

דו"ח לתכנית מחקר מספר 362037214

שנת המחקר: _____ שניה _____ מתוך _____ שנתים

דו"ח מדעי מסכם לתכנית 14-0372-362

ניטור סגנון ההתמודדות, המזג והתגובה לעקה של עגלים יונקים כמפתח להקטנת התחלואה ב BRD ולהגברת היצרנות

Monitoring suckling calves' coping style, temperament and stress response - a key element to reduce BRD and increase productivity

מוגש למדען הראשי של משרד החקלאות

ע"י אריאל שבתאי ואילן הלחמי

תקציר מדעי של תכנית המחקר

תחלואה ותמותה מקומפלקס מחלות דרכי הנשימה בבקר (Bovine Respiratory Disease; BRD) מהוות את הנזק הבריאותי והכלכלי המשמעותי ביותר בעגלי מפטמה בכל העולם. בארץ נוסף לכך גם הפסד כספי שנתי של כ 40 מיליון ש"ח בגין פגיעה בכשרות הבשר. התפתחות BRD בעגלים צעירים מואצת על ידי גורמי עקה, שהבולטים שביניהם הם העברת עגלים ממקום למקום וגמילה. אולם, לא כל הפרטים מגיבים באופן דומה לעקה. בעולם נמצאה תגובה לחשיפה לוירוסים גורמי BRD הנבדלת באופן ניכר בחומרת הסימפטומים הקליניים של פרטים בני אותו גיל ומאותה סביבת גידול. בעלי חיים נבדלים מאוד במזג (temperament) שלהם, עובדה המשפיעה על תגובתם לעקה. בעגלים דווח על קשר חיובי בין מזג רגשני (אגרסיבי) ורמות קורטיזול. כך, שונות במזג עשויה להיות גורם חשוב המצוי upstream לתגובה לעקה ומוססת אותה. באופן דומה, עקה ידועה בהשפעתה על מערכת החיסון התאית וההומורלית. כך, ההשפעה של עקה על התגובה החיסונית עשויה להיות גורם חשוב המצוי downstream ומתווך את השפעת העקה על הרגישות לתחלואה. היררכיית הגורמים הקושרת מזג לרגישות לתחלואה מופיעה בתרשים הבא:

סגנון התמודדות ← מזג ← תגובה לעקה ← תגובה חיסונית ← רגישות לתחלואה

בנוסף להשפעות על הרגישות לתחלואה, הגברת הפרשת קורטיזול כתוצאה של מזג רגשני מפחיתה את שיעור ההזנה ותוספת המשקל. מתוך האמור לעיל ניתן לשער כי שונות בתגובה לעקה עשויה להיות מרכיב חשוב בשונות הרגישות לתחלואה, וכי הבנת מקור השונות הזאת יכולה לספק מידע לריסון BRD. מטרת המחקר של שנה זאת היא לבחון את ההשערה האם שונות בתגובה לעקה יכולה להסביר חלק מהשונות הפרטנית ברגישות לתחלואה ב BRD. התוצאות המובאות בדו"ח זה מעידות כי בנוסף לריכוז הנוגדנים בסרום גם לפוטנציאל החיזור של הפלסמה חשיבות מכרעת בהקניית כושר התמודדות עם תחלואה עתידית. בשונה מהתוצאות הביוכימיות הנ"ל, המתייחסות לתגובה לעקה, לא ניכר מהמבחנים ההתנהגותיים שנבחנו במחקר זה בעגלים בגיל ינקות, כי יש בהם כדי לנבא תחלואה עתידית ב BRD. ניתן להניח כי ההיררכיה המוצגת בתרשים הנ"ל, לא זו בלבד שאינה לינארית אלא גם

לא קושרת בין משתנים המגדירים מזג לרגישות לתחלואה. אין להוציא מכלל אפשרות כי התפתחות המזג באה לידי ביטוי בגילאים מאוחרים יותר מאלה שנבחנו בעבודה זאת.

.....

הצהרת החוקר הראשי:

**הממצאים בדו"ח זה הינם תוצאות ניסויים.
הניסויים מהווים המלצות לחקלאים: לא**

***במידה וכן, על החוקר להמציא פרטים על הגוף שבאמצעותו מופץ הידע (כמו:
שה"ם)**

חתימת החוקר _____ תאריך: _____

רשימת פרסומים שנבעו מהמחקר:

- 1.
- 2.

מבוא ותאור הבעיה

השונות הרחבה בכיטויי תחלואה בקרב עגלים בגיל וסביבה דומים היא תופעה כללית וידועה. הבנת מקורות השונות הזאת יכולה לספק בסיס מידע לבקרה של תחלואה בחיות משק. קומפלקס מחלות הנשימה בבקר (BRD) מדגים את הבעייתיות הזאת. תמותה ותחלואה מ BRD בעגלים צעירים מהוות את הבעיות הבריאותיות והכלכליות הגדולות ביותר במפטמות בכל העולם. בארץ נוסף לכך גם הפסד כספי שנתי של כ 40 מיליון ₪ בגין פגיעה בכשרות הבשר. ובכל זאת, עגלים בגיל ובסביבת גידול דומים הנחשפים לוירוסים מחוללי BRD, נבדלים מאוד באם הם יפתחו את המחלה כמו גם בחומרת הסימפטומים הקליניים שלה. בעגלים צעירים התפתחות BRD מואצת ע"י גורמי עקה. כך, שונות בתגובה לעקה עשויה להיות מרכיב עיקרי ברגישות לתחלואה.

בעלי חיים נבדלים במזג (temperament) שלהם, והשוני במזג משפיע בתורו על התגובה לעקה. כך, שונות במזג עשויה להיות גורם חשוב המצוי upstream לתגובה לעקה ומווסת אותה. באופן דומה, עקה ידועה בהשפעתה על מערכת החיסון התאית וההומורלית. כך, ההשפעה של עקה על התגובה החיסונית עשויה להיות גורם חשוב המצוי downstream ומתווך את השפעת העקה על הרגישות לתחלואה. מחקרים בחיות בר הראו שני סגנונות התמודדות (coping style) שונים בתגובה לעקה: "פרו-אקטיבי" (pro-active) ו"ראקטיבי" (reactive). במצבי עקה, בע"ח "פרו-אקטיביים" מראים תוקפנות, פעילות כללית ותגובה סימפטטית גבוהים יותר, בעוד שבע"ח "ראקטיביים" מתאפיינים בפעילות נמוכה, הימנעות ופעילות פרסימפטטית. שני סגנונות ההתמודדות הנ"ל גורמים להבדלים גדולים, איכותיים וכמותיים, בהפרשת ספקטרום רחב של חומרים (אנדוגניים) בגוף תחת תנאי עקה, בעלי השפעות על התגובה החיסונית ופתוגניות של חיידקים, ודרך כך על הרגישות לתחלואה.

להלן, סקירה ספרותית להבהרת הקומפוננטות השונות של הנושא המוצג והקשר ביניהן:

תוצרי עקה ותחלואה:

מספר רב של מחקרים דן בהשפעה השלילית של עקה על העמידות לתחלואה באדם, חיות מודל וחיות משק. התגובה לעקה גורמת להפרשה של מגוון חומרים: הורמונאליים, נוירו-כימיקלים ונוירופפטידים. הפרשת חומרים אלה מעודדת פתוגניות ע"י שיבוש תפקוד מערכת החיסון (Blecha et al., 1984; Freestone et al., 1999; 2008; Freestone and Lyte, 2010; Anderson and Armstrong, 2008). שיבוש התגובה החיסונית מעודד רפליקציה של וירוסים שונים, מה שמוליך להדבקה ויראלית ראשונית (Reiche et al., 2004). ההדבקה הויראלית הראשונית הזאת משמשת כגורם עקה שניוני שמגרה הפרשה של תוצרי עקה, שבתורם מעודדים הדבקה חיידקית שניונית והופעה של סימפטומים חמורים. התגובה לעקה נבדלת באופן ניכר בין פרטים של אותה אוכלוסיה (Gaully et al., 2001; Muller et al., 2003; Curley et al., 2006; King et al., 2006). כך, שונות בתגובה

ההורמונאלית לעקה יכול להיות מקור חשוב של שונות ברגישות לתחלואה. מתן תוקף להיפותזה אודות הקשר בין תגובה לעקה ורגישות לתחלואה יקבע כי הפחתת העקה או התגובה לעקה עשויים להיות גורמי מפתח בהפחתת שכיחות התחלואה.

מזג (temperament) ותגובה לעקה:

תגובות אנדוקריניות מציר ה HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) מסייעות בהתמודדות עם גורמי עקה, וריכוזי קורטיזול בפלסמה מהווים אינדיקטור מקובל לפעילות של ציר ה HPA. מתאם חיובי בין מידת הרגשנות של המזג ורמות הקורטיזול דווח בהרחבה בבקר לבשר (Cooke et al., 2010), בין היתר בעגלי ופרי Brahma, Pirenaica ו Prada de Montana (Stahringer et al., 1990; Lay et al., 1992; Fell et al., 1999; Curley et al., 2006; King et al., 2006; Burdick et al., 2008; Blanco et al., 2009). בנוסף להשפעות על הרגישות לתחלואה, עליה בריכוז הקורטיזול כתוצאה של מזג רגשני, מצויה במתאם עם ירידה בהזנה ובקצב הגדילה, כמו גם עם ירידה בביצועי הרבייה של נקבות (Cooke et al., 2010).

סגנון התמודדות (coping style):

מחקרים בחולייתנים מאוכלוסיות הבר מראים כי כאשר הם מאתגרים בגורמי עקה, אינדיבידואלים מאותה אוכלוסייה מפגינים שני סגנונות התמודדות שונים, שכל אחד מהם מייצג סדרה קורלטיבית של תגובות פיסיוולוגיות והתנהגותיות (Koolhaus, 2007; Koolhaus et al., 1999, 2007). בעלי חיים פרו-אקטיביים (proactive) מאופיינים בתוקפנות (aggression) ובשפעול של מערכת העצבים הסימפטטית, ואילו בעלי חיים ראקטיביים (reactive) מאופיינים בהימנעות ובשפעול של הציר הפרסימפטטי-היפותלמי. בתגובה לאתגרים דלקתיים (inflammatory), ביטוי של 4 מתוך 6 גנים שנבחנו במוחות קרפיונים השתנה באופן מנוגד בדגים עם סגנון התמודדות שונה (MacKenzie et al., 2009). הבדלים אלה בביטוי הגנים עשויים להשתקף במערכת החיסון כמו גם ברגישות לתחלואה: בניסויים נפרדים, חולדות, חזירים ועכברים ראקטיביים היו בעלי תגובה חיסונית תאית נמוכה יותר (Koolhaus, 2008).

