrering. Kalciumklorid bör undvikas pga toxicitet och skador i våmmen. 1,25-dihydroxycholecalciferol och 1α -hydroxyvitamin D_3 fungerar likadant som calcitriol. De höjer kalciumkoncentrationen i blodet genom att stimulera tarmens absorption av kalcium och fosfor. Användning av 1,25-dihydroxycholecalciferol innebär en risk för hyperkalcemi och hyperfosfatemi. Kalciumfattig diet prepartum är bra, men det verkar svårt att få så låg halt kalcium i födan som krävs för effekt. Surgörande foder har effekt, men är knepigt med alla uträkningar. Vill djurägaren lägga ner den tid och pengar som behövs för det?

Anledningen till att paresis puerperalis drabbar kor mest i samband med kalvning och den första tiden efter kalvning, hänger ihop med att det är då mjölkproduktionen sätter igång. Plötsligt bildas det mjölk i stora mängder och mycket kalcium tas från blodet. En tänkbar åtgärd vore att endast mjölka ut juvret delvis för att få en minskning i mjölkproduktionen och mindre kalciumåtgång. Frågan är hur lång tid det skulle ta innan man såg någon effekt? Kon riskerar att få mastit pga den kvarvarande mjölken och när risken att drabbas av kalvningsförlamning är förbi, kan inte kons mjölkproduktion öka igen, utan förblir låg. Detta ger en ekonomisk produktionsförlust som inte är önskvärd.

Får drabbas vanligen av förlamning före lamning. Paresis puerperalis är vanligare hos mångföderskor, vilket tyder på att det är den höga kalciumåtgången till fostrens skelett som orsakar hypokalcemi hos modern. Tackor som får hypokalcemi före lamning, får svårt att föda sina lamm, eftersom livmodern behöver kalcium för att kunna kontrahera. Komplikationer följer och lamningen tar lång tid. Det förklarar varför lammdödligheten är större om tackan drabbas av paresis puerperalis före förlossningen. Den ökade dödligheten hos tackor som blir sjuka efter lamning beror nog på att, förutom lamningen och hypokalcemin, har fåret gått igenom en ansträngande förlossning. Framtidsutsikten är inte så ljus för tackan. Först drabbas hon av trötthet och nedsatthet efter ett förlossningsarbete och sedan hypokalcemi.

