

Das Immunsystem des neugeborenen Kalbes Programmierung und Erziehung unter dem Schutz maternaler Antikörper

Hans-Joachim Schuberth

Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover



Eine Geschichte in 6 Kapiteln

- 1) Warum „Programmierung“
- 2) Programmierung in der trächtigen Kuh
- 3) Das neugeborenen Kalb
- 4) Die Stunde des Kolostrums
- 5) Die programmierende Wirkung des Darmmikrobioms
- 6) Kolostrale Antikörper und ihre Funktionen





evoniersoftware.de/software-programmierung

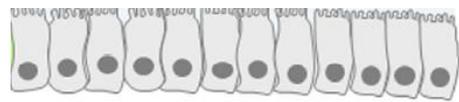
Kapitel 1

Warum “Programmierung”?

Das Immunsystem muss lernen zu interagieren

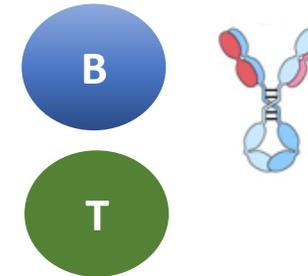
Entscheidend sind passende Immun-Richtungen

Angeborenes Immunsystem

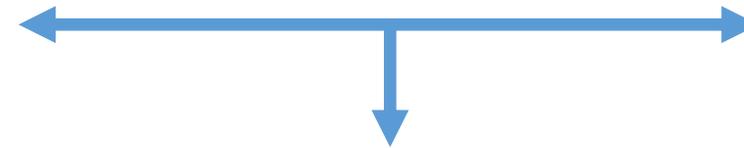


-  NK Zellen
-  Monozyten
-  Makrophagen
-  Granulozyten
- etc

Adaptives Immunsystem



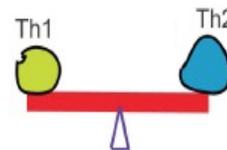
Interaktion



Immun-Richtungen



Entzündlich

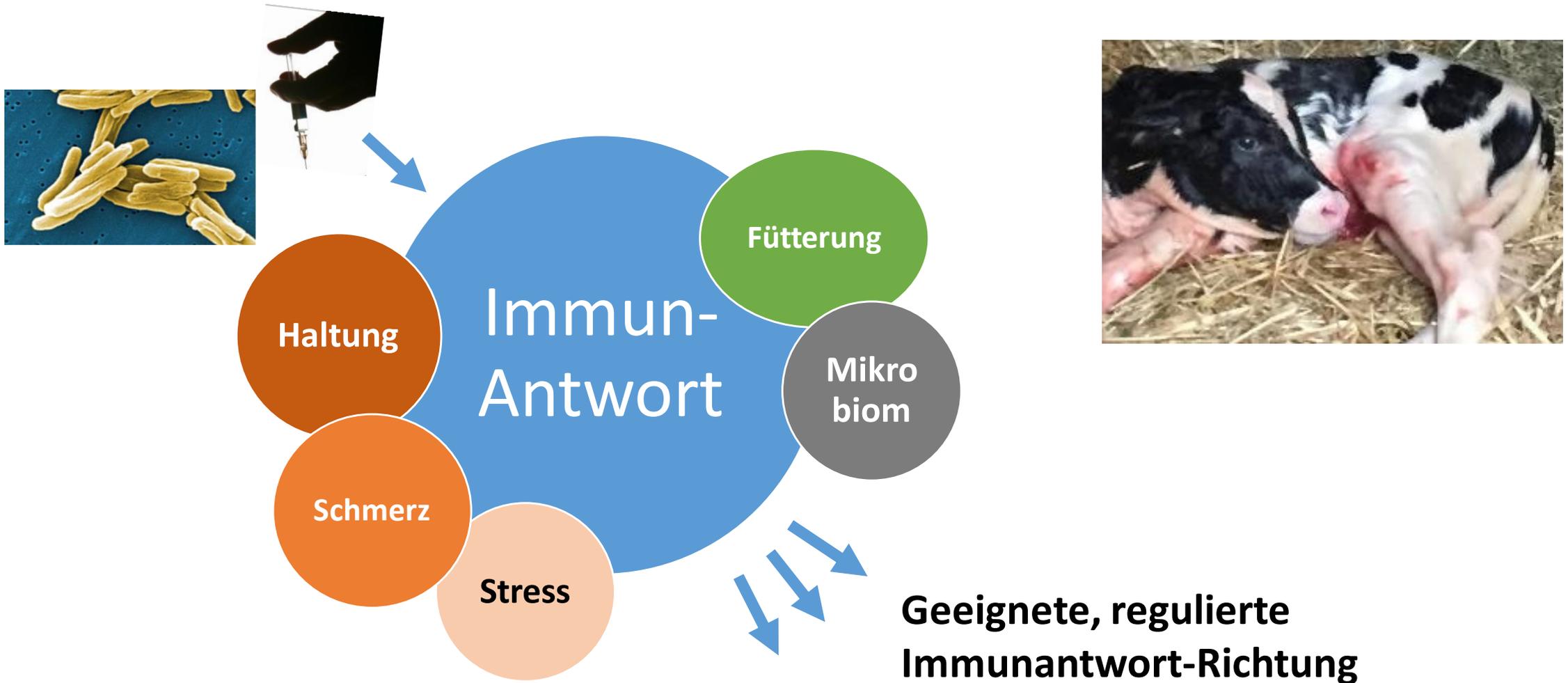


Anti-entzündlich



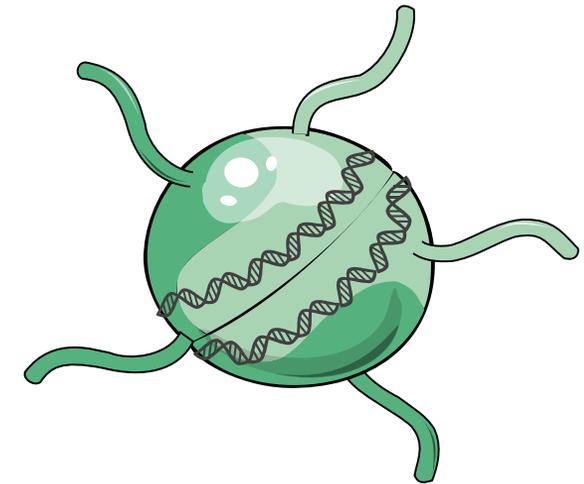
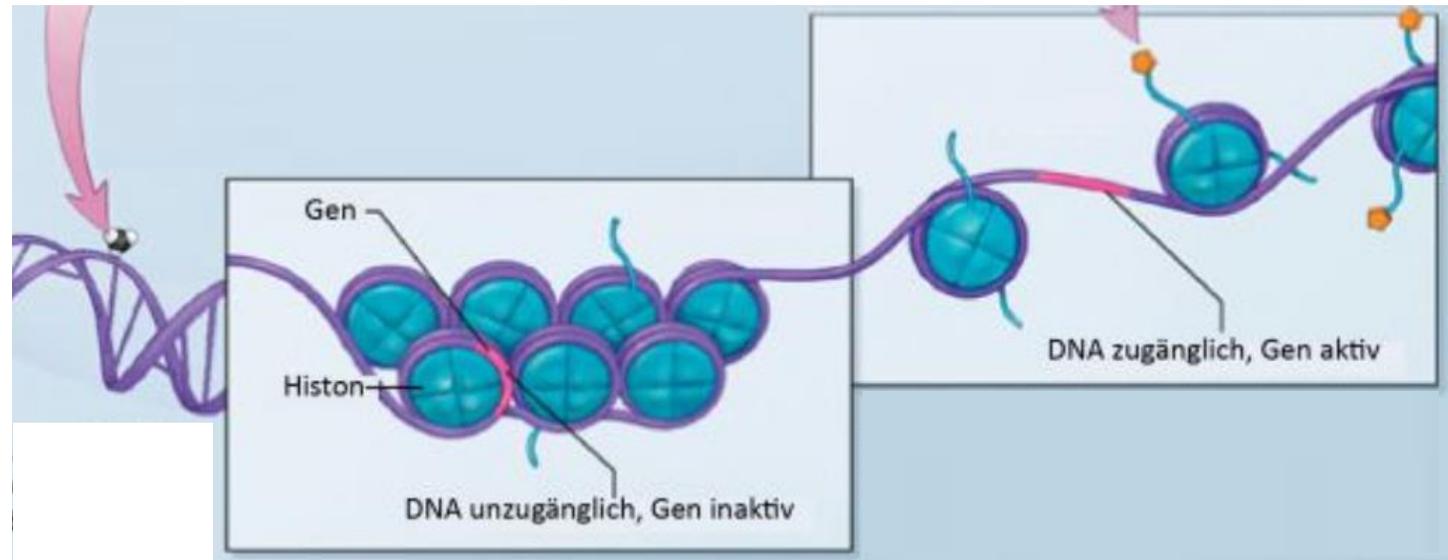
Verschiedene Pathogene
erfordern verschiedene
Immun-Richtungen

Ein Immunsystem muss lernen mit Reizen richtig umzugehen



Programmierung = epigenetische Modifikationen

Gene werden (dauerhaft) an- oder abgeschaltet



Methylation

Acetylation

Phosphorylation

Ubiquitination



Epigenetik

Basis von *Training/Programmierung/Fetal Imprinting* ...

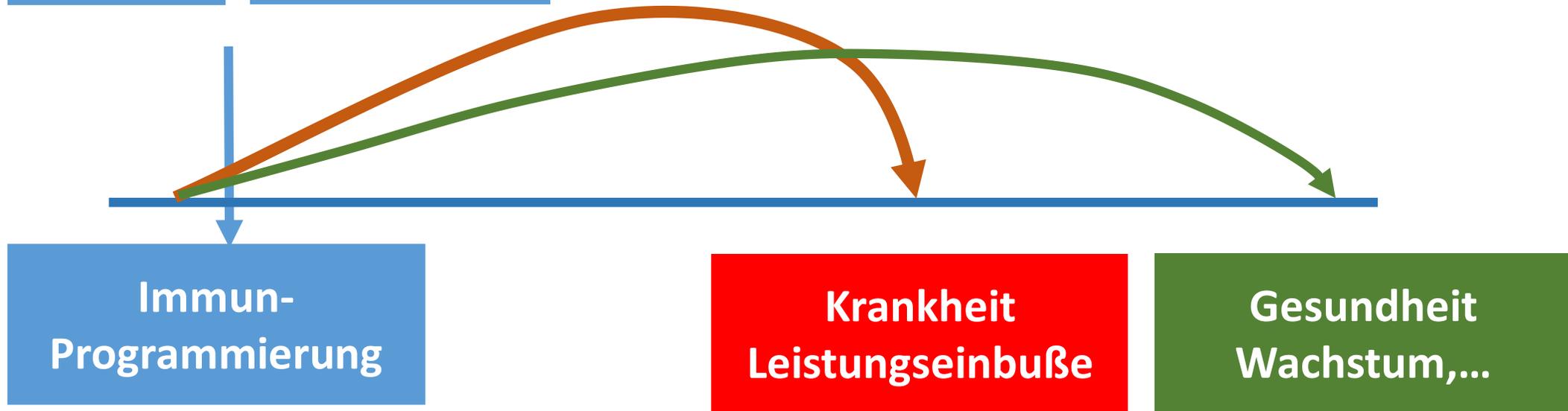


Späte
Trächtigkeit

Frühe
Postnatale Phase

Programmierung

- startet während der Trächtigkeit
- wird in der postnatalen Phase weitergeführt





Kapitel 2

Programmierung und Erziehung des Immunsystems in der trächtigen Kuh

Die trächtige Kuh programmiert das Kälber-Immunsystem *im Grunde eine altbekannte Geschichte!*

Prenatal stress, fetal imprinting and immunity

Merlot et al. 2008

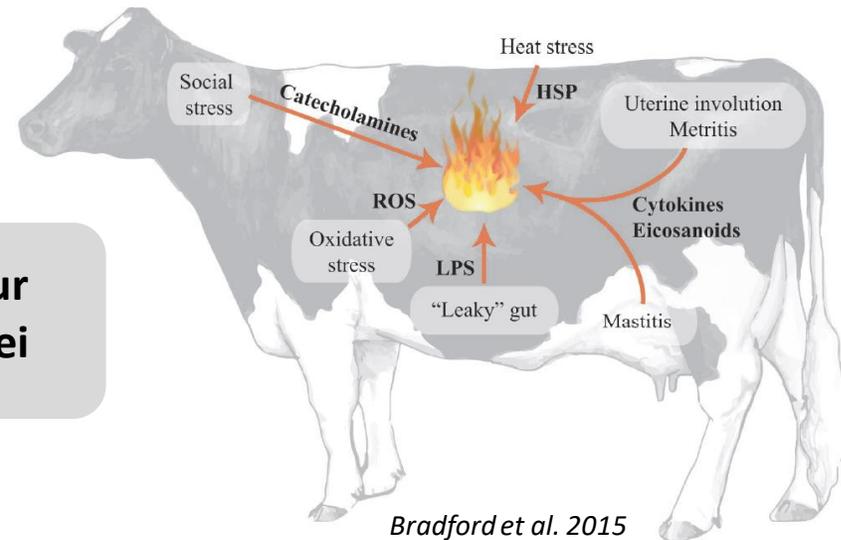
Review

Maternal Low-Grade Chronic Inflammation and Intrauterine Programming of Health and Disease

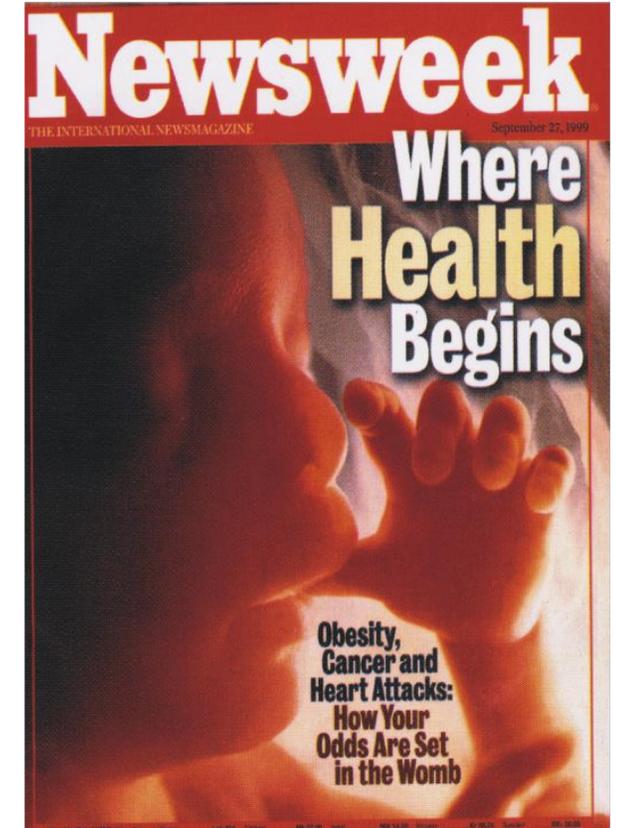
Parisi et al. 2021



Viele Stressoren tragen zur systemischen Entzündung bei

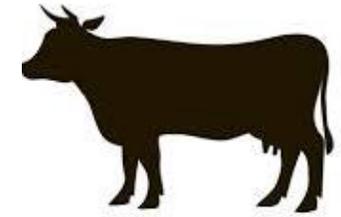


Bradford et al. 2015



Biologische Aktivität des Kolostrums?

Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



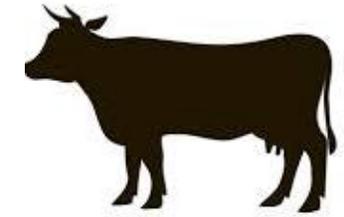
Ernährung

Maternal body condition influences neonatal calf whole-blood innate immune molecular responses to ex vivo lipopolysaccharide challenge

Lopes et al. J. Dairy Sci. 2021

„ ... assessing the effect of maternal BCS
on programming of the newborn immune system.