בשעה שאוכלוסיות של חיות בר מציגות פיזור בי-מודלי ברור של התנהגויות המיוחסות לסגנון ההתמודדות שיכול להיות מיוחס לכשירות הכללית (overall fitness) של בעה"ח, לא ברור באיזה מידה פיזור זה נשמר באוכלוסיות מבויתות (Koolhaus, 2007). אולם, הממצא עליו דווחנו לאחרונה (Eitam et al., 2010), לפיו ניתן לסווג עגלים צעירים כמגיבים או לא מגיבים לעקת העברה, על פי ריכוז הקורטיזול וחלבוני עקת החום, עשוי לשקף תופעה שביסודה מונח הפיזור הבי-מודלי של סגנונות ההתמודדות. בדומה, ממצאים מאוניברסיטת Texas A&M המציגים פיזור בי-מודלי של מרכיבי מזג שונים במכלואי Angus X Nelore (Prof. Clare Gill, Personal communication), יכול להעיד, כי לפחות בבקר מבוית, נשמר הפיזור הבי-מודלי של סגנון ההתמודדות.

מחלות דרכי נשימה בבקר (BRD):

קומפלקס מחלות דרכי הנשימה בבקר, המכונה בשם כללי (Bovine Respiratory Disease; BRD) ונגרם פעמים רבות עקב שינויים חריפים בממשק הבקר ובעקבות העברתו ממקומו ("Shipping fever"), גורם לשני שלישים ממקרי התחלואה ולכ- 10% ממקרי התמותה של בני בקר (בר גיא, 1998; Wiske, 1985). BRD נחקרת ומתועדת משנות ה-50 (Graham, 1953; Ryff and Glenn, 1957), אולם ממשיכה להיות הגורם המוביל בתמותה של עגלים צעירים (Lekeux, 1995). BRD הינה מחלה בעלת אטיולוגיה רב-גורמית (פיסיקלית, ביולוגית, כימית ופסיכולוגית, לחוד או בסנירגיזם), המאופיינת בשינוי תלוי-עקה ברגישות של דרכי הנשימה לפתוגנים וירליים וחיידקיים, אשר בנסיבות רגילות מאכלסים את מערכת הנשימה העליונה בעגל (Roth and Perino, 1998), אך אינם מסכנים אותו. הפתוגנים הללו משגשגים בחלקה התחתון של מערכת הנשימה תוך ניצול מצב העקה שמצויה בו מערכת החיסון (Muggli-Cockett et al., 1992; Roth and Perino, 1998), כתוצאה מגמילה ו/או העברה, ערבוב קבוצות, שונות גיל בחצר הגידול, גורמי אקלים, גזים ואבק באוויר ועוד (Galyean et al., 1999). דיווחים שונים מלמדים כי העקה הנגרמת כתוצאה מההעברה גורמת לשינוי בתפקוד מערכת החיסון (Blecha et al., 1984; Murata et al., 1987; Yagi et al., 2004; Gupta et al., 2006). מהות הנזק הפיסיולוגי של המחלה הוא בגרימת הדבקויות של קרומי הריאה, מה שמוליך לסתימה חלקית או מוחלטת של נאדיות הריאה ודרכי האוויר המובילים אליה, או במקרים קיצוניים יותר לאיבוד הלחץ התוך פלורלי השלילי (Intra-pleural pressure) ולפגיעה באוורור הריאתי (Germann and Stanfield, 2002). הפגיעה בפונקציונאלית של הריאה והשלכותיה על המטבוליזם, כמו גם הפגיעה בתיאבון של העגלים גוררות ירידה ניכרת ביצרנות. זאת, בתוספת להוצאות הטיפול במחלה מסבים למגדלים הפסדים שנתיים כבדים. ואכן, ההפסדים הכלכליים השנתיים הנגרמים בשל תמותה או תחלואה מ-BRD נאמדים בארה"ב במיליארד דולר. בישראל מתווסף הנזק של פגיעה ברמת הכשרות של הבקר, והפסדים שנתיים של כ-40 מיליון ₪ למגדלים. כשרות הבשר נקבעת בבית המטבחים ע"י אנליזה של סרכות (הדבקויות הריאה). באופן זה, עגל ללא סרכות ריאה יסווג כחלק (glatt), עגל עם סרכות הניתנות לפרימה ללא ניקוב הריאה יסווג ככשר, ועגל עם סרכות שפרימתן יוצרת נקבים בריאה יסווג כטרף. אינדיבידואלים בני אותו גיל ובתנאי גידול זהים נבדלים מאוד באם הם יפתחו את המחלה (Cobb and Steptoe, 1996), ובחומרת הסימפטומים הקליניים שלה במידה ופיתחו את המחלה (Aich et al., 2007).

מטרות המחקר

המטרה המרכזית של הצעת המחקר הנוכחית היא להעמיק את ההבנה שלנו לגבי הגורמים לשונות ברגישות לתחלואה כדי להקטין תחלואה ב BRD ולהגביר את יצרנות הבשר וכשרותו. מטרות המחקר הספציפיות יותר הן לבחון האם בשיטות ביוכימיות ו/או התנהגותיות ניתן לנבא רגישות עתידית ל BRD, כחלק מהיררכיה הקושרת מזג ותגובה לעקה.

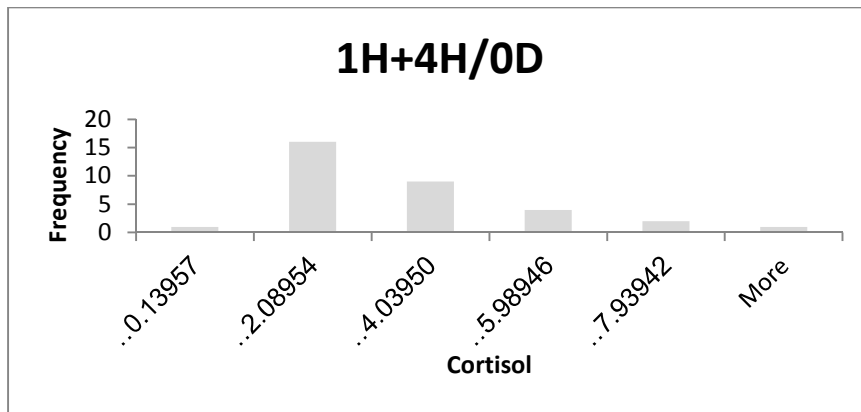
שיטות

34 עגלי הולשטיין זכרים השתתפו במהלך שנת המחקר החולפת. ספיגה פסיבית של נוגדנים הוערכה מתוך מדידה ישירה שלהם בדם בגיל ממוצע של חמישה ימים, לאחר שבניסוי מקדים נבדק ריכוז הנוגדנים בדם, מגיל יום עד גיל עשרה ימים. אנליזה זאת היוותה אינדיקציה לכך שהתגובה החיסונית בעקבות ההעברה לא נבעה מהשונות ברמת האימונוגלובולינים בדם. העגלים הועברו מרפת יגור, בגיל ממוצע של שבעה ימים, ליונקיה בנוה יער, בשמונה אירועי העברה שונים. ההעברה שמשה כאירוע הבוחן לעקה. עם הגעתם ליונקיה הוגמעו העגלים בתחליף חלב (קופולק) שניתן דרך המינקת האוטומטית, ע"פ משטר הזנה אינטראקטיבי ממוחשב. מזון גס ומים היו זמינים באופן חופשי. לאחר גמילתם (גיל 60 יום) הועברו העגלים למפטמה עד לשיווקם לבית המטבחיים בגיל שנה. בבית המטבחיים נקבעה רמת הכשרות ע"פ הדרוג: חלק ("גלאט-כשר"), כשר או טרף. אנליזת הכשרות בבית המטבחיים מהווה אינדיקציה אמינה לאירועי תחלואה במחלות נשימה בגיל צעיר גם אם לא היו לכך סימנים קליניים. עד לשווק נבדקו התחלואה, צריכת המזון וקצב הגדילה. מעקב אחר מצב הבריאות של העגלים גובה ע"י הוטרנר של היחידה לבקר לבשר. דם נדגם מכל העגלים לפני העברתם (יגור) וכן שעה, 4-24 שעות לאחר הגעתם לנוה יער. הדם שימש לשלוש מטרות: א. בדיקת ריכוז קורטיזול בפלסמה (ע"י ערכת אליזה מסחרית). ב. בדיקת רמת העקה החמצונית אליה נחשפים העגלים בעקבות העברתם ממקומם. רמת העקה החמצונית נקבעה ע"י שימוש בסמן האקסוגני LT כמתואר ע"י Eitam וחבריו (2010). ג. בדיקת כושר החיזור של הפלסמה, בשיטת FRAP. ד. בדיקת רמת הביטוי של חלבוני עקה, ע"י RT-PCR. בשנת המחקר השנייה בקשנו לבחון את ההשערה כי מזג יכול להסביר חלק מהשונות בתגובה לעקה, ובעיקר, כי עגלים בעלי מזג "רגשני" (אגרסיבי) מועדים להגיב חזק יותר לעקה. הגישה לנושא זה הייתה חדשנית במהותה מאחר ועד כה לא תוארו עבודות בספרות המתארות קביעת מזג של עגלים בגיל כה צעיר. לפיכך, ניסינו להגדיר מזג על בסיס פרמטרים אובייקטיביים המתקבלים ממערכות חיישנים המותקנות ביונקיה בנוה יער. חיישנים אלה כללו את קצב יניקת החלב של העגלים, תדירות הביקורים שלהם במינקת בתגובה להורדת הקצאת החלב, שינוי בפעילות ובקצב הלב בתגובה לגמילה מחלב. בשלב זה של המחקר כללנו 52 עגלים (לא עבור כולם נצברו כל הפרמטרים).