Kor och tackor drabbas av förlamning i samband med hypokalcemi för att deras kroppar inte klarar av att rätta till den brist på kalcium som uppstår innan eller i samband med förlossning. När halten sjunker utsöndras PTH, men den förväntade höjningen av kalcium i blodet kommer inte. Genom förebyggande åtgärder kan frekvensen av paresis puerperalis sänkas. Om det inte räcker uppkommer kalciumbristen med förlamning som följd. Hjärtmuskulaturens höga känslighet för såväl brist som överflöd av kalcium i serum gör att djuret blir väldigt utsatt både vid hypokalcemi och under behandling med kalcium intravenöst. De djurslagskillnader som finns beror på olika fysiologi hos djuren. Den gemensamma nämnaren är dock hypokalcemi. Kalvningsförlamning är en vanlig och kostsam sjukdom, men kunskap och handling kan begränsa dess framfart.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Björkman, C., Jönsson, G., Wroblewski, R. (1994). Concentrations of sodium, potassium, calcium, magnesium and chlorine in the muscle cells of downer cows and cows with parturient paresis. *Research in veterinary science*, 57 (1), 53-7.
- Curtis, C. R., Erb, H. N., Sniffen C.J., Smith, R. D. (1984). Epidemiology of parturient paresis: predisposing factors with emphasis on dry cow feeding and management. *Journal of dairy science*, 67 (4), 817-25.
- Fenwick, D. C. (1969). Parturient paresis (milk fever) of cows: The response to treatment and the effect of the duration of symptoms. *Australian veterinary journal*, 45, 111-13
- Fenwick, D. C. (1969). Parturient paresis (milk fever) of cows: The quantity of calcium solution used in treatment and changes in heart beat characteristics. *Australian veterinary journal*, 45, 114-17.
- Gast, D. R., Horst R. L., Jorgensen, N. A., Deluca, H. F. (1979). Potential use of 1,25-dihydroxycalciferol for prevention of parturient paresis. *Journal of dairy science*, 62, 1009-13.
- Gast, D. R., Marquardt, J. P., Jorgensen, N. A., Deluca, H. F. (1977). Efficacy and safety of 1 α -hydroxyvitamin D₃ for prevention of parturient paresis. *Journal of dairy science*, 60, 1910-20.
- Kichura, T. S., Horst, R. L., Beitz, D. C., Littledike, E. T. (1982). Relationships between prepartal dietary calcium and phosphorus, vitamin D metabolism, and periparturient paresis in dairy cows. *The journal of nutrition*, 112 (3), 480-7.
- Kvart, C. (1989). Hjärtstörningar vid kalciuminfusion hos nötkreatur med puerperal pares. *Svensk veterinärtidning*, 41 (6), 349-54.
- Kvart, C., Björnsell, K. A., Larsson, L. (1982). Parturient paresis in the cow: serum ionized calcium concentrations before and after treatment with different calcium solutions: classification of different degrees of hypo- and hypercalcemia. *Acta veterinaria Scandinavica*, 23 (2), 184-96.
- Logan, W. J., Snyder, S. H. (1971). Unique high affinity uptake systems for glycine, glutamic and aspartic acids in central nervous tissue of the rat. *Nature*, 234 (5327), 297-9
- Mosdol, G., Waage, S., (1981). Hypocalcaemia in the ewe. *Nordisk veterinärmedicin*, 33 (6-8), 310-26.
- Mullen, P. A. (1975). Clinical and biochemical responses to the treatment of milk fever. *Veterinary record*, 97, 87-92.
- Noakes, D. E. (1986). *Fertility and obstetrics in cattle*. 2. uppl. London. Blackwell science.
- Panagiotis-Dimitrios, K., Nikolaos, R., Nikolaos, P., Georgios, A., Efterpi, C., Harilaos, K. (2005). Effects of long-term dietary supplementation with clinoptilolite on incidence of parturient paresis and serum concentrations of total calcium, phosphate, magnesium, potassium, and sodium in dairy cows. *American journal of veterinary research*, 66, 2081-85.
- Pehrson, B. (1995). Från Hernquist till Jönsson. Några glimtar ur kalvningsförlamningens ("paresens") historia. Veterinärhistoriska muséet i Skara Skara. O. Hellgren.
- Pehrson, B., Svensson, C., Jonsson, M. (1999a). Kalciumpropionat för förebyggande av kalvningsförlamning. *Svensk veterinärtidning*, 51 (4), 185-88.
- Pehrson, B., Svensson, C., Stengärde, L. (1999b). Förebyggande effekt av surgörande foder på kalvningsförlamning. *Svensk veterinärtidning*, 51 (5), 241-47.
- Rebhun, W. C. (1995). *Diseases of dairy cattle*. Media, PA. Williams & Wilkins.
- Roche, J. R., Berry D. P. (2006). Periparturient climatic, animal, and management factors influencing the incidence of milk fever in grazing systems. *Journal of dairy science*, 89 (7), 2775-83.
- Sachs, M., Hurwitz, S. (1978). The treatment and prophylaxis of bovine parturient paresis (milk fever). *The bovine practitioner*, 13, 96-101.

Sjaastad, O. V., Hove, K., Sand, O. (2003). *Physiology of domestic animals*. 1. uppl. Oslo. Scandinavian veterinary press.

Taylor, B. B. (1961). The fatigued worker. *Western medicine; the medical journal of the west*, 2, 535-8.