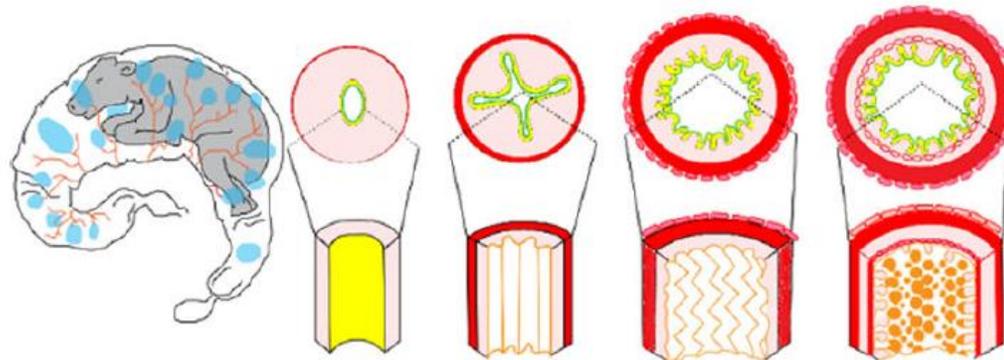
Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



Energie-Restriktion



Darm-Entwicklung des Fetus

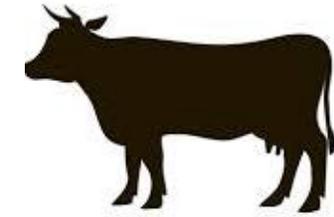


- ↓ Villus and crypt development
- ↓ Intestinal mass and length
- ↓ Jejunum vascularity and *GUCY1B3*

Gut health, stress, and immunity in neonatal dairy calves: the host side of host-pathogen interactions

Osorio, 2020

Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



Energie-Restriktion

Short-term energy restriction during late gestation of beef cows decreases postweaning calf humoral immune response to vaccination¹

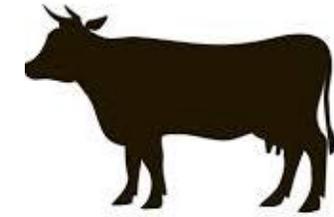
Moriel et al. 2016

Item	Treatment ¹		SEM	P-value
	CTRL	REST		Treatment
Plasma measurement ²				
Cortisol, ng/mL	17.5	13.7	1.53	0.05
Haptoglobin, mg/mL	0.53	0.42	0.043	0.10
Serum titers on d 306, ³ log ₂				
BVDV-1a ⁴	6.36	5.15	0.463	0.05
BVDV-2	7.49	7.59	0.136	0.58
IBRV	2.37	2.15	0.363	0.66
PI3	6.58	7.23	0.314	0.14

Stress-Response

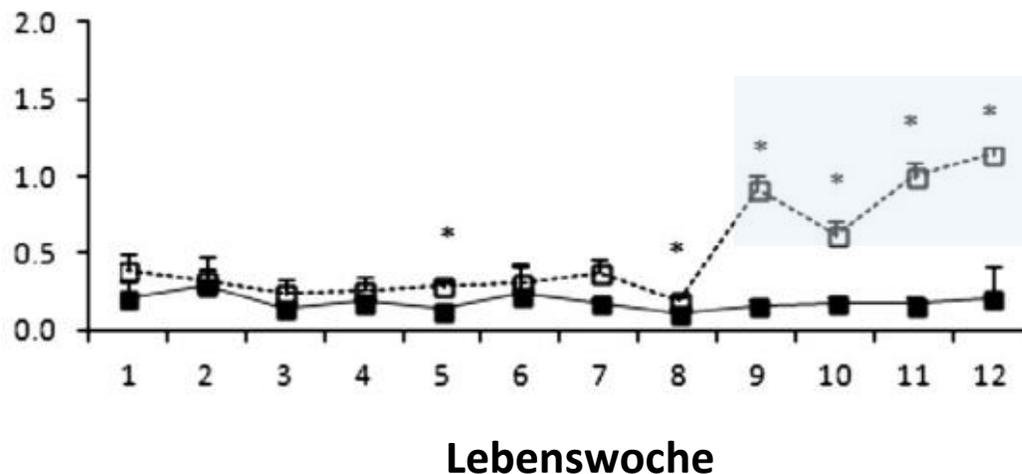
Impfantwort

Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



Impfungen

Hp

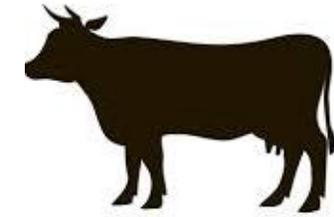


Maternale Impfungen (hier: gegen BRD) verändern die Akut-Phase-Antwort von Kälbern (9.-12. LW)

■ Kälber geimpfter Kühe

□ Kälber nicht geimpfter Kühe

Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



Hitze

In Utero Heat Stress Alters the Offspring Epigenome *Skibi et al. 2018*



~ 400 Gene

Entwicklung
ANGEBORENES IMMUNSYSTEM
Zell-Kommunikation, Gentranskription, ...

Kälber von Hitze-gestressten Kühe geben in der 1. Laktation weniger Milch

Skibi et al. 2018

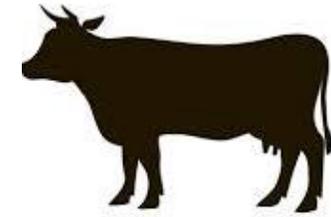


~ 100 Gene im Euter



Kolostrum!?

Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



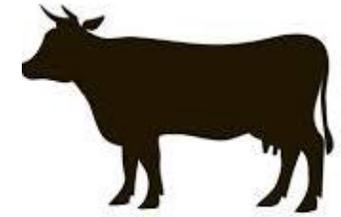
Hitze

Carry over effects of late-gestational heat stress on dairy cattle progeny

Dado-Senn et al. Theriogenology 2020, 154:17

- ... **lang andauernde** und stark negative Konsequenzen für die Nachkommen
- ... **bis ein Jahr nach der Geburt noch beeinflusster Stoffwechsel und "Immunkfunktion"**
- ... ***"greater chance leaving the herd before puberty"***
- ... aus Färsen werden Kühe, die über mehrere Laktationen weniger Milch geben
- ... **geänderte Euter-Mikrostruktur und**
- ... **epigenetische Veränderungen**

Einflüsse der trächtigen Kuh prägen das Kälber-Immunsystem



Transport

Genome-wide DNA methylation alteration in prenatally stressed Brahman heifer calves with the advancement of age

Cilkiz et al. 2021

Nachkommen Transport-gestresster Kühe zeigen **ÄNDERUNGEN** der Epigenom-Signatur der Immunzellen in den ersten 5 Lebensjahren!

- Development & growth
- Nervous system
- **Immune response**



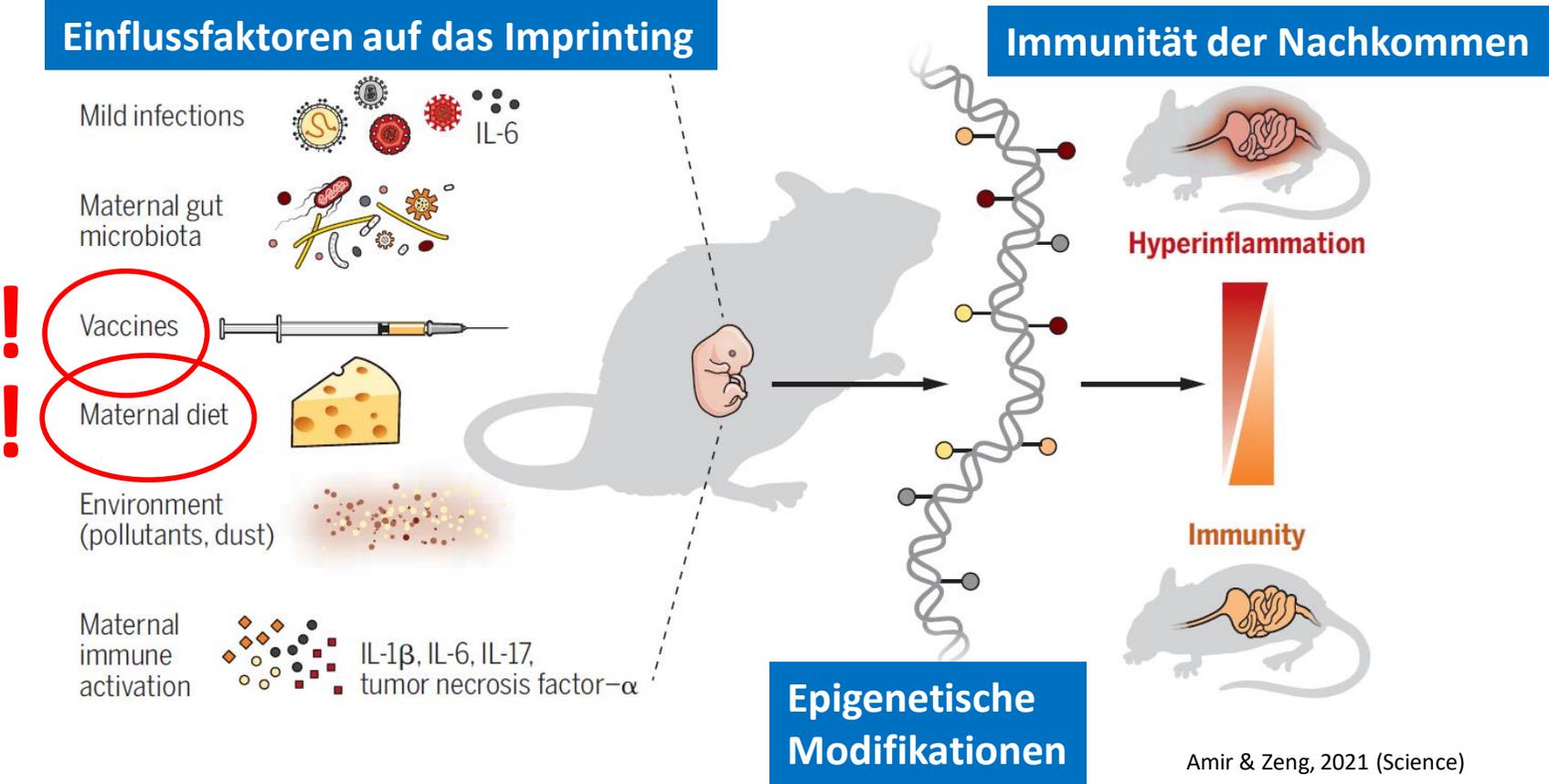
**Auswirkungen von Stressoren
der trächtigen Kuh können
SEHR langfristig sein!**

Immune imprinting in utero

Mild maternal infection causes tissue-specific epigenetic imprinting in utero

By Mohammed Amir¹ and Melody Y. Zeng^{1,2} | fetal intestinal T cells and induce immune memory before birth were detected in hu-

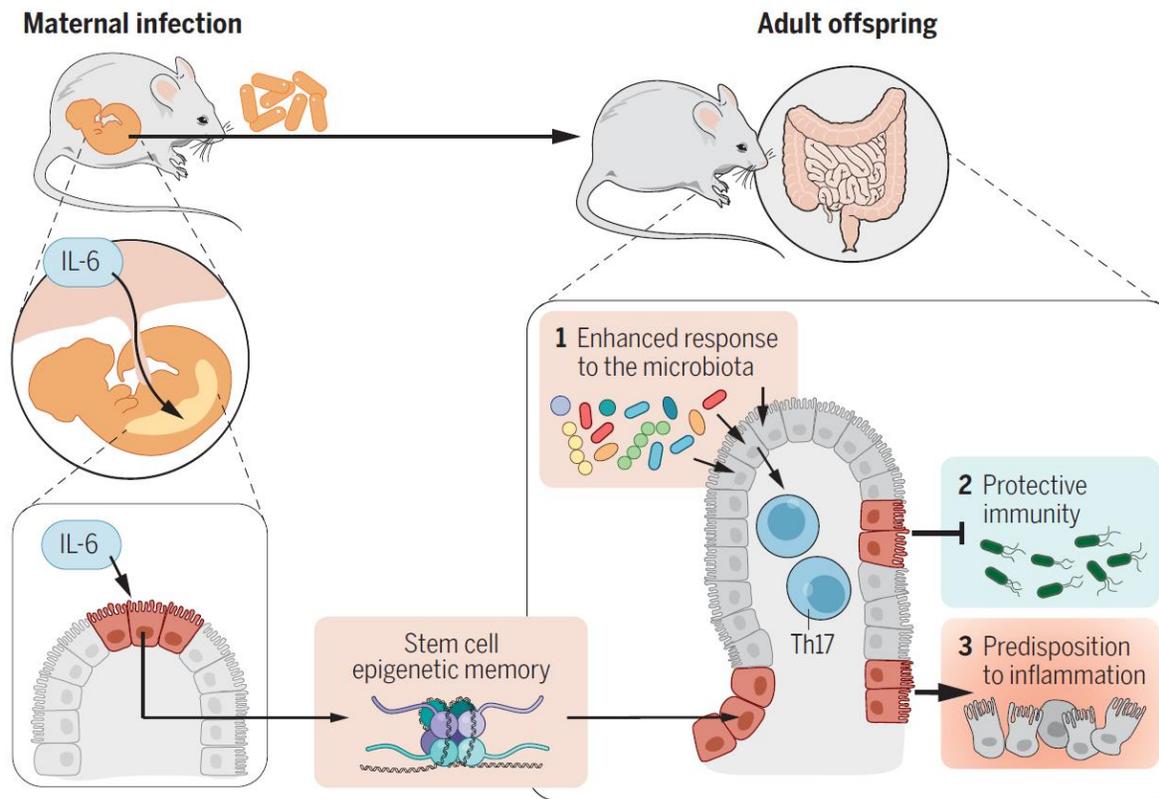
Einflüsse auf die Mutter auf das Immunsystem der Nachkommen



“...immune imprinting in utero... connects immune perturbations during gestation and immune predisposition in adulthood.”

Amir & Zeng, 2021 (Science)

Maternale Immunantworten induzieren ein LANG- andauerndes (epigenetisches) Stammzellgedächtnis



Lim et al. 2021 (Science)

RESEARCH ARTICLE SUMMARY

IMMUNOLOGY

Prenatal maternal infection promotes tissue-specific immunity and inflammation in offspring

Lim et al. 2021 (Science)

transiente, milde Infektionen (der Mutter)

- Gewebs-spezifische Veränderungen
- Wirken auf **epitheliale Stammzellen** in der Fetal-Entwicklung
- **Veränderte Response/Resistenz** auf Infektionserreger (der Nachkommen)

Zwischen-Summe:

Das Training oder die Programmierung des Immunsystems junger Rinder fängt im Uterus an

Alle weiteren Erfahrungen des Jungen Rindes wirken ON TOP der prä- und post-natalen Programmierung



Der
Punkt

Das Immunsystem der Kuh
integriert *Management/Umwelt/Fütterung*
Und transferiert die Informationen in das Kalb vor der Kalbung

Kapitel 3

Das neugeborene Kalb



Immunologischer Status quo eines Kalbes



Koordinierte, adaptive Immunantworten sind bereits intrauterin möglich!

↓ Konzentrationen löslicher Immunkomponenten
↓ Funktionalität von Immunzellen
↓ *Spektrum* Pathogen-spezifischer



**Teilweise programmiertes
Immunsystem**

Was braucht ein Kalb?

Immunologisch betrachtet



1

Schutz

2

**Erziehung
Training
Programmierung**

Das Immunsystem des neugeborenen Kalbes



Defizite

Stärke - Geschwindigkeit – Richtung
von Immunmechanismen und zelluläre Funktionen



**DARM-Immunsystem kaum
ausgebildet**



***Regulierte* Immunantworten sind
nicht sichergestellt**



Immunologische Defizite können nur unter einem Schutz ausgeglichen werden



1

Schutz

2

**Erziehung
Training
Programmierung**

Kapitel 4

Es schlägt die Stunde des Kolostrums



Schutz wird sehr eng mit kolostralen/maternalen Antikörpern assoziiert

1845

Gelber als Milch
Koaguliert n. Hitze
Könnte Serum enthalten

1922

Kälber sterben, wenn sie
kein Kolostrum erhalten

1930

Antikörper schützen

ON THE
COLOSTRUM OF THE COW.

By JOHN DAVY, M.D., F.R.S.,
Med Chirurg Trans

THE SIGNIFICANCE OF COLOSTRUM TO THE NEW-BORN CALF.

By THEOBALD SMITH, M.D., AND RALPH B. LITTLE, V.M.D.
J Exp Med

THE IMMUNOLOGICAL SIGNIFICANCE OF COLOSTRUM
I. THE RELATION BETWEEN COLOSTRUM, SERUM, AND THE MILK OF
COWS NORMAL AND IMMUNIZED TOWARDS B. COLI

By THEOBALD SMITH, M.D.
J Exp Med



Es ist „eigentlich“ relativ einfach!

Genug Kolostrum, so früh wie möglich

ABER!

**Ungenügende Kolostrum-Versorgung
(zu spät, zu wenig)**

betrifft immer noch 10-50% aller Kälber

[Acta Vet Scand. 2019 Jan 30;61\(1\):7. doi: 10.1186/s13028-019-0442-8.](#)

2019
A cross-sectional study of suckling calves' passive immunity and associations with management routines to ensure colostrum intake on organic dairy farms

Julie Føske Johnsen¹, Hildegunn Viljugrein², Knut Egil Bøe³, Stine Margrethe Gulliksen⁴, Annabelle Beaver⁵, Ann Margaret Grøndahl⁶, Tore Sivertsen⁷, Cecilie Marie Mejdell⁶

[Prev Vet Med. 2020 Aug;181:105059. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105059. Epub 2020 Jun 13.](#)

2020
Prevalence and risk factors associated with failure of transfer of passive immunity in suckler born beef suckler calves in Great Britain

Rachel Bragg¹, Alastair Macrae², Samantha Lycett³, Elizabeth Burrough², Geraldine Russell², Alexander Corbishley²

[J Dairy Sci. 2022 Jul;105\(7\):6271-6289. doi: 10.3168/jds.2021-21460. Epub 2022 May 28.](#)

2022
The transfer of passive immunity in calves born at pasture

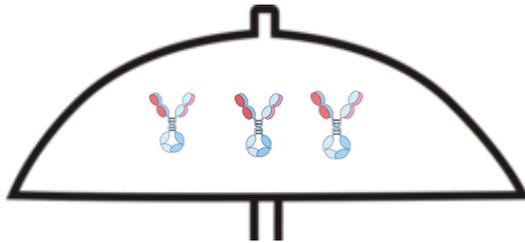
W A Mason¹, E L Cuttance², R A Laven³

Zurück zu den Hauptaspekten

1

Schutz

Der "Regenschirm" ermöglicht *die ungestörte* Entwicklung des Kälber-Immunsystems

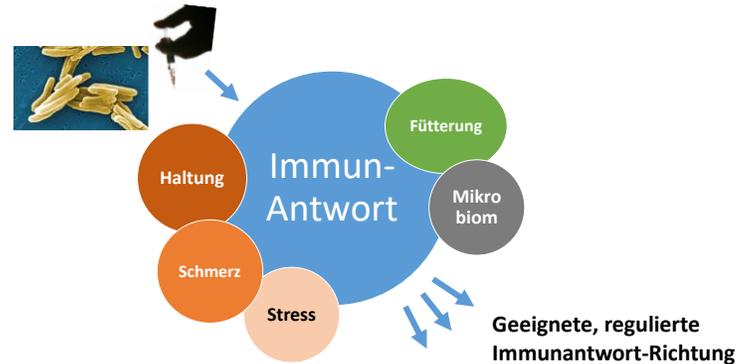


Erziehung, Reifung,
Maturation, Modulation,
Programmierung

Kolostrum

2

Erziehung
Training
Programmierung



wichtiger als "nur" Schutz über Antikörper

Die anderen Inhaltsstoffe/Funktionen des Kolostrums werden wichtiger

1845

- Gelber als Milch
- Koaguliert nach Erhitzung
- Könnte Serum enthalten

ON THE

COLOSTRUM OF THE COW.

John Davy, Medico chirurgical transactions

1922

- Kälber sterben, wenn sie kein Kolostrum bekommen

THE SIGNIFICANCE OF COLOSTRUM TO THE NEW-BORN CALF.