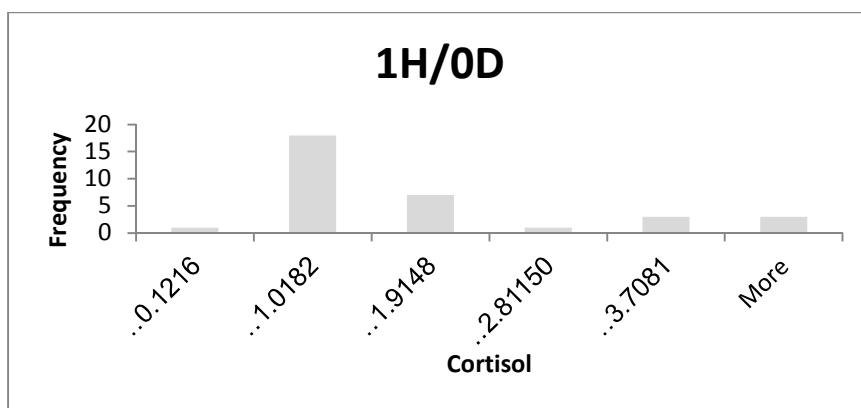
תוצאות ודין

קורטיזול הוא מדד כללי לעקה, ובהתחשב בניסיון קודם לפיו עגלים התפלגו לבעלי תגובה או חסרי תגובת קורטיזול בעקבות העברה מבית דגן לנוה יער, בקשנו לבחון האם התופעה חוזרת על עצמה. הממצאים מלמדים (איור 1) כי התפלגות ריכוז הקורטיזול בעקבות ההעברה מרפת יגור לנוה יער היתה נורמאלית, וכי לא היה מתאם בין ריכוז הקורטיזול בפלסמה לתחלואה עתידית של עגלים לאחר הגמילה (P=0.38).

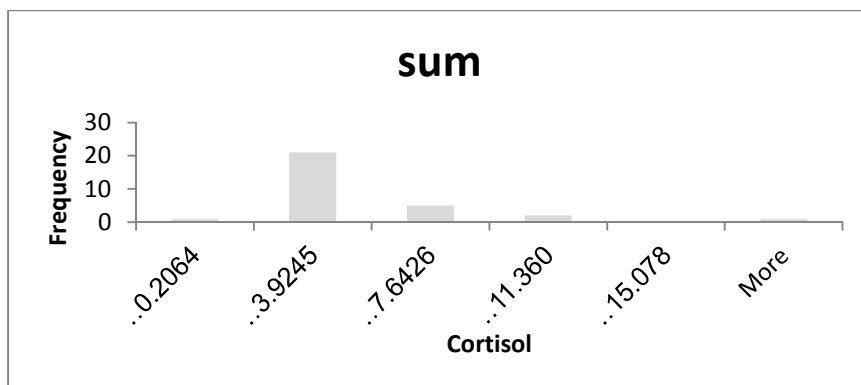
א.



ג.



ד.

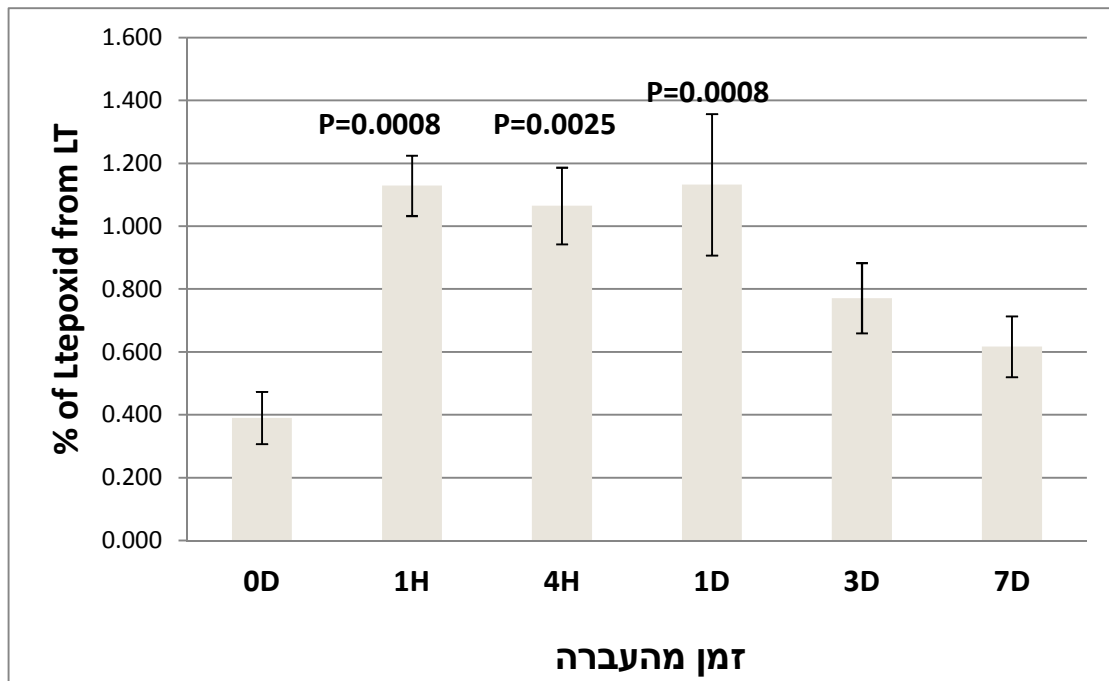


איור 1: התפלגות ערכי ריכוז הקורטיזול בדם של עגלים לאחר העברה מרפת יגור ליונקיה בנוה יער. שכיחויות הריכוזים מוצגות כיחס בערכים בין: 4 שעות אחרי העברה לערכים לפני ההעברה (א'), שעה אחרי העברה לערכים לפני ההעברה (ב'), היחס הכולל של סכום הערכים שעה, 4 ו 24 שעות לערכים לפני ההעברה (ג').

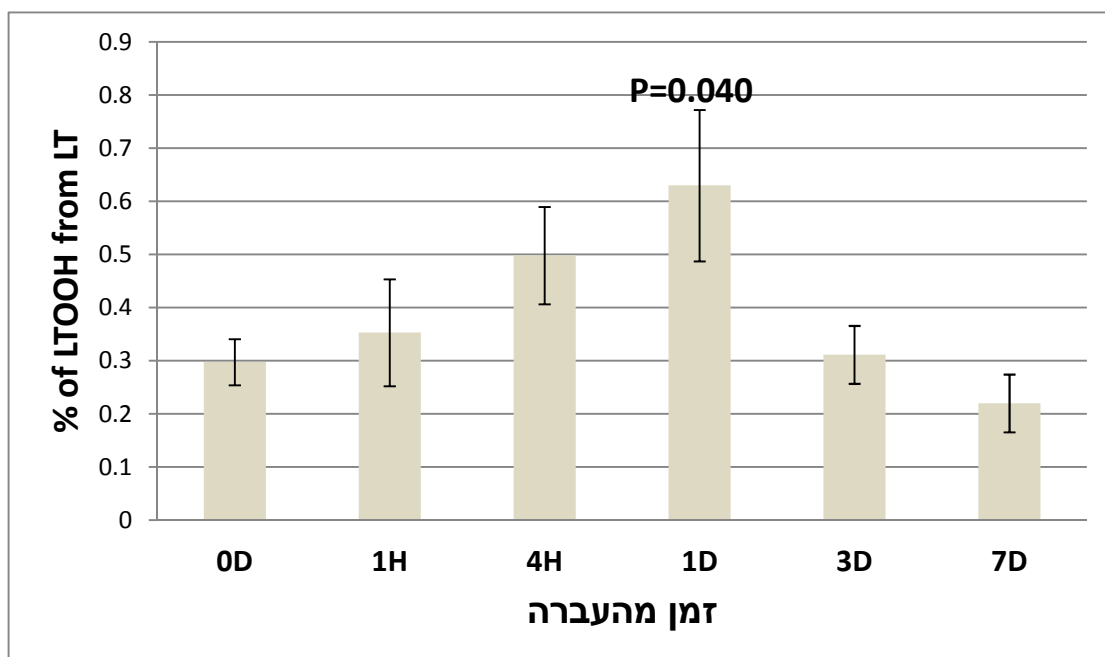
הסמן האקסוגני LT שימש לחיזוי העקה החמצונית המתפתחת עקב העברת עגלים ממקומם. הסמן בנוי משייר של חומצה אמינית (טירוזין) הקשור קובלנטית לשייר של חומצת שומן (לינולאית). חמצון הסמן ביחידות אלה מהווה אינדיקציה לחמצון של חלבונים ושומנים, בהתאמה. לא נצפה חמצון של חלבונים במערכת המחקר שלנו, אלא רק של שומנים. זאת ניכר מקבלת תוצרי החמצון LTepoxide ו LThydroperoxide.

באיור 2' ניתן לראות כי תוצר החמצון LTepoxide התקבל כבר שעה לאחר ההעברה ורמתו הייתה יותר מפי 2 בהשוואה לריכוז לפני ההעברה, ונשארה כך עד יום לאחר ההעברה, ואז החלה לדעוך אך לא חזרה לריכוז שהיה לפני ההעברה.

א:

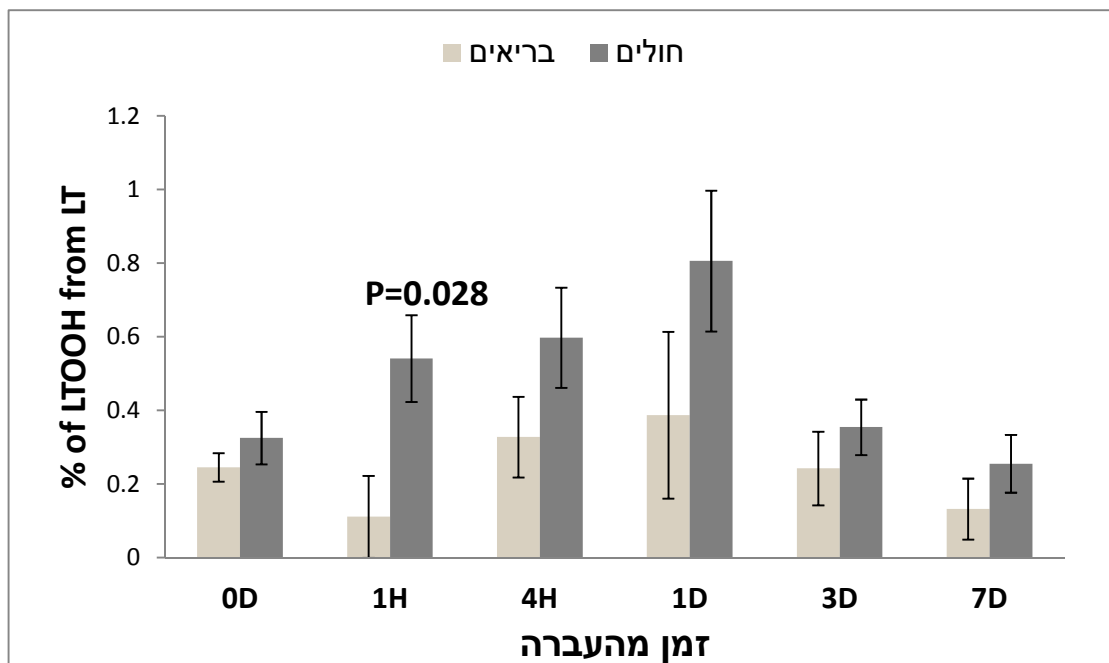
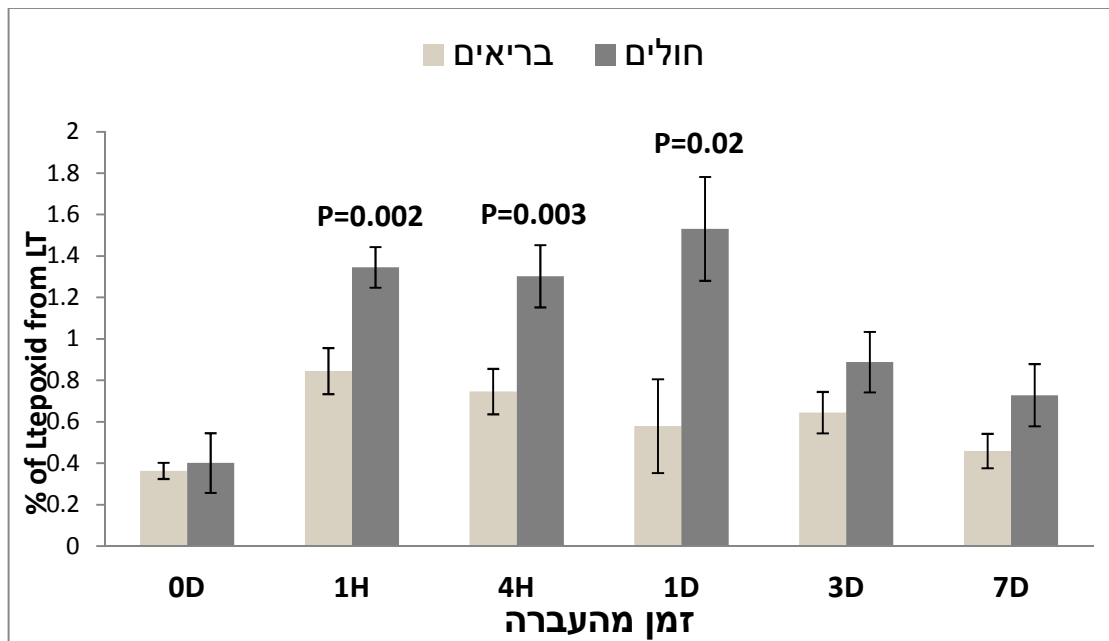


באיור 2' מוצג אחוז התוצר LThydroperoxide מהסמן הנטיבי LT. ניתן לראות כי עלייה מובהקת של תוצר חמצון זה מתקבלת רק כיום לאחר העברת העגלים ממקומם. יחד עם זאת, קצב דעיכת החמצון מהיר יותר משל ה LTeopoxide.



איור 2: ריכוז תוצרי החמצון LTepoxide (א') ו LThydroperoxide (ב') בדם של עגלים עקב העברתם ממקום לידתם. התוצאות מוצגות כאחוז מריכוז הסמן האקסוגני הנטיבי LT ומבוטאות כממוצעים \pm סטיות תקן.

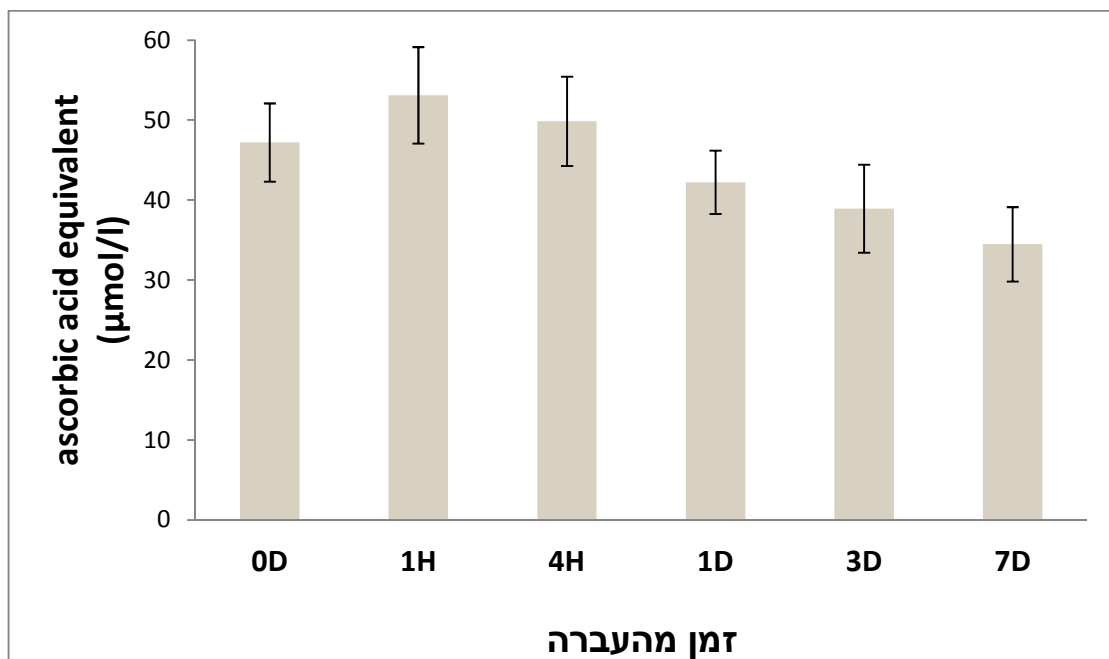
מספר מחקרים (כולל של הקבוצה שלנו) דווחו על התפתחות עקה חמצונית עקב העברת עגלים ממוקם. כדי לבחון האם לתוצאות המתוארות באיור 2 יכולת לנבא תחלואה במחלות נשימה בחנו קורלציות בין ריכוז תוצרי החמצון לפני ואחרי העברת העגלים ותחלואה במחלות נשימה בשלב מאוחר יותר. חשוב לציין כי אנליזת הסמן מיוחסת לעגלים בגיל שבוע-שבועיים, ועיקר התחלואה אירעה לאחר הגמילה, קרי, כחודשיים לאחר מכן. ניתן לראות באיור 3 כי ריכוז תוצרי החמצון של הסמן, LTepoxide (א') ו LThydroperoxide (ב') היה גבוה באופן מובהק בעגלים שחלו כחודשיים לאחר מועד הדיגום. תוצאות אלה מצויות בהתאמה לאלה המוצגות באיור 2, כלומר, במקרה של תוצר החמצון LTperoxide ניתן לנבא תחלואה מראש כבר שעה לאחר ההעברה, והמגמה נמשכת עד יום לאחר ההעברה. במקרה של תוצר החמצון LThydroperoxide, המובהקות באה לידי ביטוי רק שעה לאחר ההעברה.

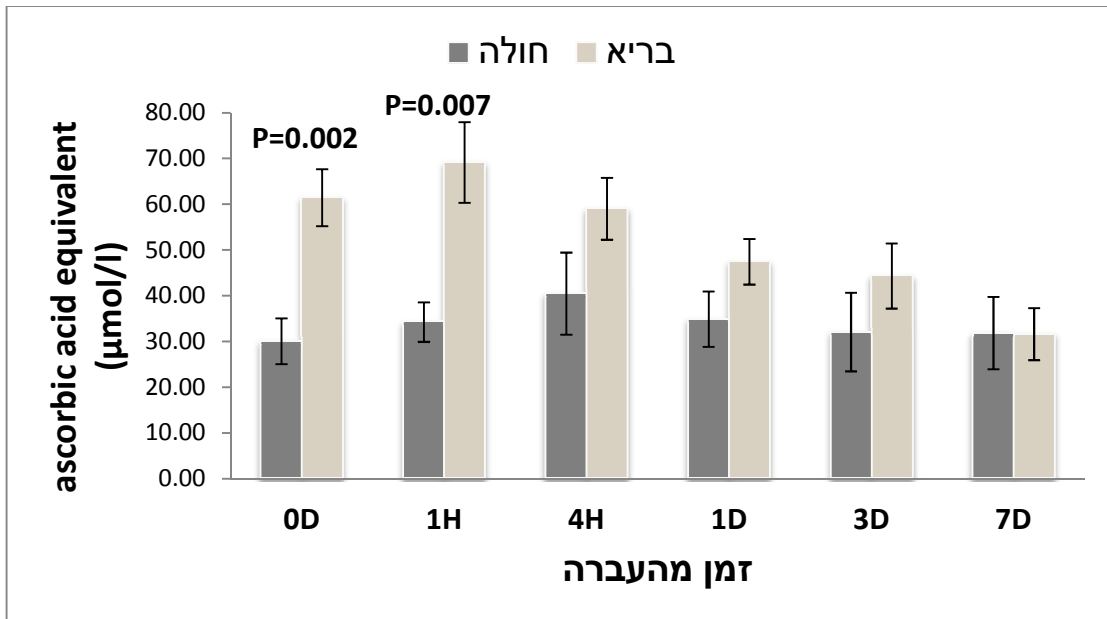


איור 3: מתאם בין ריכוז תוצרי החמצון LTepoxide (א) ו LThydroperoxide (ב') בדם של עגלים עקב העברתם ממקום לידתם לבין תחלואה עתידית במחלות נשימה. התוצאות מוצגות כאחוז מריכוז הסמן האקסוגני הנטיבי LT ומבוטאות כממוצעים \pm סטיות תקן.