Smith, T & RB Little, J Exp Med

1930

- Antikörper schützen!

THE IMMUNOLOGICAL SIGNIFICANCE OF COLOSTRUM

Smith T, J Exp Med

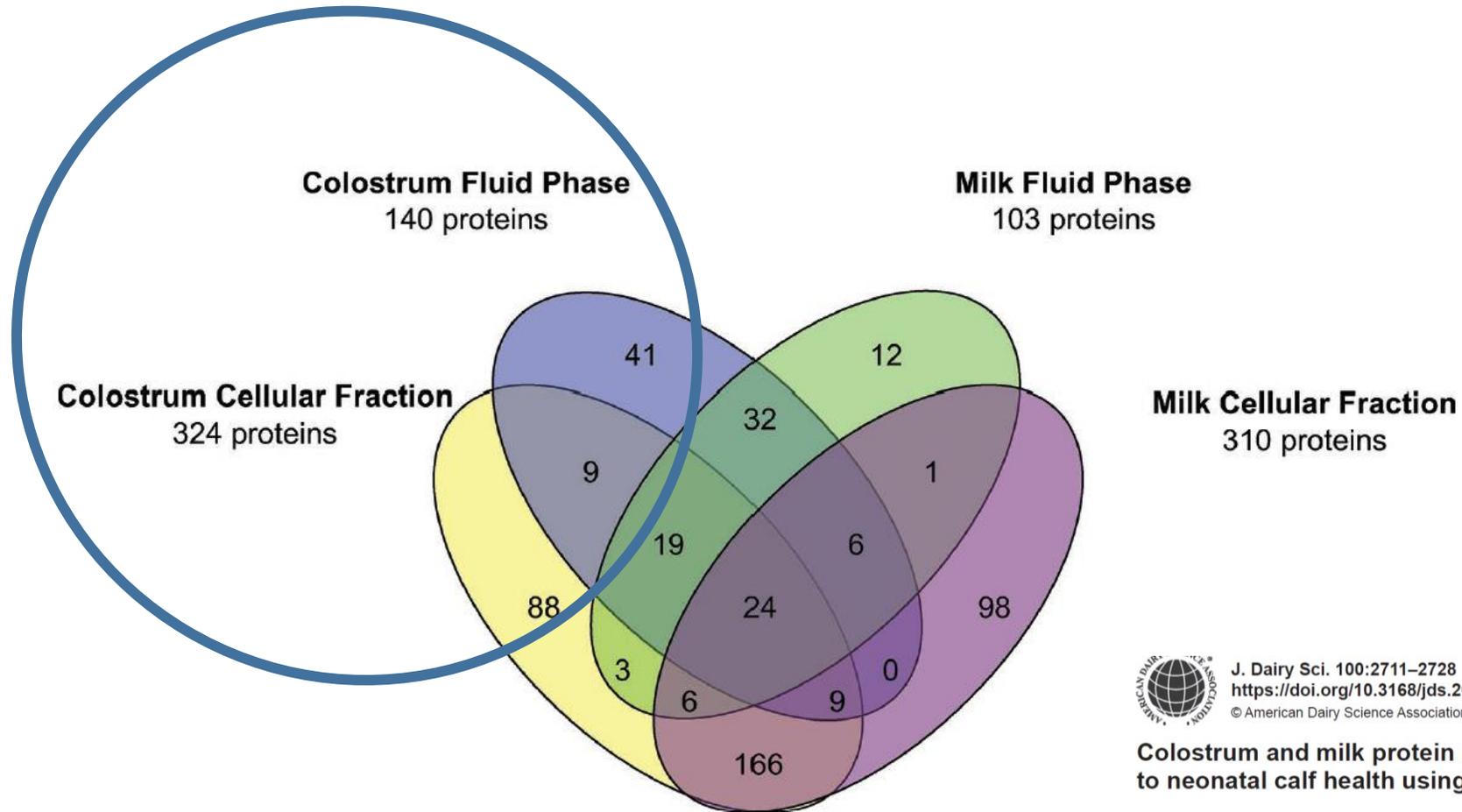
2020

- Kolostrum ist mehr als nur Antikörper

Review: Importance of colostrum supply and milk feeding intensity on gastrointestinal and systemic development in calves

Hammon et al. 2020

Kolostrum ist besonders!



J. Dairy Sci. 100:2711–2728
<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11722>
© American Dairy Science Association®, 2017.

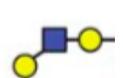
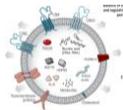
Colostrum and milk protein rankings and ratios of importance to neonatal calf health using a proteomics approach

Asger Nissen,*† Pia Haubro Andersen,*‡ Emøke Bendixen,§ Klaus Lønne Ingvarsen,† and Christine Maria Røntved†#¹

Die erzieherische Vielfalt Kolostrum ist besonders!



professional-store.com



Zyto- & Chemokine

Wachstumsfaktoren

Laktoferrin

Zelluläre Vesikel, micro RNA

Micro RNA

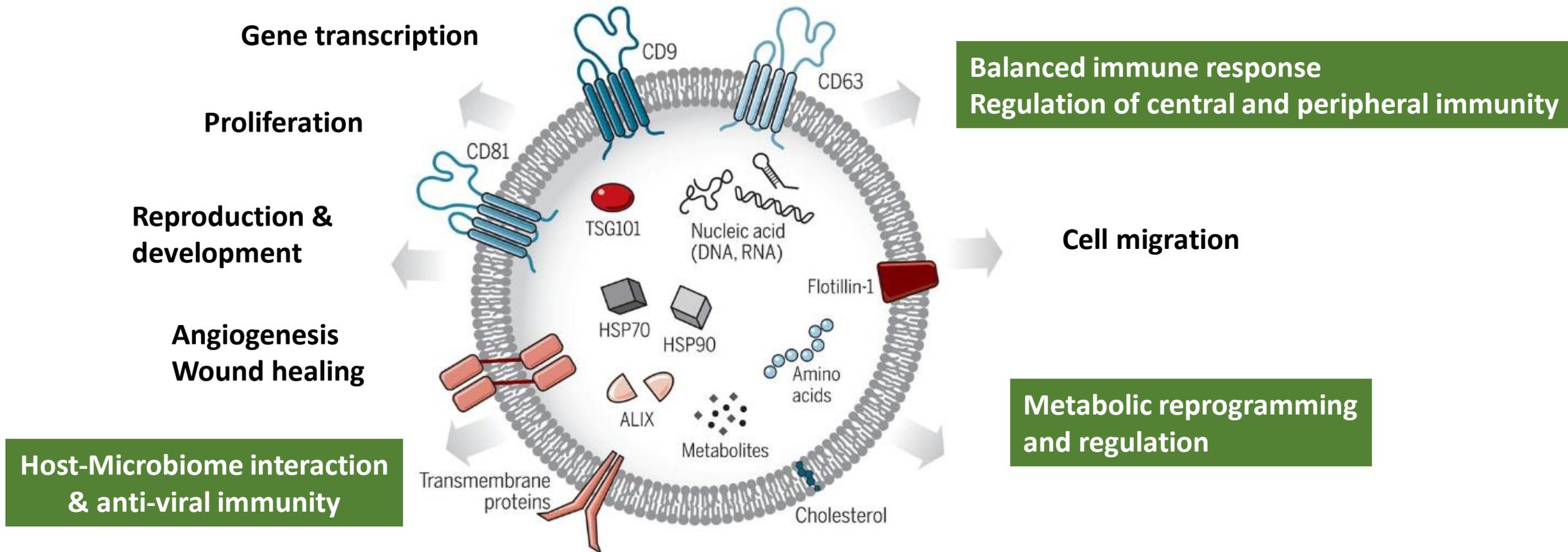
Lebende Zellen

Oligosaccharide

Mikroben (kolostrales *core set*)

Beispiel: Zelluläre Vesikel (Exosomen)

Partikuläre Wunder



Beispiel: Kolostrale Immunzellen

führen zur Immunmodulation im Körper

Effect of feeding whole compared with cell-free colostrum on calf immune status: The neonatal period *Langel et al. 2015*

Innate immune response in neonate Holstein heifer calves fed fresh or frozen colostrum *Reis Costa et al. 2017*

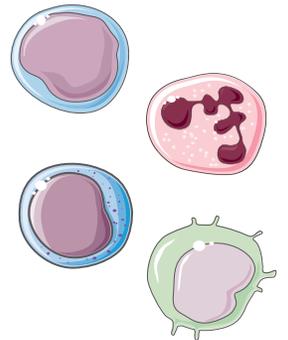
Effect of feeding whole compared with cell-free colostrum on calf immune status: Vaccination response *Langel et al. 2016*

Aufgetautes Kolostrum

höhere Durchfallrate
Blase Schleimhäute
Schlechtere körp. Entwicklung

Natives Kolostrum

Angeb. Immunantwort schneller
Andere Zellzusammensetzung im Blut

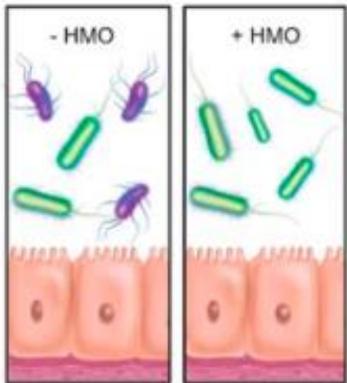


! *"... Transfer of colostrum maternal cells has a long-term effect on the development of the neonatal immune system" (up to 10 months...)*

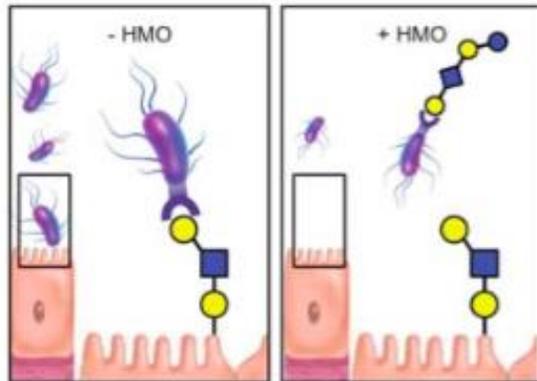
Beispiel: Kolostrale Oligosaccharide (cOS)

Erweiterungen der Laktose-Biosynthese – sehr vielseitige Tools!

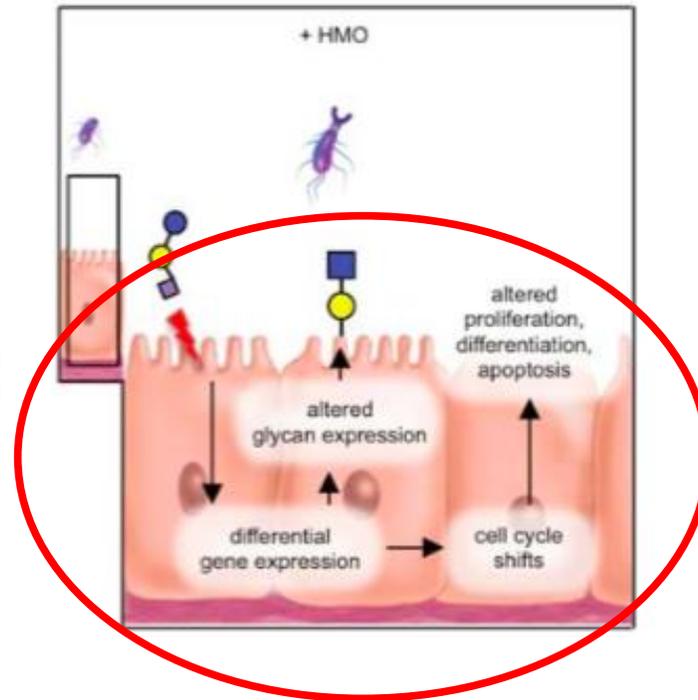
Präbiotisch !



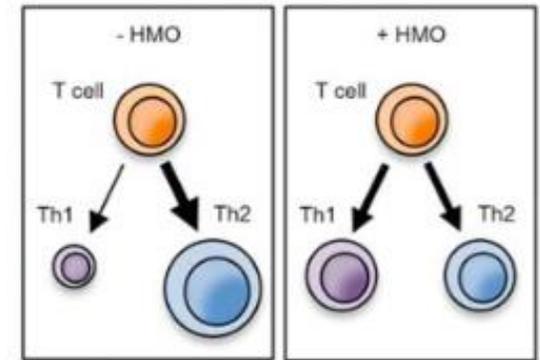
Anti-adhäsiv



Programmierend



Immun-modulierend



Bode 2012, mod.

Diverse Familie (60 - 100)

Bovine colostrum-driven modulation of intestinal epithelial cells for increased commensal colonisation

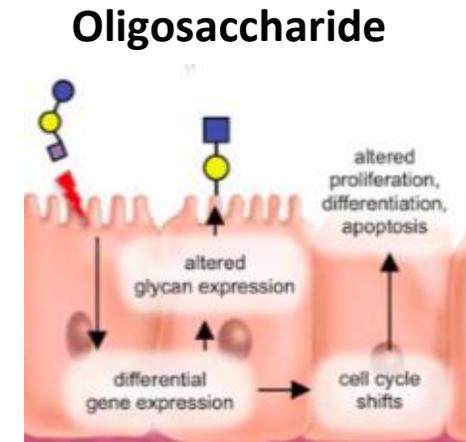
Morrin et al., 2017

Kolostrum wirkt “vor Ort” und reprogrammiert Epithelzellen!

Bovine colostrum **induces a gene program** in gut epithelial cells *Blais et al. 2014*

Bovine colostrum **inhibits the early and late inflammatory response** towards *E. coli* and *S. enterica* in *porcine* gut epithelial cells *Blais et al., 2015*

Bovine colostrum induces the differentiation of human primary keratinocytes *Kovacs et al. 2020*



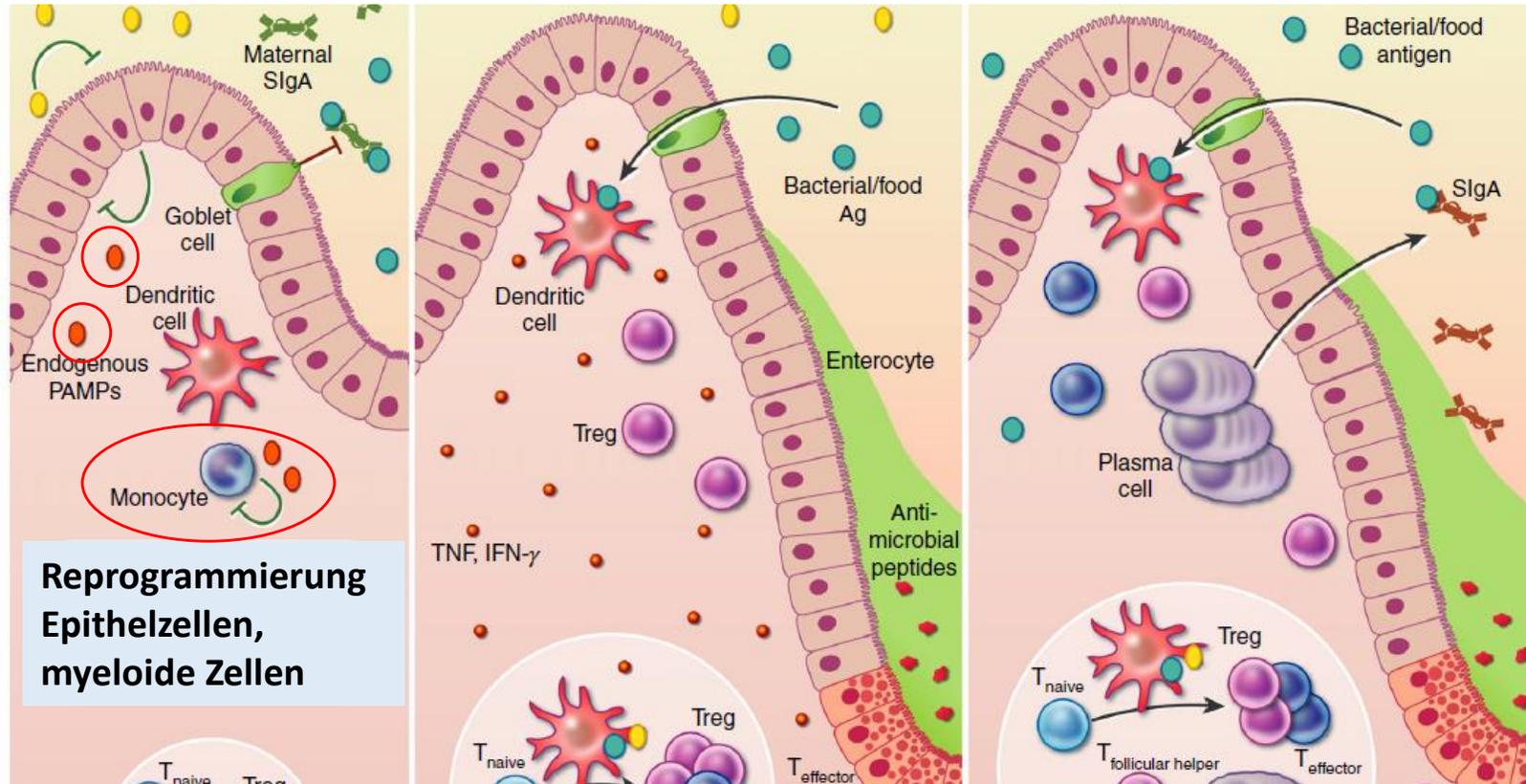
Laktoferrin
Exosomen
Wachstumsfaktoren
Zytokine
.....