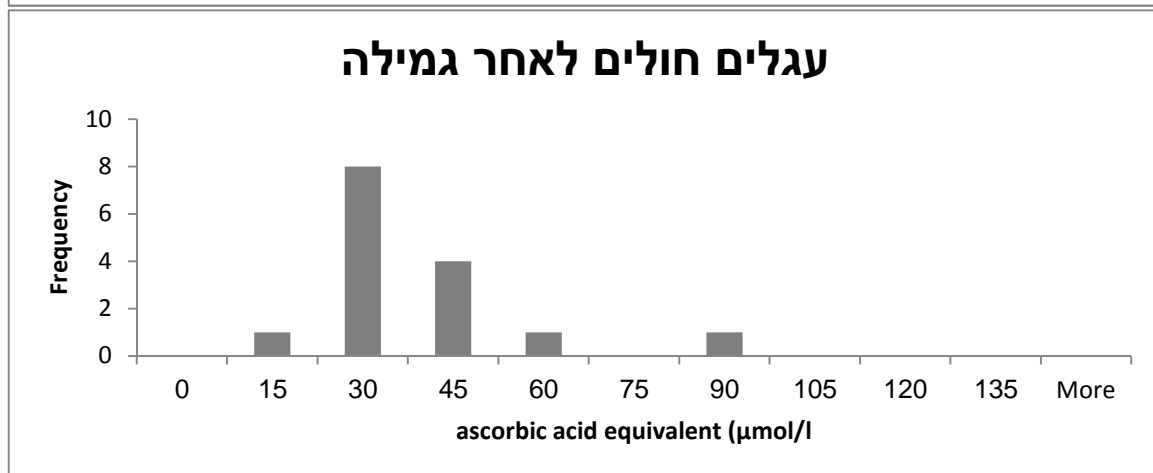
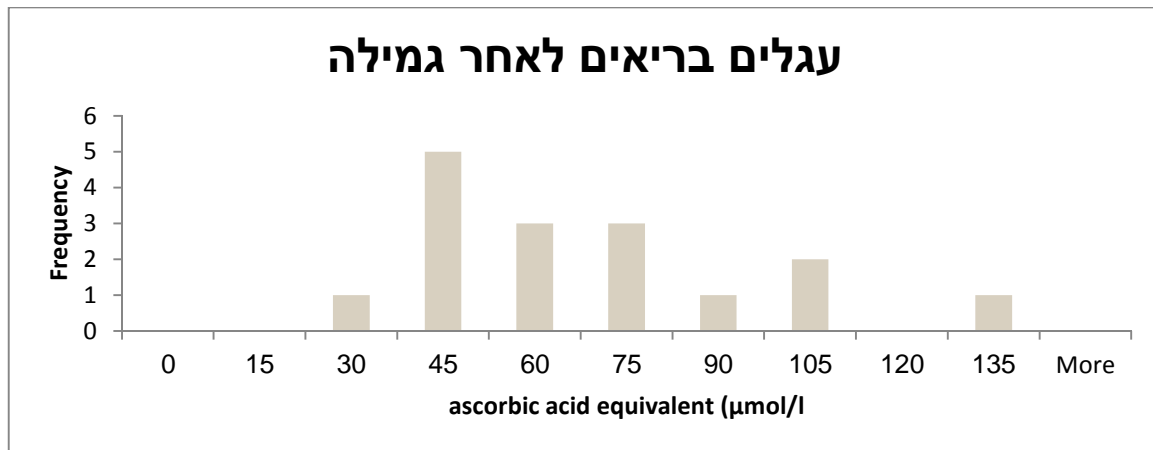
התפתחות עקה חמצונית קשורה בכושר החיזור של תאי ונוזלי הגוף, וככל שקיבולת החיזור גבוהה יותר הסיכוי להתפתחות עקה חמצונית נמוך יותר. מצבים פתופיסיולוגיים מצויים במתאם עם התפתחות של עקת חמצון, אם כסיבה או אם כמסובב. במצבים אלה כושר החיזור של תאי ונוזלי הגוף לא מספיק. הדם, בהיותו בקשר מידי ואינטנסיבי עם גורמים מחמצנים, עקב תפקידו כנשא של גזים, אך גם כמתווך של מטבוליטים ורעלים בין רקמות הגוף, מצויד במערכות הגנה מפני נזקי חמצון, הכוללים ויטמינים, אנזימים, חלבונים, פפטידים ומטבוליטים. כושר החיזור של הדם הוא תוצאה של ריכוזם ופעילותם. שיטה מקובלת לבדיקת כושר החיזור של הפלסמה נקראת FRAP. עשינו שימוש בשיטה זאת כדי לבחון הבדלים בין אינדיבידואלים ואת הקשר להתפתחות BRD בשלב מאוחר יותר. התוצאות מובאות באיור 4. ניתן לראות כי באופן ממוצע, כושר החיזור של הפלסמה לא משתנה באופן מובהק לפני ואחרי העברת העגלים (א'). אולם, עוד טרם ההעברה, לעגלים שלא פתחו BRD לאחר הגמילה (כחודשיים לאחר הדיגום) כושר החיזור של הפלסמה גבוה יותר (ב'). כושר החיזור של הפלסמה תלוי, כאמור, בריכוזם ופעילותם של ויטמינים, אנזימים, חלבונים, פפטידים ומטבוליטים. ביניהם אלבומין, ויטמין C וחומצת שתן מצויים בריכוזים ניכרים בפלסמה. התוצאות המוצגות באיור 4 רומזות כי הרכב הפלסמה נבדל בין עגלים שונים בהקשר למולקולות הנ"ל. מאחר ואיכות המזון הניתנת לעגלים שונים במשק נתון (ובעיקר קולוסטרום) אמורה להיות דומה, לא מין הנמנע כי הבדלים אלה מייצגים שונות גנטית. יחד עם זאת, אם כושר החמצון של הפלסמה הוא מבחן המנבא תחלואת דרכי הנשימה בגיל מתקדם, ניתן על בסיסו לתת תרפיה נוגדת חמצון לעגלים שערך הסף שלהם בגיל מספר ימים, לפני ההעברה, קטן מ $40\mu\text{M}$ ascorbic acid equivalent (איור 5).

א.



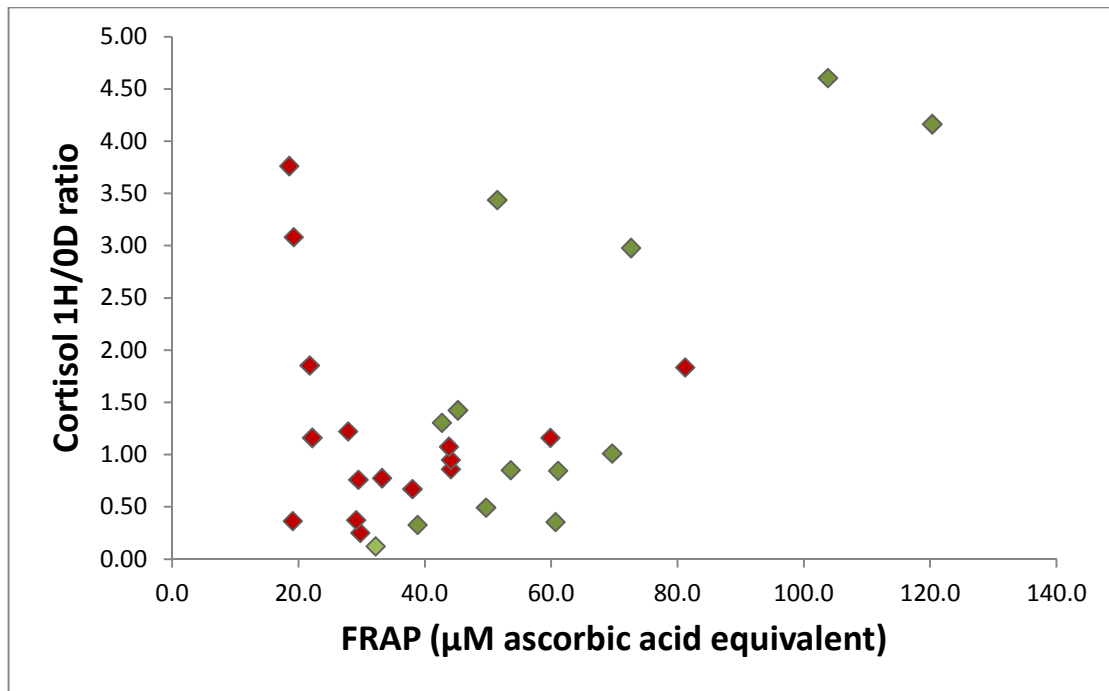


איור 4: כושר החיזור של הפלסמה בעגלים לפני ואחרי העברתם ממקומם (א'), וכחזאי של התפתחות עתידית של מחלות נשימה (ב'). התוצאות מוצגות כממוצעים ± סטיות תקן.



איור 5: התפלגות ערכי FRAP של עגלים בהתייחס להתפתחות BRD לאחר גמילה. ערכי השיא של עגלים בריאים וחולים היו 45 ו 30 µM ascorbic acid equivalent, בהתאמה.

באיור 6 מתואר הקשר בין כושר החיזור של הפלסמה לפני ההעברה לשינוי בריכוז הקורטיזול שעה לאחר העברת עגלים ממקומם. לא נמצא קשר בין שני המשתנים על סך כל העגלים הבריאים והחולים, אולם, אם עושים שתי משוואות רגרסיה, אחת עבור הבריאים ואחת עבור החולים, רואים שרק אצל הבריאים המשוואה מובהקת אבל לא אצל החולים. כלומר, התלות בין שני המשתנים קיימת רק בבריאים. יש בכך כדי לומר שעגלים בריאים וחולים מתנהגים אחרת בהתייחס למשתנים הנ"ל. בעוד הקשר בין הפרמטרים בעגלים בריאים הוא לינארי ($R^2=0.61$, $Y=0.05X-1.2$), בעגלים חולים הקשר הוא 4-parametric. בעוד שקיים הבדל מובהק ברמת ה FRAP בין עגלים חולים לבריאים ($P<0.05$), אין הדבר כך כשמדובר בקורטיזול ($P=0.38$). משמעות הדבר היא כי לניטור כללי לעקה משמעות נמוכה יותר בחיזוי מוקדם של תחלואת נשימה בעגלים, וכי מדדים ספציפיים יותר דוגמת אלה המעריכים כושר חיזור מתאימים יותר.