Kolostrum treibt die Entwicklung des Darm-Immunsystems

Peri-/postantatal

Absetzen

Nach-Absetz-Phase



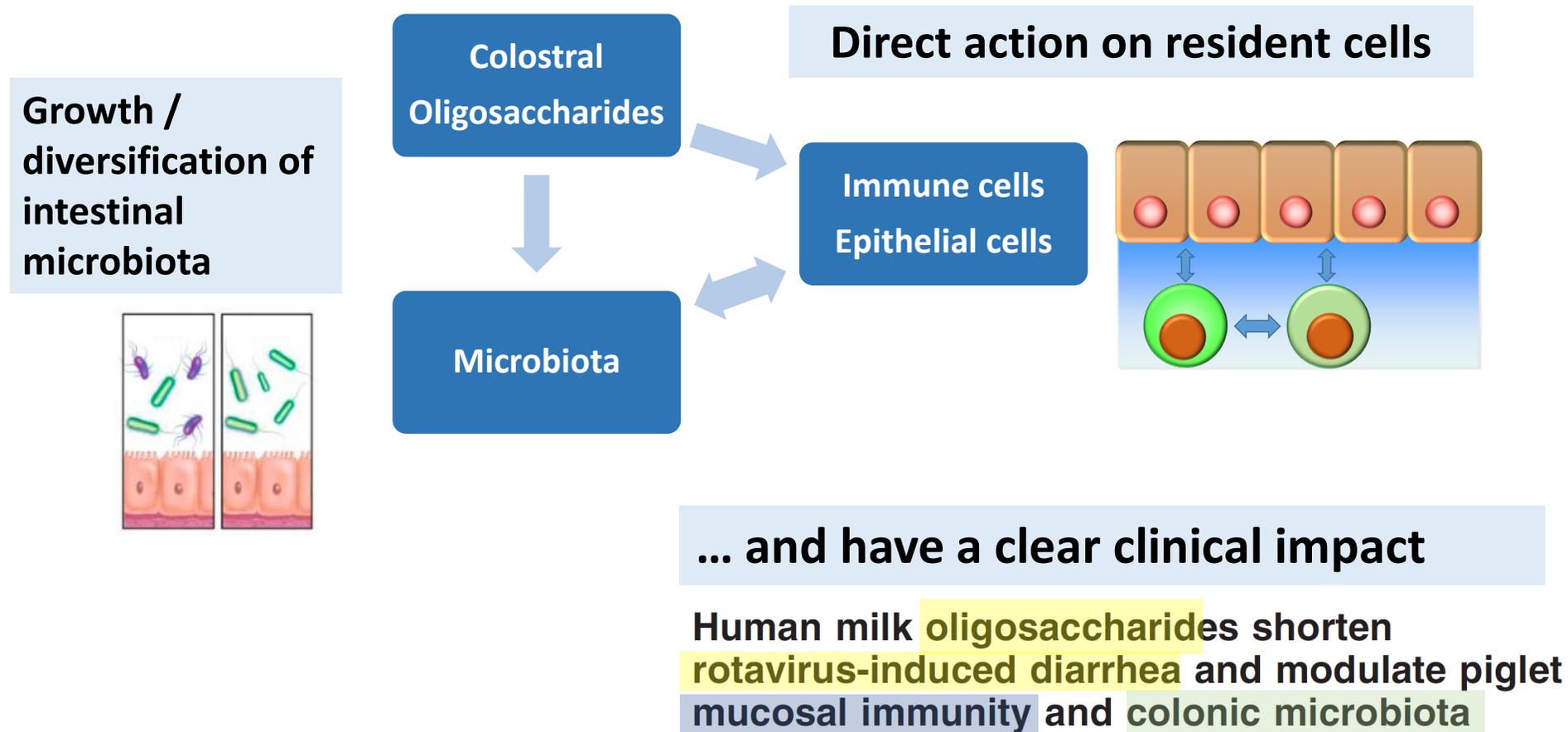
Der Darm beinhaltet ca. 80% aller Immunzellen

○ "innate hyporesponsiveness"

Zunehmende Komplexität

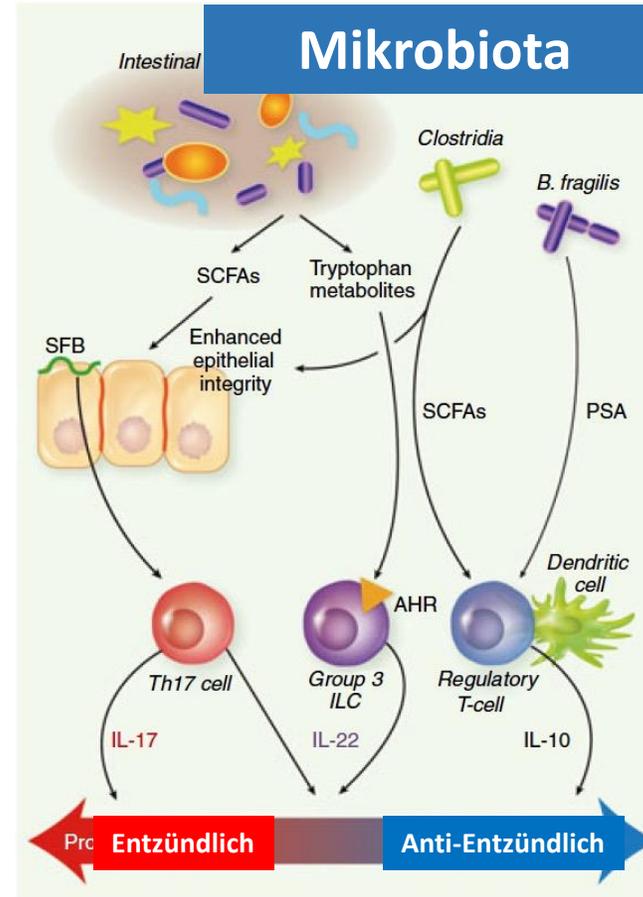
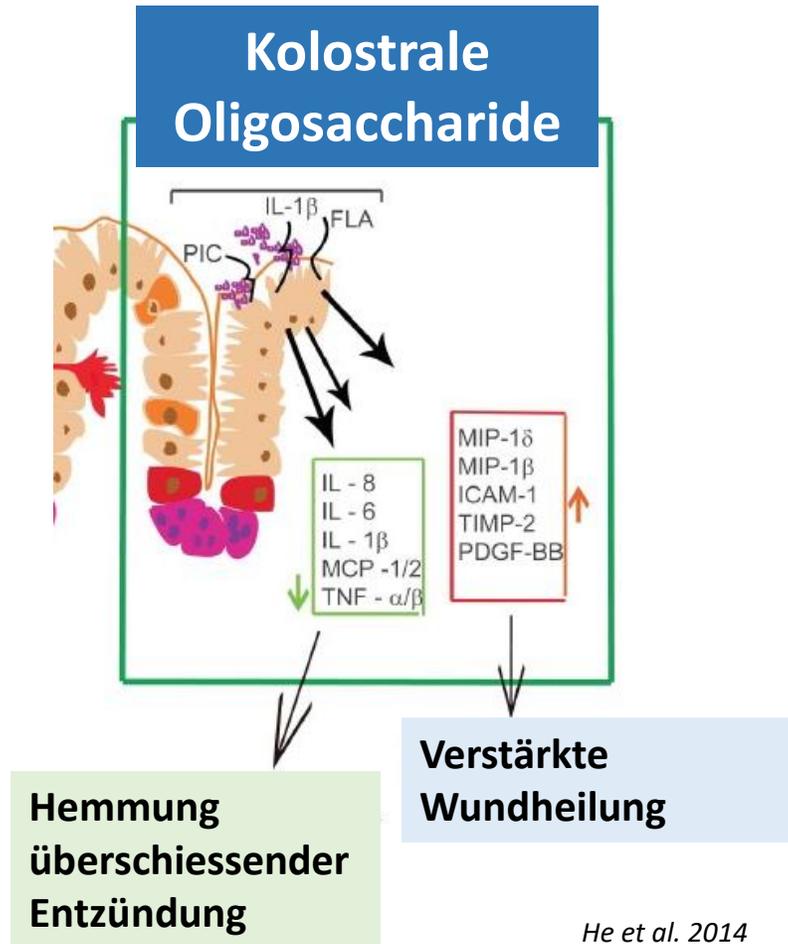
Hornef and Torow, 2019

Kolostrum fördert die Entwicklung des Darm-Mikrobioms



Kolostrale Inhaltsstoffe und Mikrobiota

agieren gemeinsam im Training balancierter Immunreaktionen

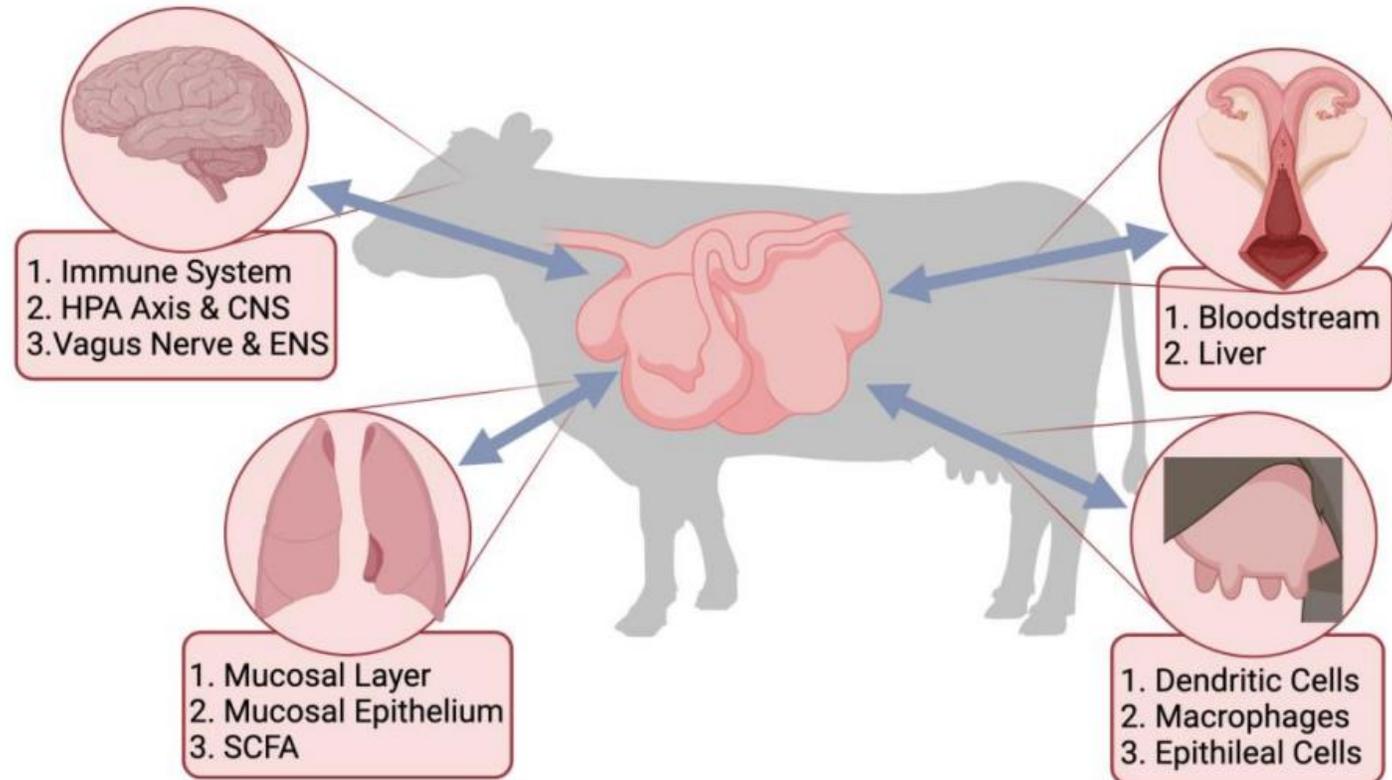


Der Darm – ein zentrales Ziel der Programmierung

Review

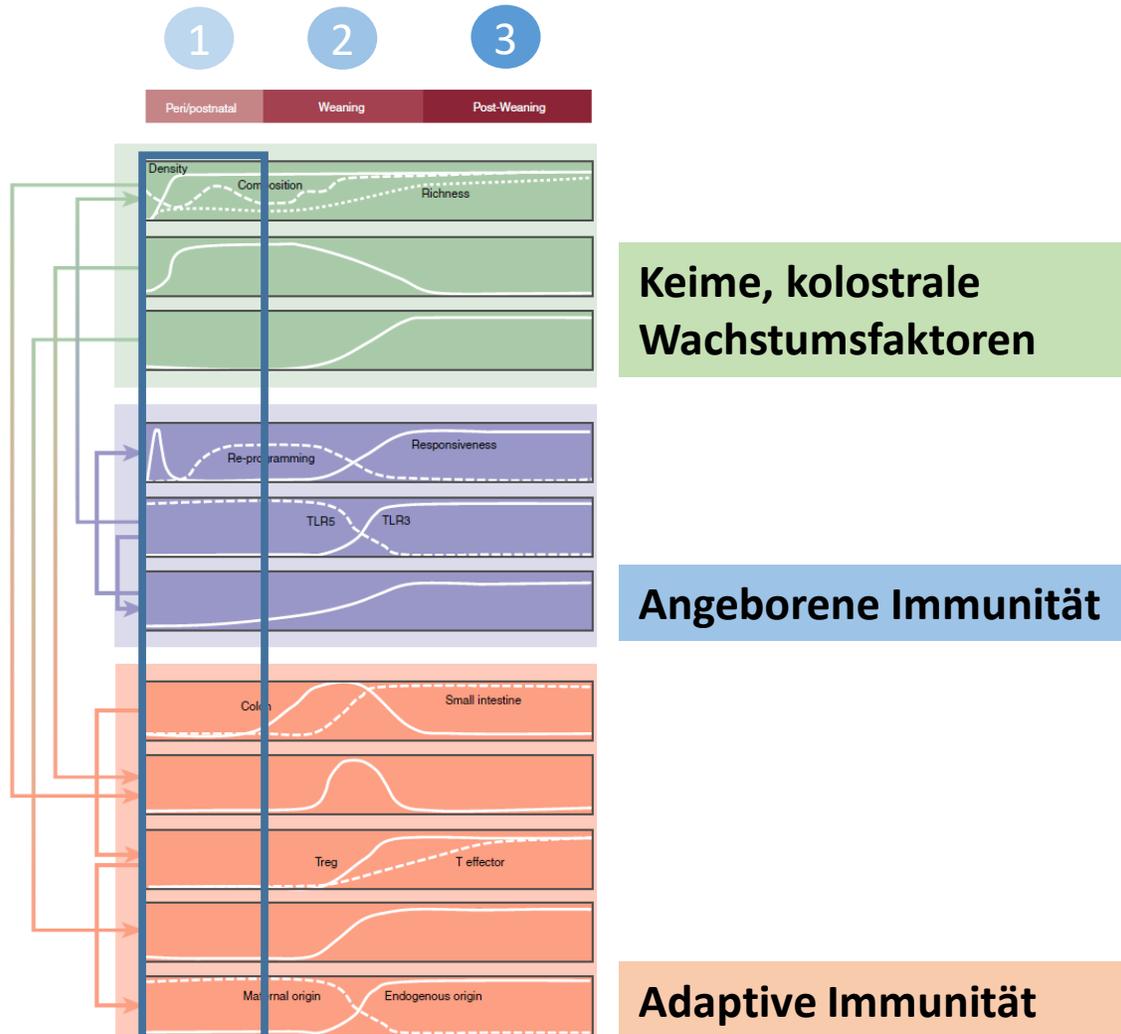
Utilizing the Gastrointestinal Microbiota to Modulate Cattle Health through the Microbiome-Gut-Organ Axes

Welch et al. *Microorganisms* 2022, 10, 1391



**Wechselseitige
Beziehungen**

Frühe postnatale Veränderungen im Darm

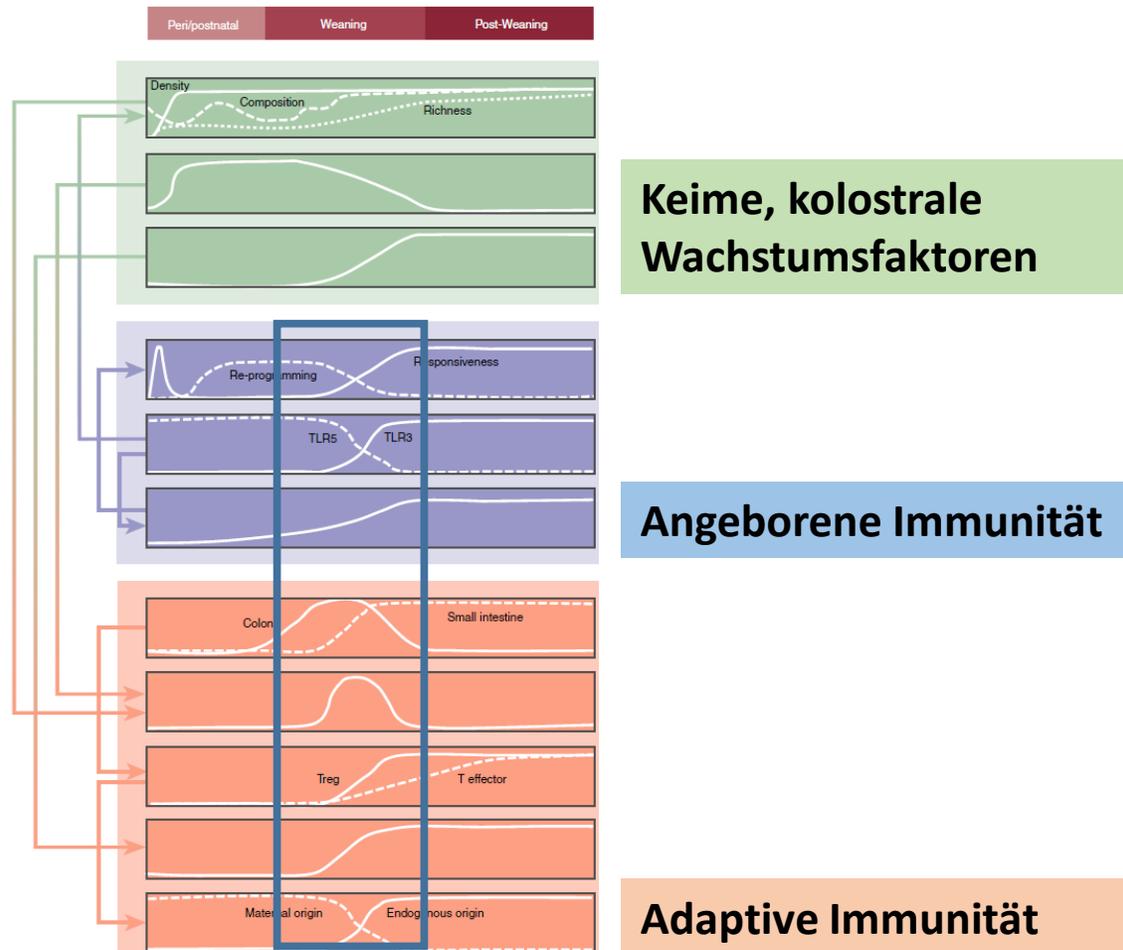


'Layered immunity' and the 'neonatal window of opportunity' – timed succession of non-redundant phases to establish mucosal host-microbial homeostasis after birth