איור 6: הקשר בין פוטנציאל החיזור של הפלסמה טרם העברה לשינוי בריכוז הקורטיזול בתגובה להעברת עגלים ממקומם בהתייחס לסטטוס הבריאותי שלהם. מעוינים ירוקים – עגלים בריאים לאחר גמילה. מעוינים אדומים – עגלים שחלו לאחר גמילה.

התכולה הכללית של IgG בסרום של עגלים מעידה על הגמעה וספיגה תקינות של קולוסטרם איכותי ביומיים הראשונים לחיי העגל. קיימות המלצות לגבי הריכוז הרצוי של נוגדנים בפלסמה טרם העברה. בהתבסס על קורלציה עם ריכוז החלבונים הכללי בסרום ערך הסף עומד על 5.5g/L. ריכוז הנוגדנים של עגלי הניסוי נע בין 4.42-7.44 g/L. בנינו משוואה הלוקחת בחשבון את גיל העגל בזמן הדיגום לפני ההעברה, ריכוז ה FRAP ביום הדיגום (שנמצא קריטי בניבוי תחלואה) ותכולה כללית של IgG ביום הדיגום, כגורמים המשפיעים על מספר אירועי התחלואה של העגלים לאחר הגמילה:

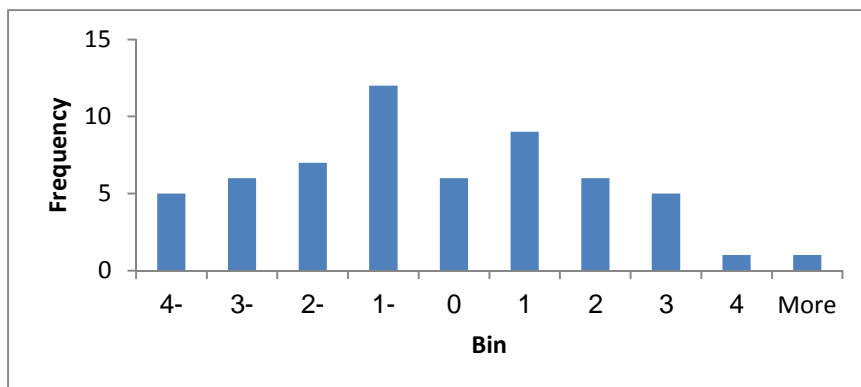
$$\text{Disease incidence} = -0.052 \text{ Age} - 0.638 \text{ IgG} - 0.14 \text{ FRAP} + 5.527 \quad (P < 0.05)$$

למרות מובהקותה המשוואה מסבירה רק 24% מהשונות במקרי התחלואה, כאשר IgG הוא הגורם המובהק ביותר ($P=0.04$), FRAP נוטה למובהקות ($P=0.08$) וגיל הדיגום אינו מובהק ($P=0.61$). כ 75% מהשונות במקרי התחלואה מוסברים ע"י גורמים נוספים שלא נבדקו.

לסיכום, כפי שכבר דווח בהרחבה, התכולה הכללית של נוגדנים בסרום של עגלים טרם יציאתם לדרך היא משתנה קריטי הקובע את עתידם הבריאותי. יחד עם זאת, ניכר כי ניטור פוטנציאל החיזור של הפלסמה יכול לנבא תחלואה עתידית בעגלי הולשטיין. לכן, שילוב של קולוסטרם באיכות טובה עתיר בנוגדנים אך גם בנוגדי חמצון יכול לשפר את כושר ההתמודדות של עגלים עם תחלואה עתידית.

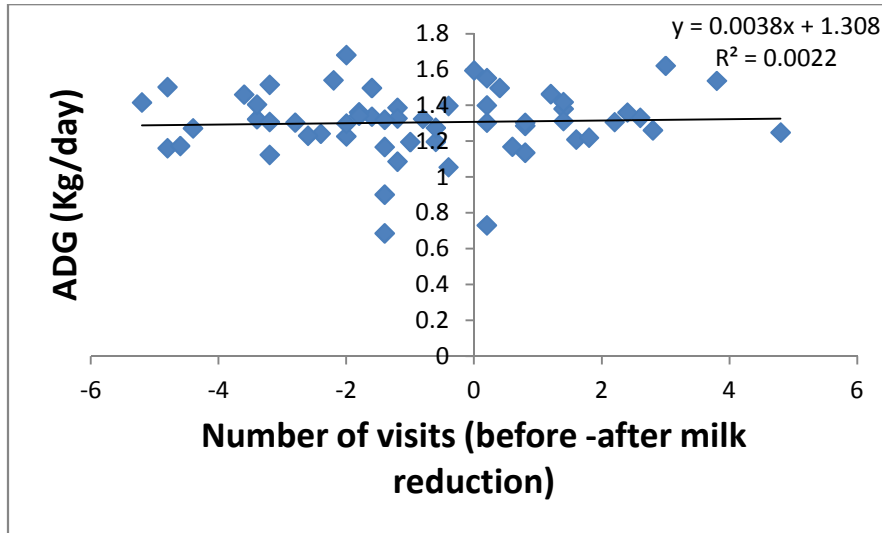
בשנת המחקר השנייה בקשנו לבחון את ההשערה כי מזג יכול להסביר חלק מהשונות בתגובה לעקה, ובעיקר, כי עגלים בעלי מזג "רגשני" (אגרסיבי) מועדים להגיב חזק יותר לעקה. הגישה לנושא זה הייתה חדשנית במהותה מאחר ועד כה לא תוארו עבודות בספרות המתארות קביעת מזג של עגלים בגיל כה צעיר. לפיכך, ניסינו להגדיר מזג על בסיס פרמטרים אובייקטיביים המתקבלים ממערכות חיישנים המותקנות ביונקיה בנוה יער. חיישנים אלה כללו את קצב יניקת החלב של העגלים, תדירות הביקורים שלהם במינקת בתגובה להורדת הקצאת החלב, שינוי בפעילות ובקצב הלב בתגובה לגמילה מחלב. בשלב זה של המחקר כללנו 52 עגלים (לא עבור כולם נצברו כל הפרמטרים).

באיור 7 ניתן לראות את התפלגות תדירות הביקורים של עגלים במינקת בתגובה להורדת הקצאת החלב מארבעה לשני ליטר. בכל ביקור במינקת מורשים העגלים לשותות עד ליטר אחד, בשתי מנות של חצי ליטר. מעבר לאפקט המטבולי שיש להורדת הקצאת החלב, קיים גם אפקט פסיכולוגי. לכן, אנו מניחים כי התגובה הדיפרנציאלית להורדת הקצאת החלב תבטא תגובת עקה בקרב חלק מהעגלים, ותשתקף בתגובה התנהגותית שונה, מאדישות לשינוי ועד "חוסר הסכמה" אתו. בעוד שהערכים המוצגים בציר Y מבטאים את השכיחות של כל קבוצת ביקורים, בציר X מוצג ההפרש בין מספר הביקורים אחרי הורדת ההקצאה לאלה שלפניה. באופן כללי, ניכר כי מדובר בהתפלגות בי-מודלית של התכונה, כלומר שני שיאים, האחד מתאר עגלים שתדירות הביקורים שלהם במינקת פחתה עם הורדת הקצאת החלב והשני – עגלים שתדירות הביקורים שלהם עלתה.



איור 7: תדירות הביקורים של עגלים יונקים במינקת האוטומטית בתגובה להורדת הקצאת החלב מארבעה לשני ליטר ליום. ניתן לראות שני טיפוסים עגלים, כאלה שתדירות הביקורים שלהם עולה (שיא 1) ואחרים שהתדירות יורדת (שיא 1-) בעקבות הורדת הקצאת החלב.

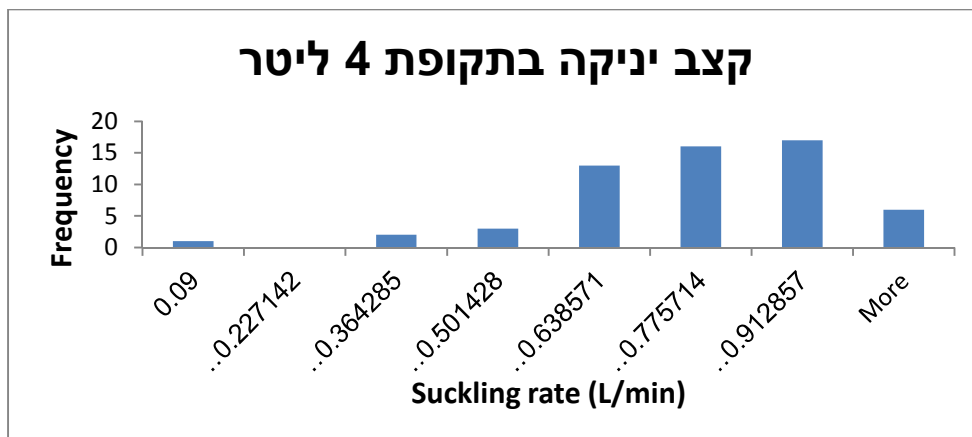
הגם שתדירות הביקורים בתגובה להורדת הקצאת החלב התפלגה לשיא שלילי וחיובי, לא נמצא מתאם בין נטיית העגל לשונות את תדירות הביקורים שלו במינקת לתוספת המשקל היומית הממוצעת שלו לחיים (איור 8). מכאן ניתן להניח כי לתגובה השונה לעקה המטבולית/פסיכולוגית המתוארת אין השפעה על מדדי יצור, הבאים לידי ביטוי בקצב הגדילה של העגלים. אולם, לא ניתן לגזור נחרצות מסקנה זאת מאחר ולא נבחנה כמות המזון שנצרכה באופן פרטני ע"י כל אחד מהעגלים.



איור 8: השפעת תדירות הביקורים של עגלים יונקים בתגובה להורדת הקצאת החלב מארבעה לשני ליטר על תוספת המשקל היומית הממוצעת (ADG) לכל תקופת החיים.