Hornef and Torow, 2019, Immunology, 159, 15

**Deutliche Änderungen
Im Peripartum**

Haben Veränderungen beim Absetzen im Gefolge

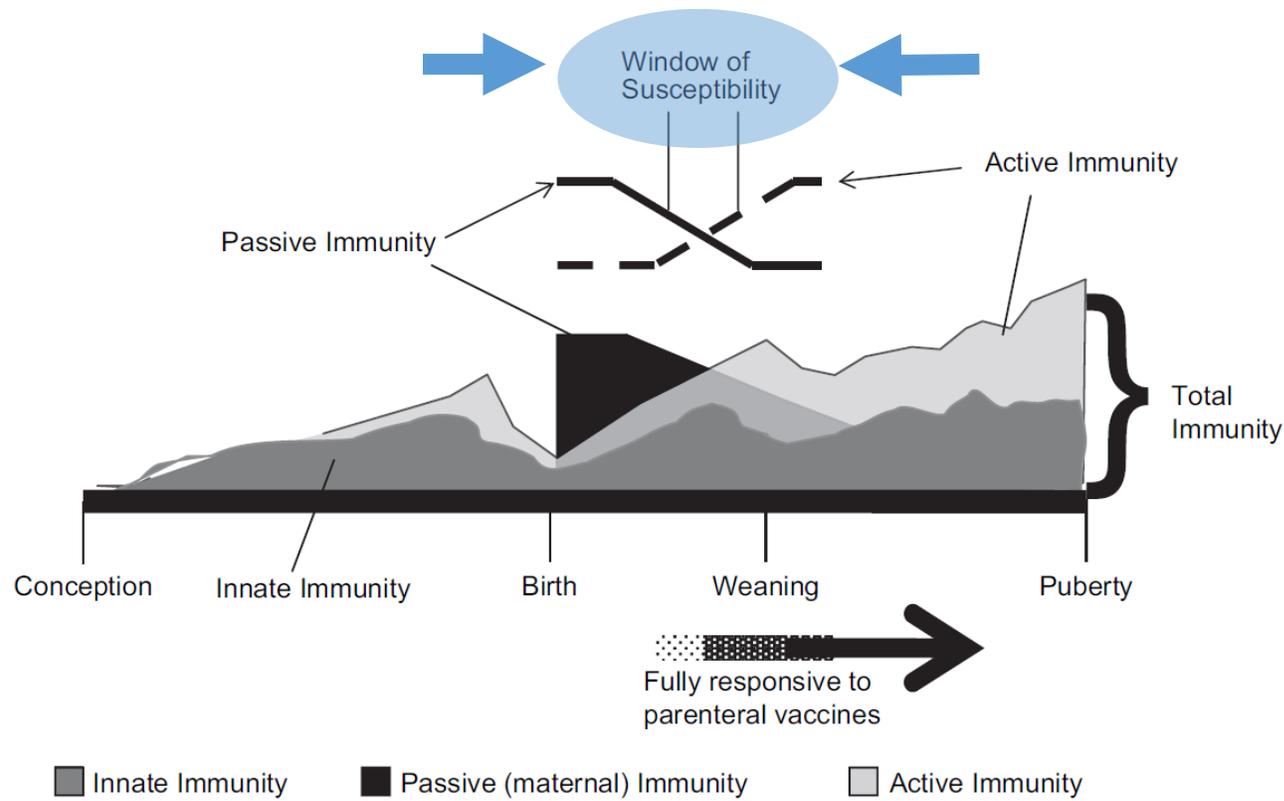


‘Layered immunity’ and the ‘neonatal window of opportunity’ – timed succession of non-redundant phases to establish mucosal host–microbial homeostasis after birth

Hornef and Torow, 2019, Immunology, 159, 15

Reaktionen beim Absetzen →

Das erinnert an das Fenster der Verletzlichkeit



Chase et al., 2008



Meinung

- *Das Fenster*
 - *hat seinen Ursprung in der prä- & postnatalen Programmierung*
- *ist nicht allein auf die adaptive Immunität begrenzt!*

Der Fokus liegt daher zunehmend auf der biologischen Aktivität von Kolostrum

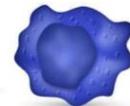
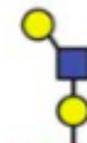
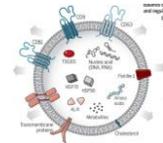
Schutz

Maternale Antikörper



Erziehung

Biologisch aktive Moleküle und Zellen

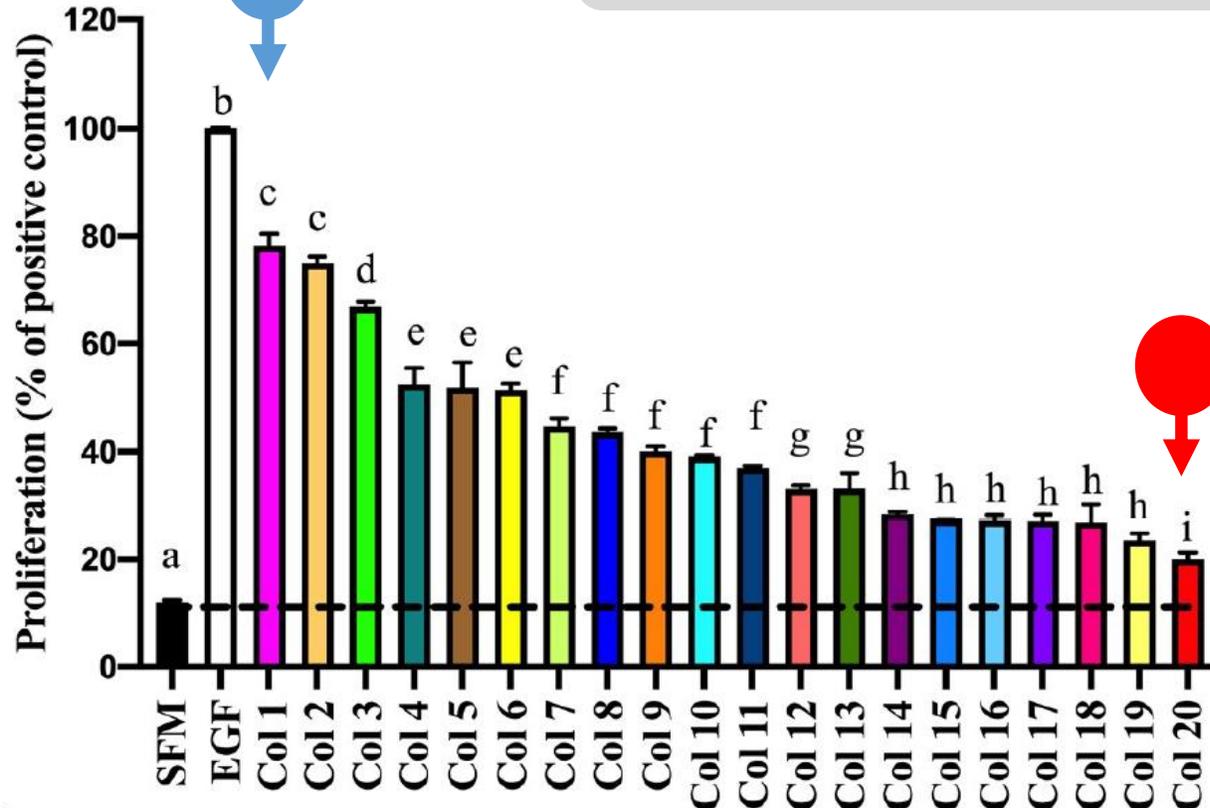


Die biologische Aktivität von Kolostrum

unterscheidet sich zwischen Kolostrum



Proliferationsförderung für Epithelzellen



Marked variability in bioactivity between commercially available bovine colostrum for human use; implications for clinical trials

Playford et al. 2020

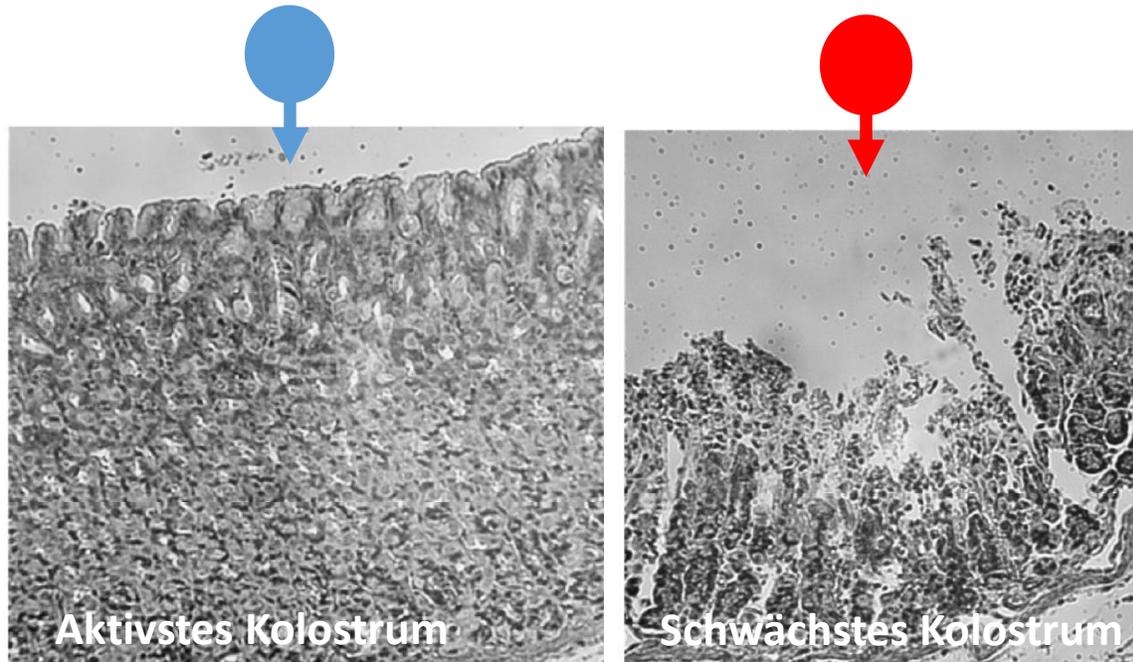
Die Unterschiede machen sich auch klinisch bemerkbar



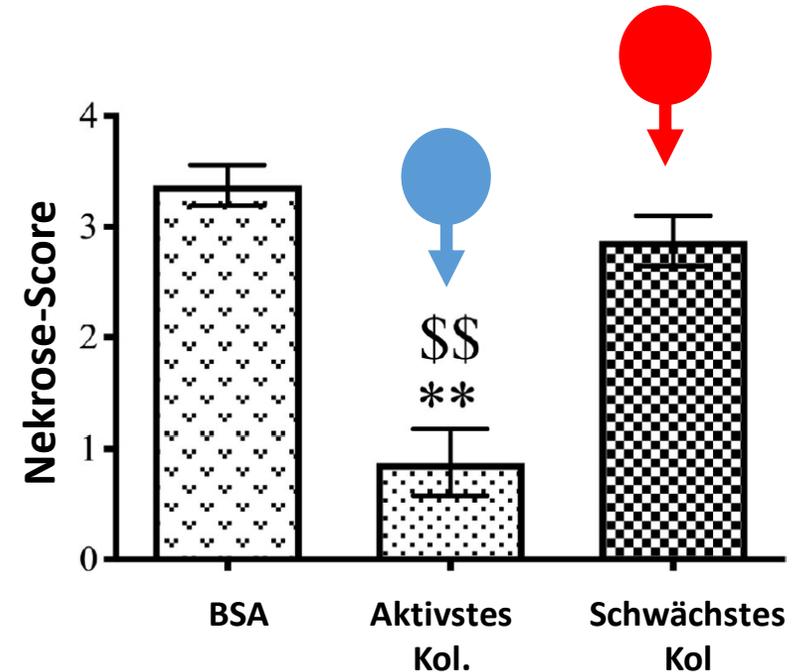
Die biologische Aktivität von Kolostrum

Unterschiede in der biologischen Aktivität äußern sich klinisch

Hier: NSAID-induzierte Magen-Ulzera



Playford et al. 2020

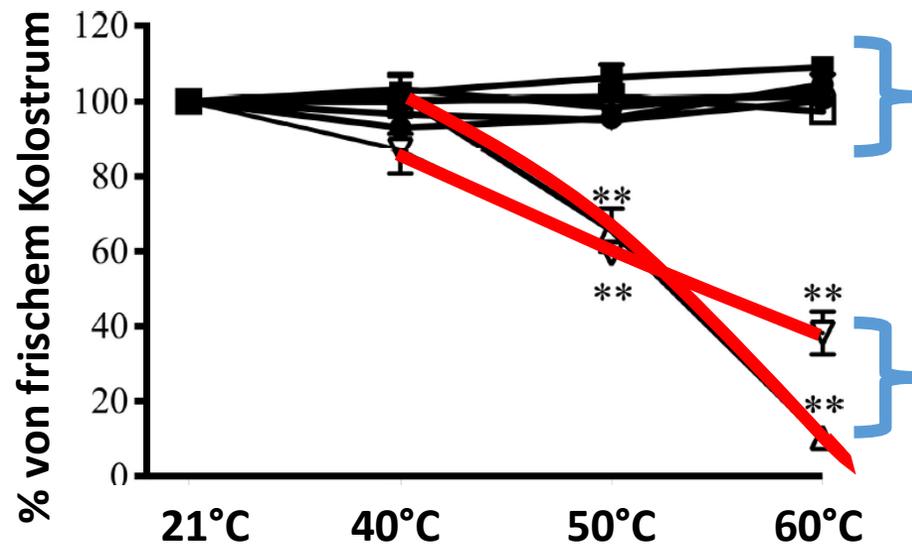


Die biologische Aktivität von Kolostrum

ist fragil



Verlust durch Hitzebehandlung



Immun-Reaktivität

EGF (▲), TGFβ (▼), Haptoglobin (●)
Betacellulin (■), IgG (○), IGF-1 (□).

Proliferation von Epithelzellen

Migration von Epithelzellen

Die biologische Aktivität von Kolostrum

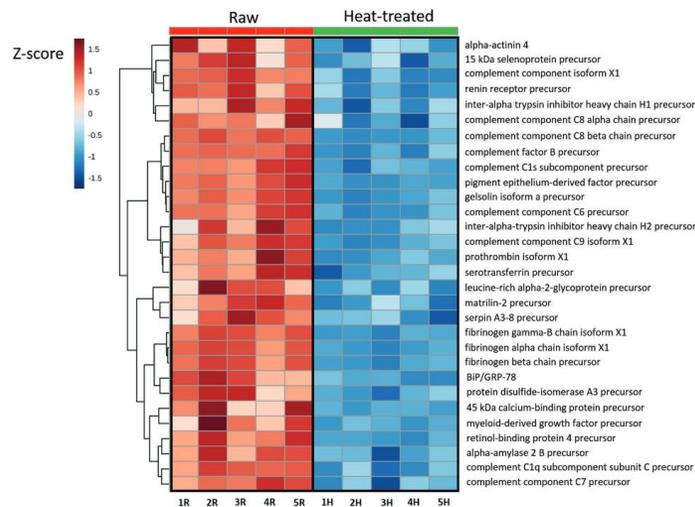
ist fragil



Verlust durch Hitzebehandlung

Heat treatment of bovine colostrum: I. Effects on bacterial and somatic cell counts, immunoglobulin, insulin, and IGF-I concentrations, as well as the colostrum proteome

Mann et al. 2020



IgG
Bakterienzahl



IgA, IGF-I,
Komplement-Komponenten
und weitere



“The change in several immunologically active proteins and growth factors may have biologically important effects on the developing immune system of the neonate”

Die biologische Aktivität von Kolostrum

scheint auch von der Immunreaktionslage der Kühe abzuhängen

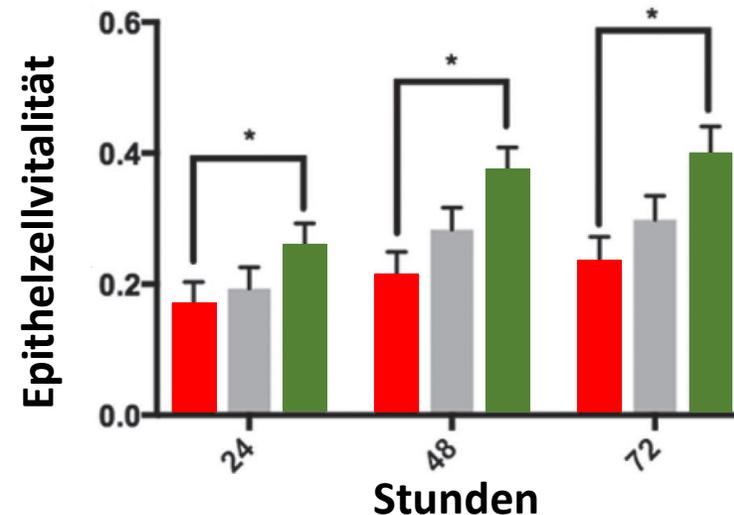
The bioactivity of colostrum and milk exosomes of high, average, and low immune responder cows on human intestinal epithelial cells

Ross et al. 2020

high immune response (HIR) Technologie

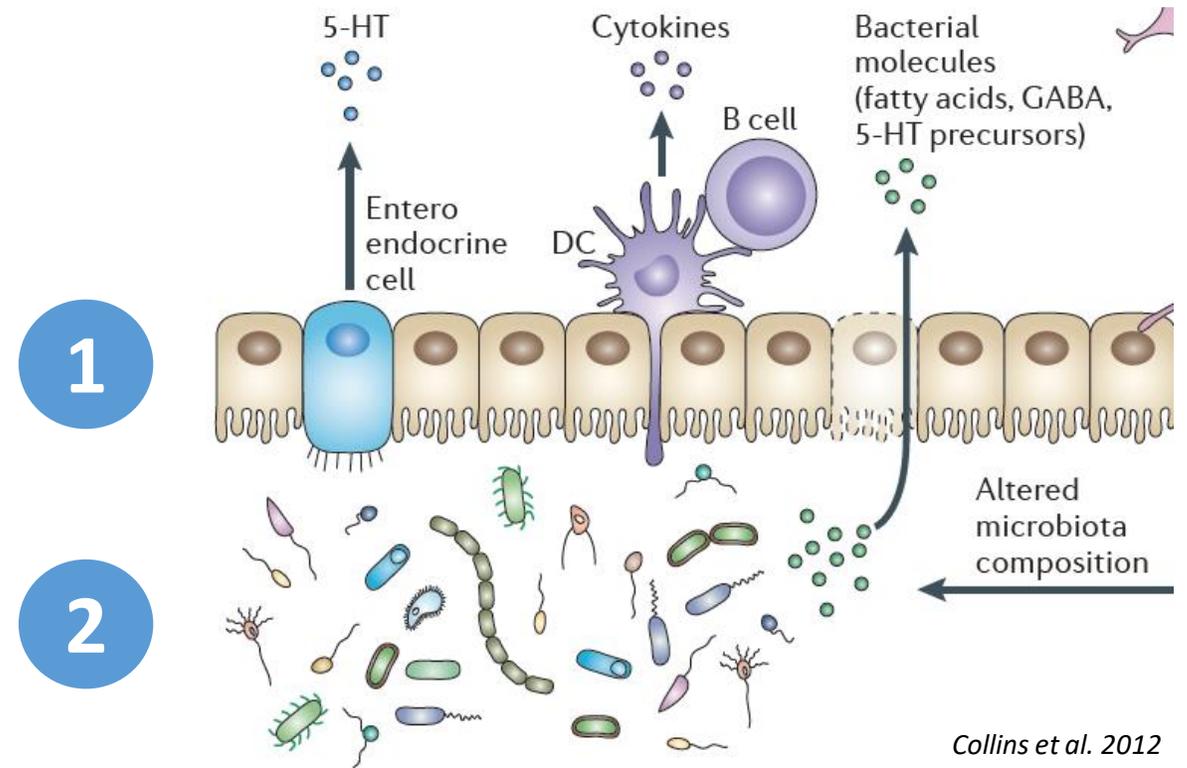
high 
average 
Low 
immune responders

Vitalität und Zell-Wachstum



Kapitel 5

Die programmierende Rolle des Darm-Mikrobioms



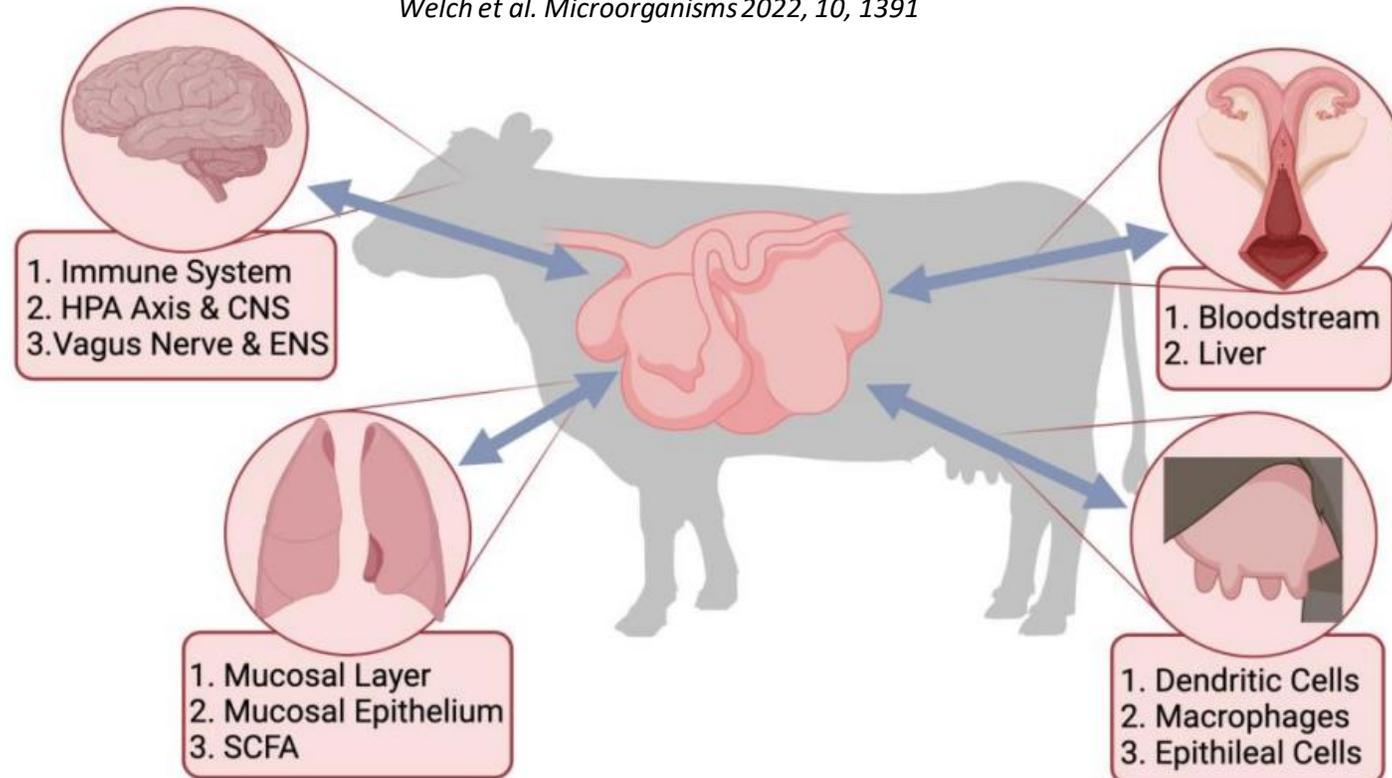
Der Darm & seine Keime

ein zentrales Ziel der Programmierung

Review

Utilizing the Gastrointestinal Microbiota to Modulate Cattle Health through the Microbiome-Gut-Organ Axes

Welch et al. Microorganisms 2022, 10, 1391



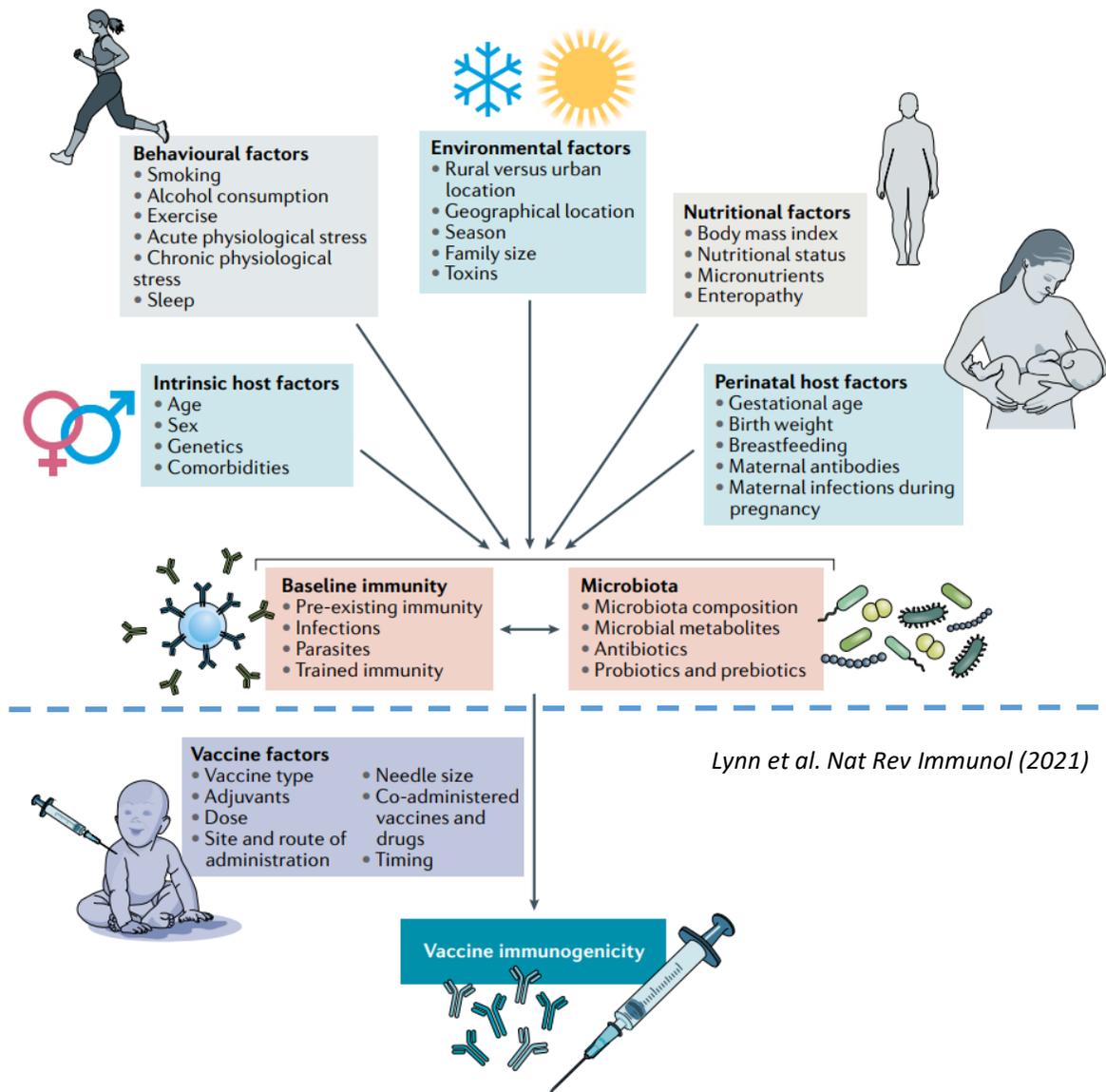
**Wechselseitige
Beziehungen**

Metaboliten des Darmmikrobioms steuern das Immunsystem in der Peripherie

Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms

David J. Lynn ^{1,2}✉, Saoirse C. Benson ^{1,2}, Miriam A. Lynn ¹ and Bali Pulendran ³

Nat. Rev. Immunol. 2022, 22(1):33-46. doi: 10.1038/s41577-021-00554-7



**Human-zentriert
bestens auf das Rind/das Kalb zu übertragen**

**1 Der erweiterte Blick auf das
Impfen**

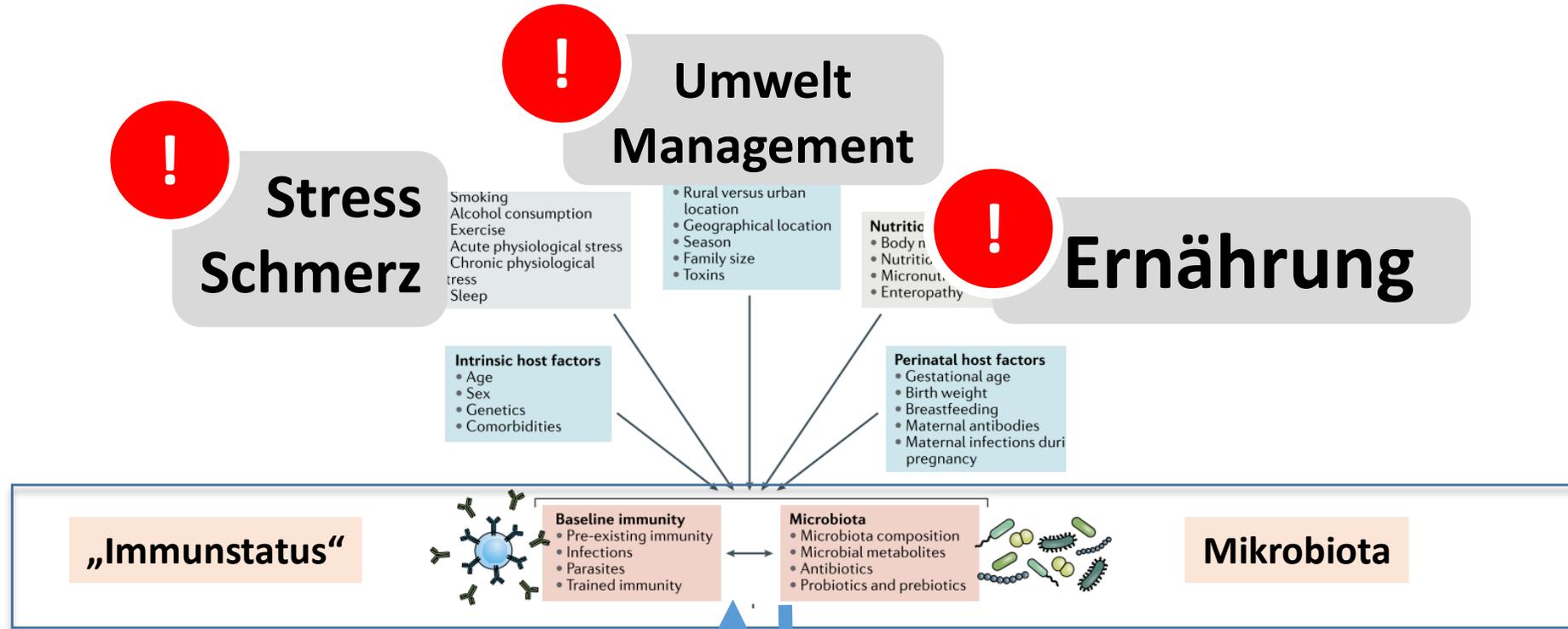
2 Stellschrauben des Immunsystems

**3 Auch: Steuerung von Antworten auf
Pathogene“**

**Sehr gute Übersicht über die
Rahmenbedingungen von Impferfolgen /
Mikrobiota sind eng mit dem
Immunsystem verbunden**

Fig. 2 | Factors with the potential to influence vaccine immunogenicity and/or efficacy. A range of intrinsic host

... auch bei Kälbern



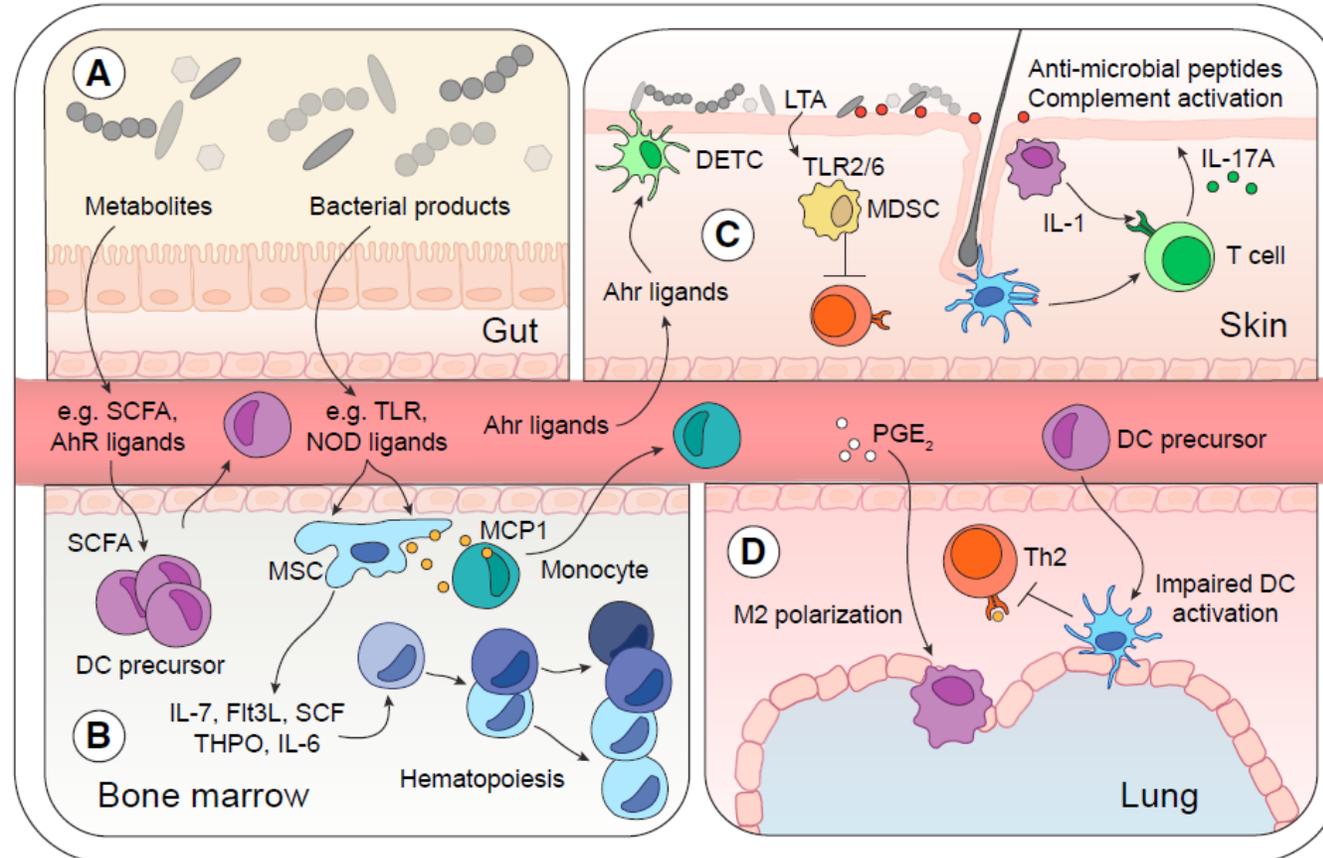
Nach: Lynn et al. *Nat Rev Immunol* (2021)