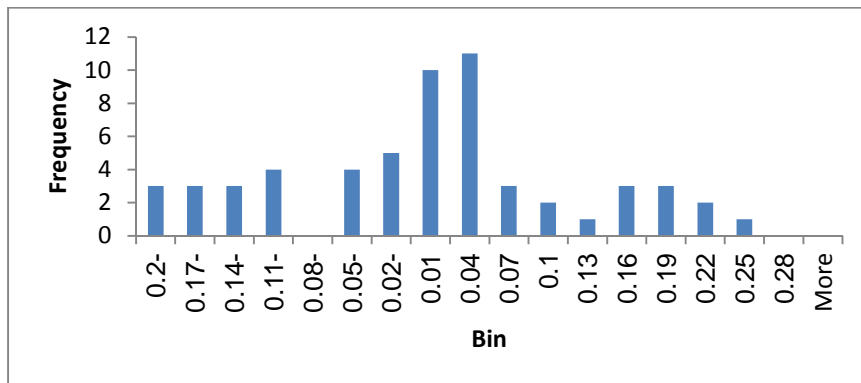
בדומה למתואר לעיל, לא נמצא מתאם בין השינוי בתדירות הביקורים של עגלים במינקת לבין נטייתם לחלות במחלות נשימה (מבחן $P=0.19$, Bivariate, Fit Y by X). התוצאות הנ"ל מציעות כי לא ניתן להשתמש במבחן ההתנהגותי של שינוי תדירות הביקורים במינקת בתגובה להורדת הקצאת החלב כדי לנבא מדדים בריאותיים ויצרניים בעגלי הולשטיין.

באיור 9 ניתן לראות את התפלגות קצב היניקה הטבעי של עגלים במינקת. בשונה מתדירות הביקורים, ניכר כי התפלגות קצב היניקה היא נורמלית. גם במקרה זה, לא נמצא מתאם בין קצב היניקה הטבעי של עגלים במינקת לבין נטייתם לחלות במחלות נשימה (מבחן $P=0.61$, Bivariate, Fit Y by X).



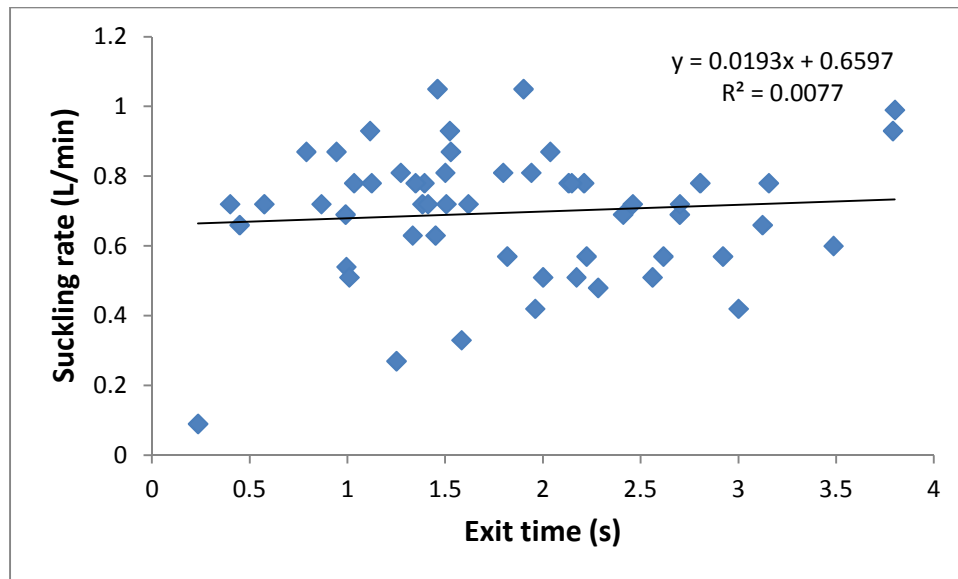
איור 9: התפלגות קצב היניקה הטבעי של עגלים במינקת האוטומטית.

כדי לבחון האם המרכיב ההתנהגותי/פיסיולוגי של קצב היניקה ניתן להשפעה על ידי עקה, בחנו את השינוי בקצב היניקה בעקבות הפחתת הקצאת החלב מארבעה לשני ליטר. התוצאות המוצגות באיור 10 מצביעות על התפלגות הנוטה לבי-מודלית. יחד עם זאת, המתאם בין השינוי בקצב היניקה העגלים, בתגובה להורדת הקצאת החלב מארבעה לשני ליטר, לבין נטייתם לחלות במחלות נשימה רק נטה למובהקות (מבחן $P=0.13$, Bivariate, Fit Y by X).



איור 10: תדירות קצב היניקה של עגלים במינקת האוטומטית בתגובה להורדת הקצאת החלב מארבעה לשני ליטר ליום. ניתן לראות שני טיפוסים עגלים, כאלה שקצב היניקה שלהם עולה (שיא 1) ואחרים שהתדירות יורדת (שיא 1) בעקבות הורדת הקצאת החלב.

מאחר והתכונות ההתנהגותיות הנ"ל לא נמצאו כבעלות יכולת לנבא תחלואה, בקשנו לבדוק האם הן מצויות במתאם עם פנוטים מקובל לקביעת טמפרמנט – מהירות היציאה מתא הטיפולים. כפי שעולה מאיור 11, לא ניתן להצביע על מתאם שכזה. מתוך המוצג לעיל ניכר כי לא ניתן להשתמש במשתנים התנהגותיים בתקופת הינקות, כמו קצב יניקה ותדירות ביקורים במינקת, כדי לנבא מדדים בריאותיים ויצרניים בעגלי הולשטיין.



איור 11: מתאם בין זמן היציאה מתא הטיפולים וקצב היניקה במינקת.

רשימת ספרות מצוטטת

אורי בר גיא (1998). מחלות בקר בישראל – היבטים קליניים, משקיים, כלכליים ומניעתם. הוצאת אקדמון, מהדורה שנייה.

Aich P, Jalal S, Czuba C, Schatte G, Herzog K, Olson DJH, Ross ARS, Potter AA, Babiuk LA, Griebel P (2007). Comparative approaches to the investigation of responses to stress and viral infection in cattle. *OMICS* 11(4): 413-434.

Anderson, MT., and Armstrong, SK. (2008). Norepinephrine mediates acquisition of transferrin-iron on *Bordetella brontiseptica*. *J. Bact.* 190: 3940-3947.

Babiuk LA, Griebel PJ (2005) Effect of stress on viral-bacterial synergy in bovine respiratory disease: novel mechanisms to regulate inflammation. *Comp Funct Genom* 6: 244-250.

Blanco, M., I. CasasÃs and J. Palacio (2009). Effect of age at weaning on the physiological stress response and temperament of two beef cattle breeds. *Animal*, 3, pp 108-117

Blecha F, Boyles SL, Riley JG (1984) Shipping suppresses lymphocyte blastogenic responses in Angus and Brahman Angus feeder calves. *J Anim Sci* 59(3): 576-583

Buckham Sporer K.R., Burton J.L., Earley B., Crowe M.A. (2007). Transportation stress in young bulls alters expression of neutrophil genes important for the regulation of apoptosis, tissue remodeling, margination, and anti-bacterial function. *Vet. Immunol. Immunopath.* 118: 19-29.

Burdick, N., Carroll, J.A., Randel, R., Vann, R., Willard, S., Caldwell, L., Dailey, J.W., Hulbert, L.E., Welsh Jr., T. (2008). The influence of bovine temperament on rectal temperature and stress hormones in response to transportation [abstract]. *Journal of Animal Science.* 86(E. Suppl. 2):349. (Abstract #374).

Chirase NK, Greene LW, Purdy CW, Loan RW, Auvermann BW, Parker DB,

Walborg EF Jr, Stevenson DE, Xu Y, Klaunig JE (2004). Effect of transport stress on respiratory disease, serum antioxidant status, and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle. *Am J Vet Res* 65: 860-864.

Chirase NK, Greene LW, Purdy CW, Loan RW, Briggs RE, McDowell LR (2001). Effect of environmental stressors on ADG, serum retinol and α -tocopherol concentrations, and incidence of bovine respiratory disease of feeder steers (abstr). *J Anim Sci* 79 (suppl 1): 188.

Cobb JM and Steptoe A (1996). Psychosocial stress and susceptibility to upper respiratory tract illness in an adult population sample. *Psychosom Med* 58: 404-412.

Cooke, R. F., J. D. Arthington, B. R. Austin, and J. V. Yelich. (2009). Effects of acclimation to handling on performance, reproductive, and physiological responses of Brahman-crossbred heifers. *J. Anim. Sci.* 87:3403-3412.

Cooke, R. (2010) Effects of temperament and animal handling on fertility. *Applied Reproductive Strategies Conference Proceedings August 5 & 6, Nashville, TN, pp. 255-263.*

Curley, K. O. Jr., J. C. Paschal, T. H. Welsh Jr., and R. D. Randel. (2006). Technical note: Exit velocity as a measure of cattle temperament is repeatable and associated with serum concentration of cortisol in Brahman bulls. *J. Anim. Sci.* 84: 3100-3103.

- Eitam H, Vaya J, Brosh A, Orlov A, Khatib S, Izhaki I and Shabtay A (2010). Differential stress responses among newly received calves: Variations in reductant capacity and Hsp gene expression. *Cell Stress & Chaperones*. 15: 865-876.
- Fell, L. R., I. G. Colditz, K. H. Walker, and D. L. Watson. (1999). Associations between temperament, performance and immune function in cattle entering a commercial feedlot. *Aust. J. Exp. Agric.* 39: 795-802.
- Freestone, P.P. et al. (1999) Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers. *FEMS Microbiol. Lett.* 172, 53–60.
- Freestone, PPE, Sandrini, M., Haigh RD, and Lyte, M. (2008). Microbial endocrinology: how stress influences infection. *Trends Micro.* 16: 55-64.
- Freestone, PPE and Lyte, M. (2010). Stress and Microbial Endocrinology: Prospects for Ruminant Nutrition. *Animal* 4:1248-1257.
- Galyean, M. L., Perino, L. J. and Duff, G. C. (1999). Interaction of cattle health/immunity and nutrition. *J. Anim. Sci.* 77: 1120–1134.
- Gauly, M, H. Mathiak, K. Hoffmann, M. Kraus, and G. Erhardt. (2001). Estimating genetic variability in temperamental traits in German Angus and Simmental cattle. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 74:109-119.
- Germann, W. J. and Stanfield, C. L. (2002). The respiratory system: Breathing mechanics, gas exchange and regulation of breathing. In: *Principles of human physiology*. Benjamin Cummings, San Francisco.
- Graham, W. R. (1953). The pathology of shipping fever in feedlot cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 123: 198–203.
- Gupta S, Earley B, Crowe MA (2007). Effect of 12-h road transportation on physiological, immunological, and haematological parameters in bulls housed at different space allowances. *Vet J* 173: 605-616.