Antwort auf Erreger, Impfstoffe

Metaboliten des Darm-Mikrobioms steuern das Immunsystem in der Peripherie

Darm



Haut

z.B. Trichophytie

Knochenmark

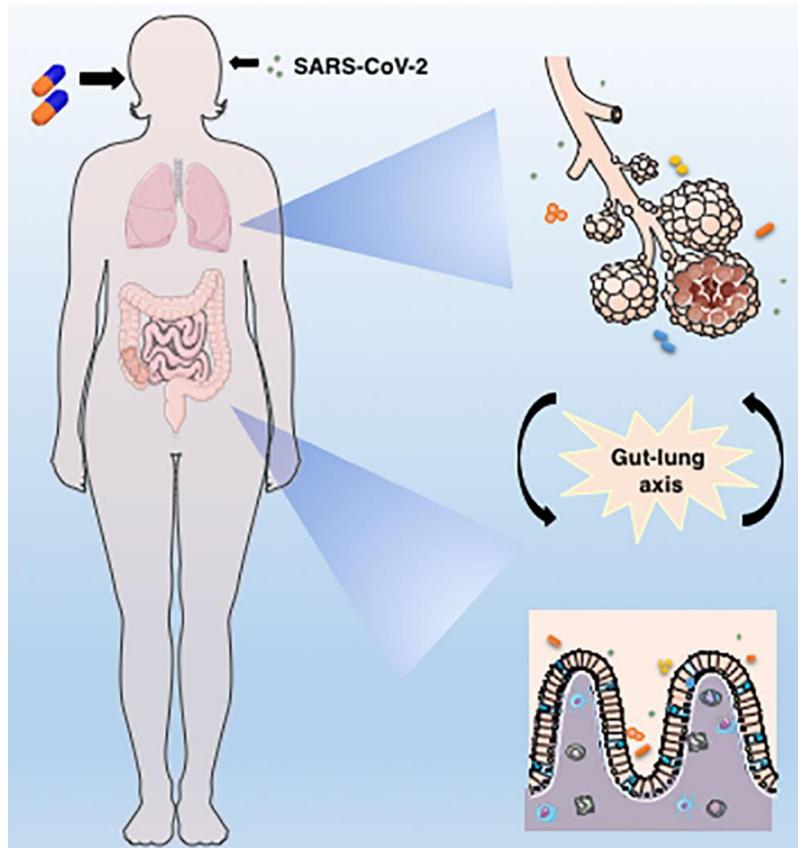
Hämatopoese

Lunge

z.B. Bov. Resp. Dis.
Sars-CoV-2



Metaboliten des Darmmikrobioms steuern das Immunsystem in der Peripherie



De Oliveira, 2021

(1) die antivirale angeborene Immunität im Atemtrakt (Epithelzellen, Makrophagen, dendritische Zellen)

(2) Impferfolge

Influence of the microbiota on vaccine effectiveness

Valdez et al., 2014

GUT MICROBIOTA PROVIDES A SOURCE OF NATURAL ADJUVANTS

Pabst & Hornef, 2014

Das Kolostrum/Milch-Management beeinflusst das Darmmikrobiom des Kalbes

Milch-Volumen

The effects of feeding high or low milk levels in early life on growth performance, fecal microbial count and metabolic and inflammatory status of Holstein female calves

Alimirzaei et al. 2020

LOW Past. Milch (10% BW) bis D 51

HIGH Milch (20% BW) für 3 Wo, 10% BW bis D 51

Mikrobiom (Lactobazillus ↑ E. coli ↓)

Entzündungen ↓

Fieber ↓, Behandlungstage ↓

Wachstum ↑

Zeitpunkt der Kolostrum-Versorgung

Altered mucosa-associated microbiota in the ileum and colon of neonatal calves in response to delayed first colostrum feeding

Ma et al. 2019

2 L past. Kolostrum

a) 45 min

b) 6 h

c) 12 h

n.d. Geburt

Enterococcus, Streptococcus, Faecalibacterium ↑
Lactobazillus ↓

Darm-Mukosa 51 h nach Fütt.

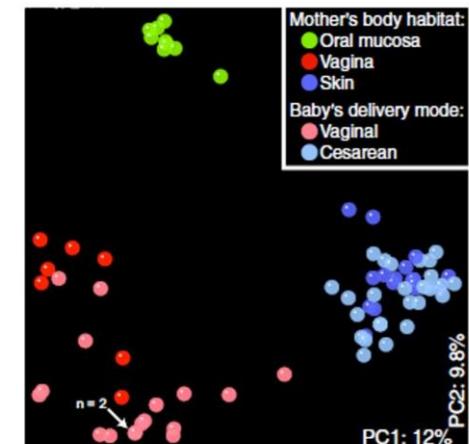
“ ... Mögliche Langzeit-Effekte auf die Darmgesundheit der Kälber...”

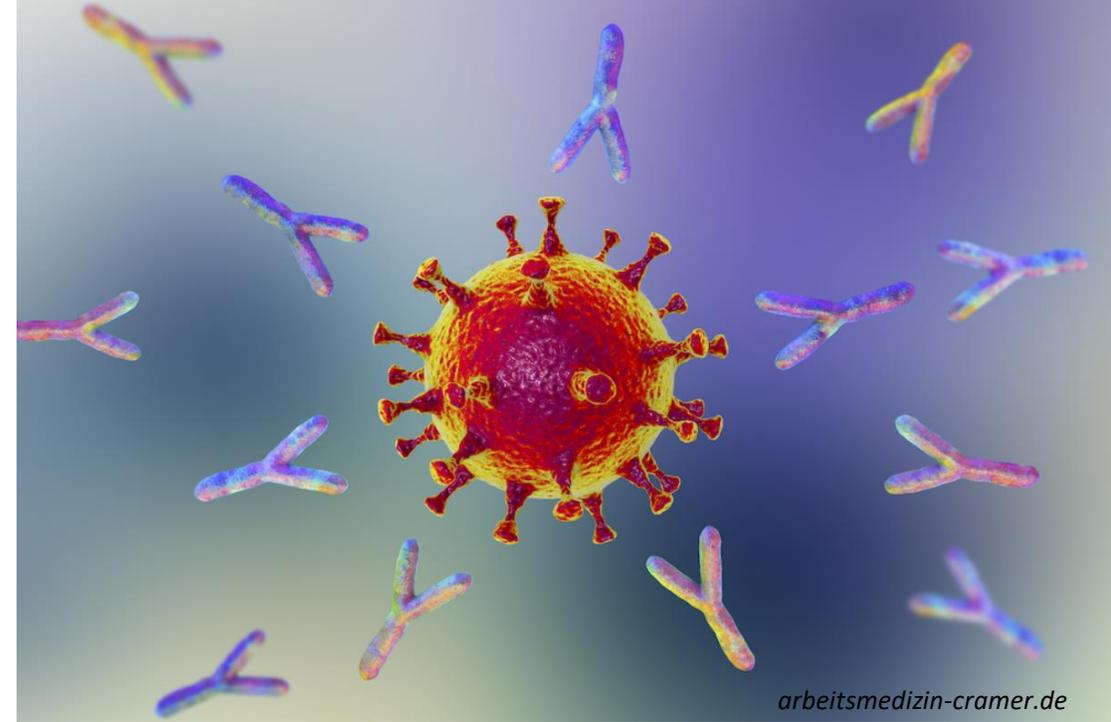
Woher bekommen Kälber ihr Mikrobiom?

Wie wird die Entwicklung gesteuert?

Spielen kolostrale Antikörper eine Rolle?

Birth mode impacts on microbiome

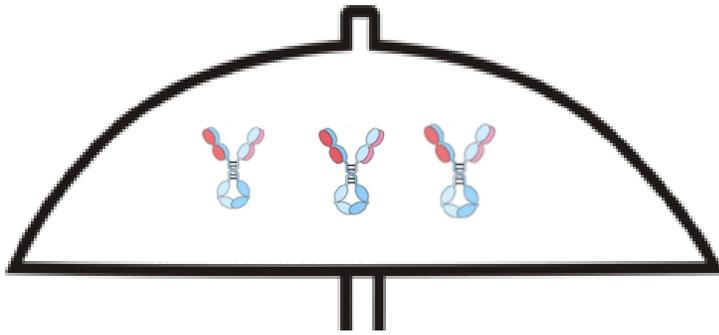




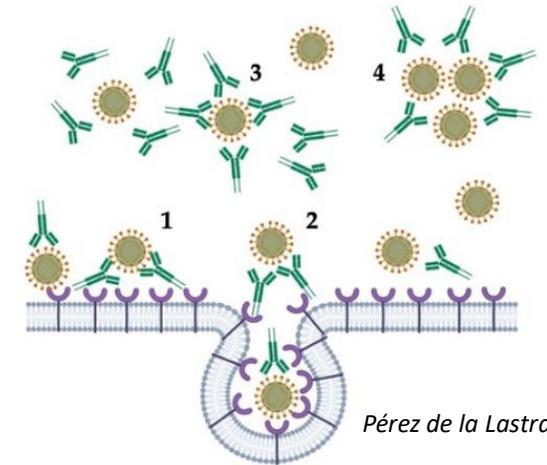
Kapitel 6

Kolostrale Antikörper und ihre Funktionen

Ist es wirklich „nur“ der Schutz?



Erziehung, Reifung,
Maturation, Modulation,
Programmierung



Schützende Antikörper-Funktionen

- Agglutination
- Hemmung der Adhäsion
- Hemmung der Infektion
- Hemmung der Replikation
- Neutralisation von Toxinen

Wenige Fakten über bovine maternale kolostrale Antikörper

Selektive Anreicherung von IgG1 und IgA im Kolostrum

	Kolostrum	Serum
IgG1	75	47
IgG2	5	39
IgA	9	2
IgM	11	12

← Das sollte die Kuh vorrangig gegen Erreger produzieren

← Vermeidung von Komplementvermittelten Prozessen im Kalb?

← Längere Persistenz im Darmtrakt? Lokaler Schutz?

← Wird kaum diskutiert?



VIELE Daten über Konzentrationen,
Konzentrations-Abfälle über die Zeit,
Rasse-Unterschiede



WENIG Daten über Titer
Erreger-spezifischer Antikörper

Wenige Fakten über maternale kolostrale Antikörper

- Antikörper **wirken lokal** im Darmtrakt
 - IgA ist rel. stabil (Proteolyse-resistent)
 - IgG ist partiell resistent gegenüber proteolytischem Verdau (viele Studien!)



Transition-Milch Fütterung lohnt sich unter diesem Aspekt

*“... average recovery of **intact IgG** following in vivo digestion or in vitro simulated digestion based on 15 published findings **was around 24%** and **none of the studies have reported the complete loss of Ig during digestion** (Balan, 2011)*

Wenige Fakten über maternale kolostrale Antikörper

- Antikörper werden **resorbiert** (passiver & aktiver Transport) **besonders in den ersten 6 Stunden (bis 24 h) p.n.**

Können AK dann überhaupt noch im Darm schützen?



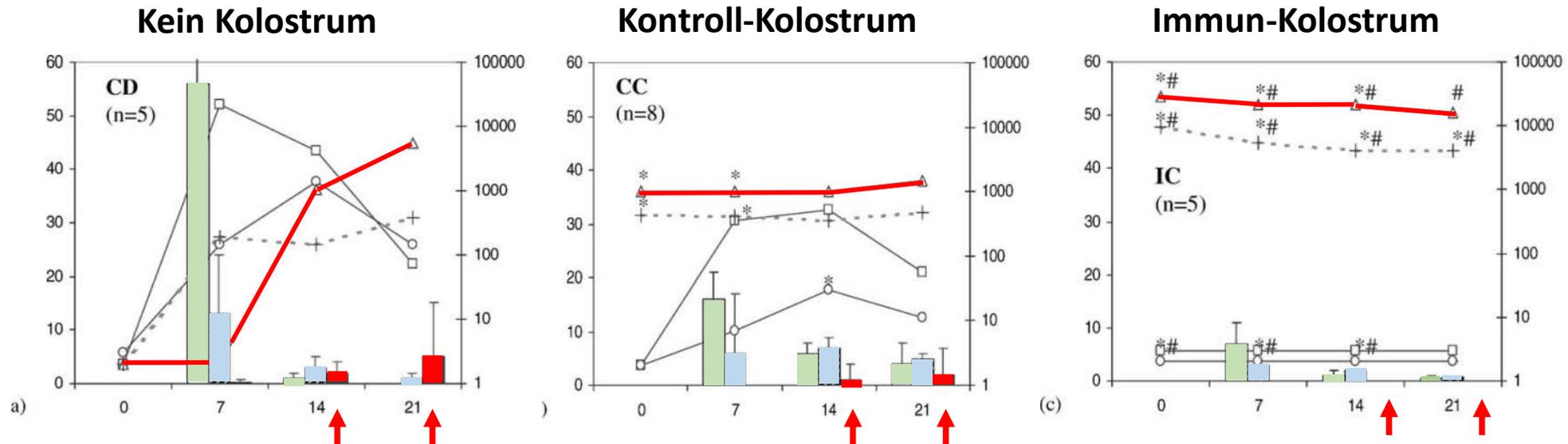
- Antikörper (auch IgG) können aus der Peripherie in das Darmlumen sezerniert werden **(Die Aufnahme ist also keine Einbahnstraße)**

Schöner Beleg hierfür:

Modulation by colostrum-acquired maternal antibodies of systemic and mucosal antibody responses to rotavirus in calves experimentally challenged with bovine rotavirus

Parenno et al. Vet. Immunol. Immunopathol., 2004

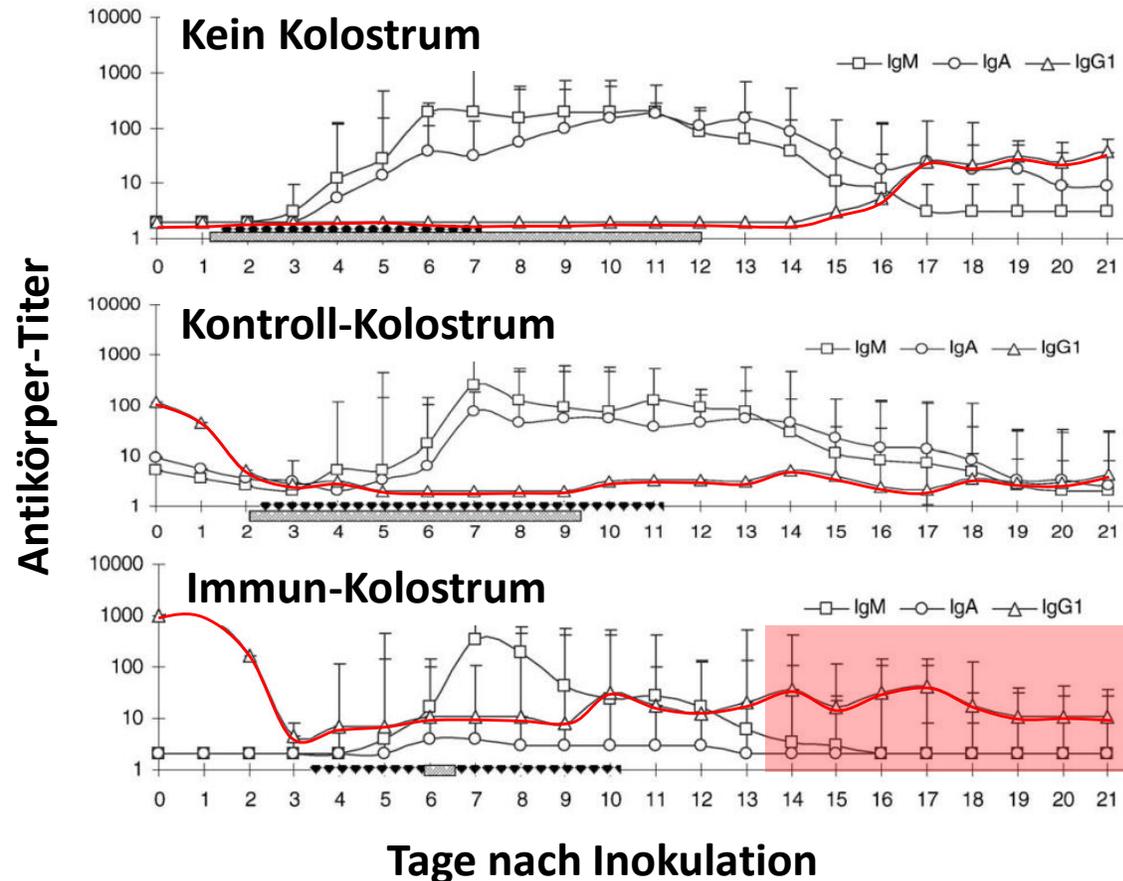
Rotavirus-spezifische Antikörper verhindern die Bildung Antigen-spezifischer Plasmazellen (ASC)



ASC: Antibody-secreting cells

— IgG1
■ IgG1+ ASC

ABER: Im Faeces sind IgG1-Titer nachweisbar



▼▼▼▼▼ Mean days of virus shedding
 ■ Mean days of diarrhea

IgG1-Präsenz im Fäzes
Bei Abwesenheit von Plasmazellen
= Serum -> Darm-Transfer

Wenn der Regenschirm-Schutz über kolostrale Antikörper so wichtig ist: wie schafft man das?

Erfolg

1. Wir gehen davon aus, dass die Kühe gegen die Erreger in der Umwelt Antikörper bilden

Unsicher!

2. Wir impfen die Kühe gegen die Erreger

Sicher?

3. Wir geben/supplementieren den Kälbern die Erreger-spezifischen Antikörper

Sicher!

Impfen trächtiger Kühe gegen Kälber-Durchfall

2022

RESEARCH

Open Access

Implementation of a pre-calving vaccination programme against rotavirus, coronavirus and enterotoxigenic *Escherichia coli* (F5) and association with dairy calf survival

Vidu & Motus, 2022

Beeindruckend & erschreckend!

To the authors' knowledge, this is the **first field study** providing an overview of on-farm implementation practices of a pre-calving vaccination programme against bovine rotavirus, bovine coronavirus and ETEC

Details der Impfung

(Rota, Corona, Coli)

2 *Öl-adjuvantierte Impfstoffe*

Bovigen Scour (Virbac)

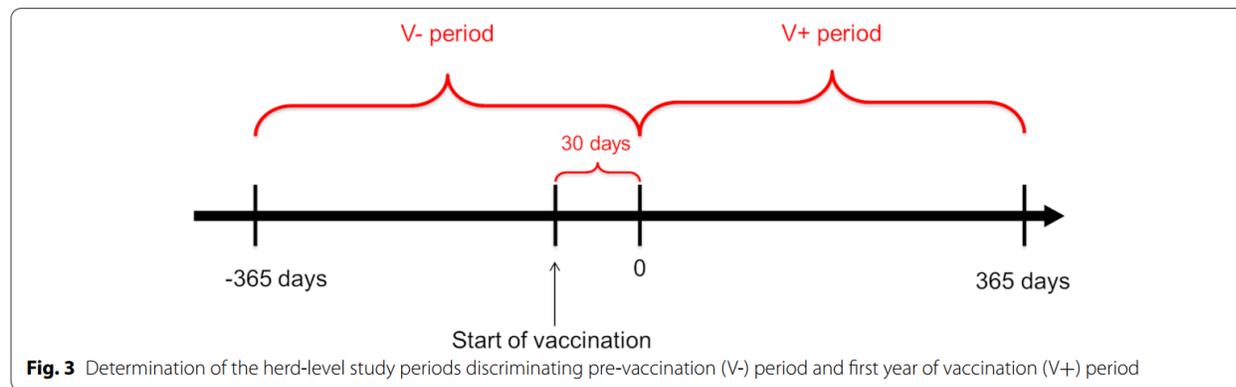
Rotavec Corona (MSD)

Montanide ISA 206

Mineralöl/Alum

Nicht erwähnt oder diskutiert

Impfung **3-12 Wo vor der Kalbung** →



... some heifers might have been vaccinated too close to calving ...
... resulting in lower antibody titers in the colostrum and TM ...

Impfgruppen

Transition Milk (TM) von
geimpften Kühen

CEU:

Complete Extended PVP

Impfung Kühe & Färsen **3-12 W** vor Kalbezeitpunkt

>= 14 Tage

CSU:

Complete Standard Users

Impfung Kühe & Färsen **3-12 W** vor Kalbezeitpunkt

< 14 Tage

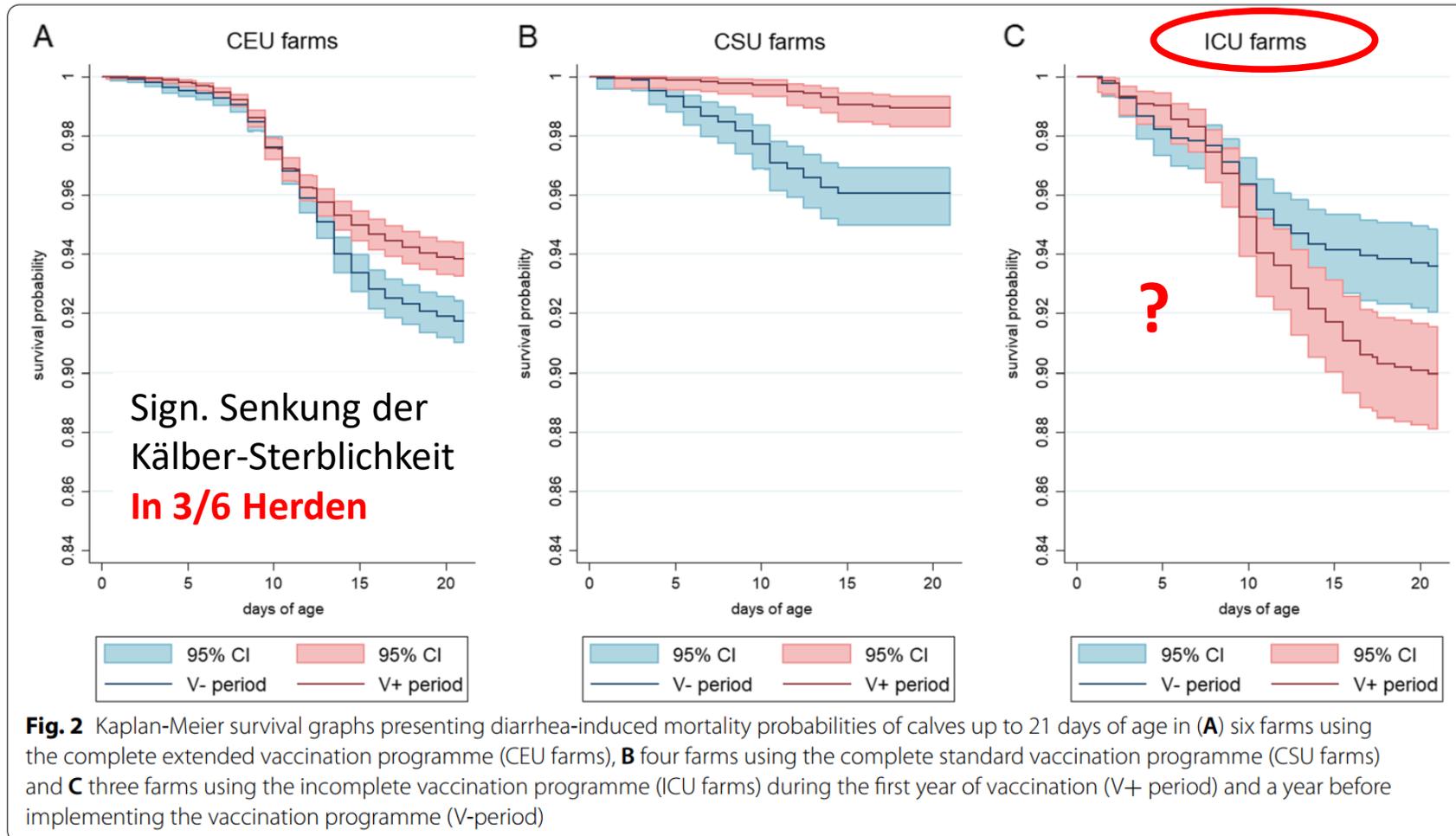
ICU:

InComplete Users

*Farms that did not follow the vaccination
instructions*

< 14 Tage

Impfung KANN einen positiven Einfluss haben – MUSS aber nicht! **substantial herd effect**



Starke Heterogenität im Kolostrum-Management!

CSU ICU CEU CEU CEU CSU CEU CSU ICU CSU ICU CEU CEU CSU CSU

Table 4 Calf feeding practices in 15 Estonian dairy herds implementing a pre-calving vaccination programme

Variable	Category	Farm number															Total (n)	% of farms	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
Time of the first colostrum feeding (hours after birth)	<1	x		x	x	x										x	x	6	40%
	1-2						x	x	x	x	x	x	x	x				8	53%
	>4		x															1	7%
Amount of colostrum fed during the first feeding (liters)	2		x		x			x					x	x				5	33%
	2.5						x											1	7%
	3	x		x						x	x	x			x	x	7	47%	
	4					x		x										2	13%
Method of feeding the first colostrum	Nipple bottle	x	x		x		x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	12	80%
	Esophageal tube			x	x	x		x				x	x		x			7	47%
	Suckling		x															1	7%
Calf milk feeds during the first 14 days	TM ^a			x	x	x		x					x	x				6	40%
	TM ^a and MR ^b								x	x	x	x				x		5	33%
	TM ^a and mix of TM ^a /MR ^b	x																1	7%
	TM ^a and BTM ^c															x		1	7%
	TM ^a and WM ^d or mix of WM ^d /MR ^b		x				x											2	13%
Duration of feeding TM ^a	Days	4	7	14	21	14	7	90	6	2	7	1	14	30	4	3	-	-	



Konsequenzen für das Kolostrum-Management *was steigert die passive Immunität?*

Colostrum management practices that improve the transfer of passive immunity in neonatal dairy calves: A scoping review

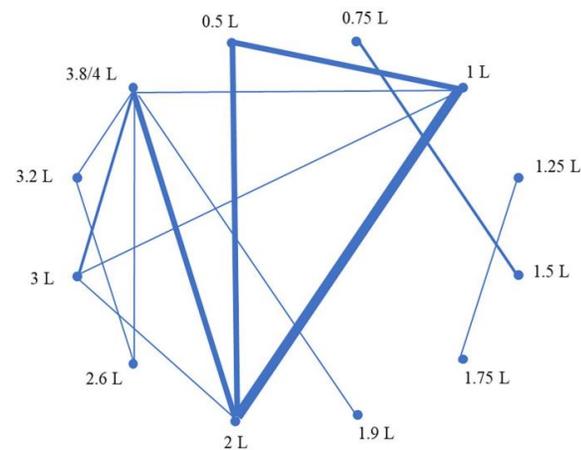
T. Uyama^{1*}, D. F. Kelton¹, C. B. Winder¹, J. Dunn¹, H. M. Goetz¹, S. J. LeBlanc¹, J. T. McClure², D. L. Renaud¹

2022 PLoS ONE 17(6): e0269824.

Vergleiche in kontrollierten Studien

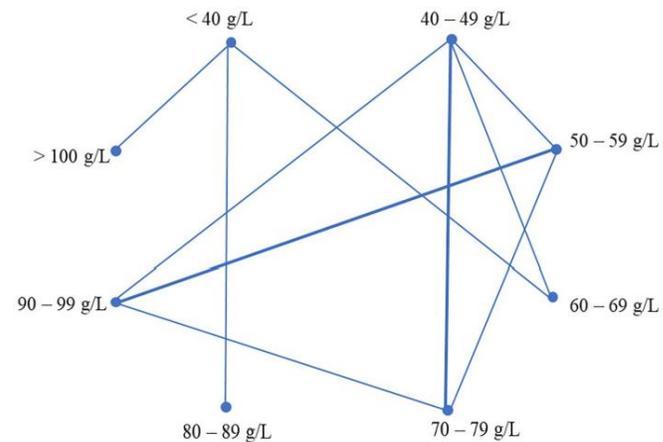
17

Volumen



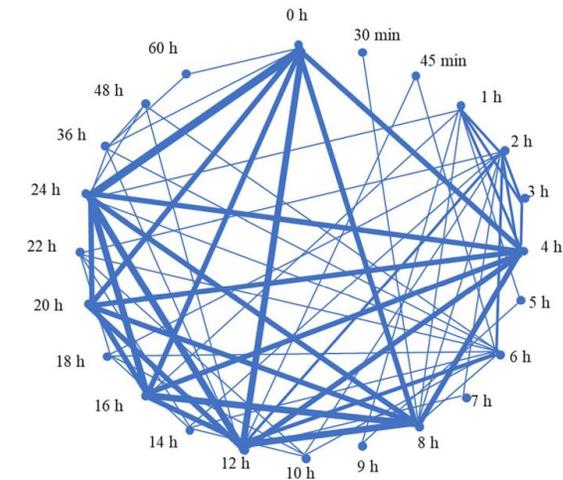
24

Qualität



21

Versorgungszeit



UND

Prepartum diet (31)
Heat treatment (25)
Thermal stress or calving season (7)
Dam parity (21)
Dam breed (7)

Dam vaccination (6)
Housing the calves with dams (9)
Method of colostrum feeding (11)
Colostrum storage (5)
Bacterial contamination (5)

Extended colostrum feeding (4)
Dry cow period length (2)
Calving difficulty (1)

Kolostrum-Management

“Few studies provided evidence for the recent guidelines

suggesting that calves be fed at least 10% of their body weight at first feeding within 2 h of birth, and dairy calves be fed 4 L of good-quality colostrum within 12 h of birth.”

“More controlled trials should be conducted to provide evidence on the support of current recommendations.”

“Colostrum quality was not defined uniformly across the studies...”

“Half of the controlled studies on the early timing of feeding colostrum were conducted more than 40 years ago, which could increase the heterogeneity in management practices other than the colostrum.”

“The association between bacterial load in the colostrum and the level of TPI in calves was rarely studied and remains a knowledge gap.”

Workaround: Die orale Supplementierung mit kommerziellen Antikörper-Präparaten



immucell.com

FEATURES

- 100% bovine antibodies from colostrum
 - Vaccination concept perfected
- Immediate protection
- Consistent guaranteed antibody levels



Biokema.ch

Kolostrum enthält nicht *NUR* Erreger-spezifische Antikörper

Was machen die dann, außer das Kalb als Proteine zu ernähren?

Impact of oral immunoglobulins on animal health—A review

Balan et al. 2018

A) Erreger-spezifische AK haben günstige, indirekte Effekte

Bindung an den Erreger

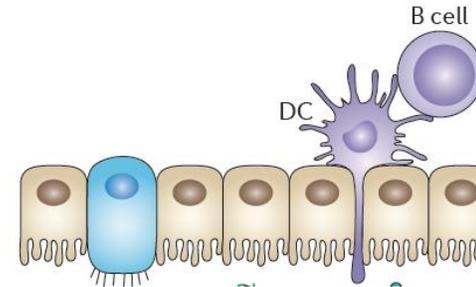
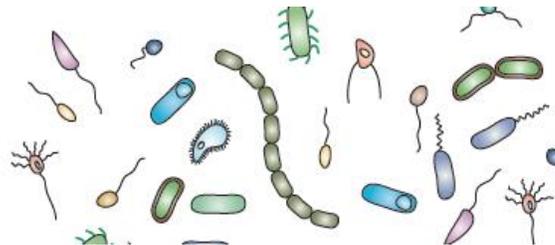
Hemmung der Adhäsion
Hemmung der Infektion
Hemmung der Replikation

Indirekte Effekte

Fehlprogrammierung von Wirtszellen wird vermieden

Indirekte Effekt

Kommensalen können sich besser entwickeln
Das Darm-Mikrobiom entwickelt sich ungestörter



! Effekte gehen
Über den Schutz
Hinaus!

B) Erreger-unspezifische Antikörper haben sehr viele positive Effekte

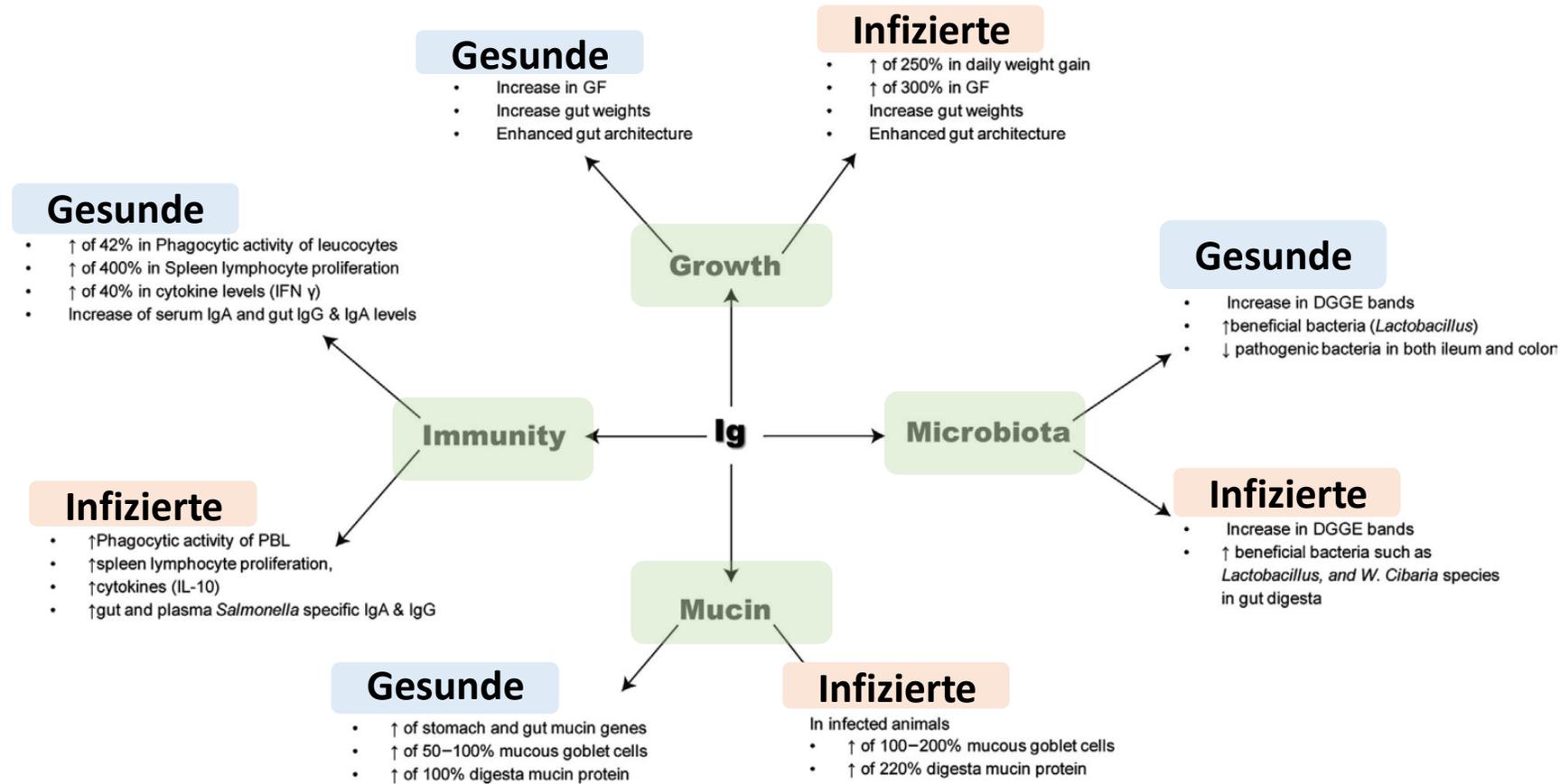
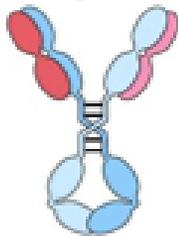


FIGURE 1 Schematic diagram showing the effect of Ig in a normal and in infected animals. Ig, Immunoglobulins; GF, Gain:Feed ratio or feed efficiency; DGGE, Denatured gradient gel electrophoresis; PBL, Peripheral blood leucocytes

Vorläufige Synthese

**Schutz &
Erziehung**

Maternale Antikörper



Erziehung

Biologisch aktive Moleküle und Zellen



Korrelationen und relative Bedeutungen sind noch völlig unklar!

Finis! 😊