- Inanami O, Shiga A, Okada K, Sato R, Miyake Y, Kuwabara M (1999). Lipid peroxides and antioxidants in serum of neonatal calves. *Am J Vet Res* 60: 452–457.
- King, DA, Schuele Pfeiffer CE, Randel RD, Welsh Jr TH, Oliphint RA, Baird BE, Curley Jr KO, Vann RC, Hale DS, Savell JW (2006) Influence of animal temperament and stress responsiveness on the carcass quality and beef tenderness of feedlot cattle *Meat Science* 74: 546–556
- Koolhaus, J.M. (2007). Coping style and immunity in animals: Making sense of individual variation. *Brain, Behavior and Immunity* 22:662-667
- Koolhaus, J.M., de Boer, S.F, Buwalda, B., van Reenen, K. (2007). Individual variation in coping with stress: A multidimensional approach of ultimate and proximate mechanisms. *Brain Behavior Evol* 70: 218-226.
- Koolhaus, J.M., Korte, S. M. De Boer, S. F., VanDer Vegt, B.J., Van Reenen, C.G. (1999). Coping styles in animals: current status in behavior and stress physiology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 23: 925-935.
- Lay, D. C., Jr., T. H. Friend, C. L. Bowers, K. K. Grissom, and O. C. Jenkins. (1992). A comparative physiological and behavioral study of freeze and hot-iron branding using dairy cows. *J. Anim. Sci.* 70: 1121-1125.
- Lekeux P, Hajer R, Breukink HJ (1984). Effect of somatic growth on pulmonary function values in healthy Friesian cattle. *Am J Vet Res* 45: 2003-2007.
- MacKenzie S, Ribas L, Pilarczyk M, Capdevila DM, Kadri S, et al. (2009) Screening for Coping Style Increases the Power of Gene Expression Studies. *PLoS ONE* 4(4): e5314.
- Muggli-Cockett, N. E., Cundiff, L. V. and Gregory, K. E. (1992). Genetic analysis of bovine respiratory disease in beef calves during the first year of life. *J. Anim. Sci.* 70: 2013-2019.

Mülleder, C., R. Palme, C. Menke, and S. Waiblinger. (2003). Individual differences in behavior and in adrenocortical activity in beef-suckler cows. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 84:167-183.

Murata, H., Takahashi, H. and Matsumoto, H. (1987). The effects of road transportation on peripheral blood lymphocyte subpopulations, lymphocyte blastogenesis and neutrophil function in calves. *Br. Vet. J.* 143: 166–174.

Quigley J (2001) Calf age, total Protein and FPT in Calves. Calf Notes #62

(<http://www.calfnotes.com>)

Reiche, E.M. et al. (2004) Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 5, 617–625.

Roth, J. A. and Perino, L. J. (1998). Immunology and prevention of infection in feedlot cattle. . *Clin. North America: Food Anim. Prac* 14(2): 233-255.

Ryff, J. F., Glenn, M. W. (1957). Possible evidence of a viral agent in shipping fever complex of cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 131: 469–470.

Stahringer, R. C., R. D. Randel, and D. A. Neuendorff. (1990). Effects of naloxone and animal temperament on serum luteinizing hormone and cortisol concentrations in seasonally anestrous Brahman heifers. *Theriogenology* 34: 393-406.

Wiske, S. E. (1985). Feedlot cattle pneumonias (Symposium on Bovine Respiratory Disease). *Vet. Clin. North America: Food Anim. Prac.* 1(2): 289-310.

Wittum TE, Woolen NE, Perino LJ, Littledike ET (1996). Relationship among treatment for respiratory tract disease, pulmonary lesions evident at slaughter, and rate of weight gain in feedlot cattle. *JAVMA* 209: 814-818.

Yagi Y, Shiono H, Chikayama Y, Ohnuma A, Nakamura I, Yayou K.-I (2004).

Transportation stress increases somatic cell counts in milk, and enhances the migration capacity of peripheral blood neutrophils of dairy cows. *Clin Pathol* 66(4): 381–387.

סיכום עם שאלות מנחות לדו"ח מסכם 14-372-362

1. מטרת המחקר תוך התייחסות לתוכנית העבודה

לבחון את ההשערה כי שונות בתגובה לעקה יכולה להסביר חלק מהשונות הפרטנית ברגישות לתחלואה ב BRD, ובעיקר, כי תגובה חזקה לעקה היא גורם סיבתי לרגישות ל BRD. לבחון כי משתנים התנהגותיים בתקופת הינקות יכולים לנבא רגישות עתידית ל BRD.

2. עיקרי הניסויים והתוצאות

א. התפלגות ריכוז הקורטיזול בעקבות ההעברה מרפת יגור לנוה יער הייתה נורמאלית, וכי לא היה מתאם בין ריכוז הקורטיזול בפלסמה לתחלואה עתידית של עגלים לאחר הגמילה ($P=0.38$).

ב. תוצר החמצון LTepoxide התקבל כבר שעה לאחר ההעברה ורמתו הייתה יותר מפי 2 בהשוואה לריכוז לפני ההעברה, ונשארה כך עד יום לאחר ההעברה, ואז החלה לדעוך אך לא חזרה לריכוז שהיה לפני ההעברה. אחוז התוצר LThydroperoxide מהסמן הנטיביי LT עלה באופן מובהק רק כיום לאחר העברת העגלים ממקומם. יחד עם זאת, קצב דעיכת החמצון מהיר יותר משל ה LTepoxide. ריכוז תוצרי החמצון של הסמן LTepoxide ו LThydroperoxide היה גבוה באופן מובהק בעגלים שחלו כחודשיים לאחר מועד הדיגום. כלומר, במקרה של תוצר החמצון LTperoxide ניתן לנבא תחלואה מראש כבר שעה לאחר ההעברה, והמגמה נמשכת עד יום לאחר ההעברה. במקרה של תוצר החמצון LThydroperoxide, המובהקות באה לידי ביטוי רק שעה לאחר ההעברה.

ג. כושר החיזור של הפלסמה לא משתנה באופן מובהק לפני ואחרי העברת העגלים. אולם, עוד טרם ההעברה, לעגלים שלא פתחו BRD לאחר הגמילה (כחודשיים לאחר הדיגום) כושר החיזור של הפלסמה גבוה יותר.

ד. קיימת תלות מובהקת בין קורטיזול לכושר החיזור של הפלסמה רק בעגלים בריאים. יש בכך כדי לומר שעגלים בריאים וחולים מתנהגים אחרת בהתייחס למשתנים הנ"ל. בעוד הקשר בין הפרמטרים בעגלים בריאים הוא לינארי ($R^2=0.61$, $Y=0.05X-1.2$), בעגלים חולים הקשר הוא 4-parametric. בעוד שקיים הבדל מובהק ברמת ה FRAP בין עגלים חולים לבריאים ($P<0.05$), אין הדבר כך כשמדובר בקורטיזול ($P=0.38$).

ה. בנינו משוואה הלוקחת בחשבון את גיל העגל בזמן הדיגום לפני ההעברה, ריכוז ה FRAP ביום הדיגום (שנמצא קריטי בניבוי תחלואה) ותכולה כללית של IgG ביום הדיגום, כגורמים המשפיעים על מספר אירועי התחלואה של העגלים לאחר הגמילה:

$$\text{Disease incidence} = -0.052 \text{ Age} - 0.638 \text{ IgG} - 0.14 \text{ FRAP} + 5.527 \quad (P<0.05)$$

למרות מובהקותה המשוואה מסבירה רק 24% מהשונות במקרי התחלואה, כאשר IgG הוא הגורם המובהק ביותר ($P=0.04$), FRAP נוטה למובהקות ($P=0.08$) וגיל הדיגום אינו מובהק ($P=0.61$).

כ 75% מהשונות במקרי התחלואה מוסברים ע"י גורמים נוספים שלא נבדקו.

1. לא קיים מתאם בין משתנים התנהגותיים בתקופת הינקות לזמן יציאה מתא הטיפולים (משתנה מקובל המוגדר בגיל 8 חודשים כמגדיר מזג).

2. לא קיים מתאם בין מדדי התנהגות בגיל הצעיר לבין הסיכון לפתח תחלואה עתידית.

3. מסקנות מדעיות וההשלכות לגבי יישום המחקר והמשכו. האם הושגו מטרות המחקר לתקופת הדוח?

מטרות המחקר לתקופת הדו"ח הושגו. על בסיס התוצאות ניתן לפתח כוון של תרפיה נוגדת חמצון לעגלים שערך הסף שלהם בגיל מספר ימים, לפני ההעברה, קטן מ $40\mu\text{M}$ ascorbic acid equivalent

4. בעיות שנתרו לפתרון ו/או שינויים (טכנולוגיים, שיווקיים ואחרים) שחלו במהלך העבודה; התייחסות המשך המחקר לגביהן, האם יושגו מטרות המחקר בתקופה שנתרה לביצוע תוכנית המחקר?

א. לבחון יותר גורמים ניבויים שיסבירו את השונות בתחלואה.

ב. לבחון משתנים נוספים הקשורים לטמפרמנט והשפעתם האפשרית על ביצועי מערכת החיסון.

ג. בחינת השונות הגנטית בין עגלים בריאים וחולים – לא יעד של המחקר הנוכחי.

5. הפצת הידע שנוצר בתקופת הדו"ח: פרסומים בכתב - ציטט ביבליוגרפי כמקובל ב פרסום מאמר מדעי; פטנטים - יש לציין שם ומס' פטנט; הרצאות וימי עיון - יש לפרט מקום, תאריך, ציטוט ביבליוגרפי של התקציר כמקובל ב פרסום מאמר מדעי תוצאות המחקר נמצאות בעריכה כחלק ממאמר שנכתב בנושא.

6. פרסום הדוח: אני ממליץ לפרסם את הדוח: (סמן אחת מהאופציות)

רק בספריות

ללא הגבלה (בספריות ובאינטרנט)

חסוי – לא לפרסום מצורף מכתב הסבר לחומר הקשיח

יש כאן פוטנציאל לפטנט.

האם בכוונתך להגיש תוכנית המשך בתום תקופת ה מחקר הנוכחי ?

* יש לענות על שאלה זו רק בדוח שנה ראשונה במחקר שאושר לשנתיים , או בדוח שנה שנייה במחקר לשלוש שנים